

İlaça Bağlı Osteoporoz

Drug Included Osteoporosis

N. Kutay Ordu Gökkaya, Yeşim Gökçe Kutsal*

Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim Araştırma Hastanesi, 2. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

İkincil osteoporoz nedenleri arasında hastalıklar ve ilaçlar önemli yer tutmaktadır. Özellikle kronik hastalıkların önlenmesi, kontrol altına alınması ve tedavisine yönelik olarak uzun süre kullanılan bazı ilaçların ikincil osteoporoz oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir. Kemik metabolizmasını çeşitli şekillerde etkileyen bu ilaçlar, kişilerde osteoporozu yol açmakta ve osteoporoz birincil hastalığın gölgesinde uzun yıllar asemptomatik olarak saklanarak ilerleyen zaman içinde komplikasyonlara neden olmaktadır. İkincil osteoporoz nedenlerinin önemli kısmını oluşturan ilaçların etki mekanizmalarının bilinmesi osteoporozdan korunma ve erken tanı açısından önemlidir. Makalede ikincil osteoporozu neden olan; alüminyum içeren anti-asitler, antidiabetikler, antiepileptikler, antikansorejenler, antikoagülanlar, antihipertansifler, glukokortikoidler, immün-süpresifler, proton pompa inhibitörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve tiroid hormonlarının etki mekanizmalarına detaylı olarak yer verilmiştir. (*Türk Osteoporoz Dergisi 2011;17:30-6*)

Anahtar kelimeler: İkincil osteoporoz, ilaca bağlı osteoporoz

Summary

Drugs and diseases play an important role among the causes of secondary osteoporosis. Especially some drugs, which are used for the treatment, prevention, and control of certain chronic diseases are the causes of secondary osteoporosis. These drugs affecting bone metabolism in various ways, lead to asymptomatic osteoporosis which hides under the shadow of the primary disease and cause several complications later in time. The knowledge of the mechanisms of these drugs is important from the point of prevention and early treatment of osteoporosis. In this article the mechanisms of antacids containing aluminium, antidiabetics, antiepileptics, antineoplastics, anticoagulants, antihypertensives, glucocorticoids, immunosuppressants, proton pump inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors and thyroid hormones which cause secondary osteoporosis are given in details. (*Turkish Journal of Osteoporosis 2011;17:30-6*)

Key words: Secondary osteoporosis, drug induced osteoporosis

Giriş

Osteoporoz oldukça bilinen tanımı ile düşük kemik kütlesi ve kemik mikromimarisinde bozulma sonucu kemik kırılma oranında artış ile karakterize sistemik bir kemik hastalığıdır (1). İlk olarak bu tanım 1994 yılında ifade edilmiş ve ardından Dünya Sağlık Örgütü tarafından da kabul görülmüştür. Ancak ilk sınıflaması bu tanımdan önce Riggs ve

arkadaşları tarafından yapılmış, Tip I ve II olarak ifade edilmiştir. Bu sınıflandırmada Tip I normal süreçteki menopoz ile ilişkili, endojen östrojen hormonunun eksikliğine bağlı olarak gelişen, ve artmış trabeküler kemik kaybı ile karakterize bir durumken, Tip II ilerleyen yaş ile ilişkili ve özellikle kortikal kemikle beraber trabeküler kemiğin de etkilendiği, kalsiyum, D vitamini ve parathormon ile ilişkili mekanizmaların ön planda tutulduğu bir durum olarak

tanımlanmıştır (2). Osteoporozun tanımlanmasından önce ortaya çıkan tiplendirme gereksinimi özellikle tıp alanındaki teknolojik gelişmeler sonrası nedene, bir diğer ifadeyle etyolojiye yönelik olarak başlamıştır. Bu sınıflandırmaya göre osteoporozun ortaya çıkmasına neden olabilecek bir neden bulunmuyorsa birincil osteoporoz, pulmoner, endokrin, romatolojik, gastrointestinal ve malign hastalıklara, kullanılan ilaçlara ya da immobilizasyon, alkolizm, sigara gibi belirlenmiş nedenlere bağlı oluşuyorsa ikincil olarak tanımlanmaya başlamıştır (3,4).

İkincil osteoporoz nedenlerinde önemli bir başlığı hastalıklar oluştururken diğer önemli başlık da ilaçlardır. Özellikle tıbbın ve farmakolojinin ilerlemesi ile konular tanı sonrası kişiler uzun yıllar ilaç kullanmaktadırlar. Hastalıklar bu sayede kontrol altına alınırken uzun ilaç kullanımları sonrası kemik metabolizmasını çeşitli şekillerde etkileyen ilaçlar kişilerde osteoporozu yol açmakta ve osteoporoz birincil hastalığın gölgesinde uzun yıllar fark edilmeden saklanmaktadır. İkincil osteoporoz nedenlerinin önemli kısmını oluşturan ilaçlar Tablo 1'de verilmiştir.

Alüminyum İçeren Antiasitler

Mide mukozasının salgıladığı hidroklorik asidi nötralize ederek mide suyunun asitliğini azaltan ve ağız yoluyla alınan, lokal etkili ilaçlardır. Gastrik antiasitler de denilir. Özellikle duodenum ve mide ülserleri, gastroözefajial reflü, Zollinger Ellison sendromu, stres ülseri ve kronik böbrek yetmezliğindeki hiperfosfatemi tedavisinde semptomatik olarak kullanılmaktadırlar.

Antiasit ilaçlar kimyasal bakımdan, hidroklorik asit ile reaksiyona giren bazik metal tuzları veya hidroksidleridir. Metalin türüne göre gruplara ayrılırlar; Magnezyum, alüminyum ve kalsiyum gibi. Bunların farklı kombinasyonları antiasit ilaçların profilini oluşturur. Alüminyum bileşikler kapasiteleri ve hızları en düşük olan zayıf antiasitlerdir. Etki mekanizmalarında bulunan mide asidinin nötralizasyonunu kademeli olarak azaltılması yavaş etki profili nedeniyle olur. Alüminyum bileşiklerinin mide asidi ile etkileşimi sonucunda ortaya çıkan alüminyum klorür, besin kaynaklı fosfatları suda çözünmeyen alüminyum fosfat şeklinde bağlar ve emilimini engeller. Bu maddelerin

uzun süreli kullanımı hipofosfatemi yaparak vücutta kalsiyum/fosfat dengesini bozabilir. Ortaya çıkan hipofosfatemi kalsiyumun barsaktan absorpsiyonuna ve kemiklerden mobilizasyonunda artışa neden olur (5).

Alüminyum en çok bilinen ve toksik elementlerden biridir. Özellikle apopitoza yol açarak çok çeşitli sistemlerde hastalıklara neden olduğu üzerinde durulmaktadır. Özellikle alzheimer, demans, parkinson ve amiyotrofik lateral skleroz gibi hastalıkların yanında mikrositer anemiye de yol açmaktadır. Vücuda besinler, su veya ilaçlar yoluyla girebilen alüminyum primer olarak kemikte biriktiği öngörülmektedir (6). Mjöberg 1989'dan beri kemik yapısı ile alüminyum ilişkisini çalışmaktadır. Kronik dializ hastalarında ortaya çıkan kronik alüminyum yüklenmesinin kemik mineralizasyonu üzerine etkisi üzerinde durmuş ve bu durumun özellikle frajilite kırıklarında etkili olabileceğini ifade etmiştir (7). İlerleyen yıllarda ise alüminyumun kemiğe olan direkt etkisi üzerine şüpheleri olduğunu ve kemik içeriğindeki alüminyum miktarı ile bu ilişkiyi tanımlanamayacağını ifade etmiştir (8). Bu konuda netlik bulunmamasına rağmen özellikle kronik düşük doz alüminyum intoksikasyonuna maruz kalan kişilerde kemik üzerine direkt etkili (alüminyum birikimi ilişkili) olmasa da, kemik döngüsüne dolaylı etkisi (hipofosfatemi yoluyla) olacağı kaçınılmaz bir gerçektir.

Antidiabetikler

Tip II diabetes tedavisinde insülin duyarlılığının azaltılması ve pankreas, hücrelerin fonksiyonlarının geliştirilmesi ana amaçtır. Bu amaçla oluşturulan tiazodonlar (TZD) bu etkileri ile glisemik kontrolde etki ederler. Genellikle monoterapi seçenekleri içinde yer alırlar, ancak kombinasyon tedavilerinde de kullanılırlar (9). İki binli yılların başlarında antidiabetik etkilerinin yanında farklı etkileri de (kilo artışı, ödem oluşumu, hepatotoksisite, kardiyovasküler yan etkiler, kemik döngüsü üzerine etkileri) saptanmıştır (10).

TZD'ler bu etkilerini PPAR- γ (peroksizom çeşitleyicisi aktive reseptör γ) adı verilen ve gen transkripsiyonunu denetleyen nükleer reseptör ailesinden olan reseptörler aracılığı ile yaparlar. PPAR- γ 'lar en çok adipositlerde bulunur.

Tablo 1. Osteoporozu yol açan ilaçlar

- Alüminyum içeren antiasitler
- Antidiabetikler (Thiazolidinedionlar)
- Antiepileptikler (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, valproik asit)
- Antikoagülanlar (Heparin, Düşük Molekül ağırlıklı Heparinler, Warfarin)
- Antineoplastikler (Aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, exemestane), selektif östrojen reseptör blokerleri, GnRH agonistleri, metotreksat)
- Antihipertansifler (Loop diüretikleri, -Blokler)
- Glukokortikoidler
- İmmünosupresifler (Siklosporin A, takrolimus)
- Proton pompa inhibitörleri
- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
- Tiroid hormon fazlalığı

Tablo 2. Antiepileptik kullanımında ortaya çıkan erken osteopeni ve ikincil osteoporoz için risk faktörleri

- Yüksek doz, çoklu ilaç kombinasyonları kullanmak,
- Uzun süreli tedavi,
- Yetersiz vitamin D alımı,
- Güneş ışığını az almak,
- Yetersiz beslenme (özellikle Ca'dan fakirbesin alımı)
- Vücut ağırlığının 127 lb'nin (57,6 kilogramın) altında olması
- Yetersiz egzersiz ve aktivite düzeyi
- Sigara kullanımı
- Aşırı alkol alımı
- Kronik metabolik asidoza yol açacak adjuvan tedavi almak (asetozalomid veya ketojenik diet)
- Hepatik enzimlerin çalışmasını arttıracak başka bir tedavi daha alıyor olmak (rifampin, glutehimid)

Adipositlerin farklılaşmalarını ve fonksiyonlarını yönetirler. Daha az miktarlarda da pankreatik , hücrelerinde, karaciğerde, iskelet kaslarında, vasküler endotelyum ve kemikte bulunurlar. TZD'ların PPAR- γ aracılı etkileri çok çeşitlidir. Etkileri kısaca sıralanırsa; 1- TZD'ler glukoz homeostazisi ve adipogenezde görevli genleri direkt olarak denetleyen PPAR- γ için bağlayıcı görevi yaparak etki ederler. 2-PPAR- γ 2 isoformu kemik iliğinde bulunan mezanşimal hücrelerin osteoblast ve adiposit diferansiasyonunda kritik bir rol oynar. 3- TZD'lar aracılığı ile aktive olan PPAR- γ 2 kemik yağlanması artışına neden olarak osteoblast progenitor hücrelerin farklılaşmasına engel olur. 4-TZD'ler kemik iliği hücrelerine direkt etki ederek osteoklastik kemik rezorpsiyonunu da azaltırlar. 5- Zıt etki ile vücut yağ kütlesinde azalma yapmadan serum leptin düzeyini azaltarak kemik kaybının korunmasında rol aldıkları da iddia edilmektedir. 6- Glukoz metabolizmasında düzelme ile birlikte dokuların insülin hassasiyetini arttırmırlar. İnsülin hassasiyetinin önemli mediatörlerinden biri olan adiponektinde de artışa neden olurlar. 7-Adiponektin artışı osteoblast diferansiasyonunu arttırır. Bu farklı ve karışık cevaplara rağmen yapılan çalışmalarda ortaya çıkan ana sonuç, kadın ve erkek cinsiyette vertebral ve non vertebral bölgelerde kemik turnover markerlarını azalttıkları, ve kırık oluşumunda artışa neden olduklarıdır (11,12). Diabet süresinin uzun olması, yaşlanma, daha önce kırık geçirilmiş olması, kortikosteroid kullanımı olması gibi risk faktörlerinin bulunması kırık riskini bu grupta artırmaktadır (13). Ancak yine de TZD'ler ile ilgili net sonuca varılabilmüş değildir (14).

Antiepileptikler

Epilepsi, paroksizmal olarak başlayan, bazen bilinç kaybına neden olan fokal ve/veya generalize kasılmaların ve duyuşsal bozuklukların eşlik ettiği nöbetler şeklinde seyreden, her 1000 kişiden 5 ila 7'sini etkileyen kronik nörolojik bir hastalıktır. Hastaların %70'e yakın miktarları anti-epileptik ilaçlarla tedavi edilebilmektedirler. Özellikle kemik döngüsü üzerine etkisi bilinen bu tip ilaçlar enzim indüksiyonu ile etki eden fenitoin, fenobarbital ve yeni nesil kabul edilen karbamazepin ve valproik asitdir (15). İlaç ilişkili kemik döngüsü bozuklukları ilk olarak 1970'larda tanımlanmaya başlamıştır (16). Erken osteopeni ve ikincil osteoporoz için risk faktörleri Tablo 2'de verilmiştir (17). Altta yatan mekanizmalar; 1-Sitokrom P 450 enzimlerinin hepatik indüksiyonuna bağlı vitamin D'nin artmış katabolizması sonucunda inaktif metabolitlerine dönüşümü, 2- Aktif vitamin D metabolitlerinin azalması sonucunda kalsiyumun intestinal alımının bozulması, 3- Kanda dolaşan PTH miktarında artış, 4- Pregnan X reseptör adı verilen potansiyel toksik kimyasalların vücuttan atılımı için görevli enzimleri denetleyen reseptörün özellikle vitamin D'nin inaktif metaboliti olan 24,25 Vit D'ye dönüşümü arttırması, 5-Kronik vitamin D düşüklüğü sonucu ikincil hiperparatiroidizm gelişmesi, 6- Intestinal kalsiyum emilimi bozulması sonucu ortaya çıkan hipoklasemi, 7- Parathormona hücrel cevabın bozulması, 8- Vitamin K düzeyinin azalması, 9- Homosistein düzeyinin artması, 10-İlaçların kronik kullanımı sonucunda seks steroidlerinin düzeyinde azalma olarak sayılabilir (18,19). Özellikle bu ilaçlarla uzun yıllar tedavi olan çocuklar ve gençler mineralizasyon

defektleri (osteomalazi ve rikets) açısından risk taşıırken erişkin popülasyonda osteopeni ve osteoporoz riski ciddi oranda artmaktadır. Risk faktörleri açısından tüm hastalar takip edilmeli ve gerekli durumlarda özellikle Vitamin D replasman tedavisi başlanmalıdır. Önerilen dozlar koruyucu doz olarak 400 IU vitamin D iken, eğer kesinleşmiş bir kemik hastalığı varsa günlük 2000-4000 IU vitamin D gerekmektedir (4).

Antikansorejenler

Sık karşılaşılan meme, prostat gibi kanserler seks steroidlerinde yetersizlik ve ilişkili kemik kaybı ile kendini göstermektedir. Kemoterapi ve radyoterapi de osteoporozu neden olabilirler.

Meme kanserindeki ana hedeflerden biri kas ve yağ dokusundaki adrenal androjenlerden östrojen oluşumunu sağlayan aromataz enziminin blokajıdır. Aromataz enzimi, sitokrom p 450 ailesinin bir üyesidir. Ana hedef organları meme ve kemiktir. Bu enzim aracılığı ile önlenen östrojen üretimi ya da etkisi memedeki tümörlü kanser hücrelerindeki mitojen potansiyeli ortadan kaldırır. Östrojenin kemik formasyon ve rezorpsiyonundaki yeri bilinen bir geçektir. Osteoklast formasyonunu ve aktivitesini azaltır, apoptozunu arttırır. Osteoblastların differansiasyonunu ve proliferasyonunu sağlar. Östrojen etkisinin direkt olarak ortadan kaldırılmasına yönelik medikal veya cerrahi tedavi kemik döngüsüne etki etmektedir. Bir de buna kanserli hücrelerden salgılanan osteoporoz ilişkili mediatörler (interlökin-6, interlökin-8, interlökin-11, tümör nekroze edici faktör- alfa, vb) katılırsa osteoporoz bu hastalar için kaçınılmaz olur (20). Bu durum prostat kanseri olan hastalar için de farklı şekilde devam eder. Androjenler hem normal hem de malign prostat dokusunun gelişmesinde primer etkili maddelerdir. Dolaşımdaki total testesteronun %95'i testislerden sağlanırken %5'i adrenal glandlarca yapılır. Prostat dokusunda testesteron 5- redüktaz aracılığı ile dihidrotestesterona (DHT) dönüşür. DHT, prostat dokusunda gelişimi sağlayan birincil androjendir. Dolayısı ile prostat kanserinin primer tedavisinde hem testesteronun hem de DHT'un ablasyonu oldukça önemlidir. Bu amaçla cerrahi girişimlerin yanında GnRH, östrojen ve kombine androjen blokaj tedavileri kullanılmaktadır. Özellikle androjen kesilme tedavisi olarak bilinen bu tedaviler sonucunda yılda yaş bağımlı olarak %0,5 ile 1 arasında kemik kütlesini kaybeden bir erkekte on katına kadar kayba yol açar (21). Bu amaçlarla kullanılan ilaçlar aromataz inhibitörleri, selektif östrojen reseptör modülatörleri ve GnRH analogları olarak sayılabilir. Tüm bu tedavi seçenekleri çeşitli şekillerde osteoporozu yol açmaktadırlar (22).

Aromataz İnhibitörleri (Ai)

Bu tip ilaçlar periferde östrojen oluşumunu bloke ederek etkilerini gösterirken östrojen deplesyon tedavisi ile hızlanmış kemik kaybı ve artmış kırık riski de ortaya çıkar. Bu ilaçların kullanımı sırasında osteoporoz risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar aromataz tedavisi, T skorunun -1,5'un altında olması, yaşın 65'den küçük olması, vücut kütle indeksinin 20 kg/m²'nin altında olması, ailede kalça kırığı öyküsü olması, 50 yaşından sonra frjilite kırığı ol-

ması, 6 aydan fazla süreli kortikosteroid kullanımı ve sigara kullanımı olarak tanımlanmıştır (23).

Birinci ve ikinci jenerasyonların kortizol ve aldosteron üzerine olan negatif etkileri nedeniyle üçüncü kuşak AI'ler üretilmiştir. Bu kuşakta anastrozol ve letrozol bulunmaktadır. Nonsteroidal inhibitörlerdir ve geri dönüşlü olarak aromataza bağlanırlar. Exemestane steroid yapısındadır ve geri dönüşsüz olarak aromataz enzimine bağlanır. "Women's Health Initiative Observational Study Cohort -WHIOS" çalışmasında meme kanseri olan kadınların %31'inde kırk gözlenmiştir (24). Kemik metastazi olmayan meme kanserli hastalarda yapılan başka bir çalışmada vertebral kırık riskinin bu hasta grubunda beş kat arttığı ifade edilmiştir (25). Bunun nedeni meme kanseri tedavisi nedeniyle oluşan erken menopoz ya da ilaçların toksik etkileri olabilir. Bu nedenle zaten kırık eğilimi oldukça yüksek olan bu grupta kullanılan ilaç AI olduğunda çok daha hızlı osteoporoz gözlenmektedir. Özellikle östrojen eksikliği nedeniyle osteoblastların farklılaşmasının ve proliferasyonunun engellenmesi, osteoprotein üretiminde azalma ile birlikte osteoklast aktivitesinin artış tablosu ortaya çıkar (26).

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) içinde ilk üretilen klomifendir ve fertilité indüksiyonu için üretilmiştir. 1960ların ortalarında bulunan tamoksifen günümüzde de en yaygın kullanılan formudur. Östrojen pozitif meme kanseri tedavisinde oldukça sık kullanılan bir ilaç olmasına rağmen AI'ler kadar güçlü östrojen eliminasyonu yapmadığı, endometriyal kansere, tromboembolik olaylara ve tamoksifen rezistansına yol açtığı bilinmektedir (26). Özellikle omurgadaki kemik mineral kütlesi üzerine koruyucu etkisi bulunmaktadır. Östrojenin, reseptör- α ve β polimorfizmine sahip reseptörleri üzerine olan agonist/antagonist etkileri nedeniyle bu farklı etki ya da yan etkiler gözlenmektedir. Kemik üzerine olan etkileri östrojen reseptör- β 21CA tekrarlayıcı alelli sayesinde ortaya çıkmaktadır. Hayvan modellerinde kortikal kemik içeren bölgelerde östrojen agonisti şeklinde görev yaptığı, rezorbe yüzey uzunluğunu ve osteoklast sayısını arttırarak etki ettiği gösterilmiştir (23).

Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Analogları

Fizyolojik olarak gonadotropin salgılatıcı hormon (GnSH), luteinizan hormonun (LH) ve folikül stimüle edici hormonun (FSH) hipofizdeki gonadotropin hücrelerinden pulsatil olarak salgılanmasına yardımcı olur. GnSH analogları, bu bölgelere devamlı stimülasyon uygulayarak paradoksal olarak inhibe ederek etkilerini gösterirler. Bu da LH ve FSH sekresyonunun inhibisyonuna ve ilaç aracılı over yetmezliği tablosuna yol açar. Özellikle endometriozis tedavisinde kullanılan goserelinin, 24 haftalık tedavi sonrası omurgada %5'e yakın azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (20).

Metotreksat

Kemoterapötiklerin antimetabolit sınıfının üyesi olan metotreksat (MTX) bir folik asit analogudur. Etkisini dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanıp, inaktifleştirerek antimetabolit etkisini gösterir. İmmün modülatuar, anti inflamatuvar etkisi mevcuttur. Osteoporoz ile ilişkisi net olarak ortaya koyulabilmiş değildir. Çeşitli mekanizmalar

öne sürülmektedir: 1-Kemik iliğinin primer stromal hücrelerinin difreansiyasyonunu durdurur. 2-Osteoblast farklılaştırılmasını, maturasyonunu ve proliferasyonunu durdurur. 3-Hiperhomosisteinemiye yol açar (27).

Antikoagülanlar

Antikoagülanlarla ilişki ilk olarak heparin ilişkili osteoporozun 1964'te Griffith ve arkadaşları tarafından tanımlanması ile ortaya çıkmıştır. İlerleyen yıllarda heparinin yanında düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (enoksaparin, dalteparin, fondaparinux) de osteoporozu yol açtığı saptanmıştır (4).

Heparin ilişkili kemik kaybı, heparinin üç ay veya daha fazla sürede minimum günlük doz olarak 15 000 ünite kullanımı sonrası ortaya çıkmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerle ilişkili net bir fikir birliği yoktur. Literatürde 3 aylık tedavi dozları sonrası vertebral fraktürlerin ortaya çıktığı bildirilmektedir. Mekanizmasında farklı görüşler öne sürülmektedir. Mekanizmalar arasında; 1-Renal 1 α -hidroksilaz aktivitesi üzerine olan inhibitör etkisi, 2-IL-11 aracılı STAT-3 aktivasyonu ile osteoklast aktivasyonu, 3- Sklerostin ile bağlanabilmesi aracılığı ile Wnt/ β catenin sinyalizasyon yolağını inhibe ederek osteoblast diferansiyasyonunun bozulması, 4-Direkt osteoblastlara bağlanıp, osteoklast aktivasyonuna neden olacak maddelerin salınımı, 5-Doz ilişkili düzeyde alkalen fosfat aktivitesi artışı, 6- Kalsifikasyonda ve matriks kollajen tip II içeriğinde azalma sayılmaktadır (28).

Warfarin, bilinen bir vitamin K analogudur. Heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinlerden farklı bir mekanizma aracılığı ile osteoporozu yol açmaktadır. Warfarinin, direkt ve indirekt olarak iki etkisi bulunmaktadır. Direkt etkisi osteoblastlar tarafından salgılanan vitamin K bağımlı nonkollajenöz bir protein olan osteokalsini inhibe etmesidir. Bunun sonucunda kansellöz kemik alanında ve kemik formasyon hızında azalma gözlenir. İndirekt etkisi ise, warfarin kullanan kişilerin vitamin K'dan zengin besinlerin alımının engellenmesidir. Bilindiği gibi yeşil sebzeler folik asitten, vitamin K'dan zengin olan besinlerdir, homosistein miktarının azaltılmasına yardımcı olarak hiperhomosisteinemiye engellerler. Bu besinlerin alımının kısıtlanması da ayrıca hiperhomosisteinemiye yol açarak osteoporozu zemin hazırlar. Kullanım süresi üzerine yapılan çalışmalarda gebelikteki üç ay kullanımının fütüste embriyopatiye neden olduğu, nasal septa defektleri yanında epifiz boukluklarına yol açtığı bilinmektedir. Erişkin yaşta ise daha uzun süreli kullanımının (1 yıldan fazla) vertebral kırıklara ve üç aylık kullanım süresinin osteoporozu yol açabileceği iddia edilmektedir (30).

Antihipertansifler

Antihipertansif ilaçlar içerisinde loop diüretikleri ve , blokerler ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır.

Loop Diüretikleri

Hipertansiyon tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlardan olan loop diüretikleri özellikle 65 yaş üstü hastaların %20 ile 40'ında tercih edilen ilaçlardandır (31). Furosemid bu grup içinde en bilinenidir. Hipertansiyon, konjestif kalp

hastalığı gibi aşırı sıvı yüklenmesinin olduğu durumlarda diürezis arttırmak amacıyla kullanılırlar. Böbreğin Henle kulbunda bulunan Na-K-Cl kotransport sistemini inhibe ederek etki eder. Bu sistem de üriner kalsiyum eksresyonunu arttırarak etki gösterir. Muhtemelen osteoporoz yapıcı etkisi de buradan gelmektedir. Üriner kalsiyumdaki azalma kronik dönemde PTH ilişkili yolları tetikleyerek etki etmektedir. Lim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sürekli ile intermittant tedavi karşılaştırılmış ve sürekli olarak Loop diüretikleri kullanan kişilerde özellikle kalça bölgesinde kemik kütlesinde kayıp olduğu saptanmıştır (32).

β Blokerler

Son yıllarda kemik metabolizmasının otonom sinir sistemi ile ilişkisi laboratuvar çalışmaları sempatik sinir sisteminin kemik hücresi ve doku fonksiyonları üzerine etkilerini net olarak tanımlamıştır. Bu ilişkide özellikle leptin ve nükleer faktör İB ligandının reseptör aktivasyonunun rol oynadığı belirlenmiştir (33). Ancak netleşmeyen, blokerlerin etkilerinin hangi yönde olduğudur (34).

Glukokortikoidler

Glukokortikoid ilişkili osteoporoz, ikincil osteoporozlar ve ilaç ilişkili osteoporozlar içinde en sık rastlanandır. İlk olarak yaklaşık 70 yıl kadar önce Harvey Cushing tarafından tanımlanmıştır. Patogenezinde birçok faktör rol oynar; barsaktan kalsiyum absorpsiyonunun azalması, böbrekten kalsiyum ekskresyonunun artışı, gonadal hormon sekresyonunun baskılanması, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı peptidin miktarında azalma sonucunda parathormon artışına, remodeling ünitelerinde artışa, kemik formasyonunda azalmaya neden olurlar (35). Tüm bu tanımlanan etkilerini glukokortikoid reseptör (GR) adı verilen reseptörler aracılığı ile yaparlar. GR'ler iki çeşittir ve direkt ve indirekt etkilerden sorumludurlar. Direkt hücresel etkileri RANKL-ekspresyonunun artışı ve osteoprotogerinin baskılanması, osteoblastların apoptozisini arttırması, osteoblast maturasyonunu inhibe eden Dickoff-1 ve sklerostin gibi Wnt sinyali ilelettiği yolların antagonistlerinin düzeyini arttırılması GR-α ile olurken GR-β indirekt etkilerden sorumludur (36).

Glukokortikoidlerin kemik üzerine etkilerinin araştırıldığı düşük doz (günde <2,5 mg prednizolon), orta doz (günde 2,5 ile 7,5 mg arası) ve yüksek doz (günde >7,5 mg prednizolon) şeklindeki doz şeması oluşturulmuş ve günlük 5 mg/gün (suprafizyolojik doz) şeklinde 3 aylık prednizolon kullanımının kemik formasyon belirteçlerini inhibe etmeye yeterli olduğu bulunmuştur (37). Günlük doz miktarının yanında tepe doz, mevcut doz ve kümülatif dozların etkisi üzerine de çalışmalar yapılmış ve kümülatif dozların kemik üzerine de çok etki gösteren grup olduğu bulunmuştur. Gün aşırı kullanımın bir koruyuculuğu bulunmamıştır. Tek yüksek dozda (130-500 mg prednizolon) kullanımın da kemik kaybında ciddi artışa neden olduğu bildirilmiştir. Kullanılan ilaç dozuna bağlı olarak tedaviye başladıktan 6-12 ay içinde kemik mineral içeriğinin %1,5 ila 3'ü kaybolur. Eğer kullanılan miktar yüksek doz şeklindeyse, ilk yıl içindeki kemik kaybı

%54'e kadar yükselir (38). Bu kayıplar genellikle trabeküller kemikten olur, ilerleyen dönemde kotikal kemik kaybı da tabloya eklenir. Eşlik eden romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sarkoidoz, transplantasyon, hipogonadizm, vitamin D eksikliği, malnütrisyon, azalmış fiziksel aktivite gibi durumların varlığında kemik kütlesindeki kayıp daha hızlı ve aşikar olur, kırık riski daha fazla artar.

İmmünsüpresifler

Tanımlanan bu grup içinde kalsinörin inhibitörleri (siklosporin A ve takrolimus), metotreksat bulunmaktadır.

Siklosporin A

Siklosporin immünmodülatör ilaçlar içinde önemli bir yere sahiptir. Transplant sonrası hastaların tek başına ya da kombine tedavilerinin önemli bir parçasıdır. İmmün reaksiyonları kalsinörin ve substratı aktive T hücrelerinin nükleer faktörü aracılığı ile yapar. İlginç olan iki yönlü bir etkisinin bulunmasıdır. Tek başına monoterapi şeklinde uygulandığında kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olurken, glukokortikoid ile oluşturulan kombine tedavilerde osteoblast diferansiyasyonunu ve artışını inhibe ederek kemik kaybına yol açtığı bulunmuştur (39).

Takrolimus

Takrolimus olarak bilinen FK-506, makrolid antibiyotiklerden biri ve kalsinörin inhibitörlerindedir. FK – bağlayıcı proteinler aracılığı ile etkisini gösterir. Bu proteinler immünofilin olarak da adlandırılan T lenfosit sitokin genlerinin aktivasyonunu sağlayan proteinlerdir. Ca/kalmodulin ilişkili kalsinörin olarak da bilinen serin-treonin fosfataz enzimi NFAT-1 ile aktive olur ve bu yolla immün ve inflamatuvar cevabı başlatır. Tacrolimus bu yolu aktive ederek osteoblast aktivasyonunu baskılayarak etki eder (40).

Proton Pompa İnhibitörleri

Benzimidazol deriveleri olarak üretilen proton pompa inhibitörleri (PPI) gastrik asit üzerine etkin bir antisekretuar etki gösterirler. Midede asit oluşumunun son basamağında yer alan pariyetal hücrelerin luminal yüzündeki H-K adenozin trifosfatazın fonksiyonunu geri dönüşümsüz olarak durdururlar. Son yıllarda kalsiyum malabsorpsiyonunu tetikleyerek osteoporoz ve eşlik eden kırıklara yol açtığı önünde yayınlar bulunmaktadır. Genellikle çalışmalar dozun ve sürenin (bir yıldan fazla) olduğu kişilerde omurga ve kalça kırıkları ile karşılaşılabileceğini iddia etmektedirler (41).

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

Depresyon ve osteoporoz ilişkisi, beyin kemik ilişkisinin sempatik sistem aracılı sinyalizasyonun ortaya çıkışı ile resmileştirilmiştir. Nedenleri arasında hipotalamo-pitüiter adrenal aksdaki bozulma sonucu ortaya çıkan subklinik hiperkortizolemi, sempatik sistemin stres kaynaklarına aşırı çalışarak cevap vermesi sonucu oluşan sempatik hiperaktivite, leptin düzeyindeki değişiklikler, immün disregülasyon sayılabilir (42). Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) serotonin transportunun inhibisyonu üzerinden etki ederler. Fonksiyonel serotonin transporter

mekanizması olarak tanımlanan ve serotonin geri alım inhibitörlerindeki kemik üzerindeki etkiyi sağlayan mekanizma osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositlerde bulunmaktadır. Serotoninin in vitro deneylerde osteoblast proliferasyonu and osteoklast diferansiyasyonunu sağladığı bilinmektedir. Başka bir in vitro deneyde fluoksetinin osteoblast formasyonunu durdurduğu ve osteoklast diferansiyasyonunu azalttığı bilinmektedir. In vitro çalışmaların ışığında SSGAI'larla ilişkili osteoporozda yol alınmaya başlanmıştır (43).

Tiroid Hormonları

Tiroid hormonları normal iskelet ve kondrosit gelişimi hayati hormonlardır. Osteoblastlar üzerindeki etkilerini insülin benzeri büyüme hormonu (IB-BH) aracılığı ile yaparlar. IB-BH, osteoblast sayısını artırır, farklılaşmasına yardımcı olur ve kemik remodeling'ini arttırlar. Tiroid hormonları aynı zamanda osteoklastlarda da aktiviteyi artırırlar. Net etki kemik remodelingi'dir. (44). Tiroid hormonları söz konusu olduğunda süpresif ve yerine koyma tedavileri ayrı ayrı değerlendirilmiş, premenopozal kadınlarda ve postmenopozal kadınlarda ayrı şekilde çalışmıştır. Ancak sonuçlarda fikir birliğine varılamamıştır. Tiroid hormonları ile ilişkili mekanizmanın hipertiroidizmde ortaya çıkan osteoporozun nedeni hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve artmış intestinal hızı bağlı fekal kalsiyum kaybıdır. İkincil osteoporoz sebepleri arasında oldukça geniş yer tutan ilaç ilişkili osteoporoz tıptaki ve ilaç endüstrisindeki gelişmeler paralel olarak çabuk büyüyen, karmaşıklaşan bir konudur. Bu hastalık gruplarında bulunan hastaların takip eden hekimlerin ilgili ilaçları, tanımlanan risk faktörlerini, nedenlerini ve fizyopatolojik mekanizmalarını bilmeleri ikincil osteoporozdan korunmanın en önemli noktası ve tedavinin ilk basamağıdır. Bilgi birikiminin ve farkındalığın artışı gittikçe karmaşıklaşan ilaç-kemik ilişkisinde çözüm getirme konusunda yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Khan AA, Hanley DA, Bilezikian JP, Binkley N, Brown JP, Hodsmann AB, et al. Standards for performing DXA in individuals with secondary causes of osteoporosis. *J Clin Densitom* 2006;9:47-57.
2. Marcus R, Bouxsein M. The nature of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (Eds): *Osteoporosis 3rd ed.* San Diego, California: Elsevier Academic Press; 2008. p. 27-36.
3. Eryavuz-Sarıdoğan M. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. In: Gökçe-Kutsal Y. (Ed): *Osteoporoz.* Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2005. p. 1-4.
4. Lowe H, Shane E. Osteoporosis associated with illnesses and medications. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (Eds): *Osteoporosis 3rd ed.* San Diego, California: Elsevier Academic Press; 2008. p. 1283-1314.
5. Ozdemir O, Topal G, Kayaalp SO. Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar. In: Kayaalp SO (Ed). *Rasyonel Tedavi Yönergesi Tıbbi Farmakoloji.* 12. baskı. Ankara: Pelikan Kitabevi; 2009. p. 1361-76.
6. Priest ND. The biological behaviour and bioavailability of aluminium in man, with special reference to studies employing aluminium-26 as a tracer: review and study update. *J Environ Monit* 2004;6:375-403.

7. Mjöberg B. Aluminium- induced hip fractures: a hypothesis. *J Bone Joint Surg Br* 1989;71:538-40.
8. Hellström HO, Mjöberg B, Mallmin H, Michaëlsson K. The aluminium content of bone increases with age, but is not higher in hip fracture cases with and without dementia compared to controls. *Osteoporosis Int* 2005;16:1982-8.
9. Pathak R, Afaq A, Blonde L. Thiazolidinediones in the treatment of managed care with patients with type II diabetes. *Am J Manag Care* 2002;8:483-94.
10. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *New Engl J Med* 2006;355:2427-43.
11. Berberoglu Z, Gursoy A, Bayraktar N, Yazici AC, Bascil Tutuncu N, Guvener Demirag N. Rosiglitazone decreases serum bone specific alkaline phosphatase activity in postmenopausal diabetic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3523-30.
12. Dormuth CR, Carney R, Carleton B, Bassett K, Wright JM. Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med* 2009;169:1395-402.
13. Lecka-Czernik B. Bone loss in diabetes: use of antidiabetic thiazolidinediones and secondary osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep* 2010;8:178-84.
14. Watts NB, D'Alessio DA. Type 2 diabetes, thiazolidinediones: bad to bone? *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3276-8.
15. Kayaalp SO, Dalkara T. Antiepileptikler. In: In: Kayaalp SO (Ed). *Rasyonel Tedavi Yönergesi Tıbbi Farmakoloji.* 12. baskı. Ankara: Pelikan Kitabevi; 2009. p. 884-90.
16. Hahn TJ. Bone complications of anticonvulsants. *Drugs* 1976;12:201-11.
17. Penovich PE, Eck KE, Economou VV. Recommendations for the care of women with epilepsy. *Cleveland Clin J Med* 2004;71:49-57.
18. Beerhorst K, Huvers FC, Renier WO. Severe early onset osteopenia and osteoporosis caused by antiepileptic drugs. *Neeth J Med* 2005;63:222-6.
19. Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 2008;17:181-6.
20. Heras-Herzig A, Kozlow WM, Brown SA, Guise TA. Osteoporosis associated with cancer therapy. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (Eds): *Osteoporosis 3rd ed.* San Diego, California: Elsevier Academic Press; 2008. p. 1337-74.
21. Khan MN, Khan AA. Cancer treatment related bone loss: a review and synthesis of the literature. *Curr Oncol* 2008;15:31-40.
22. Lipton A, Uzzo R, Amato RJ, Ellis GK, Hakimian B, Roodman GD, et al. The science and practice of bone health in oncology: managing bone loss and metastasis in patients with solid tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:1-30.
23. Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008;19:1407-16.
24. Chen Z, Maricic M, Bassford TL, Pettinger M, Ritenbaugh C, Lopez AM, et al. Fracture Risk Among Breast Cancer Survivors: Results From the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2005;165:552-8.
25. Chen Z, Maricic M, Pettinger M, Ritenbaugh C, Lopez AM, Barad DH, et al. Osteoporosis and rate of bone loss among postmenopausal survivors of breast cancer. *Cancer* 2005;104:1520-30.
26. Yamamoto DS, Vialez PH. Update on identifying and managing osteoporosis in women with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2009;13:18-29.
27. Scheven BA, van der Veen MJ, Damen CA, Lafeber FP, Van Rijn HJ, Bijlsma JW, et al. Effects of methotrexate on human osteoblasts in vitro: Modulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Bone Miner Res* 1995;10:874-80.
28. Rajgopal R, Butcher M, Weitz J, Shaughnessy SG. Heparin synergistically enhances interleukin-11 signaling through up-regulation of the MAPK pathway. *J Biol Chem* 2006; 281:20780-7.

29. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:141-59.
30. Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin results from the national registry of atrial fibrillation 2. *Arch Intern Med* 2006;166:241-6.
31. Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, Cauley JA, Ensrud KE. Diuretic use and bone mineral density in older USA men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *Age Ageing* 2005;34:504-7.
32. Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, Schousboe JT, Ensrud KE; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Arch Intern Med* 2008;168:735-40.
33. de Vries F, Souverein PC, Cooper C, Leufkens HGM, van Staa TP. Use of beta-blockers and the risk of hip/femur fracture in the United Kingdom and the Netherlands. *Calcif Tissue Int* 2007;80:69-75.
34. Wiens M, Etminan M, Gill SS, Takkouche B. Effects of anti-hypertensive drug treatments on fracture outcomes: a meta-analysis of observational studies. *J Intern Med* 2006;260:350-62.
35. Adler RA, Curtis J, Weinstein RS, Saag KG. Glucocorticoid induced osteoporosis medications . . In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (Eds): *Osteoporosis 3rd ed.* San Diego, California: Elsevier Academic Pres; 2008. p. 1135-66.
36. Berkit IK, Turan Y, Şendur ÖF. Steroide bağlı osteoporoz. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2009;15:83-8.
37. van Staa T, Leufkens H, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
38. de Gregório LH, Lacativa PG, Melazzi AC, Russo LA. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:793-801.
39. Yeo H, Beck LH, McDonald JM, Zayzafoon M. Cyclosporin A elicits dose-dependent biphasic effects on osteoblast differentiation and bone formation. *Bone* 2007;40:1502-16.
40. Epstein S. Transplantation osteoporosis . In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (Eds): *Osteoporosis 3rd ed.* San Diego, California: Elsevier Academic Pres; 2008. p. 1315-35.
41. Madanick RD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? *Cleveland Clin J Med* 2011;78:39-49.
42. Cizza G, Primma S, Csako G. Depression as a risk factor for osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20:367-73.
43. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Haney EM, Bliziotes MM, et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 2007;167:1240-5.
44. Baran D. Thyroid hormone and the skeleton. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (Eds): *Osteoporosis 3rd ed.* San Diego, California: Elsevier Academic Pres; 2008. p. 1194-202.