

Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan Bifosfonat Grubu İlaçlar ve Toksisiteleri

Bisphosphonates Used in the Treatment of Osteoporosis and Their Toxicities

Sema DİNÇEL,^a

ORCID Suna SABUNCUOĞLU^a

^aFarmakoloji Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Received: 29.05.2017
Received in revised form: 15.08.2017
Accepted: 15.08.2017
Available online: 27.04.2018

Correspondence:
Suna SABUNCUOĞLU
Hacettepe Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi,
Farmakoloji Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
suna@hacettepe.edu.tr

ÖZET Osteoporoz, ülkemizde de yaygın olarak görülen, morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir sağlık sorunudur. Özellikle, yaşla birlikte hastalığın insidansında artış gözlenmekle birlikte, cinsiyete bağlı olarak da çeşitli farklılıklar bulunmaktadır. Osteoporoz tedavisinde çeşitli ilaç grupları kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, yıkımı önleyici ilaçlar ve anabolik ajanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar içinde bifosfonatlar, sıklıkla kullanılan ve kemik yıkımını inhibe eden ilaçlardır. Bifosfonatların kemik mineraline afinitesi yüksektir. Vücutta metabolize olmazlar ve diğer ilaçlarla etkileşime girmezler. Oral bifosfonat tedavisi, özofagus ülserleri, özofajit ve kanamalar gibi toksisitelere neden olmaktadır. Uzun süreli intravenöz bifosfonat kullanımı sonucu ise böbrek toksisitesi, akut faz reaksiyonları, çene osteonekrozu, atriyal fibrilasyon, atipik kırıklar ve oküler advers reaksiyonlar gözlenmiştir. Bu çalışmada; osteoporozun tanımı, patofizyolojisi ve osteoporoz tedavisi ve bunlar içinde bifosfonatların etki mekanizmaları, fizikokimyasal özellikleri, farmakokinetikleri, toksisiteleri ve bu sınıfa giren ilaçlar ile ilgili bilgiler özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kemiklerden yaş tespiti; kemik rezorpsiyon faktörü; kemik yoğunluğunu koruyan ajanlar; osteoporoz

ABSTRACT Osteoporosis, is an important health problem that cause morbidity and mortality, is also common in our country. In particular, there is an increase in the incidence of the disease with age, but there are also differences depending on the sex. Various drug groups are used in the treatment of osteoporosis. These drugs are divided into two classes as antiresorptive drugs and anabolic agents. Among these, bisphosphonates are drugs that commonly are used and inhibit bone resorption. Bisphosphonates have a high affinity for bone mineral. They do not metabolize in the body and interact with other medicines. Oral bisphosphonates treatment cause toxicities such as oesophageal ulcers, oesophagitis, and hemorrhages. Renal toxicity, acute phase reactions, jaw osteonecrosis, atrial fibrillation, atypical fractures and ocular adverse reactions have been observed as for result of the long-term use of intravenous bisphosphonates. In this review article is summarized definition of osteoporosis, pathophysiology of osteoporosis and osteoporosis treatment, within these the effect mechanisms, physicochemical properties, pharmacokinetics, toxicities of bisphosphonates and informations about drugs entering this class.

Keywords: Age determination by skeleton; bone resorption factor; bone density conservation agents; osteoporosis

Kemik yıkımı ve birikimi arasındaki denge, osteoklastlar ve osteoblastlar tarafından belirlenmektedir. Osteoklastlar, kemik mineralinin erimesine yol açar iken bu sırada osteoblastlar da yeni kemik mineralizasyonunu başlatmaktadır.¹ Erişkinlerde her gün kemik mineralinin küçük bir kısmı rezorpsiyonla yok olmaktadır.¹⁻³

Osteoporoz, kemik yoğunluğunun azalması ve kemik dokusunun bozulması ile karakterize bir hastalıktır.^{1,2,4-7} Kemikğin daha poröz ve kırılabilir hâle gelmesiyle kırık riski büyük ölçüde artmaktadır.¹

Osteoporoz, tüm dünyada 200 milyonu aşkın insanda görülen patolojik bir durumdur.¹ Türkiye’de gelecek 25 yıl içinde, osteoporozun ve osteoporozla ilgili kırıkların insidansının büyük oranda artacağı tahmin edilmektedir.⁸ Tahminlere göre, 2050 yılında dünya genelinde kalça kırığı insidansının kadınlarda %240, erkeklerde %310 artacağı tahmin edilmektedir.^{1,9}

Osteoporoz oluşumunda yaş, cinsiyet, etnik köken, beslenme durumu, alkol, sigara, hormonal değişimler gibi pek çok etmen risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.⁶

Östrojen, paratiroid hormon ve daha az derecede testosteron optimum kemik gelişimi ve bakım onarımı için gereklidir.^{1,6} Özellikle menopoz dönemindeki kadınlarda osteoporoz riski artmaktadır. Bu durum, postmenopozal kadınlarda östrojen üretiminin durmasıyla kemik kaybı artmasıyla açıklanmaktadır. Bu nedenle osteoporoz riski kadınlarda erkeklerden daha yüksektir.^{1,6} Kadınlarda menopoz sonrasında östrojen üretimi durması nedeni ile, kemikler üzerinde östrojenin koruyucu etkisi azalmaktadır. Özellikle, kalça kırıklarının %90’ı 50 yaş ve üzerindeki insanlarda yaşla birlikte kemik mineral yoğunluğunun azalmasından dolayı meydana gelmektedir.^{1,10,11}

Prostaglandinler, özellikle prostaglandin E2 (PGE2) hem kemik yapımını hem de yıkımını uyarır. PGE2, araşidonik asit tarafından çeşitli kemik hücrelerinde oluşturulan bir lipid türüdür. PGE2 sentezinin ilk basamağı siklooksijenaz 2 [cyclooxygenase 2 (COX2)] enzimi tarafından gerçekleştirilmekte ve bu enzimin inhibitörleri mekanik strese yanıt olarak kemik yapımını engelleyebilmektedir. Egzersize bağlı kemik oluşumu için PGE2 gerekmektedir. COX2 enzimini inhibe eden nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanan insanlarda kırık riskinin arttığına dair kanıtlar bulunmaktadır.⁶

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından onaylanan osteoporozun klinik tanısı, kemik mineral

yoğunluğu (KMY) ölçümleri ve kırık varlığı üzerinde temellenmiştir. Bu tanı kriteri için KMY, sağlıklı genç erişkinlerde standart sapma (SS) değerinin üstündeki ya da altındaki sayıları yansıtan bir T-skorumu dönüştürülmektedir. Bu tanıma göre T-skoru -2,5 SS’nin altındaki bireylere osteoporoz tanısı konulmaktadır.^{1,12,13}

Osteoporozun önlenmesi ve tedavisi ilaçlar ile yapılabilmektedir ve bu ilaçlar, antirezorptifler (antikatabolik) ve anabolik ajanlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Bu ilaçlardan uzun yıllardır kullanılmakta olan en önemli grup bifosfonatlarıdır.^{5,7,11} Bifosfonatlar, etki mekanizmalarına göre azot içeren bifosfonatlar (N-BF) ve azot içermeyen bifosfonatlar (NN-BF) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.¹⁴ N-BF’ler ile yapılan klinik öncesi çalışmalarda; kemik rezorpsiyonunu basit yapıli bifosfonatlardan daha güçlü inhibe ettiği gösterilmiştir.¹⁵

Bifosfonatların kullanımı ile birlikte renal toksisite, özofageal ve akut faz reaksiyonları, atriyal fibrilasyon, çene osteonekrozu, atipik kırıklar, oküler advers olaylar gibi toksisiteler gözlenmiştir.¹⁶

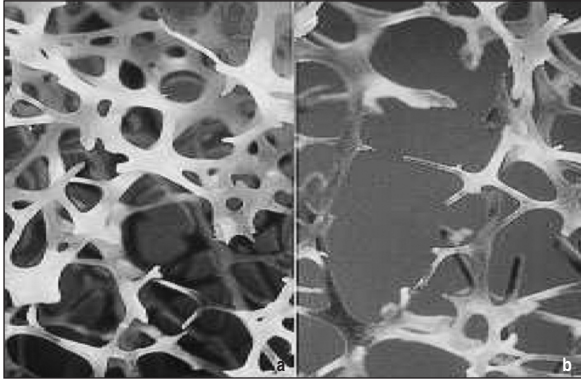
Bu çalışmada; osteoporoz ve patofizyolojisi ile bifosfonatlar başta olmak üzere, tedavide kullanılan ilaçların özelliklerinin ve toksisitelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

OSTEOPOROZ

Osteoporoz, kemik kırılabilirliğine ve kırık riskinde artışa yol açan, kemik yoğunluğunun azalması ve kemik dokusunun bozulması ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır.^{1,2-4} Kemikğin daha poröz ve kırılabilir hâle gelmesiyle kırık riski büyük ölçüde artmaktadır (Şekil 1).⁶

Hormonlar kemik oluşumunda en önemli modulatorlerdir. Östrojen, PTH ve daha az derecede testosteron optimum kemik gelişimi ve bakım onarımı için gereklidir.^{1,6}

Östrojen, osteoblastlar ve osteoklastların yüzeyindeki spesifik proteinlerle ya da reseptörlerle etkileşerek kemik hücreleri üzerinde doğrudan etkiye sahiptir.⁶ Bu etkileşme osteoblast aktivitesini



ŞEKİL 1: Osteoporozda kemiğin yapısında meydana gelen poröz yapı; (a) normal kemik, (b) osteoporotik kemik.⁶

artırır iken, aynı zamanda osteoblast-osteoklast etkileşmesini engelleyen hücreler içinde bir dizi kompleks olaylar zincirini başlatmaktadır.^{6,7}

Kemik iliğinden salgılanan bazı sitokinler kemik döngüsünü hızlandırarak kemik yıkımını tetiklemektedir. Tümör nekrozis faktör alfa, interlökin-1 ve interlökin-6, in vitro ve in vivo kemik rezorpsiyonunu uyarmakta ve östrojen eksikliği nedeni ile indüklenen kemik kaybını başlatabilmektedirler.⁶

Kemiğin yeniden yapılanmasını düzenleyen bir başka lipit molekül dizisi lökotrienlerdir. Yalnızca araşidonik asitten türeyenlerin farelerde kemik dansitesini azalttığı bulunmuştur.⁶

OSTEOPOROZ GELİŞİMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Osteoporoz için risk faktörleri aşağıdaki şekilde sıralanabilmektedir:

- Cinsiyet: Menopoza giren kadınlarda hormon değişiklikleri nedeni ile osteoporoz riski erkeklerden daha yüksektir. Yaklaşık 40 yaşlarından sonra genellikle kemik dokusunda kayıp başlamaktadır.^{4,6} Kadınlarda menopoz sonrasında östrojen üretimi durmakta ve kemikler östrojenin koruyucu etkilerinden yararlanamamaktadır. Bu nedenle kadınlarda menopoz sonrasında kemik kaybı hızı artmaktadır.^{6,12}

- Yaş: Kalça kırıklarının %90'ı 50 yaş ve üzerindeki insanlarda meydana gelmektedir. Bunun nedeni, yaşla birlikte KMY'nin azalmasıdır.^{6,10,11}

- Etnik Köken: Yapılan çalışmada, Asya ve Kafkas popülasyonlarında osteoporozun daha yaygın olduğu saptanmıştır. Kalça ve omurga kırıklarının ve osteoporozun insidansı beyaz ırkta siyah ırktan daha düşük bulunmuştur.^{6,13,17}

- Alkol: Aşırı alkol tüketen bireylerde osteoporozla ilgili kırık riski ortalama olarak alkol alan ya da hiç alkol almayan bireylerle karşılaştırıldığında %40 daha fazladır.^{6,8} Bunun nedeni yüksek alkol alımının kalsiyum metabolizmasını düzenleyen kemik yapım hücreleri üzerinde doğrudan ters etkilere yol açarak sekonder osteoporozla sebep olmasıdır.^{6,17}

- Sigara: Geçmişte sigara içme öyküsü olanlar ve sigara içen bireyler, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında kırık riskini artırmaktadır.^{6,8,11,13}

- Düşük Beden Kitle İndeksi: Beden kitle indeksi (BKİ) nin düşük olması (<20 kg/m²) kemik kaybı ve kırık riskindeki artış ile ilişkilidir.^{6,16} BKİ'si 20 kg/m² olan bireylerde kırık riski BKİ'si 25 kg/m² olanlara kıyasla iki kat artmaktadır.⁶

- Beslenme: Besinlerden yetersiz kalsiyum emilimi olduğunda vücut daha fazla PTH üretmektedir.^{6,8,11} PTH kemiğin yeniden yapılandırılmasına yardımcı olmaktadır. PTH eksikliğinde kemikte bulunan osteoklastlar bozulmakta ve kemik kalsiyumu ihtiyacı olan sinir ve kaslara gönderilmektedir. Proteinlerin, D vitamini ve kalsiyum ile sinerjistik rol oynayan çok önemli endokasyonları bulunmaktadır.⁶

- D Vitamini Eksikliği: D vitamini, kalsiyumun barsaklardan absorplanmasına yardım ettiğinden kalsiyum metabolizması için gereklidir. D vitamini, güneşin ultraviyole ışınlarının etkisiyle deriden sentezlenmektedir. Çoğu insanda günlük 10-15 dk güneşe maruz kalma genellikle yeterlidir. Günlük 1.000-1.200 mg kalsiyum ve en az 800 IU D vitamini osteoporozla karşı koruyucu olabilmektedir.^{6,8,11}

- Yetersiz Fiziksel Aktivite: Çok fazla hareketsiz yaşam tarzı olan bireylerde kalça kırığı olasılığı daha aktif olan insanlara göre daha yüksektir.^{6,8,11,13}

- Düşme Sıklığı: Görme bozuklukları, denge kaybı, nöromusküler disfonksiyon, demans, hare-

ketsizlik ve uyku ilaçları düşme riskini ve buna bağlı olarak da kırık riskini artmaktadır. Kalça kırıklarının %90'ı düşmelerden kaynaklanmaktadır.^{6,15}

■ **Yatkınlık:** Özellikle ailede bir kırık öyküsünün olması KMY'den bağımsız olarak artan bir risk faktörüdür.^{6,11,13}

■ **Kırık Geçmişi:** Daha önceden oluşmuş bir kırığı olan kişiler, olmayanlarla karşılaştırıldığında kırık riskinin %86 arttığı belirlenmiştir.^{6,11} Önceden bir kırık öyküsünün olması, her iki cinsiyette de gelecekte kırık riski oluşumu açısından güçlü bir risk faktörüdür.¹¹

Uzun Dönem Glukokortikoid Tedavisi: Kortikosteroid tedavisi KMY'de hızlı bir azalmaya yol açmaktadır.^{7,11} Bu nedenle uzun süre kortikosteroid kullanımı sekonder osteoporozun en yaygın sebebidir ve kırık riskinin artması ile ilişkilidir.^{6,7}

■ **Erkeklerde Primer/Sekonder Hipogonadizm:** Kadınlardaki östrojen yetersizliği gibi erkeklerdeki androjen yetersizliği de kırık riskini artırmaktadır. Herhangi bir yaşta prostat kanseri için orşidektomi (testislerin çıkarılması) ile sonuçlanan akut hipogonadizm, menopozal kadınlarda gözleneneye benzer hızda kemik kaybını hızlandırmaktadır. Orşidektomiyi takiben, kemik kaybı birkaç yıl çok hızlı devam etmektedir. Daha sonra yaşla birlikte meydana gelen kayıp giderek normal seviyesine dönmektedir.^{3,6}

■ **Diğer:** Anoreksiya nervoza, malabsorpsiyona yola açan çölyak ve Crohn hastalığı, kronik akciğer hastalığı, primer hiperparatiroidizm, organ nakli sonrası, kronik böbrek yetmezliği, hipertiroidizm, Cushing sendromu, romatoid artrit gibi kronik hastalıklar da osteoporozu neden olan diğer risk faktörleridir.^{6,9,11,15}

OSTEOPOROZUN KLİNİK TANISI

Geleneksel X ışınları kemik yoğunluğunu ölçmemekte; fakat omurga kırıklarını saptayabilmektedir. KMY, daha özelleşmiş tekniklerle ölçülmektedir. Osteoporoz tanısı için; ikili enerjili X-ışını absorpsiyometrisi [dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)], kantitatif bilgisayarlı tomografi [Quantitative computed tomography (QCT)], yüksek çözünürlüklü periferik kantitatif bilgisayarlı

tomografi (HR-pQCT), kantitatif ultrasonografi, kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri gibi başlıca ölçüm teknikleri kullanılmaktadır.³

Bunlar içinde en yaygın olarak kullanılanı DXA'dır. Omurga ve kalça kemik dansitesini ölçmede kullanılan bu yöntem, bütün bir iskeletin kemik yoğunluğunu da ölçebilmektedir.³

DXA tarafından onaylanmış klinik risk faktörleri ve femur boynu KMY'leri, tedavi edilmemiş hastalarda 10 yıllık kırık olasılığını tahmin etmek için DSÖ'nün "Kırık Değerlendirme Aracı (Fracture Assessment Tool, FRAX)"na bilgi sağlamaktadır.^{4,8,13,14}

OSTEOPOROZDA KULLANILAN İLAÇ DIŞI TEDAVİ

Osteoporozun önlenmesi optimum kemik büyümesinin sağlanması ile başlamaktadır.¹ Maksimum kemik gücüne ve KMY'ye en erken erişkinlikte ulaşılmaktadır. Çocukluk dönemi, kemik yapımının en yüksek olduğu yıllardır.^{2,6,13} Tüm çocuklarda pik kemik kütlelerinde %10'luk bir artışın, erişkinlik döneminde osteoporotik kırılma riskini %50 oranında düşürdüğü tahmin edilmektedir. Osteoporotik kırık riskinin azaltılmasının çocuklarda maksimum kemik yoğunluğunu %10 artırdığı tahmin edilmektedir.⁶ Tersine kötü diyet ve yetersiz egzersiz yaş aralığı 10-18 yıl olanlarda erişkinlikte daha güçsüz kemiklere sahip olunmasına yol açabilmektedir.^{6,13}

Kalsiyum, kemik dokusunun başlıca yapı taşıdır. Bu nedenle osteoporoz ve diğer kemik hastalıklarının önlenmesinde önemli bir role sahiptir. Kalsiyum ihtiyacı, gençlerde iskelet büyümesi hızlı olduğu için daha yüksektir.⁶ Yaşla birlikte vücudun kalsiyumu absorplama yeteneği azalmaktadır.^{6,15}

D vitamini, kemik onarımı ve gelişimi için hem barsakta besinlerden kalsiyum emilimine yardımcı olduğu için hem de kemik dokusunun mineralizasyonunun ve yenilenmesinin sağlanması için gerekmektedir.^{6,8}

Ulusal Osteoporoz Vakfı, osteoporozdan korunmak için tüm erişkinlerin günlük en az 1.200 mg kalsiyum ve 400-800 IU D vitamini almasını

önermektedir.^{3,7,11,18} Süt ve süt ürünleri kalsiyumun en kolay ulaşılabilir diyet kaynaklarıdır. Kalsiyum içeren diğer kaynaklar; brokoli, lahanası gibi yeşil sebzeler; portakal, kayısı, kuru incir, konserve taze balık, fındık, badem gibi kuruyemişlerdir.⁶

Egzersiz, kemik ve kas gücünün yapım ve onarımında önemli bir rol oynamaktadır. Dengeyi düzelterek düşmelerin azalmasına ve kırıkların rehabilitasyonuna da yardım etmektedir.^{6,15,16,18} Egzersiz, gençlerde kemikleri güçlendirmektedir. Çocuklarda maksimum kemik yoğunluğunu %10 artırmakta ve erişkin yaşamı boyunca osteoporozla bağlı kırık riskini %50 azaltmaktadır.⁶

Kas gücünü sürdürmek ve kemik kaybını önlemek için erişkinlerde düzenli egzersizler önemlidir.^{6,17} Erişkinlerin haftada üç-dört kez 30-40 dk egzersiz yapması önerilmektedir.⁶

Diyetten yeterli protein alımı, çocukluk ve ergenlik dönemi boyunca optimum kemik yoğunluğunun kazanılması için çok önemlidir. Ayrıca, kemik yoğunluğunun korunmasından da sorumludur. Düşük kalori ve protein alımına neden olan yetersiz beslenme, kemik gelişimine ağır bir şekilde hasar verebilmektedir.⁶ Düşük protein alımı kemik oluşumunu artıran insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) adlı büyüme faktörünün yapımını ve işlevini azaltmaktadır. Ek olarak; bu büyüme faktörleri, D vitamininin hormonal formunu ve kalsitriolün böbreklerde yapımını artırarak kalsiyum ve fosfat gibi kemik minerallerinin barsaklardan absorpsiyonunu da uyarılmaktadır.^{1,6}

Çocuklarda, adolesanlarda ve erişkinlerde osteoporozdan korunmak için yapılması gereken öneriler aşağıdaki gibi özetlenebilmektedir:

- Yeterli kalsiyum alımı ile besleyici bir diyet sağlamak,^{6,19}
- D vitamininin yeteri kadar tedarik edilmesine devam etmek,^{6,15,19}
- Protein malnütrisyonu ve yetersiz beslenmeden kaçınmak,^{6,19}
- Düzenli fiziksel aktivitede bulunmak,^{6,20}
- Sigara içmekten ve aşırı alkol alımından kaçınmak.^{6,15}

OSTEOPOROZDA UYGULANAN İLAÇ TEDAVİLERİ

Osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için kullanılan ilaçlar, antirezorptifler (antikatabolik) ve anabolik ilaçlar olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır.⁶

Östrojen, SERM, bifosfonatlar ve insan monoklonal antikoru içeren denosumab gibi antirezorptif ajanlar kemik yıkımını azaltarak KMY'de değişen derecelerde bir artışa yol açmaktadır.^{3,20} PTH1-84 ve rhPTH1-34 içeren anabolik ajanlar ise kemik yapımını uyularak KMY'yi artırmaktadır. Kırık riskini azaltan diğer bir ilaç stronsiyum ranellattır. Kemiklerin yeniden yapılanması üzerinde zayıf etkileri olsa da kemik materyali üzerindeki etkileri nedeni ile kemik gücünü büyük oranda artırmaktadır.³

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ (HRT)

Hormon replasman tedavisi (HRT), progesterin ile kombine hâlde ya da tek başına östrojenlerden oluşabilmektedir.^{3,15} HRT, erken ve geç postmenopozal kadınlarda kemik döngüsünü yavaşlatmakta ve tüm iskelet bölgelerinde KMY'yi artırmaktadır.^{3,21}

HRT'nin kolorektal kanser riskini azaltan kırık önleyici etkisinin yanında; meme kanseri, felç, iskemik kalp hastalığı ve tromboembolik olaylar açısından artan bir risk faktörü olduğu durumlarda, osteoporozun önlenmesi veya tedavisi için doğrudan endike değildir. Menopoz semptomları olan özellikle yaş aralığı 50-55 yıl altı kadınlarda, geçici (bir-üç yıl) östrojen veya kombine östrojen/progesteron tedavisi osteoporozun önlenmesi için önerilebilmektedir.^{3,11}

SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ

SERM, vücutta östrojen reseptörlerine bağlanma yeteneğine sahip sentetik moleküllerdir ve hedef organa bağlı olarak östrojen agonistleri veya antagonistleri gibi davranmaktadırlar.^{3,11} SERM kavramı, postmenopozal kadınlarda kemik üzerinde östrojen agonisti gibi davranarak meme kanserinin tedavisinde bir antiöstrojen olarak kullanılan tamoksifen'in gözlemine dayanmaktadır.³

Raloksifen, meme kanseri riskini belirgin bir şekilde düşürmektedir. Çalışmaların çoğunda ra-

loksifen, kardiyovasküler hastalık riski üzerine etki göstermemiştir ve bazı gruplarda stabil olmayan angina ve miyokard infarktüsü riskini aksine azaltabildiği belirtilmiştir.³ Raloksifen, artmış tromboemboli riski ile ilişkilendirilmiştir ve inme riski yüksek olan kadınlarda çoğunlukla ölümcül inme riskini artırdığı belirlenmiştir.^{3,11,15} Bu nedenle venöz tromboz riski olan veya taşıyan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.^{3,11,15}

SOMON KALSİTONİN

Somon kalsitonin, enjekte edilebilir bir formüasyondur. Tiroid bezinin C-hücreleri tarafından salgılanan bu 32 aminoasitli peptit, osteoklastların aktivitesini inhibe etmekte ve kemik rezorpsiyonunu yavaşlatmakta, ancak KMY'de hafif bir artışa neden olmaktadır. Nazal somon kalsitonini çoğunlukla yaygın vertebra kırıkları olan yaşlı osteoporotik kadınlarda vertebra kırığı insidansını %33 azaltmıştır. Kırık önleyici etkisi en az üç yıllık tedaviden sonra ve yalnızca günlük 200 I.U. dozunda kullanıldığında gözlenmiştir.³

Kalsitoninin uzun dönem pazar sonrası kanser riskini az miktarda artırması ile ilişkili verileri Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food Drug Administration (FDA)] tarafından rapor edilmiştir.¹⁵ Bununla birlikte, mevcut diğer ajanlara göre sınırlı kırık önleyici etkisi nedeni ile nazal somon kalsitonini birinci basamak tedavisi olarak düşünülmemektedir.³

LİGAND RESEPTÖR ANTİKORU: DENOSUMAB

Denosumab, yüksek bir afinite ile reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL)'a bağlanan insan monoklonal antikorudur.³ RANKL, reseptör aktivatör nükleer kappa B (RANK)'ye bağlandığında osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu uyarmaktadır. Denosumab, RANKL'nin osteoklastik kök hücreleri üzerindeki RANK'ye bağlanmasını ve böylece kemik rezorpsiyonunu engellemektedir.^{3,11,18} Düşük KMY'li postmenopozal kadınlarda denosumab, her altı ayda bir 60 mg dozda subkütan olarak uygulandığında iskelet bölgesine göre KMY'yi %1-7 oranında artırmıştır.^{3,21} Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda, denosumab vertebra kırığı riskini

%70, omurga dışındaki kırıkların insidansını %20 azaltmıştır.^{3,15,18}

ANABOLİK AJANLAR: PTH(1-84) VE RHPH(1-34)

PTH(1-84) ve rhPTH(1-34), kemik oluşumunun etkili uyarıcısıdır. Kemik yenileme biriminde kemiğin yeniden yapılanmasını uyarmaktadırlar.^{3,11} Kemik oluşumunda hızlı bir artışa ve ardından kemik emiliminde yavaşlamaya neden olmaktadır.^{3,18} Trabeküler bölmedeki KMY'yi şiddetle artırdıklarından, KMY'deki en büyük artış bel omurgasında görülmektedir.^{3,11}

Anabolik tedavi için en uygun adaylar, önceden geçirilmiş osteoporotik kırıkları olan, çok düşük KMY'li hastalar ve antirezorptif tedaviye yanıt vermeyenlerdir.³

rhPTH(1-34) ve PTH(1-84), kemik oluşumunu uyarak bifosfanatlardan farklı bir mekanizma ile kırık riskini azaltmaktadır. Bu nedenle iki ilacın birlikte kullanılmasıyla terapötik avantaj sağlanıp sağlanamayacağı önemlidir; çünkü anabolik ilaçlarla tedavi günlük subkutanöz enjeksiyon gerektirmektedir. Bununla birlikte PTH(1-84) ve alendronatın bir yıllık kombinasyon tedavisi ile herhangi bir sinerjistik etki gözlenmemiştir.³ Ancak, KMY'yi daha fazla artırmak ya da korumak için teriparatid tedavisini takiben bir antirezorptif ajanla (genellikle bifosfonatlarla) birlikte kullanımı bulunmaktadır.^{15,22}

BİFOSFONAT GRUBU İLAÇLAR

Bifosfonatlar, osteoporoz tedavisinde sıklıkla tercih edilen kemik rezorpsiyonunun güçlü inhibitörleridir.^{3,5,11} FDA tarafından onaylanmış tüm bifosfonatların, vertebral kırık riskini azalttığı ve KMY'yi artırdığı; bazılarının ise vertebral olmayan kırıkların ve kalça kırığı riskinde azalmalara neden olduğu gösterilmiştir.^{3,8} Kemik kütlesi üzerindeki etkileri açısından değerlendirilen bu grubun ilaçları alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronik asit, etidronat, klodronat, pamidronat, tiludronat, olpadronattır.² Spesifik ilaca bağlı olarak haftalık, aylık ve yıllık oral ve intravenöz (IV) formüasyonlar hâlinde bulunabilmektedir.^{3,23} Ülkemizde hâlen hâlihazırda kullanılmakta olan bu gruba ait müstahzarlar ve etken maddeleri Tablo 1'de görülmektedir.²⁴

TABLO 1: Türkiye'de kullanılmakta olan bifosfonat grubu ilaçları içeren müstahzarlar ve etken maddeleri.²⁴

Etken madde	Müstahzar adı
Alendronat	Fosamax
Alendronik asit	Vegabon Fosavance
Risedronat	Actonel Boneplus
Ibandronat	Bonviva Ibanos
Zoledronik asit	Aclasta Zometa
Etidronat	Didronat
Klodronat	Bonefos

FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Bifosfonatlar, doğal olarak meydana gelen pirofosfatların sentetik analoglarıdır.^{25,26} Bifosfonat molekülünde oksijen molekülü daha sonra bir karbon atomu ile yer değiştirmektedir.^{2,25} Bifosfonatların genel formülü Şekil 2'de R₁ ve R₂ yan zincirleri ile görülmektedir. R₂ pozisyonu farklı bifosfonat moleküllerine yol açan bir konumdur. R₁ pozisyonu her zaman bir hidroksil grubudur.^{25,26}

R₂ yan zincirinde başlıca azot atomları içeren bileşikler kullanılmaktadır. Azot, düz alkil zinciri (alendronat ve ibandronat gibi) ya da siklik aromatik halkanın (risedronat, zoledronik asit) bir bölümünde bulunmaktadır.^{2,25,26}

Yapılan çalışmalar zincir uzunluğunun çözünürlüğü etkilediğini göstermiştir. Pamidronat (n=2) suda serbestçe çözünürken daha uzun zincirli (n=10 gibi) bileşikler suda ve en yaygın organik çözücülerde neredeyse çözünmemiştir. Bileşiklerdeki

su moleküllerinin sayılarını belirleyen analizler yapılmış ve gerçek logP değerleri su-oktanol sistemi için bir ile dört arasında bulunmuştur.²⁷

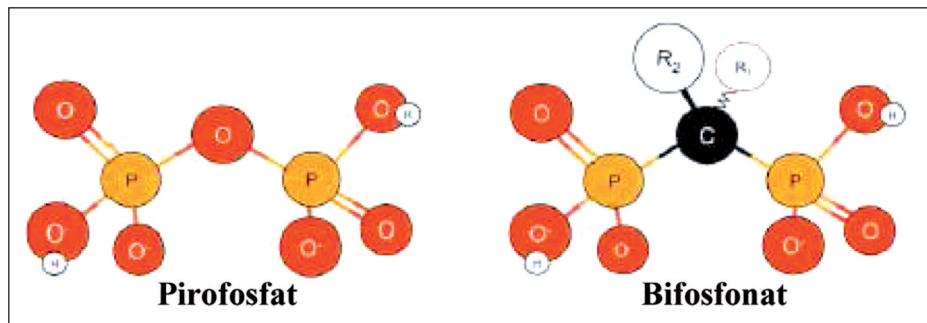
Bileşiklerin daha uzun karbon zincirleri ile zayıf çözünürlüğünün nedeni, aminobifosfonatlardaki su ve heteroatomlar arasındaki hidrojen bağının kuvvetinin üzerinde hidrofobikliğe sahip olmaları ve karbon zincirinin "van der waals" kuvvetlerini artırmasıdır. Bifosfonatların sudaki çözünürlüklerinin azalması, alkil zincirinin uzunluğundaki artışa paralel olarak lipofilitelerinin artmasından kaynaklanmaktadır.²⁷

Çözünürlükleri sıcaklık yükseldikçe artmaktadır. Genel olarak bileşikler için çözünürlük, sıcaklığın yaklaşık 40°C'ye yükselmesi ile neredeyse iki katına çıkmıştır. Yalnızca çok düşük pH'nın (pH=0,5) çözünürlükleri üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır. Yaklaşık pH 2'de belirgin bir çözünürlük göstermişlerdir.²⁷

FARMAKOKİNETİKLERİ

N-BF, oral (alendronat, risedronat, ibandronat) ya da IV (zoledronik asit, ibandronat) olarak verilebilmektedir.²⁵ Oral bifosfonatların absorpsiyonu düşüktür.²⁸ Verilen dozun %0,6-1,5'i emilmektedir. Bifosfonatlar, kemik minerallerine yüksek afinite ile bağlanmaktadır ve diğer dokulara önemli bir afinitesi bulunmamaktadır. Dozun yaklaşık %40-60'ı kemiğe dağılmaktadır. Geri kalanı ise idrarla değişmeden atılmaktadır. Önemli derecede metabolize olmamaktadır ve diğer ilaçlarla etkileşime girmemektedirler.^{25,29}

Oral uygulama önerildiğinde, bifosfonatlar yemekten veya diğer ilaçlardan yarım saat önce su ile



ŞEKİL 2: Pirofosfatlar ile bifosfonatların kimyasal yapılarının karşılaştırılması.²⁵

alınmalıdır. Biyoyararlanımları, yiyecekler, kalsiyum içeren ürünler, antasitler, çay, kahve ve meyve suyu varlığında azalmaktadır.²⁸⁻³⁰ Bifosfonatların NSAİİ'lerle birlikte kullanılması, gastrointestinal sistem veya renal yan etkilerin görülme sıklığının artmasına neden olabilmektedir. Aminoglikozitlerle birlikte alındığında hipokalsemik etkiler görülebilmektedir.²⁸

Kalsiyum içeren ürünler veya antasitler ile birlikte alınması gerekiyorsa en az iki saat arayla alınmalıdır. Genellikle oral bifosfonatlar günlük doz olarak verilmektedir. Haftalık veya aylık bir kez dozlama seçenekleri de mevcuttur. Oral formları tolere edemeyen veya 30-60 dk dik duramayan ya da metastatik kemik hastalığına yönelik uzun süreli tedavide olan hastalar için daha az sıklıkta uygulamayı gerektiren IV preparatları da mevcuttur.³⁰

ETKİ MEKANİZMALARI

Bifosfonatlar, aktif rezorpsiyona giren kemikli yüzeylerde hidroksiapatit bağlama yerlerine seçici olarak bağlanarak osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektedir.^{25,26,31} Osteoklastlar, bifosfonat ile doyurulmuş kemiğin rezorpsiyonunu başlatmakta ve bifosfonatın serbest kalmasına neden olmaktadır. Serbest kaldıktan sonra osteoklastın kemik yüzeyine tutunma yeteneği bozulmaktadır.²⁵ Bifosfonatlar, yeni oluşan kemiğe dâhil olduklarından kemik yıkımı ve depolanması ile kemiğin yapısında yıllarca kalabilmektedirler. Dolayısıyla ilaç bırakıldıktan çok sonra bile farmakolojik etkileri devam edebilmektedir.^{25,30,32}

N-BF'lar, kolesterol biyosentez yolağında farnesil difosfat olarak bilinen farnesil pirofosfat sentaz enzimini inhibe etmektedirler. Bu inhibisyon osteoklastın kemikten ayrılmasını artırmakta ve kemik rezorpsiyonunda bir azalmaya yol açmaktadır.²¹ Basit yapıli bifosfonatlar (azot taşımayan, P-C-P yapısında), biraz daha farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. Hidroliz olmayan ATP analoglarının depolanmasını içeren bir mekanizma tarafından osteoklast fonksiyonunu inhibe etmektedirler.^{2,26,30} Osteoklastlar tarafından adenosin trifosfat oluşumuna yol açan metabolitlere ayrılmak-

tadır. Böylece, apoptoza uğrayan osteoklastların ortaya çıkması ile sonuçlanmaktadır.^{2,26,30,33}

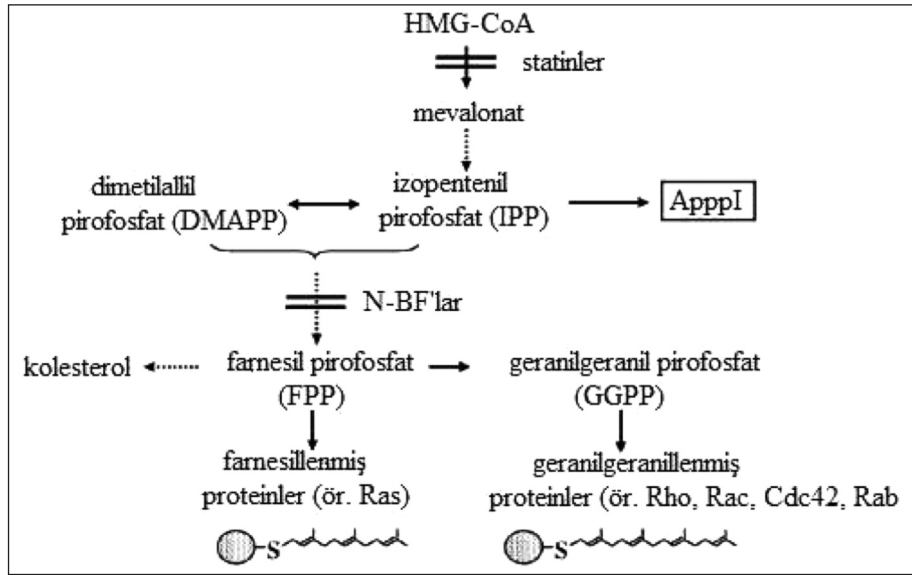
N-BF'ler pamidronat, alendronat, ibandronat, risedronat ve zoledronik asitin klinik öncesi hayvan modellerinde, kemik rezorpsiyonunu basit yapıli bifosfonatlardan daha güçlü inhibe ettiği gözlenmiştir. Kolesterol biyosentez inhibitörlerini tanımlayan bir çalışma, N-BF'lerin skualen sentezini ve mevalonat yolağındaki diğer enzimleri inhibe ettiğini bildirmiştir.³³ Mevalonat yolağının temel işlevi kolesterol sentezinin yanı sıra farnesil difosfat ve geranilgeranil difosfat gibi izoprenoid lipidlerinin sentezidir. Bu lipidler, ubikinon gibi çeşitli metabolitlerin yapı taşlarıdır ve ayrıca proteinlerin çevrilme sonrası modifikasyonunda (prenilasyon) da gereklidir (Şekil 3). Farnesil pirofosfat sentazın inhibisyonu, iskelet onarımını ve formasyonunu bozan sinyal molekülleri olan küçük guanozin trifosfatların prenilasyonunu da bloke eder.^{32,34}

BİFOSFONATLARIN GENEL TOKSİSİTELERİ

Renal, Özofageal Toksikite ve Akut Faz Reaksiyonları

Uygulanan bifosfonatların %50-60'ı değişime uğramadan, filtrasyon ve tübüler sekresyon yoluyla böbreklerden atılmaktadırlar. IV tedavilerde ulaşılan yüksek bifosfonat kan konsantrasyonları, akut renal sorunlara yol açabilmektedir.³⁵ NSAİİ'ler, diüretikler gibi nefrotoksik potansiyeli olan diğer ajanların kullanılması ya da önceden mevcut renal bozukluğun ve dehidratasyonun bulunması, IV bifosfonatların infüzyonu ile renal toksisite riskini artırmaktadır.²⁵ Bifosfonatlar, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) nın 30 mL/dk ya da daha altında olduğu hastalara verilmemelidir.^{25,30,36}

Oral günlük bifosfonatlar, özofagus ülserleri, özofajit ve kanama ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu yan etkiler haftalık (alendronat, risedronat) ya da aylık (ibandronat, risedronat) preparatların başlaması ile azalmaktadır. Son zamanlarda, oral bifosfonat kullanımı ve özofageal kanser riskinin artışı arasında bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır.^{16,36} Başlangıçta olgu sunumları ile açıklanmaya çalışılan bifosfonat-özofagus kanseri ilişkisi, epidemiyolojik çalışmalarla net bir şekilde ortaya konmamış ve pa-



ŞEKİL 3: Mevalonat yolağının şematik gösterimi: Azot içeren bifosfonatlar, farnesil pirofosfat sentezinin güçlü inhibitörleridir. Böylece osteoklast fonksiyonu ve protein prenilasyonu için gerekli farnesil pirofosfat ve geraniil geraniil pirofosfat sentezini önler. Farnesil pirofosfat sentezinin inhibisyonu aynı zamanda sitotoksik metaboliti (ApppI) oluşturan izopentenil pirofosfatın birikimine yol açar.³³

tofizyolojik mekanizması ile ilgili deneysel çalışmalar henüz yapılmamıştır. Bu nedenle hekimlerin konu ile ilgili dikkatli davranması gerekmektedir. Özofajiyal hastalığı olan veya yutma güçlüğü çeken kişilerde önlem olarak oral bifosfonat kullanımından kaçınılabilmektedir.³⁵ Ayrıca, bu toksisitenin azaltılması için ilacın alımından sonra en az 30-60 dk hastalar yatmamalı ve oturur veya dik pozisyonda durmalıdır.^{30,36}

Hastaların yaklaşık %18'i alınan ilk IV bifosfonat dozunun 24-36 saati içinde oluşan ve üç gün boyunca devam eden ateş, baş ağrısı, miyalji, artıralji, hâlsizlik gibi akut faz reaksiyonları ile karşılaşmıştır.^{8,25,26} Bu oran asetaminofen tarafından ve sonraki infüzyonlar ile yaklaşık %50 azaltılmıştır.^{15,25,34}

Atriyal Fibrilasyon

Yapılan bir Faz 3 çalışmasında, zoledronik asit ile tedavi olan deneklerde atriyal fibrilasyonda artış gözlenmiştir.^{25,26} Özellikle IV bifosfonat kullanımı ile atriyal fibrilasyon riskinin artabileceğine ilişkin veriler bulunmaktadır.³⁶

Bifosfonatların atriyal fibrilasyon gelişimi üzerine olan etkileri, elektrolit dengesizliği (özellikle hipokalsemi) ve inflamasyondan kaynaklanan iki

mekanizma ile açıklanmaktadır. Bifosfonatlar serum kalsiyum ve fosfat düzeylerinde küçük azalmalara yol açabilmektedirler, fakat atriyal fibrilasyonun serum elektrolit düzeylerindeki değişimden kaynaklandığını destekler herhangi bir bulgu bulunmamaktadır. Ayrıca, hipomagnezeminin zolen-dronik asitin yan etkisi olarak ortaya çıktığı ve kardiyak aritmilere sebep olabileceği de düşünülmektedir. HORIZON çalışmasında da özellikle atriyal fibrilasyon gelişen hastalarda hipomagnezemi insidansı dikkat çekmiştir.³⁷

Zoledronik asit ve alendronat gibi azot içeren bifosfonatlar protein prenilasyonunu inhibe etmektedirler. Bifosfonatlar kemikte yüksek bir afinite ile birikmektedirler ve kullanımlarından aylarca sonra bile vücut sıvılarında saptanabilmektedirler. Bifosfonat kullanımı sonrası bir-iki gün kadar süren ateş, tümör nekrozis faktör-alfa ve interlökin-6 düzeylerinde artış ile karakterize bir akut faz reaksiyonu izlenebilmektedir. İnflamasyonun atriyal fibrilasyon patogenezindeki rolüyle ilgili kuvvetli kanıtlar mevcuttur. Gerçekten de atriyal fibrilasyonda, inflamatuvar belirteçlerde artışlar meydana gelmektedir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda yapılan atriyal biyopsiler de inflamasyon gözlenmiştir. Fakat bifosfonatların atriyal fibrilas-

yon riskini artırmaları ile ilgili kesin mekanizmaların açığa çıkarılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.³⁷

Bifosfonatların kemiğe bağlanma afiniteleri birbirinden farklıdır. Zoledronik asitin kemiğe bağlanma kapasitesi en fazla iken, onu sırasıyla alendronat, ibandronat sodyum ve risedronat sodyum izlemektedir. Yapılan çalışmalarda; risedronat ve ibandronatın, zoledronik asit ve alendronatın tersine atriyal fibrilasyon riskini artırmadığı görülmüştür. Bifosfonatların kemiğe bağlanma afiniteleri ile atriyal fibrilasyon riski arasındaki ilişkinin daha ileri çalışmalarda aydınlatılması gerekmektedir.³⁷

Yeni verilere dayanarak FDA, hastaların bifosfonat tedavilerini bırakmamaları gerektiğini önermektedir.³⁶

Çene Osteonekrozu

Bifosfonat tedavisi ile çene osteonekrozu arasında bir ilişki olduğu 2003 yılında kanser hastalarında rapor edilmiştir. Bifosfonatlara bağlı görülen osteonekrozun sebebi, çene kemiklerinin diğer kemiklere göre daha fazla beslenmeye ihtiyaç duymaları ve bifosfonatların bu kemiklerde daha fazla birikim göstermeleriyle açıklanmıştır. Çene kemiklerinin diğer kemiklerden farklı olan ve osteonekroza eğilimli kılan özellikleri; mandibüler kortekste kemik mineral yoğunluğun yüksek, kan damarlarının düşük olması ve mandibulada kırmızı kemik iliğinin yetersiz olmasıdır. Osteonekrozun sadece çene kemiklerinde görülmesinin nedenlerinden biri de üzerlerindeki ince periost ve mukozanın bütünlüğünün sıklıkla maruz kaldığı mikrotravmalar nedeni ile kolaylıkla bozularak kontaminasyona imkân sağlamasına bağlı olduğu düşünülmektedir.³⁸ Buna bağlı olarak, mukozanın bütünlüğünün bozulması hâlinde yara iyileşmesinin gerçekleşmediği ve açıkta kalan çene kemiklerinde sekonder enfeksiyonların oluştuğu, ilerleyen dönemde de osteonekroza dönüştüğü düşünülmektedir.³⁹

Bifosfonatların yüksek dozda kullanılması hem osteoblastlar hem de osteoklastlarda hücre içi kalsiyum birikmesine neden olarak sitotoksik etki oluşturmaktadır Buna bağlı olarak, kemik yeni-

lenme mekanizması bozulmakta ve gereken kemik yeniden yapılanması gerçekleşmemektedir. Kemikte yenilenmenin azalması avasküler nekroz riskini artırmaktadır. Kemikte osteoklastik aktivite başladığı zaman, oluşan yeni kemik matriksinin oluşumu için sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır. Kemikte rezorpsiyonun azalmasıyla birlikte kemik onarımı, büyüme-gelişme kapasitesi ve kalitesi bozulmaktadır. Travma, periodontal hastalık, periradiküler lezyon ya da dental işleme bağlı gelişen nekrozlarda osteoklastlar, nekrotik kemiği ortadan kaldırmak için gerekli aktivasyonu gösteremezler. Nekrotik doku hacmi yeterli seviyeye ulaştığı zaman ise lokal değişiklikler başlamaktadır.³⁹

Soydan ve ark. bifosfonatlarla ilişkili çene osteonekrozunun genetik mutasyona bağlı olarak hassas bireylerde oluştuğu hipotezini öne sürmüşlerdir. Matriks metalloproteinaz ailesinden matriks metalloproteinaz-2 (MMP2) genindeki mutasyonun bifosfonatın yarattığı osteonekrozla ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Ayrıca, zoledronat ve alendronatın neden olduğu atriyal fibrilasyonla vücutta ilişkili tek genin MMP2 olduğu belirlemiştir.³⁹

Çene osteonekrozu, günümüzde genellikle osteoporoz tedavisi için uzun dönem bifosfonat kullanımının nadir görülen bir toksisitesi olarak tanımlanmaktadır.^{25,26,40} Amerikan Mineral ve Kemik Araştırma Derneği, bifosfonat alan ve kroniyofasiyal bölgeye radyasyon terapisi almamış olan bir hastada, maksillofasiyal bölgede maruz kalan kemiği bifosfonat ile ilişkili çene osteonekrozu vakası olarak belirlemiştir.^{18,25,26} Çene osteonekrozunun işaretleri ve semptomları ağrı, ödem, parestezi, yumuşak doku ile ağız içi ya da dışı sinüs bölgeleri arasındaki cerahattır.^{25,34}

Bifosfonat ile ilişkili çene osteonekrozu oranı, altta yatan malignitelerin iskelet komplikasyonları riskini azaltmak için yüksek doz IV bifosfonat alan hastalarda en yüksektir.^{15,25,26,34} Bu hastaların %1 ve %10'u arasında çene osteonekrozu gelişmektedir.²⁵ Çene osteonekrozu riski beş yıldan uzun süren bifosfonat tedavisinden sonra artış göstermektedir.¹⁵

Atipik Kırıklar

Yakın zamanlarda bifosfonatlar anormal femur kırık oluşumu ile ilişkilendirilmiştir.^{6,15,26} Yaygın femoral boyun ve spiral intertrokanterik kalça kırıklarının aksine, atipik femur kırıkları subtrokanterik bölge ve femur şaftı bölgelerinde görülmektedir.^{15,25,41}

Atipik femur kırıklarında, kırık bölgesinde sıklıkla kortikal kalınlaşma ile lokalize lateral korteksin periosteal yüzeyinde oluşan bir şeffaf doğrusal kırık çizgisi bulunmaktadır.^{25,41} Atipik kırıklar yaygın olarak alendronat alan hastalarda rapor edilmiştir. Konu ile ilgili çalışmaların ardından, uzun süreli alendronat kullanımı ve subtrokanterik (atipik femoral) veya diyafizyal kırık arasındaki olası ilişki çeşitli olgu sunumları ile ortaya konmuş ve patogenezi kemik yeniden yapılanmasının aşırı baskılanması üzerinde durulmuştur.⁴²

Bu kırıklar, diğer bifosfonatları kullanan hastalarda da bildirilmiştir. Atipik kırıkları olan hastalarda, sıklıkla eş zamanlı patolojik durumlar ve beraberinde glukokortikoid, proton pompası inhibitörleri gibi diğer ilaçlara maruziyet söz konusu olabilmektedir.²⁵

Özet olarak, genel kanıtlar bifosfonatlarla tedavi olan hastalarda bu kırıkların oluşma riski düşük olmasına rağmen, uzun dönem bifosfonat kullanımı ve atipik femur kırıkları arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Fakat bu kırıkların altında yatan neden henüz net değildir.²⁵

Oküler Advers Olaylar

Üveit, perisklerit ve sklerit bifosfonat tedavisinin nadir görülen toksik etkileridir.^{34,36} Oküler advers olaylar ilk olarak pamidronat ile tanımlanmıştır ve ilaçların infüzyonundan sonra semptomların sıklaştığı belirtilmiştir. Bu etkiler IV bifosfonatlarla sınırlı değildir. Reaksiyon, farklı bir bifosfonat ile değiştirildikten sonra da ortaya çıkabilmektedir. İlacın bırakılması genelde oküler semptomların çözümü için gerekmektedir. Hekimler, bu yan etkileri değerlendirmeli ve ortaya çıkması hâlinde ilacı keserek bir göz doktoruna sevk etmelidir.³⁴

Hipokalsemi

Hipokalsemi, oral bifosfonatların çok nadir görülen toksisiteLERİDİR. Hafif veya teşhis edilmemiş hipoparatiroidizmi veya ciddi osteomalazisi olan hastalarda oral bifosfonatlar, nöbet ve kardiyak yetmezlik eşliğinde serum kalsiyum düzeylerinde belirgin azalmalara yol açabilmektedir. Hipokalseminin, hastada başlangıçta yüksek kemik döngüsü varsa ve iskelette büyük miktarda kalsiyum ve fosfat birikimine yol açması durumunda ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir.^{34,36} IV zoledronik asit alan (yılda bir kez 5 mg) 1.054 kalça kırığı hastasının %0,3'ünde hipokalsemi kaydedilmiştir. Düşük serum 25-hidroksivitamin D (15 ng/mL ya da daha düşük) düzeyine sahip olan hastalarda IV zoledronat infüzyonundan iki hafta önce 50.000-125.000 IU D vitamini yükleme dozunda alınmalıdır.³⁴

GEBELİKTE VE EMZİRME DÖNEMİNDE BİFOSFONAT KULLANIMI

Hayvan çalışmaları, gebe sıçanlara verilen bifosfonatların plasentayı geçtiğini ve kemik büyümesinde ve fetal doğum ağırlığında azalmaya neden olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, yüksek doz (10 ila 15 mg/kg/gün'e kadar) ve uzun süreli bifosfonat uygulaması önemli maternal ve fetal toksisite ortaya çıkarmıştır. İnsandaki terapötik dozlarından 10 kat daha yüksek dozlarda bifosfonat uygulanması ciddi gelişme geriliği ve iskelet bozukluğu ile sonuçlanmıştır. Bifosfonatların uzun süreli kemik tutma özellikleri ile birlikte bu hastalar, nihai bir gebelik üzerine olası ters etkilerinden ötürü üreme çağındaki kadınlarda bifosfonat kullanımının güvenliği konusunda ciddi kaygılar yaratmıştır.⁴³

Gebelik, gebe kadın ve iskeleti için metabolik gereksinimlerinin arttığı, ağırlıklı olarak üçüncü trimesterde, kalsiyumun annenin kemiklerinden salındığı bir dönemdir. Gebe kadının gebelik sırasında veya öncesinde kısa süreli bifosfonat tedavisi görmesi durumunda kemik döngüsünün baskılanması ortaya çıkmaktadır. Bu durum, kemik yapılanmasında ve kalsiyumun önemli rol oynadığı diğer hücrel olaylarda zararlı sonuçların ortaya çıkmasına neden olan fetal hipokalsemiye yol açabilmektedir.^{34,43}

Bifosfonatlar küçük molekül ağırlığı nedeni ile, plesentayı geçerek fetüste etki yapmaktadır. Doğrudan kemik hücrelerine etki ederek veya dolaylı yoldan hipokalsemiye yol açarak kemik döngüsünü bozabilmektedirler. En son veriler, bifosfonatların anjiyogenez üzerinde inhibe edici etkisi olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla benzer bir zararlı durum fetüste de görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, gebeliğin ilk trimesteri boyunca onaylanmış dozlarda bifosfonat uygulanmasının önemli bir toksisiteye yol açmadığı gözlenmiştir. Bifosfonatların IV kullanımı anlamlı neonatal morbiditeye yol açmamıştır.⁴³

İnsanda onaylanan dozundan 10-100 kat yüksek dozda (alendronat: sıçanlarda 10 mg/kg/gün, buna karşılık 70 kg'lık bir hastada 0,15 mg/kg/gün) elde edilen hayvan verilerine dayanarak, bu dozlar insanlarda uygulanamamaktadır. Veri eksikliği, bifosfonatların pek çoğunun C sınıfına dâhil edilmesine yol açmıştır. Hayvanlarda yapılan üreme sistemi çalışmaları, fetüs üzerinde olumsuz bir etki oluştuğunu göstermiştir. İnsanlarda yeterli kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Kırık riskinin yüksek olduğu hastalarda, annenin iskeletini korumak ve bifosfonatların geri alımını azaltmak amacıyla yüksek kemik döngüsünün maksimum derecede baskılanması için IV bifosfonat kullanılması tavsiye edilmektedir. Dolayısıyla her bir hasta yarar/zarar oranı dikkate alınarak değerlendirilmelidir.⁴³

TOKSİSİTENİN ÖNLENMESİ İÇİN YAKLAŞIMLAR

Çene osteonekrozu ve atipik femur kırıkları toksisiteyi nedeni ile bifosfonatların uzun dönem kullanımının sonuçları ile ilgili tartışmalar ortaya atılmıştır.²⁵ İlaça ara verilmesi, bifosfonatların neden olduğu kemik döngüsünün azalmasını sağlamak amacıyla.^{5,25,32} Öte yandan, devamlı bifosfonat tedavisinden beş yıl sonra bireylerde hâlâ yüksek kırık riski olduğu görülmüştür. Bu durumda durdurulan tedavinin riskleri devam eden tedavinin risklerini aşabileceği için ilaca ara vermek uygun bir seçim değildir.²⁵ Her bir hasta, bireysel olarak değerlendirilmelidir. Çalışmalardan elde edilen kanıtlar, bifosfonat tedavisinden üç-beş yıl sonra bifosfonatların azaltılması ile kırık oluşumunun önlendiğini göstermiştir. Genç erişkinlerde

kemik rezorpsiyon göstergeleri normale dönünceye kadar bir-üç yıl boyunca bifosfonatlar kesilerek daha sonra tedaviye tekrar başlanabilmektedir.^{5,25} İlaç tedavisinin ardından kırık riski artarsa, hastalar raloksifen, teriparatid veya denosumab gibi başka ilaçlarla tedavi edilebilmektedir.^{5,22,32} FDA, uzun dönem bifosfonat kullanımının güvenliği üzerinde çeşitli görüşler bildirirse de resmi bir rapor yayımlanmamıştır.²⁵

Ciddi zehirlenmelerde tedavi semptomatik ve destekleyici niteliktedir. Antidotları bulunmaması ve aşırı dozda alındıklarında diyaliz etkili değildir. Şiddetli ishal ve/veya kusmaları olan hastalarda elektrolit dengesizlikleri düzeltilmektedir. Oral bifosfonata maruz kalmanın ardından retrospernal ağrı, disfaji, özofajit, özofagus ülseri ve/veya kanamaların belirtileri izlenmektedir. Antiasitler, gastrointestinal semptomları olan hastalarda önemlidir ve doz aşımı sonrasında bifosfonata bağlanmaya yardımcı olabilmektedir. Önemli hipokalsemi için IV kalsiyum glukonat ve kalsiyum klorür uygulaması gerekebilir. Akut allerjik reaksiyonu olan hastalarda oksijen tedavisi, bronkodilatörler, difenhidramin, kortikosteroidler, vazopressörler ve epinefrin kullanılabilir. Hastalarda yeterli ventilasyon sağlanmalıdır ve gerekli durumlarda erken endotrakeal entübasyon uygulanmalıdır.³¹

TARTIŞMA VE SONUÇ

Osteoporoz, kemik yoğunluğunun azalması ve kemik dokusunun bozulması ile karakterize bir hastalıktır. Tüm dünyada 200 milyonu aşkın insanda görülmektedir.⁶ Ülkemizde yaşlı nüfusun da artmasına bağlı olarak, gelecek 25 yıl içinde osteoporozun ve osteoporoza bağlı kırıkların insidansının büyük oranda artacağı tahmin edilmektedir.^{1,44}

Osteoporozun tedavisi amacıyla antirezorptifler (antikatabolik) ve anabolik ilaçlar kullanılmaktadır. Östrojen, SERM, bifosfonatlar ve denosumab gibi antirezorptif ilaçlar kemik yıkımını azaltarak KMY'de değişen derecelerde bir artışa neden olmaktadır.⁷ PTH ve teriparatid içeren anabolik ajanlar ise kemik yapımını uyararak KMY'yi artırmaktadır.^{3,20}

Bifosfonatlar, aşırı osteoklast aracılı kemik yoğunluğunun azalması ile karakterize bir patolojik durum olan osteoporozun birinci basamak tedavisinde önemli ilaçlardır.^{2,6} Günümüzde kullanılmakta olan tüm bifosfonatlar, ağrı, sakatlık, deformite ve ölümle ilişkili vertebral kırıkların azalmasını sağlamış ve KMY'yi arttırmaktadır.^{8,20}

Bifosfonatlar, osteoporoz tedavisinde çok etkili ilaçlar olmakla birlikte, önemli toksisitelere de neden olabilmektedir. Bu toksik etkiler; renal ve özofageal toksisite, akut faz reaksiyonlarının oluşumu, atriyal fibrilasyon, çene osteonekrozu, atipik kırıklar, oküler advers olaylar ve hipokalsemi olarak özetlenebilmektedir.²⁵

IV yolla kullanılan bifosfonatlar, böbrek toksisitesine neden olduğundan maksimum ilaç dozunun takip edilmesi ve aşılması önemlidir. Ayrıca, NSAİİ, diüretikler gibi nefrotoksik potansiyeli olan diğer ilaçların kullanılması, daha önceden mevcut renal bozukluk ve dehidratasyon ortaya çıkan renal toksisite riskini artırmaktadır.²⁵ Bifosfonatların IV olarak uygulanmasını takiben, uygulama dozundan 24-36 saat sonra hastalarda ateş, baş ağrısı, miyalji, artralji, hâlsizlik gibi grip benzeri akut faz reaksiyonları gözlenmiştir.²⁸

Ayrıca, IV bifosfonat kullanımı ile atriyal fibrilasyon riskinin artabileceğine ilişkin veriler bulunmaktadır.³⁶ Yapılan bir çalışmada, zoledronik asit ile tedavi olan hastalarda atriyal fibrilasyon riskinin arttığı da gözlenmiştir.²⁵

Oral günlük bifosfonatlar ile özofagus ülserleri, özofajit, kanama ve özofageal kanser riskinin artışı arasında bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır.^{25,34}

Bifosfonat tedavisi ile ilişkili çene osteonekrozu oluşumu, 2003 yılında kanser hastalarında yapılan bir çalışmada rapor edilmiştir.^{25,40} Bu hasta-

larda yüksek doz IV bifosfonat tedavisinin ardından uzun süreli kullanımı ile beraber çene osteonekrozunun ortaya çıktığı bildirilmiştir.⁴¹

Yapılan çalışmalarda, bifosfonatlar anormal femur kırıkları ile de ilişkilendirilmiştir.^{1,45} Yaygın femoral boyun ve spiral intertrokanterik kalça kırıklarının aksine atipik femur kırıkları subtrokanterik bölge ve femur shaftı bölgelerinde yerleşmiştir.^{15,25,41} Bu kırıkların yaygın olarak alendronat alan hastalarda meydana geldiği belirtilmiştir.⁴¹

Bifosfonatların gebelikte kullanımı da zorunluluk olmadıkça önerilmemektedir. FDA; gebelik kategorisi C olarak verilmekte olan bifosfonatları, özellikle gebe kadın ve iskeleti için metabolik gereksinimlerin arttığı üçüncü trimesterde kullanıldığında kemik döngüsünün baskılanmasına neden olduğunu belirtmektedir. Dolayısıyla da fetal hipokalsemiye yol açabilmektedir.⁴³

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Suna Sabuncuoğlu; **Tasarım:** Sema Dinçel, Suna Sabuncuoğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Sema Dinçel; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Sema Dinçel; **Analiz ve/veya Yorum:** Sema Dinçel, Suna Sabuncuoğlu; **Kaynak Taraması:** Sema Dinçel.

KAYNAKLAR

- World Health Organization (WHO). Prevention and management of osteoporosis. Rapor No: 921. Geneva: WHO Press; 2003. p.165.
- Lewiecki EM. Bisphosphonates for the treatment of osteoporosis: insight for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis* 2010;1(3):115-28.
- Szulc P, Bouxsein ML. Vertebral Fracture Initiative Part I Overview of Osteoporosis: Epidemiology and Clinical Management. UK: Department of Medicine, Addenbrooke's Hospital, Cambridge University; 2016. p.66.
- Gulsahi A. Osteoporosis and jawbones in women. *J Int Soc Prev Community Dent* 2015;5(4):263-7.
- McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48(3):271-87.
- Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 1997;7(4):390-406.
- Lewiecki EM. Management of osteoporosis. *Clin Mol Allergy* 2004;2(1):9.
- Vondracek SF, Minne P, McDermott MT. Clinical challenges in the management of osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2008;3(2):315-29.
- Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, Leslie WD. Intervention thresholds and the diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2015;30(10):1747-53.
- Klein-Nulend J, van Oers RF, Bakker AD, Bacabac RG. Bone cell mechanosensitivity, estrogen deficiency, and osteoporosis. *J Biomech* 2015;48(5):855-65.
- Rossini M, Adams S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo* 2016;68(1):1-39.
- Akbal A, Gökmen F, Gencer M, Inceer BS, Kömürçü E. Mean platelet volume and platelet distribution width can be related to bone mineralization. *Osteoporos Int* 2014;25(9):2291-5.
- Tomlinson BD, Prater GL, Morgan SL. Osteoporosis and imaging: the big picture. *J Radiol Nurs* 2016;35(2):97-110.
- Lewiecki EM. Fracture risk assessment in clinical practice: T-scores, FRAX, and beyond. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2010;8(3):101-12.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25(10):2359-81.
- Dallanezi G, Freire BF, Nahás EA, Nahás-Neto J, Corrente JE, Mazeto GM. Physical activity level of post-menopausal women with low bone mineral density. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2016;38(5):225-30.
- Angin E, Erden Z. [The effect of group exercise on postmenopausal osteoporosis and osteopenia]. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2009;43(4):343-50.
- Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;374(3):2096-7.
- Prentice A. Diet, nutrition and prevention of osteoporosis. *Public Health Nutr* 2004;7(1A):227-43.
- Siris E. Alendronate in the treatment of osteoporosis: a review of the clinical trials. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9(6):599-606.
- Fairney A, Kyd P, Thomas E, Wilson J. The use of cyclical etidronate in osteoporosis: changes after completion of 3 years treatment. *Br J Rheumatol* 1998;37(1):51-6.
- Eiken P, Vestergaard P. Treatment of osteoporosis after alendronate or risedronate. *Osteoporos Int* 2016;27(1):1-12.
- Gu T, Eisenberg Lawrence DF, Stephenson JJ, Yu J. Physicians' perspectives on the treatment of osteoporosis patients with bisphosphonates. *Clin Interv Aging* 2016;11(1):1-8.
- RxMediaPharma® Interaktif İlaç Bilgi Kaynağı. Gemaş Genel Mühendislik. İzmir: Mekanik Sanayi ve Tic. A.Ş.; 2017.
- Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, Lewiecki EM, Miller PD, Neer RM, et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;9(7):2272-82.
- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008;83(9):1032-45.
- Saari AL, Hyvönen H, Lahtinen M, Ylisirniö M, Turhanen P, Kolehmainen E, et al. Systematic study of the physicochemical properties of a homologous series of aminobisphosphonates. *Molecules* 2012;17(9):10928-45.
- Sweetman SC. Bisphosphonates interaction. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009. p.3694.
- Bartl R, Frisch B. Osteoporosis: Diagnosis, Prevention, Therapy. 2nd ed. Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2009. p.321.
- Mkele G. Bisphosphonates and their use. *S Afr Pharm J* 2013;80(8):24-6.
- Hall AH, Rumack BH. Treatment overview of alendronic acid. Volume 172. Edition Expires 2017. National Library of Medicine HSDB Database- Toxnet-NIH. TOMES(R) Information System Micromedex, Inc, Englewood: CO; 2017. CCIS. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+7990>.
- Villa JC, Gianakos A, Lane JM. Bisphosphonate treatment in osteoporosis: optimal duration of therapy and the incorporation of a drug holiday. *HSS J* 2016;12(1):66-73.
- Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* 2011;49(1):34-41.
- Abrahamsen B. Adverse effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2010;86(6):421-35.
- Güven D, Önal A. Bifosfonatlar ve diş hekimliği. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı; 2013. p.80.
- TEMD Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 7. Baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd Şti; 2015. p.97.
- Keleş T, Avcı AF. [Bisphosphonates and atrial fibrillation: review]. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2009;21(2):275-8.
- Orhan İ, Sarıca S, Çelik M, Kılıç MA. [Bisphosphonate induced osteonecrosis of the maxilla and mandible: a case report]. *KSU Tıp Fak Der* 2015;10(3):33-6.
- Soydan SS, Şenel FV, Araz K. [Pathogenesis and treatment of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws]. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2009;33(3):61-8.
- Liu Z, Weaver J, de Papp A, Li Z, Martin J, Allen K, et al. Disparities in osteoporosis treatments. *Osteoporos Int* 2016;27(2):509-19.
- Adler RA. Bisphosphonates and atypical femoral fractures. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016;23(6):430-4.
- Sarıdoğan M, Gün K. [Long-term treatment with bisphosphonates and their side effects in postmenopausal osteoporosis]. *Osteoporoz Dünyasından* 2010;16(1):66-71.
- Stathopoulos PI, Liakou CG, Katsalira A, Trovas G, Lyritis GG, Papaioannou NA, et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Hormones (Athens)* 2011;10(4):280-91.
- World Health Organization (WHO). Studies of drugs and other measures to prevent and treat osteoporosis; a guide for non-experts. Geneva: WHO Press; 1998. p.28.
- Saita Y, Ishijima M, Kaneko K. Atypical femoral fracture and bisphosphonates use: current evidence and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis* 2015;6(4):185-93.