

T1277



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MALİGN KEMİK LEZYONLARINDA ORAL KLODRONAT TEDAVİSİNİN OBJEKTİF ve SUBJEKTİF ETKİLERİ

T1277 (1-1)

UZMANLIK TEZİ

Dr.Ayşegül ODABAŞOĞLU KARGI

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Burhan SAVAŞ

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 1999

AKDENİZ
ÜNİVERSİTESİ

TEŐEKKÜR:

Gerek bu tezin hazırlanması sırasındaki katkı ve yardımları, gerekse uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve yol göstericiliği ile yetişmemde büyük emeği olan değerli hocam Yrd Doç Dr. Burhan SAVAŞ'a; her konuda desteğini gördüğüm Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof.Dr. Gülşen YAKUPOğLU'na ve şahsında tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim görevlilerine;

Tez çalışmalarındaki desteğinden dolayı sevgili eşim Dr.A.Bülent KARGI'ya, tezin yazılmasındaki katkılarından dolayı değerli arkadaşım Müjgan EROL'a, ayrıca beni bu günlere getiren ve her zaman destekleyen aileme teşekkürü borç bilirim.

Dr.Ayşegül ODABAŞOğLU KARGI

Antalya Mart 1999

İÇİNDEKİLER:

KISALTMALAR	1
GİRİŞ	2
GENEL BİLGİLER:	3
MATERYAL ve METOD	20
BULGULAR	23
TARTIŞMA	28
SONUÇ	34
ÖZET	35
KAYNAKLAR	36

KISALTMALAR

1,25(OH) ₂ vitD ₃	"1,25 dihidroxy vitamin D ₃ "
BSP	"Bone sialoprotein"
CFU-GMs	"Colony Forming Unit- granulocyte-macrophage"
FN	"Fibronektin"
IL-1	"Interleukin 1"
IL-6	"Interleukin 6"
MM	"Multiple Myeloma"
OP	"Osteopondin"
PDGF	"Platelet Derived Growth Factor"
PG	"Prostaglandin"
PTH	"Paratiroid hormone"
PTHrP	"Paratiroid hormon -ilişkili Peptid"
RES	"Reticuloendothelial system"
SD	"Standart Deviasyon"
TGF- α	"Transforming Growth Factor- alpha"
TGF- β	"Transforming Growth Factor- beta"
TNF- β	"Tumor Necrosis Factor- beta"
TSP	"Thrombospondine"

GİRİŞ:

Birçok neoplazmada kemik metastazı görülür, ve kalsiyum dengesinde bozukluklara yol açar. Kemik ağrısı, patolojik kırıklar ve hiperkalsemi morbiditenin en önemli nedenlerini oluştururken hastaların bir kısmı bu sebepten kaybedilmektedir. Birçok neoplazmalarda genellikle fokal osteolitik metastazlar görülürken, multiple myeloma ve bazı solid organ tümörlerinde yaygın iskelet hastalığı görülür (1,2). Neoplastik hücrelerin iskelette yaptığı osteolizisin mekanizması tam olarak ortaya konulamamıştır. Tümör metabolizmasından çok, kemik metabolizmasına etki eden ajanlar ile neoplazinin kemikteki etkileri değiştirilebilir. Bu ajanlar prostoglandin sentez inhibitörleri, kalsitonin, ve bifosfonatlardır (1). Bifosfonatların tam olarak etki mekanizmaları bilinmemekle birlikte osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği öne sürülmüştür (3). Günümüzde pek çok bifosfonat analogu piyasaya sürülmüştür ve halen bu ilaçlarla yapılan pek çok çalışma devam etmektedir.

Bu çalışmamızda kemik metastazı yapmış multipl myeloma veya solid organ tümörü olan hastalarda bir bifosfonat analogu olan klodronat kullanarak subjektif ve objektif parametreler değerlendirilmiştir.

Çalışmamız kemik metastazı olan hastalarda oral klodronatın kantitatif kemik dönüşümü ve yoğunluğu ile hastanın ağrı hissindeki azaltıcı etkilerini karşılaştırmalı ve eş zamanlı olarak gösteren ilk çalışmadır.

GENEL BİLGİLER

KEMİĞİN ANATOMİSİ:

Kemik, kıkırdak ile beraber iskelet sistemini oluşturan özel bir bağ dokusudur. Kemiklerin dış kısmında kalın, yoğun, kalsifiye dokuyu içeren korteks mevcuttur. Korteks kemiğin orta kısmında kemik iliği boşluğunu da örter. Kemiğin genişleyen ucuna doğru korteks giderek incilir ve kalsifiye trabekül ağı boşluğu doldurur. Trabeküller arasında hematopoetik kemik iliği bulunur. Kemiğin yumuşak doku ile karşılaştığı dış yüzü ve iç yüzü osteogenetik hücre tabakaları ile çevrelenmiştir. Kortikal ve trabeküler kemik, aynı hücre ve matriks elemanlarından oluşur, ancak yapı ve fonksiyon farklılığı vardır. Kortikal kemiğin %80-90'ı, trabeküler kemiğin ise %15-25'i kalsifiedir. Trabeküler kemiğin diğer kısımlarını kemik iliği, damarlar, bağ dokusu oluşturur. Kortikal kemik mekanik ve koruyucu, trabeküler kemik ise metabolik görevleri yürütür. Trabeküler kemik daha geniş bir yüzey içerir ve burada kemik dönüşümü daha hızlıdır (4).

Kemik dokusu:

Kollajenden oluşur. Tip I kollajen toplam proteinin %90'ını oluşturur. Hidroksiapatit kristalleri, kollajen arasında yer alan karbonat içeren kalsiyum fosfat kristalleridir. Tabanda ise glikoproteinler ve proteoglikanlar bulunur. Bunlar, kalsifikasyon ile hidroksiapatit kristallerinin kollajene bağlanmasında rol oynar. Kemik matrikste çeşitli nonkollajen proteinler de bulunur. Bunların çoğunu kemiği oluşturan hücreler sentezler.

Tip I kollajen osteoblastlar tarafından yapılır. Her kollajen ünitesi alfa zincirleri içerir. Alfa zincirinin yapımı sonrası prolin ve lizin hidroksilasyonu gerçekleşir. Hidroksiprolin ve hidroksilizin kollajene özgü değildir ama kemik metabolize olurken salgılanmaları hastalık aktivitesini gösterir. Kollajen sentezi sırasında prokollajen zincirler birleşip osteoblasttan salgılanır. Prokollajenin oluşması sırasında peptidazlar ile aminoterminal ve karboksiterminal peptidler ayrılır. Diğer tropokollajen makromolekülleri ile çapraz bağ oluşumu ve glikozilasyon kollajen fibril oluşumunu sağlar. Bu aktivite serum ve idrarda pirinidolin çapraz bağları, prokollajen peptidler gibi ölçümlerle izlenebilir (4, 5).

Kemiğin toplam protein içeriğinin %10-15'ni nonkollajen proteinler oluşturur. Bunların ¼'ü dış kökenli olup kemikte adsorbe edilir. Bu proteinlerin büyük bir kısmı serum kökenlidir ve kemik hidroksiapatit kristaline bağlanmıştır. Bunların bir kısmı örneğin "trombosit kökenli büyüme faktörü" (PDGF) kemik hasarında rejenerasyona yardımcı olabilir.

Osteoblastın matrikse yönelik biosentez faaliyetlerinin kabaca yarısı nonkollagen proteinlerle yürütülür. Bu proteinler 4 ana grupta toplanabilir.

1-Hücre bağlanma proteinleri

2-Proteoglikanlar

3-Gamma karboksile (gla) proteinleri

4-Büyüme ile ilişkili proteinler

Kemik hücreleri, hücrelerin birbirine bağlanmasını sağlayacak 4 çeşit protein sentezler: Fibronektin (FN) , trombospondin (TSP) , osteopondin (OP) ve kemik sialoprotein (BSP). TSP,OP,ve BSP kalsiyumu kuvvetle bağlar ve mineralize kemikte yerini alır. BSP sadece iskelete özgüdür. OP ve BSP osteoklastları kemik hücre dışı boşluğuna bağlar. İntegrin denilen özel adhezyon moleküllerinin alıngaçları bu proteinlere bağlanıp ardından osteoklastlara bağlanarak osteoklastların kemiği rezorbe etmesini sağlar (4,5).

Kemiğin yeniden yapılanması:

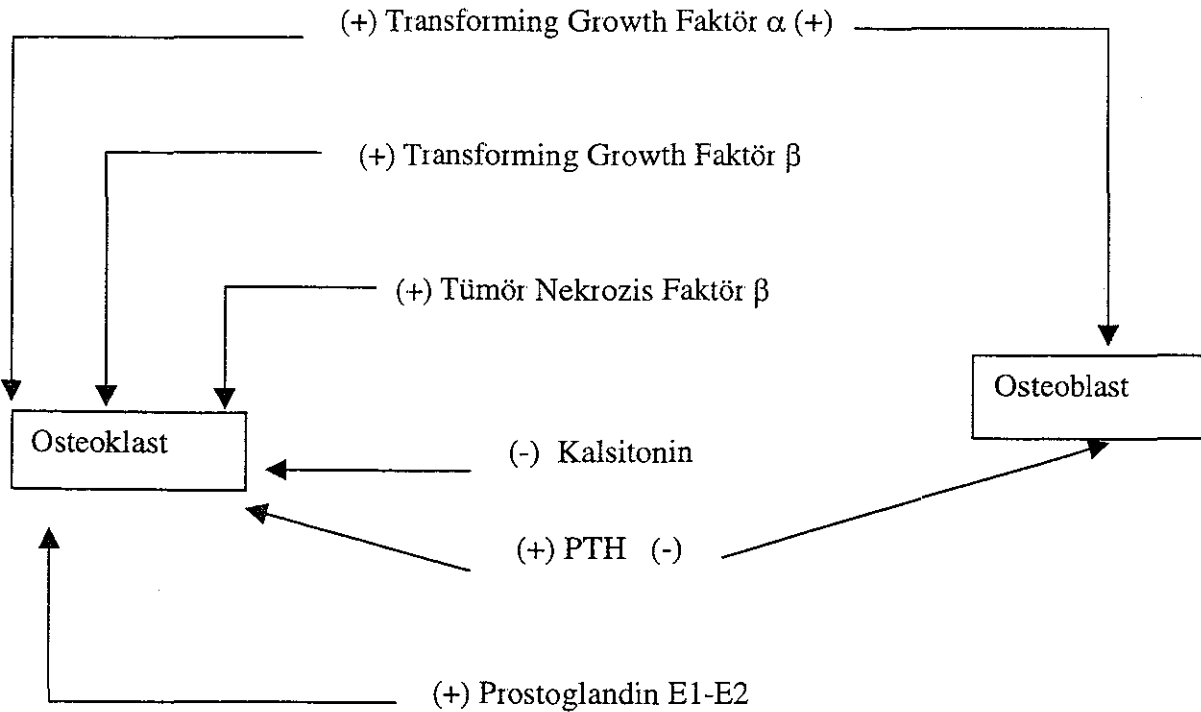
İnsan iskeletinin primer fonksiyonları; yapısal destek sağlamak, mineral dengesini düzenlemek ve hematopoezistir. Kemiğin yeniden oluşumu osteoblast ve osteoklast arasındaki döngü ile idame ettirilir. Bu durum tüm solid yapılardan kaynaklanan stres halinde iskelette ortaya çıkacak olan tahribatın yenilenmesi için son derece önemlidir (1). Osteoklastlar kalsifiye matrikste emilim alanları oluşturan çok çekirdekli hücrelerdir. Bu hücreler kemik iliğinden köken alarak ya hematojen, ya da doğrudan göçle trabeküler kemiğe ulaşır. Göç, kollajen ve osteokalsin gibi kemikten köken alan çeşitli kemotaktik uyarılarla düzenlenir. Osteoklastlar proteaz, katepsin, beta glukronidaz ve karbonik anhidraz gibi lizozomal enzimler salgılayarak rezorpsiyon yaparlar. Bu arada kalsiyum ve prolin gibi kollajen yıkım ürünleri ortaya çıkar. Dört ila oniki gün sonra osteoklastlar kaybolur ve

rezorbsiyon boşluğunu proteoglikan ve asit fosfataz ile adeta sıvayan mononükleer hücreler devreye girerler. Bu hücreler osteoblastlar için kemotaktik rol oynarlar. Daha sonra aynı bölgeye osteoblastlar gelir ve osteoid matriks yapılır. Osteoblastların oluşturduğu hücre tabakasının etrafında yaklaşık 10 günde matriks oluşur. Bu arada kollajen olgunlaşır ve çapraz bağlar oluşur. Son olarak mineralizasyon gerçekleşir (1,6,7,8,9).

Kemiğin yeniden yapılanmasında etkili faktörler:

Kemik dönüşümünü etkileyen mekanizma ve salgılar çeşitlidir. Burada mekanik yük ve fizik aktivite, sistemik hormonlar, sitokinler, büyüme faktörleri, interlökinler, tümör nekroz faktörü, nonkollagen proteinler rol oynar (Şekil 1).

Kemiğin Yeniden Yapılanması Kontrolü



Şekil 1. Kemiğin yeniden yapılanmasının kontrolü

Yaşam boyu kemik döngüsü devam eder. Metastatik kemik hastalığında bu döngü bozulmuştur. Bunun doğrudan tümöral etki ile mineralize matrikste lokal tahribat veya dolaylı etki ile tümörün uyardığı osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunun sonucu olduğu düşünülmektedir (10,11). Şekil 2 de şematize edilmiştir.

Kemik rezorpsiyonunun mekanizması:

Önce tümörden veya aktive olmuş konağın hücrelerinden hümorale faktörler salınır. Hem lokal, hem de sistemik etki ile osteoklastlar aktive olur. Sonuçta primer veya sekonder tümöre bağlı lokal, veya tüm iskeleti etkileyen osteolizis ortaya çıkar.

Tümörün indüklediği osteolizisi etkileyen faktörler şunlardır;

1-Lokalize osteolizis:

Lokal tümörle ilişkili faktörler

Lenfotoksin

Prostaglandin

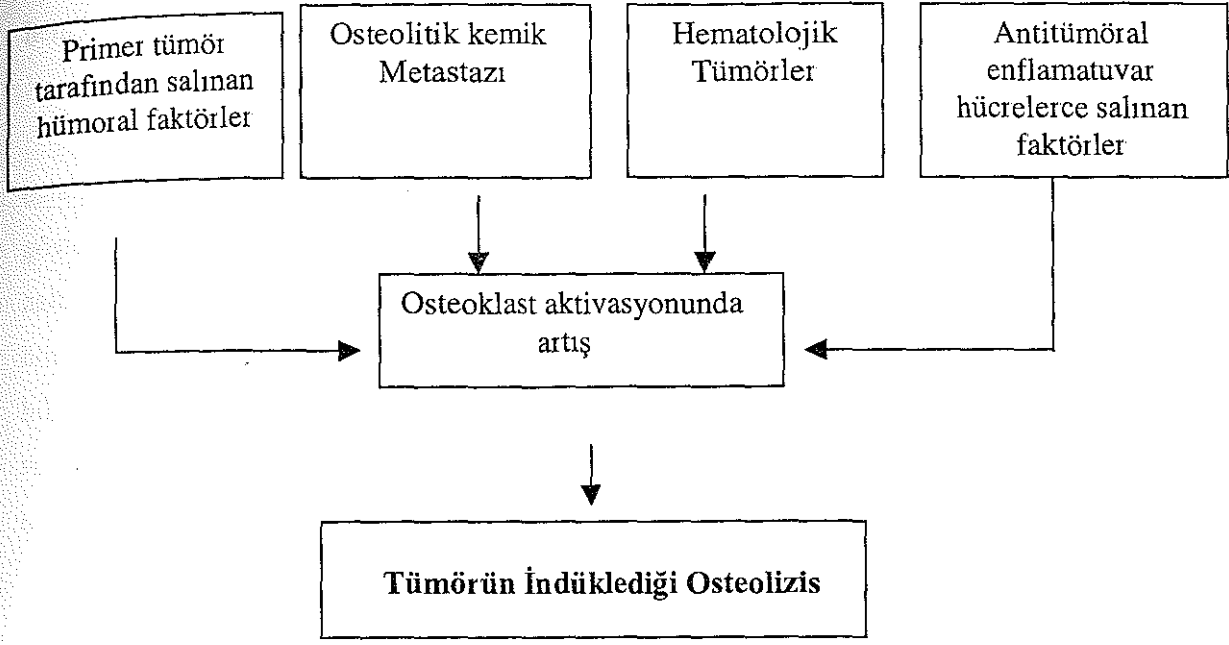
Prokatepsin

2-Sistemik osteolizis:

Sistemik tümörle ilişkili faktörler

Örn; PTHrP, TGF α , IL-1, TNF, 1,25(OH)² vitD₃ gibi

Tümörün indüklediği osteolizisin patofizyolojisi aşağıdaki tabloda şematize edilmiştir.



Şekil 2 : Tümörün indüklediği osteolizin patofizyolojisi

Sonuçta radyografide tipik osteolitik görünüm ortaya çıkar. Tümörün tipine bağlı olarak normal kemik oluşumunun stimülasyonuna sekonder olarak sklerotik lezyonlarda ortaya çıkabilir ve radyografide karakteristik olarak blastik lezyonlar izlenir (örneğin prostat kanseri).

Spesifik sitokinlerin rolü:

Osteoklast ve osteoblastlar üzerindeki indirekt tümöral etkiler tümörden ve/veya makrofajlardan salınan sitokinler sonucu oluşan parakrin uyarı ile olur. Yapılan çalışmalarda metastazda lezyonun oluşumundaki major faktör olarak osteoklastik fonksiyon artışı gösterilmiştir. Bu faktörler; Paratiroidhormonla-ilişkili hormon (PTH), transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF- α), interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), tümör nekrozis faktör beta (TNF- β) ve prostoglandinlerdir. Tümörden veya makrofajlardan köken alırlar, pek çoğu fizyolojik kemiğin yeniden oluşumunun düzenlenmesini etkiler. Osteoklastların erken dönemde ki oluşumu IL-6 tarafından düzenlenmektedir. IL-3 ile birlikte IL-6 kemik iliğinin öncü hücrelerden koloni oluşturan birim-granülosit makrofaj faktör (CFU-GMs) osteoklastlara farklılaşmasını indükler. Yapılan çalışmalarda IL-6'ya karşı geliştirilmiş

antikorlarla IL- 6 aracılı kemik rezorbsiyonunun inhibe olduğu görülmüştür. Farelerde IL-6 hem hiperkalsemiye, hem de kemik rezorbsiyonunda artışa neden olmaktadır (1,3,9,12).

IL -1'de osteoklastik kemik rezorbsiyonu için güçlü bir stimulandır. Bu sitokin hem osteoklastların hemde plazma hücrelerinin büyümesi ve farklılaşmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Farelerde kemik rezorbsiyonunu stimüle eder ve hiperkalsemiyi indükler. Aynı zamanda kanserle birlikte görülen hümoral hiperkalsemili hastalarda görülen paratiroid hormonla ilişkili peptidin (PTHrP) hümoral hiperkalsemi ile ilgili rolü olduğu bilinmektedir. Ruej-Jen Su ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tüm hiperkalsemik solid kanseri olan hastalarda PTH-rP düzeyleri yüksek bulunurken, ökalsemik hastalarda normal olduğu gösterilmiştir (14)

TNF diğer sitokinler gibi hem myeloma hücre proliferasyonunu, hemde kemik rezorbsiyonunu indükler. TNF'nin etkisi IL-1'e benzer, olgun osteoklastın oluşumunu indükler ve in vivo hiperkalsemiye yol açar. Sonuçta osteoklastik aktiviteyi artırırlar (1,6).

Kemik metastazı görülme insidansı:

Solid organ tümörleri ve multipl myelomayı içeren hematolojik malignensilere bağlı metastatik kemik hastalığı, iskeletin primer kanserinden daha sık görülmektedir. Meme ve prostat tümörleri kemiğe sıklıkla metastaz yaparlar. Bu hastalıklardan kaybedilen hastaların otopsilerinde %70'inde iskelet tutulumu gösterilmiştir. Tiroid, böbrek karsinomlarında bu oran %60 ve %25 , gastro-intestinal sistem karsinomlarında ise %10 olarak belirtilmiştir (11). Çeşitli kanserlerdeki kemik metastazı insidansı aşağıda şematize edilmiştir.

<u>Primer Tümör</u>	<u>İskelet Metastazı Prevelansı</u>
Meme ve prostat	% 65-75
Tiroid	% 60
Serviks	% 50
Mesane	% 42
Akciğer	% 30-40
Böbrek	% 20-25

İskelet metastazlarının dağılımı:

İskelet metastazları sintigrafik, radyolojik veya patolojik yöntemlerle tespit edilir. Metastazlar aksiyel iskelette apendiküler iskelete göre daha sıktır. En erken metastazın olduğu bölgeler omurga, pelvis ve kostalardır, geç dönemde ise femur, humerus, kafa kemikleri, skapula ve sternumda ortaya çıkar (11).

Kemik metastazı oranları:

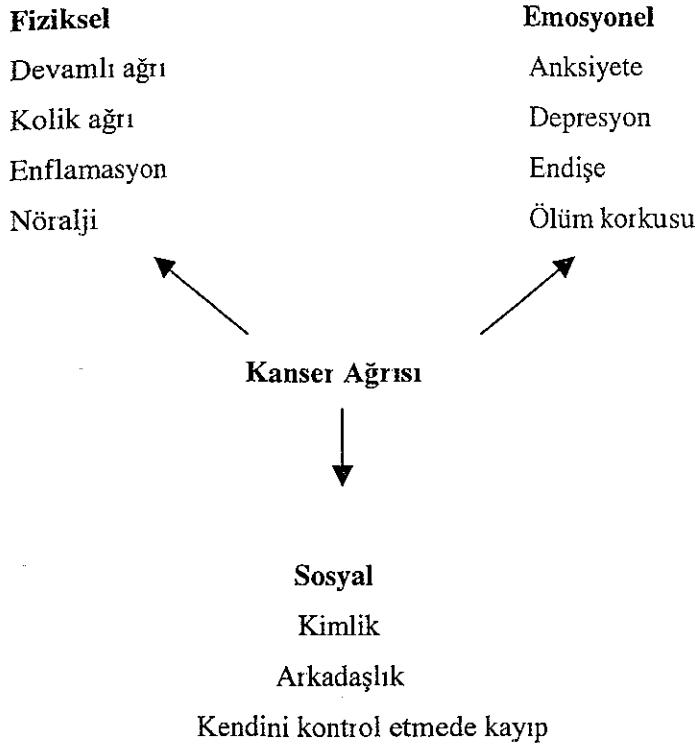
Dorsal vertebra %72	proksimal femur %44,
lumber vertebra %68	kranium %44,
pelvis %66	servikal omurga %26
kosta %62	proksimal humerus %14
	skapula ve klavikula %10'dur

Hematolojik bir malignensi olan multiple myelomalı hastalarda da morbiditenin en yaygın nedenini iskelet sistemi ile ilgili problemler oluşturur. Hastaların yaklaşık % 80'inde hastalığın seyri sırasında ciddi iskelet sistemi disfonksiyonu gelişmektedir ve ortaya çıkan komplikasyonlar yaşam kalitesinin azalmasına yol açmaktadır (15). Sonuç olarak tümörün indüklediği osteolizis klinikte kemik ağrıları, hiperkalsemi, ve artmış kemik kırılması riski olarak karşımıza çıkar (1,16)

Ağrı:

Ağrı, kanser bakım ünitelerinin önemli bir problemidir. İleri dönemdeki hastaların %50'sinde şiddetli, %20'sinde de orta derecede şiddetli ağrı görülmektedir. Terminal dönemdeki hastalarda bu oran kanser tipine bağlı olarak %90'lara ulaşmaktadır. Kanser ağrıları emosyonel, sosyal ve fiziksel problemleri beraberinde getirmektedir (17,18,19).

(Şekil 3)



Şekil 3. Kanser ağrısının neden olduğu sorunlar

Ağrı anamnezi son derece önemlidir. Ağrının lokalizasyonu, diüurnal dalgalanmalar gösterip göstermemesi, analjeziklere yanıt, dokunmakla, hareketle ağrıda artış olup olmadığı gibi enflamatuvar ağrıyı gösteren sorularla birlikte, ağrının devamlılığı, uykuyu etkileyip etkilemediği de sorulmalıdır (20).

Vakaların yaklaşık %80'inde 2 veya daha fazla ağrı tipi bir arada bulunmakta ve hasta tarafından hissedilmektedir. Tedavi ağrının özelliğine göre değişmektedir. Ağrı nosiseptif, visseral ve nörojenik olmak üzere 3 gruba ayrılır. Nosiseptif ağrılar zedelenmiş dokuda bulunan ağrının algılanmasında rol oynayan nosiseptörlerin mekanik, termal ve kimyasal uyarısı ile oluşur. Burada sinir sistemi etkilenmemiştir. Tümörün indüklediği osteolize bağlı kemik ağrılarında periosteal nosiseptörlerin kimyasal veya mekanik stimülasyonu neden olur. Özellikle bu nosiseptörler üzerindeki kimyasal uyarının prostaglandinlere (PGE_1 ve PGE_2) bağlı olduğu ileri sürülmektedir. PGE_2 ve leukotrien B_4 bu enflamatuvar ağrının güçlü bir nedeni olarak ortaya çıkmaktadır.

PGE₂ normalde vücudun pek çok yerinde sentez edilir. Dolaşıma salındığında ise, hızla karaciğerde veya akciğerde elimine edilir. Yalnızca lokal etkisi vardır. PGE₂ kemikten kaynaklanan kanser ağrılarının santral medyatörlerinden biridir. Çoğu tümör hücreleri aşırı miktarda PGE₂ üretir ve kendisine karşı gelişecek aktive immün yanıtı bloke etmeye çalışır. Kemikten salındığı zaman da, ağrıya neden olmaktadır (16,17,21).

Etki mekanizması;

- 1- Nosiseptörler duyarlı hale gelir ve böylelikle ağrı eşiği düşer
- 2- Osteoklast aktive edici bir faktör olarak rol oynar ve kemik dokuda osteolizise, ve dolayısıyla mikrokırıklara yol açar. Diğer önemli osteoklast aktive edici faktörler ise, TGF, PDGF, Prokatepsin D, IL-1, IL-6 ve lenfotoksin'dir.
- 3- Vazoaktif bir madde olması nedeniyle vazodilatasyon, ödem ve ağrıya yol açar. Bu durum klinikte keskin vasıfta ve hareketle artan ağrıya yol açar. Metastaza bağlı bu tip ağrılarının % 50'si steroid olmayan enflamasyonu önleyici ilaçlara (NSAID) yanıt verir (15,20).

Nosiseptörler üzerindeki mekanik stimülasyon ise, ya lokal irritasyona yada sinir dokusunun basısına bağlıdır. Kemikte myelinize ve az miktarda myelinize olmayan sinir lifleri mevcuttur. Özellikle bu sinir lifleri kortikal kemikte daha yoğun olarak bulunmaktadır. Periost ve tüm eklem komponentleri ağrıya duyarlı iken, korteks ve kemik iliği normalde ağrıya duyarsızdır. Ağrının en yaygın nedeni omurgalarda oluşan yapısal çökmelerdir.

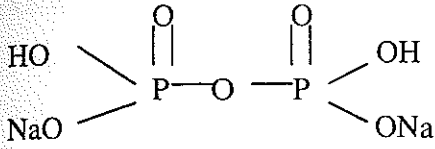
Visseral ağrı esas olarak iç organlardan köken alır. Visseral organlarda da nosiseptörler bulunur ve nosiseptif ağrı visseral ağrının bir alt grubunu oluşturur. Yalnız, visseral ağrı nosiseptif ağrıdan farklı olarak sıklıkla gerilmeyle indüklenir ve ağrı yaygındır. Nörojenik ağrı ise sinir sisteminin etkilenmesi veya tahribatı ile ortaya çıkar. Nörojenik ağrıya yol açan en sık mekanizma sinir kökünün dıştan basıya uğraması, vertebral kompresyon (bası) , kemik kırıkları, sinir pleksusunun infiltrasyonu veya tümörün sinir köküyle bağlantı kurarak büyümesidir. Nosiseptif ağrılar, opioidlere yanıt verirken, nörojenik ağrılar yanıt vermez (17, 18, 19, 20, 21).

KLODRONAT

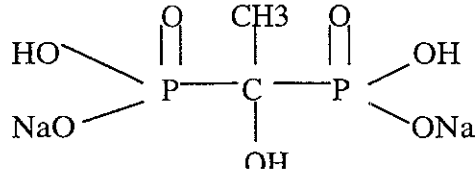
Bisfosfonatlar 2 tane fosforile olmuş karbon atomu içermesi nedeniyle, difosfonatlar olarak da bilinir. Bisfosfonatlar pirofosfat analoglarıdır ve diğer analoglar da bu yapıyı içerir.

Aşağıdaki şemada çeşitli bisfosfonat moleküllerinin yapısı şematize edilmiştir. (şekil 4).

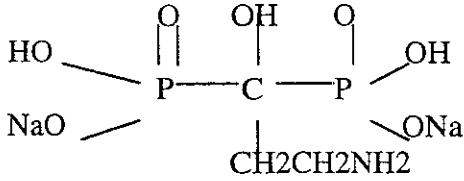
Kimyasal açılımı Klodronik asid(dikloro metilen bisfosfonat) tir.



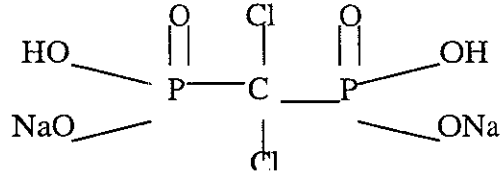
Pirofosfat



Etidronat



Pamidronat



Klodronat

Şekil 4 : Pirofosfatın kimyasal formülü ve başlıca bifosfonat analoglarının kimyasal yapıları.

Bisfosfonatlar da pirofosfatlar gibi kalsiyumun presipitasyonunu, kristal agregasyonunu ve hidroksi apatit kristallerinin çözülmesini inhibe eder. Bu etkiler kalsiyum fosfata affinitesi ile ilişkilidir (22).

Etki mekanizması:

Bisfosfonatların in vivo etkisi ile iskelet ve iskelet dışı kalsifikasyonlar, osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonu inhibe edilir. Farklı bisfosfonat analoglarının kemik rezorpsiyonunu ve kemik mineralizasyonunu inhibe edici etkileri de farklılık göstermektedir. Etidronatın kemik mineralizasyonunu inhibe edici özelliğinin daha fazla olması nedeni ile kullanımı azalmıştır (22,23).

Mineralizasyon ve kalsifikasyon:

Klodronat kullanılarak in vivo sıçanlarda yapılan çalışmalarda yüksek doz D vitamini verilmesi ile deneysel olarak indüklenmiş ciltteki kalsiyum depozisyonunun aortik ve renal kalsifikasyonların inhibe edildiği gösterilmiştir. Bisfosfonatların mineralize dokuya affinitesi yüksektir ve mineralize dokuda emilir. Etidronat normal kırıkta ve kemiğin kalsifikasyonunu inhibe eder. Etidronatın kalsifikasyonu inhibe etmesi ektopik kemik matriksinin sentezini bozması nedeni ile heterotrofik ossifikasyonu olan hastalarda kullanılırken, osteolitik hastalığı olanlarda kullanımı sınırlanmıştır (24,25). Klodronatla yapılan hayvan deneyleri ve insanlarda yapılan çalışmalarda kemik veya kırıkta mineralizasyonunun bozulmadığı gösterilmiştir. Bisfosfonatların fizikokimyasal yapısı ve bunların kemik mineralizasyonunu inhibe edici etkileri arasında ilişki vardır. İn vitro klodronatında kemik ve kırıkta mineralizasyonunu üzerinde az da olsa inhibitör etkisi olduğu yönünde yapılan çalışmalar da vardır. Diğer yandan in vivo klodronatın malignensiye bağlı humoral hiperkalsemi gibi iskelet dışı komplikasyonları da inhibe ettiği belirtilmektedir (1,26).

Kemik rezorpsiyonu:

Doku kültüründe klodronatın normal ve stimüle edilmiş kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği; $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, prostoglandinler ve lenfokinlerin neden olduğu osteolizisi inhibe ettiği gösterilmiştir. Etidronat, klodronat ve pamidronatla sıçanlarda yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda in vivo etkilerinin doza bağımlı olduğu gösterilmiştir. Diğer deneysel çalışmalarda PTH, retinoid, ve vitamin D'ye bağlı kemik rezorpsiyonlarında inhibitör etkisi olduğu görülmüştür (27,28,29).

Klodronatın immobilizasyon ve glikokortikoidlere bağlı kemik kaybının önlenmesinde tamamen veya kısmen etkili olduğu gösterilmiştir. Klodronat ve diğer bisfosfonatların kemik

rezorbsiyonuna yol açan biyokimyasal ve fizikokimyasal işlemlerin son basamağı ile etkileşime girdiği düşünülmektedir. Bu etkinin de kemik kristal çözülmesini inhibe edici etkilerine bağlı olduğu sanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda direkt olarak osteoklastlar üzerine etkisi olduğu, mononükleer hücreler ve osteoklastlar arasındaki etkileşimde rol oynadığı bildirilmiştir. Klodronatın metabolik kemik hastalığında uzun süreli kullanımı ile osteoklast sayısının azaldığı belirtilmektedir. İn vitro yapılan çalışmalarda osteoklastlar üzerine klodronat ilavesi ile osteoklastların aktivitesinin azaldığı görülmüştür. Karışım mikst hücre kültürlerinde farklı bisfosfonatlarla yapılan çalışmalar, osteoblastların da burada önemli rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Klodronatın hücre proliferasyonu üzerine de inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir. Klodronatın glikolizis, lizozomal enzim üretimi ve prostoglandinler gibi biyokimyasal parametreleri etkilediği de belirtilmektedir.

Yapılan pek çok deneysel çalışma olmasına rağmen bisfosfonatların osteoklast aracılı kemik emilimi üzerine olan etkileri konusunda hala çok az bilgiye sahibiz.

Farmakokinetik:

Bisfosfonatların gastrointestinal sistemden emilimleri iyi değildir. Klodronat oral olarak alındıktan sonra %1-5'i emilmektedir, bu oran kalsiyum ihtiva eden yiyecekler ve iki değerlikle iyonların alınması şelat teşekkülü ile sifıra kadar düşebilir. Buna rağmen 3 yıllık bir süre boyunca ortalama 1 sene süreyle 1600 mg/gün klodronat yada plasebo alan 173 kemik metastazlı 173 meme kanserli hastada toplam kırık insidansının klodronat alan grupta anlamlı ölçüde düşük olduğu gözlenmiştir (30). Bisfosfonatların fraksiyonel emilimi doza bağlı olarak artar. Klodronatın emiliminin düşük olması nedeni ile idrarda miktarını tayin etmek oldukça zordur. İntra venöz infüzyonla verildikten sonrada hızla dolaşımdan kaybolur. Hücre dışı dağılım vücut ağırlığının yaklaşık %26'sını oluşturur. Klodronatın metabolize olduğu gösterilmemiştir ve değişmeden idrarla atılmaktadır. Bisfosfonatların renal atılımı tubuler salgılama ile olur. Emilen dozun %80'i idrarla atılır, fakat iskelet hastalığı varlığında klodronatın iskelet dokuda tutulumuna bağlı olarak idrarla atılan miktarı ölçülemeyecek kadar azalır ve %20 civarına düşer. Metastatik iskelet hastalığında bu oran daha da azalır üriner ekskresyon %10-80 arasındadır. Buna karşın azalmış kemik oluşumunda ise idrarla atılan miktar artmaktadır.

Klodronatın emilimi iskelet dokuda homojen değildir. Uptake kan akım hızına bağlı olduğu kadar kemik oluşumu ve mineralizasyonla da ilişkilidir. Klodronatın iskelet dokuda

yama tarzında dağılımı metastaz olmayan dokuda etki göstermemesi nedeni ilede farmakolojik bir avantaj sağlar. Klodronatın renal temizlenimi renal fonksiyon bozukluğu ile azalır. Kemik kaynaklı temizlenim ise değişkendir. Doza ve renal fonksiyonlara bağlıdır. İntravenöz olarak verildiğinde etki mekanizması oral klodronatla aynı olmasına rağmen hayvan deneylerinde yüksek infüzyon dozlarında hücre dışı sıvıdaki kalsiyum ile şelat oluşturabildiği gözlenmiştir. Bu da ilacın etki modunu ve kinetiğini değiştirmektedir.

Klodronatın hücre içi şelasyonu kompleks oluşumu ile nefrotoksisiteye yol açar. Hızlı bolus enjeksiyonlar sonrası renal yetmezlik gelişebilir, uzun infüzyon sürelerinde ise bu durum pek gözlenmez. Klodronat kemik oluşum ve mineralizasyon hızına bağlı olarak kemik dokuya bağlanır. Yarılanma ömrü oldukça uzundur ve bu durum iskelet turnover'ı ile ilişkilidir. Sıçanlarda yapılan çalışmada klodronatın yarılanma ömrünün birkaç ay olduğu bildirilmiştir.

İlaç etkileşimleri:

İlacın emilimi kalsiyum ve diğer iki değerlikli iyonların alımı ile değişir. Klinik ve deneysel çalışmalarda bisfosfonatların kemoterapötik ilaçlarla etkileşime girdiği gösterilmemiştir. Aminoglikozidlerin bisfonatlarla birlikte kullanımında iki vakada belirgin hipokalsemi bulguları ortaya çıkmıştır. Diğer kemik rezorpsiyonunu inhibe edici ajanlarla yapılmış yeterli klinik ve deneysel çalışmalar yoktur.

Malignensiye bağlı hiperkalsemili hastalarda yapılan çalışmada klodronat ile mitramisin veya kalsitoninin birarada kullanımına bağlı aditif bir etki gözlenmiştir.

KEMİK DÖNGÜSÜNÜN BELİRTEÇLERİ

1.Kemik Oluşumunun Biyokimyasal Belirteçleri:

Serum Total Alkale Fosfataz: Serum total alkale fosfataz (ALP), kemik oluşumuna ilişkin en yaygın kullanılan testtir. Alkale fosfataz osteoblastların zarında bulunan ve kemik oluşumu sırasında bir fosforik ester bağımlı hidrolize eden bir enzimdir. Alkale fosfataz başka dokularda da bulunur. Testin özgüllüğü olmadığından genelde tedaviye verilen yanıtı değerlendirmede yararlı değildir (31,32).

Kemiğe-özgü Alkalen Fosfataz: Kemik alkalen fosfatazı ya da B-ALP, ALP'nin kemiğe özgü izoenzimidir. Yeni kullanıma giren bu test kemik oluşumunu değerlendirmede yararlı bir parametre olabilir (32).

Serum Osteokalsin: Osteokalsin, kemik oluşturan osteoblastlar tarafından sentezlenen küçük bir protein olup sentez sırasında kemik matriksine katılır. Serum osteokalsin değerleri kemik oluşumu hızını yansıtır (32).

2. Kemik Rezorbsiyonunun Biyokimyasal Belirteçleri:

İdrarla kalsiyum atılımı: Kemik rezorbsiyonunun dolaylı bir değerlendirilmesi, idrarla atılan kalsiyumun ölçümüyle yapılabilir. Kalsiyum kemik metabolizması sırasında seruma geçer ve böbrekler aracılığı ile atılır (32,33).

İdrarla hidroksiprolin atılımı: Hidroksiprolin kollajene özgü bir amino asittir. Kemik ve diğer dokularda bulunan kollajenin yıkımı ile dolaşıma geçer ve yıkım hızını yansıtır (32, 33, 34).

3. Yeni Biokimyasal belirteğler:

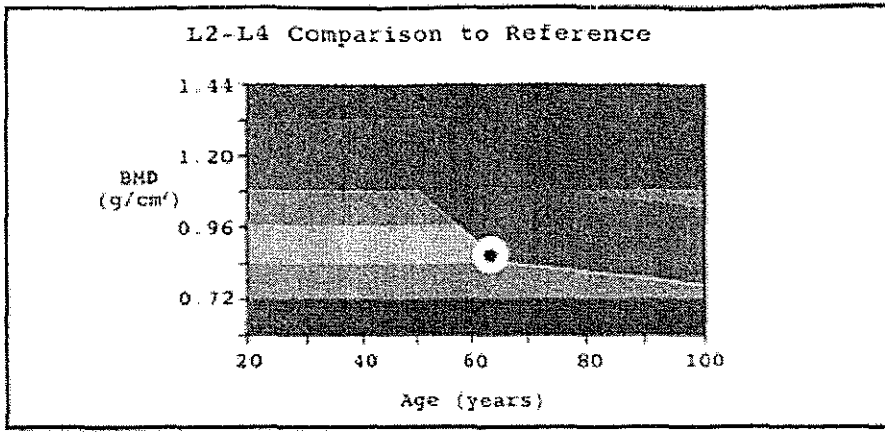
Önemli miktarda kemik kaybı bazen alkalen fosfataz veya serum kalsiyum ölçümleri gibi genel testlere yansımamaktadır. Yeni bazı biyokimyasal belirteğler; kemik döngüsünün özgün göstergeleri, osteoblast veya osteoklastların aktivitelerini yeni kemik oluşumu veya rezorbsiyonu sırasında dolaşıma salınan kemik matriks bileşenlerinin etkinliğini ölçer (Tablo 3). Kemik döngüsünün bu biyokimyasal belirteçleri kemik döngüsü hızlı olan (hızlı kemik kaybı olan) bireylerin saptanmasında, tedaviye yanıtı izlemede, ve tedaviye uyumu arttırmada yardımcı olabilir (31,35).

<u>Olusum</u>	<u>Yikim</u>
En Etkili	En Etkili
-Serum kemik alkale fosfataz	-İdrar N-terminal telopeptid çapraz bağları
-Serum osteokalsin veya kemik gla-proteini	-İdrar deoksimiridinolin çapraz bağları
	-İdrar piridinolin çapraz bağları
Diğer	Diğer
-Serum alkale fosfataz	-İdrar hidroksiprolin
-Serum karboksiterminal propeptid	-serum tartrat-dirençli asit fosfataz

Tablo 1: Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

KEMİK YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMLERİ

Günümüzde kemik yoğunluğu artan oranda ikili enerjili x-ışını emicisi "Dual Energy X-ray Absorptiometry (= DEXA) ile giderek değerlendirilmektedir. Ortalama kemik mineral yoğunluk değerleri gr/cm_2 olarak hesaplanır ve bir grafik üzerinde referans popülasyon değerleri ile karşılaştırmalı olarak işaretlenir. Referans popülasyonu zirvesi ortalamasının 1 standart deviasyon üstü ile 1 standart deviasyon altı arasındaki alan "normal kemik dansitesi" olarak tanımlanmaktadır. Tek bir normal kemik mineral yoğunluk değeri olmadığından sonuçlar sıklıkla referans popülasyonun ortalama değerinden standart deviasyonlar (SD) olarak bildirilmektedir ve T skoru veya Z skoru olarak ifade edilmektedir. T-skoru, genç erişkinlerdeki kemik mineral yoğunluğu (BMD) ortalamasının altındaki veya üstündeki SD'ların sayısıdır. Z-skoru hastanın kemik dansitesini yaşa göre eşleştirilmiş örneklerinin ortalama değerleri ile karşılaştırmasıdır. Kırık riskinin belirlenmesi ve osteoporoz tanısında T-skorunun klinik önemi daha fazladır (36, 37, 38).



L2-L4 BMD (g/cm ³) ^a	0.851 ± 0.01
L2-L4 % Young Adult ^b	71 ± 3
L2-L4 % Age Matched ^c	87 ± 3

Şekil 5

Şekil 5’de bir kadın hastaya ait yoğunluk değerleri, bir grafik üzerinde referans popülasyon değerleri ile karşılaştırmalı olarak işaretlenmiştir. Bu hasta yaşına göre normal değer aralığının alt ucundadır, genç-erişkin popülasyona göre ise kemik yoğunluğu referans değeri anlamlı ölçüde azalmıştır.

TİPİ	BÖLGE	TARAMA SÜRESİ (min)	KESİNLİK (%)	DOĞRULUK (%)	RADYASYON (mrem)	AVANTAJLARI/DEZAVANTAJLARI	UYGULAMA
X-ışını	Omurga, kalça	2-10*	U/D	U/D	700-1000	Kalayca bulunabilen ekipman; nicel değil	Kırıkları doğrular
SPA	El bileği	15	1-2	5-8	<1	İyot-125 gerektirir; yerini SXA almıştır	Tanı koyma, izleme
DPA	Omurga, kalça	20	2-4	4-8	5	Yerini DXA almıştır	Tanı koyma, izleme
SXA	El bileği, topuk	4	1-3	1-3	<1	Ekipman maliyeti düşük; X-ışınına dayalı	Tanı koyma, izleme
DXA	Omurga, kalça, bütün vücut	5-15	1-3	1-10	1-3	Herhangi bir bölge (sözgelimi omurga veya kalça, bütün vücut)	Tanı koyma, izleme
QCT	Omurga	10-15	2-5	3-8	600	Yüksek radyasyon dozu	Tanı koyma, izleme
RA	El	1-3	0.6-1	2-5	1	Özel bir ekipman yok; henüz geçerli değil	Tanı koyma
US	Topuk	5	1-3	3-6	0	Ekipman maliyeti düşük; henüz geçerli değil	Tanı koyma****

Tablo 2

Şekil 5’de bir dansitometri raporu, Tablo 2’de kemik dansitometri teknikleri gösterilmektedir.

Tablo 2’de de görüldüğü üzere DEXA ile görüntülemeye radyonükleid kaynaklar yerine x-ışını tüpleri kullanılmaktadır. Işınlardan daha yüksek enerjili olarak daha iyi odaklanmış olması sonucunda elde edilen kesinlik ve doğruluk neticesi daha fazladır. Tercih edilen test bölgeleri lomber omurga ile proximal femurdur; ancak bütün vücut dansitometrisinde yapılabilir. Daha yeni model DEXA ekipmanı ile hasta sırtüstü pozisyonda iken lomber omurganın senkronize posteroanterior (PA) ve lateral taramaları da yapılabilen, böylece vertebral cisim dansitesinin daha doğru belirlenmesi sağlanabilmektedir. DEXA’nın yeni versiyonlarında tarama süresini bir ya da iki dakikaya indiren ve görüntü ayarlarını daha iyi veren fan-ışını x-ışınları ve multipl dedektörler kullanılmaktadır (37, 38, 39).

MATERYAL VE METOD:

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji ve Hematoloji polikliniklerine 1992-1994 yılları arasında başvuran, solid organ tümörü ve ağırlı kemik metastazı olan hastalar ile multipl myeloma tanısı konulmuş 22 hasta alındı. 8 hasta kadın, 14 hasta erkekti. Hastaların yaş ortalamaları $54,86 \pm 13.19$ idi. Dokuz hastada meme, beş hastada akciğer, bir hastada mesane, bir hastada tiroid medüller kanseri, dört hastada multipl myeloma, iki hastada soliter plazmasitoma vardı. Hastaların tümüne uygun konvansiyonel kemoterapi verildi. Hiçbir hastaya tedavi veya palyasyon amaçlı radyoterapi verilmedi. Çalışmaya alınan hastalarda kemik metastazı solid organ tümörü olan hastalarda Technetium-99-m 25.7 mCi (950.9 MBq) iv enjeksiyonla verilip aktivite artışlarına göre metastaz sintigrafik yöntem ile gösterildi. Multipl myeloma ve soliter plazmositom tanıları kemik iliği biyopsisi ve/veya aspirasyonu ile immun elektroforez ile konulmuş idi, ve kemik lezyonları bulunan hasta grubu çalışmaya alınmıştı.

VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Biz bu çalışmamızda, oral klodronatın etkinliğini değerlendirmek için tedavi öncesinde, ve tedavinin 6. ayındaki serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), 24 saatlik idrarda hidroksiprolin düzeyleri, kemik mineral yoğunluk değerleri, ve subjektif olarak ağrı skorlarını karşılaştırdık. Klodronat 2x800 mg/gün ağızdan 6 ay süre ile verildi.

Serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz değerleri Hitachi 917 marka otoanalizör cihazında Boehringer - Mannheim kitleri kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri miligram/desilitre (mg/dL) ; ALP düzeyleri ünite/desilitre (u/dL) biriminde ölçüldü. Serum kalsiyumu için 8.6 -11.1mg/dL, fosfor için 2.2-4.5 mg/dL, ALP için 0-279 U/L normal sınırlar olarak değerlendirildi. Kemik yıkım döngüsünü değerlendirmek amacı ile 24 saatlik idrar hidroksiprolini ölçüldü. Bu amaçla 24 saatlik idrarlar derin dondurucuda saklandı. Numuneler oda ısısında santrifüj edilip, baryum hidroksitle muamele edildi. Bir gece 105°C de etüvde bekletildi, ertesi gün HCl ve borat tamponu ile muamele edilip 550 nm'de spektrofotometrik yöntemle mg/L olarak ölçüldü. Normal değerler 7-25 mg/L olarak alındı. Hem kalsiyum, hem de hidroksiprolin ölçümleri

beslenmeyle alınanların etkilerini en aza indirmek için bir gece aç kaldıktan sonra alınan kan ve idrar örneklerinde yapıldı.

Kemik yoğunluğu ölçümleri (DEXA) tek bir Eurocolumbus marka cihaz ile klodronat verilmeden önce, ve klodronatın 6 aylık uygulanmasından sonra, vertebra cismi ve femur boynundan yapıldı. Ortalama kemik mineral yoğunluk değerleri gram/santimetrekare (g/cm^2) olarak hesaplandı.

Kemik ağrıları , subjektif olarak her bir hasta için tedavi öncesi ve sonrası dönemde aşağıdaki metodoloji ile skorlandı:

Ağrının şiddetine göre;

0= Ağrı yok

1= Hafif ağrı

2= Orta dercede ağrı

3= Şiddetli ağrı

Ağrının sıklığına göre;

0= Ağrı yok

1= Ara sıra (Birkaç günde bir)

2= İntermitant (Günde en az bir kez)

3= Devamlı (Çoğu zaman)

Ağrı skoru= Ağrı şiddeti X Ağrı sıklığı

Karnofski skorlaması tedavi öncesi ve sonrası aşağıdaki skorlamaya göre belirlendi:

100 Hastalık yok.

90 Normal aktivitesine devam edebiliyor

80 Gayret sarfederek normal aktivitelerini yapabiliyor.

70 Kendine bakabilir, normal aktiviteleri azalmış, aktif çalışamaz.

60 Sıklıkla yardıma ihtiyacı var, kendi başına iş yapamaz.

50 Yardıma ihtiyacı var

40 Kendine bakamaz, özel bakım ve yardıma ihtiyacı var.

30 Çok düşkün, hastane bakımı gerekir, ölümcül değil.

20 Çok hasta , hastanede takibi gerekir.

10 Hızla ölüme gidiş.

0 Ölüm

İstatistiksel analizler Windows işletim programlı kişisel bilgisayarda (PC) Excell istatistik programları kullanılarak yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası biokimyasal ve kemik dansitometri değerleri, ile Karnofski skorlarının karşılaştırmalarında Student-t testi; ağrı skoru değerleri karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanıldı. P değeri < 0.05 'in altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR:

22 hasta çalışmaya alınmıştır. Bunlardan 8'i erkek, 14'ü kadın olup, yaş ortalaması 54.86 ± 13.19 (38 - 76) idi. Hastalardan birinde semptomatik hipokalsemi, diğerinde bulantı ve kusma gelişmesi nedenleriyle, iki hastanın tedavisine 6 ay dolmadan son verilmiştir. Takip süresince hiçbir hastada patolojik kırık, spinal basısı, veya hiperkalsemi görülmemiştir.

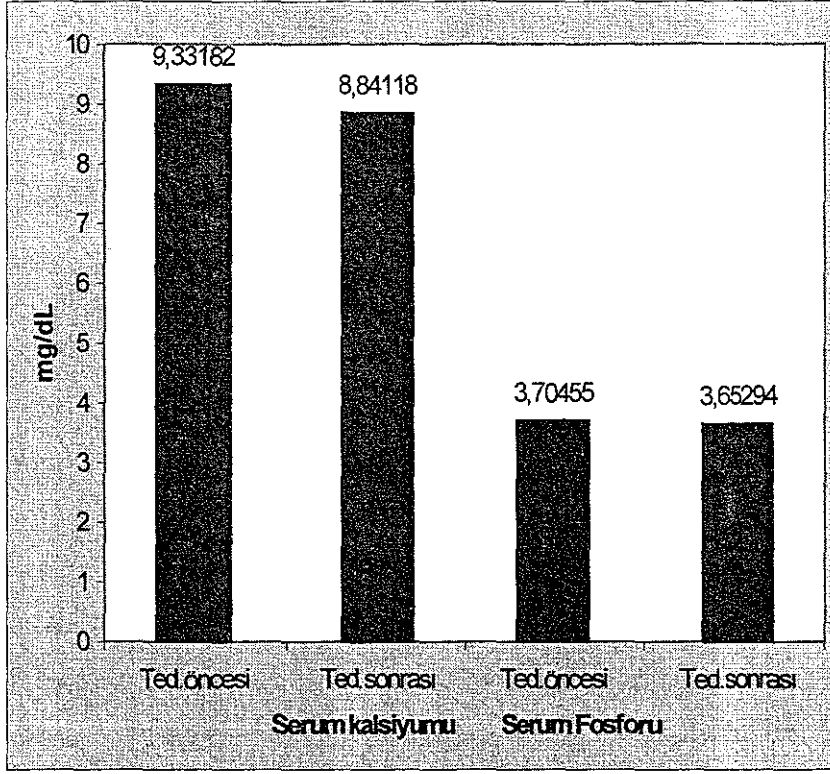
Bizim yaptığımız çalışmada başlangıçta diğer bir hasta grubuna da etidronat başlanmıştır. Bu hastaların ağrı skorlarında azalma olmaması üzerine çalışmanın etidronat ayağı sonlandırılmış; klodronat kullanan hasta grubunda ise performansta artma ve ağrı skorunda azalma gözlenmesi üzerine çalışma sürdürülmüştür.

Tedavi öncesi serum kalsiyumu ortalaması 9.33 mg/dL iken, tedavi sonrası bu değer 8.84 mg/dL'ye düşmüştür. Aradaki fark anlamlı olarak bulunmuştur ($p < 0.005$). Serum fosfor değerleri ortalaması ise tedavi öncesi 3.70 mg/dL iken tedavi sonrası ortalaması 3.65 mg/dL bulunmuştur. Ancak aradaki fark anlamlı değildir ($p = 0.3961$) (Tablo 3).

Tablo 3: Klodronat tedavisi öncesi ve sonrası serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri ortalamaları ve standart deviasyonları

	Ted öncesi Ca	Ted sonrası Ca	Ted. öncesi P	Ted sonrası p
Ortalama	9,33182	8,84118*	3,70455	3,65294
Standart	0,55668	0,47045	0,5932	0,51127

* $p < 0.005$

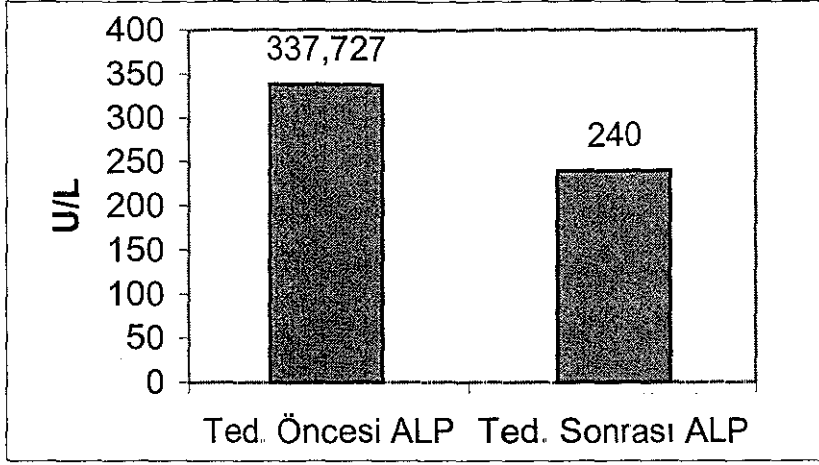


Şekil 6: Klodronat tedavisi öncesi ve sonrası kan kalsiyum ve fosfor değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.

Klodronat tedavisi öncesi ve sonrası kan alkalin fosfataz değerleri ise tablo 4 ve şekil 7'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ortalaması 337.72 U/L iken tedavi sonrası ortalaması 240 U/L'ye düşmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.005$).

Tablo 4: Tedavi öncesi ve sonrası serum ALP değerleri
Ortalamaları ve standart deviasyonları.

	Ted. Öncesi ALP	Ted. Sonrası ALP
Ortalama	337,727	240*
Standart deviasyon	167,664	100,214

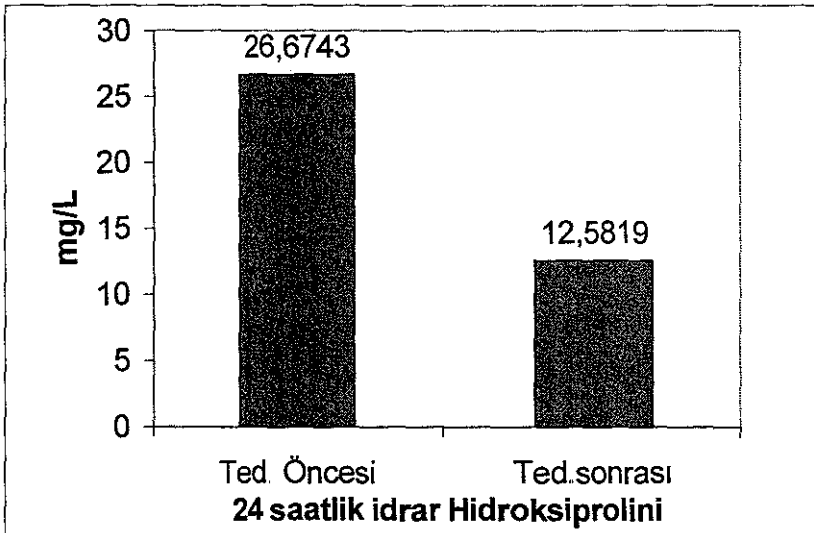


Şekil 7: Klodronat tedavisi öncesi ve sonrası kan alkalin fosfataz ortalama değerleri .

Klodronat tedavisi öncesi ve sonrası 24 saatlik idrar hidroksiprolin düzeyleri karşılaştırıldığında, tedavi öncesi 26.67 mg/dL/gün olan ortalama, tedavi sonrası 12.58 mg/dL/güne düşmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.005$) (Tablo 5, Şekil 8).

Tablo 5: Tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik idrar hidroksiprolini ortalamaları ve Standart deviasyonları.

	Ted. Öncesi hidroksiprolin	Ted sonrası hidroksiprolin
Ortalama	26,6743	12,5819
Standart deviasyon	14,8082	6,30604

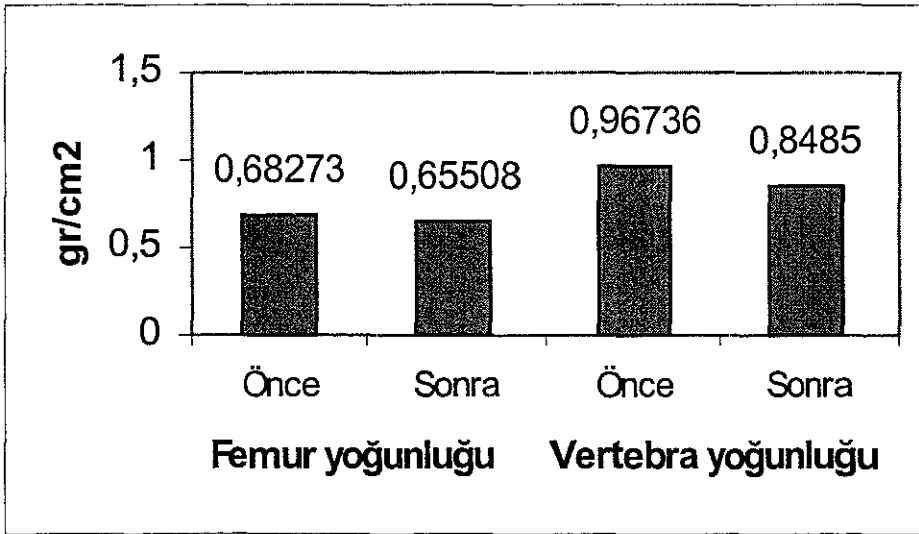


Şekil 8: Klodronat tedavisi öncesi ve sonrası 24 saatlik idrar hidroksiprolin düzeyleri ortalamaları

Klodronat tedavisi öncesi ve sonrası lomber vertebra cismi ve femur başından DEXA ile kemik yoğunlukları ölçümleri yapılmıştır. Tedavi öncesi vertebra ve femur yoğunlukları ortalamaları sırasıyla 0.967 ve 0.695 gr/cm₂ iken tedavi sonrası 0.846 ve 0.613 gr/cm₂'ye düşmüştür. Ancak bu düşüşler arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla p=0.9191 ve p=0.4361) (Tablo 6, Şekil 9)

Tablo 6: Tedavi öncesi ve sonrası femur ve vertebra cisminde DEXA ile ölçülen kemik yoğunlukları ortalama ve standart deviasyonları.

	Ted.öncesi femur yoğ.	Ted sonrası femur yoğ.	Ted.öncesi ver tyoğ	Ted sonrası vert. yoğ
Ortalama	0,68273	0,65508	0,96736	0,8485
Standart sapma	0,13174	0,1777	0,24982	0,29998

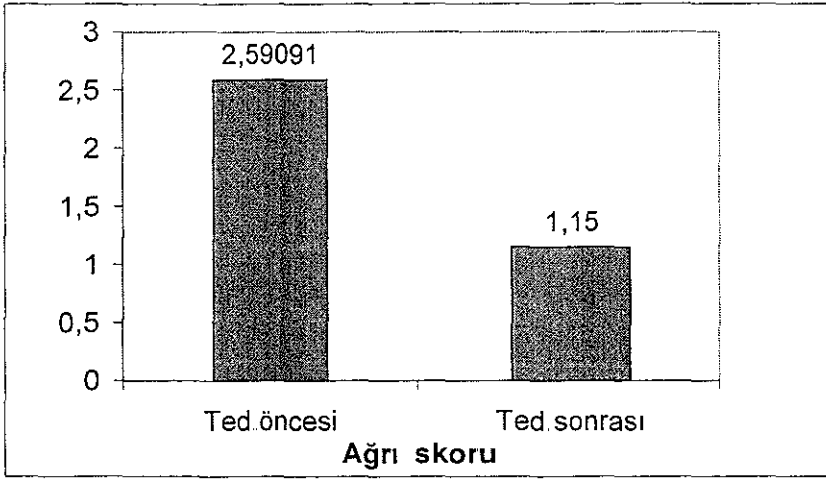


Şekil 9: Klodronat tedavisi öncesi ve sonrası femur ve vertebra yoğunluklarının ortalamalarının karşılaştırılması.

Klodronat tedavisi öncesi ve sonrası hastaların duydukları ağrı şiddeti ve sıklığı dikkate alınarak skorlanmış ve ortalamaları karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi ortalaması 2.59 iken tedavi sonrası bu değer 1.15'e gerilemiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.005) (Şekil 10).

Tablo 7: Tedavi öncesi ve sonrası ağrı skorlarının ortalama ve standart deviasyonları.

	Ted. Öncesi ağrı skoru	Ted sonrası ağrı skoru
Ortalama	2,59091	1,15
Standart deviasyon	0,59033	0,74516

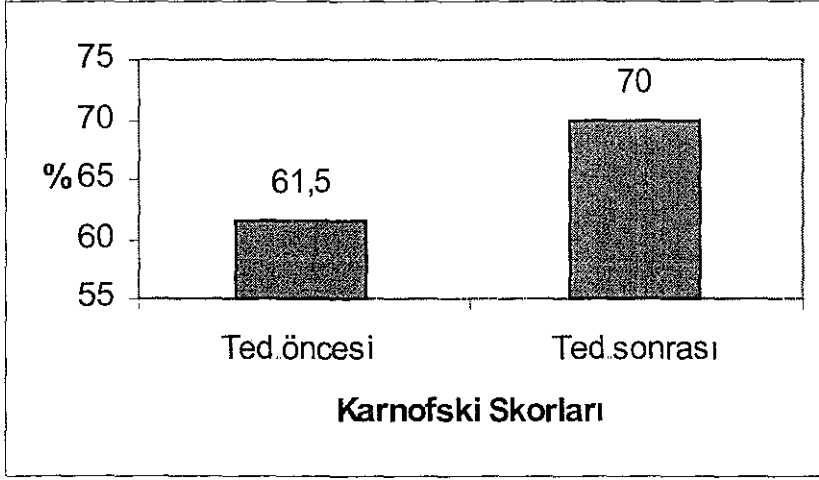


Şekil 10: Klodronat tedavisi öncesi ve sonrası kemik ağrısı skorları ortalamaları.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Karnofsky skorlaması ile performansları ölçülmüştür. Tedavi öncesi ortalama skoru 61.5 ± 14.96 iken, tedavi sonrası ortalaması $70 \pm 17,16$ 'ya çıkmıştır. Ancak skorlar arasında istatistiksel açıdan bir fark bulunmamıştır (Tablo 8, Şekil 11)

Tablo8: Tedavi öncesi ve sonrası Karnofski skorları
ortalamaları ve standart deviasyonları

	Ted. öncesi Karnofski sk.	Ted sonrası Karnofski sk.
Ortalama	61,5	70
Standart sapma	14,9649	17,1679



Şekil 11: Tedavi öncesi ve sonrası hastaların Karnofski skorlarının karşılaştırılması.

TARTIŞMA

Günümüzde kemik metastazlarına ait semptomların tedavisinde; kortikosteroidler, non-steroid analjezik ilaçlar, radyoterapi ve/veya hormonal tedavi kullanılmaktadır. Mc Closkey ve arkadaşları tarafından klodronatla yapılan plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada, multipl myelomalı toplam 609 hasta (255 kadın, 345 erkek; ortalama yaşları: 61.6) izlenmiş. 304 hastaya 1600mg/gün oral klodronat 305 hastaya plasebo verilmiş, ve hastalara eş zamanlı kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmıştır. Bu çalışmada sağkalım, plato ve progresyon zamanı yönünden klodronat veya plasebo alan hasta grupları arasında önemli bir farklılık tespit edilmemiştir. Benzer şekilde klodronat ve plasebo grubunda iskelet sistemine ait semptomlar arasında farklılık izlenmemiş, fakat buna karşın klodronat alan hastalarda performansta kötüleşme plaseboya göre daha az olarak izlenmiştir ($p=0.005$) (40). Yeni vertebral kırık oluşum hızı hızlı tedavi başlangıcının 1. yılında plasebo ve klodronatla tedavi edilen hastalarda benzer oranda izlenmiş; 1. yılın sonunda ise klodronat grubunda yeni vertebral fraktür oranında önemli ölçüde azalma görülmüş ($p=0.007$)(40). Mc Closkey'in bu çalışmasında kemik mineral yoğunluğu gibi objektif parametreler ile ağrı ve Karnofsky skoru gibi subjektif parametreler eşzamanlı olarak incelenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise kemik mineral yoğunluğu DEXA ile değerlendirilmiştir. Kemik mineral yoğunluğunda klodronat alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Çalışmaya alınan hiçbir hastada takip süresince vertebra veya vertebra dışı kırık izlenmemiştir.

Bizim yaptığımız çalışmada başlangıçta diğer bir hasta grubuna da etidronat başlanmış ve klodronat ile etkinlik yönünden karşılaştırma amaçlanmıştır. Bu hastaların ağrı skorlarında azalma olmaması üzerine çalışmanın etidronat ayağı etik nedenlerle sonlandırılmış; klodronat kullanan hasta grubunda ise performansta artma ve ağrı skorunda azalma gözlenmesi üzerine çalışma sürdürülmüştür.

Yates ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise postmenapozal hastalarda biyokimyasal kemik döngüsü ve kemik kitlesi üzerine bir başka bisfosfonat analogu olan aleondronatın etkileri incelenmiştir (41). Çalışmaya yaşları 48-76 arasında olan 286 postmenapozal hasta alınmıştır. Plasebo kontrollü çift kör ve randomize olarak yapılan, toplam 2 yıl süren bu çalışmada kemik mineral yoğunluğu 6. ay ve 2. yılın sonunda DEXA ile

değerlendirilmiş, ve 2. yılın sonunda kemik mineral yoğunluğunda aleondronat 10 ve 20 mg/gün alan hasta gruplarında plaseboya göre lomber vertebrada %5.2 ve %7.3; femur korpusunda %3.8 ve %4.6 lık artış tespit edilmiştir. Klodronatla yapılan bizim çalışmamızda ise kemik mineral yoğunluğunda anlamlı bir artış izlenmemiştir.

Berenson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada multipl myelomalı, ilerlemiş hastalığı olanlarda iskelet olaylarını azaltmada pamidronatın etkililiği incelenmiştir. Evre III multipl myelomalı 196 hastaya 90mg/gün IV infüzyonla pamidronat, 181 hastaya ise plasebo verilen bu çalışmada, ayda bir toplam 9 kez pamidronat verildikten sonra iskelet olayları (patolojik kırık, kemiğe cerrahi girişim veya radyoterapi verilmesi, spinal kord basısı), hiperkalsemi, kemik ağrıları, analjezik kullanımı, performans durumu ve yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. Sonuçta pamidronat grubunda iskelet olaylarının ve kemik ağrılarının plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha az olduğu gözlenmiştir. ($p < 0.001$). Pamidronat grubunda ayrıca plasebo grubunun aksine performans ve yaşam kalitesinde kötüleşme olmadığı görülmüştür. Yan etkileri açısından ise plasebo ile pamidronat kullanımı arasında farklılık izlenmemiştir (42).

Bizim yaptığımız çalışmada da kemiklerde kırık, spinal kord basısı, ve hiperkalsemi gözlenmedi. Yan etki açısından ise bir hastada, tedaviyi bıraktıracak düzeyde olmayan grade I bulantı ve kusma, bir hastada da tedaviyi bırakmaya ve ek tedaviye sebep olan grade I hipokalsemi (7.9mg/dL) görülmüştür.

Belch ve arkadaşları tarafından multipl myelomalı hastalarda oral etidronat kullanımı ile yapılan bir çalışmada ise; etidronatın osteolitik kemik progresyonunu inhibe edemediği, patolojik kırık veya kemik ağrılarında azalmaya yol açmadığı gösterilmiştir (43).

Lahtinen ve arkadaşlarının multipl myelomalı hastalarda randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli yaptığı bir başka çalışmada oral klodronatın osteolitik kemik lezyonlarının progresyonunu inhibe ettiği fakat kemik ağrıları veya patolojik fraktür oranlarında azalma olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada 350 yeni tanı almış MM'lı hastaya bir yıl süre ile 2,4 gr/gün klodronat verilmiş ve osteolitik lezyonlar konvansiyonel radyolojik yöntemle izlenmiştir. Ağrı, yan etki ve radyolojik bulgu olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (44). 1600 mg/gün klodronat kullanan hastalarda ise yan etki ve radyolojik bulgular yönünden benzer sonuçlar vermesine karşın ağrı yönünden anlamlı azalma

bulunmuştur. Bu hasta grupları arasında farklılık nedeniyle olabilir, bizde solid tümörlü hastalar ağırlıkta 4 multipl myelomalı klodronat verilen hastada kemik ağrılarında anlamlı ölçüde azalma olduğunu gördük. Bizim çalışmamız bu çalışmayı desteklememektedir.

Lipton ve arkadaşları tarafından randomize, kemik metastazı olan 61 meme karsinomlu hasta grubunda İV pamidronatın etkinliğini kemik ağrısı, narkotik kullanımı sıklığı, 24 saatlik idrarda üriner kalsiyum/kreatinin, (OH)prolin/kreatinin oranları, serum kemik alkalin fosfataz ve serum osteokalsin düzeyleri ile değerlendirilmiştir. Sonuçta istatistiksel ve klinik açıdan kemik ağrılarında ve kemik döngüsü biyokimyasal belirteçlerinde önemli ölçüde azalma olduğu rapor edilmiştir (45). Bizim oral klodronat ile yaptığımız çalışmada da, serum alkalin fosfataz, 24 saatlik (OH) prolin düzeylerinde ($p=0.005$), kemik ağrı skorlamasında ($p<0.005$) anlamlı bir azalma görülmüştür.

350 hastayı içeren Fin Lösemi Grubu myeloma çalışmasında ise, melfalan + prednizolon alan tüm hastalara randomize olarak plasebo kontrollü 24 ay süre ile 2400 mg/gün klodronat verilmiş, ve osteolitik kemik lezyonlarının progresyonunda plasebo grubunda ($n=168$), klodronat grubuna göre ($n=168$) 2 katı oranda artış tespit edilmiştir ($p=0.026$). Vertebral kırıklardaki ilerleme ise klodronat grubunda daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Serum kalsiyum ve üriner kalsiyum atılımı her iki grupta da önemli ölçüde azalmış ancak, klodronat grubundaki azalmanın daha belirgin olduğu görülmüştür. Ağrı skorlaması yapıldığında ise klodronat grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ağrıda azalma izlenmemiştir ($p<0.001$) (46)

Premenapozal meme kanserli hastaların büyük çoğunluğunda adjuvan kemoterapi erken menapoz oluşumunu indüklemektedir. Bruning ve arkadaşları tarafından premenapozal meme kanseri olan ve adjuvan kemoterapi verilen hastalarda tedavi sonrası lomber vertebralarda kemik mineral yoğunluğunda önemli ölçüde azalma olduğu DEXA ile tespit edilmiştir (47). Saarto ve arkadaşları tarafından siklofosfamid + methotrexate + 5 fluorourasil den oluşan adjuvan kemoterapi verilen meme kanserli premenapozal kadın hastalara 1600 mg/gün oral klodronat verilerek yapılan prospektif randomize bir çalışmada oral klodronat tedavisi sonrası 1. ve 2. yılın sonrasında lomber vertebra ve femoral korpus kemik yoğunluğunda 2. yılın sonunda %2.2 azalma, femur boynunda %0.9 artma tespit edilirken plasebo kullananlarda bu değerler -%5.9 ve -%2 dir. Plaseboyla klodronat arasında kemik kaybının önlenmesi yönünden anlamlı fark saptanmıştır. Bizim çalışmamızda klodronat alan

kemik metastazlı hastalarda kemik yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan vertebra yoğunluğunda %12.5 ve femur yoğunluğunda %10.4 azalma bulunması bu sonuçla uyum göstermemektedir. Bu durum bizim çalışmamızda daha kısa süreli klodronat kullanımı (2 yıl-6 ay) ve/veya hasta gruplarının farklılığı ile açıklanabilir (premenapozal ortalama 43-55 yaş), plaseboya göre anlamlı bir artış tespit edilirken ($p=0.005$ ve $p=0.017$), bunun tersine kontrol grubunda kemik yoğunluğu kaybı lomber vertebralarda %9.5, femoral korpusta ise %4.6 olarak gözlenmiştir (48). Ayrıca bizim çalışmamızdaki hastalarda Saarto çalışması hastalarının aksine, litik kemik metastazı bulunduğu dikkate alınmalıdır.

Ludovici ve arkadaşları tarafından semptomatik kemik metastazı olan hastalarda klodronatın subjektif ve metabolik etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada 20 postmenapozal yaşları 46-67 arası hasta çalışmaya alınmıştır. Klodronat 450 mg intravenöz 5 gün verilmesini takiben 10 gün süre ile 100 mg klodronat kas içine verilmiş ve doğrusal analog ağrı çizelgesine göre semptomatik ağrının azaldığı, karnofsky skorlamasına göre performans durumu, serum alkalin fosfataz, kreatinin ve osteokalsin düzeylerinde anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0.001$). Tedavi edilen hastaların %75’de ağrı skorunda azalma tespit edilmiş. Benzer şekilde bu yazının konusu olan bizim çalışmadada ağrı skorunda tedavi sonrası anlamlı bir düşüş olmuştur ($p<0.005$).

Bifosfonatların hücresele düzeyde osteoklastları inhibe ettiği bilinmektedir fakat olayın moleküler mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bifosfonatların osteoklastlarla ilişkili hücrelerin, makrofajların yaşam sürelerini de etkilediği gösterilmiştir. Väänänen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, hem klodronatın , hem de pamidronatın izole edilmiş osteoklastlarda apoptozisi indüklediği gösterilmiştir. Klodronat içeren lipozomların in vitro sıçan peritoneal makrofajlarında ve fare karaciğeri makrofajlarında in vivo apoptozisi indüklediği, ancak fare RAW-264 makrofaj -benzeri hücrelerde indüklemediği bulunmuştur. İmmünflöresan yöntemle apoptoza karşı koruyucu protein olan Bcl-2 nin boyanma ve lokalizasyonun RAW-264 ve peritoneal makrofaj hücrelerinde benzer olduğu görülmüştür. Primer olarak stoplazmada cereyan ettiği ve protein kinaz C’ nin aktive ettiği mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmüştür . Bu çalışmada apoptotik işlemlerin çeşitli inhibitörleri kullanılarak klodronatın hangi aşamada apoptozu indüklediği araştırılmış ve staurosporine veya homocysteine dışındaki ajanların klodronatın oluşturduğu apoptozise karşı koruyucu olmadığı gözlenmiştir. Dolayısıyla klodronat ve diğer bisfosfonatların osteoklast ve makrofajlar dışında çeşitli tümör tiplerinde apoptotik veya diğer antitümoral mekanizmalar ile

ilişkileri henüz yeterince açıklığa kavuşmamıştır dñnyadaki çeşitli merkezlerce ve tarafımızdan araştırılmaktadır. (Shipman, 1997) (49).

SONUÇ:

Ağrılı kemik metastazlarında etidronat ve klodronat etkinliğinin kemik döngüsü, kemik kalınlığı, kırık, hiperkalsemi ve ilave tedavi ihtiyacı gibi objektif, ve ağrı gibi subjektif parametrelerle karşılaştırılmasını amaçlayan çalışmamızda etidronat; çalışmaya etik önden devamı uygunsuz kılacak ölçüde daha az etkin bulunmuştur. Klodronat ise, ağrı, ek tedavi ihtiyacı ve kemik tutulumu komplikasyonlarının önlenmesi ve kemik döngüsünün azalması yönünden etkin olarak gözlenirken, kemik yoğunluğunda artma yönünden etkin bulunmamıştır. Bifosfonatların etkinlik düzeyi ve bunun mekanizmaları yönünden hastalarda iskelet dışı metastaz ve 22 hastamızda sağkalım parametrelerine etkileri, tümör yükü dizileri ve taze tümör hücrelerinde bu ilaçların apoptozis ve diğer etkilerinin etidronat, klodronat ve palmidronat yönünden karşılaştırılması çalışması çabalarımız ise sürmektedir.

ÖZET

Kemik metastazları hiperkalsemi, vertebra ve vertebra dışı kırıklar, spinal kord kompresyonunu gibi iskeletle ilişkili problemleri, ve bunlarla birlikte yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan ağrıyı ortaya çıkarabilir. Klodronatın etkinliğine dair birçok çalışma olmasına rağmen bisfosfonatların antiosteolitik özellikleri ile ilgili parametreler yeterince ve birlikte gözden geçirilmemiştir. Technetium-99m- sintigrafi ile gösterilmiş ağrılı kemik metastazı olan 22 hastayı bu çalışmaya alınmıştır. Hastaların hiçbiri eş zamanlı olarak radyoterapi almamıştır. Oral klodronat 2x800 mg/gün 6 ay süre ile kullanılmış ve kemik metastazlarında oral klodronatın etkisi Dual Energy X-ray Absorbsiometri (DEXA), idrar (OH) prolini, serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz değerleri, subjektif ağrı skorlaması, ve Karnofsky skorlaması ile değerlendirilmiştir. Ortalama serum kalsiyumu 9.33 mg/dL'den 8.84 mg/dL'ye, ortalama ağrı skoru 2.6 'dan 1.15' e, ortalama 24 saatlik idrar (OH) prolini 20.847' mg/gün 'den 12.582' mg/gün'e düşmüştür ve azalan değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastaların Karnofsky skoru ile değerlendirilen performans skorlarında artış trendi gözlenmesine karşın bu istatistiksel olarak anlamlı düzeye erişememiştir. Bunun tersine femur ve vertebra yoğunluğunda önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Benzer şekilde ortalama serum fosfor düzeyide değişmemiştir. İki hastamızda klodronata bağlı olduğu düşünülen yan etkiler görüldü; Bir hastada grade I hipokalsemi (7.9 mg/dl), diğer hastada ise grade I bulantı ve kusma gelişti. Bunların dışında klodronat tedavisi altındaki hiçbir hastada cilt döküntüsü, nörolojik bulgular, böbrek fonksiyon bozukluğu, hiperkalsemi, kırıklar, kord basısı görülmedi. Bu çalışmada subjektif ve objektif parametreler kullanılarak oral klodronatın semptomatik kemik metastazlı hastalarda etkili ve destekleyici olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR:

- 1) Kanis JA, O'Rourke N, Mc Closkey EV. Consequences of neoplasia induced bone resorption and the use of clodronate (review). *International Journal of Oncology* 5:713-715, 1994.
- 2) Mc Closkey EV, O'Rourke N, Mac Lennan I. Natural history of skeletal disease in multiple myomatosis and treatment with clodronate. *Bone Mineralization*. 17:527, 1992
- 3) Elomaa I, Blomqvist C: Clodronate and other biphosphonates as supportive therapy in osteolysis due to malignancy. *Acta Oncologica*: 34:629-636, 1995 .
- 4) Al-Azzawi F, Mart DM, Lindsay R: Long term effect of oestrogen replacement therapy on bone mass as measured by dual photon absorbtometry. *British medical journal* 294: 1261-1262, 1987.
- 5) Altman RD, Johnston CC, Khairi MRA, et al: Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *New England Journal of Medicine*. 289:1379-1384, 1973 .
- 6) Mundy GR: Mechanisms of osteolytic bone destruction. *Bone* 12; 51-56 1990.
- 7) Erikson EF: Normal and pathological remodelling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodelling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr. Rev.*: 7: 397-408, 1986.
- 8) Martin TJ, Nicholson GC: Cell Biology of bone: Clinical endocrinology and metabolism. *Balliere Tindall* 2,1; 1-29, 1988.
- 9) Silve CM, Hradek GT, Jones AL. Parathyroid hormone receptor in intacat embrionic chicken bone: Characterization and cellular localization. *J.Cell Biology* 94: 379-386, 1982
- 10) Abrams HL, Spiro R, Goldstein N.: Methastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 3: 74-85, 1950.
- 11) Tofe AJ Francis MD, Harwey WJ. Correlation of neoplasms with incidence and localization of skeletal metastases: on analysis of 1355 diphosphonate bone scans. *Journal of Nuclear Medicine* 1975; 16: 986-989.
- 12) Stashenko P, Dewhurst FE, Rooney ML. Interleukin -1 is a potent inhibitor of bone formation in vitro? *J.Bone Mineral Res*2: 559-567, 1987.
- 13) Garrett IR, Durrie BGM, Nedwin GE, Gillespie A. Production of Lymphotoxin a bone resorbing cytokine, by cultured human myeloma cells. *N. Eng. Journal of Med.* 317: 526-532, 1987.
- 14) Ruej-Jen Su, Ching-Chung Chang and Keh-Sung Tsai: Plasma PTH and PTH-rP levels and Clodronate therapy in cancer patients with hypercalcemia; *J Formosa Medical Association* 92-11, 1993.
- 15) Ruben N, Raymond P, Warrell Jr; Pathophysiology and management of bone disease in multiple myeloma: *Cancer Investigation* 15(1); 85-90, 1997.
- 16) Kyle RA. Multiple Myeloma; Review of 869 cases *Mayo Clinics Proceedings*. 50;29-40, 1975.
- 17) Strang P, Qvarner H: Cancer- related pain and its influence on quality of life. *Anticancer Research*. 10; 109-112, 1990
- 18) Strang P: Emotional and social aspects of cancer pain. *Acta Oncologica*. 31(3):323-326, 1992.
- 19) Spiegel D, Bloom J. Pain in metastatic breast cancer. *Cancer* 52:341-5, 1983.
- 20) Strong P: Cancer pain; *Oncological treatment modalities*: 1996.

- 21) Payne R: Anatomy , Physiology and neuro pharmacology of cancer pain Medical Clinics Of North America. 71:153-167, 1987
- 22) Drugs Reprint: Vol.47, 6:945-947, 1994.
- 23) Steven D, Averbuch: New bisphosphonates in the treatment of bone metastasis. Cancer Vol:72 -11
- 24) Evans RA, Beylink DJ, Wergedal J: The effects of two biphosphonates of bone metabolism in the rat. Methabolic Bone Disease and Related Research 2 : 39-48, 1989.
- 25) Evans RA, Beylink DJ, Wergedal J: Effect of dicloro methylene diphosphonate on bone metabolism in calcium and phosphorus- depleted rats. Mineral and Electrolyte Metabolism. 9:119-124, 1983.
- 26) Felix R, Fleisch H. The effect of diphosphonates on periosteal and bone cells in culture. Experientia 37: 817-819, 1981.
- 27) Mundy GR, Ibbotson KJ, D'Sousa SM. The hypercalcemia of cancer. Clinical implications and pathogenic mechanism. New England Journal Medicine 310:1718-1927, 1984
- 28) Mundy GR: Mechanisms of osteolytic bone destruction. Bone 12:51-56, 1990.
- 29) Rodon G: Interleukin 6: An osteotrophic cytokine. Journal Bone Mineralisation Research 7:475-478,1992.
- 30) Bloomfield DJ: Should biphosphonates be part of the standart therapy of patients with multiple myelom or bone metastases from other cancers? An evidence- based review : Journal of Clinical Oncology. Vol:16-3: 1218-1225, 1998.
- 31) Delmas PD, Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporosis; Etiology, Diagnosis and Management. Raven Press, NY. 1988.
- 32) Delmas PD, Biochemical markers of bone turnover. Theoretical considerations and clinical use in osteoporosis Am. J Of Med.95 : 115-135, 1993.
- 33) Notelovitz M: Osteoporosis: Prevention, diagnosis and management. Professional Communications; 99-103, 1994.
- 34) Eastell R, Hampton L, Colwell A: Urinary collagen cross-links are highly correlated with radioscopic measurements of bone resorption? In Christiansen C, Overgaard K,(eds) Proceeding of the third International Symposium on Osteoporosis. Osteopress, Aalborg: 469-470, 1990.
- 35) Stephan JJ, Pospichal J, Presl J et al.: Bone loss and biochemical indices of bone remodelling in surgical induced postmenapausal women. Bone 8:279-284, 1987.
- 36) Johnston CC, et al: Clinical indications for bone mass measurements. Journal Bone Mineralisation Research Report; 4(52) 4, 1989
- 37) Cosmos F, et al: Radiographic absorptiometry: A simple method for determination of bone mass. Osteoporosis Internationale 2: 34-35, 1991.
- 38) Kleerekoper M, et al: Comparison of radiographic absorptiometry with dual enegy X-ray absorptiometry and Quantitative computed tomography in normal older white and black women. J Bone Min Res. 9(11):1745, 1994.
- 39) Jergas M, Genant HK: Current methods and recent advances in the diagnosis on osteoporosis. Art. Rheum: 36(12): 1649-1658, 1993.
- 40) Mc Closkey EV, Mac Lennan I; Drayson C, Dunn J, Kanis JA. Effect of clodronate on progression of skeletal disease in multiple myelomatosis. European Journal of Cancer 31 A (Suppl.5):163, 1995.
- 41) Yates AJ, Adami S, Passeri M, et al: Effects of oral aleondronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in post menapausal women with osteoporosis. Bone 17(4): 383-390, 1995.

- 42) Berenson Jr., Lichtenstein A, Porter L, et al: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 334:488-493, 1996.
- 43) Belch Ar, Bergsagel DE, Wilson E, et al: Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *Journal Clinical Oncology* 9:1397-1402,1991.
- 44) Markku Laakso, Reino Lahtinen, Pekka Virkkunen and Inkeri Elomaa for the Finnish leukemia group. Subgroup and cost-benefit analysis of the Finnish multicentre trial of clodronate in multipl myeloma *British Journal of Haematology* Volume 87.number 4: August 1994.
- 45) Lipton A, Glover D, Harvey H, Grabelsky S, Zelenekas E, Macereta R, Seaman J. Pamidronate in the treatment of bone metastases: Results of 2 dose-ranging trials in patients with breast or prostate cancers. *Annals of Oncology* 5 (Suppl.7): 31-35, 1994
- 46) Mc Closkey EV, Mac Lennan I; Grayson M, Chapman K, Kanis JA: Oral clodronate reduces skeletal morbidity in multiple myelomatosis, *Bone and Mineral* Volume 25 (Supplement 1): 83. 1994
- 47) Bruning PF, Pit MJ, De Jong-Bakker N, et al: Bone mineral density after adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer. *British Journal Cancer*, 61:308-310, 1990.
- 48) Saarto T, Blomqvist C, Välimäki M, et al: Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate. A randomized study in premenopausal breast cancer patients; *Journal Cliical Oncology*, 15 (4): 1341-1347, 1997.
- 49) Selander KS, Mönkkönen J, Karhukorpi E, Väänänen HK: Characteritic of clodronate-induced apoptosis in osteoclasts and macrophages; *The American Society for Pharmacology and Expermental Therapeutics*. 50:1127-1138, 1996.
- 50) Neri B, Gemelli MT, Sambaturo S, et al: Subjective and metabolic effects of clodronate in patients with advanced breast cancer and symptomatic bone methastases; *Anticancer Drugs*; 3(2): 87-90, 1992.

AKDENIZ UNIVERSITESI
Merkez Kütüphanesi