



# toksikoloji bülteni

Türk Toksikoloji Derneği Yayın Organı  
Haziran 2017 Sayı: 45

## *Bu Sayıda*

- 2 BAŞKANDAN
- 3 DR. JOHN DOULL ANISINA
- 3 EDITÖRDEN

### GÜNCEL

- 4 OSTEOPOROZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN  
BİFOSFONATLAR VE TOKSİSİTELERİ

### BİLİMSEL ETKİNLİKLERİN ARDINDAN

- 7 SOT 2017  
12-16 Mart 2017, Baltimore/Amerika Birleşik  
Devletleri

### BÖLÜM TANITIMLARI

- 8 ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

### AKADEMİK HABERLER

- 9-10 GERÇEKLEŞTİRİLECEK BİLİMSEL ETKİNLİKLER

[www.turktox.org.tr](http://www.turktox.org.tr)

Görsel: Füsun Bengisu, "Sakura", Osaka-Japonya

## Başkan'dan



Sayın Üyeler,

Hem dünya, hem de ülke olarak yoğun bir gündem içerisinde 2017 yılını yarılımış bulunuyoruz. Üniversitelerde görev yapan ya da eğitim alan üyelerimiz içinse hem lisans, hem lisansüstü düzeyde eğitimi tamamlamış durumdayız. Hızla akıp giden zaman içerisinde toksikoloji ve ilgili bilimsel alanlarda hızlı gelişmelere tanık oluyoruz. Bir önceki Bülten'in 44. Sayısından bu yana (Ocak 2017) TTD olarak gerçekleştirdiğimiz etkinliğimiz, 21-22 Ocak 2017 tarihlerinde Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi salonlarında yapılan "IV. Toksikoloji Sempozyumu: Toksikolojide Kariyer Günleri" oldu. Bu etkinliğimizde aslında uzunca bir süredir düşünmekte olduğumuz bir planı devreye soktuk; doçent adaylarının çalışmalarını diğer araştırmacılara sunması fikri, toksikoloji doçenti ünvanını kullanmaya hak kazanmış, dolayısıyla bağımsız araştırmaya alanını kurmuş olması gereken ve beklenen akademisyenlere uygulanmış oldu. Bu etkinliğin ardından sunum yapan 16 doçent

### Dernek Başkanından mesaj: "IV. Toksikoloji Sempozyumu: Toksikolojide Kariyer Günleri"

Sevgili IV. Toksikoloji Sempozyumu konuşmacısı arkadaşlar,

Eskişehir'de birlikte geçirdiğimiz haftasonu 6 yıldır üzerinde düşündüğümüz bir fikri uygulamaya koymuş olduk. Sempozyum kapanışında da bahsettiğim gibi aslında bu doçent adayları için düşünmüş olduğumuz bir plandı, ancak tamamlanınca ve sizlerden bazılarının da vurguladığı şekilde gördüm ki doçent seviyesinde daha etkili bir girişim oldu. Dernek yönetim kurulu adına her birinize katkılarınız için tekrar çok teşekkür ederim. Konuşmacı sertifikalarınız kısa süre içerisinde sizlere ulaştırılacaktır.

Türkiye'de bilim yapmak zor; maddi kaynaklara ulaşmak, en az onun kadar önemlisi manevi destek bulmak da zor. Manevi açıdan alandaki diğer bilim insanlarının yapıcı tavrının önemi bir tarafa, toplumumuzun sosyal ve entelektüel gelişmişlik düzeyi bilimi algılamaya, değerlendirmeye ve iyi ile kötü olanı, kaliteli olanla olmayana ayırmaya maalesef çoğu zaman

öğretim üyesine göndermiş olduğum mesajı bu yazının sonunda görebilirsiniz.

Bu yıl EUROTOX Kongresi 10-13 Eylül tarihlerinde Slovakya'nın Bratislava kentinde yapılacak. Dernek olarak bu kongrede son 4 yıldır olduğu gibi yine önermiş olduğumuz bir sempozyum yer alacak. "Oxidatively Damaged Nucleic Acids – Analyses and Roles in Disease" başlıklı bu oturumda toplam 4 konuşmacı, çeşitli hastalıklarda oksidatif DNA hasarı konusunda yapılmış ve yapılmakta olan çalışmalardan örnekler vererek konuda gelinen bilimsel düzey hakkında bilgi vereceklerdir. Kongreye katılacak üyelerimiz bu sempozyuma bekliyoruz. Derneğimizin EUROTOX ve alanımızdaki diğer önemli uluslararası kongrelerde oturum düzenleme ve kongrelerin bilimsel programlarına yön verme aktivitesi sizlerin katkılarıyla sürecektir. Uluslararası alanda derneğimizin kuruluşundan bugüne değin etkin yer alışı, halen EUROTOX başkanlığını yürüten Prof. Dr. Mümtaz İşcan, geçen yıl IUTOX başkan yardımcılığına seçilen Prof. Dr. Nurşen Başaran ve benim Eurotox yönetim kurulu üyeliğimle ve Molecular Toxicology Specialty Section başkanlığımla sürmektedir. Uluslararası siyaset bakımından küresel olarak, ancak ülkemiz için daha ağır olmak üzere zor bir dönemden geçtiğimiz günlerde alanımızda çatı kuruluşlar olan her iki yapılanmada yıllardır özenle edindiğimiz yerleri korumak, daha da geliştirmek durumundayız. Herşeyin birbirine bağlı olduğu günümüz dünyasında bu yapılanmalardaki etkin varoluşumuz ülkemiz adına başta prestij olmak üzere ekonomik, kültürel ve siyasi katkılar da yapmaktadır. Geçen yıl ülke koşulları nedeniyle son aşamada İspanya'ya taşımak durumunda kaldığımız EUROTOX 2016 Kongresi'nin İstanbul'da yapılabilmesi durumunda elde edeceğimiz çok yönlü yararlar ortadadır. Önümüzdeki yıllarda genel durumun düzelmesini ve bu tür büyük organizasyonları yine ülkemizde yapabilmeyi umuyorum. Bu aktif potansiyelimizi korumak ve söz konusu büyük organizasyonlara sürekli hazır olmak durumundayız.

yeterli olmuyor. Bu durumu toksikolojiyi ilgilendiren magazinelle tartışma programlarında sıklıkla görüyoruz. En son palmye yağı içeren gıda ve tüketici ürünleri tartışmasında olduğu gibi. Bilgiye dayanmayan kendinden menkul yorumlar, topluma katkıdan çok kişisel kazanım hedefleyen bilimsel temeli olmayan iddialar, toplumsal destek bulduğu için sürebiliyor.

Buna karşın tarihin her döneminde yaşamış ve yaşamakta olan kişilerin profesyonel alanlarındaki işlevleri, dönemin koşullarında göre şekillenmiştir ve şekillenmek durumundadır da, yani bugün toplumumuzun düzeyi her ne ise ona göre en etkili olabilecek stratejileri toksikoloji alanında bireysel ve toplu olarak geliştirmek durumundayız. Toksikolojinin diğer birçok bilimsel disipline göre gündelik hayatın ne kadar içinde olduğu, toplumun bu konuda ne kadar fazla akli başında, bilimsel temellere oturtulan ve sürekli üretilerek yorumlanan bir danışmanlığa ihtiyacı olduğu çok açık. Bu açıdan Türk toksikolojisinin orta kuşağını oluşturan sizlerin tavrı ve yapacakları alanımızın geleceğini de belirleyecek. Ölümünden kısa süre önce bir gazetecinin "Pop müziğin geleceği nasıl olacak?"

2018 yılında ülkemizde yapmayı planladığımız bir başka uluslararası etkinlik, EUROTOX Molecular Toxicology Specialty Section olarak Ekim ayında İzmir'de gerçekleştirmeyi planladığımız Basic Molecular Toxicology Kursu'dur. Hedef kitle olarak özellikle doktora öğrencileri düşünülmüş olmakla birlikte bu kursu hakkında bilgi edinmek isteyen her düzeyden akademisyene açık olacaktır. Üç gün civarında olması planlanan bu kursta sınırlı sayıda ulusal ve uluslararası katılımcı kabul edileceğinden dolayı katılmayı düşünecek olan üyelerimizin bu yerli ve yabancı konu uzmanlarının yer alacağı bu kursu şimdiden ajandalarına işaretlemelerini öneririm. Yılsonuna doğru bu konudaki gelişmeler ve kursla ilgili bilgiler dernek e-posta ağı ve internet sitesi kanalıyla sizlere duyurulacaktır.

Toksikoloji adına üzücü bir haber, akademide olan üyeler olarak hemen hemen hepimizin eğitimi boyunca yararlandığı ve halen toksikoloji alanındaki temel başvuru kitabı olan "Casarett&Doull's Toxicology" kitabını yarım yüzyıl kadar önce Louis James Casarett ile birlikte başlatmış olan Dr. John Doull'un geçtiğimiz SOT toplantısından kısa süre sonra, 24 Mart 2017 tarihinde vefat etmesidir. John Doull için SOT tarafından yayımlanmış olan anma yazısını ilerleyen sayfalarda bulabilirsiniz. Alanımızdaki bu önemli kitabın ilk ortaya çıkışı ve diğer kurucu editörü olan Dr. Louis James Casarett (1927-1972) hakkında 2001 yılında Toxicological Sciences dergisinde yayınlanmış olan biyografik makaleye dernek sitesinden ulaşılabilir ([www.turktox.org.tr](http://www.turktox.org.tr)).

Her birinize iyi tatiller, yoğun bir yılın ardından iyi dinlenmeler diliyorum. Akademide görev yapan üyelerimiz için başarılı bir akademik dönem, diğer üyelerimiz içinse işlerinde başarılar ve hepimiz için sağlık, huzur diliyorum.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Hilmi Orhan  
TTD Başkanı

sorusuna John Lennon'ın verdiği yanıt gibi; "Biz müzisyenler onu nasıl yaparsak öyle olacak". Vurgulamak istediğim bazen kendimiz ve/veya meslektaşlarımızın bireysel olarak çalıştıkları konular, uyguladıkları yaklaşımlar, ulaştıkları sonuçlar önemsiz gibi görünse de anbean bugünü oluşturdukları ve geleceği de belirledikleri için çok önemli; bu durum hem olumlu, hem de olumsuz anlamda böyle.

Sempozyum kapanışında da vurguladığım gibi, bu 1.5 günlük etkinlik kişisel olarak benim de beklentilerimin çok üzerinde bir etki yaptı. Siz değerli meslektaşlarımızı dinlemek, her birinizin çalıştığı konuları, fikirlerinizi, yaklaşımlarınızı, yorumlarınızı ve gelecek planlarınızı ayrıntılı ile öğrenmek, sayımızın ve potansiyelimizin gerçekten arttığını somut olarak kanıtladı.

Ülkemizde kuruluşundan bugüne akılcı, katılımcı duruşu ve etik değerlere bağlılığıyla hem yurt içi, hem de yurt dışında saygın bir konuma sahip olan derneğimizin bu özelliğinin, sizlerin çalışmalarıyla artarak süreceğine olan inancımınla hepimizi sevgi ve saygı ile selamlıyorum.

**DR. JOHN DOULL ANISINA**

In Memoriam: John Doull

John B Morris, PhD



The Society of Toxicology (SOT) learned of the passing of SOT Charter Member John Doull, MD, PhD, FA-CT, ATS, on March 24, 2017. Dr. Doull was Professor Emeritus, University of Kansas Medical School and an author of *Casarett and*

*Doull's Toxicology: The Basics of Poisons*. His obituary states that "His professional accomplishments are significant, but John was always modest and would not want them all listed. He had significant awards and honors worldwide."

Nonetheless, these "accomplishments" were extraordinary and recognized throughout his career. Among these accolades, in 1993 he was presented with the SOT Merit Award conferred to a member of SOT in recognition of distin-

guished contributions to toxicology throughout an entire career in areas such as research, teaching, regulatory activities, consulting, and service to the Society. The SOT John Doull Endowment Fund was established in 2010 to honor his "more than 50 years of productive contributions to teaching, research, and application of toxicological principles to safety evaluation in the support and enhancement of public health." This fund provides annual awards to graduate students or postdoctoral fellows for their research abstracts relating to Health Risk Assessment at the SOT Annual Meeting.

He was the SOT 1986–1987 President as well as the first recipient of the SOT Founders Award. His scientific interests were diverse and wide as evidenced by his membership in the Clinical and Translational Toxicology, Comparative and Veterinary, Food Safety, Occupational and Public Health, Regulatory and Safety Assessment, and Risk Assessment Spe-

cialty Sections as well as the Central States Regional Chapter, which also confers a John Doull Award. This award is presented each year to honor the contributions of its members to the discipline of toxicology and the chapter.

In the field of Toxicology, he was well-known for his scientific expertise as well as for nurturing the next generation of toxicologists. He served as a mentor to two generations of toxicologist while at the University of Chicago and the University of Kansas as well as his long-standing participation in Society activities including the Undergraduate Diversity Program held in conjunction with the SOT Annual Meeting. He served on many national advisory panels and boards, including those of the National Academy of Sciences/National Research Council and the National Institutes of Health. On behalf of the Society, I know that I am one among many who will miss his brilliance, affability, jaunty demeanor, and dashing bow ties.

Değerli okuyucularımız,

Bilimsel makalelerin, akademik haberlerin ve duyuruların yer aldığı yeni sayımızla hepinize huzurlu bir yaz ve iyi tatiller diliyoruz.

Her türlü akademik haber, güncel makale, tanıtım ve duyuru için bize toksikolojibulteni@gmail.com adresine mail atarak ulaşabileceğinizi lütfen unutmayın...

Bülten kurulu olarak her türlü katkıya ve eleştiriye açık olduğumuzu bir kere daha hatırlatmak isteriz.

Görüşmek üzere!

# Editörden



**Toksikoloji Bülteni**  
Türk Toksikoloji Derneği Yayın Organı

**Sahibi :** Prof. Dr. Binay Can EKE  
**Yazı İşleri Müdürü:** Prof. Dr. Hilmi ORHAN  
**Yazışma Adresi :** toksikolojibulteni@gmail.com

**Bülten Yayın Kurulu**

Doç. Dr. Suna Sabuncuoğlu  
Dr. Ecz. Onur Kenan Ulutaş  
Uzm. Ecz. Sezen Yılmaz  
Ecz. Merve Demirbüğen

2017 | Sayı 45

Bültende yer alan yazıların sorumluluğu yazarlarına aittir. 6 ayda bir yayınlanır, Türk Toksikoloji Derneği üyelerine elektronik olarak gönderilir.

## GİRİŞ

Kemik yıkımı ve birikimi arasındaki denge, önemli kemik hücreleri olan osteoklastlar ve osteoblastlar tarafından belirlenir. Osteoklastlar, kemik minerallerinin erimesine yol açarken bu sırada osteoblastlar da yeni kemik mineralizasyonunu başlatır.<sup>1</sup> Erişkinlerde her gün kemik mineralinin küçük bir kısmı resorpsiyonla yok olmaktadır.<sup>1-3</sup>

Osteoporoz, kemik yoğunluğunun azalması ve kemik dokusunun bozulması ile karakterize bir hastalıktır.<sup>1,2,4-7</sup> Kemik daha poröz ve kırılabilir hale gelmesiyle kırık riski büyük ölçüde artmaktadır.<sup>1</sup>

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

Postmenopozal kadınlarda östrojen üretiminin durmasıyla kemik kaybı artar. Bu nedenle osteoporoz riski kadınlarda erkeklerden daha yüksektir.<sup>1,6</sup> Özellikle, kalça kırıklarının %90’ı 50 yaş ve üzerindeki insanlarda yaşla birlikte kemik mineral yoğunluğunun azalmasından dolayı meydana gelmektedir.<sup>1,10,11</sup>

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından onaylanan osteoporozun klinik tanısı, KMY (Kemik Mineral Yoğunluğu) ölçümleri ve kırık varlığı üzerinde temellenmiştir. Bu tanı kriteri için KMY, sağlıklı genç erişkinlerde standart sapma (SD) değerinin üstündeki ya da altındaki sayıları yansıtan bir T-skorumu dönüştürülür. Bu tanıma göre T skoru -2.5 SD’nin altındaki bireyler osteoporoz tanısı konulmaktadır.<sup>1,12,13</sup>

Osteoporozun önlenmesi ve tedavisi ilaçlar ile yapılabilmektedir ve bu ilaçlar, antirezorptifler (antikatabolik) ve anabolik ajanlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Östrojen, selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM), raloksifen, bifosfonatlar (BF) ve denosumab gibi antirezorptif ajanlar kemik yıkımını azaltarak KMY’de değişen derecelerde bir artışa yol açar.<sup>5,14</sup> Paratiroid hormonu (PTH1-84) ve teriparatid (PTH1-34) içeren anabolik ajanlar ise kemik yapımını uyarak KMY’yi artırmaktadır.<sup>5</sup>

Bu ilaçlardan uzun yıllardır kullanılmakta olan en önemli grup bifosfonatlardır.<sup>5,7,11</sup> Bifosfonatlar, etki mekanizmalarına göre azot içeren (N-BF) ve azot içermeyen (NNBF) moleküllerden oluşan iki gruba ayrılmaktadır.<sup>15</sup> N-BF’ler ile yapılan klinik öncesi çalışmalarda; kemik rezorpsiyonunu basit yapılu bifosfonatlardan daha güçlü inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>16</sup>

Bifosfonatların kullanımı ile birlikte renal toksisite, özofageal ve akut faz reaksiyonları, atriyal fibrilasyon, çene osteonekrozu, atipik

kırıklar, oküler advers olaylar gibi toksisiteler gözlenmiştir.<sup>17</sup>

Bu makalede; osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların özellikleri ve toksisiteleri değerlendirilmiştir.

## BİFOSFONAT GRUBU İLAÇLAR

Bifosfonatlar, osteoporoz tedavisinde sıklıkla tercih edilen kemik rezorpsiyonunun güçlü inhibitörleridir.<sup>3,5,11</sup> FDA tarafından onaylanmış tüm bifosfonatların, vertebral kırık riskini azalttığı ve KMY’yi artırdığı, bazılarının ise vertebral olmayan kırıkların ve kalça kırığı riskinde azalmalara neden olduğu gösterilmiştir.<sup>3,8</sup> Kemik kütlesi üzerindeki etkileri açısından değerlendirilen bu grubun ilaçları alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronik asit, etidronat, klodronat, pamidronat, tiludronat, olpadronat, tir.<sup>2</sup> Spesifik ilaca bağlı olarak haftalık, aylık ve yıllık oral ve iv (intravenöz) formülasyonlar halinde bulunabilir.<sup>3,18</sup>

## Fizikokimyasal Özellikleri

Bifosfonatlar, doğal olarak meydana gelen pirofosfatların sentetik analoglarıdır.<sup>2,19</sup> Bifosfonat molekülünde oksijen molekülü daha sonra bir karbon atomu ile yer değiştirir.<sup>2,20</sup> Bifosfonatların genel formülü şekil 2’de R<sub>1</sub> ve R<sub>2</sub> yan zincirleri ile gösterilmiştir. R<sub>2</sub> pozisyonu farklı bifosfonat moleküllerine yol açan bir konumdur. R<sub>1</sub> pozisyonu her zaman bir hidroksil grubudur.<sup>19,20</sup>

R<sub>2</sub> yan zincirinde başlıca azot atomları içeren bileşikler kullanılır. Azot, düz alkil zinciri (alendronat ve ibandronat gibi) ya da siklik aromatik halkanın (risedronat, zoledronik asit) bir bölümünde bulunur.<sup>2,19,20</sup>

Yapılan çalışmalar zincir uzunluğunun çözünürlüğü etkilediğini göstermiştir. Pamidronat (n=2), suda serbestçe çözünürken, daha uzun zincirli (n=10 gibi) bileşikler suda ve en yaygın organik çözücülerde neredeyse çözünmemiştir. Bileşiklerdeki su moleküllerinin sayılarını belirleyen analizler yapılmış ve gerçek logP değerleri su-oktanol sistemi için 1 ile 4 arasında bulunmuştur.<sup>21</sup>

Bileşiklerin daha uzun karbon zincirleri ile zayıf çözünürlüğünün nedeni, aminobifosfonatlardaki su ve heteroatomlar arasındaki hidrojen bağının kuvvetinin üzerinde hidrofobikliğe sahip olmaları ve karbon zincirinin van der Waals kuvvetlerini artırmasıdır. Bifosfonatların sudaki çözünürlüklerinin azalması, alkil zincirinin uzunluğundaki artışa paralel olarak lipofiliteilerinin artmasından kaynaklanmaktadır.<sup>21</sup>

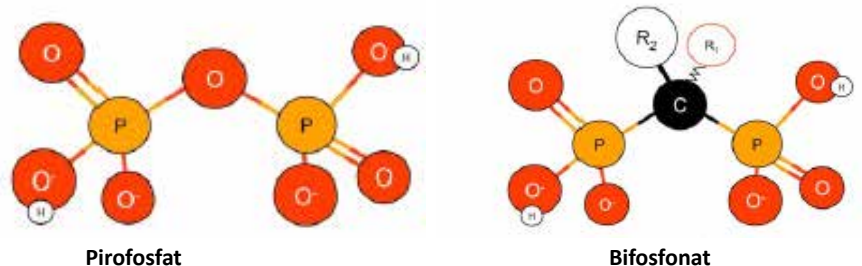
Çözünürlükleri sıcaklık yükseldikçe artmaktadır. Genel olarak bileşikler için çözünürlük, sıcaklığın yaklaşık 40 °C’ye yükselmesi ile neredeyse iki katına çıkmıştır. Yalnızca çok düşük pH’nın (pH=0.5) çözünürlükleri üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır. Yaklaşık pH 2’de belirgin bir çözünürlük göstermişlerdir.<sup>21,22</sup>

## Farmakokinetikleri

N-BF, oral (alendronat, risedronat, ibandronat) ya da iv (zoledronik asit, ibandronat) olarak verilebilmektedir.<sup>19</sup> Oral bifosfonatların absorpsiyonu düşüktür.<sup>22</sup> Verilen dozun %0.6-1.5’i emilir. Bifosfonatlar, kemik minerallerine ilgili bir şekilde bağlanır ve diğer dokulara önemli bir afinitesi yoktur. Dozun yaklaşık %40-60’i kemiğe dağılır. Geri kalanı ise idrarla değişmeden atılır. Önemli derecede metabolize olmazlar ve diğer ilaçlarla etkileşime girmezler.<sup>19,23</sup>

Oral uygulama önerildiğinde, bifosfonatlar yemekten veya diğer ilaçlardan yarım saat önce su ile alınmalıdır. Biyoyararlanımları, yiyecekler, kalsiyum içeren ürünler, antasitler, çay, kahve ve meyve suyu varlığında azalır.<sup>22-24</sup> Bifosfonatların NSAİ’lerle birlikte kullanılması, gastrointestinal sistem (GİS) veya renal yan etkilerin görülme sıklığının artmasına neden olabilmektedir. Aminoglikozitlerle birlikte alındığında hipokalsemik etkiler görülebilir.<sup>22</sup>

Kalsiyum içeren ürünler veya antasitler ile birlikte alınması gerekiyorsa en az iki saat arayla alınmalıdır. Genellikle oral bifosfonatlar, günlük doz olarak verilir. Haftalık veya aylık bir kez dozlama seçenekleri de mevcuttur. Oral formları tolere edemeyen veya 30-60 dk ayakta durabilen ya da metastatik kemik hastalığına yönelik uzun süreli tedavide olan hastalar için daha az sıklıkta uygulamayı gerektiren iv preparatları da mevcuttur.<sup>24</sup>



Şekil 2. Pirofosfatlar ile bifosfonatların kimyasal yapılarının karşılaştırılması.<sup>19</sup>

### Etki Mekanizmaları

Bifosfonatlar, aktif rezorpsiyona giren kemikli yüzeylerde hidroksiapatit bağlama yerlerine seçici olarak bağlanarak osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe eder.<sup>19,20,25</sup> Osteoklastlar, bifosfonat ile doyurulmuş kemiğin rezorpsiyonunu başlatır ve bifosfonatın serbest kalmasına neden olur. Serbest kaldıktan sonra osteoklastın kemik yüzeyine tutunma yeteneği bozulur.<sup>19</sup> Bifosfonatlar, yeni oluşan kemiğe dahil olduklarından dolayı kemik yıkımı ve depolanması ile kemiğin yapısında yıllarca kalabilirler. Dolayısıyla ilaç bırakıldıktan çok sonra bile farmakolojik etkileri devam edebilir.<sup>19,20,26</sup>

N-BF'lar, kolesterol biyosentez yolağında farnesil difosfat olarak bilinen farnesil pirofosfat sentaz enzimini inhibe eder. Bu inhibisyon osteoklastın kemikten ayrılmasını artırır ve kemik rezorpsiyonunda bir azalmaya yol açar.<sup>21</sup> Basit yapıli bifosfonatlar (azot taşımayan, P-C-P yapısında), biraz daha farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. Hidroliz olmayan ATP analoglarının depolanmasını içeren bir mekanizma tarafından osteoklast fonksiyonunu inhibe ederler.<sup>2,20,24</sup> Osteoklastlar tarafından adenosin trifosfat oluşumuna yol açan metabolitlere ayrılır. Böylece apoptoza uğrayan osteoklastların ortaya çıkması ile sonuçlanır.<sup>2,20,24,25</sup>

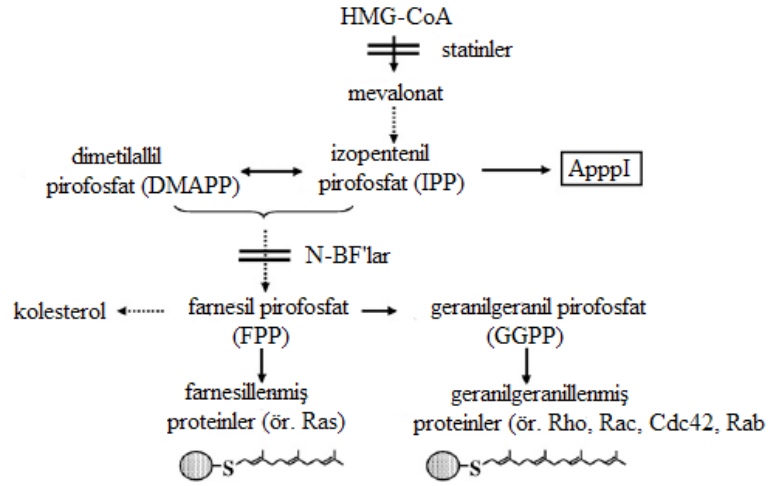
N-BF'lar pamidronat, alendronat, ibandronat, risedronat ve zoledronik asit'in klinik öncesi hayvan modellerinde, kemik rezorpsiyonunu basit yapıli bifosfonatlardan daha güçlü inhibe ettiği gözlenmiştir. Kolesterol biyosentez inhibitörlerini tanımlayan bir çalışma, N-BF'ların skualen sentezini ve mevalonat yolağındaki diğer enzimleri inhibe ettiğini bildirmiştir.<sup>27</sup> Mevalonat yolağının temel işlevi kolesterol sentezinin yanı sıra farnesil difosfat (FPP) ve geranilgeranil difosfat (GGPP) gibi izoprenoid lipidlerinin sentezidir. Bu lipidler, ubikinon gibi çeşitli metabolitlerin yapı taşlarıdır ve ayrıca proteinlerin çevrilme sonrası modifikasyonunda (prenilasyon) da gereklidir (Şekil 3). Farnesil pirofosfat sentazın inhibisyonu iskelet onarımını ve formasyonunu bozan sinyal molekülleri olan küçük GTPazların prenilasyonunu da bloke eder.<sup>27,28</sup>

### Bifosfonatların Genel Toksikite Etkileri

#### a) Renal, Özofageal Toksikite ve Akut Faz Reaksiyonları

Uygulanan bifosfonatların %50 ila 60'ı böbreklerden değişmeden atılır. İv yolla kullanılan bifosfonatlar, böbrek toksisitesine neden olduğu için maksimum ilaç dozunun takip edilmesi ve aşılması önemlidir. NSAİİ'ler, diüretikler gibi nefrotoksik potansiyeli olan diğer ajanların kullanılması ya da önceden var olan renal bozukluğun ve dehidrasyonun bulunması, iv bifosfonatların infüzyonu ile renal toksisite riskini artırır.<sup>24</sup> Bifosfonatlar, GFR (Glomerüler Filtrasyon Hızı)'nin 30 ml/dk ya da daha altında olduğu hastalara verilmemelidir.<sup>19,24,29</sup>

Oral günlük bifosfonatlar, özofagus ülserleri, özofajit ve kanama ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu yan etkiler haftalık (alendronat, risedronat) ya da aylık (ibandronat, risedronat) preparatların başlanması ile azalmaktadır. Son zamanlarda, oral bifosfonat kullanımı ve öso-



Şekil 3. Mevalonat yolağının şematik gösterimi: N-BF'lar, FPP sentazın güçlü inhibitörleridir. Böylece osteoklast fonksiyonu ve protein prenilasyonu için gerekli FPP ve GGPP sentezini önler. FPP sentazın inhibisyonu aynı zamanda sitotoksik metaboliti (AppI) oluşturan IPP'nin birikimine yol açar.<sup>27</sup>

fageal kanser riskinin artışı arasında bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır.<sup>17,37</sup> Ayrıca bu toksisitenin azaltılması için ilacın alımından sonraki en az 30-60 dk hastalar yatmamalı ve oturur veya dik pozisyonda durmalıdır.<sup>24,29</sup>

Hastaların yaklaşık %18'i alınan ilk iv bifosfonat dozunun 24-36 saati içinde oluşan ve 3 gün boyunca devam eden ateş, baş ağrısı, myalji, artralji, halsizlik gibi akut faz reaksiyonları ile karşılaşmıştır.<sup>8,19,20</sup> Bu oran asetaminofen tarafından ve sonraki infüzyonlar ile yaklaşık %50 azaltılmıştır.<sup>16,19,28</sup>

#### b) Atriyal Fibrilasyon

Yapılan bir faz 3 çalışmasında zoledronik asit ile tedavi olan deneklerde atriyal fibrilasyonda artış gözlenmiştir.<sup>19,20</sup> Özellikle iv bifosfonat kullanımı ile atriyal fibrilasyon riskinin artabileceğine ilişkin veriler bulunmaktadır.<sup>29</sup>

Alendronat ile yapılan bir vaka kontrol çalışmasında ise bifosfonatların kullanımı ve atriyal fibrilasyon arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Alendronat, risedronat ve ibandronat ile yapılan çalışmaların post-hoc analizlerinde atriyal fibrilasyonda istatistiksel olarak önemli bir artış gözlenmemiştir.<sup>19,20</sup> Ancak, Amerika'da yapılan diğer bir çalışma uzun dönem bifosfonat kullanımı ile atriyal fibrilasyon riskinde bir artış göstermemiştir. Yeni verilere dayanarak FDA, hastaların bifosfonat tedavilerini bırakmalarını gerektirmediğini önermektedir.<sup>29</sup>

#### c) Çene Osteonekrozu

Bifosfonat tedavisi ile çene osteonekrozu arasında bir ilişki olduğu 2003'de kanser hastalarında rapor edilmiştir. Günümüzde, genellikle osteoporoz tedavisi için uzun dönem bifosfonat kullanımının nadir görülen bir toksisitesi olarak tanımlanmaktadır.<sup>19,20,30</sup>

Amerikan Mineral ve Kemik Araştırma Derneği, bifosfonat alan ve kroniyofasiyal bölgeye radyasyon terapisi almamış olan bir hastada maksillofasiyal bölgede maruz kalan kemiği bifosfonat ile ilişkili çene osteonekrozu vakası olarak belirlemiştir.<sup>14,24,25</sup> Çene osteonekrozunun işaretleri ve semptomları ağrı, ödem,

parestezi, yumuşak doku ile ağız içi ya da dışı sinüs bölgeleri arasındaki cerahattır.<sup>19,28</sup>

Bifosfonat ile ilişkili çene osteonekrozu oranı, altta yatan malignitelerin iskelet komplikasyonları riskini azaltmak için yüksek doz iv bifosfonat alan hastalarda en yüksektir.<sup>16,19,20,28</sup> Bu hastaların %1 ve %10 u arasında çene osteonekrozu gelişmektedir.<sup>19</sup> Çene osteonekrozu riski 5 yıldan uzun süren bifosfonat tedavisinden sonra artış göstermektedir.<sup>16</sup>

#### d) Atipik Kırıklar

Yakın zamanlarda bifosfonatlar anormal femur kırık oluşumu ile ilişkilendirilmiştir.<sup>6,16,20</sup> Yaygın femoral boyun ve spiral intertrokanterik kalça kırıklarının aksine atipik femur kırıkları subtrokanterik bölge ve femur shaftı bölgelerinde görülmektedir.<sup>16,19,31</sup>

Atipik femur kırıklarında, kırık bölgesinde sıklıkla kortikal kalınlaşma ile lokalize lateral korteksin periosteal yüzeyinde oluşan bir şeffaf doğrusal kırık çizgisi bulunmaktadır.<sup>19,31</sup> Atipik kırıklar yaygın olarak alendronat alan hastalarda raporlanmıştır. Bu kırıklar, diğer bifosfonatları kullanan hastalarda da bildirilmiştir. Atipik kırıkları olan hastalarda, sıklıkla eşzamanlı patolojik durumlar ve beraberinde glukokortikoid, proton pompası inhibitörleri gibi diğer ilaçlara maruziyet söz konusu olabilir.<sup>19</sup>

Özet olarak genel kanıtlar bifosfonatlarla tedavi olan hastalarda bu kırıkların oluşma riski düşüğü olmasına rağmen uzun dönem bifosfonat kullanımı ve atipik femur kırıkları arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Fakat bu kırıkların altında yatan neden henüz net değildir.<sup>19</sup>

#### e) Oküler Advers Olaylar

Üveit, perisklerit ve sklerit bifosfonat tedavisinin nadir görülen toksik etkileridir.<sup>28,29</sup> Oküler advers olaylar ilk olarak pamidronat ile tanımlanmıştır ve ilaçların infüzyonundan sonra semptomların sıklığı belirtilmiştir. Bu etkiler iv bifosfonatlarla sınırlı değildir. Reaksiyon, farklı bir bifosfonat ile değiştirildikten sonra da ortaya çıkabilmektedir. İlacın bırakılması genelde oküler semptomların çözümü için ge-

reklidir. Hekimler, bu yan etkileri değerlendir-meli ve ortaya çıkması halinde ilacı keserek bir göz doktoruna sevk etmelidir.<sup>28</sup>

#### f) Hipokalsemi

Hipokalsemi, oral bifosfonatların çok nadir gö-rülen toksisiteleridir. Hafif veya teşhis edilme-miş hipoparatiroidizmi veya ciddi osteomalazisi olan hastalarda oral bifosfonatlar, nöbet ve kar-diyak yetmezlik eşliğinde serum kalsiyum dü-zeylerinde belirgin azalmalara yol açabilmek-tedir. Hipokalsemi, hastada başlangıçta yüksek kemik döngüsü varsa ve iskelette büyük mik-tarda kalsiyum ve fosfat birikimine yol açması durumunda ortaya çıkma olasılığı daha yük-sektir.<sup>28,29</sup> **iv zoledronik asit** alan (yılıda bir kez 5 mg) 1054 kalça kırığı hastasının % 0.3 'ünde hi-pokalsemi kaydedilmiştir. Düşük serum 25-hid-roksivitamin D (15 ng/mL ya da daha düşük) düzeyine sahip olan hastalarda iv zoledronat infüzyonundan iki hafta önce 50000- 125000 IU D vitamini yükleme dozunda alınmalıdır.<sup>28</sup>

#### Gebelikte ve Emzirme Döneminde Bifosfonat Kullanımı

Hayvan çalışmaları, gebe sıçanlara verilen bifosfonatların plesantayı geçtiğini ve kemik büyümesinde ve fetal doğum ağırlığında azal-maya neden olduğunu ortaya koymuştur. Ay-rıca yüksek doz (10 ila 15 mg/kg/gün'e kadar) ve uzun süreli bifosfonat uygulaması önemli maternal ve fetal toksisite ortaya çıkarmıştır. İnsandaki terapötik dozlarından 10 kat daha yüksek dozlarda bifosfonat uygulanması cid-di gelişme geriliğine ve iskelet bozukluğu ile sonuçlanmıştır. Bifosfonatların uzun süreli kemik tutma özellikleri ile birlikte bu olgular, nihai bir gebelik üzerine olası ters etkilerinden ötürü üreme çağındaki kadınlarda bifosfonat kullanımının güvenliği konusunda ciddi kaygı-lar yaratmıştır.<sup>32</sup>

Gebelik, gebe kadın ve iskeleti için metabolik gereksinimlerinin arttığı, ağırlıklı olarak üçün-cü trimesterde, kalsiyumun annenin kemikle-rinden salındığı bir dönemdir. Hamile kadının gebelik sırasında veya öncesinde kısa süreli bifosfonat tedavisi görmesi durumunda kemik döngüsünün baskılanması ortaya çıkmaktadı-r. Bu durum, kemik yapılanmasında ve kal-siyumun önemli rol oynadığı diğer hücresele olaylarda zararlı sonuçların ortaya çıkmasına neden olan fetal hipokalsemiye yol açabilir.<sup>28,32</sup>

Bifosfonatlar küçük molekül ağırlığı nedeniyle, plesantayı geçerek fetusta etki yapmaktadır. Doğrudan kemik hücrelerine etki ederek veya dolaylı yoldan hipokalsemiye yol açarak kemik döngüsünü bozabilirler. En son veriler, bifosfo-natların anjiyogenez üzerinde inhibe edici et-kisi olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla benzer

bir zararlı durum fetusta da görülebilir. Yapılan çalışmalarda, gebeliğin ilk trimesteri boyunca onaylanmış dozlarda bifosfonat uygulanma-sının önemli bir toksisiteye yol açmadığı göz-lenmiştir. Bifosfonatların iv kullanımı anlamlı neonatal morbiditeye yol açmamıştır.<sup>32</sup>

İnsanda onaylanan dozundan 10-100 kat yük-sek dozda (alendronat: sıçanlarda 10 mg/kg/gün, buna karşılık 70 kg'lık bir hastada 0.15 mg/kg/gün) elde edilen hayvan verilerine da-yanarak, bu dozlar insanlarda uygulanamaz. Veri eksikliği, bifosfonatların pek çoğunun C sınıfına dahil edilmesine yol açmıştır. Hay-vanlarda yapılan üreme sistemi çalışmaları, fetüs üzerinde olumsuz bir etki oluştuğunu göstermiştir. İnsanlarda yeterli kontrollü ça-lışma bulunmamaktadır. Kırık riskinin yüksek olduğu hastalarda annenin iskeletini korumak ve bifosfonatların geri alımını azaltmak ama-cıyla, yüksek kemik döngüsünün maksimum derecede baskılanması için iv bifosfonat kul-lanılması tavsiye edilmektedir. Dolayısıyla her bir vaka yarar/zarar oranı dikkate alınarak de-ğerlendirilmelidir.<sup>32</sup>

#### Toksistenin Önlenmesi için Yaklaşımlar

Çene osteonekrozu ve atipik femur kırıkları toksisiteyi nedeniyle bifosfonatların uzun dönem kullanımının sonuçları ile ilgili tartış-malar ortaya atılmıştır.<sup>19</sup> İlaça ara verilmesi, bifosfonatların neden olduğu kemik döngü-sünün azalmasını sağlamak amacıyla.<sup>5,19,29</sup> Öte yandan devamlı bifosfonat tedavisinden 5 yıl sonra bireylerde hala yüksek kırık riski olduğu görülmüştür. Bu durumda durdurulan tedavinin riskleri devam eden tedavinin risk-lerini aşabileceği için, ilaca ara vermek uygun bir seçim değildir.<sup>19</sup> Her bir vaka, bireysel ola-rak değerlendirilmelidir. Çalışmalardan elde edilen kanıtlar, bifosfonat tedavisinden 3-5 yıl sonra bifosfonatların azaltılması ile kırık oluşu-munun önlenmediğini göstermiştir. Genç erişkin-lerde kemik rezorpsiyon göstergeleri normale dönünceye kadar 1-3 yıl boyunca bifosfonatlar kesilerek daha sonra tedaviye tekrar başlanı-bilmektedir.<sup>5,19</sup> İlaç tedavisinin ardından kırık riski artarsa, hastalar raloksifen, teriparatid veya denosumab gibi başka ilaçlarla tedavi edilebilir.<sup>5,22,31</sup> FDA, uzun dönem bifosfonat kullanımının güvenliği üzerinde çeşitli görüşler bildirirse de resmi bir rapor yayınlanmamıştır.<sup>19</sup>

Ciddi zehirlenmelerde tedavi semptomatik ve destekleyici niteliktedir. Antidotları yoktur ve aşırı dozda alındıklarında diyaliz etkili değildir. Şiddetli ishal ve/ veya kusmaları olan hasta-larda elektrolit dengesizlikleri düzeltilir. Oral bifosfonata maruz kalmanın ardından retros-ternal ağrı, disfaji, özofajit, özofagus ülseri ve/ veya kanamaların belirtileri izlenir. Antiasitler, gastrointestinal semptomları olan hastalarda önemlidir ve doz aşımı sonrasında bifosfonata bağlanmaya yardımcı olabilmektedir. Önemli hipokalsemi için intravenöz kalsiyum glukona-t ve kalsiyum klorür uygulaması gerekebilir. Akut allerjik reaksiyonu olan hastalarda oksijen tedavisi, bronkodilatörler, difenhidramin, kortikosteroidler, vazopressörler ve epinefrin kullanılabilir. Hastalarda yeterli ventilasyon sağlanmalıdır ve gerekli durumlarda erken endotrakeal entübasyon uygulanmalıdır.<sup>25</sup>

#### TARTIŞMA VE SONUÇ

Osteoporoz, kemik yoğunluğunun azalması ve kemik dokusunun bozulması ile karakteri-ze bir hastalıktır. Tüm dünyada 200 milyonu aşkın insanda görülmektedir.<sup>6</sup> Ülkemizde yaşlı nüfusun da artmasına bağlı olarak gelecek 25 yıl içinde, osteoporozun ve osteoporozu bağlı kırıkların insidansının büyük oranda artacağı tahmin edilmektedir.<sup>1,33</sup>

Osteoporozun tedavisi amacıyla antirezorptifler (antikatabolik) ve anabolik ilaçlar kullanılmaktadır. Östrojen, SERM, bifosfonatlar ve denosumab gibi antirezorptif ilaçlar kemik yıkımını azaltarak KMY'de değişen derecelerde bir artışa neden olmaktadır.<sup>7,34</sup> Paratiroid hormonu ve teriparatid içeren anabolik ajanlar ise kemik yapımını uyararak KMY'yi artır-maktadır.<sup>3,20</sup>

Bifosfonatlar, aşırı osteoklast aracılı kemik emilimi ile karakterize bir patolojik durum olan osteoporozun birinci basamak tedavisinde önemli ilaçlardır.<sup>2,6</sup> Günümüzde kul-lanılmakta olan tüm bifosfonatlar, ağrı, sakatlık, deformite ve ölüme ilişkili vertebral kırıkların azalmasını sağlamış ve KMY'yi artır-maktadır.<sup>8,20</sup>

Bifosfonatlar, osteoporoz tedavisinde çok etki-li ilaçlar olmakla birlikte, önemli toksisitelere de neden olabilmektedir. Bu toksik etkiler; renal ve özofageal toksisite, akut faz reaksiyon-larının oluşumu, atriyal fibrilasyon, çene osteonekrozu, atipik kırıklar, oküler advers olaylar ve hipokalsemi olarak özetlenebilir.<sup>19</sup>

İv yolla kullanılan bifosfonatlar, böbrek tok-sisitesine neden olduğu için maksimum ilaç dozunun takip edilmesi ve aşılması önem-lidir. Ayrıca, NSAİİ, diüretikler gibi nefrotoksik potansiyeli olan diğer ilaçların kullanılması veya daha önceden var olan renal bozukluk ve dehidratasyon, ortaya çıkan renal toksisite riskini arttırmaktadır.<sup>19</sup> Bifosfonatların iv olarak uygulanmasını takiben, uygulama dozundan 24-36 saat sonra, hastalarda ateş, baş ağrısı, myalji, artralji, halsizlik gibi grip benzeri akut faz reaksiyonları gözlenmiştir.<sup>22</sup>

Ayrıca, iv bifosfonat kullanımı ile atriyal fibrilasyon riskinin artabileceğine ilişkin veriler bulunmaktadır.<sup>29</sup> Yapılan bir çalışmada zoledronik asit ile tedavi olan hastalarda atriyal fibrilasyon riskinin arttığı da gözlenmiştir.<sup>19</sup>

Oral günlük bifosfonatlar ile özofagus ülser-leri, özofajit, kanama ve özofageal kanser riskinin artışı arasında bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır.<sup>19,28</sup>

Bifosfonat tedavisi ile ilişkili çene osteonek-rozu oluşumu, 2003 yılında kanser hastalarında yapılan bir çalışmada rapor edilmiştir.<sup>19,30</sup> Bu hastalarda yüksek doz iv bifosfonat tedavisinin ardından uzun süreli kullanımı ile beraber çene osteonekrozunun ortaya çıktığı bildiril-miştir.<sup>31</sup>

Bifosfonatlar, yapılan çalışmalarda, anormal femur kırıkları ile de ilişkilendirilmiştir.<sup>1,35</sup> Yaygın femoral boyun ve spiral intertrokanterik kalça kırıklarının aksine atipik femur kırıkları subtrokkanterik bölge ve femur shaftı bölgele-

**Bifosfonatlar, aşırı osteoklast aracılı kemik emilimi ile karakterize bir patolojik durum olan osteoporozun birinci basamak tedavisinde önemli ilaçlardır.**

rinde yerleşmiştir.<sup>16,19,31</sup> Bu kırıkların yaygın olarak alendronat alan hastalarda meydana geldiği belirtilmiştir.<sup>31</sup>

Bifosfonatların gebelikte kullanımı da zorunluluk olmadıkça önerilmemektedir. FDA gebelik kategorisi C olarak verilmekte olan bifosfonatlar özellikle gebe kadın ve iskeleti için metabolik gereksinimlerin arttığı üçüncü trimesterde kullanıldığında kemik döngüsünün baskılanmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla da fetal hipokalsemiye yol açabilir.<sup>32</sup>

## KAYNAKLAR

- World Health Organization. Prevention and management of osteoporosis. Geneva: WHO; 2003, Rapor No: 921.
- Hooper MJ, Davis Ms S. Bisphosphonates for the Treatment of Osteoporosis. NSW Therapeutic Assessment Group Inc: The Copyright Act; 1968.
- Overview of osteoporosis: Epidemiology and clinical management. [https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/VertebralFractureInitiative/IOF\\_VFI-Part\\_I-Manuscript.pdf](https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/VertebralFractureInitiative/IOF_VFI-Part_I-Manuscript.pdf) (Erişim Tarihi: 13 Ekim, 2016).
- Gulsahi A. Osteoporosis and jawbones in women. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2015; 5(4): 263–267.
- Lane JM, Serota AC, MD. HSS Journal® Complimentary Live-Streaming Webinar. Cornell CN. The Role of Bisphosphonates in the Treatment of Osteoporosis: Optimal Duration of Therapy; 2016 Feb 23; HSS eAcademy.
- Women Over 50 will Experience Osteoporotic Fractures. Erişim adresi: <https://www.iofbonehealth.org/osteoporosis-musculoskeletal-disorders> (Erişim tarihi 12 Ekim, 2016).
- Lewiecki EM. Clinical and Molecular Allergy. Management of osteoporosis. 2004; 2:9.
- Vondracek SF, Minne P, McDermott MT. Clinical challenges in the management of osteoporosis. *Clinical Interventions in Aging.* 2008; 3(2): 315-329.
- Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, Leslie WD. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2015; 30(10): 1747-1753.
- Klein-Nulend J, Van Oers RF, Bakker AD, Bacabac RG. Bone cell mechanosensitivity, estrogen deficiency, and osteoporosis. *J Biomech.* 2015; 48(5): 855-65.
- Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diancinti D, Gatti D, Giannini S, ve ark. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo,* 2016; 68(1): 1-39.
- Akbal A, Gökmen F, Gencer M, İnceer BŞ, Kömürçü E. Mean platelet volume and platelet distribution width can be related to bone mineralization. *Osteoporos Int.* 2014; 25: 2291-2295.
- Tomlinson BD, DNP, ANP-BC, CCD; Prater GL, MD; and Morgan SL, MD, ve ark. Osteoporosis and Imaging: The Big Picture. *J Radiol Nurs* 2016; 35: 97-110.
- Black DM, Ph D, Rosen CJ, M.D. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 374: 254-62.
- Lewiecki EM. Fracture Risk Assessment in Clinical Practice: T-scores, FRAX, and Beyond. *Clinic Rev Bone Miner Metab.* 2010; 8: 101–112.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, S. Randall, ve ark. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25: 2359–2381.
- What role does food and nutrition play in osteoporosis prevention? [www.osteoporoz.org.tr/resimler/buyuk/love-your-bones-article.pdf](http://www.osteoporoz.org.tr/resimler/buyuk/love-your-bones-article.pdf) (Erişim Tarihi 16 Ekim, 2016).
- Siris E, M.D. Alendronate in the Treatment of Osteoporosis: A Review of the Clinical Trials. *Mary Ann Liebert, Inc.* 2000; 9(6): 399-605.
- Fairney A, KYD P, Thomas E, Wilson J. The use of cyclical etidronate in osteoporosis: changes after completion of 3 years treatment. *British Journal of Rheumatology.* 1998; 37: 51-56.
- Eiken P, Vestergaard P. Treatment of osteoporosis after alendronate or risedronate. *Osteoporos Int.* 2016; 27: 1-12.
- Gu T, Eisenberg DF, Lawrence, Stephenson JJ, Yu J. Physicians' perspectives on the treatment of osteoporosis patients with bisphosphonates. *Dove Press Journal: Clinical Interventions in Aging.* 2016; 11: 1-8.
- Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, Lewiecki EM, Miller PD, Neer RM ve ark. Benefits and Risks of Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 9(7): 2272-82.
- Drake MT, MD, PhD, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(9): 1032–1045.
- Alanne AL, Hyvönen H, Lahtinen M, Ylisirniö M, Turhanen P, Kolehmäinen E, ve ark. Systematic Study of the Physicochemical Properties of a Homologous Series of Aminobisphosphonates. *Molecules.* 2012; 17: 10928-10945.
- Martindale. 36<sup>th</sup> ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
- Bartl R, Frisch B. Osteoporosis Diagnosis, Prevention, Therapy. 2<sup>nd</sup> ed. Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2009.
- Mkele G. Bisphosphonates and their use. *S Afr Pharm J.* 2013; 80(8): 24-26.
- Biphosphonates- Emergency Medical Treatment. <https://toxnet.nlm.nih.gov> (Erişim Tarihi 25 Şubat 2017).
- Villa JC, Gianakos A, Lane JM, MD. Bisphosphonate Treatment in Osteoporosis: Optimal Duration of Therapy and the Incorporation of a Drug Holiday. *HSSJ.* 2016; 12: 66-73.
- Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone.* 2011; 49: 34-41.
- Abrahamsen B. Adverse Effects of Bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 2010; 86: 421-435.
- Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara: Pelin Ofset Matbaacılık Ltd. Şti.; 2015.
- Liu Z, Weaver J, Papp A, Li Z, Martin J, Allen K, ve ark. Disparities in osteoporosis treatments. *Osteoporos Int.* 2016; 27: 509–519.
- Adler RA. Bisphosphonates and atypical femoral fractures. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016; 23(6): 430-434.
- Stathopoulos PI, Liakou GC, Katsalira A, Trovas G, Lyritis PG, Papaioannou AN, ve ark. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Hormones.* 2011; 10(4): 280-291.

## BİLİMSEL ETKİNLİKLERİN ARDINDAN

SOT 2017

12-16 Mart 2017, Baltimore/Amerika Birleşik Devletleri

Sevtap AYDIN | Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Toksikoloji Derneği (SOT) Yıllık Toplantıları akademi, endüstri, devlet kurumları ve sivil toplum kuruluşlarını bir araya getiren ve bilim insanlarının güncel araştırma verilerinin sunulduğu Toksikoloji alanında dünyanın en önemli uluslararası bilimsel bir etkinliğidir. Bu yılki Toksikoloji Derneği 56. Yıllık Toplantısı (56th Society of Toxicology (SOT) Annual Meeting) 12-16 Mart 2017 tarihleri arasında Baltimore, Maryland/Amerika Birleşik Devletleri'nde Amerika Toksikoloji Derneğinin ev sahipliği Dünyanın farklı ülkelerinden gelen 5000'den fazla katılımcı ile gerçekleşmiştir. Bu etkinlikte yaklaşık 2000 poster sunumu gerçekleştirilmiştir ve tüm özetler *The Toxicologist*'in özel sayısında yayınlanmıştır. Bu yılki etkinlikte 50'den fazla resepsiyon ve sosyal etkinlik, özel çalışma grupları, komiteler ve Toksikoloji ile ilgili diğer organizasyonlar yer almıştır. Toksikolojide moleküler görüntüleme, kimyasal madde karışımlarının

bileşen-temelli risk değerlendirmesi, klinik öncesi kronik toksisite için mevcut ilkerler, üreme toksisitesi, ilaç geliştirmede riskin belirlenmesinde pratik yaklaşımlar, Toksikolojide kök hücrelerin kullanım teknikleri ve uygulamaları, ilaçlarda kanser riskinin saptanması, hava yollarında ekstrapolasyon: insan sağlığını daha iyi korumak üzere in vivo ve in vitro verileri kullanmaya yönelik stratejiler dahil 13 Sürekli Eğitim kursları verilmiştir. Toksikoloji ile ilgili yeni keşifleri ve yaklaşımları vurgulamak ve toksikolojinin diğer biyomedikal disiplinlerle entegrasyonunu kolaylaştırmak üzere 3 genel oturum gerçekleştirilmiştir. Nöroimmunotoksikolojik etkiler, gebelik döneminde toksik maddelere maruziyetinin kardiyopulmoner sonuçları, yeni in vitro ve in silico teknikler dahil birçok bilimsel konuları içeren 160'dan fazla Bilimsel Oturumlar gerçekleştirilmiştir. 3 boyutlu kültür modelleri, hastalıkların kontrolü, riskin değer-

lendirmesinde bilgisayar modellemeler, yeni güvenilirlik biyogöstergelerin değerlendirilmesi, probiyotikler, preklinik güvenilirlik testleri, toksikolojide verilerin desteklenmesi, in vitro mekanistik testler, pestisit toksikolojisi gibi toksikolojinin güncel ve önemli konuları alanında uzman bilim insanları ile yerinde sunulmuş ve tartışılmıştır ve böylece toksikoloji alanına bir fikir açıklığı getirilmeye çalışılmıştır. Toksikoloji Derneği 56. Yıllık Toplantısı kapsamında kongreye paralel olarak yürütülen ToxExpo ile dünyanın farklı ülkelerinden 330'dan fazla firma, toksikoloji bilimine katkı sağlayan ürün, hizmet ve teknolojileri hakkında ürünlerini tanıtmış ve araştırmacılara bilgi vermiştir. Gelecek yıl Toksikoloji Derneği 57. Yıllık Toplantısı'nın San Antonio, Texas'ta 11–15 Mart 2018 tarihinde gerçekleşeceği bilgisi verilmiştir. <https://www.toxicology.org> web adresinden ayrıntılı bilgiye ulaşılabilmektedir.

## BÖLÜM TANITIMLARI

### ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı



(Soldan sağa: Aysun Ökçesiz, İffet İpek Boşgelmez, Ayşe Eken, Burcu Ünlü Endirlik, Elçin Bakır)

#### ANABİLİM DALI ÜYELERİNİN ÜNVANLARIYLA BİRLİKTE İSİMLERİ

Doç. Dr. Ayşe EKEN

Yrd. Doç. Dr. İffet İpek BOŞGELMEZ

Yrd. Doç. Dr. Burcu ÜNLÜ ENDİRLİK

Arş. Gör. Elçin BAKIR

Arş. Gör. Aysun ÖKÇESİZ

#### ÇALIŞMA KONULARI

- Deney hayvanı modelinde ve insanda oksidatif stres ve antioksidanlar,
- Sitotoksiste,
- Genetik toksisite,
- Ağır metal ve eser element tayinleri,
- Çeşitli pestisit ve endokrin bozucu maddelerin toksisitesi,
- Proteombilim,
- Madde kullanım bozuklukları,
- Kromatografik analizler

#### ANABİLİM DALI İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

- Öğrencilerimize Farmasötik Toksikoloji alanında çalışmalara yön verecek temel

dersler teorik ve uygulamalı olarak verilmektedir.

- Ulusal ve uluslararası toksikolojik araştırmalar ve klinik çalışmalar yürüterek insan sağlığının iyileştirilmesi yönünde katkı sağlamak amaçlarımız arasındadır.
- Anabilim Dalımız, Erciyes Üniversitesi Rektörlüğü'ne bağlı olarak kurulan "İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezi (ERFARMA)" faaliyetleri için bilimsel katkı ve yönetim desteği sağlamaktadır.
- Proje çalışmalarımız en verimli şekilde gerçekleştirilmesi yönünde devam etmektedir.

#### YÜRÜTÜLMekte OLAN PROJELER

- Bilimsel Araştırma Projesi: "Türkiye'deki Musluk ve Şişe Sularında Bazı Perfloroalkilli Bileşik Düzeylerinin LC-MS/MS ile Belirlenmesi" (Proje No: TSA-2017-7144)
- Bilimsel Araştırma Projesi: "Doğal Kaynaklı ve Sentetik İlaçların Farmasötik Formülasyon, Biyoanalitik, Toksikite ve Kalite Kontrol Araştırmaları için Ar-Ge Çalışmaları" (Proje No: TSG-2016-6312)
- Bilimsel Araştırma Projesi: "Flurbiprofenin Sitotoksik ve Apoptotik Etkilerinin İnsan Karaciğer Kanseri HepG2 Hücrelerinde *in vitro* Değerlendirilmesi" (Proje No: TDK-2017-7376)

#### TAMAMLANMIŞ PROJELER

- TÜBİTAK Projesi: "Ratlarda Akciğer Transplantasyon Sonrası İskemi Reperfüzyonun İndüklediği Oksidatif Strese Karşı Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) Meyvesinin Koruyucu Etkilerinin Araştırılması" (Proje No: 213S045).
- Bilimsel Araştırma Projesi: "Dimetoat ile İndüklenen Toksikiteye Karşı Karayemiş (*Laurocerasus officinalis* Roem.) Meyve Ekstresinin Koruyucu Etkilerinin Sıçanlarda Araştırılması" (Proje No: TCD-2013-4127).
- Bilimsel Araştırma Projesi: "Perflorooktaenik Asitin Oksidatif Stres İndükleyici Etkilerinin *in vivo* Bir Sistemde Araştırılması" (Proje No: 013D05301001).

#### İLETİŞİM

Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi 38039 Talas/KAYSERİ

Tel: 0 (352) 207 66 66 / 28000

Fax: 0352 4379169



## AKADEMİK HABERLER

PROFESÖRLÜK ÜNVANI  
ALANLAR**Prof. Dr. Ahmet Oğuz ADA**Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Farmasötik Toksikoloji Anabilim DalıDOÇENTLİK ÜNVANI  
ALANLAR**Doç. Dr. Erdem COŞKUN**Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Farmasötik Toksikoloji Anabilim DalıTAMAMLANAN DOKTORA  
TEZLERİ**Hatice Gül ANLAR****Tez Başlığı:** Seramik İşçilerinde Mesleki  
Maruziyete Bağlı Olası Genotoksik Hasarın  
Değerlendirilmesi.**Tez Danışmanı:** Prof. Dr. Nurşen BAŞARAN  
14.04.2017**Can Özgür YALÇIN****Tez Başlığı:** Bor Maruziyetinin İnsanların  
Üreme Fonksiyonları Üzerindeki Toksik  
Etkilerinin İncelenmesi**Tez Danışmanı:** Prof. Dr. Yalçın DUYDU  
27.03.2017TAMAMLANAN YÜKSEK  
LİSANS TEZLERİ**Tuğba Gül ÇAL****Tez Başlığı:** Kök Hücrelerde Olası DNA Hasarı  
Ve Onarımının İn Vitro İncelenmesi**Tez Danışmanı:** Prof. Dr. Ülkü ÜNDEĞER  
BUCURGAT  
19.12.2016**Merve BECİT****Tez Başlığı:** Pknogenol ve Kurkuminin  
Çeşitli Kanser Hücre Hatlarında Sisplatin  
Sitetoksitesine Etkilerinin İncelenmesi**Tez Danışmanı:** Doç. Dr. Sevtap AYDIN  
13.01.2017ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ  
KADROSUNA ATANANLAR**Anıl YİRÜN**Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı**A. Burak KARADUMAN**Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

## POSTER ÖDÜLLERİ

Üyelerimizden Araş. Gör. Ünzile Yaman Sur  
"Hashimoto Tiroiditinde Endokrin Bozucular  
ve Selenoproteinlerin Rolü" başlıklı poster  
sunumu ile Türkiye Endokrinoloji ve Meta-  
bolizma Derneği tarafından **3-7 Mayıs 2017**  
tarihlerinde Antalya'da düzenlenen 39. Türki-  
ye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları  
Kongresi'nde **Poster Bildiri İkincilik Ödülü'**nü  
almıştır (Araştırmacılar: Ünzile Yaman Sur,  
Ayşe Derya Buluş, Pınar Erkekoğlu, Nesibe An-  
dınan, Belma Koçer- Gümüşel).

## GERÇEKLEŞTİRİLECEK BİLİMSEL ETKİNLİKLER

2017

EYLÜL

**53rd European Congress of  
the European Societies of  
Toxicology**10-13 Eylül 2017 | Bratislava,  
Slovakya

2018

MART

**Society of Toxicology's 57th  
Annual Meeting**11-15 Mart 2018 | San Antonio,  
Texas, USA

2018

EYLÜL

**54th European Congress of  
the European Societies of  
Toxicology**2-6 Eylül 2018 | Brussels,  
Belçika

## GERÇEKLEŞTİRİLECEK BİLİMSEL ETKİNLİKLER

2018

**8th International Congress of  
ASIATOX (ASIATOX-VIII)**

2018 | Thailand

2019

MART

**Society of Toxicology's 58th  
Annual Meeting**

10–14 Mart 2019 | Baltimore,  
Maryland, USA

2019

TEMMUZ

**The XV International Congress  
of Toxicology (ICTXV)**

15–18 Temmuz 2019 | Honolulu,  
Hawaii, Hawaii Convention  
Center

**eurotox 2017**  
CONNECTING FOR A SAFER FUTURE  
53<sup>rd</sup> Congress of the European Societies of Toxicology

September 10–13, 2017  
Bratislava, Slovak National Theatre