

Derleme

Teriparatid [paratiroid hormon (1-34)] ve diş hekimliği

Aydın Keskinrüzgar,^{1*} Saim Yanık,²Mutan Hamdi Aras,² Sedat Çetiner³¹Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Adıyaman,²Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Gaziantep,³Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara, Türkiye

ÖZET

Teriparatid kemik kalitesini ve kemik yoğunluğunu arttırmak amacıyla paratiroid hormonundan elde edilen yeni bir ajandır. Paratiroid hormon, kalsiyum ve fosfat metabolizmasını düzenleyerek kemik yapımından sorumlu tutulmaktadır. Teriparatidin osteoporoz hastalarında antirezorptif ajanlara alternatif bir tedavi olması güncel bir konudur. Kemik mineral dansitesinin düşük veya kemik kitlesinin kalitesiz olduğu durumlarda kemik yıkımını engelleyen bu ajanın diğer antirezorptif ajanlardan farklı olarak kemik üzerindeki anabolik etkisi belirtilmiştir. Teriparatidin mekanizmasında, osteoklastlar uyarılarak kemik yıkımının başlatıldığı, diğer bir taraftan ise osteoblastların uyarıldığı belirtilmiştir. Teriparatidin bu özelliği bazı araştırmacıları bu ajana osteoporoz dışındaki bifosfonat ile ilişkili osteonekroz vakalarında ve periodontal kemik defektlerinde kullanmaya yöneltmiştir. Yapılan araştırmalarda teriparatidin klinik olarak ciddi bir yan etkisinin rapor edilmemesine rağmen kemik üzerindeki anabolik etkisinden dolayı osteosarkom riski vurgulanmıştır. Buna karşın, yapılan klinik araştırmalarda böyle bir durum bildirilmemiştir. Literatürde, yeni bir ajan olan teriparatid ile ilgili az sayıda vaka mevcuttur. Bu ilacın uzun dönem etkilerini belirleyebilmek için bu konuda daha çok prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Çenenin bifosfonat ilişkili osteonekrozu; osteoporoz; paratiroid hormonu; teriparatid

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN: Keskinrüzgar A, Yanık S, Aras MH, Çetiner S. Teriparatid [paratiroid hormon (1-34)] ve diş hekimliği. *Acta Odontol Turc* 2015;32(3):165-70.

YAYIN HAKKI: © 2015 Keskinrüzgar ve ark. Bu eserin yayın hakkı [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) ile ruhsatlandırılmıştır. Kısıtsız kullanım, dağıtım ve her türlü ortamda çoğaltım, yazarlar ve kaynağın belirtilmesi kaydıyla serbesttir.

[Abstract in English is at the end of the manuscript]

Makale gönderiliş tarihi: 22 Kasım .2013; Yayına kabul tarihi: 20 Şubat 2014
*İletişim: Aydın Keskinrüzgar, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Atatürk Bulvarı, 02200, Merkez, Adıyaman, Türkiye; e-posta: aydink.ruzgar@gmail.com

Giriş

Teriparatid kemik yapımını ve kemik yoğunluğunu arttırmak, aynı zamanda kemik fraktürlerini azaltmak için paratiroid hormonundan (PTH) elde edilmiştir.¹ İnsan paratiroid hormonu (PTH 1-84) 84 amino asit bulunan zincirden oluşmaktadır. Teriparatid 2002 yılında Eli Lilly (Indianapolis, IN, ABD) tarafından geliştirilen, PTH'nin ilk 34 amino asitinden (PTH 1-34) oluşan bir rekombinant insan proteinidir. Bu ajan, *Escherichia coli* türünden DNA rekombinant teknolojiyle üretilmiştir.²

PTH'nin ana görevi kemikte kalsiyum ve fosfat metabolizmasını düzenlemektir. Bu hormon osteoklastları uyarak kemik yapım mekanizmasını harekete geçirir ve bu uyarılma ile kemik yıkımı başlarken, diğer taraftan ise osteoblastik aktivite başlar. Bunun sonucu yeni kemik yapımı gerçekleşir. PTH'nin sürekli uyarılması ise ileri derecede kemik yıkımına sebep olup, bu yüzden aralıklı PTH salınımı ile kemik yapımı kontrol edilir.³

Dolaşımdaki serum kalsiyum düzeylerindeki herhangi bir azalma reseptörler aracılığıyla paratiroid bezini uyarır ve PTH salınımını artırır. PTH osteoklastik aktiviteyi uyarır, renal tübüllerde kalsiyum geri emilimini artırır, bu durum aynı zamanda renal fosfat kaybına da neden olur.⁴ Dolaylı yoldan ise 1-alfa-hidroksilaz enziminin uyarılmasıyla 1.25 dihidroksi vitamin D artışını sağlayıp bağırsakta kalsiyum ve fosfat emilimini artırır.⁵ Tüm bu etkiler PTH'nin kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinden sorumlu olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Teriparatidin genel metabolizmasının ve atılımının tamamen açıklanamamasına karşın, PTH'nin periferik metabolizması karaciğerde spesifik olmayan enzimatik mekanizma ile gerçekleştiği ve bunu takiben atılımı ise böbrekler aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Teriparatid subkutan enjeksiyon ile daha yaygın absorbe edilir ve biyoyararlanım yaklaşık %95'tir.³ Enjeksiyondan sonra serumdaki en yüksek konsantrasyon değerine otuzuncu dakikalarda ulaşır.⁶ Teriparatidin yarılma ömrü yaklaşık 1 saat olup yaklaşık 3 saat sonra konsantrasyonunda önemli azalmalar olur.⁷ Teriparatid uygulandıktan sonra serum kalsiyum seviyesi ise yaklaşık 2 saat sonra artmaya başlar, altıncı saatten sonra seviye azalır, en düşük seviyeler ise 16-24. saatlerde.⁸

Teriparatid, son zamanlarda osteoporoz tedavisinde antirezorptif bir ajan olarak kullanılmaktadır. Ayrıca teriparatidin bifosfonatla ilişkili osteonekroz vakalarında kullanılması ile ilgili birkaç vakanın ve laboratuvar çalışmalarının bulunduğu bildirilmiştir.^{9,10} Bu derlemenin amacı teriparatidin klinik kullanım alanları, biyokimyasal etkileri, dozu ve ilaç etkileşimleri ve yan etkileri hakkında güncel bilgileri gözden geçirmektedir.

Klinik kullanım alanları

Osteoporoz tedavisindeki kullanımı

Osteoporoz, kemik kitlesinin kaybı ve frajilite ile karakterizedir. Osteoporoz patogeneğinde, yeni kemik oluşumunda başarısızlık olduğu bilinmektedir. Osteoporoz hastalarında kemik yoğunluğunun ve kalitesinin azalmasından dolayı minimal travmalar sonucu veya spontan oluşan kırıklar meydana gelmektedir. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların amacı kemik mineral dansitesini (KMD) arttırarak kemiği daha dirençli hale getirmektir. Antirezorptif olarak kullanılan bu ilaçlar genellikle kalsiyum, östrojen, bifosfonat ve kalsitonindir.⁹

Teriparatid, son zamanlarda dünyada ve ülkemizde osteoporoz tedavisinde yer alan antirezorptif bir ajan olarak kullanılmaktadır.¹¹ Osteoporoz tedavisinde kullanılan antirezorptif ajanlar ile teriparatid bazı araştırmacılar tarafından karşılaştırılmıştır. Body ve ark.¹² menopoz sonrası osteoporoz teşhisi olan kadınlarda bir bifosfonat olan alendronatın ve teriparatidin etkisini vertebral olmayan fraktür sıklığında karşılaştırmıştır. Osteoporozlu kadınlara subkutan enjeksiyon yoluyla günlük olarak 40 µg teriparatid veya ağızdan 10 mg alendronat verilmiştir. Tedavi sonrasında lumbar spinalarda KMD oranlarındaki artış, teriparatid kullananlarda %12.2 ve alendronat kullananlarda %5.6 olarak belirtilmiştir. Ayrıca teriparatidin femoral boyun bölgesinde KMD'yi arttırmakla birlikte genel vücut KMD'sinde de alendronattan daha üstün olduğu vurgulanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada vertebral olmayan fraktür oluşma riski teriparatid kullananlarda alendronat kullananlardan daha düşük bulunmuştur.

Horwitz ve ark.¹³ 3 ay boyunca yüksek dozda kullanılan PTH'yi (günlük olarak subkutan uygulanan 40 µg teriparatid) güçlü bir anabolik ajan olarak gözlemlemiş ve bu ilacın lumbar spinaların KMD'sinde %4.7'lik bir artış gösterdiğini belirtmiştir. Ayrıca yüksek dozda kullanılmasına rağmen rahat tolere edilebilen bir ilaç olduğu vurgulanmıştır.

Kurland ve ark.¹⁴ osteoporozlu erkeklerde PTH'nin iskelet sistemi tamirinde güçlü bir etken olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu ilacın lumbar spinalarda ve kalça eklemesinde KMD'yi yükselttiği ve aynı zamanda anabolik etkisinin olduğu vurgulanmıştır.

Neer ve ark.⁸ osteoporozun tedavisinde subkutan olarak 20 veya 40 µg dozlarda uygulanan PTH'nin vertebral ve vertebral olmayan kırık riskini azalttığını, vertebral, femoral ve total vücut KMD'lerini arttırdığını ve bu ilacın rahat tolere edildiğini bildirmişlerdir.

Rittmaster ve ark.¹⁵ tarafından bir yıl boyunca subkutan olarak uygulanan PTH (50 µg, 75 µg ve 100 µg) ve alendronatı birlikte kullanan osteoporozlu hastalarda, vertebralarda KMD'nin artışının yalnız başına yapılan alendronat veya östrojen tedavisinden daha önemli düzeyde olduğu vurgulanmıştır. Bu durumda da PTH'nin kombine edilmesinin vertebral osteoporozlu hastalarda KMD'ye olumlu katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Finkelstein ve ark.¹⁶ tarafından kadınlardan oluşan bir hasta grubuna intranazal olarak nafarelin (gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH); analog nafarelin asetat) diğer gruba ise günlük olarak 40 µg PTH (1-34) ve nafarelin birlikte verilmiştir. Sadece nafarelin alanlarda anterior-posterior spinalarda, lateral spinalarda, femoral boyunda, trokanterde ve total vücutta KMD değerleri kontrol verileri ile karşılaştırıldığında sırasıyla %4.9, %4.9, %4.7, %4.3 ve %2.0 daha az bulunmuştur. Kombine edilen grupta ise KMD'de azalmanın aksine anterior-posterior spinalarda %2.1 ve lateral spinalarda %7.5 artış olmuştur. Ayrıca kombine grupta şiddetli östrojen eksikliğine rağmen femoral, trokanter ve total vücutta KMD değerleri korunmuştur.

Yapılan bu araştırmalara göre osteoporoz tedavisinde kullanılan teriparatid genellikle günlük olarak 20 µg ve 40 µg dozlarda subkutan olarak uygulanmıştır. Tedavi süresi de yaklaşık olarak 6-24 ay sürmektedir. Teriparatid diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında ise KMD'yi daha etkin şekilde arttırdığı belirtilmiştir. Teriparatidin maliyet açısından diğer antirezorptif ajanlara göre yaklaşık sekiz kat daha pahalı bir tedavi şekli olduğu belirtilmiştir.³ Bu nedenle osteoporozlu hastalar teriparatid kullanımına göre daha ucuz ilaçları tercih edebilmektedir.

Sonuç olarak osteoporozlu hastalarda teriparatidin, diğer tedaviler ile karşılaştırıldığında KMD ve kemik sağlamlığını daha etkin şekilde arttırdığı, ayrıca kemik tamirine de yardımcı olduğu belirtilmiştir.

Bifosfonat ile ilişkili osteonekroz tedavisinde kullanımı

Bifosfonat metastatik kanserlerde, osteoporoz ve Paget hastalığında kullanılan bir ilaç türüdür.¹⁷ Bifosfonat kullanan hastalarda osteonekroz oluşumu ciddi bir komplikasyon olarak rapor edilmiş olup ilk vaka 2003 yılında Marx tarafından bildirilmiştir.¹⁸ Son dönemlerde ise bifosfonat kullanımına bağlı ortaya çıkan osteonekroz görülme insidansı giderek artmaktadır. Bu osteonekroz alanları zaman zaman iliak kemik, femur başı gibi blgerelerde çok nadiren de olsa ortaya ıkırsa bile en sık g-

rüldüğü bölge çenelerdir. Bu durumun ortaya çıkmasında kemik yapım ve yıkım olaylarının düşük olması, kan akımının azalması, kemik hücrelerinin nekrozu ve apoptozis gibi çeşitli mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Hücresel düzeyde osteoklastları inaktive ederek kemik yıkımını engellediği ve bunun sonucu osteoblastların da kemik yapımını durdurarak kemik yapım-yıkım mekanizmasının bozulduğu savunulmuştur.¹⁹ Ayrıca periodontal enfeksiyon ve protez irritasyonunu bile içeren travmanın osteonekroz meydana gelme riskini arttırmasına rağmen spontan olarak da gelişebileceği belirtilmiştir.²⁰

Bifosfonat ile ilişkili osteonekroz tedavisinde birçok tedavi şekli uygulanmıştır. Bunların antibiyotikler, analjezikler, iyi bir oral hijyen, ağız gargaraları ve yüzeysel debridman temizlikleri gibi konservatif yaklaşımlar olmasına karşın bu tedavi şekillerinde ideal bir başarı sağlanamayabilmektedir.²¹⁻²³

Cerrahi olarak rezeksiyon, sert ve yumuşak doku greftleri ile rekonstrüksiyon yapılmasına rağmen osteonekroz alanlarının daha fazla şiddetlendiği rapor edilmiştir.²⁴ Bazı araştırmacılar hiperbarik oksijen tedavisinin (HPO) başarılı olduğunu belirtmelerine rağmen bazı araştırmacılar ise HPO'nun başarı sağlamadığını belirtmiştir.²⁵⁻²⁸

Teriparatidin, bifosfonatın aksine osteoklastların aktivasyonunu bozmadan kemik yapım-yıkım olaylarını sağlayarak sağlıklı kemik oluşumuna katkısı olacağını düşünülmektedir. Ayrıca bu ilaç, osteoporoz hastalarında kemik yapımındaki olumlu etkilerinden dolayı da bazı araştırmacılar tarafından bifosfonat ile ilişkili osteonekroz vakalarında kullanılmıştır.⁹

Ma ve ark.²⁹ yaptığı bir çalışmada overektomi yapılmış ratlarda alendronat uygulanmış ve sonrasında tibialarında kemik yapımının baskılandığı belirtilmiştir. Bu çalışmadaki ratlara 2 aylık teriparatid (30 µg/kg) uygulaması sonrasında tibialarındaki kemik yapımının arttığı belirtilmiştir.

Cheung ve ark.³⁰ geçmişte kalça kırığı hikayesi nedeniyle haftalık 70 mg alendronat, günlük olarak kalsiyum karbonat (1500 mg) ve kolekalsiferol (25 µg) alan bir hastada, diş çekimi sonrasında sol alt çene bölgesinde osteonekroz oluştuğunu tespit etmiştir. Bifosfonat ile ilişkili olan bu osteonekroz vakasında hastadan onam formu alarak hastaya subkutan olarak teriparatid (günlük 20 µg) uygulanmış ve 8. hafta sonunda osteonekroz alanın tamamen iyileştiğini klinik olarak gözlemlemiştir.

Arthur ve ark.³¹ hikayesinde zoledronik asit kullanan 56 yaşında kadın bir hastanın sağ alt çenesinde oluşan osteonekroza karşı birçok tedavi yöntemine rağmen olumlu bir sonuç alamamıştır. Son olarak 18 aylık teriparatid (subkutan olarak günlük 20 µg) tedavisine başlanmış ve bu tedavinin üçüncü ayında alt çenedeki

nekroz alanlar iyileşmeye ve şikayetler gerilemeye başlamıştır. Onsekizinci ayın sonunda osteonekrozun tamamen iyileştiği bildirilmektedir.

Harper ve ark.³² alendronat kullanımı ile ilişkili sol alt çene myleoid bölgede oluşan osteonekroz vakasında 2 yıl teriparatid (subkutan olarak günlük 20 µg) tedavisi uygulamıştır. Onuncu ayda oral mukozanın sağlıklı hale geldiği ve panoramik görüntüde kemik oluşumu belirtilmiştir.

Lee ve ark.¹⁹ 78 yaşında alendronat ile ilişkili alt çenede lokalize olmuş osteonekroz vakasında antibiyotik, antibakteriyal ağız gargarası verilmiş ve minör cerrahi ile debridman yapmıştır. Bundan sonra hastaya günlük olarak 20 µg teriparatid (subkutan enjeksiyon) 7 ay boyunca uygulanmıştır. Teriparatid uygulanmasının 4. haftasında ağız mukozasının iyileştiği ve ağrıların azaldığı belirtilmiştir. Altıncı ayda ise kemik rejenerasyonunun olduğu belirlenmiştir.

Bashutski ve ark.³³ yaptığı bir klinik çalışmada şiddetli periodontal hastalığı bulunan 40 hasta iki gruba ayrılarak, birinci gruptaki 20 hastaya 6 hafta boyunca günlük 20 µg teriparatid (subkutan enjeksiyon) ve bunun yanında 1000 mg kalsiyum ve 800 IU kolekalsiferol verilmiştir. İkinci gruptaki 20 hasta plasebo grubu olarak ayarlanmış ve bu gruptaki hastalar da kalsiyum ve vitamin D almıştır. Her iki gruptaki hastalara periodontal cerrahi ile debridman yapıldıktan 12 ay sonra periodontal kemikteki iyileşme radyografik olarak incelenmiştir. Periodontal kemik seviyesinde teriparatid ile tedavi edilen grupta %29 artış, plasebo grubunda ise %3 artış tespit edilmiştir. Ayrıca klinik olarak da teriparatid kullananlarda periodontal cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman seviyesinde artış belirlenmiştir. Bu durumda da teriparatidin periodontal kemik defektlerinde yeni kemik oluşumuna katkısının olduğu vurgulanmıştır. Bifosfonat kullanan hastalarda çene kemiklerinin dişler aracılığıyla ağız ortamına doğrudan açılması nedeniyle osteonekroz oluşmasına zemin hazırladığı belirtilmiştir. Bu hastalarda periodontal hastalıkların eşlik etmesiyle bifosfonatla ilişkili osteonekrozların oluşma riski artmaktadır. Teriparatidin periodontal dokuların sağlıklı kalmasında rol oynadığı yapılan bu çalışmada belirtilmiştir.

Yapılan bu araştırmalara göre bifosfonat ile ilişkili osteonekroz vakalarında teriparatid kullanımı sonrasında osteonekrozun iyileştiği belirtilmiştir. Osteonekroz vakalarında teriparatid kullanımında genellikle günlük olarak 20 µg dozda subkutan olarak uygulanmıştır. Tedavi süresi ise 2 ile 24 ay arasında değişmektedir.

Bifosfonat ile ilişkili osteonekroz vakalarında teriparatid kullanımı çok yeni bir tedavi şekli olmakla birlikte araştırmalar sınırlı sayıda bulunmaktadır. Ayrıca bu tür osteonekroz vakalarında şimdiye kadar herhangi bir tedavi protokolünün oluşmamasından dolayı teriparatid ile ilgili araştırmalar giderek artmaktadır.

Kemikteki biyokimyasal belirteçler üzerine etkileri

Teriparatidin kemik yapımında ve yıkımında biyokimyasal belirteçler üzerine etkileri tam açıklanamamıştır. Kemik yapımından sorumlu belirteçler; kemik serum alkalin fosfataz (BSAP; kemik serum alkalin fosfataz), osteokalsin (OC; osteokalsin), karboksiterminal propeptid tip 1 prokollajen (P1CP) ve amino terminal ekstensiyon peptid prokollajen tip 1 (P1NP) olarak rapor edilmiştir. Kemik rezorpsiyonundan sorumlu belirteçler ise üriner deoksipiridinolin kreatinin oranı (DPD), üriner tip 1 kollajen ile çapraz bağlı C-telopeptid kreatinin oranı (CTX) ve üriner tip 1 kollajene çapraz bağlı N-telopeptid (NTX) olarak belirtilmiştir (Tablo 1).⁹

Miyauchi ve ark.³⁴ yaptığı bir çalışmada, teriparatidin osteoporozlu kadınlarda kemik belirteçleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada 3 ayrı teriparatid dozu (10 µg, 20 µg ve 40 µg) uygulanmıştır. Her üç doz tedavide dördüncü hafta P1CP seviyesi en yüksek değerlere ulaştığı belirtilmiştir. Altıncı ayda bu değerlerin 10 µg verilen grupta başlangıç değerlerinin altına düştüğü, 20 µg verilen grupta başlangıç değerlerine benzer olduğu ve 40 µg verilen grupta ise başlangıç değerlerinin üzerinde olduğu belirtilmiştir. P1NP seviyesi dördüncü haftada 3 grupta da en yüksek değerlerde ölçülmüştür. Altıncı ayda bu değerlerin 10 µg verilen grupta başlangıç değerlerine benzer olduğu, 20 ve 40 µg verilen gruplarda ise başlangıç değerlerinin üzerinde olduğu belirtilmiştir. BSAP seviyesinin ise altıncı ayda 20 ve 40 µg verilen gruplarda başlangıç değerlerinin üzerindedir. Üriner CTX seviyesi 40 µg verilen grupta üçüncü ayda en yüksek değerlere ulaştığı, altıncı ayda da başlangıca göre yüksek değerlerde olduğu, 20 µg verilen grupta ise en yüksek değerlere altıncı ayda ulaşıldığı bildirilmiştir.

Sethi ve ark.³⁵ tarafından osteoporozlu hastalarda teriparatidin plaseboya göre kemik yapım belirteçlerinden BSAP ve OC'yi yükselttiği, kemik yıkım belirteçlerinden ise sadece üriner DPD'yi yükselttiği rapor edilmiştir.

Body ve ark.¹² teriparatid veya alendronat tedavisi gören osteoporozlu kadınlarda, teriparatid tedavisi alanlarda üriner NTX değerlerinin daha yüksek olduğunu, alendronat alanlarda ise kemik yapımının (serum BSAP) ve yıkımının (üriner NTX) baskılandığı belirtilmiştir. Anastasilakis ve ark.³⁶ risedronat tedavisi alanlarda te-

riparatid alanlara göre serum P1NP, CTX ve total ALP değerlerinin önemli ölçüde azaldığını vurgulamaktadır.

Bu araştırmalara göre teriparatidin kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin seviyesini arttırdığı anlaşılmaktadır. Bu etki de kemik tamir olayını harekete geçirecek yeni kemik oluşumunu sağlamaktadır.

Doz ve ilaç etkileşimi

Teriparatidin tavsiye edilen dozu subkutan yolla günlük 20 µg'dir. Kullanım süresi 2 yılı aşmamalıdır. Teriparatidin 750 µg/3 ml enjeksiyonluk solüsyon içeren kullanıma hazır kalem şeklinde pazarlanmakta olup bu enjeksiyon 28 gün süresince kullanılır. İlacın güvenilirliği ve etkinliği ile ilgili uzun dönem çalışma bulunmamaktadır.³

Okimoto ve ark.³⁷ haftalık enjeksiyon yapılan PTH'nin hem kortikal hemde trabeküler kemiğin yapımını uyardığını, kemik yapısında ve kemik iliğinde olumlu etkileri olduğunu rapor etmişlerdir. Kneissel ve ark.³⁸ uzun dönem aralıklı olarak yapılan PTH tedavisinin sağlıklı yeni kemik oluşumunu sağladığını göstermiş olup bu iki araştırmacı günlük PTH kullanımı yerine aralıklı kullanımı tercih etmiştir.

Sağlıklı 20 insanda 25 mg hidroklorotiazid ve 40 µg teriparatid kullanılan bir araştırmada bu iki ilacın etkileşiminde serum kalsiyum seviyesinde önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir. Üriner kalsiyum atılımının ise 24 saat sonunda önemsiz miktarda olduğu görülmüştür.¹

Yapılan diğer bir araştırmada ise 9 sağlıklı insana ve 17 böbrek yetersizliği olan hastaya uygulanan i.v. furosemid (20-100 mg) ile 40 µg teriparatidin etkileşiminde serum kalsiyum seviyesinde %2 lik bir yükselme olmuştur. Ayrıca 24 saat boyunca üriner kalsiyum değerinde klinik olarak önemli bir değişiklik bildirilmemiştir.¹

Günlük olarak diğoksın alan 15 sağlıklı insana tek doz teriparatid uygulanmış ve sistolik zaman aralığında bir değişim olmadığı belirtilmiştir. Teriparatidin nadir de olsa dijital toksisitesi olan hastalarda hiperkalsemiye neden olduğu araştırmacılar tarafından savunulmuştur. Bu durumda da teriparatid geçici olarak serum kalsiyum seviyesini yükselttiği için; dijital grubu kalp ilacı alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.³

Teriparatidin diğer ilaçlarla etkileşimi ilgili ciddi bir rapor belirtilmemesine rağmen yeni bu ilacın güvenilirliği ve ilaç etkileşimleri ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Tablo 1. Kemik yapım ve yıkım belirteçleri

Kemik yapımından sorumlu belirteçler	Kemik yıkımından sorumlu belirteçler
Kemik serum alkalin fosfataz (BSAP)	Üriner deoksipiridinolin kreatinin oranı (DPD)
Osteokalsin (OC)	Üriner tip 1 kollajen ile çapraz bağlı C-telopeptid kreatinin oranı (CTX)
Karboksiterminal propeptid tip 1 prokollajen (P1CP)	Üriner tip 1 kollajene çapraz bağlı N-telopeptid (NTX)
Amino terminal ekstensiyon peptid prokollajen (P1NP)	

Yan etkileri

Teriparatidin yan etkileri tam belirlenmemekle birlikte baş ve boyun ağrısı, halsizlik, senkop, bulantı, kabızlık, baş dönmesi, depresyon, uykusuzluk, hipertansiyon, anjina pektoris, hiperürisemi ve hiperkalsemidir. Kullanılan doz yükseldikçe yan etkilerin ortaya çıkma riskinin artabileceği belirtilmiştir.⁹

Teriparatidin üzerinde durulması gereken en önemli yan etkisi osteosarkom riskidir. Yapılan deneysel çalışmalarda, ratlarda osteosarkom insidansını arttırdığı belirtilerek, ilacın bu etkisi FDA (Food and Drug Administration) tarafından vurgulanmaktadır. Bu ilacın insanlarda osteosarkom riskini arttırdığı belirsizliğini korurken, hastaların yararına olacağı durumlarda reçete edilmesine gereksinim duyulduğu belirtilmiştir. Ancak Paget hastalığında, herhangi bir sebeple osteosarkom riski taşıyan ve daha önceden radyoterapi gören hastalarda, açıklanamayan nedenlerle kemikte alkalin fosfatın (ALP) yükselmesi ve epifizin açık olması durumunda reçete edilmemelidir.³ Teriparatid kemik yapım yıkım olaylarını arttırdığı için kemiği ilgilendiren metastatik vakalarda da kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir.¹⁹ Bazı araştırmacılara göre ise gebelik, şiddetli böbrek ve karaciğer hastalıklarında reçete edilmemelidir.^{39,40}

Neer ve ark.⁸ yaptıkları bir klinik çalışmada teriparatidi 20 µg ve 40 µg subkutan olarak vermişlerdir. Bu çalışmada 1637 hastanın 94'ünde yan etkiler görüldüğü belirtilmiş; bu hastalarda bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi ve bacak krampları bildirilmiştir. Araştırmacılar yüksek dozdaki teriparatid (40 µg) alınması sonucu PTH'ye karşı antikor sirkülasyonunda artış belirtmiştir; fakat bu artış sonucu herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir.

Body ve ark.¹² çalışmalarına göre alendronat alan hastaların %19.2'sinde; teriparatid alan hastaların %5.5'inde baş ağrıları rapor edilmiştir. Ayrıca teriparatid kullanımı sonucu 6 hastada bacak krampları rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, bir hastada ise teriparatidin enjeksiyonundan sonra serum kalsiyum seviyesi çok yükseldiği için ilacın kesildiği belirtilmiştir. Fakat diğer hastalarda da serum kalsiyum seviyesinin yükselmesi sonucu herhangi bir semptom görülmediği belirtilmiştir.

Miyauchi ve ark.³⁴ yaptığı çalışmada ise teriparatid enjeksiyonundan sonra mide bulantısı, egzama, baş ağrısı, kas spazmı ve ürik asitte artma belirtilmiştir. Bulantı ve baş ağrısının, yaygın olarak yüksek doz teriparatid (40 µg) kullananlarda görüldüğü belirtilmiştir. Sethi ve arkadaşlarının³⁵ yaptığı benzer bir çalışmada ise önemli bir yan etki rapor edilmemiştir.

Yapılan bu çalışmalara göre klinik olarak ciddi bir yan etki rapor edilmemiştir. Ayrıca osteosarkom, teriparatid kullanımında en tehlikeli durum olarak belirtilmesine rağmen yapılan klinik araştırmalarının hiçbirinde osteosarkom vakası rapor edilmemiştir.

SONUÇ

Teriparatid osteoporoz tedavisinde alternatif bir tedavi yöntemi olarak gösterilmesine rağmen henüz güvenilirliği ve etkinliği tartışmalı olup maliyeti yüksek bir tedavi yöntemidir. Literatürde, teriparatidin bifosfonat ile ilişkili osteonekrozda az sayıda vakada kullanılmış olduğu görülmekle beraber, bu ilacın uzun dönem etkilerini belirleyebilmek için bu konuda daha çok prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu çalışmayla ilgili herhangi bir çıkar çatışmalarının bulunmadığını bildirmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Forteo® (teriparatid injection) package insert. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; November 2002.
2. Cosman F. Parathyroid hormone treatment for osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:495-501.
3. Honeywell M, Phillips S, Branch III E, Vo KA, Marks EI, Thompson M. Teriparatid for osteoporosis: a clinical review. *P&T* 2003;28:713-6.
4. Magno AL, Ward BK, Ratajczak T. The calcium-sensing receptor: a molecular perspective. *Endocr Rev* 2011;32:3-30.
5. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;1:S23-30.
6. Suzuki Y, Nagase Y, Iga K, Kawase M, Oka M, Yanai S, *et al.* Prevention of bone loss in ovariectomized rats by pulsatile transdermal iontophoretic administration of human PTH (1-34). *J Pharm Sci* 2002;91:350-61.
7. Cosman F, Shen V, Herrington B, Lindsay R. Response of the parathyroid gland to infusion of human parathyroid hormone-(1-34) [PTH-(1-34)]: demonstration of suppression of endogenous secretion using immunoradiometric intact PTH-(1-84) assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1345-51.
8. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, *et al.* Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
9. Inderjeeth CA, Chan K, Glendenning P. Teriparatid: its use in the treatment of osteoporosis. *Clin Med Insights Ther* 2011;3:67-80.
10. Dayisoylu EH, Şenel FÇ, Üngör C, Tosun E, Çankaya M, Ersöz S, *et al.* The effects of adjunctive parathyroid hormone injection on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an animal study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;42:1475-80.
11. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 1. Baskı. İstanbul: Özgün Ofset Tic. Ltd. Şti; 2012.
12. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, *et al.* A randomized, double-blind trial to compare the efficacy of teriparatid [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4528-35.
13. Horwitz MJ, Tedesco MB, Gundberg C, Garcia-Ocana A, Stewart AF. Short-term, high-dose parathyroid hormone-related protein as a skeletal anabolic agent for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:569-75.
14. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3069-76.
15. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger M, Hanley DA, Hodsmann AB, Kendler DL, *et al.* Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2129-34.

16. Finkelstein JS, Klibanski A, Arnold AL, Toth TL, Hornstein MD, Neer RM. Prevention of estrogen deficiency related bone loss with human parathyroid hormone (1-34): a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1067-73.
17. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008;19:733-59.
18. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
19. Lee JJ, Cheng SJ, Jeng JH, Chiang CP, Lau HP, Kok SH. Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive therapy. *Head Neck* 2011;33:1366-71.
20. Biasotto M, Chianussi S, Zacchigna S, Moimas S, Dore F, Pozzato G, *et al.* A novel animal model to study non-spontaneous bisphosphonates osteonecrosis of jaw. *J Oral Pathol Med* 2010;39:390-6.
21. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007;29:1548-58.
22. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, *et al.* Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008;42:841-7.
23. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, *et al.*; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:2-12.
24. Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowsdale R, *et al.* Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. *Laryngoscope* 2006;116:115-20.
25. Shimura K, Shimazaki C, Taniguchi K, Akamatsu S, Okamoto M, Uchida R, *et al.* Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma. *Int J Hematol* 2006;84:343-5.
26. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, *et al.* Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:1321-7.
27. Nastro E, Musolino C, Allegra A, Oteri G, Cicciù M, Alonci A, *et al.* Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast cancer. *Acta Haematol* 2007;117:181-7.
28. O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, *et al.* Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1363-72.
29. Ma YL, Bryant HU, Zeng Q, Schmidt A, Hoover J, Cole HW, *et al.* New bone formation with e (human parathyroid hormone-(1-34)) is not retarded by long-term pretreatment with alendronate, estrogen, or raloxifene in ovariectomized rats. *Endocrinology* 2008;144:2008-15.
30. Cheung A, Seeman E. Teriparatid therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med* 2010;363:2473-4.
31. Lau AN, Adachi JD. Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatid [recombinant human PTH-(1-34)] therapy. *J Rheumatol* 2009;36:1835-7.
32. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH (1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:573-80.
33. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, Benavides E, Maitra S, Braun TM, *et al.* Teriparatid and osseous regeneration in the oral cavity. *N Engl J Med* 2010;363:2396-405.
34. Miyauchi A, Matsumoto T, Shigeta H, Tsujimoto M, Thiebaud D, Nakamura T. Effect of teriparatid on bone mineral density and biochemical markers in Japanese women with postmenopausal osteoporosis: a 6 month dose response study. *J Bone Miner Metab* 2008;26:624-34.

35. Sethi BK, Chadha M, Modi KD, Kumar KM, Mehrotra R, Sriram U. Efficacy of teriparatid in increasing bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis—an Indian experience. *J Assoc Physicians India* 2008;56:418-24.
36. Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA, Gerou S, Koukoulis GN, Efstathiadou Z, *et al.* Head-to-head comparison of risedronate vs. teriparatid on bone turnover markers in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised trial. *Int J Clin Pract* 2008;62:919-24.
37. Okimoto N, Tsurukami H, Okazaki, Nishida S, Sakai A, Ohnishi H, *et al.* Effects of a weekly injection of human parathyroid hormone (1-34) and withdrawal on bone mass, strength, and turnover in mature ovariectomized rats. *Bone* 1998;22:523-31.
38. Kneissel M, Boyde A, Gasser JA. Bone tissue and its mineralization in aged estrogen-depleted rats after long-term intermittent treatment with parathyroid hormone (PTH) analog SDZ PTS 893 or human PTH (1-34). *Bone* 2001;28:237-50.
39. Pleiner-Duxneuner J, Zwettler E, Paschalis E, Roschger P, Nell-Duxneuner V, Klaushofer K. Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone and teriparatid. *Calcif Tissue Int* 2009;84:159-70.
40. Girotra M, Rubin MR, Bilezikian JP. The use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7:113-21.

Teriparatid [parathyroid hormone (1-34)] and dentistry

ABSTRACT

Teriparatid is a new synthetic parathyroid hormone recently used with a purpose to improve the thickness and the quality of bone. Parathyroid hormone regulates the metabolism of calcium and phosphate and is responsible for bone formation. Teriparatid is a new antiosteoporosis drug and is known to prevent bone resorption in cases where mineral density is low or the quality of bone is inferior. Unlike other antiresorptive agents it possesses an anabolic effect on bone. In its mechanism of action, when bone resorption starts with osteoclast stimulation, osteoblasts are stimulated at the same time, resulting in the aforementioned anabolic effect. This effect has tempted researchers to use this agent in cases of bisphosphonate related osteonecrosis and periodontal bone defects. Research reveals no serious clinical side effects associated with this agent; however, a risk of osteosarcoma due to its anabolic effect on bone should be considered. Yet, no case of osteosarcoma related to the teriparatid use has been reported so far. In the literature, there exists only few case reports that has used teriparatid. Prospective randomized studies are needed to evaluate the long-term effectiveness of this drug.

KEYWORDS: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw; osteoporosis; parathyroid hormone; teriparatid