DOI: 10.4274/tod.galenos.2022.72324
Turk J Osteoporos 2022;28:153-7

Zoledronik Asit Maruziyetinin Sinir Hücresi Üzerine Etkisinin SH-SY5Y Nöroblastoma Hücrelerinde Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effect of Zoledronic Acid Exposure on Nerve Cell in SH-SY5Y Neuroblastoma Cells

Mehtap Kara

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bifosfonatlar osteoporoz tedavisinde etkin olarak kullanılan ilaçlardır. Zoledronik asit (ZA) osteoporoz tedavisinde kullanılan ve imidazol grubu içeren bifosfonat türü ilaçtır. Osteoporoz tedavisinde kullanılmasının yanı sıra, kanser hücreleri üzerinde anti kanser etkisi olduğu düşünülmekte ve ayrıca etki mekanizması baz alınarak ZA'nın Alzheimer, Huntington gibi sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde de kullanılabileceğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada amaç, ZA'nın SH-SY5Y hücrelerinde sitotoksisite ve oksidatif stres üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Sitotoksisite analizi için SH-SY5Y hücrelerine ZA 25, 50, 100, 200, 400, 600, 800 ve 1000 µM konsantrasyonlarında 24 saat süresince uygulandı ve 3-[4,5-dimetilltiazol-2-yl]-2,5 difenil tetrazolyum bromid (MTT) testi ile sitotoksisite değerlendirmesi yapıldı. Oksidatif stres analizi için total oksidan statü (TOS) ve total antioksidan statü (TAS) ELİZA testleri uygulandı. Oksidatif stres indeksi (OSI) hesaplandı.

Bulgular: ZA'nın IC50 değeri 615,996 µM ve IC30 değeri 466,275 µM olarak hesaplandı. TAS, TOS ve OSI değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

Sonuç: ZA maruziyeti SH-SY5Y hücrelerinde oksidatif stresi indüklememektedir ve sitotoksisik konsantrasyonları yüksek değerler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle sinir sistemi hastalıklarında hücrelere zarar vermeden etkin bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir, ancak detaylı moleküler mekanizmaların değerlendirildiği *in vivo* çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Zoledronic asit, SH-SY5Y hücreleri, oksidatif stres, MTT

Abstract

Objective: Bisphosphonates are drugs that are effectively used for treating osteoporosis. Zoledronic acid (ZA) is a bisphosphonate type drug containing the imidazole group, used for treating osteoporosis. In addition to its use for treating osteoporosis, it is thought to have an anticancer effect on cancer cells, and studies have shown that ZA can also be used for treating nervous system diseases such as Alzheimer's and Huntington's, based on its mechanism of action. Aim this study was to investigate the effect of ZA on cytotoxicity and oxidative stress in SH-SY5Y cells.

Materials and Methods: For cytotoxicity analysis, ZA 25, 50, 100, 200, 400, 600, 800 and 1000 µM concentrations were exposed to SH-SY5Y cells for 24 h and cytotoxicity assessment was performed using 3-[4.5-dimethylthiazol-2-yl]-2.5 diphenyl tetrazolium bromide (MTT) test. Total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS) ELISA tests were applied to oxidative stress analysis. The oxidative stress index (OSI) was calculated.

Results: The IC50 value of ZA was calculated as 615.996 µM and the IC30 value was calculated as 466.275 µM. No statistically significant difference was observed between the groups in terms of TAS, TOS and OSI values.

Conclusion: ZA exposure did not induce oxidative stress in SH-SY5Y cells and its cytotoxic concentrations appear as high values. For this reason, it can be considered an effective treatment option in nervous system diseases without damaging the cells. However, *in vivo* studies that evaluate detailed molecular mechanisms are required.

Keywords: Zoledronic acid, SH-SY5Y cells, oxidative stress, MTT

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Mehtap Kara, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 507 349 24 78 **E-posta:** matost@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-7764-5593
Geliş Tarihi/Received: 27.12.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.02.2022

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Osteoporoz Derneği /Türk Osteoporoz Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Osteoporoz kemik kütlesinin azalması ile karakterize bir hastalıktır. Osteoporozun tedavisinde genellikle iki yaklaşım uygulanır; ilki kemik yıkımın önleyici tedavi seçenekleri, ikincisi ise anabolizan etki gösteren ilaçların kullanılmasıdır. Bifosfonatlar iyi tolere edildikleri düşünüldüğünden yaygın olarak osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadırlar (1). Bifosfonatların çoğu, kırıkları önlemek amaçlı oral olarak uygulanan ilaçlardır. Oral uygulama zorluğu bulunan hastalarda intravenöz uygulama avantajlı bir seçenektir (2). Bifosfonatlar kemik yıkımını osteoklast hücrelerini inhibe ederek önlerler ve kemik yapısını korurlar. Bifosfonatlar kalsiyum hidroksifosfat çözünmesini inhibe eder ve osteolizisi engellerler. Bifosfonatlar vücutta uzun yarı ömüre sahiptirler. Bifosfonatların genel gözlenen yan etkileri ateş, bulantı, kusma, kalsiyum magnezyum gibi elektrolit dengesizlikleri, göz semptomları, böbrek yetmezliği ve çene kemik nekrozudur (1-4). Zoledronik asit (ZA), alendronat ve rizedronat ile birlikte üçüncü nesil bifosfonatlardandır. Bu ilaçlar kemik yıkımını azaltmak için kemik döngüsünü yavaşlatırlar (3). ZA, primer, sekonder ve hafif osteoporoz durumlarında kullanılmaktadır. Uzun yarı ömre sahip olduğu için yılda bir kez kullanım imkanı bulunmaktadır. ZA tedavisi ile kemik kırılmaları, özellikle de omurga kemiklerinde kırılmaların dramatik şekilde azaldığı bildirilmiştir (5). ZA, tersiyer nitrojen içeren bifosfonattır ve postmenopozal osteoporoza yönelik kullanılmaktadır. Ayrıca ZA malign ilişkili hiperkalsemi ve multipl myeloma gibi metastatik kemik hastalıklarının tedavisinde de kullanılmaktadır. ZA, postmenopozal osteoporoz için önerilen yılda bir kez 5 mg dozuna kıyasla, onkolojiyle ilişkili osteoporoz için daha yüksek dozlarda kullanımı önerilmektedir (2,6).

ZA, intravenöz uygulamadan sonra mineralize kemiklere yüksek afinite gösterir, hızlıca kemikte yüksek döngünün bulunduğu alanlarda birikir. Kemik hücrelerine endositoz ile alındığı düşünülmektedir. Kemik rezopsiyonunu farnesil pirofosfat sentazı inhibe ederek ve protein prenilasyonunu önleyerek inhibe etmektedir. ZA, hidroksiapatitlere diğer bifosfonat grubu ilaçlardan daha yüksek bir afinite ile bağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda ZA'nın farmakokinetik özellikleri detaylandırılmıştır. İntravenöz uygulamadan sonra hızlıca kandan kemiklere geçişi olur ve plazma miktarı hızlıca azalır. ZA, sitokrom P450 enzimleri ile metabolize olmaz ve doğrudan idrar ile atılır. ZA'nın çalışmalarda genellikle iyi tolere edildiği bildirilmiştir. İnfüzyon sonrası en yaygın gözlenen advers etkiler ateş yükselmesi (preksi), miyalji, influenza benzeri semptomlar ve artralji olarak bildirilmiştir. Daha az sıklıkta da göz enflamasyonu, bulantı, kusma gibi gastraintestinal sistem semptomları ve baş ağrısı bildirilmiş. Renal yetmezlik ve serumda kreatinin artışı diğer advers etkileri arasındadır. Ayrıca çene kemiğinde nekroza da neden olduğu bildirilmiştir (5,7).

Literatürde ZA'nın sinir sistemi veya sinir hücreleri üzerine etkisini bildiren çalışmalar kısıtlıdır (8-10). ZA kullanımında retrobulbar optik nöropati gelişimine yönelik vaka raporu literatürde yer almaktadır (11). Ancak yeni tedavi yaklaşımlarında bifosfonatların çeşitli nörolojik hastalıkların tedavisinde de kullanılabileceği gündeme gelmektedir. Yapılan preklinik çalışmalarda nitrojen içeren bifosfonatların, beyinde kalsifikasyon ile ilişkili olan Alzheimer, Huntington gibi hastalıklarda mevalonat yolağını hedefleyerek tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir. Bu ilaçlar izoprenoid sentezinin inhibisyonunda rol alabilmekle birlikte bunların, çeşitli nörolojik bozuklukların ayırt edici özelliği olan bilişsel işlevlerin bozulması için kritik faktörler olarak kabul edilen beyindeki asetil kolinesteraz enzimini ve kolesterol sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bifosfonatların merkezi sinir sistemi üzerine ve görev alan moleküler yolaklar üzerine etkilerine yönelik bilgiler kısıtlıdır (12).

Bu çalışmada amaç, osteoporoz tedavisinde kullanılan ZA'nın sinir hücrelerinde sitotoksisitesinin ve oksidatif strese yönelik etkisinin total oksidan statü (TOS) ve total antioksidan statü (TAS) analizleri ile belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Kimyasallar

ZA, (toz şeklinde) Centurion Pharma (İstanbul, Türkiye) firması tarafından hediye edildi. Total Oksidan Statüs Kit ve Total Antioksidan Statüs Kitleri Elabscience Biotechnology Co., Ltd (Houston, Texas, ABD) firmasından alındı. 3-(4,5-dimetilltiazol-2-yl)-2,5 difenil tetrazolyum bromid (MTT) ve dimetisüfoksit (DMSO) Merck (Münih, Almanya) firmasından alındı.

Hücre Kültürü Uygulamaları

SH-SY5Y (CRL2266) nöroblastoma hücreleri Amerikan Tip Kültür Koleksiyonu'ndan (American Type Culture Collection) alındı. Hücrelerin kültürü bu firmanın önerdiği doğrultuda gerçekleştirildi. Hücreler 37 °C ve %5 CO_2 koşullarında kültüre edildi. Kültür medyumu %10 oranında ısı ile inaktive edilmiş fötal sığır serumu ve %1 oranında antibiyotik (100 U/mL penisilin ve 100 µg/mL streptomisin) içeren Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12 besiyeri içerisinde kültüre edildi. Hücreler ko-fluent duruma geldiklerinde 3-4 günde 1 olacak şekilde pasajlandı. Bu çalışmada tüm analizler üç tekrar ve üç ayrı gün olacak şekilde uygulandı.

Sitotoksisite Testi

Sitotoksisite değerlendirmesi için MTT testi uygulandı. ZA maruziyeti uygulanmadan önce SH-SY5Y hücreleri 96 kuyucuklu mikroplakalarda 1×104 hücre/100 µL besiyeri olacak şekilde kültüre edildi ve 24 saat hücrelerin adezyonu için inkübe edildi. Sonrasında hücreler ZA ile muamele edildi. ZA stok çözeltisi 10 mm olarak hazırlandı. MTT testi için 25, 50, 100, 200, 400, 600, 800 ve 1.000 µM konsantrasyonlarında ZA hücrelere uygulandı ve 24 saat 37 °C ve %5 CO_2 koşullarında inkübe edildi. Yirmi dört saat inkübasyon sonrasında 20 µl MTT çözeltisi eklendi ve 3 saat daha inkübe edildi. Sonrasında üst sıvı atılarak DMSO eklendi ve 570 nm'de absorbanslar mikroplaka okuyucu ile (Biotek, Epoch, Vermont, ABD) ölçüldü.

Total Oksidan Statü ve Total Antioksidan Statü Analizleri

MTT testi sonucunda belirlenen yarı maksimum inhibitör konsantrasyon (IC50) değerinden daha düşük ZA konsantrasyonları (400 µM, 200 µM, 100 µM ve 50 µM) TAS ve TOS analizi için 25'lik flasklarda kültüre edilmiş hücrelere 24 saat süresince uygulandı. Maruziyet uygulanan hücreler ve kontrol grubu hücreleri 37 °C ve %5 CO_2 koşullarında inkübe edildi. TAS ve TOS analizi Elabscience Biotechnology Co., Ltd (Houston, Texas, ABD) firmasından alınan ELİZA kitleri ile üretici firmanın talimatlarına göre değerlendirildi. Tripsin-EDTA uygulaması ile kaldırılan hücre süspansiyonları 1.000xg'de (2-8 °C) 20 dakika süresince santrifüj edildi. Süpernatant ile çalışmaya devam edildi. Hem TAS hem de TOS analizleri için 1, 2, 4, 8 ve 16 U/mL standart seriler kit içeriğindeki çözeltiler ile hazırlandı ve çizilen standart eğriye göre deney maruziyet konsantrasyonlarında TAS ve TOS miktarları hesaplandı. TOS seviyeleri, TOS'ye karşı biyotinlenmiş antikorlar ve TAS seviyeleri, TAS'ye karşı biyotinlenmiş antikorların spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlendi. Sonuçlar hem TAS hem de TOS analizleri için U/mL olarak ifade edildi. Daha kesin bir gösterge olarak oksidatif stres indeksi (OSI), TOS'nin TAS'ye oranı olarak hesaplandı (13,14).

İstatistiksel Analiz

Veriler tek yönlü varyans analiz ANOVA ile analiz edildi, ardından post hoc Dunnett testi ve ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. istatistik anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak belirlendi. Tüm analizler Windows için istatistiksel paket SPSS sürüm 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

Uygulanan 25, 50, 100, 200, 400, 600, 800 ve 1.000 µM ZA konsantrasyonlarından yapılan MTT analizi sonucuna göre, SH-SY5Y hücrelerinde ZA'nın IC50 değeri 615.996 µM ve IC30 değeri 466.275 µM olarak hesaplandı. ZA'nın MTT testine göre hücre canlılığı üzerine etkisi Şekil 1'de gösterilmiştir.

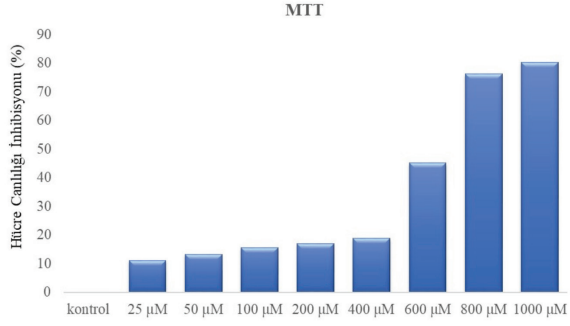
TAS ve TOS analizi için IC30 değeri olan 466.275 µM'den daha düşük konsantrasyonlar (400 µM, 200 µM, 100 µM ve 50 µM) çalışmada kullanıldı. TOS analizine göre uygulanan konsantrasyon arttıkça oksidatif stres artmış görünse de istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. TAS analizi sonuçlarına göre istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. OSI'ya göre de istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05) (Tablo 1, Şekil 2).

Tartışma

Bifosfonatların osteoporoz endikasyonu dışında çeşitli kanserler ve merkezi sinir sistemi hastalıklarında da kullanımı gündemde yer almaktadır (12,15-17). Literatürde, bifosfonatların ve ZA'nın değişik hücre hatlarında sitotoksisite değerlendirmesine yönelik, hedeflenen hücre ve doku grubu ve tedavi stratejisini değerlendirmek amacı ile çok sayıda çalışma yer almaktadır (12,18-20).

Bu çalışmada bifosfonat grubu ilaç olan ZA'nın SH-SY5Y hücrelerindeki sitotoksisite ve oksidatif stres mekanizması üzerine etkisini değerlendirdik. Çalışmamızda MTT testine göre IC50 değeri 615.996 µM olarak hesaplandı. Ayrıca TAS, TOS ve OSI analizine göre ZA'nın SH-SY5Y hücrelerinde 24 saat maruziyeti ile oksidatfi stresi indüklemediği ve hücrelerin antioksidan kapasitesini düşürmediği gözlendi.

Wang ve ark. (21) (2014) HeLa, SiHa, and CaSki servikal kanseri hücrelerinde ZA'nın 5, 50 ve 100 uM uygulamasında her üç hücre hattında da konsantrasyona bağlı olarak hücre canlılığının azaldığını bildirmişlerdir. 100 uM konsantrasyonda ise %60'dan fazla hücre canlılık inhibisyonu her 3 hücre hattında da gözlenmiştir. Singireesu ve ark. (22), 2018 Vero ve MDCK



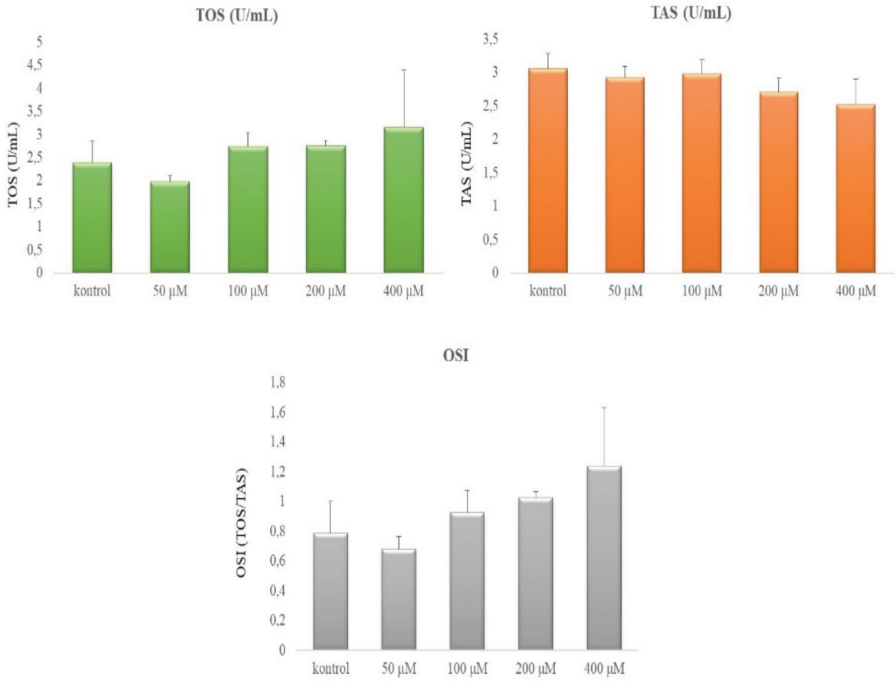
Şekil 1. MTT analizine göre 25, 50, 100, 200, 400, 600, 800 ve 1.000 µM ZA konsantrasyonlarının SH-SY5Y hücreleri üzerinde % inhibisyon değerleri

MTT: Difenil tetrazolyum bromid, ZA: Zoledronik asit

Tablo 1. ZA maruziyeti sonucunda SH-SY5Y hücrelerinden elde edilen TOS, TAS ve OSI değerleri

Parametreler	TOS (U/mL)			TAS (U/mL)			OSI		
Gruplar	**Ort.**	**± SS**	**p**	**Ort.**	**± SS**	**p**	**Ort.**	**± SS**	**p**
Kontrol	2,38	0,47		3,05	0,22		0,78	0,21	
50 µM	1,98	0,13	p>0,05	2,92	0,17	p>0,05	0,68	0,08	p>0,05
100 µM	2,74	0,29	p>0,05	2,97	0,21	p>0,05	0,92	0,14	p>0,05
200 µM	2,76	0,1	p>0,05	2,7	0,21	p>0,05	1,02	0,04	p>0,05
400 µM	3,15	1,24	p>0,05	2,52	0,38	p>0,05	1,23	0,39	p>0,05

ZA: Zoledronik asit, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, OSI: Oksidatif stres indeksi, TOS: Total oksidan statü, TAS: Total antioksidan statü, p değerleri kontrol grubuna kıyasla değerlendirmeleri göstermektedir.



Şekil 2. Yirmi dört saat ZA maruziyeti sonucu SH-SY5Y hücrelerinde TOS, TAS ve OSI değerleri. Bu değerler sonucuna göre ZA 24 saat maruziyetinde hücrelerde anlamlı bir oksidatif stres artışı veya antioksidan kapasite azalması gözlenmemiştir

TOS: Total oksidan statü, TAS: Total antioksidan statü, OSI: Oksidatif stres indeksi, ZA: Zoledronik asit

hücrelerinde ZA'nın IC50 değerini MTT testi ile yaptıkları analizde sırası ile 7,41 ve 109.58 µM olarak bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada insan osteosarkoma MG-63 ve U-2 OS hücrelerine 0, 25, 50,100 ve 200 µM ZA 24, 48 ve 72 saat olarak uygulanmış ve hücre canlılığının her iki hücre türünde de hem konsantrasyon hem de süre ile ilişkili olarak azaldığını göstermişlerdir (16). Lang ve ark. (23), 2016, HUVEC hücrelerinde 24 saat 0 ile 500 µM konsantrasyon aralığında ZA maruziyetinin, ZA konsantrasyonu arttıkça hücre canlılığının istatistiksel anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada SH-SY5Y hücrelerinde ZA'nın 24 saat maruziyetinde büyüme inhibisyon 50 (GI50) değeri 34,1 µM olarak bildirilmiştir (24). Bizim çalışma sonuçlarımız ile bu çalışmalardaki IC50 değer farklılıkları çalışılan hücre tipi farklılığı, maruziyet uygulama süresi farklılığı ve deney ortamları farklılığı ile ilişkili olabilir.

ZA'nın oksidatif stres mekanizması üzerine etkisine yönelik çalışmalarda birbiri ile çelişkili sonuçlar yer almaktadır. Bazı çalışmalarda oksidatif stresi azalttığı bazı çalışmalarda ise artırdığına yönelik veriler yer almaktadır. Bazı çalışmalarda özellikle kemik hücrelerinde ZA uygulamasının hücresel oksidatif stresi çeşitli moleküler yolaklar üzerinde azalttığı gösterilmiştir. Ancak literatürdeki bazı çalışmalarda ise ZA uygulamasının oksidatif stres indüklü apoptoz ve otofajiyi uyardığı gösterilmiştir (25-28). Bu çalışmada ise SH-SY5Y hücrelerinde 24 saat ZA maruziyetinde oksidatif stres artışı veya antioksidan kapasite azalması gözlenmemiştir.

Yapılan çalışmalardaki sitotoksisite ve hücresel oksidatif stres verileri ZA'nın antikanser çalışmalarında etkin bir ilaç olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu çalışmadan elde edilen IC50 değerinin yüksek olması, ZA uygulamasının sinir hücrelerinde sitotoksik etkisini daha yüksek konsantrasyonlarda gösterdiğini ve nöroblastoma kanser türünde etkinliğine yönelik daha detaylı araştırmalar gereksinimi olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Başka bir açıdan bakıldığında ZA'nın Alzheimer, Huntington gibi sinir sistemi hastalıklarında da aday tedavi yaklaşımı olarak kullanılabileceğini düşünürsek, ZA'nın sinir hücrelerine hasar vermeden ve hücrelerde hücresel stres mekanizmasını tetiklemediğinden etkin tedavi seçeneği olarak karşımıza çıktığı görülmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, ZA'nın sinir sistemi hastalıklarında bir tedavi seçeneği olarak etkinliği, hangi moleküler mekanizmaları etkilediği ve tedavinin sonucunun kalıcılığına yönelik daha detaylı *in vitro* ve *in vivo* model çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışma literatürde SH-SY5Y nöroblastoma hücrelerinde ZA'nın sitotoksisite derecesini ve hücresel oksidatif stres ve antioksidan kapasite üzerindeki etkisini gösteren ilk çalışmadır.

Teşekkür: Çalışma süresince desteklerinden dolayı Prof. Dr. Gül Özhan ve Prof. Dr. Sibel Özden'e teşekkür ederim.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız *in vitro* çalışma olduğundan etik kurul onayına gerek yoktur.

Hasta Onayı: Çalışma hasta onamı gerektirmemektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadığını bildirmiştir.

Kaynaklar

1. Kuzan ND, Keskin ED. Osteoporozun medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar ve yan etkileri. Bozok Tıp Dergisi 2020;10:248-55.
2. Kuyucu E. Adverse effects of zoledronic acid infusion in patients treated for postmenopausal osteoporosis. Okmeydanı Tıp Dergisi 2017;33:247-52.
3. Xie J, Li S, Xiao L, Ouyang G, Zheng L, Gu Y, et al. Zoledronic acid ameliorates the effects of secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. J Orthop Surg Res 2019;14:421.
4. Pilancı KN, Alço G, Ordu Ç, Çiftçi R, İyigün ZE, Çelebi F, et al. Metastatik meme kanserinde zoledronik asit tedavisinin önemli bir yan etkisi. Renal yetmezlik. Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2016;50:205-9.
5. Dhillon S. Zoledronic Acid (Reclast®, Aclasta®): A Review in Osteoporosis. Drugs 2016;76:1683-97.
6. Coleman R, Burkinshaw R, Winter M, Neville-Webbe H, Lester J, Woodward E, et al. Zoledronic acid. Expert Opin Drug Saf 2011;10:133-45.
7. Cheer SM, Noble S. Zoledronic acid. Drugs 2001;61:799-805; discussion 806.
8. Yu DG, Yu B, Mao YQ, Zhao X, Wang XQ, Ding HF, et al. Efficacy of zoledronic acid in treatment of teoarthritis is dependent on the disease progression stage in rat medial meniscal tear model. Acta Pharmacol Sin 2012;33:924-34.
9. Ebbinghaus M, Müller S, Segond von Banchet G, Eitner A, Wank I, Hess A, et al. Contribution of Inflammation and Bone Destruction to Pain in Arthritis: A Study in Murine Glucose-6-Phosphate Isomerase-Induced Arthritis. Arthritis Rheumatol 2019;71:2016-26.
10. Hiasa M, Okui T, Allette YM, Ripsch MS, Sun-Wada GH, Wakabayashi H, et al. Bone Pain Induced by Multiple Myeloma Is Reduced by Targeting V-ATPase and ASIC3. Cancer Res 2017;77:1283-95.
11. Lavado FM, Prieto MP, Osorio MRR, Gálvez MIL, Leal LM. Bilateral retrobulbar optic neuropathy as the only sign of zoledronic acid toxicity. J Clin Neurosci 2017;44:243-5.
12. Zameer S, Najmi AK, Vohora D, Akhtar M. Bisphosphonates: Future perspective for neurological disorders. Pharmacol Rep 2018;70:900-7.
13. Erişim Linki: www.bt-laboratory.com Erişim Tarihi 13 Ağustos, 2021.
14. Wu R, Feng J, Yang Y, Dai C, Lu A, Li J, et al. Significance of Serum Total Oxidant/Antioxidant Status in Patients with Colorectal Cancer. PLoS One 2017;12:e0170003.
15. Wang L, Liu Y, Zhou Y, Wang J, Tu L, Sun Z, et al. Zoledronic acid inhibits the growth of cancer stem cell derived from cervical cancer cell by attenuating their stemness phenotype and inducing apoptosis and cell cycle arrest through the Erk1/2 and Akt pathways. J Exp Clin Cancer Res 2019;38:93.
16. Li S, Li JJ. Zoledronic acid modulates human osteosarcoma cells proliferation via GSK-3β activation. Neoplasma 2019;66:766-75.
17. Chevreau M, Romand X, Gaudin P, Juvin R, Baillet A. Bisphosphonates for treatment of Complex Regional Pain Syndrome type 1: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials versus placebo. Joint Bone Spine 2017;84:393-9.
18. Tanner CM, Cummings SR, Schwarzschild MA, Brown EG, Dorsey ER, Espay AJ,et al. The TOPAZ study: a home-based trial of zoledronic acid to prevent fractures in neurodegenerative parkinsonism. NPJ Parkinsons Dis 2021;7:16.
19. Green J, Lipton A. Anticancer properties of zoledronic acid. Cancer Invest 2010;28:944-57.
20. Zwolak P, Dudek AZ. Antineoplastic activity of zoledronic acid and denosumab. Anticancer Res 2013;33:2981-8.
21. Wang IT, Chou SC, Lin YC. Zoledronic acid induces apoptosis and autophagy in cervical cancer cells. Tumour Biol 2014;35:11913-20.
22. Singireesu SSNR, Mondal SK, Yerramsetty S, Misra S. Zoledronic acid induces micronuclei formation, mitochondrial-mediated apoptosis and cytostasis in kidney cells. Life Sci 2018;203:305-14.
23. Lang M, Zhou Z, Shi L, Niu J, Xu S, Lin W, et al. Influence of zoledronic acid on proliferation, migration, and apoptosis of vascular endothelial cells. Br J Oral Maxillofac Surg 2016;54:889-93.
24. Vorotnjak M, Boos J, Lanvers-Kaminsky C. In vitro toxicity of bisphosphonates on human neuroblastoma cell lines. Anticancer Drugs 2004;15:795-802.
25. Jin ZH, Wang SF, Liao W. Zoledronic acid accelerates osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells by attenuating oxidative stress via the SIRT3/SOD2 pathway and thus alleviates osteoporosis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020;24:2095-101.
26. Yazıcı T, Koçer G, Nazıroğlu M, Övey İS, Öz A. Zoledronic Acid, Bevacizumab and Dexamethasone-Induced Apoptosis, Mitochondrial Oxidative Stress, and Calcium Signaling Are Decreased in Human Osteoblast-Like Cell Line by Selenium Treatment. Biol Trace Elem Res 2018;184:358-68.
27. Khandelwal VK, Mitrofan LM, Hyttinen JM, Chaudhari KR, Buccione R, Kaarniranta K, et al. Oxidative stress plays an important role in zoledronic acid-induced autophagy. Physiol Res 2014;63(Suppl 4):S601-12.
28. Karabulut AB, Gül M, Karabulut E, Kiran TR, Ocak SG, Otlu O. Oxidant and antioxidant activity in rabbit livers treated with zoledronic acid. Transplant Proc 2010;42:3820-2.