



# Bifosfonatlar ve Çene Kemiğinde Kemik Erimesi

**S**on yıllarda hekimler ve diş hekimleri tarafından kemoterapi, kortikosteroid veya bifosfonatlarla kanser tedavisi gören kanser hastalarında Çene Kemiğinde Kemik Erimesi (ÇKKE) nin daha sık görülmeye başlandığı bildirilmektedir. Bu hastalarda zaten anemi, enfeksiyon, ağızda bazı rahatsızlıklar görülmektedir. Aslında ilk olarak ÇKKE görülen hastaların intravenöz bifosfonat alan hastalar olduğu bildirilmiştir, fakat şu anda oral bifosfonat kullanımında da ÇKKE görülebileceğine ilişkin yayınlar da mevcuttur. ÇKKE görülen hastalarda ilk belirti nekroz olan çene kemiği bölgesinde şiddetli ağrı olmasıdır. Diş tedavisinden sonra

alt çenede üst çeneden daha fazla oranda ÇKKE olayına rastlandığı belirtilmektedir.

## Bifosfonatlar

Bifosfonatlar 1990'lı yıllarda tedaviye girmiştir ve osteoporosis, osteolitik tümörlerin tedavisi veya kemikte tümör gelişiminin yavaşlatılması için hormon replasman tedavisine seçenek olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1996'da Allendronate osteoporöz tedavisi için ilk onayı almıştır. Özellikle düşük kemik yoğunluğuna sahip menapoza girmiş kadınlarda, yaşlı erkeklerde bel kemiği, bilek, kalça kırıklarını önlemek için kullanılmaktadır. Daha sonra Paget hastalığı (normal kemik

dokusunun yerini düşük kalitedeki kemik dokusunun alması hastalığı) için de onay almıştır.

Aslında bifosfonatların kemikteki etkisi ile ilgili ilk çalışmalar 1960'larda yapılmış ve yayınlanmıştır. Etidronat ilk defa yirmi yıl önce osteoporöz tedavisi için kullanılmıştır, fakat bazı istenmeyen etkiler (osteomalazi gibi) görülünce klinik çalışmalar durdurulmuştur. Bu yüzden Amerikada etidronat osteoporöz tedavisinde kullanım onayı alamamıştır.

2005 yılında Amerika'da FOOD and DRUG Administration (FDA) tarafından Ibandronat sodyum ayda bir tablet olarak kullanımıyla



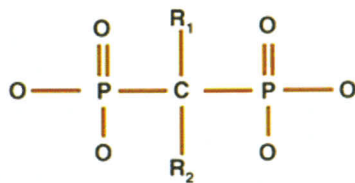
menapoz sonrası osteoporöz tedavisi için onay almıştır. Yapılan çalışmalar yeni omurga kırığı oluşma riskinin anlamlı olarak azaldığını ve kemik mineral yoğunluğunun arttığını göstermiştir.

Ocak 2006'da FDA tarafından İbandronat sodyumun injeksiyon formu da onaylanmıştır. Bu osteoporöz tedavisi için onaylanan ilk parenteral formdur ve oral yoldan ilacı alamayan hastalar (mesela ilaç yutamayan, ayakta duramayan veya 30 ila 60 dakika bile oturamayan kişiler) için geliştirilmiştir. Buna ilave olarak parenteral formu üç ayda bir enjekte edilmektedir.

FDA hekimleri ve diş hekimlerini bifosfonat kullanımı sonrasında ÇKKE oluşabileceği konusunda hususunda uyarmıştır. Aslında ilk olay bifosfonatların metaztaz yapmış kemik hastalığı olan hiper kalsemik hastada parenteral kullanımı sonrasında görülmüştür.

### İlacın özellikleri

Bifosfonatlar pirofosfatların sentetik analoglarıdır. İlk kez 1960'larda kanda ve idrarda bulunan ve kalsiyum fosfat kristallerinin meydana gelmesini ve agregasyonunu önleyen bileşik olarak tespit edilmiştir. Pirofosfatlar dış macunlarında tartar kontrolü için kullanılmaktadır ve dış macunu formülasyonu içindeki görevi dış yüzeylerinde sert kalsiyum tabakalarının oluşmasını önlemektir. Bifosfonatların keşfi, pirofosfatların vücutta hızla metabolize edilmelerini önlemek için türevlerinin aranması sırasında olmuştur. Şekil-1'de bifosfonatların temel kimyasal yapısı görülmektedir.



Şekil 1. Bifosfonatların genel kimyasal yapısı

Bifosfonatlar metabolize edilmezler, oral yoldan verilmesini takiben sadece %3 oranında emilirler, 24 saat içinde emilen doz idrarla atılır kalan kısım kemiklerde dağılır, buradan da çok yavaş elimine olur.

### Etki mekanizması

Tam olarak etki mekanizması aydınlanmamıştır. Sahip olduğumuz bilgilerle etki ve ÇKKE görülme riskine sebep olması aşağıdaki şekilde açıklanmaktadır:

Bifosfonatlar kemiğe bağlanır ve burada birikir, üç ay sonra bile kemikte kaldığı belirtilmektedir. Bifosfonatlar normal veya anormal osteoklast kemik resorpsiyonunu kuvvetli olarak inhibe ederler, bu da kemikte metastaz hastalıklarının oluşumuna sebep olabilir. Tümör büyümesini artırıcı faktörlerin salımını engellerler (anti tümör etki). Bifosfonatlar, osteoklast denen ve ölümü önceden planlanmış kemik hücrelerinin kemiğe yapışmasını ve kemik iliğinde üretimini engellerler, böylece kemik korunmuş olur, kemik resorpsiyonu engeller ancak kemik oluşumu devam eder, böylece kemik dansitesinin artmasını sağlarlar. Mineraller kemikte daha yoğun birikir. Kemik hacmi artmaz ama dansitesi artar.

Bifosfonatlar osteoklast oluşumunu ve aktivitesini inhibe ettikleri için normal kemik üretim döngüsü tamamlanamaz, böylece kemik

hücrelerinin kanlanma veya kan dokusuna ulaşma kabiliyetleri azalır ve sonuçta iyi beslenemeyen bir kemik dokusu ortaya çıkar. Damarlanma yapısı bozuk kemik dokusunun ortaya çıkması uzun dönemde kemik nekrozuna yol açar bu özellikle ÇKKE görülme riskini artırır. İlacın kullanılma süresi ÇKKE olayların gelişiminde önemlidir. Altı aydan fazla bifosfonat kullanan kişilerde ÇKKE görülme riski oldukça fazladır.

### Formülasyonları ve kullanılma yerleri

Tablo-1'de bifosfonat çeşitleri görülmektedir. Bifosfonatlar metastazı olan kanser hastalarında hem tedavi hem de osteoporözden koruma için kullanılmaktadır.

**Alendronat** ve **risedronat** osteoporöz tedavisi için oral olarak kullanılan formlardandır. **Zoledronik asit**, **panidronat** ve **ibandronat** IV olarak verilebilen baş ve boyunda görülen skuamoz hücre kanseri, göğüs kanseri, prostat kanseri, multiple myeloma, böbrek kanseri gibi hastalıklarda görülen hiper kalsemi tedavisinde kullanılmaktadır. Kanser hastalarında hiper kalsemi görülme olasılığı %20-30'dur. İyileşme zordur pek çok hasta bu durumda kaybedilir. **Alendronat** ve **risedronat** bu durumda çok kullanılmaz. IV bifosfonatlar anti kanser ilaçlarla birlikte kullanılır.

Tablo-1: Bifosfonat formülasyonları

İlaç	Veriliş yolu
Risedronat	Oral
Allendronat	Oral
Tiludronat	Oral (Paget hastalığında)
Etidronat	Oral, IV
İbandronat	Oral, IV
Pamidronat	IV
Zoledronat	IV



## ÇKKE'nde risk faktörleri

ÇKKE'inde risk faktörleri:

- Kanser tedavisinde diğer kanser ilaçları veya tedavileri ile birlikte bifosfonatların IV kullanımı,
- Kanser durumu (Göğüs, akciğer, prostat kanseri) ve kemik metastazının bulunması,
- Dental faktörler: Kemik çıkarılması, periyodontal ameliyalar, diş implant operasyonları, ağızda enfeksiyon olması, ağız hijyeninin iyi olmaması şeklinde özetlenebilir.

## Ters Etkiler

ÇKKE - Önemli yayınlar

İlk ayrıntılı araştırma 2003'de yayınlanmış ve bifosfonatların kanser hastalarında kullanımında ÇKKE olduğu belirtilmiştir. 2003 yılında yapılan başka bir çalışmada pamidronat veya risedronat tedavisi gören 36 kanser hastasında ÇKKE görüldüğü belirtilmiştir. ÇKKE özellikle diş çekiminden sonra gelişmiştir. %30 hastada ÇKKE kendiliğinden gelişmiştir.

2005 yılında yapılan bir çalışmada ise ÇKKE görülme ihtimali pamidronat için %26, zolendronat için %40.3, alendronat için %3 dolaylarındadır. Olayı tetikleyen etmen olarak diş çekimi %37.8, diş eti hastalığı %28.6, periyodontal ameliyet %11.2, diş implantı %3.4, diş kanal tedavisi %0.8 ve kendiliğinden olma olasılığı %25.2 olarak belirtilmiştir.

## Uyarılar

- Bifosfonatların hastada kullanımına başlamadan önce mutlaka hastanın durumu değerlendirilmelidir.
- Eğer hasta başka kanser tedavileri de alınıyorsa o zaman mutlaka hasta ÇKKE konusunda bilgilendirilmelidir.
- Hastaların uzun süre bifosfonat kullanımında ÇKKE olabileceği söylenmelidir.

- Özellikle diş çektirme veya yukarıda bahsedilen diş rahatsızlıkları veya operasyonları konusunda hasta önceden uyarılmalıdır.
- Gerekirse hekimi ile bu konuda konuşması ve tedaviye başlamadan önce diş hekimi kontrolüne gitmesi de tavsiye edilmelidir.

Bu konuda daha fazla bilgi sahibi olmak isterseniz aşağıda yazılı kaynaklar size yardımcı olacaktır.

## Doç. Dr. Tuncer DEĞİM

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

### Kaynaklar

1. America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass in Our Nation: The National Osteoporosis Foundation; February 2002.
2. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with chemotherapy. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:1104-1107.
3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a

growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:1115-1117.

4. 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 Nov;63(11):1567-1575.

5. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. J Am Dent Assoc. 2005;136(12):1658-1668. Erratum in: J Am Dent Assoc. 2006;137(1):26.

