

Alendronat Kullanımına Bağlı Oral Ülserler Oral Ulcers Caused by Alendronate use

Hakan Cinemre, Cemil Bilir, Feyzi Gökosmanoğlu, Necip Ö. Aytuğ¹
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, Düzce, Türkiye

Özet

Bifosfonatlar kemik rezorpsiyonunu ve turnoverını azaltarak etki eden, bu nedenle postmenopozal osteoporoz, multipl myeloma ve maligniteye bağlı osteolizis gibi birçok kemik hastalığında kullanılan ajanlardır. Son yıllarda yaygın kullanımları ile nadir olan komplikasyonlarının görülme sıklığı artmıştır. En sık gastrointestinal sisteme ait yan etkileri görülmekte olup özafajit, gastrik ülserler, dispepsi, retrosternal yanma nadiren de oral ülserler, çenede osteonekroz ve özafagial daralma bildirilen yan etkileridir. (*Romatizma 2008; 23: 35-7*)

Anahtar kelimeler: Alendronat, osteoporoz, oral ülser

Abstract

Bisphosphonates are the drugs which modulate bone turnover and reduce bone reabsorption. Hence, they are used in postmenopausal osteoporosis, multiple myeloma or osteolysis associated with malign cancer. The rare complications are appearing more often now because of their wide use in treatments. Most important possible adverse effects belong to gastrointestinal systems; esophagitis, gastric ulcers, dyspepsia, heartburn and rarely oral ulcers, osteonecrosis on jaws and esophageal strictures are illustrated (*Rheumatism 2008 23: 35-7*)

Key words: Alendronate, osteoporosis, oral ulcer

Giriş

Postmenopozal osteoporoz tedavisinde ilk akla gelen ilaçlar bifosfanat grupları olup son yıllarda bu endikasyon dışında multipl myeloma, maligniteye bağlı kemik metastazları gibi birçok kemik hastalığında yaygın olarak kullanıma girmiştir (1). Yaygın kullanımları da nadir görülen yan etkilerini daha fazla görmemize yol açmıştır. Kemikte osteoklast aktivitesini azaltarak etki eden bu ajanlar özellikle gastrointestinal sistem ve mukozasında hasar yaparak özafajit, oral veya gastrik ülser, dispepsi ve nadiren de özafagial daralmaya yol açtıkları bilinmektedir (2). Yanlış veya uzun süre kullanım yan etkilerinin görülmesi için en önemli risk faktörü olsa da bizim vakamızda olduğu gibi akut dönemde de bu etkileri ortaya çıkabilmektedir.

Olgu

Seksen bir yaşında erkek hasta 1 haftadır ağız içinde ve her iki dudakta yaygın ülsere bağlı oral beslenmede bozulma şikâyetiyle acil servisimize başvurdu. Fizik muayenede

alt dudakta 1x2 cm ve 0,5x1 cm uzunluğunda 2 adet, üst dudakta 1x2 cm, üst damak ve sol yanak mukozasında yaygın ülseri mevcuttu (Resim1). Ülserler hiperemik ve ağrılı özellikte olup üst dudaktaki ülserde hemoraji mevcuttu. Öz geçmişinde tekrarlayan oral veya genital ülser öyküsü yoktu. Benign prostat hipertrofisi olup herhangi bir ilaç kullanımı anamnezi vermedi. Hastaya 2 ay önce senil osteoporoz tanısı konarak alendronat 70 mg /hafta dozda tedavi başlanmış. Uygun ilaç kullanımını takiben 1,5 ay sonra ilk olarak alt dudak sonrasında üst dudak ve ağız içinde ülserleri oluşan hasta 1 hafta boyunca oral beslenmesinde bozulma nedeniyle kliniğimize acil servisten yatırıldı. Aile anamnezinde özellik yoktu. Biyokimya değerleri serum kreatin düzeyi 2.4 mg/dL, BUN 65 mg/dL, glukoz 90mg/dL, Hb 10g/dL, MCV 89 fL, PLT 400000 uL, Sedimentasyon 51, vitamin B12 ve folat normal, hepatit serolojisi negatif, ANA negatif, diğer biyokimya sonuçlarında özellik yoktu. Gaytada gizli kan 3 kez negatif gelen hastaya demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısı için endoskopik kolonoskopi planlandı. Taburculuğunda kreatin değeri 0.9 mg/dL, BUN 23 mg/dL ve Hb 10.4 g/dL ölçüldü.

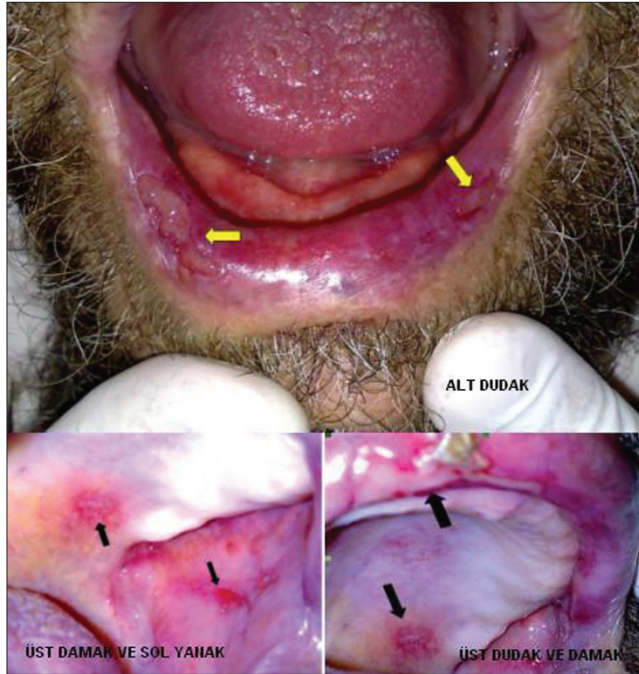
Hastada ülserlerin alendronata bağlı olduğu düşünülerek ilaç tedavisi kesilerek topikal steroid ve bikarbonatlı pansuman bakımıyla 1 haftalık takibinde yaralarında belirgin düzelme görüldü (Resim2).

Tartışma

Bifosfonatlar metabolize olmamış pirofosfat analogları olup kemik yapısında özellikle, turnoverin yüksek olduğu osteoklastlara bağlanarak yıkımı azaltan ilaçlardır. Bu grubun ilk ajanı etidronat zayıf etkinliği olan ve osteomalaziye eğilimi arttırmasıyla dikkati çekmiştir. İkinci kuşak (alendronat, pamidronat, ibandronat, tiludronat) daha az yan etki ve güçlü olmalarıyla öne çıktılar, en son olarak 3. kuşak risedronat, zoledronik asid, minodronat geliştirildi (3). Bifosfonatların hepsi osteoklast aktivitesini azaltıp, apoptozu arttırarak etki ederler. Ayrıca endotelial hücre inhibisyonu nedeniyle antianjiogenik etkileride vardır (4).

Başlıca kullanım endikasyonları postmenopozal veya steroidin indüklediği osteoporozda, multipl myeloma, Paget hastalığında kemik morfolojisini düzeltmek ve ağrıyı azaltmak, malign hiperkalsemilerde, meme ve prostat kanserlerinin kemik metastazlarında kırık riskini azaltmak için kullanımları sayılabilir (5-7).

Uygun kullanımları olduğunda iyi tolere edilen ajanlardan olup ciddi bir komplikasyon belirtilmemiştir. Bildirilen vakalar da genellikle gastrointestinal sistem ile ilgili olup özafajit, gastrik ülser, özafagial daralma dikkat çekenlerdir. İzole üveit pamidronat, alendronat ve zoledronik aside karşı nadiren bildirilmiştir (8,9). İntravenöz bifosfonatların yan etkileride oral bifosfonatlara benzer olup flebit ve grip benzeri sendrom oral ajanlardan farklı olarak ilk birkaç günlük kullanımlarında görülebilir (10).



Resim 1. Tedavi öncesi hastanın oral lezyonları

Oral yan etkileri ayrı değerlendirilirse; kronik kullanımda oral mukozada ülere yol açtıkları bilinmektedir (11). Bu vakaların büyük bir kısmını postmenopozal kadınlar oluşturmaktadır ve birçoğunda ilacı uygunsuz kullanım öyküsü mevcuttur. Bu tip lezyonlar topikal steroide iyi cevap verir ve kısa sürede iyileşir. Özellikle myeloma veya meme kanser nedeniyle yüksek doz ve uzun süre kullanımlarında çenede osteonekrozlar bildirilmiştir. Bunlar özellikle pamidronat ve zoledronik asite sekonder nadiren alendronata sekonderdir (12). Bu etki 2 olası mekanizma ile açıklanabilir. Birinci mekanizma kemik döngüsü üzerine olan etki olup ikincisi ise antianjiogenik etkiye bağlanmaktadır. Çene bölgesindeki yüksek kan akımı nedeniyle bifosfonatlar bu bölgede fazla miktarda birikim göstermekte bu nedenle çene, diş, ağız mukozası ve damakta lezyonlara yol açmaktadır. Hızlı osteoklast yıkımını osteoblastlar dolduramamakta ve kapiller yetmezlik nedeniyle avasküler nekrozlar görülmektedir. Kapiller neoanjiogenezi baskılayarak ve endotelial growth faktörlerin inhibisyonuna yol açmaktadır.

Literatürde bildirilen vakaların çoğu kadın hasta olup erkeklerde mukoza lezyonlarından çok osteonekrozlar bildirilmiştir. Literatürde alendronat veya diğer bifosfonatların 1 ay gibi kısa bir dönemde mukozal lezyonlara yol açtığı belirtilmemiştir. Bizim vakamız bu yönüyle ayrılsa da diğer ve bize göre daha önemli olan farkı literatürdeki bildirilen vakalardan çok daha kısa sürede ilacın bu etkisinin görülmesiydi. Kronik uzun kullanım (1 yıldan fazla) ve uygunsuz kullanımla özafajit, ülser ve osteonekroz riski artmaktadır ancak bizim vakamızda da olduğu gibi yaklaşık 1,5 aylık ilaç kullanımı sonrasında oral ülserlerin görülmesi ilacın özellikle anjiogenezi inhibisyonu üzerine etkisine



Resim 2. Tedavi sonrası hastanın iyileşmiş lezyonları

İlaç kullanımını takiben gelişen benzeri komplikasyonlar da ilaç derhal kesilerek ayrıntılı ağız ve boğaz muayenesi yapılmalı. Özellikle osteonekroz gelişimi olan ve iyi bir ağız bakımı yapılmayan vakalarda ağız florası nedeniyle osteomyelit ve apse oluşarak cerrahi tedaviye kadar gidebilen vakalar bildirilmiştir. Diş protezi veya damak kullanan hastalarda bu risk daha fazladır. Oral mukoza ülseri ile gelen bir hastada vitamin eksiklikleri (B12, vit C, Çinko), ilaç veya kimyasal madde (diş macunu) kullanımları dışlanmalı. Bölgemiz nedeniyle Behçet hastalığı ayırıcı tanımızda mutlaka olmalı. Vakamızda vitamin eksiklikleri ekarte edildi. Behçet hastalığı tanı kriterleri (yılda 3 veya daha fazla tekrarlayan oral ülser, genital ülserler, cilt bulguları) ve paterji testi negatifti.

Oral ülser gelişen vakalarda ilaç kesimini takiben topikal steroidler etkili olup kısa sürede yara iyileşmesine yol açarlar.

Bifosfanat başlanan hastalara ilaç alımını takiben 150-300 ml su almaları ve dik pozisyonda veya ayakta en az 30 dakika durmaları hatırlatılmalı. Bu yolla ilacın yan etkileri en aza indirilmiş olur.

Kaynaklar

- 1- Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med* 2002; 2: 571-7.
- 2- Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. Alendronate and mouth ulcers: careful interrogation of the patient to start with. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132: 930.
- 3- Fleish H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80-100.
- 4- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-75.
- 5- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334: 488-93.
- 6- Michigami T, Hiraga T, Williams PJ, Niewolna M, Nishimura R, Mundy GR et al. The effect of the bisphosphonate ibandronate on breast cancer metastasis to visceral organs. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75: 249-58.
- 7- Bauss F, Body JJ. Ibandronate in metastatic bone disease: a review of preclinical data. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 107-8.
- 8- Malik AR, Campbell SH, Toma NM. Bilateral acute anterior uveitis after alendronate. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1443.
- 9- Ghose K, Waterworth R, Trolove P, Highton J. Uveitis associated with pamidronate. *Aust N Z J Med* 1994; 24: 320.
- 10- Hernández JL. Bifosfonatos intravenosos y osteoporosis. En: Riancho JA, González J. *Manual Práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral*. Madrid: Jarpuyo Editores; 2004; p: 19.
- 11- González-Moles MA, Bagán-Sebastián JV. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 514-8.
- 12- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1115-17.