

مروری بر تأثیر مصرف داروهای گروه بیفسفونات بر نکروز فکین

دکتر فرزانه اشرفی^۱، دکتر پریچهر غلیانی^۲، دکتر فریمه سرداری^{۳*}، دکتر زهرا صابری^۳،
دکتر افشین طهماسبی^۴

اهداف آموزشی:

۱. آشنایی با گروه دارویی بیفسفونات.
۲. آگاهی از عوارض مصرف بیفسفونات‌ها.
۳. بررسی راهکارهای لازم جهت پیشگیری از بروز عوارض ناشی از آن‌ها.
۴. آشنایی با نحوه درمان استئونکروز ناشی از بیفسفونات.
۵. مقایسه استئونکروز ناشی از بیفسفونات با استئورادیونکروز ناشی از رادیوتراپی.

* دستیار تخصصی، گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
(مؤلف مسؤول)
drsardari_farimah@yahoo.com

چکیده

مقدمه: بیفسفونات‌ها گروه دارویی هستند که در کنترل تومورهای متاستاتیک استخوان و درمان استئوپروز استفاده می‌شوند. استئونکروز فکین یکی از عوارض جانبی آن‌ها می‌باشد که کنترل آن دشوار است. هدف از نگارش پژوهش حاضر بررسی مقالات منتشر شده در زمینه اثر این داروها بر روی فکین و بررسی روش‌های پیشگیری و کنترل عوارض آن در مقایسه با عوارض رادیوتراپی می‌باشد.

۱: استادیار، گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲: دانشیار، گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت دانشکده دندان پزشکی و عضو مرکز تحقیقات دندان پزشکی ترابی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

شرح مقاله: جستجو با استفاده از کلید واژه‌های بیفسفونات، استئونکروز، استئورادیونکروز و فک در Pubmed و Medline بین سال‌های ۲۰۱۰-۱۹۸۰ صورت گرفت. از تعداد ۱۶۰ مقاله استخراج شده ۴۴ مقاله به صورت گزارش مورد بود.

۳: دستیار تخصصی، گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

یافته‌ها: استئونکروز فک به عنوان عارضه جانبی مصرف بیفسفونات‌ها به خصوص به صورت داخل عروقی می‌باشد که علائم بالینی و روش‌های پیشگیرانه و درمانی مشابه استئورادیونکروز دارد. مصرف خوراکی این دارو کنتراژندیکاسیون مطلق در اعمال دندان پزشکی محسوب نمی‌شود.

۴: استادیار، گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نتیجه‌گیری: بهترین اقدام جهت درمان نکروز فکین، پیشگیری از وقوع آن است. میزان بروز استئونکروز در ۶ ماه اول پس از شروع درمان با بیفسفونات‌ها کم است. استفاده از دهان‌شویه کلرگزیدین در این افراد می‌تواند مفید باشد.

این مقاله در تاریخ ۹۰/۱/۲۸ به دفتر مجله رسیده، در تاریخ ۹۰/۵/۱۸ اصلاح شده و در تاریخ ۹۰/۷/۱۹ تأیید گردیده است.

کلید واژه‌ها: بیفسفونات، استئونکروز، استئورادیونکروز، فک.

مجله دانشکده دندان پزشکی اصفهان
۱۳۹۰: (۴) ۷ تا ۴۴۴

مقدمه

گروه دارویی بیفسفونات‌ها مهارکننده قوی استئوکلاست‌ها می‌باشند که برای درمان استئوپروز، هیپرکلسیمی ناشی از بدخیمی‌ها، درمان متاستازهای استخوانی سرچشمه گرفته از تومورهایی مانند سرطان پستان، ریه، پروستات و ضایعات لیتیک ناشی از مولتیپل میلوما به کار گرفته می‌شوند [۱].

گاهی پزشکان این گروه دارویی را به صورت خوراکی برای درمان بیماری پازت و یا استئوزنزیس ایمپرکتا نیز به کار می‌برند [۲].

یکی از عوارض مهم مصرف این داروها به صورت داخل عروقی استئونکروز استخوان فکین می‌باشد. اگرچه در مصرف خوراکی این داروها نیز این عارضه روی می‌دهد، اما میزان بروز آن بسیار کمتر از نوع داخل عروقی آن‌ها است [۳].

اگرچه مشخص نشده است که بیفسفونات‌ها میزان بقا را در بیماران سرطانی افزایش می‌دهند اما به طور قطع می‌توانند اثر مهمی بر کیفیت زندگی افراد مبتلا به بدخیمی‌های پیشرفته با متاستازهای استخوانی داشته باشند. قبل از سال ۲۰۰۱ پامیدرونات (Aredia) تنها داروی وریدی بود که در آمریکا استفاده می‌شد. اما در سال ۲۰۰۷ داروی دیگری از این خانواده به نام زولدرونیک اسید (Zometa) توسط FDA تأیید شد [۴].

نظریه ایجاد استئونکروز فک به دنبال مصرف بیفسفونات‌ها ممکن است تنها بر اساس گزارش‌های منتشر شده در این زمینه بیان شده باشد [۵]. اگرچه ارتباط علت و معلولی در این رابطه ثابت نشده است، اما مطالعات تجربی و اپیدمیولوژیکی یک ارتباط قوی بین مصرف ماهیانه بیفسفونات‌های تزریقی و استئونکروز فکین نشان می‌دهند.

اثبات رابطه علت و معلولی در مورد مصرف خوراکی این دارو، از نوع تزریقی مشکل‌تر است [۵].

در بیماران مصرف کننده خوراکی این دارو، میزان وقوع استئونکروز فکین بسته به مدت زمان استفاده از این دارو متفاوت است [۶].

اطلاعات به دست آمده حاکی از آن است که وقوع استئونکروز فکین به دنبال مصرف بیفسفونات‌ها (Bone Related Osteonecrosis of Jaw: BRONJ) مشابه استئورادیونکروز به دنبال رادیوتراپی، در مندیبل شایع‌تر از

ماکزایلا است (حدود ۲ برابر)؛ همین طور در مناطقی که مخاطی نازک بر روی برجستگی‌های استخوانی قرار دارد، مانند اگزوستوزها و ریح میلوهیوئید نیز بیشتر دیده می‌شود [۷].

بیمارانی که بیفسفونات را به صورت تزریقی دریافت کرده‌اند اگر سابقه‌ای از بیماری‌های التهابی دندانی مانند آبسه یا بیماری پریودنتال داشته باشند در معرض خطر بیشتری برای بروز استئونکروز فکین قرار دارند (حدود ۷ برابر) [۸].

جراحان فک و صورت، اولین بار گزارشی در رابطه با بیماران مصرف کننده بیفسفونات‌ها منتشر کردند که در ناحیه فک آن‌ها استخوان‌های باز و اکسپوز شده بهبود نمی‌یافت [۹]. بعد از آن گزارشی از چندین مورد و همچنین نتایج چندین بررسی منتشر شد [۱۰، ۵، ۱].

مطالعه‌ای در اروپا میزان بروز استئونکروز فک را در ۱۹۴ بیمار با سرطان پستان و مولتیپل میلوما که با بیفسفونات‌ها درمان شده بودند ۴/۶ درصد گزارش کرد [۱۱].

در یک مطالعه آینده‌نگر مورد-شاهدی که توسط Black و همکاران [۱۲] انجام شد زولدرونیک اسید به صورت داخل عروقی تنها یک‌بار در سال برای درمان پوکی استخوان تجویز شد. در این مطالعه تنها دو مورد استئونکروز گزارش شد که یکی از آن‌ها در گروه شاهد (مصرف Placebo) و دیگری در گروه درمان شده با زولدرونیک اسید بود. نتایج این مطالعه نشان داد که با مصرف زولدرونیک اسید با این روش، میزان بروز استئونکروز کم خواهد بود [۱۲].

در مطالعه‌ای که توسط Hoff و همکاران [۱۳] انجام شد، در بیمارانی که بیفسفونات‌ها را به صورت داخل عروقی مصرف کرده بودند و هم‌زمان تحت اعمال دندان‌پزشکی نیز قرار داشتند میزان بروز استئونکروز فکین ۲۱-۵ برابر افراد مصرف کننده این دارو بدون مداخلات دندان‌پزشکی بود.

بر اساس گزارش منتشر شده از کارخانه سازنده آلدرونیت، بروز BRONJ، ۰/۷ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفری که سالانه با این گروه دارویی درمان می‌شوند در سال ۲۰۰۶ تخمین زده شد [۱۴].

اما در بررسی Durie و همکاران که حاصل بررسی گزارش موردها، مطالعات کوهورت و موردی شاهدی تا آن زمان بود، بروز BRONJ از ۰/۸ تا ۱۲ درصد اعلام شد [۱۵].

در گزارشی Saussez و همکاران [۱۶] بیان کردند که درمان

به ماده معدنی اکسیژن شده در نواحی تحلیل باند شده و بنابراین غلظت آن‌ها در لاکوناها تحلیل رفته افزایش می‌یابد. مکانیسم دقیق این ترکیبات مشخص نیست؛ اما در نهایت بر روی تغییر و تبدیل (Turnover) استخوان‌ها تأثیر می‌گذارند [۱۸].

در هنگام تحلیل، سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد در اطراف ماتریکس آزاد می‌شوند که این عمل برای بلوغ و تشکیل استخوان جدید الزامی است. اما مهار استئوکلاست‌ها از این پدیده جلوگیری می‌کند [۱۹].

از طرفی بیفسفونات‌ها خاصیت ضد رگ‌زایی (Antiangiogenesis) دارند بنابراین می‌توانند منجر به نقص در خون‌رسانی بستر استخوان شوند که خود به عنوان عامل زمینه ساز در استئونکروز فکین مرتبط با بیفسفونات‌ها و BRONJ محسوب می‌گردد [۲۰].

Chiandussi و همکاران [۲۱] نشان دادند که همراهی داروهایی مانند تالیدومید (که خود خاصیت ضد رگ‌زایی دارد) با بیفسفونات‌ها ریسک استئونکروز فکین را به میزان زیادی افزایش می‌دهد. اما Estilo و همکاران [۲۲] در مطالعه خود این همراهی را تأیید نکرده‌اند.

مکانیسم عمل رادیوتراپی و ایجاد استئورادیونکروز:

رادیوتراپی اثرات زیان‌آورش را از طریق تولید رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌کند که منجر به مرگ سلول‌های در حال تقسیم می‌شوند. بیشترین تأثیر این رادیکال‌ها بر روی سلول‌هایی مانند سلول‌های مخاط دهان است که سرعت تقسیم زیادی دارند.

از طرفی در طی ترمیم بافت‌ها که سرعت تکثیر سلول‌های بازسازی کننده مانند فیبروبلاست‌ها، استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها افزایش می‌یابد، این سلول‌ها به میزان زیادی تحت تأثیر قرار می‌گیرند [۲۳].

در این میان صدمه به عروق انتهایی منجر به پرخونی ابتدایی شده که با دوره‌هایی از التهاب عروق انتهایی، ترومبوز و در نهایت انسداد عروق دنبال می‌شود. در نهایت این مسأله منجر به وقایعی شده که به صورت هیپوسولولاریتی، هیپوکسی و هیپوواسکولاریتی نمایان می‌گردد [۲۴]. استئونکروز جزء مشکلات تأخیری و در عین حال مهم‌ترین عارضه ناشی از

با زولدرونیک اسید ریسک بیشتری برای استئونکروز نسبت به پامیدرونیت دارد که این ممکن است به علت توانایی بیشتر در تخریب الیاف کلاژن تیپ I توسط زولدرونیک اسید باشد. امروزه پامیدرونیت و زولدرونیک اسید جزء رژیم‌های استاندارد برای بیمارانی با سرطان پستان و مولتیپل میلوما می‌باشند [۱۷]. بنابراین شناخت این داروها، آگاهی از عوارض آن‌ها، برخورد مناسب و کنترل به موقع در بیماران مصرف کننده این داروها که مبتلا به استئونکروز فکین بوده و یا در معرض خطر برای ایجاد آن می‌باشند امری ضروری و مهم می‌نماید.

هدف از نگارش این مقاله آشنایی با علائم بالینی، درمان و پیش‌گیری از استئونکروز فکین مرتبط با بیفسفونات‌ها در مقایسه با استئورادیونکروز و فراهم ساختن رهنمودهایی برای دندان‌پزشکان جهت درمان این عوارض می‌باشد.

مواد و روش‌ها

مقالات فراوانی در رابطه با تأثیر داروهای گروه بیفسفونات به خصوص نوع داخل وریدی آن‌ها بر استئونکروز فکین وجود دارد. این خود می‌تواند بیانگر گزارش‌های زیادی باشد که در این زمینه منتشر شده است که دندان‌پزشکان را بر آن می‌سازد بر اطلاعات خود در زمینه شناخت عوارض این گروه و کنترل مسایل ناشی از آن بیفزایند.

جستجو با استفاده از کلید واژه‌های بیفسفونات، استئونکروز، استئورادیونکروز، فکین در Medline بین سال‌های ۲۰۱۰ - ۱۹۸۰ صورت گرفت.

بعد از حذف مقالاتی که فقط دارای چکیده بودند و یا به زبان غیر انگلیسی نگاشته شده بودند و انتخاب مقالاتی که بیشتر به درمان‌های دندان‌پزشکی توجه داشتند، ۱۶۰ مقاله مورد بررسی قرار گرفت که از این تعداد ۴۴ مقاله به صورت گزارش مورد بود که مطالب آن‌ها در مقاله حاضر گنجانده شده است.

یافته‌ها

مکانیسم عمل بیفسفونات‌ها:

متاستازهای استخوانی منجر به افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها به علت تولید سیتوکین‌ها توسط سلول‌های تومورال می‌گردد؛ اما بیفسفونات‌ها سبب مهار عملکرد استئوکلاست‌ها می‌شوند. آن‌ها

در مرحله اولیه BRONJ، علایم رادیوگرافی مشاهده نمی‌شود اما شکایت از درد شدید به دلیل عفونت استخوان اکسپوز به محیط دهان وجود دارد [۳۲].

اغلب استئونکروز می‌تواند پیشرفت کرده و موجب اکسپوز ناحیه وسیع‌تری از استخوان و یا نقص استخوانی (Dehiscence) شود [۳۲].

گاهی بیماران از پاراستزی در نواحی از فکین شکایت می‌کنند که ممکن است در اثر فشار بر اعصاب محیطی رخ دهد [۳۱].

تظاهرات بالینی استئورادیونکروز:

تعریف استئورادیونکروز که عموماً پذیرفته شده است شامل وجود استخوان اکسپوز در ناحیه‌ای است که تحت تأثیر اشعه قرار گرفته و دوره ترمیم آن بیش از ۳ ماه طول کشیده است [۲۵].

بروز استئورادیونکروز در طی ۲ سال اول بعد از رادیوتراپی بیشتر مربوط به دوز بالای اشعه (۶۰ گری) و در طی سال‌های بعد ثانویه به تروما و وجود اختلال در ترمیم بافت‌ها می‌باشد [۳۳].

علایم شامل:

- ۱- درد
- ۲- تورم
- ۳- تریسموس
- ۴- استخوان اکسپوز به همراه زخم‌های بهبود نیافته (شکل ۱ و ۲)



شکل ۱. استخوان اکسپوز و عدم بهبودی زخم بعد از کشیدن دندان در اثر مصرف بیفسفونات‌ها [۳۲]

رادیوتراپی است که خطر بروز آن در تمام مدت زندگی بعد از رادیوتراپی وجود دارد [۲۵].

تظاهرات بالینی:

تظاهرات بالینی نکروز مرتبط با بیفسفونات‌ها:

ضایعات دهانی که بر اثر مصرف بیفسفونات‌ها بروز می‌کند در ظاهر شبیه به استئونکروزی است که در بیماران درمان شده با رادیوتراپی رخ می‌دهد.

در مخاط دهان زخم‌هایی با حاشیه نامنظم رخ می‌دهد که استخوان زیرین آن‌ها اکسپوز بوده و بسیار دردناک می‌باشند [۲۶]. این زخم‌ها به درمان‌های رایج همچون دبریدمان و آنتی‌بیوتیک‌تراپی به خوبی پاسخ نمی‌دهند [۲۷].

وجود زخم‌های دردناک در دهان و بد شدن وضعیت تغذیه‌ای به خاطر درد و ناراحتی ناشی از این ضایعات، ادامه درمان را در این بیماران دچار مشکل می‌کند.

در این بیماران استخوان‌های بستر فکین شکننده شده و توانایی پاسخ به فشارهایی مانند جویدن را که در طی فعالیت‌های روزانه بر آن‌ها وارد می‌شود ندارند [۲۸].

زمانی که عفونت ناشی از دندان‌ها در استخوان پخش شده یا بیمار مجبور به کشیدن دندان‌ها می‌شود اهمیت نیاز به کیفیت خوب استخوان جهت ترمیم و ریمودلینگ آن افزایش می‌یابد [۲۹].

شایع‌ترین شکایت در این بیماران تأخیر در ترمیم و یا در کل، عدم بهبود زخم‌های بافت سخت و نرم بعد از کشیدن دندان‌ها می‌باشد [۳۰].

انجمن جراحان فک و صورت آمریکا ۳ خصوصیت برای BRONJ تعریف کرده‌اند که از زمان انتشار اولیه آن تاکنون بدون تغییر مانده است که بر اساس آن می‌توان استئونکروز فکین مرتبط با بیفسفونات‌ها را از سایر شرایطی که آن‌ها نیز باعث تأخیر در ترمیم زخم می‌گردند افتراق داد [۳۱].

این خصوصیات شامل:

- مصرف بیفسفونات‌ها در حال حاضر یا سابقه مصرف آن.
- استخوان اکسپوز در ناحیه فک و صورت که برای بیش از ۸ هفته بدون ترمیم باقی مانده است.
- عدم وجود سابقه‌ای از رادیوتراپی فک، می‌باشند.



شکل ۴. شکستگی پاتولوژیک در نمای پانورامیک بعد از رادیوتراپی [۳۴]



شکل ۲. زخم بهبود نیافته بعد از رادیوتراپی [۳۴]



شکل ۵. فیستول دهانی- صورتی بعد از رادیوتراپی [۳۴]

در مورد تأثیر بیفسفونات‌ها بر ایمپلنت و ایجاد Osseointegration مطالب زیادی در دست نمی‌باشد [۳۵] اگرچه شکست در جایگذاری ایمپلنت در بیماران مبتلا به استئونکروز که دریافت کننده بیفسفونات خوراکی هستند گزارش شده است [۳۶].

عوامل خطر بروز استئورادیونکروز:

صدمه به استخوان می‌تواند در اثر ترومای مستقیم (همانند کشیدن دندان ۸۴ درصد، بیوپسی با جراحی بدخیمی مربوطه ۱۲ درصد، تحریک دنچر ۱ درصد) و یا در نتیجه نکروز بافت نرم پوشاننده رخ دهد [۳۴]. سایر عوامل خطر برای وقوع استئورادیونکروز، شامل حجم استخوان درگیر در میدان پرتو و حضور دندان در میدان اشعه می‌باشد که این مسأله شاید با تحریکات دندانی یا بیماری‌های پرودنتال مرتبط باشد [۳۷].

۵- شکستگی پاتولوژیک (شکل ۳ و ۴)

۶- مال اکلوژن

۷- ایجاد فیستول دهان- پوستی می‌باشد (شکل ۵)

در معاینات فیزیکی، از دست دادن فولیکول مو، تغییرات سطحی بر روی پوست (نازک شدن پوست) و تغییر در پیگمانتاسیون، یافته‌هایی هستند که به کلینیسین برای یافتن محل صدمه کمک می‌کنند [۳۴].

عوامل خطر:

عوامل خطر ناشی از مصرف بیفسفونات‌ها:

در جدول ۱ به مهم‌ترین عوامل خطر ساز این بیماری اشاره شده است.



شکل ۳. شکستگی پاتولوژیک بعد از رادیوتراپی [۳۴]

پیش‌گیری از وقوع نکروز ناشی از مصرف بیفسفونات‌ها:

در این بیماران به جهت مشکل بودن درمان BRONJ مهم‌ترین مسأله پیش‌گیری و جلوگیری از وقوع آن است به این دلیل توجه به نکات زیر ضروری است [۳۲].

۱- ویزیت بیماران قبل از شروع درمان با بیفسفونات‌ها توسط دندان‌پزشک برای کاهش میزان عفونت‌های دندانی و کنترل بهداشت دهانی و آموزش بیمار [۳۸].

۲- پی‌گیری بیمار هر ۳ تا ۶ ماه یک‌بار [۳۲].

۳- انجام اقدامات لازم جهت کاهش عمق پاکت‌های پرپودنتال و کم کردن التهاب مزمن.

استفاده از رادیوگرافی‌های پانورامیک و یا رادیوگرافی‌های کامل دهان در تشخیص پوسیدگی‌ها، بیماری‌های پرپودنتال و ارزیابی مولر سوم یا کشف تومورهای متاستاتیک به فکین مهم است [۳۲].

در این افراد کشیدن دندان‌ها باید قبل از شروع درمان با بیفسفونات‌ها صورت گیرد. و باید در طی دوره درمان از کشیدن دندان‌ها تا حد ممکن خودداری شود مگر این‌که دندان‌ها لقی درجه ۳ به بالا داشته باشند که در این صورت این فرایند باید با حداقل تروما انجام شده و مریض طی ماه اول به صورت هفتگی و سپس به طور ماهیانه معاینه شود تا از ترمیم کامل حفره دندانی اطمینان حاصل گردد. در صورت نیاز به مصرف آنتی‌بیوتیک جهت کاهش بروز عفونت موضعی، آموکسی‌سیلین به تنهایی و یا در ترکیب با کلیندامایسین به دلیل نفوذ خوب آن‌ها به استخوان و پوشش میکروبی وسیع مفید می‌باشد.

دندان‌ها با پوسیدگی زیاد ترجیحاً باید معالجه ریشه شده و گاهی به عنوان پایه اوردنچر آماده شوند. و روکش‌ها باید در لبه لثه خاتمه یابند.

نواحی تیز استخوان جهت کاهش تروماتیزه کردن بافت نرم باید صاف شوند. که این مسأله خصوصاً در ناحیه خلفی-زبانی مندیبل، اهمیت دارد.

در صورت وجود نشانه‌ای از قرمزی یا وجود فیستول برای درناژ چرک، تجویز آنتی‌بیوتیک جهت رفع مشکل ضروری است. استفاده از دهان‌شویه کلرهگزیدین جهت کاهش میزان باکتری‌ها مؤثر است.

استفاده از اپالاینس‌های وینیلی یا مسدود کننده‌ها ممکن است به پوشش استخوان باز کمک کرده و از وارد شدن تروما به بافت نرم جلوگیری کند، اما این اپالاینس‌ها نباید در هنگام جویدن استفاده شوند. عفونت‌های ادنتوژنیک باید به صورت وسیع با آنتی‌بیوتیک سیستمیک درمان گردند. در مطالعه Migliorati و همکاران اشاره شده که در طی ۶ ماه اول بعد از شروع درمان با بیفسفونات خطر کمتری برای وقوع استئونکروز وجود دارد [۳۲].

پیش‌گیری از وقوع استئورادیونکروز:

پیش‌گیری در این بیماران بسیار شبیه به بیماران مصرف کننده بیفسفونات‌ها می‌باشد و به سه مرحله تقسیم می‌گردد:

مرحله قبل از رادیوگرافی: بعد از تشخیص بدخیمی، بیماران باید به سرعت توسط تیم آموزش دیده بررسی شوند. این تیم باید شامل دندان‌پزشکی بوده که تجربه کافی در رابطه با بیماران مبتلا به سرطان دهان داشته باشد و اگر چنین فردی در دسترس نبود مریض باید ارجاع گردد.

گرفتن رادیوگرافی پری‌اپیکال برای هر دندان کاری ایده‌آل است؛ اما در غیر این صورت تهیه رادیوگرافی پانورامیک حداقل کاری است که در این بیماران جهت بررسی دندان‌های رویش نیافته و کشف ضایعات پاتولوژیک باید انجام شود. مهم است که بیماران جهت رعایت بهداشت دهانی به صورت دقیق آموزش ببینند. بیماران باید جهت استفاده از دهان‌شویه فلوراید و دهان‌شویه ضد میکروبی به صورت منظم تشویق شوند. در بیماران پرخطر لازم است که جهت درمان با دهان‌شویه فلوراید تری‌های مخصوص ساخته شود.

درمان و ارزیابی بیماران بی‌دندان ساده‌تر است؛ اما در این بیماران نیز تهیه رادیوگرافی پانورامیک برای بررسی دندان‌های نهفته و معاینه دنچر برای بررسی تطابق آن و اطمینان از وارد نشدن تروما به بافت نرم لازم است [۳۹].

در مورد فاصله بین کشیدن دندان‌ها و زمان شروع رادیوتراپی اختلاف نظرهایی وجود دارد با این حال زمان بین ۲ تا ۳ هفته قبل از شروع رادیوتراپی برای کسب اطمینان از ترمیم بافت‌ها توصیه شده است. این دندان‌ها باید با حداقل تروما به بافت‌های اطراف خارج شوند [۳۹]. Hao و همکاران [۴۰] اعتقاد دارند که

درمان ندارند و تنها باید آن‌ها را در مورد احتمال وجود BRONJ آگاه ساخت.

۲- مرحله ۰: بیماران بدون وجود استخوان نکروز همراه با علایمی از:

- ۱) دردهای مبهم در بدنه مندیبل که به مفصل گیجگاهی- فکی انتشار می‌یابد.
- ۲) درد سینوس‌ها
- ۳) مشکلات حسی مختلف
- ۴) لقی دندان‌ها بدون مشکل پرپودنتال واضح
- ۵) فیستول در ناحیه پری‌ایپیکال بدون نکروز پالپ
- ۶) از دست دادن استخوان آلونول و یا تحلیل آن بدون ارتباط با بیماری پرپودنتال
- ۷) ضخیم شدن لامینادورا و کاهش فضای PDL
- ۸) باریک شدن کانال دندان- تحتانی

این یافته‌های غیر اختصاصی، مشخصه مرحله ۰ هستند؛ اما ممکن است در بیمارانی که سابقه‌ای از درگیری مراحل ۱، ۲، ۳ نیز داشته‌اند و هم اکنون بهبود یافته‌اند ولی هیچ مدرکی دلیل بر وجود استخوان نکروز ندارند، نیز دیده شود.

در این مرحله درمان‌های علامتی محافظه‌کارانه برای حذف عوامل موضعی، مانند پوسیدگی‌ها و بیماری پرپودنتال انجام می‌شود.

درمان‌های سیستمیک ممکن است شامل استفاده از دارو برای کنترل دردهای مزمن و یا استفاده از آنتی‌بیوتیک برای رفع عفونت در موارد لزوم باشد.

مرحله ۱: وجود استخوان نکروز و اکسپوز، اما بیماران بدون علامت هستند و عفونت مشخصی وجود ندارد.

درمان این بیماران می‌تواند شامل استفاده از دهان‌شویه‌های ضد میکروبی مانند کلرهگزیدین ۰/۶ درصد بدون انجام هیچ فرایند جراحی باشد.

مرحله ۲: وجود استخوان نکروز در بیماران همراه با درد و علایمی از وجود عفونت

در این بیماران دهان‌شویه ضد میکروبی همراه با آنتی‌بیوتیک‌تراپی استفاده می‌شود. در این بیماران باید برای بررسی وجود اکتینومایکوز کشت انجام شود و در موارد عود آن باید از آنتی‌بیوتیک‌های طولانی مدت استفاده گردد یا برای آن‌ها

دندان‌های غیر قابل ترمیم باید قبل از شروع رادیوتراپی خارج شده و در رابطه با دندان‌هایی که پروگنوز مشکوک دارند باید با بیماران بحث و گفتگو شود.

در طول رادیوتراپی: در طی زمان رادیوتراپی بیماران دچار التهاب و خشکی دهان (Xerostomia) می‌شوند و به همین دلیل معاینه منظم آن‌ها توسط دندان‌پزشک جهت کاهش این عوارض مهم است [۴۱].

بعد از رادیوتراپی: بیماران باید جهت کشف پوسیدگی‌ها و یا صدمات مخاطی به صورت منظم بررسی شوند [۴۱]؛ چرا که استئورادیونکروز می‌تواند خود به خود نیز ایجاد شود اگرچه به طور معمول به دنبال تروما رخ می‌دهد. استئورادیونکروز خود به خودی زمانی که ترمیم نرمال استخوان به دنبال تروماهای فیزیولوژیک مختل شده و یا مقدار تغییرات تخریبی استخوان از میزان تولید نرمال استخوان تجاوز کند ایجاد می‌شود [۳۴].

درمان نکروز ناشی از مصرف بیفسونات‌ها:

درمان در این بیماران شامل کاهش درد بیمار، کنترل عفونت بافت نرم و سخت و پیش‌گیری از نکروز کامل استخوان می‌باشد [۱].

این بیماران نسبت به افراد مبتلا به استئومیلیت یا استئورادیونکروز به روش‌های جراحی کمتر پاسخ می‌دهند و دبریدمان جراحی در حذف استخوان‌های نکروز در آن‌ها اثرات متفاوتی دارد [۴۲] به دست آوردن یک لبه سالم از استخوان با خون‌ریزی قابل مشاهده به دلیل تحت تأثیر قرار گرفتن تمام استخوان با این دارو مشکل است [۴۳].

تیزی‌ها و ناهمواری‌های استخوانی که بافت نرم را تحریک می‌کنند باید بدون اکسپوز نواحی زیادتری از استخوان حذف شوند [۴۳].

انجمن جراحان فک و صورت آمریکا، BRONJ را بر اساس علایم بالینی به مراحل تقسیم کردند و برای درمان هر یک از این درجات رهنمودهایی منتشر نمودند که شامل موارد زیر می‌باشد [۳۱]:

۱- بیماران در معرض خطر: بیماران بدون علامت که در آن‌ها استخوان نکروزی دیده نمی‌شود و فقط مصرف کننده بیفسونات‌ها به صورت داخل وریدی هستند. این گروه نیاز به

به مقاصد زیبایی و عملکردی، تنها برای استئورادیونکروز تعریف شده است. چرا که در استئورادیونکروز، میدان تغییرات استخوانی شناخته شده بود؛ اما در استئونکروز ناشی از مصرف بیفسفونات‌ها کل استخوان تحت تأثیر قرار می‌گیرد [۳۷].

اکسیژن پرفشار می‌تواند فعالیت مونوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها را تحریک کرده و سبب افزایش سنتز کلاژن و تولید بیشتر بستر عروقی گردد [۴۸].

مرحله ۳: وجود درگیری در تمامی ضخامت استخوان و بروز شکستگی پاتولوژیک [۵]. در این بیماران تهیه مقاطع سی‌تی‌اسکن جهت تعیین نواحی درگیر می‌تواند مفید باشد [۴۹]. در این بیماران نیز استفاده از اکسیژن پرفشار بخشی از درمان است [۳۷]. به هر حال در صورت وجود استئونکروز مقاوم به درمان با وجود انجام درمان‌های تهاجمی احتمال عود تومور باید در نظر گرفته شود [۳۷].

نتیجه‌گیری

استئونکروز فکین جزء عوارض جانبی رژیم شیمی درمانی بیفسفونات‌ها می‌باشد. اتیولوژی دقیق آن ناشناخته است؛ اما شرایطی شامل کشیدن دندان‌ها و جراحی‌های تهاجمی دندان‌پزشکی می‌تواند سبب بروز استئونکروز در بیماران مصرف‌کننده این گروه شود. بهداشت ضعیف دهان، بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت و استفاده همزمان از داروهایی نظیر تالیدومید و یا کورتیکواستروئیدها، بروز آن را تشدید می‌کنند. بنابراین رابطه نزدیک بین دندان‌پزشکی و انکولوژیست برای شناسایی بیماران در معرض خطر و ارزیابی وضعیت دهان و دندان آن‌ها توسط یک دندان‌پزشک با تجربه اهمیت به‌سزایی دارد.

متأسفانه رهنمودهای کلینیکی زیادی برای درمان استئونکروز وجود ندارد. اما با توجه به این‌که اعمال تهاجمی دندان‌پزشکی بروز استئونکروز را در این بیماران بدتر می‌کند، توجه به اقدامات محافظه‌کارانه شامل پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی، استفاده از دهان‌شویه کلرهگزیدین و حذف محتاطانه سکسترهای استخوانی در این بیماران توصیه شده است. کنترل و پیش‌گیری از بروز استئورادیونکروز نیز بسیار شبیه به پروفیلاکسی و درمان استئونکروز به دنبال مصرف بیفسفونات می‌باشد. با این تفاوت که استفاده از اکسیژن پرفشار، چه به صورت درمانی و یا پیش‌گیری به

آنتی‌بیوتیک تزریقی تجویز شود.

مرحله ۳: وجود استخوان نکروز در بیماران همراه با درد، عفونت و یک یا چند مورد از موارد زیر:

۱) اکسپوز استخوان با گسترش به سمت راموس در مندیبل،

زایگوما و یا سینوس ماگزایلا.

۲) وجود شکستگی‌های پاتولوژیک.

۳) حضور فیستول خارج دهانی.

۴) ایجاد ارتباط دهانی - سینوسی یا دهانی - بینی.

۵) ضایعات کیستیک داخل استخوانی که به لبه تحتانی

مندیل یا کف سینوس گسترش یافته‌اند.

این بیماران با دبریدمان و رزکسیون استخوان همزمان با

مصرف آنتی‌بیوتیک درمان می‌شوند که این امر

می‌تواند موجب تسکین درد بیمار و برطرف شدن عفونت حاد

گردد [۳۱].

درمان استئورادیونکروز فکین

به طور نسبی برای استئورادیونکروز یک تقسیم‌بندی ۳ مرحله‌ای وجود دارد:

مرحله ۱: شایع‌ترین نوع بوده و تنها علامت آن وجود

استخوان اکسپوز و باز می‌باشد [۳۴]. درمان در این مرحله شامل

دبریدمان محافظه‌کارانه، مصرف آنتی‌بیوتیک‌های موضعی (مانند

تتراسایکلین) و دهان‌شویه‌های آنتی‌سپتیک (کلرهگزیدین)

می‌باشد. هنگام بروز عفونت ثانویه، آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک

مفید هستند. در بعضی از مواقع استفاده از اولتراسوند‌ها در این

بیماران موفقیت‌آمیز است [۴۴]. اولتراسوند‌های درمانی (با موج

بلند) ابزارهای ارزان و در دسترس هستند که خون‌رسانی و ترمیم

زخم‌ها را بهبود می‌بخشند [۴۵].

بعضی از محققین مصرف ویتامین E و پنتوکسی‌فیلین را

توصیه کرده‌اند [۴۶].

مرحله ۲: مرحله‌ای که نیاز به رزکسیون مندیبل داشته و به

تنهایی به اکسیژن پرفشار پاسخ نمی‌دهد [۳۴].

به هر حال وقتی نکروز بافت نرم و سخت گسترش می‌یابد،

رزکسیون قسمت درگیر مندیبل به همراه بازسازی فوری و جراحی

میکروواسکولار ممکن است نتایج بهتری فراهم کند [۴۷].

ناگفته نماند که استفاده از اکسیژن پرفشار و بازسازی مندیبل

دغدغه خاطر به انجام درمان‌های دندان‌پزشکی در این بیماران پرداخت مطالعات بیشتری انجام شود، همچنین پیش‌آگهی اعمال مختلف دندان‌پزشکی در این بیماران مورد بررسی قرار گیرد.

دلیل محدوده مشخص تغییرات استخوانی در استئورادیونکروز مؤثرتر بوده و کارایی بیشتری دارد. پیشنهاد می‌شود در این زمینه که چه مدت بعد از قطع مصرف بیفسفونات‌ها (چند سال یا چند ماه بعد) می‌توان بدون

References

1. Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, Gagel RF, Zubler MA, Chapman R, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med* 1993; 95(3): 297-304.
2. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997; 336(8): 558-66.
3. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(11): 1567-75.
4. FAD United States Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research [online]. 2008 [cited 2008 Nov 11]; Available from: URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search/>
5. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16(6): 2038-44.
6. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119(3): 639-46.
7. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102(4): 433-41.
8. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Guarneri V, Adamus A, Nooka AK, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(18S): 8528.
9. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(5): 527-34.
10. Woo SB, Hande K, Richardson PG. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353(1): 99-102.
11. Maerevoet M, Martin C, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353(1): 99-102.
12. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356(18): 1809-22.
13. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23(6): 826-36.
14. Mortensen M, Lawson W, Montazem A. Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate use: Presentation of seven cases and literature review. *Laryngoscope* 2007; 117(1): 30-4.
15. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99.
16. Saussez S, Javadian R, Hupin C, Magremanne M, Chantrain G, Loeb I, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors: a Belgian case series. *Laryngoscope* 2009; 119(2): 323-9.
17. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7(5): 377-87.
18. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996; 97(12): 2692-6.
19. Brumsen C, Hamdy NA, Papapoulos SE. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. *Studies of young patients with severe osteoporosis. Medicine (Baltimore)* 1997; 76(4): 266-83.
20. Aragon-Ching JB, Dahut WL. Osteonecrosis of the jaw and the use of antiangiogenic agents: just an association? *Oncologist* 2008; 13(12): 1314.
21. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di LR. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 2006; 35(4): 236-43.
22. Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T, Bohle GC, Lwin PT, Zhou Q, et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist* 2008; 13(8): 911-20.

23. Herskind C, Bamberg M, Rodemann HP. The role of cytokines in the development of normal-tissue reactions after radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 Suppl 3: 12-5.
24. Bensadoun RJ, Magne N, Marcy PY, Demard F. Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258(9): 481-7.
25. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1983; 41(5): 283-8.
26. Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg* 1987; 45(2): 104-10.
27. Epstein JB, Rea G, Wong FL, Spinelli J, Stevenson-Moore P. Osteonecrosis: study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. *Head Neck Surg* 1987; 10(1): 48-54.
28. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(5): 682-9.
29. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005; 104(1): 83-93.
30. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21(22): 4253-4.
31. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(3): 369-76.
32. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005; 136(12): 1658-68.
33. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients-a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32(3): 289-95.
34. Blanchaert RH, Meyers AD. Osteoradionecrosis of the Mandible [Online]. 2010 [cited 2010 Jun 15]; Available from: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/851539-overview/>
35. Narai S, Nagahata S. Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18(2): 218-23.
36. Starck WJ, Epker BN. Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995; 10(1): 74-8.
37. Greenberg MS, Glick M. *Burkets oral medicine diagnosis and treatment*. 11th ed. Hamilton (BC): Decker; 2008. p. 184-5.
38. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw-do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 2006; 355(22): 2278-81.
39. Sulaiman F, Huryn JM, Zlotolow IM. Dental extractions in the irradiated head and neck patient: a retrospective analysis of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center protocols, criteria, and end results. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(10): 1123-31.
40. Hao SP, Chen HC, Wei FC, Chen CY, Yeh AR, Su JL. Systematic management of osteoradionecrosis in the head and neck. *Laryngoscope* 1999; 109(8): 1324-7.
41. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol* 2006; 7(2): 175-83.
42. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350(12): 1189-99.
43. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(8): 1100-3.
44. Wong JK, Wood RE, McLean M. Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84(1): 16-21.
45. Reher P, Doan N, Bradnock B, Meghji S, Harris M. Therapeutic ultrasound for osteoradionecrosis: an in vitro comparison between 1 MHz and 45 kHz machines. *Eur J Cancer* 1998; 34(12): 1962-8.
46. Mendenhall WM. Mandibular osteoradionecrosis. *J Clin Oncol* 2004; 22(24): 4867-8.
47. Saha AR, Cordeiro PG, Hidalgo DA, Spiro RH, Strong EW, Zlotolow I, et al. Resection and immediate microvascular reconstruction in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck* 1997; 19(5): 406-11.
48. Marx RE, Ehler WJ, Tayapongsak P, Pierce LW. Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg* 1990; 160(5): 519-24.
49. Rayatt SS, Mureau MA, Hofer SO. Osteoradionecrosis of the mandible: Etiology, prevention, diagnosis and treatment. *Indian Journal of Plastic Surgery* 2007; 40(12): 65-71.

Review of the effect of biphosphonates on jaw osteonecrosis

Farzaneh Ashrafi, Parichehr Ghalyani, Farimah Sardari*, Zahra Saberi, Afshin Tahmasebi

Abstract

Introduction: *Biphosphonates are used in the treatment of bone metastatic tumors and osteoporosis. The most adverse effect of bisphosphonates is osteonecrosis of jaws, which is difficult to control. The aim of this review was to evaluate articles published on the effect of these medications on jaws and methods to control and prevent its side effects in comparison with complications of radiotherapy in the head and neck region.*

Review Report: *A Pubmed/Medline search was run using the key words biphosphonates, osteonecrosis and jaws from 1980 to 2010. Of the 160 articles in the search results 44 were case reports.*

Results: *Osteonecrosis of the jaws, with signs and symptoms similar to osteoradionecrosis, is a complication of biphosphonate use, especially when used intravenously. Oral use of these medications is not absolutely contraindicated in dentistry.*

Conclusion: *The best way to treat jaw necrosis is its prevention. There is a low risk for the incidence of osteonecrosis during the first 6 months of treatment with biphosphonates. Use of chlorhexidine mouthwash might be useful in these patients.*

Key words: *Bisphosphonate, Jaw, Osteonecrosis, Osteoradionecrosis.*

Received: 17 Apr, 2011

Accepted: 11 Oct, 2011

Address: Postgraduate Student, Department of Oral and Maxillofacial Medicine, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Email: drsardari_farimah@yahoo.com

Journal of Isfahan Dental School 2011; 7 (4): 434-444.