



T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OSTEONEKROZ MEYDANA GETİRİLMİŞ RATLARDA
SİSTEMİK OLARAK VERİLEN TERİPARATİDİN;
OSTEONEKROZUN ORTADAN KALDIRILMASINDAKİ
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Aydın KESKİNRÜZGAR

DOKTORA TEZİ

AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMANLAR

Doç. Dr. Mutan Hamdi ARAS
Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sedat ÇETİNER
Ortak Tez Danışmanı

GAZİANTEP

2014

T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DIŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

OSTEONEKROZ MEYDANA GETİRİLMİŞ RATLARDA SİSTEMİK OLARAK
VERİLEN TERİPARATİDİN; OSTEONEKROZUN ORTADAN
KALDIRILMASINDAKİ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

AYDIN KESKİNRÜZGAR

Tez Savunma Tarihi: 06.06.2014
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Doktora” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Doktora” tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mutan Hamdi ARAS
Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sedat ÇETİNER
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Doktora” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmzası

Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ

.....

Prof. Dr. Sedat ÇETİNER

.....

Prof. Dr. Serkan POLAT

.....

Doç. Dr. Mutan Hamdi ARAS

.....

Doç. Dr. Kemal ÜSTÜN

.....

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

06.06.2014

Aydın KESKİNRÜZGAR

TEŞEKKÜRLER

Doktora eğitimim ve tezimin hazırlanması boyunca desteğini, ilgisini ve tecrübesini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle ufkumu genişleten, zengin bakış açısıyla yol gösteren, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mutan Hamdi ARAS'a,

Doktora eğitimime ve tezimin hazırlanmasına katkıda bulunan ortak tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sedat ÇETİNER'e,

Doktora eğitimim boyunca bilgilerinden, fikirlerinden ve deneyimlerinden son derece yararlandığım ve mesleğimde ilerlemem konusunda her zaman destek olan Sayın Prof. Dr. Sinan AY'a,

Tezimde histolojik değerlendirmeler için Prof. Dr. Suna ERKILIÇ'a, Yrd. Doç. Dr. Zehra BOZDAĞ'a, biyokimyasal analizlerin değerlendirilmesinde Sayın Prof. Dr. Seyithan TAYSI'ya, laboratuvar çalışmalarda emeği geçen Doç. Dr. Tuncer DEMİR'e, Yrd. Doç. Dr. Ümit YOLCU'ya, Araş. Gör. Muhammet Fatih ÖZÜPEK'e ve veteriner teknisyeni Onur ÖZKAYA'ya

Tüm doktora eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD. hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve bölümümüzün tüm çalışanlarına,

Ayrıca tüm yaşamım boyunca sevgileri ile yanımda olan ve her konuda olduğu gibi tezim süresince de; maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Doktora eğitimimde ve tezimin çalışmaları boyunca birçok fedakarlık gösterip yardımını esirgemeyen, sabrı ve sevgisinden dolayı her an yanımda olan sevgili eşim Elif KESKİNRÜZGAR'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

Bu tez, Tübitak tarafından 111S454 numaralı proje ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
RESİMLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Bifosfonatlar	5
2.1.1. Bifosfonatların Tarihçesi	5
2.1.2. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı	5
2.1.3. Bifosfonatların Etki Mekanizması	7
2.1.4. Bifosfonatların Farmakolojik Özellikleri	8
2.1.5. Bifosfonatların Türleri ve Kullanım Alanları	9
2.1.6. Bifosfonatların Yan Etkileri	11
2.1.7. Bifosfonat Kullanımına Bağlı Çenelerde Gelişen Osteonekroz (BRONJ)	11
2.1.7.1. BRONJ'un Oluşumu İlgili Risk Faktörleri	12
2.1.7.2. BRONJ'un Evreleri ve Tedavi Yaklaşımları	13
2.2. Kemik	14
2.2.1. Kemiğin Yapısı	15
2.2.2. Kemik Hücreleri	15
2.2.3. Kemiğin İyileşmesi	17
2.2.4. Kemiğin Yeniden Şekillenmesi	18
2.2.4.1. Osteoblastların ve Osteoklastların Rolü	18
2.2.4.2. Kemik Rezorpsiyon ve Formasyonundan Sorumlu Biyokimyasal Belirteçler. 19	
2.3. Teriparatid (Paratiroid Hormon (PTH)1-34)	20
2.3.1. Teriparatidin Klinik Kullanım Alanları	22
2.3.1.1. Osteoporoz Tedavisinde Kullanımı	22
2.3.1.2. BRONJ Tedavisinde Kullanımı	23
2.3.2. Teriparatidin Kemiğin Biyokimyasal Belirteçler Üzerine Etkileri	25
2.3.3. Teriparatidin Kullanım Dozları ve İlaç Etkileşimleri	26
2.3.4. Teriparatidin Yan Etkileri	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Osteonekroz Oluşturma Protokolü	29
3.1.1. Cerrahi Yöntem	30
3.1.2. Post-operatif Bakım	31
3.2. Gruplar	31
3.3. Osteonekroz Alanlarının Görsel Olarak Değerlendirilmesi	34
3.4. Deneklerin Sakrifiye Edilmeleri	35
3.5. Biyokimyasal inceleme	37
3.6. Histopatolojik İnceleme	37
3.6.1. Osteoblast Sayımı	37
3.6.2. Osteoklast Sayımı	38
3.6.3. Enflamasyon (iyileşme) Fazı	38
3.6.4. Osteonekrozun Histolojik Olarak Değerlendirilmesi	38
3.7. İstatistiksel Analiz Yöntemi	39
4. BULGULAR	40
4.1. Biyokimyasal Analiz Sonuçları	40
4.1.1. Vitamin D	41
4.1.2. Ft3	43
4.1.3. Fosfor	46
4.1.4. N-telopeptid	47
4.1.5. Ft4	50
4.1.6. Osteokalsin	53
4.1.7. C-telopeptid	54
4.1.8. ALP	55
4.1.9. Kalsiyum	56
4.2. Histolojik Değerlendirme Bulguları	57
4.2.1. Kontrol-10 Grubunun Histolojik Bulguları	57
4.2.2. Pre.op-10 Grubunun Histolojik Bulguları	58
4.2.3. Post.op-10 Grubunun Histolojik Bulguları	59
4.2.4. Kontrol-15 Grubunun Histolojik Bulguları	60
4.2.5. Pre.op-15 Grubunun Histolojik Bulguları	61
4.2.6. Post.op-15 Grubunun Histolojik Bulguları	62
4.2.7. Kontrol-17 Grubunun Histolojik Bulguları	63

4.2.8. O.nekroz-17 Grubunun Histolojik Bulguları	64
4.3. Histopatolojik ve Makroskopik Analizlerin İstatistiksel İncelenmesi	65
4.3.1. Osteoblast	67
4.3.2. Osteoklast	70
4.3.3. Enflamasyon	73
4.3.4. Osteonekrozun Histolojik Görüntüsü	75
4.3.5. Osteonekrozun Makroskopik Görüntüsü	76
5. TARTIŞMA	78
6. SONUÇ	92
7. KAYNAKLAR	93
8. EKLER	107
9. ÖZGEÇMİŞ	108

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

BRONJ	Bifosfonat ile İlişkili Çenelerde Meydana Gelmiş Osteonekroz
PTH	Paratiroid Hormon veya Parathormon
AAOMS	Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği
DDLTT	Düşük Doz Lazer Terapisi
PRP	Trombosittten Zengin Plazma
HPO	Hiperbarik Oksijen Tedavisi
FDA	Gıda ve İlaç Yönetimi
R1 ve R2	Radikal zincir 1 ve 2
ATP	Adenozin trifosfat
bFGF	Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü
BMP	Kemik Morfogenetik Proteini
ILGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
İ.v.	İntra venöz
RANKL	Reseptör Aktivatör Faktör Ligandı
TGF	Transforme Edici Büyüme Faktörü
TNF	Tümör Nekroze Edici Faktör
RANK	Reseptör Aktivatör Faktör
BSAP	Kemik serum alkalen fosfataz
OC	Osteokalsin
P1CP	Karboksi Terminal Propeptit Tip 1 Prokollajen
P1NP	Amino Terminal Ekstensiyon Peptit Tip 1 Prokollajen
DPD	Deoksiipridinolin Kreatinin Oranı
NTX	N-telopeptit
CTX	C-telopeptit
DNA	Deoksiribonükleik Asit
KMD	Kemik Mineral Dansitesi
S.k.	Subkutan
mcg	mikrogram
I.U.	Uluslar Arası <i>Birim</i>
ALP	Alkale Fosfat
İ.p.	İntra peritoneal

Ft3	Serbest triiyodotironin 3
Ft4	Serbest triiyodotironin 4
F	Fibrozis
P	Proliferasyon
OK	Osteoklast
OB	Osteoblast
N	Nekroz
IL	İnterlökin
α	Alfa
NTIS	Tiroid ile İlişkili Olmayan Hastalık Sendromu

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Pirofosfatların kimyasal yapısı	6
Şekil 2. Bifosfonatların kimyasal yapısı	6
Şekil 3. Bifosfonat türlerinin kimyasal yapısı	7
Şekil 4. Kemiğin yeniden şekillenmesi	18
Şekil 5. Kemiğin yeniden şekillenmesindeki PTH'nin rolü	21
Şekil 6. 10., 15. ve 17. haftalarda Vitamin D'nin gruplardaki ortalama değerleri	42
Şekil 7. 10., 15. ve 17. haftalarda Ft3'ün gruplardaki ortalama değerleri	45
Şekil 8. 10., 15. ve 17. haftalarda Fosforun gruplardaki ortalama değerleri	46
Şekil 9. 10., 15. ve 17. haftalarda N-telopeptidin gruplardaki ortalama değerleri	49
Şekil 10. 10., 15. ve 17. haftalarda Ft4'ün gruplardaki değerleri	52
Şekil 11. 10., 15. ve 17. haftalarda Osteokalsinin gruplardaki ortalama değerleri	53
Şekil 12. 10., 15. ve 17. haftalarda C-telopeptidin ortalama gruplardaki değerleri	54
Şekil 13. 10., 15. ve 17. haftalarda ALP'nin gruplardaki ortalama değerleri	55
Şekil 14. 10., 15. ve 17. haftalarda Kalsiyumun gruplardaki ortalama değerleri	56
Şekil 15. Histolojik olarak osteonekroz alanının, enflamasyon fazının, osteoblast skorlanmasının ve osteoklast sayılarının ortalamalarının gruplara karşılaştırılması	66
Şekil 16. 10., 15. ve 17. haftalarda Osteoblastın gruplardaki ortalama değerleri	69
Şekil 17. 10., 15. ve 17. haftalarda Osteoklastın gruplardaki ortalama değerleri	72
Şekil 18. 10., 15. ve 17. haftalarda Enflamasyonun gruplardaki ortalama değerleri	74
Şekil 19. 10., 15. ve 17. haftalarda Histolojik osteonekroz görünümünün gruplardaki ortalama değerleri	75
Şekil 20. 10., 15. ve 17. haftalarda Osteonekrozun makroskobik görüntüsünün gruplardaki ortalama değerleri	77

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Spongioz ve korkital kemiğin görünümü	15
Resim 2. Zoledronik asit (ZOMETA)	30
Resim 3. Bifosfonat uygulaması (i.p.)	30
Resim 4. Denekler sırt üstü yatırılarak alt ve üst kesici dişlerden destek alarak cerrahi bölgeye ulaşımı	30
Resim 5. Üst birinci azı dişinin çıkartılması ve defekt oluşturulması	31
Resim 6. Teriparatid (FORSTEO).....	33
Resim 7. Teriparatid uygulaması (s.k.)	33
Resim 8. Defekt bölgesinde meydana gelmiş olan nekroz sahasının görsel olarak değerlendirilmesi	35
Resim 9. Kardiyak bölgeden kan alınması	36
Resim 10. Üst çene defekt bölgesinde meydana gelmiş olan nekroz sahası	36
Resim 11. Azı dişler bölgesinden alınan kesitlerin yatay ve dikey görünümü	36
Resim 12. 10. hafta sakrifiye edilen kontrol grubundan alınan Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış olan histopatolojik örnekler (Kontrol-10)(x100, x200).....	57
Resim 13. 10. hafta sakrifiye edilen operasyon öncesi grubundan alınan Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış olan histopatolojik örnekler (Pre.op10) (x100, x200).....	58
Resim 14. 10. hafta sakrifiye edilen operasyon sonrası grubundan alınan Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış olan histopatolojik örnekler (Post.op-10)(x100, x200).....	59
Resim 15. 15. hafta sakrifiye edilen kontrol grubundan alınan Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış olan histopatolojik örnekler (Kontrol-15)(x100, x200).....	60
Resim 16. 15. hafta sakrifiye edilen operasyon öncesi grubundan alınan Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış olan histopatolojik örnekler (Pre.op-15) (x40vex100)	61
Resim 17. 15. hafta sakrifiye edilen operasyon sonrası grubundan alınan Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış olan histopatolojik örnekler (Post.op-15) (x100, x200).....	62
Resim 18. 17. hafta sakrifiye edilen kontrol grubundan alınan Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış olan histopatolojik örnekler (Kontrol-17)(x100, x200).....	63
Resim 19. 17. hafta sakrifiye edilen osteonekroz sonrası grubundan alınan Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış olan histopatolojik örnekler (O.nekroz-17)(x100, x200)	64

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Bifosfonat türleri, başlıca kullanım alanları, içeriği, dozları, kullanım şekilleri ve etki güçleri	11
Tablo 2. Osteonekroz oluşturma protokolü	29
Tablo 3. Grupların tablo halinde sunulması	32
Tablo 4. Osteonekroz sahalarının görsel olarak değerlendirilmesinde kullanılan skorlama	35
Tablo 5. Osteoblast sayımı için kullanılan skorlama	38
Tablo 6. Osteonekrozun histolojik olarak değerlendirilmesi için kullanılan skorlama	38
Tablo 7. Vitamin D, Fosfor ve Ft3 değerleri	40
Tablo 8. 17. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında serum Vitamin D değerlerine göre karşılaştırılması	41
Tablo 9. Serum Vitamin D'nin ortalama değerleri	42
Tablo 10. 10. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında serum Ft3 değerlerine göre karşılaştırılması	43
Tablo 11. 15. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında serum Ft3 değerlerine göre karşılaştırılması	44
Tablo 12. 17. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında serum Ft3 değerlerine göre karşılaştırılması	44
Tablo 13. Serum Ft3'ün ortalama değerleri	45
Tablo 14. Serum Fosforun ortalama değerleri	46
Tablo 15. 15. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında serum N-telopeptid değerlerinin karşılaştırılması	48
Tablo 16. 17. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında serum N-telopeptid değerlerinin karşılaştırılması	48
Tablo 17. Serum N-telopeptidin ortalama değerleri	49
Tablo 18. 10. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında serum Ft4 değerlerinin karşılaştırılması	50
Tablo 19. 15. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında serum Ft4 değerlerinin karşılaştırılması	51
Tablo 20. 17. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında serum Ft4 değerlerinin karşılaştırılması	51
Tablo 21. Serum Ft4'ün ortalama değerleri	52

Tablo 22. Serum Osteokalsinin ortalama değerleri	53
Tablo 23. Serum C-telopeptidin ortalama değerleri	54
Tablo 24. Serum ALP'nin ortalama değerleri	55
Tablo 25. Serum Kalsiyumun ortalama değerleri	56
Tablo 26. Histolojik olarak osteonekroz alanının, enflamasyon fazının, osteoblast skorlanmasının ve osteoklast sayılarının ortalamalarının gruplara değerlendirilmesi ...	66
Tablo 27. 10. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında Osteoblast değerlerinin karşılaştırılması	68
Tablo 28. Osteoblast ortalama değerleri	69
Tablo 29. 10. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında Osteoklast değerlerinin karşılaştırılması	70
Tablo 30. 15. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında Osteoklast değerlerinin karşılaştırılması	71
Tablo 31. Osteoklast ortalama değerleri	72
Tablo 32. 10. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında Enflamasyon değerlerinin karşılaştırılması	73
Tablo 33. Enflamasyonun ortalama değerleri	74
Tablo 34. Osteonekrozun histolojik görüntüsünün ortalama değerleri	75
Tablo 35. 15. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında osteonekrozun makroskopik değerlerinin karşılaştırılması	76
Tablo 36. Osteonekrozun makroskopik görüntüsünün ortalama değerleri	77

ÖZET

OSTEONEKROZ MEYDANA GETİRİLMİŞ RATLARDA SİSTEMİK OLARAK VERİLEN TERİPARATİDİN; OSTEONEKROZUN ORTADAN KALDIRILMASINDAKİ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Aydın KESKİNRÜZGAR

Doktora Tezi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanları

Doç. Dr. Mutan Hamdi ARAS

Prof. Dr. Sedat ÇETİNER

Haziran 2014, 108 sayfa

Dünyada ve Türkiye’de kanser, en önemli ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Özellikle kanser nedeni ile bifosfonat tedavisi görmüş veya görmekte olan hastalarda diş çekimi sonrası çenelerde meydana gelen osteonekrozlar, son zamanlarda karşılaşılan sıklığı artmış olan komplikasyonlardır. Çenelerde karşımıza çıkan bu osteonekroz alanlarının tedavileri de çoğu zaman yapılamamaktadır. Hatta cerrahi olarak osteonekroz alanları eksize edilip bölge primer olarak kapatılmaya çalışılmasına rağmen, bu işlemler daha büyük osteonekroz alanlarının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Teriparatid kemik kalitesini ve kemik yoğunluğunu arttırmak amacıyla paratiroid hormonundan elde edilen yeni bir ajandır. Teriparatidin, osteoporoz hastalarında antirezorbtif ajanlara alternatif bir tedavi olması güncel bir konudur. Bu ajanın mekanizmasında; osteoklastlar uyarılarak kemik rezorpsiyonun başlatıldığı, diğer bir taraftan ise osteoblastların uyarıldığı belirtilmiştir. Bunun sonucunda kemik üzerindeki anabolik etkisinin olduğu vurgulanmıştır. Son zamanlarda çeşitli yazarlar tarafından teriparatid ile bifosfonatlara bağlı ortaya çıkan osteonekroz (BRONJ) vakalarının tedavisi sunulmaktadır. Çalışmamızın hedefi, bifosfonat ile osteonekroz oluşturulan ratlarda, operasyon öncesinde ve sonrasında verilen teriparatidin etkinliğinin biyokimyasal ve histolojik olarak araştırılmasıdır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre BRONJ oluşumunun engellenmesinde teriparatidin etkin bir ajan olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Bifosfonat, Teriparatid, PTH (1-34), Parathormon, Osteonekroz, BRONJ.

ABSTRACT

THE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS ON OSTEONECROTIC RATS WITH USING TERIPARATIDE SYSTEMICALLY ON PREVENTION OF OSTEONECROSIS

Aydın KESKİNRÜZGAR

Ph.D Thesis, Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Supervisors

Associated Prof. Mutan Hamdi ARAS

Prof. Sedat ÇETİNER

June 2014, 108 pages

Cancer is one of the most important causes of deaths in the world, including Turkey. Osteonecrosis of the jaws following tooth extraction is a major complication in cancer patients who have used bisphosphonate. In most cases, the treatment of osteonecrosis of the jaws is not successful. Even if the osteonecrotic regions are excised surgically and closed primarily, the process can cause more osteonecrotic regions. Teriparatide is a new synthetic parathyroid hormone, which has been used recently to improve the thickness and quality of bone. It is an alternative to antiosteoporosis drugs and antiresorptive agents. Teriparatide results in the stimulation of both osteoclasts and osteoblasts when bone resorption occurs, producing an anabolic effect. Recent studies have reported cases of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) treated with teriparatide. The aim of this study was to investigate the biochemical and histological effects of teriparatide in a rat model of bisphosphonate induced osteonecrosis when the drug was given before and after surgery. The results suggest that teriparatide is effective in the prevention of BRONJ.

Key words: Bisphosphonate, Teriparatide, PTH (1-34), Parathormon, Osteonecrosis, BRONJ.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bifosfonatlar osteoporoz, Paget hastalığı, maligniteye bağlı hiperkalsemi, prostat ve meme kanseri gibi tümörlerin kemik metastazları ile multipl myelomanın osteolitik lezyonlarında kullanılan güncel ilaçlardır (1). Bu ilaçlar osteoklastik aktivite üzerinde inhibitör etkileri ve antianjiogenik özellikleri nedeniyle tercih edilmektedir (2). Bifosfonatlar kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlı pirofosfatların analogları olup, pirofosfatlardan farklı olarak oksijen yerine karbon içermektedir. Ayrıca bifosfonatlar pirofosfatlardan farklı olarak enzimatik parçalanmaya ve metabolik bozulmaya karşı dirençlidirler (3).

Bifosfonatların ilk geliştirilen formları nitrojen atomu içermediğinden dolayı daha zayıf etkili ilaçlardır ve yalnız oral yolla kullanılırlar. Zaman içerisinde geliştirilen yeni formları ise nitrojen atomu içermektedir ve damar yolu ile kullanılabilirler. Bifosfonatların yarılanma ömrü yaklaşık 10 yıldır ve uzun süreli bifosfonat kullanımı kemikte yüksek miktarda yığılmaya yol açmaktadır (4). Bu durumda kemik daha az mineralize, inelastik ve daha az vital hale gelmektedir (5).

Bifosfonatlar günümüzde sık kullanılan etkin ve güvenilir ilaçlar olarak bilinmesine rağmen bu ilaçlarla ilgili bazı vakalarda atriyal fibrilasyon, akut faz cevabı, renal yetmezlik ve çene kemiklerinde osteonekroz gibi istenmeyen klinik tablolar rapor edilmiştir (5). Bifosfonat kullanımına bağlı çenelerde gelişen osteonekroz ile ilk kez kanser tedavisinde kemoterapötik ilaçlar ve steroidler kullanan hastalarda karşılaşılmış ve bu nedenle başlangıçta ‘‘osteonekroz’’ olarak adlandırılmıştır (6). Ancak çenelerde gelişen osteonekrozun bifosfonatın bir yan etkisi olduğu, eş zamanlı olarak Marx ve Migliorati tarafından 2003 yılında rapor edilmiştir (7,8). 20. Yüzyılın sonlarına doğru giderek artan bifosfonat kullanımına bağlı çenelerde gelişen osteonekroz vakaları farklı isimler altında belirtilse de literatürde BRONJ (Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws) adı üzerinde dilbirliğinin olduğu görülmektedir. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS) tarafından BRONJ; bifosfonat grubu ilaç kullanan, daha önce baş – boyun bölgesine radyoterapi almamış olan hastalarda, çene kemiklerinde 8 hafta süresince iyileşme göstermeyen kemik nekrozu ve/veya ağız ortamına açık kemik alanı olarak tanımlanmaktadır (9).

BRONJ'un oluşumu lokal ve sistemik etkenler gibi birçok risk faktörü ile ilişkilendirilmektedir. Lokal risk faktörleri arasında diş çekimi, oral cerrahi işlemler, periodontal hastalık ve protez kullanımına bağlı travmalar gösterilirken, sistemik risk faktörleri arasında ise eşlik eden malignansi, diabet, obezite gibi diğer sistemik hastalıkların varlığı gösterilmektedir. Ayrıca kullanılan bifosfonat grubu ilacın türü, dozu, veriliş yolu, süresi, kortikosteroid türevleri ve kemoterapötik ilaç kullanımı gibi faktörler de BRONJ oluşumuna zemin hazırlamaktadır (10).

BRONJ'un tedavisinde birçok tedavi şekli uygulanmıştır. Bunlar antibiyotikler, analjezikler, iyi bir oral hijyen, ağız gargaraları ve yüzeysel debridman temizlikleri gibi konservatif yaklaşımlar olmasına karşın bu tedavi şekillerinde ideal bir başarı sağlanamadağı belirtilmiştir (9,11,12). Cerrahi olarak rezeksiyon, sert ve yumuşak doku greftleri ile rekonstruksiyon yapılmasına rağmen başarının her zaman sağlanamadığı osteonekroz alanlarının daha fazla şiddetlendiği rapor edilmiştir (13).

Son yıllarda, bu tedavinin paratiroid hormon, trombosit zengin plazma (PRP), ozon terapisi, hiperbarik oksijen uygulaması (HPO) ve düşük yoğunluklu lazer terapisi (DDL) gibi bazı yöntemlerle desteklenebileceği öne sürülmektedir (10,14-17).

Literatürde, BRONJ tedavisinde paratiroid hormon kullanımında birkaç sınırlı çalışma ve vaka rapor edilmiştir. Bu araştırmalarda paratiroid hormonundan elde edilen yeni bir ajan olan 'Teriparatid' kullanılmıştır. Bu ajan kemik kalitesini ve kemik yoğunluğunu arttırmak amacıyla tercih edilmiştir (18-22).

Bu çalışmanın amacı; literatürde ideal tedavisi halen tartışmalı olan BRONJ hastalarına yaklaşımda; yeni bir medikal ajan olan Teriparatidin (Paratiroid hormonu(1-34)), BRONJ oluşumunun engellenmesi ve tedavisindeki başarısının biyokimyasal, histopatolojik olarak değerlendirmek ve elde edilen sonuçlar doğrultusunda ideal tedavi protokolündeki yeri ve önemini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bifosfonatlar

2.1.1. Bifosfonatların Tarihçesi

Bifosfonatlar ilk kez 19. yy'da Almanya'da kimyagerler tarafından üretilmiş olup uzun yıllar endüstride antikoroziv ajan ve su yumuşatıcısı olarak kullanılmıştır (2). Günlük yaşamda kozmetikte, fotoğrafçılıkta, gıda ve inşaat sanayisinde halen kullanılmaktadır. Ayrıca günümüzde diş macunlarında antitartar ajan olarak bifosfonatlardan yararlanılmaktadır (23).

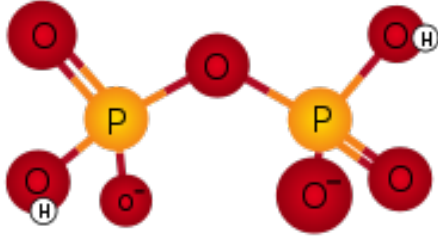
Sağlık alanında ilk kez tanısal olarak, kemik görüntülenmesinde (sintigrafi) radyoaktif maddelerin kemiğe taşınması amacıyla kullanılmıştır. Bu bileşikler kemik formasyon ve rezorbsiyon olaylarının (turnover) fazla olduğu tümör bölgelerinde, gelişim plaklarında, kemik greftleri ile yine aynı şekilde kemik turnover hızı yüksek olan maksilla ve mandibula da yüksek oranda tutunur(4). 1960 yılında Fleisch, tıp alanında tedavi amaçlı olarak kullanılan difosfonatın, hidroksiapatitin çözünmesini ve kemik rezorbsiyonunu engellediğini belirtmiştir (2).

90'lı yılların başlarında nitrojen içermeyen 1. nesil bifosfonatlar (etidronat ve klondronat) klinik uygulamaya girmiştir. 1995 yılında nitrojen içerikli bifosfonatlar üretildikten sonra FDA (Food Drug Administration) onayı alarak klinik uygulamaya girmiş ve kullanımı giderek artmıştır. Günümüzde en sık kullanılan nitrojen içerikli bifosfonatlardan olan pamidronat ilk kez malignansi hiperkalsemisinin tedavisi amacı ile kullanılırken, en güçlü bifosfonat olan zoledronik asit ise malignansi hiperkalsemisinin tedavisinde, multipl myeloma ve solid tümörlerin metastazlarında antineoplastik tedavi amacı ile kullanılmıştır (24).

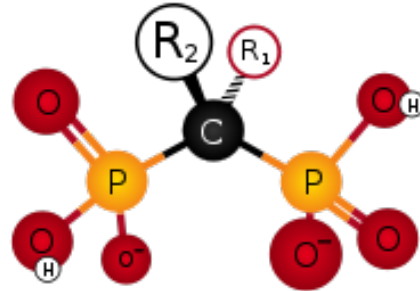
2.1.2. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı

Bifosfonatlar kemik mineralizasyonunun endojen düzenleyicileri olan inorganik pirofosfat analogları olup, benzer kimyasal yapıya sahiptirler (Şekil 1-2). Bu yapı sayesinde bifosfonatların hidrolize karşı direnci artmıştır. Ayrıca pirofosfatlardan farklı olarak fosfor-karbon-fosfor (P-C-P) yapısının merkezindeki karbon atomuna R1 ve R2 olarak adlandırılan iki yan zincir bağlanmıştır. Hidroksil grubu olan R1 zincirinin

hidroksiapatite karşı yüksek afinitesi olup antirezorbtif mekanizmada etkinliği zayıftır. Azot grubu olan R2 zincir ise antirezorbtif mekanizmadan sorumlu zincirdir (24,25).



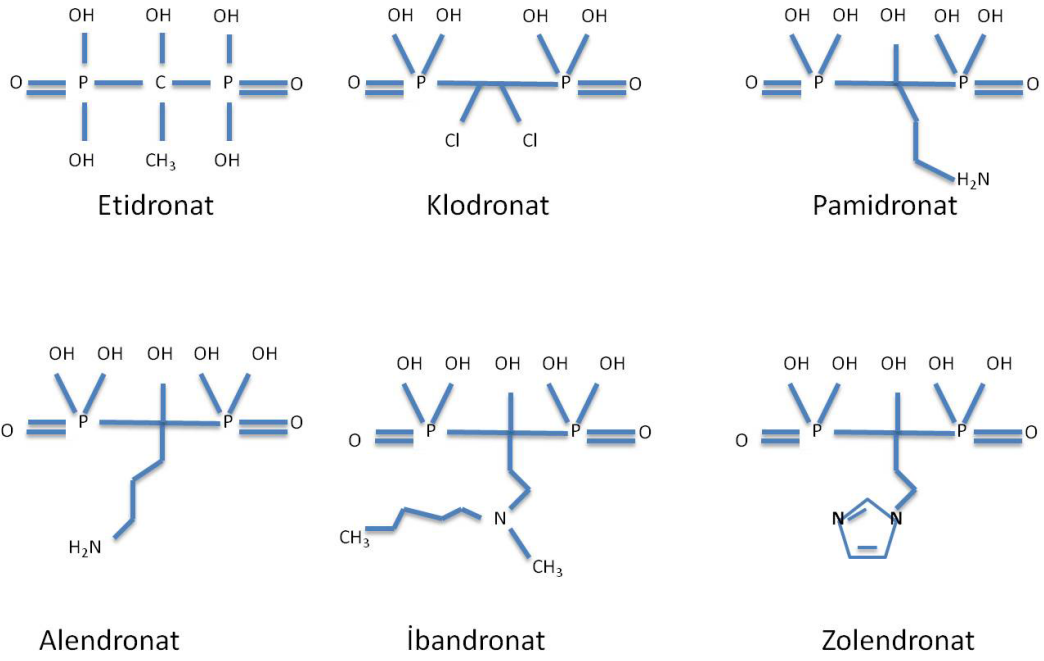
Şekil 1. Pirofosfatların kimyasal yapısı.



Şekil 2. Bifosfonatların kimyasal yapısı.

Şekil 1-2. Pirofosfatların ve bifosfonatların kimyasal yapıları (26).

Bifosfonatların etkileri, kimyasal yapılarındaki değişikliklere bağlıdır. R2 zincirinde nitrojen atomu içermeyen bifosfonatların (etidronat, klodronat ve tiludronat) etkileri sınırlıdır. Amino–nitrojen grubu içeren (pamidronat ve alendronat) bifosfonatların nitrojen içermeyenlere göre 10-100 kat daha etkili olduğu belirtilmektedir. Tersiyer amino–nitrojen grubu içeren bifosfonatların (ibandronat ve olpandronat) kemik rezorbsiyonunun önlenmesinde çok daha etkili ajanlar olduğu belirtilmiştir. Bifosfonatların antirezorbtif etkileri ve kemiğe bağlanma kapasiteleri değerlendirildiğinde, en etkili olanlar, heterosiklik bir halka içerisinde nitrojen atomu içeren türleridir (risedronat ve zoledronik asit) (24,25) (Şekil 3).



Şekil 3. Bifosfonat türlerinin kimyasal yapıları (27).

2.1.3. Bifosfonatların Etki Mekanizması

Bifosfonatların hidroksiapatit çözünmesini engelledikleri, osteoklastik aktivite üzerine potansiyel inhibitör etkileri, osteoklastların apoptozisine yol açtığı ve antianjiogenik etki gösterdikleri bilinmektedir. Bunlara rağmen bifosfonatların etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (28,29).

Hücresel düzeyde, bifosfonatların hedef hücresinin osteoklast olduğu belirtilmiştir. Doku düzeyinde ise, bifosfonatların kemik turnover olayında azalmaya neden olduğu belirtilmiştir. Bifosfonatların kemik rezorpsiyonunu engellemesi dört yol ile olmaktadır (30). Bunlar;

- Kemik yüzeyinde osteoklast aktivitesini inhibe etmek.
- Osteoklastların kemik yüzeyinde yönelmesini engellemek.
- Osteoklastların yaşam sürelerini kısaltmak.
- Kemik mineralinin çözüm hızını azaltmak.

Nitrojen içermeyen bifosfonatlar (klodronat ve etidronat), osteoklastlar tarafından metabolize edilerek hidrolize olmayan ATP (adenozin trifosfat) analoglarına dönüşür. Sitotoksik olarak ortaya çıkan bu ürün hücre içinde birikimi sonucunda osteoklast fonksiyonu inhibe ederek osteoklast apoptozisini gerçekleştirir (31).

Nitrojen içeren bifosfonatlar (pamidronat, alendronat ve risedronat) ise, nitrojen içermeyen bifosfonatların aksine metabolize edilemez. Kemikte turnover olayı başlayacağı zaman metabolize edilemeyen nitrojen içeren bifosfonatlar rezorbsiyon lakunlarındaki asidik ortamda serbest hale gelir. Bu durumda bifosfonatlar tarafından kolestrol biyosentetik yolları ve hücrel döngü durdurulur. Sonuç olarak osteoklast aktivasyonu engellenir ve apoptozis gerçekleşir (32).

Bifosfonatların diğerk bir etkisi ise antianjiogenik etkiye sahip olmalarıdır. Yapılan çalışmalar da zoledronik asitin bazik fibroblastik growth faktör (bFGF) aracılığı ile anjiogenezi inhibe ettiği ve endotelial hücre apoptozisini tetiklediği gösterilmiştir (33). Fournier ve ark. yaptıkları bir araştırmada bifosfonat verilen ratların prostatlarında testesterona bağı revaskularizasyon incelenmiştir. Prostat doku örneklerinde bifosfonat uygulamasının revaskularizasyonu %50 oranında azalttığı görülmüştür (34).

Kemik rezorbsiyonu sonucu büyüme faktörleri (BMP, ILGF gibi) uyarılır. Kanser hastalarında bu durum hastalığın daha hızlı ilerlemesine sebep olur. Bu durumda bifosfonatların kemik rezorbsiyonun engellenmesiyle kanser hücrelerinin metastazını azaltabileceği belirtilmiştir (4). Bifosfonatların aynı zamanda tümörisidal aktiviteye sahip olan gamma delta T hücrelerini de aktive ettikleri ve kanser hücrelerinin canlılıklarını azalttıkları bildirilmiştir (35).

Sonuç olarak bifosfonatların *antirezorbtif*, *antianjiogenik* ve *tümörisidal* özellikleri olduğu vurgulanmıştır.

2.1.4. Bifosfonatların Farmakolojik Özellikleri

Bifosfonatların sistemik biyoyararlanımları %1-10 arasındadır (36). Bifosfonatlar hem oral hem de intravenöz (i.v.) yol ile kullanılabilirler. Oral yoldan alınan bifosfonatların özellikle kalsiyum ve demir içeren besinlerle kompleks oluşturma potansiyellerinden dolayı biyoyararlanımı oldukça düşüktür. Bu yüzden yemeklerden 2 saat önce alınmaları daha uygundur (4). Oral veya i.v. yoldan alınan tüm bifosfonatlar vücutta dolaşıma katılarak kemiklerde depo edilir ve böbreklerden hiçbir değişime uğramadan atılırlar. Oral kullanımda gastrointestinal alandan ilacın % 1'i, i.v. kullanımda ise ilacın yaklaşık %50'si kemiğe ulaşabilmektedir (37). Literatürlerde, bifosfonatların kemiğe bağlanarak, kemikte kalma düzeylerinin belirlenmesinde R1 ve R2 yan zincirlerinin

önemli rol üstlendiği vurgulanmıştır. Kandaki ortalama ömürleri 30 dakika ile 2 saat arasında değişmesine rağmen, kemikle bir kez birleştikleri takdirde ortalama 10 yıl bozulmadan kalabilirler. Bifosfonat türlerinin kemiğe bağlanma kapasitesi ve yarılanma ömrü, nitrojen içermeyen bifosfonatlar (etidronat, tiludronat ve klodronat) için sınırlı iken, nitrojen içeren bifosfonatlar (ibandronat, risedronat, alendronat, pamidronat ve zoledronik asit) için oldukça yüksektir (23-25).

2.1.5. Bifosfonatların Türleri ve Kullanım Alanları

Bifosfonatlar kimyasal yapılarına göre 3 nesilden oluşmaktadır.

1.Nesil Bifosfonatlar: Nitrojen atomu içermeyen ve yaklaşık 30 yıldır kullanılan bifosfonatlardır. Kimyasal yapılarında karbon atomuna bağlanan yan zincirleri basit veya klorofenil grubu içeren yapılardan oluşmaktadır (4,38). Bu bifosfonatlar;

- Etidronat
- Medronat
- Klodronat
- Tiludronat (Yan zincir: Klorofenil)

2.Nesil bifosfonatlar: Tek bir nitrojen atomu içeren basit alifatik zincirlerden oluşmaktadırlar (4,38). Bu bifosfonatlar;

- Alendronat
- Pamidronat

3. Nesil bifosfonatlar: Heterosilik halka yapısına veya iki nitrojen atomu içeren beş üyeli imidazol halka yapısına sahiptirler (4,38). Bu bifosfonatlar:

- Risedronat (heterosilik halka)
- Zoledronik asit (imidazol halka)
- İbandronat

Osteoklastların apoptozuna yol açan bifosfonatlar kanser hücreleri üzerine de direkt apoptotik etki yaparak kemik metastazını engelledikleri belirtilmiştir. Klodronat, pamidronat ve zoledronik asit kemik metastazlarında sıklıkla kullanılan bifosfonatlardır (39). Özellikle zoledronik asitin metastatik meme kanseri, multipl myelom, maligniteye bağlı hiperkalsemi, Paget hastalığı ve solid tümörlerin kemik metastazlarında etkinliği kanıtlanmıştır (40).

Bifosfonatlar antirezorbtif etkilerinden dolayı, özellikle menopoz sonrası kadınlarda karşılaşılan osteoporozlu hastalarda kemiğe direnç kazandırmak için tercih edilmektedir. Son yıllarda osteoporoz tedavisinde oral bifosfonat kullanımında hızlı bir gelişim olmuştur. Alendronat, risedronat, etidronat ve ibandronat post-menopozal osteoporoz tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (41,42).

Bifosfonatların türlerine göre endikasyonları, kullanım yolları, dozları ve etki güçleri değişiklik göstermektedir. Güncel olarak kullanılan bifosfonatlarda bu durum Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Bifosfonat türleri, başlıca kullanım alanları, içeriği, dozları, kullanım şekilleri ve etki güçleri (43).

Bifosfonat Türleri	Başlıca Kullanım Alanı	Nitrojen İçeriği	Dozlar	Kullanım Şekli	Etki Gücü
Etidronat	Paget Hastalığı	Yok	Günlük 300-750 mg	Oral yoldan	1
Tiludronat	Paget Hastalığı	Yok	Günlük 400 mg	Oral yoldan	50
Alendronat	Osteoporoz/Paget Hastalığı	Var	Günlük 10 mg/ Haftalık 70 mg	Oral yoldan	1000
Risedronat	Osteoporoz/Paget Hastalığı	Var	Günlük 5 mg/ Haftalık 35 mg	Oral yoldan	1000
İbandronat	Osteoporoz	Var	Günlük 2,5 mg	Oral yoldan	1000
Pamidronat	Kemik metastazları	Var	3 haftada bir 90 mg	İntravenöz yoldan	1000- 5000
Zoledronik asit	Kemik metastazları	Var	3 haftada bir 4 mg	İntravenöz yoldan	>10000

2.1.6. Bifosfonatların Yan Etkileri

Bifosfonatların uygulanmaları sırasında ve sonrasında çeşitli yan etkiler rapor edilmiştir. Bu yan etkiler arasında atriyal fibrilasyon, akut faz cevabı, renal yetmezlik ve çene kemiklerinde osteonekroz gibi istenmeyen klinik tablolar rapor edilmiştir. Bu yan etkilerden en güncel olanı ve son yıllarda sık olarak görülen çene kemiklerinde osteonekroz vakalarıdır (5).

2.1.7. Bifosfonat Kullanımına Bağlı Çenelerde Gelişen Osteonekroz (BRONJ)

Bifosfonat kullanımına bağlı çenelerde gelişen osteonekrozun bifosfonatın bir yan etkisi olduğu ilk kez eş zamanlı olarak Marx ve Migliorati tarafından 2003 yılında rapor edilmiştir (7,8). 20. Yüzyılın sonlarına doğru giderek artan bifosfonat kullanımına bağlı çenelerde gelişen osteonekroz vakaları farklı isimler altında belirtilse de literatürde BRONJ (Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws) adı üzerinde dilbirliğinin olduğu görülmektedir. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS)

tarafından BRONJ; bifosfonat grubu ilaç kullanan, daha önce baş-boyun bölgesine radyoterapi almamış olan hastalarda, çene kemiklerinde 8 hafta süresince iyileşme göstermeyen kemik nekrozu ve/veya ağız ortamına açık kemik alanı olarak tanımlanmaktadır (9).

BRONJ'un oluşumu lokal ve sistemik etkenler gibi birçok risk faktörü ile ilişkilendirilmektedir. Lokal risk faktörleri arasında diş çekimi, oral cerrahi işlemler, periodontal hastalık ve protez kullanımına bağlı travmalar gösterilirken, sistemik risk faktörleri arasında ise eşlik eden malignansi, diyabet, obezite gibi diğer sistemik hastalıkların varlığı gösterilmektedir. Ayrıca kullanılan bifosfonat grubu ilacın türü, dozu, veriliş yolu, süresi, kortikosteroid türevleri ve kemoterapötik ilaç kullanımı gibi faktörler de BRONJ'un oluşumuna zemin hazırlamaktadır (10).

BRONJ'un tedavisinde birçok tedavi şekli uygulanmıştır. Bunlar antibiyotikler, analjezikler, iyi bir oral hijyen, ağız gargaraları ve yüzeysel debridman temizlikleri gibi konsertavif yaklaşımlar olmasına karşın bu tedavi şekillerinde ideal bir başarı sağlanamadığı belirtilmiştir (9,11,12). Cerrahi olarak rezeksiyon, sert ve yumuşak doku greftleri ile rekonstruksiyon yapılmasına rağmen başarının her zaman sağlanamadığı osteonekroz alanlarının daha fazla şiddetlendiği rapor edilmiştir (13).

Son yıllarda, bu tedavinin paratiroid hormon, platelet zengin plazma (PRP), ozon terapisi, hiperbarik oksijen uygulaması ve düşük doz lazer terapisi (DDL) gibi bazı yöntemlerle desteklenebileceği öne sürülmektedir (10,14-17).

2.1.7.1. BRONJ'un Oluşması ile İlgili Risk Faktörleri

BRONJ genellikle yüksek doz bifosfonat kullanan hastalarda görülür. BRONJ'un özellikle zoledronik asit ve pamidronat gibi nitrojen içeren ve i.v. yol ile kullanan hastalarda ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Buna rağmen BRONJ literatürde nitrojen içermeyen ve oral yol ile kullanılan hastalarda da rapor edilmiştir (44). Bifosfonat tedavisi ile ilgili i.v. kullanımı takiben 6 ay içerisinde ve oral kullanımı takiben 23 ay sonra oluşturulan rapor edilen BRONJ vakaları vardır (45).

BRONJ oluşum riskleri bifosfonat türlerine göre çoktan aza doğru kıyaslanmıştır. Bu sıra; zoledronik asit, pamidronat, alendronat, risedronat ve ibandronat şeklindedir. Bu

durum da bifosfonatların etki güçleri ile paralellik göstermektedir (46). Zoledronik asit diğer bifosfonatlarla karşılaştırıldığı zaman zoledronik asit kullanan hastalarda çene kemiğinde BRONJ oluşma riski çok daha fazladır. Ayrıca i.v. yol ile kullanılan zoledronik asit ve pamidronat kıyaslandığında zoledronik asit kullanan hastalarda BRONJ vakalarının pamidronat kullananlara göre 2 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (47).

BRONJ'un çene kemiklerinde görülmesinin nedeni ile ilgili güncel görüşler aşağıda sıralanmıştır.

-Diş çekimi ve diğer dentoalveolar işlemler sırasında çene kemiğinin dişler aracılığıyla dış ortama açılması ve bu yolla kontamine olması BRONJ gelişimine zemin oluşturabilir (48).

-Ağız içinde bulunan çok sayıda mikroorganizma için ağız içi ortam uygun bir barınma ve çoğalma yeridir. Bu durumda enfeksiyona zemin hazırlar (48).

-Çene kemiklerinin çok ince bir mukoza ve periost tabakası ile örtülü olması nedeni ile fizyolojik hareketler sonucunda bile çene kemiğini kaplayan dokularda yırtılma sonucunda enflamasyon oluşabilir (48).

-Çene kemikleri vücuttaki diğer kemikler ile karşılaştırıldığında vaskülarizasyon ve turnover olayı daha yüksektir. Bu durumun çene kemiklerinde BRONJ görülme riskini arttırdığı belirtilmiştir (4).

-Mandibula maksillaya göre daha kalın ve yoğun kortikal kemik yapıya sahiptir. Bu nedenle BRONJ'un mandibulada maksilladan daha fazla ortaya çıktığı vurgulanmıştır (49).

2.1.7.2. BRONJ'un Evreleri ve Tedavi Yaklaşımları

BRONJ'a ait evrelendirme ve evrelendirmeye göre tedavi seçenekleri 2009 yılında AAOMS tarafından hazırlanmıştır (9). Bu klinik evreler;

Risk Grubu: Bifosfonat almış veya almakta olan nekrotik kemik izlenmeyen ve herhangi bir belirti bulunmayan hastalardır. Bu grup hastalarda herhangi bir tedaviye gerek yoktur. Bu hastalara ağız hijyen eğitimi, BRONJ'un belirtileri ile ilgili detaylı bilgi verilmeli ve hasta düzenli aralıklarla takip edilmelidir.

Evre 0: Hastada nekrotik kemik bulunmama ile birlikte spesifik olmayan belirtiler görülmektedir. Bu evredeki hastalarda belirtilere yönelik tedavi yapılmalıdır. Bu belirtiler için analjezikler, oral antiseptikler ve antibiyotik kullanımı tercih edilir. Bu hastalarda çürük, periodontal hastalık gibi lokal faktörler tedavi edilmelidir.

Evre 1: Hastada açığa çıkmış nekrotik kemik mevcuttur, fakat enfeksiyon belirtisi yoktur. Bazı araştırmacılar herhangi bir tedaviye gereksinim duymamıştır. Oral antiseptik kullanarak mikrobiyal etkinin ortadan kalkmasının yeterli olduğu belirtilmiştir. Hastanın sistemik durumuna göre nekrotik kemik, cerrahi müdahale ile uzaklaştırılabilir, fakat bu durumda her zaman başarı sağlanamadığı belirtilmiştir.

Evre 2: Hastada açığa çıkmış nekrotik kemik ile birlikte enfeksiyon belirtileri mevcuttur. Bu belirtiler ağrı, eritem, ödem ve nadir olarak püy akışıdır. Bu evrede, enfeksiyonu kontrol altına almak için antibiyotikler ve oral antiseptiklerin kullanılması gerekmektedir. Evre 1'deki gibi sistemik duruma göre ağrı ve enfeksiyon kontrol altına alındığında cerrahi yapılabilir fakat bu durumda da başarı şansının düşük olabileceği belirtilmiştir.

Evre 3: Hastada açığa çıkmış geniş nekrotik kemik alanları ile birlikte ağrılı ciddi enfeksiyon belirtileri mevcuttur. Geniş nekrotik alanlar patolojik kırıklara sebep olabilir. Bu evrede, hastanın sistemik durumunu uygun olmadığında medikal tedavi ile nekrotik alanlar kontrol altına alınmalıdır. Bu durumda antibiyotik kullanımı, analjezikler ve oral antiseptikler tercih edilir. Enfeksiyon ve ağrı kontrol altına alındığında marjinal veya segmental rezeksiyonu içeren cerrahi tedavi uygulanabilir.

Tüm bu evrelerde ağız hijyeni sağlanmalı, diş çürükleri gibi lokal faktörler düzeltilmeli ve hastalar düzenli olarak kontrol edilmelidir. Bununla birlikte BRONJ tedavisinde ideal bir tedavi protokolünün henüz sağlanamadığı belirtilmiştir (9).

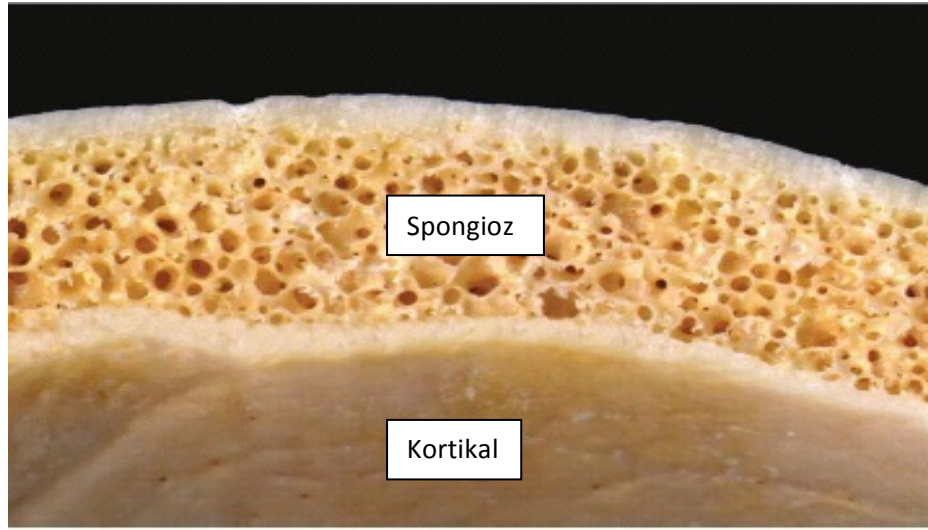
2.2. Kemik

Kemik, fiziksel aktivitelere direnç ve destek sağlayan, yaşamsal önem taşıyan organları koruyan, vücudun iskelet sistemini oluşturan, kalsiyum ve fosfat tuzlarından oluşan bir dokudur (50).

2.2.1. Kemiğin Yapısı

Kemik, %67 oranında inorganik yapılardan, %33 oranında ise organik yapılardan meydana gelir (51). İnorganik yapıların başında kalsiyum, fosfat, sitrat, magnezyum gibi maddeler gelir. Kalsiyum ve fosfat hidroksiapatit kristalleri şeklindedir. Kemikte kollajenler ile birlikte organize olan hidroksiapatit yapılar kemiğin sertliğini ve dayanıklılığını sağlar. Organik yapıların ise %90'ı kollajen liflerden (Tip I), geri kalanı ise proteinlerden oluşmaktadır. Gelişmiş kemik dokuda kollajen lifler paralel ve belirli aralıklarla dizilim gösterir. Bu aralıklara da hidroksiapatit kristalleri yerleşerek kemik dokuyu oluşturur (52,53).

Kemik spongioz ve kortikal kemik olarak iki yapıya ayrılmıştır (Resim1). Kortikal kemik daha yoğun ve daha az poroziteye sahiptir. Dayanıklılık açısından, kortikal kemik spongioz kemiğe göre on kat daha üstündür. Buna karşın ise spongioz kemiğin metabolik aktivitesi, remodelasyon yeteneği ve dolayısıyla mekanik yüklere karşı adaptasyon hızı kortikal kemiğe göre daha üstündür (54).



Resim 1. Spongioz ve kortikal kemiğin görünümü (55).

2.2.2. Kemik Hücreleri

Kemiğin ana hücreleri osteoprogenitor hücreler, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır. Bu hücreler kemik rezorpsiyonunu ve formasyonunu sağlayarak, kemiğin büyüme ve gelişiminden sorumludur (51,53,54).

-Osteoprogenitör hücreler

Osteoprogenitör hücreler çoğalma ve farklılaşma kapasitesine sahip, mezenkimal kaynaklı hücrelerdir (53). Bu hücrelerin yaşam boyunca faaliyetleri devam etmektedir. Erişkin hayatında kemikteki turn over olaylarında, kırık iyileşmesi veya farklı tipteki yaralanma gibi durumlarda aktive olarak, osteoblast veya osteoklast gibi diğer tip kemik hücrelerine de dönüşebilirler (51,52).

-Osteoblastlar

Embriyoda kemik formasyonundan sorumlu osteoblastlar mezenkimal hücrelerden farklılaşırken; erişkinlerdeki kemik formasyonundan sorumlu osteoblastlar ise bağ dokusunu oluşturan fibroblastlardan farklılaşan hücrelerdir (51).

Osteoblastlar kemik formasyonu olan bölgelerde epitel hücrelerine benzer bir şekilde dizilim gösterirler. Bu dizilimde osteoblastlar osteositlerin sitoplazmik uzantıları ile birleşerek intersellüler haberleşmeyi sağlamaktadır. Osteoblastların endoplazmik retikulumları, mitokondrileri ve kapillerleri gelişmiştir, ayrıca bol miktarda golgi veziküllerine sahiptirler (56).

Tüm kemiklerde yaşam boyu devam eden osteoblastik aktivite görülür; böylece kemik yapımı sürekli olarak devam eder. Ayrıca osteoblastlar osteoklastlarla birlikte kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. Osteoblastların yaşam ömrü ise 1 ile 10 hafta arasında değişmektedir. Bu hücrelerin bir kısmı kemik yüzeyini oluşturan hücelere dönüşürken, bir kısmı da osteositlere dönüşmektedir (50).

-Osteositler

Kemik formasyonu sırasında osteoid dokuda kalan osteoblastların farklılaşmasıyla osteositler oluşur. Osteositlerin yaşam ömrü birkaç yıldır. Kemik canlılığı için önemli olan bu hücreler, osteoblastlara göre inaktif hücrelerdir. Osteositler ile osteoblastlar arasındaki bağlantılar sayesinde, kemikten kana kalsiyum geçişi ve kalsiyumun vücut sıvılarındaki yoğunluğunun dengelenmesi sağlanmaktadır (53,57).

-Osteoklastlar

Çeşitli büyüklük ve çok sayıda çekirdeğe sahip kemik rezorpsiyonundan sorumlu hücrelerdir. Kemik iliğindeki monositlerden köken alırlar (56). Kemik rezorpsiyonu, asidik ortamda gerçekleşir. Öncelikle kemik inorganik bileşenlere ayrılır, daha sonra organik bileşenler lizozomal enzimler aracılığıyla yıkılır. Bu rezorpsiyon mekanizması

tam olarak açıklanamamıştır. Osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki dinamik iletişim; hücrel aktivasyon, hücrel cevaplar, aktivitenin durması ve apoptoziste rol oynamaktadır. Ayrıca paratiroid hormon tarafından osteoblastlar uyarıldığında osteoklastların aktivasyonu artarak kemik rezorpsiyonu artar. Osteoklastlar ve osteoblastlar birlikte kemiğin yeniden şekillenmesinde rol oynamaktadırlar (50,51,56).

2.2.3. Kemiğin İyileşmesi

Kemik iyileşmesi *enflamasyon*, *tamir* ve *remodeling* fazlarından oluşmaktadır. Bu üç fazda gerçekleşen olaylar birbirlerine bağımlı olarak devam etmektedir.

Enflamasyon fazı

Kemik travmaya maruz kaldıktan hemen sonra enflamasyon fazı başlar. Kemik ile birlikte damarlar, periost ve kasları içeren çevredeki yumuşak dokular da hasar görür. Kan damarlarının hasar görmesine bağılı olarak periost altında hematoma oluşur, ayrıca damarlanmanın bozulmasıyla osteositler beslenemezler ve defekt bölgesindeki osteositler ölürler. Defekt bölgesinde ölü hücrelerden ve trombositlerden enflamatuar mediatörler salınır. Bölgeye polimorfonükleer lökositler, makrofaj ve lenfositler göç eder. Bu hücreler tarafından bölgeye sitokinler salınır ve sonrasında anjiogenezis başlar. Tüm bu aşamalardan sonra enflamatuar cevap geriler ve ortama fibroblastların göçü başlar (58).

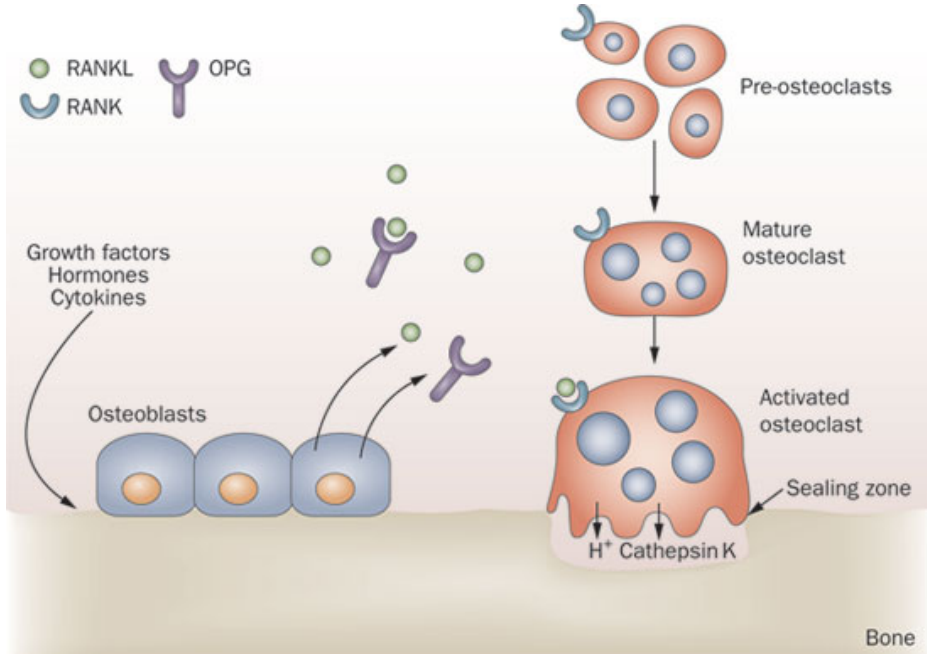
Tamir ve Remodeling fazı

Travmadan etkilenen defekt bölgesinde kanlanmanın artması sonucu kemik iyileşmesinin erken safhasında periostal damarlar etkili iken, sonraki süreçte meduller damarlar daha etkilidir. Mezenkimal hücrelerden bir kısmı defekt bölgesindeki dokudan orjin alırken bir kısmı ise kan damarları ile bölgeye gelirler. Endostal yüzden gelişen osteoblastlar ise kemik formasyonunda aktif olarak yer alırken, osteositlerin tamir fazında yer almadığı belirtilmiştir (59). Osteoblastlar tarafından kollajenden zengin bir matriks sentezlenir. Sonra kollajen fibriller kalsiyum ile hidroksiapatit kristallerinin oluşumunu sağlayarak mineral kemik yapılarının iskeletini ortaya çıkarır. Defekt bölgesinin iyileşme süreci yumuşak fibroz dokulardan sert mineral dokuların gelişimi sağlanarak tamamlanır (60).

2.2.4. Kemik Yenisinden Şekillenmesi

2.2.4.1. Osteoblastların ve Osteoklastların Rolü

Kemik yenisinden şekillenme sürecinde kemik rezorpsiyonu ve formasyonu birbirini takip etmektedir. Yeni kemik yapımı için mevcut kemik rezorbe olması gerekmektedir. Bu süreçte osteoblastlar ve osteoklastlar birlikte hareket ederler. Osteoblastlar formasyonda görev alan RANKL (reseptör aktivatör faktör ligandı), TGF (Transforme Edici Büyüme Faktörü) ve TNF (Tümör Nekroze Edici Faktör) ailesinden osteoprotegerin salgılar. Osteoblastlar tarafından salgılanan RANKL, osteoklastlar üzerindeki RANK (reseptör aktivatör faktör) yardımıyla osteoklastların öncül hücrelerden olgun hücrelere farklılaşması için gereken uyarıyı sağlar. Bunun sonucunda osteoklastik aktivite başlayarak kemikte rezorpsiyon meydana gelir. Osteoprotegerin ise RANKL antagonistidir ve rezorpsiyonu durdurmak için yine osteoblastlar tarafından salgılanır. Aynı zamanda kemikte rezorpsiyon başlaması ile osteoblastlardan büyüme faktörü salınımı başlar. Ancak kemik yenisinden şekillenmesindeki bu faktörlerle ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (61,62) (Şekil 4).



Şekil 4. Kemik yenisinden şekillenmesi (63).

2.2.4.2. Kemik Rezorbsiyon ve Formasyonundan Sorumlu Biyokimyasal Belirteçler

Kemik rezorbsiyon ve formasyonunda birçok metabolik ürün ortaya çıkmaktadır. Bu ürünler serumda veya idrarda ölçülebilmekte ve kemiğin şekillenmesinde bize bilgi vermektedir. Bu yüzden kemikte rezorbsiyon ve formasyon olaylarında bu ürünler biyokimyasal belirteçler olarak görev yapmaktadır (64).

Kemik formasyonundan sorumlu başlıca belirteçler;

-Kemik serum alkale fosfataz (BSAP):

Alkale fosfataz kemik spesifik izoenzimi olan ve osteoblast membranında yer alan bir proteindir. BSAP osteoblastik aktivite de belirteç olarak görev yapmaktadır. Bununla birlikte vücutta ölçülen total alkale fosfataz değerlerinde sadece kemikler değil karaciğer ve bağırsakların da etkisinin olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle total alkale fosfataz değerlerinin kemik için spesifik olmadığı belirtilmiştir (65).

-Osteokalsin (OC):

Osteoblastlar tarafından sentezlenen bir proteindir. Osteokalsin, kalsiyum iyonunu kemik matriksine bağlamakla görevlidir. Serumdaki osteokalsin değeri osteoblastik fonksiyonun spesifik bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Genellikle serumdaki değerleri kemik formasyonu arttığında yükselmektedir (65).

-Karboksi terminal propeptit tip 1 prokollajen (P1CP) ve amino terminal ekstensiyon peptit prokollajen (P1NP):

Kemikte bulunan tip 1 kollajenin öncül yapısı olan tip 1 prokollajen sentezlenmesinde osteoblastlar rol oynar. Prokollajenin kollajene dönüşümü esnasında tip 1 prokollajen üzerindeki karboksi terminal ve amino terminal propeptidler (P1CP ve P1NP), tip 1 kollajen sentezinde belirteçtir. P1CP ve P1NP tip 1 kollajen sentezinde kan dolaşımına salgılanır. Dolaşımdaki bu ürünler kemik formasyon hızında belirteç olarak değerlendirilmektedir (66).

Kemik rezorbsiyonundan sorumlu başlıca belirteçler;

- Deoksihidroksipridinolin kreatinin oranı (DPD):

Kemikte bulunan tip 1 kollajenin çapraz bağlarıdır. Kemik rezorbsiyonunun spesifik bir belirtecidir. Bu ürün idrarda metabolize edilmeden atılır. İdrarda ölçülen DPD

değerindeki artış kemik rezorbsiyonunun arttığını göstermektedir. Ancak DPD renal fonksiyon hasarı ve kas kitlesinin azalması gibi faktörlerden etkilenmektedir (67).

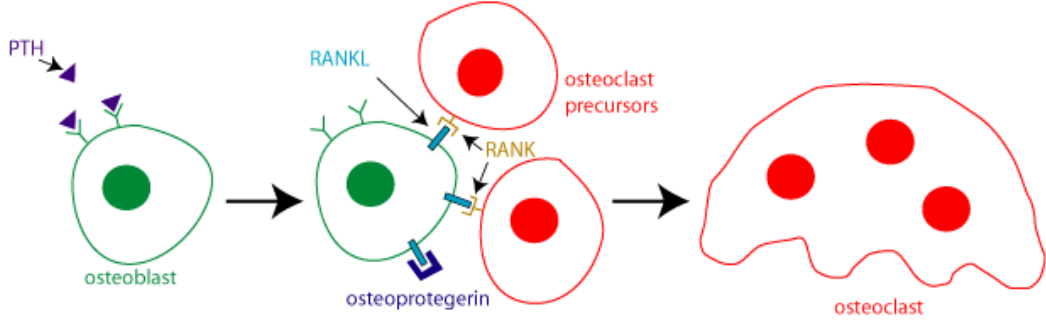
- Tip 1 kollajene çapraz bağlı N-telopeptid ve C-telopeptid (NTX ve CTX):

NTX VE CTX Tip I kollajene spesifik yapılardır. Olgun kemik kollajeninin yıkımı esnasında osteoklastlar tarafından salınırlar. NTX, kemik dokusuna spesifik bir belirteç olup, kemik rezorbsiyonun stabil bir son ürünü olarak idrarla atılır. Bununla birlikte NTX'in serumda da ölçüldüğü belirtilmiştir (68). CTX belirtecinin son ürünleri kan dolaşımına geçer ve üriner sistemle atılır. Bu nedenle bu belirteçler serumda ve idrarda ölçülebilir. Son yıllarda kemik rezorbsiyon belirteçleri olan NTX ve CTX ile ilgili yapılan araştırmalar giderek artmaktadır. Osteoporoz gibi kemik hastalıklarında bu belirteçler sıklıkla kullanılmaktadır. Osteoporoz sonucu yükselen NTX ve CTX değerlerinin antirezorbtif tedavilerde önemli ölçüde düştüğü belirtilmiştir. Özellikle bifosfonat ve hormon replasman tedavisinde NTX ve CTX belirteçlerinin değerleri izlenmektedir (67). Son çalışmalar, kemik rezorbsiyon belirteçlerinden NTX ve CTX değerlerinin tedavi sürecindeki değişiklikleri takibinde DPD'den daha sensitif olduğunu göstermektedir (69).

2.3.Teriparatid (Paratiroid hormon (PTH) 1-34)

Teriparatid kemik formasyonunu ve kemik yoğunluğunu arttırmak, aynı zamanda kemik fraktürlerini azaltmak için paratiroid hormonundan (PTH) elde edilmiştir (70). İnsan paratiroid hormonu (PTH 1-84) 84 amino asit bulunan zincirden oluşmaktadır. Teriparatid 2002 yılında Lilly (Indiana polis, USA) tarafından geliştirilen, PTH'nin ilk 34 amino asitinden (PTH 1-34) oluşan bir rekombinant insan proteindir. Bu ajan, *Escherichia coli* türünden DNA rekombinant teknolojiyle üretilmiştir (71).

PTH'nin ana görevi kemikte kalsiyum ve fosfat metabolizmasını düzenlemektir. Bu hormon osteoblastlar aracılığıyla osteoklastları uyararak kemik formasyonunu harekete geçirir ve bu uyarılma ile kemik rezorbsiyonu başlarken, diğer taraftan ise osteoblastik aktivite başlar. Bunun sonuncu yeni kemik formasyonu gerçekleşir (Şekil 5). PTH'nin sürekli uyarılması ise ileri derecede kemik rezorbsiyonuna sebep olup, bu yüzden aralıklı PTH salınımı ile kemik formasyonu kontrol edilir (72).



Şekil 5. Kemiğin yeniden şekillenmesindeki PTH'nin rolü (73).

Dolaşımdaki serum kalsiyum düzeylerindeki herhangi bir azalma reseptörler aracılığıyla paratiroid bezini uyarır ve PTH salınımını artırır. PTH, osteoklastik aktiviteyi uyarır, renal tubüllerde kalsiyum geri Emilimini artırır, bu durum aynı zamanda renal fosfat kaybına da neden olur (74). Dolaylı yoldan ise, 1 alfa hidroksilaz enziminin uyarılmasıyla 1.25 dihidroksivitamin D artışını sağlayıp bağırsakta kalsiyum ve fosfat Emilimini artırır (75). Tüm bu etkiler PTH'nin kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinden sorumlu olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Teriparatidin genel metabolizmasının ve atılımının tamamen açıklanamamasına karşın, PTH'nin periferal metabolizması karaciğerde spesifik olmayan enzimatik mekanizma ile gerçekleştiği ve bunu takiben atılımı ise böbrekler aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Teriparatid subkutan (s.k.) enjeksiyon ile daha yaygın absorbe edilir ve biyoyararlanım yaklaşık %95'tir (72). Enjeksiyondan sonra serumdaki maksimum konsantrasyon değerine 30. dakikalarda ulaşır (76). Teriparatidin yarılanma ömrü yaklaşık 1 saat olup yaklaşık 3 saat sonra konsantrasyonunda önemli azalmalar olur (77). Teriparatid uygulandıktan sonra serum kalsiyum seviyesi ise yaklaşık 2 saat sonra artmaya başlar, 6. saatten sonra seviyede azalma olur, en düşük seviyeler ise 16.-24. saatlerdedir (78).

Teriparatid, son zamanlarda osteoporoz tedavisinde antirezorbtif bir ajan olarak kullanılmaktadır. Ayrıca teriparatidin bifosfonatla ilişkili osteonekroz vakalarında kullanılması ile ilgili birkaç vakanın ve laboratuvar çalışmalarının bulunduğu bildirilmiştir (64,79).

2.3.1. Teriparatidin Klinik Kullanım Alanları

2.3.1.1. Osteoporoz Tedavisindeki Kullanımı

Osteoporoz, kemik kütlesinin kaybı ve fragilite 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) artırarak kemiği daha dirençli hale getirmektir. Antirezorbtif olarak kullanılan bu ilaçlar genellikle kalsiyum, östrojen, bifosfonat ve kalsitonindir (64).

Son zamanlarda dünyada ve ülkemizde teriparatid osteoporoz tedavisinde yer alan antirezorbtif bir ajan olarak kullanıma girmiştir (80). Osteoporoz tedavisinde kullanılan antirezorbtif ajanlar ile teriparatid bazı araştırmacılar tarafından karşılaştırılmıştır. Body ve ark. menopoz sonrası osteoporoz teşhisi olan kadınlarda alendronatın ve teriparatidin etkisini vertebral olmayan fraktürlerin sıklığında karşılaştırmışlardır. Bu hastalara subkutan (s.k.) enjeksiyon yoluyla günlük olarak 40 mikrogram (mcg) teriparatid veya oral yolu ile 10 mg alendronat verilmiştir. Tedavi sonrasında lumbar spinalarda KMD oranlarındaki artış teriparatid kullananlarda %12.2; 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 (81). Horwitz ve ark. 3 ay boyunca kullanılan PTH'yi (günlük olarak s.k. uygulanan 40 mcg'lik 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 (82). Kurland ve ark. osteoporozlu erkeklerde PTH'nin iskelet sistemi tamirinde güçlü bir etken olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu ilacın lumbar spinalarda ve kalça eklemde KMD'yi yükselttiği ve aynı zamanda anabolik etkisinin olduğu vurgulanmıştır (83). Neer ve ark. osteoporozun tedavisinde subkutan olarak 20 veya 40 mcg dozlarında 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 (78).

Teriparatidin diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılmasıyla ilgili çalışmalar rapor edilmiştir. Rittmaster ve ark. tarafından 1 yıl boyunca s.k. olarak uygulanan PTH (50 mcg ,75 mcg ve 100 mcg) ve alendronatı birlikte kullanan osteoporozlu hastaların, vertebralarındaki KMD'nin artışının yalnız başına yapılan alendronat veya östrojen tedavisinden daha önemli düzeyde olduğunu vurgulamıştır. Bu durumda da PTH'nin kombine edilmesinin osteoporozlu hastalarda KMD'ye olumlu katkıda bulunduğu gösterilmiştir (84). Finkelstein ve ark. kadınlardan oluşan bir hasta grubuna intranasal olarak nafarelin (gonadotropin serbestleştirici hormon analogu nafarelin asetat) diğer gruba ise günlük olarak 40 mcg 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 (85).

Yapılan bu araştırmalara göre osteoporoz tedavisinde kullanılan teriparatid genellikle günlük olarak 20 mcg ve 40 mcg dozlarda subkutan olarak uygulanmıştır. Tedavi süresi de yaklaşık olarak 6-24 ay sürmektedir. Teriparatid diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında ise KMD'nin daha etkin şekilde arttırdığı belirtilmiştir. Teriparatidin maliyet açısından diğer antirezoptif ajanlara göre yaklaşık 8 kat daha pahalı bir tedavi şekli olduğu belirtilmiştir (72). Bu nedenle osteoporozlu hastalar teriparatid kullanımına göre daha ucuz ilaçları tercih edebilmektedir.

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

2.3.1.2. BRONJ Tedavisinde Kullanımı

Bifosfonatlar metastatik kanserlerde, osteoporoz ve paget hastalığında kullanılan bir ilaç türüdür (38). Bifosfonat kullanan hastalarda osteonekroz oluşumu ciddi bir komplikasyon olarak rapor edilmektedir (7). Son dönemlerde ise bifosfonat kullanımına bağlı ortaya çıkan osteonekroz görülme insidansı giderek artmaktadır. Bu osteonekroz alanları zaman zaman iliak kemik, femur başı gibi bölgelerde çok nadiren de olsa ortaya çıksa bile en sık görüldüğü bölge çenelerdir. Bu durumun ortaya çıkmasında kemik turnoverinin düşük olması, kan akımının azalması, kemik hücrelerinin apoptozisi gibi

çeşitli mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Bifosfonatların hücresele düzeyde osteoklastları inaktive ederek kemik rezorpsiyonunu engellediği ve bunun sonucu osteoblastların da kemik formasyonunu durdurarak kemik turnoverini bozduğu savunulmuştur (18). Bununla birlikte BRONJ oluşumunu bifosfonat ile birlikte dental işlemler de hızlandırabilir (86).

Teriparatidin, bifosfonatın aksine osteoklastların aktivasyonunu bozmadan kemik turnover olaylarını sağlayarak sağlıklı kemik oluşumuna katkısı olacağı düşünülmektedir. Ayrıca bu ilaç, osteoporoz hastalarında kemik formasyonundaki olumlu etkilerinden dolayı da bazı araştırmacılar tarafından bifosfonat ile ilişkili osteonekroz vakalarında kullanılmıştır (64). Ma ve ark. yaptığı bir çalışmada ovariectomi yapılmış ratlarda alendronat uygulanmış ve sonrasında tibialarında kemik formasyonunun baskılandığı belirtilmiştir. Bu çalışmadaki ratlara 2 aylık teriparatid (30 mcg/kg) uygulaması sonrasında tibialarındaki kemik formasyonunun arttığı belirtilmiştir (19). Cheung ve Seeman geçmişte kalça kırığı hikayesi nedeniyle haftalık 70 mg alendronat, günlük olarak kalsiyum karbonat (1500 mg) ve kolekalsiferol (25 mcg) 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 mcg) uygulanmış ve 8. hafta sonunda osteonekroz alanın tamamen iyileştiğini klinik olarak gözlemlemiştir (20). Lau ve Adachi 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 mcg) tedavisine başlanmış ve bu tedavinin 3. ayında mandibuladaki nekroz alanlar iyileşmeye ve şikayetler gerilemeye başlamıştır. 18. ayın sonunda osteonekrozun tamamen iyileştiği bildirilmektedir (21). Harper ve Fung alendronat kullanımı ile ilişkili sol alt çene myleoid bölgede oluşan osteonekroz vakasında 2 yıl teriparatid (subkutan olarak günlük 20 mcg) tedavisi uygulamıştır. 10. ayda oral mukozanın sağlıklı hale geldiği ve panoramik görüntüde yeni kemik oluşumu belirtilmiştir (22). Lee ve ark. 78 yaşında alendronat ile ilişkili alt çenede lokalize olmuş osteonekroz vakasında antibiyotik, antibakteriyal ağız gargarası verilmiş ve minör cerrahi ile debridman yapılmıştır. Bundan sonra hastaya günlük olarak 20 mcg teriparatid (subkutan enjeksiyon) 7 ay boyunca uygulanmıştır. Teriparatid uygulanmasının 4. haftasında oral mukozanın iyileştiği ve ağrıların azaldığı belirtilmiştir. 6. ayda ise kemik rejenerasyonunun olduğu

belirlenmiştir (18). Bashutski ve ark.'nın yaptığı bir klinik çalışmada şiddetli periodontal hastalığı bulunan 40 hasta 2 gruba ayrılarak, 1. gruptaki 20 hastaya 6 hafta boyunca günlük 20 mcg teriparatid (subkutan enjeksiyon) ve bunun yanında 1000 mg kalsiyum ve 800 I.U. kolekalsiferol verilmiştir. 2. gruptaki 20 hasta plasebo grubu olarak ayarlanmış ve bu gruptaki hastalar da kalsiyum ve vitamin D almıştır. Her iki gruptaki hastalara periodontal cerrahi ile debritleme yapıldıktan 12 ay sonra periodontal kemikteki iyileşme radyografik olarak incelenmiştir. Periodontal kemik seviyesinde teriparatid ile tedavi edilen grupta %29 artma, plasebo grubunda ise %3 artma tespit edilmiştir. Ayrıca klinik olarak da teriparatid kullananlarda periodontal cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman seviyesinde artma 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 (87).

Yapılan bu araştırmalara göre bifosfonat ile ilişkili osteonekroz vakalarında teriparatid kullanımı sonrasında osteonekrozun iyileştiği belirtilmiştir. Ayrıca osteonekroz vakalarında teriparatid kullanımında genellikle günlük olarak 20 mcg dozda subkutan olarak uygulanması tercih edilmiştir. 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.

2.3.2. Teriparatidin Kemik Biyokimyasal Belirteçler Üzerine Etkileri

Teriparatidin kemik formasyonunda ve rezorpsiyonunda biyokimyasal belirteçler üzerine etkileri tam açıklanamamakla birlikte yapılan çalışmalarda teriparatidin kemik belirteçleri üzerine olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (64). Miyauchi ve ark. 'nın yaptığı bir çalışmada teriparatidin osteoporozlu kadınlarda kemik belirteçleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada 3 ayrı teriparatid dozu (10 mcg, 20 mcg ve 40 mcg)

uygulanmıştır. Her üç doz tedavide 4. hafta P1CP seviyesi en yüksek değerlere ulaştığı belirtilmiştir. 6. ayda bu değerlerin 10 mcg verilen grupta başlangıç değerlerinin altına düştüğü, 20 mcg verilen grupta başlangıç değerlerine benzer olduğu ve 40 mcg verilen grupta ise başlangıç değerlerinin üzerinde olduğu belirtilmiştir. P1NP seviyesi 4. haftada 3 grupta da en yüksek değerlerde ölçülmüştür. 6. ayda bu değerlerin 10 mcg verilen grupta başlangıç değerlerine benzer olduğu, 20 ve 40 mcg verilen gruplarda ise başlangıç değerlerinin üzerinde olduğu belirtilmiştir. BSAP seviyesinin ise 6. ayda 20 ve 40 mcg verilen gruplarda başlangıç değerlerinin üzerinde olduğu belirtilmiştir. Üriner CTX seviyesi 40 mcg verilen grupta 3. ayda maksimum değerlere ulaştığı, 6. ayda da başlangıca göre yüksek değerlerde olduğu, 20 mcg verilen grupta ise en yüksek değerlere 6. ayda ulaşıldığı bildirilmiştir (88). Sethi ve ark. tarafından osteoporozlu hastalarda teriparatidin plaseboya göre kemik formasyon belirteçlerinden BSAP ve OC'yi yükselttiği, kemik rezorbsiyon belirteçlerinden ise sadece üriner DPD'yi yükselttiği rapor edilmiştir (89). Body ve ark. teriparatid veya alendronat tedavisi gören osteoporozlu kadınlarda, teriparatid tedavisi alanlarda üriner NTX değerlerinin daha yüksek olduğunu, alendronat alanlarda ise kemik formasyonunun (serum BSAP) ve rezorbsiyonunun (üriner NTX) baskılandığı belirtilmiştir (81). Anastasilakis ve ark. risedronat tedavisi alanlarda teriparatid alanlara göre serum P1NP, CTX ve total alkalin fosfotaz (ALP) değerlerinin önemli ölçüde azaldığını vurgulamaktadır. Bu araştırmalara göre teriparatidin kemik formasyon ve rezorbsiyon belirteçlerinin seviyesini üzerine olumlu etkilerinin olduğu anlaşılmaktadır. Bu etki de kemik tamir olayını harekete geçirerek yeni kemik oluşumunu sağlayabileceğini göstermektedir (90).

2.3.3. Teriparatidin Kullanım Dozları ve İlaç Etkileşimi

Teriparatidin tavsiye edilen dozu subkütan yolla günlük 20 mcg'dir. Kullanım süresi 2 yılı aşmamalıdır. 250 mcg/3 ml enjeksiyonluk solüsyon içeren kullanıma hazır kalem şeklinde pazarlanmakta olup bu enjeksiyon 28 gün süresince kullanılır. İlacın güvenilirliği ve etkinliği ilgili uzun dönem çalışma bulunmamaktadır (72). Okimoto ve ark. haftalık enjeksiyon yapılan PTH'nin hem kortikal hemde trabeküler kemik formasyonunu uyardığını, kemik yapısında ve kemik iliğinde olumlu etkileri olduğunu rapor etmişlerdir(91). Kneissel ve ark. uzun dönem aralıklı olarak yapılan PTH tedavisinin yeni kemik oluşumunu sağladığını göstermiş olup bu iki araştırmacı günlük PTH kullanımı yerine aralıklı kullanımı tercih etmişlerdir (91,92).

Teriparatidin diğer ilaçlarla etkileşimi değerlendirilmesi için yapılan bir araştırmada sağlıklı 20 bireye 25 mg hidroklorotiazid ile birlikte 40 mcg teriparatid uygulanmıştır. Bu iki ilacın etkileşiminde serum kalsiyum seviyesinde önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir. 24 saat sonunda ise üriner kalsiyum atılımının önemsiz miktarda olduğu görülmüştür (70). Yapılan diğer bir araştırmada ise, 9 sağlıklı insana ve 17 böbrek yetersizliği olan hastaya uygulanan i.v. furosemid (20-100 mg) ile 40 mcg teriparatidin etkileşiminde başlangıçta serum kalsiyum seviyesinde %2 lik bir yükselme olmuştur. Bununla birlikte 24 saat boyunca üriner kalsiyum değerinde klinik olarak önemli bir değişiklik bildirilmemiştir (70). Günlük olarak digoksin 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 (72).

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

2.3.4. Teriparatidin 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 hiperkalsemi görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca kullanılan doz yükseldikçe yan etkilerin ortaya çıkma riskinin artabileceği belirtilmiştir (64).

Teriparatidin üzerinde durulması gereken en önemli yan etkisi osteosarkom riskidir. Yapılan deneysel çalışmalarda, ratlarda osteosarkom insidansını arttırdığı belirtilerek, ilacın bu etkisi FDA 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 ALP'nin yükselmesi ve epifizin açık olması durumunda reçete edilmemesi gerektiği bildirilmiştir (72). Teriparatid kemik turnoverini arttırdığı için kemiği ilgilendiren metastatik vakalarda da kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (18). Bazı araştırmacılara göre ise gebelik, şiddetli böbrek ve karaciğer hastalıklarında reçete edilmemelidir (93,94).

Yapılan klinik araştırmalara göre klinik olarak ciddi bir yan etki rapor edilmemiştir (78,81,88,89). Ayrıca osteosarkom, teriparatid kullanımında en tehlikeli durum olarak belirtilmesine rağmen yapılan klinik araştırmalarının herhangi birinde de osteosarkom vakası rapor edilmemiştir.

Teriparatid osteoporoz tedavisinde alternatif bir tedavi yöntemi olarak gösterilmesine rağmen henüz güvenilirliği ve etkinliği tartışmalı olup maliyeti yüksek bir tedavi yöntemidir. Teriparatid, bifosfonat ile ilişkili osteonekroz tedavisinde birkaç vakada kullanılmasına rağmen bu ilaç ile ilgili yeterli klinik ve laboratuvar çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde, teriparatidin bifosfonat ile ilişkili osteonekrozda az sayıda vakada kullanılmış olup bu ilacın uzun dönem etkilerini belirleyebilmek için bu konuda daha çok prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Çalışmamız 300-350 gram ağırlığında ortalama 5 aylık 90 adet genç erişkin Wistar albino erkek rat üzerinde gerçekleştirildi. Denekler deney öncesi laboratuvar şartlarına alışması için 5 günlük alışma dönemine bırakıldı. Deney süreleri boyunca 24 ± 2 °C sıcaklıkta, ışık periyodu 12 saat aydınlık 12 saat karanlık standardını sağlayacak şekilde ortamda, ameliyat sonrası beş denek aynı metal kafesler içinde olacak şekilde muhafaza edildi. Deney hayvanları standart sıçan yemi ve musluk suyu ile beslenmiştir. Çalışma, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesine uygun olarak gerçekleştirildi.

3.1. Osteonekroz Oluşturma Protokolü

Tüm deneklerde osteonekroz oluşturmak için aşağıdaki işlemler yapıldı (Tablo 2).

- Yedi hafta boyunca haftada bir kez bifosfonat olarak zoledronik asit (Zometa i.v. 4 mg 1 flakon).intraperitoneal (i.p.) olarak 0,4 mg/kg uygulandı (Resim 2-3).

- Beşinci, altıncı ve yedinci haftalarda haftada iki kez i.p. olarak deksametazon (Dekort 2 ml/4 mg ampul) 1 mg/kg uygulandı.

- Yedinci haftanın sonunda ratların üst çene sol 1. azı dişleri cerrahi olarak çıkartılarak, ilgili bölgede kemik defekti oluşturuldu.

-On dördüncü haftanın sonunda tüm deneklerde osteonekroz meydana getirildi.

Tablo 2. Osteonekroz oluşturma protokolü

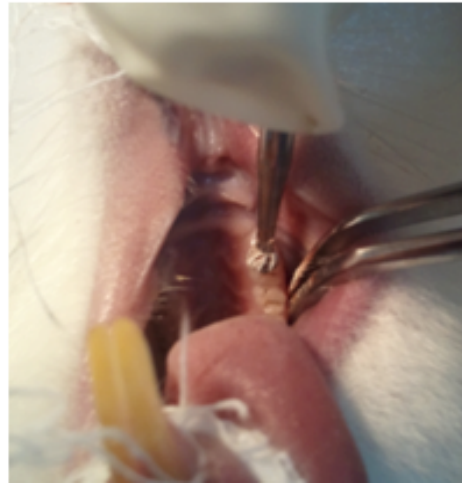
Haftalar	Yapılan İşlem	Doz
0-7. haftalar	İntraperitoneal (i.p.) Zoledronik asit	0,4mg/kg (Haftada bir)
5-7. haftalar	İntraperitoneal (i.p.) Deksametazon	1 mg/kg (Haftada iki)
7. hafta sonu	Diş çekimi ve defekt oluşturulması	
14. hafta sonu	Osteonekroz oluşması	



Resim 2. Zoledronik asit (ZOMETA). **Resim 3.** Bifosfonat uygulaması (i.p.).

3.1.1. Cerrahi Yöntem

Deneklere intraperitoneal 75 mg/kg ketamin ve 3 mg/kg ksilazin enjekte edilerek genel anestezi sağlandı. Denekler sırt üstü yatırılarak alt ve üst kesici dişlerden destek alarak cerrahi bölgeye ulaşımı sağlandı (Resim 4). Genel anestezi sonrası üst çene sol 1. azı dişinin ekartasyonu sağlandı ve serum fizyolojik irrigasyonu altında tur motoru piyasamenine takılan 0,5 mm çapındaki rond frezle üst sol 1. azı dişi bölgesindeki kemik kaldırılarak bölgede diş çekimi yapılarak defekt oluşturuldu (Resim 5). Bu işlem sırasında 1500 rpm'den küçük devirde çalışıldı.



Resim 4. Denekler sırt üstü yatırılarak alt ve üst kesici dişlerden destek alınarak cerrahi bölgeye ulaşımı.



Resim 5. Üst birinci azı dişinin çıkartılması ve defekt oluşturulması.

3.1.2. Post-operatif Bakım

Ağrı kontrolü amacıyla post-operatif 5 gün boyunca günde 1 kez subkutan (s.k.) karprofen (Rimadyl, Pfizer) 4 mg/kg uygulandı.

3.2. Gruplar

Denekler 1 kontrol grubu, 3 çalışma grubu ve 1 sham grubu olmak üzere 5 ana gruba ayrıldı (Tablo 3).

- Kontrol grubu kendi arasında 10., 15. ve 17. haftada olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı ve bu alt gruplarda 10'ar denek vardır.

- Birinci ve ikinci çalışma grupları 10. ve 15. haftada olmak üzere bu gruplar da kendi arasında 2 alt gruba ayrıldı ve bu alt gruplarda 10'ar denek vardır.

- Üçüncü çalışma grubunda ise 10 denek bulunmakla birlikte tekrar yoktur.

- Sham grubunda 10 denek vardır.

Tablo 3. Grupların tablo halinde sunulması

Çalışma ve kontrol grupları	Alt Gruplardaki Denek Sayısı	Alt Grup	Toplam Hayvan
<i>Kontrol Grubu</i>			
-10. Hafta kontrol Grubu (Kontrol-10)			
-15. Hafta kontrol Grubu (Kontrol-15)	10	3	30
-17. Hafta kontrol Grubu (Kontrol-17)			
<i>1.Çalışma Grubu (operasyon öncesi)</i>			
-10. Hafta 1. Çalışma Grubu (Pre.op-10)	10	2	20
-15. Hafta 1. Çalışma Grubu (Pre.op-15)			
<i>2.Çalışma Grubu (operasyon sonrası)</i>			
-10. Hafta 2. Çalışma Grubu (Post.op 10)	10	2	20
-15. Hafta 2. Çalışma Grubu (Post.op 15)			
<i>3.Çalışma Grubu (osteonekroz sonrası)</i>			
-17. Hafta 3. Çalışma Grubu (O.nekroz-17)	10	1	10
<i>Sham Grubu (Sham)</i>	10	1	10

-10. Hafta Kontrol Grubu (Kontrol-10): Çenelerde osteonekroz oluşturma protokolüne göre ilk 7 hafta bifosfonat ve 5., 6. ve 7. haftalarda deksametazon uygulandı. 7. haftanın sonunda cerrahi diş çekimi yapılarak çenelerde defekt oluşturuldu. Denekler 10. hafta sakrifiye edildi.

-15. Hafta Kontrol Grubu (Kontrol-15): Çenelerde osteonekroz oluşturma protokolüne göre ilk 7 hafta bifosfonat ve 5., 6. ve 7. haftalarda deksametazon uygulandı. 7. haftanın sonunda cerrahi diş çekimi yapılarak çenelerde defekt oluşturuldu. Denekler 15. hafta sakrifiye edildi.

-17. Hafta Kontrol Grubu (Kontrol-17): Çenelerde osteonekroz oluşturma protokolüne göre ilk 7 hafta bifosfonat ve 5., 6. ve 7. haftalarda deksametazon uygulandı. 7. haftanın sonunda cerrahi diş çekimi yapılarak çenelerde defekt oluşturuldu. Denekler 17. hafta sakrifiye edildi.

-10. Hafta 1.Çalışma Grubu (operasyon öncesi grup) (Pre.op-10): Çenelerde osteonekroz oluşturma protokolüne göre ilk 7 hafta bifosfonat ve 5., 6. ve 7. haftalarda deksametazon uygulandı. Bu çalışma grubunda 5., 6. ve 7. haftalarda haftada 2 kez subkutan (s.k.) 0.04 mg/kg teriparatid (Forsteo 250 mcg/3ml Enjeksiyonluk Sol.İçeren Kul.Haz.Kalem) uygulandı (Resim 6-7). Yedinci haftanın sonunda cerrahi diş çekimi yapılarak çenelerde defekt oluşturuldu. Denekler 10. hafta sakrifiye edildi.



Resim 6. Teriparatid (FORSTEO).



Resim 7. Teriparatid uygulaması (s.k.).

-15. Hafta 1.Çalışma Grubu (operasyon öncesi grup) (Pre.op-15): Çenelerde osteonekroz oluşturma protokolüne göre ilk 7 hafta bifosfonat ve 5., 6. ve 7. haftalarda deksametazon uygulanmıştır. Bu çalışma grubunda 5., 6. ve 7. haftalarda haftada 2 kez subkutan (s.k.) 0.04 mg/kg teriparatid (Forsteo 250 mcg/3ml Enjeksiyonluk Sol.İçeren Kul.Haz.Kalem) uygulanmıştır. Yedinci haftanın sonunda cerrahi diş çekimi yapılarak çenelerde defekt oluşturulmuştur. Denekler 15. hafta sakrifiye edilmiştir.

-10. Hafta 2.Çalışma Grubu (operasyon sonrası grup) (Post.op-10): Çenelerde osteonekroz oluşturma protokolüne göre ilk 7 hafta bifosfonat ve 5., 6. ve 7. haftalarda deksametazon uygulanmıştır. Yedinci haftanın sonunda cerrahi diş çekimi yapılarak çenelerde defekt oluşturulmuştur. Bu çalışma grubunda 8., 9. ve 10. haftalarda haftada 2 kez subkutan (s.k.) 0.04 mg/kg teriparatid (Forsteo 250 mcg /3 ml Enjeksiyonluk Sol.İçeren Kul.Haz.Kalem) uygulanmıştır. Denekler 10. hafta sakrifiye edilmiştir.

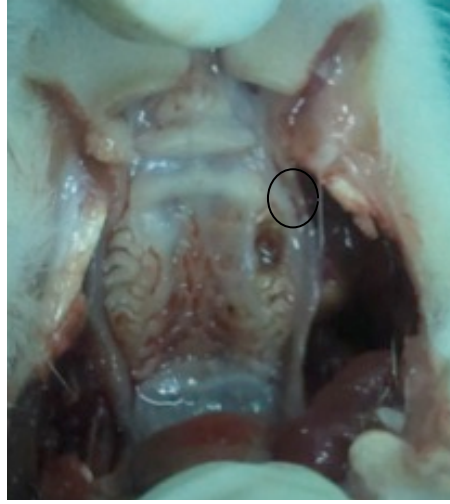
-15. Hafta 2.Çalışma Grubu (operasyon sonrası grup) (Post.op-15): Çenelerde osteonekroz oluşturma protokolüne göre ilk 7 hafta bifosfonat ve 5., 6. ve 7. haftalarda deksametazon uygulanmıştır. Yedinci haftanın sonunda cerrahi diş çekimi yapılarak çenelerde defekt oluşturulmuştur. Bu çalışma grubunda 8., 9. ve 10. haftalarda haftada 2 kez subkutan (s.k.) 0.04 mg/kg teriparatid (Forsteo 250 mcg /3 ml Enjeksiyonluk Sol.İçeren Kul.Haz.Kalem) uygulanmıştır. Denekler 15. hafta sakrifiye edilmiştir.

-17. Hafta 3.Çalışma Grubu (osteonekroz sonrası grup) (O.nekroz-17): Çenelerde osteonekroz oluşturma protokolüne göre ilk 7 hafta bifosfonat ve 5., 6. ve 7. haftalarda deksametazon uygulanmıştır. Yedinci haftanın sonunda cerrahi diş çekimi yapılarak çenelerde defekt oluşturulmuştur. On dördüncü hafta sonunda osteonekroz oluşturulan deneklere 15. 16. ve 17. haftalarda haftada 2 kez subkutan (s.k.) 0.04mg/kg teriparatid (Forsteo 250 mcg /3 ml Enjeksiyonluk Sol. İçeren Kul. Haz. Kalem) uygulanmıştır. Denekler 17. haftanın sonunda sakrifiye edilmiştir.

-Sham Grubu (Sham): Hiçbir tedavi ve işlemin yapılmadığı rat grubu.

3.3. Osteonekroz Alanlarının Görsel Olarak Değerlendirilmesi

Denekler sakrifiye edildikten hemen sonra görsel olarak osteonekroz alanın en geniş kısmı ölçülerek sınıflama yapılmıştır (Tablo 4) (Resim 8).



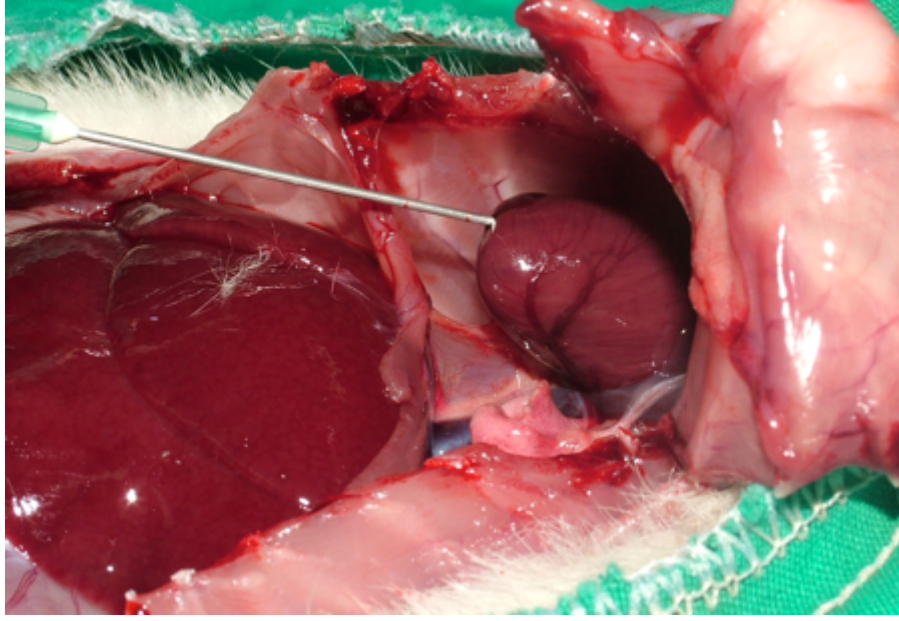
Resim 8. Defekt bölgesinde meydana gelmiş olan nekroz sahasının görsel olarak değerlendirilmesi

Tablo 4. Osteonekroz sahaslarının görsel olarak değerlendirilmesinde kullanılan skorlama.

Sınıf	Skor	Osteonekroz Alan Genişliği
Sınıf 1	+	< 3mm
Sınıf 2	++	3mm < - < 5mm
Sınıf 3	+++	5mm <

3.4. Deneklerin Sakrifiye Edilmeleri

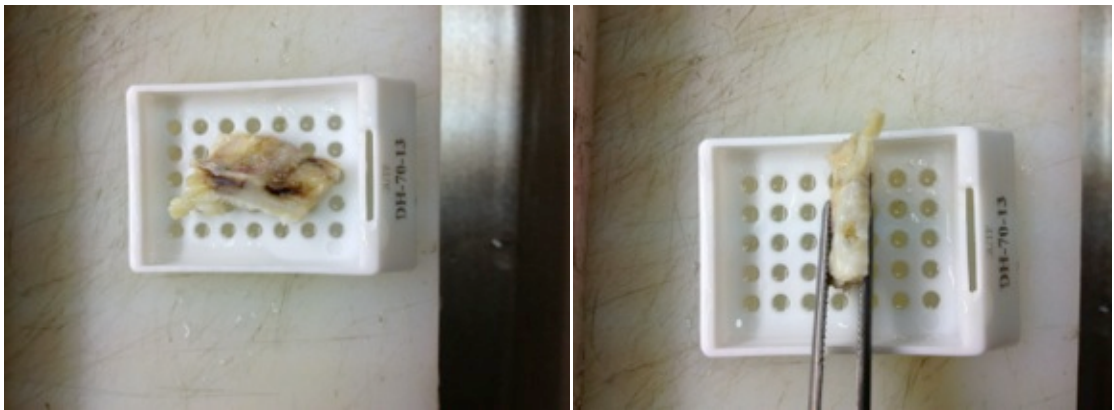
Onuncu, on beşinci ve on yedinci haftaların sonunda, sakrifiye edilmesi gereken deneklere yüksek dozda anestezi verilerek servikal blokaj yöntemiyle ötenazi uygulandı. Biyokimyasal analizler için kardiyak bölgeden 8-10 ml kan alındı (Resim 9). Histolojik değerlendirme için üst çene tamamen tek parça halinde çıkartıldı (Resim 10). Sol azı dişler bölgesinden 10x10 mm boyutlarında dişeti ve blok alveoler kemik dokusu örnekleri eksizyonel biyopsi şeklinde çıkartıldı (Resim 11).



Resim 9. Kardiyak bölgeden kan alınması.



Resim 10. Üst çene defekt bölgesinde meydana gelmiş olan nekroz sahası



Resim 11. Azı dişler bölgesinden alınan kesitlerin yatay ve dikey görünümü.

3.5. Biyokimyasal İnceleme

Deneklerde sakrifikasyon sırasında kardiyak bölgeden non-iyonize steril enjektörlerle (10 ml) alınan kan örnekleri vakumlu ve jelli olan cam tüplere alınmıştır. Alınan numuneler 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Sonra serum kısmı alınarak etiketlenmiş ependorflara yerleştirildi ve -80 °C' de kullanılacağı zamana kadar saklandı. Numunelerin çalışılmadan önce çıkartılıp oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Numunelerde biyokimyasal parametrelerden osteokalsin, N-telopeptid, C-telopeptid, vitamin D ve ALP ELISA yöntemiyle çalışıldı. Kalsiyum, fosfor fotometrik yöntemle ölçüldü. Hormonlardan Ft3 ve Ft4 (Serbest triiyodotironin 3 ve 4) ECLIA (Elektrokemilüminesans immünolojik test) yöntemiyle ölçüldü.

3.6. Histopatolojik İnceleme

Deneklere 10., 15. ve 17. haftalarda yüksek doz i.v ketamin enjeksiyonuyla ötenazi uygulandı. Her deneğe ait sol maksillar azı dişler bölgesinden, etrafında ve derinde sağlam dokuyu içeren eksizyon materyalleri spesmen olarak alındı. Spesmenler 48 saat %10'luk nötral formalin içinde fiksasyon sürecini takiben, 48 saat boyunca %10'luk formik asit solüsyonu ile dekalsifiye edildi. İşlem sonrasında dekalsifiye olmamış dokular, asit solüsyonu değiştirilerek dekalsifiye oluncaya kadar bekletildi. Distile su ile yıkanan dekalsifiye spesmenler, merkezinde nekroz alanı, her iki yanında 15 mm lik sağlam doku içeren, en az 1 cm derinlikte örnekler alınarak bloklara yerleştirildi ve doku takip işlemine alındı. Doku takibi işlemi sırasında derecesi giderek artan alkol serileri ile dehidratasyon işlemine tabi tutulan dokulara ksilen ile şeffaflaştırma işlemi uygulandı. Dokulardaki solüsyonların sıvı parafinle muamelesi sonucunda dokuların sertleştirilmesi işlemi sağlandı ve yaklaşık 13-15 saat sonunda doku takip işlemi sonlandırıldı. Takip sonrası dokular parafin bloklara gömülerek kesit alma işlemi için hazır hale getirildi. Hazırlanan parafin bloklardan 4-5 µm kalınlığında 3 adet seri kesit alındı. Alınan kesitler histopatolojik inceleme için Hematoksilen Eozin (H&E) ile boyandı.

Histopatolojik değerlendirmelerde cerrahi operasyon bölgesinden alınan kemiklerde formasyon, rezorbsiyon, enflamasyon ve nekroz alanlarını değerlendirmek için aşağıda belirtilen parametreler kullanıldı.

3.6.1. Osteoblast Sayımı: Hazırlanan kesitlerdeki defekt bölgesindeki osteblastların sayımı yapılarak aşağıdaki şekilde skorlandı (Tablo 5).

Tablo 5. Osteoblast sayımı için kullanılan skorlama.

0-10	→	+
10-20	→	++
20-30	→	+++
30-40	→	++++
40-50	→	+++++
50-60	→	++++++
60-70	→	+++++++
70-80	→	+++++++
80-90	→	+++++++
>90	→	+++++++

3.6.2. Osteoklast Sayımı: Hazırlanan kesitlerde defekt bölgesindeki osteoklastların sayımı yapılarak kaydedildi.

3.6.3. Enflamasyon (iyileşme) Fazı: Defekt bölgesindeki enflamasyonun niteliği 1-3 arasında skorlama yapılarak incelendi. Buna göre;

- 1- Proliferasyon (erken evre)
- 2- Proliferasyon ve fibrozis (orta evre)
- 3- Fibrozis (tamamlanmış evre)

3.6.4. Osteonekrozun Histolojik Olarak Değerlendirilmesi: Osteonekrozun histolojik olarak değerlendirilmesinde aşağıdaki skorlama sistemi kullanıldı (Tablo 6).

Tablo 6. Osteonekrozun histolojik olarak değerlendirilmesi için kullanılan skorlama.

0-	→	Nekroz yok
1-	→	0-1 mm arası nekroz kemik alanı
2-	→	1,1-2,5 mm arası nekroz kemik alanı
3-	→	2,6-4 mm arası nekroz kemik alanı

3.7. İstatistiksel Analiz Yöntemi

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanılmıştır. Osteokalsin, N-telopeptid, C-telopeptid, Vitamin D, ALP, Kalsiyum, Fosfor, Ft3 ve Ft4 parametrelerine ait sürekli değişkenlerde grup sayısı, ortalama ve standart sapma değerleri istatistiksel olarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren gruplar ikiden fazla bağımsız grubun sürekli ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA) kullanıldı. One way ANOVA'da varyansın homojenitesine Levene testi yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarında (Post Hoc) LSD testi uygulandı. Normal dağılım gösteren ve iki bağımsız değişkenin olduğu gruplar ise Student's t testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda Dunn testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi. Normal dağılım göstermeyen ve iki bağımsız değişkenin olduğu gruplar ise Mann Whitney U testi ile test edildi.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Verilerin istatistiksel analizinde kullanılan Vitamin D, Ft3, Fosfor, N-telopeptid, Ft4, Osteokalsin, C-telopeptid, ALP ve Kalsiyum parametrelerine ait sürekli değişkenlerde grup sayısı, ortalama ve standart sapma değerleri tablo ve grafiklerle özetlendi (Tablo 7-25)(Şekil 6-14). Sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. Bu test sonucunda parametrelerden Vitamin D, Ft3 ve Fosfor'un normal dağıldığı ($p > 0.05$); N-telopeptid, Ft4, Osteokalsin, C-telopeptid, ALP ve Kalsiyum'un ise normal dağılmadığı belirlendi ($p < 0.05$).

Normal dağılım gösteren Vitamin D, Fosfor ve Ft3'ün karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (One way ANOVA) yapıldı. One way ANOVA'da varyansın homojenitesine Levene testi yapılarak Vitamin D, Fosfor ve Ft3'ün normal dağılım gösterdiği belirlendi ($p > 0.05$). Bu nedenle bu parametrelerde grupların çoklu karşılaştırılmasında (Post Hoc) LSD testi uygulandı. Gruplarda ANOVA sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0.05$) Vitamin D ($p=0.025$) ve Ft3'te ($p=0.000$) çıkmıştır. Fosforda ($p=0.059$) ise istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 7). Tüm bu sonuçlara göre Vitamin D ve Ft3'e Post Hoc'da LSD testi uygulandı.

Tablo 7. Serum Vitamin D, Fosfor ve Ft3 değerleri.

	(p)
Vitamin D*	0.025*
Ft3*	0.000*
Fosfor	0.059

*istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0.05$).

4.1.1. Vitamin D

LSD testi sonuçlarına göre;

- 10. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-10, Pre.op-10, Post.op-10) ile Sham grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0.05$).

- 15. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-15, Pre.op-15, Post.op-15) ile Sham grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0.05$).

- 17. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-17, O.nekroz-17) ile Sham grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında sadece O.nekroz-17 ile Sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p=0.020$) (Tablo 8).

Vitamin D'nin ortalama değerleri Tablo 9'da; 10., 15. ve 17. haftalarda gruplardaki ortalama değerleri Şekil 6'da gösterildi.

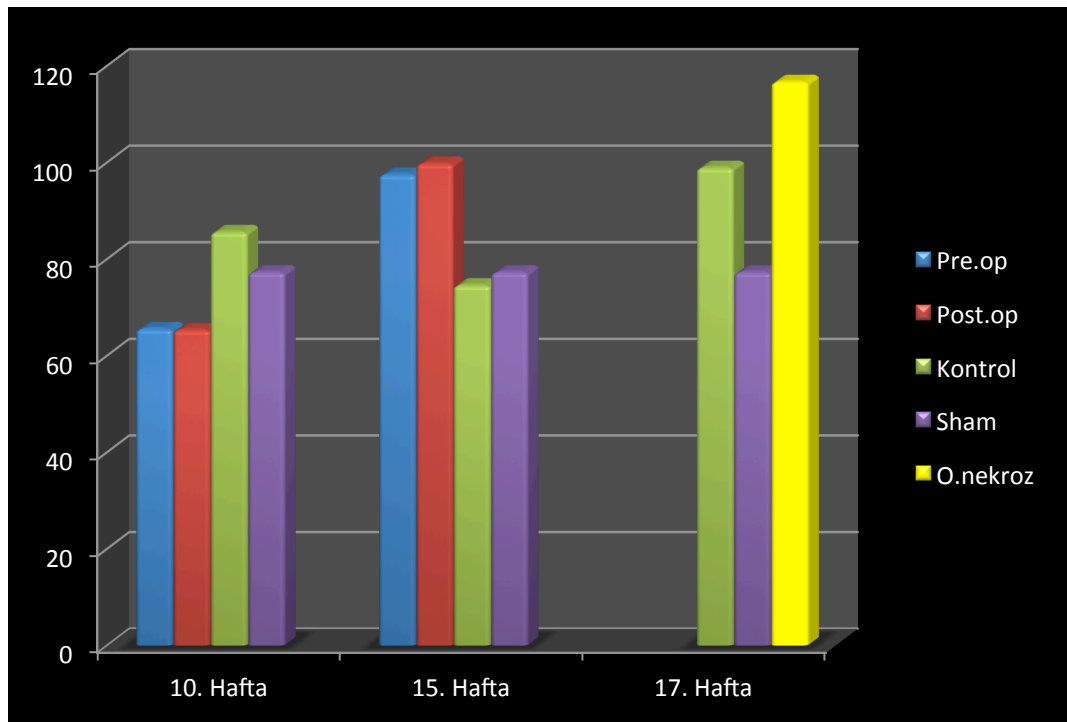
Tablo 8. 17. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında serum Vitamin D değerlerine göre karşılaştırılması.

	Ortalama Değer Farkı	P
Kontrol-17 – O.nekroz-17	-17.78500	0.259
Kontrol-17 – Sham	21.63420	0.192
Sham – O.nekroz-17*	-39.41920*	0.020*

*Sham – O.nekroz-17 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p<0.05$).

Tablo 9. Serum Vitamin D'nin ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama Değer
Pre.op-10	9	65.5467±23.94867
Post.op-10	8	65.3133±30.98980
Kontrol-10	7	85.6040±39.29121
Pre.op-15	9	97.5110±28.78416
Post.op-15	8	99.7810±25.00423
Kontrol-15	8	74.5798±12.45142
Kontrol-17	8	98.9010±37.77956
O.nekroz-17	8	116.6860±17.53288
Sham	7	77.2668±11.23047
Toplam	72	86.7546±30.01588



Şekil 6. 10., 15. ve 17. haftalarda serum Vitamin D'nin gruptaki ortalama değerleri.

4.1.2. Ft3

LSD testi sonuçlarına göre;

- 10. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-10, Pre.op-10, Post.op-10) ile Sham grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında Kontrol-10 ile Sham grubu arasında ($p=0.00$), Sham ile Pre.op-10 grubu arasında ($p=0.00$), Sham ile Post.op-10 grubu arasında ($p=0.002$) istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p=0.00$) (Tablo 10).

- 15. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-15, Pre.op-15, Post.op-15) ile Sham grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında Kontrol-15 ile Post.op-15 grubu arasında ($p=0.021$), Kontrol-15 ile Sham grubu arasında ($p=0.000$), Sham ile Pre.op-15 grubu arasında ($p=0.000$), Sham ile Post.op-15 grubu arasında ($p=0.000$) istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır (Tablo 11).

- 17. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-17, O.nekzoz-17) ile Sham grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında Kontrol-17 ile Sham grubu arasında ($p=0.000$), Sham ile O.nekroz-17 grubu arasında ($p=0.000$) istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır (Tablo 12).

Ft3'ün ortalama değerleri Tablo 13'de; 10., 15. ve 17. haftalarda gruplardaki ortalama değerleri Şekil 7'de gösterildi.

Tablo 10. 10. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında serum Ft3 değerlerine göre karşılaştırılması.

	Ortalama Değer Farkı	p
Kontrol-10 – Pre.op-10	0.02433	0.902
Kontrol-10 – Post.op-10	0.30433	0.131
Pre.op-10 – Post.op-10	0.28000	0.144
Kontrol-10 – Sham*	0.97200*	0.000*
Sham – Pre.op-10*	-0.94767*	0.000*
Sham – Post.op-10*	-0.66767*	0.002*

*Kontrol-10 ile Sham grubu arasında, Sham ile Pre.op-10 grubu arasında, Sham ile Post.op-10 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p<0.05$).

Tablo 11. 15. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında serum Ft3 değerlerine göre karşılaştırılması

	Ortalama Değer Farkı	p
Kontrol-15 – Pre.op-15	-0.15833	0.405
Kontrol-15 – Post.op-15*	-0.47267*	0.021*
Kontrol-15 – Sham*	0.96933*	0.000*
Pre.op-15 – Post.op-15	-0.31433	0.119
Sham – Pre.op-15*	-1.12767*	0.000*
Sham – Post.op-15*	-1.44200*	0.000*

*Kontrol-15 ile Post.op-15 grubu arasında, Kontrol-15 ile Sham grubu arasında, Sham ile Pre.op-15 grubu arasında, Sham ile Post.op-15 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p<0.05$).

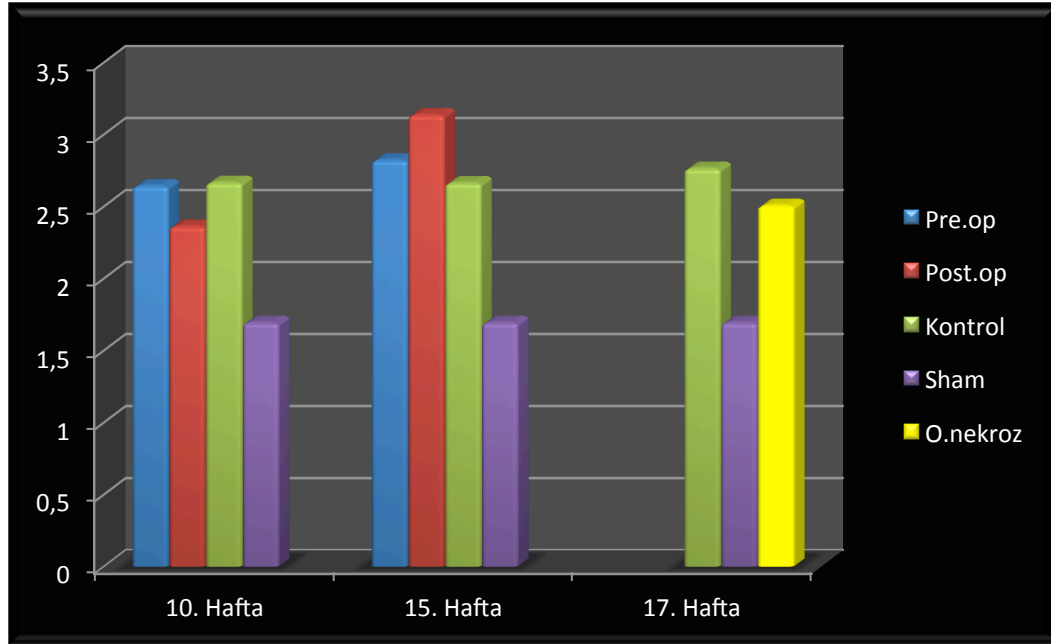
Tablo 12. 17. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında serum Ft3 değerlerine göre karşılaştırılması

	Ortalama Değer Farkı	p
Kontrol-17 – O.nekroz-17	0.25733	0.199
Kontrol-17 – Sham*	1.06933*	0.000*
Sham – O.nekroz-17*	-0.81200*	0.000*

*Kontrol-17 ile Sham grubu arasında, Sham ile O.nekroz-17 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p<0.05$).

Tablo 13. Serum Ft3'ün ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama Değer
Pre.op-10	9	2.6417±.30643
Post.op-10	8	2.3617±.19783
Kontrol-10	7	2.6660±.24203
Pre.op-15	9	2.8217±.26821
Post.op-15	8	3.1360±.48650
Kontrol-15	8	2.6633±.39973
Kontrol-17	8	2.7633±.38980
O.nekroz-17	8	2.5060±.12720
Sham	7	1.6940±.36143
Toplam	72	2.5904±.46913



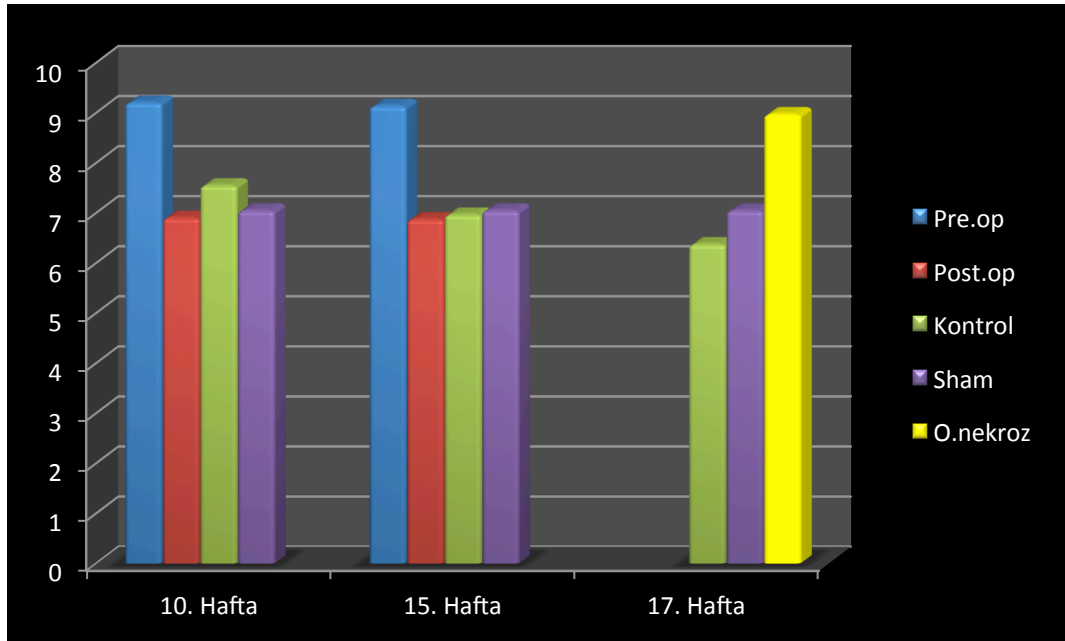
Şekil 7. 10., 15. ve 17. haftalarda serum Ft3'ün gruplardaki ortalama değerleri

4.1.3. Fosfor

One Way ANOVA testi sonuçlarına göre fosfor değeri grup içi değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0.05$). Fosforun ortalama değerleri Tablo 14'de; 10., 15. ve 17. haftalarda gruplardaki ortalama değerleri Şekil 8'de gösterildi.

Tablo 14. Serum Fosforun ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama Değer
Pre.op-10	9	9.2067±1.91875
Post.op-10	8	6.9050±1.01754
Kontrol-10	7	7.5540±.83257
Pre.op-15	9	9.1383±1.45220
Post.op-15	8	6.8760±1.07721
Kontrol-15	8	6.9683±.82543
Kontrol-17	8	6.3783±.65276
O.nekroz-17	8	8.9733±3.61725
Sham	7	7.0500±2.98649
Toplam	72	7.7024±2.03489



Şekil 8. 10., 15. ve 17. haftalarda serum Fosforun gruplardaki ortalama değerleri

Normal dağılım göstermeyen Osteokalsin, N-telopeptid, C-telopeptid, ALP, Kalsiyum ve Ft4'ün karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal wallis testi sonuçlarına göre ise N-telopeptid ($p=0.021$) ve Ft4'te ($p=0.000$) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p<0.05$), diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p > 0.05$). Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark tespit edilen N-telopeptid ve Ft4'ün çoklu karşılaştırılmasında (Post Hoc) Dunn testi uygulandı.

4.1.4. N-telopeptid

Dunn testi sonuçlarına göre;

- 10. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-10, Pre.op-10, Post.op-10) ile Sham grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0.05$).

- 15. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-15, Pre.op-15, Post.op-15) ile Sham grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında Kontrol-15 ile Pre.op-15 arasında ($p=0.043$), Kontrol-15 ile Sham grubu arasında ($p=0.013$), Sham ile Post.op-15 grubu arasında ($p=0.044$) istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır (Tablo 15).

- 17. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-17, O.nekroz-17) ile Sham grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında sadece Kontrol-17 grubu ile Sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p=0.042$) (Tablo 16).

N-telopeptidin ortalama değerleri Tablo 17'de; 10., 15. ve 17. haftalarda gruplardaki ortalama değerleri Şekil 9'da gösterildi.

Tablo 15. 15. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında serum N-telopeptid değerlerinin karşılaştırılması.

	Ortalama Değer Farkı	p
Kontrol-15 – Pre.op-15*	-3.11900*	0.043*
Kontrol-15 – Post.op-15	-0.21293	1.000
Kontrol-15 – Sham*	-7.49853*	0.013*
Pre.op-15 – Post.op-15	2.90607	0.465
Sham – Pre.op-15	4.37953	1.000
Sham – Post.op-15*	7.28560*	0.044*

*Kontrol-15 ile Pre.op-15 grubu arasında, Kontrol-15 ile Sham grubu arasında, Sham ile Post.op-15 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır(p<0.05).

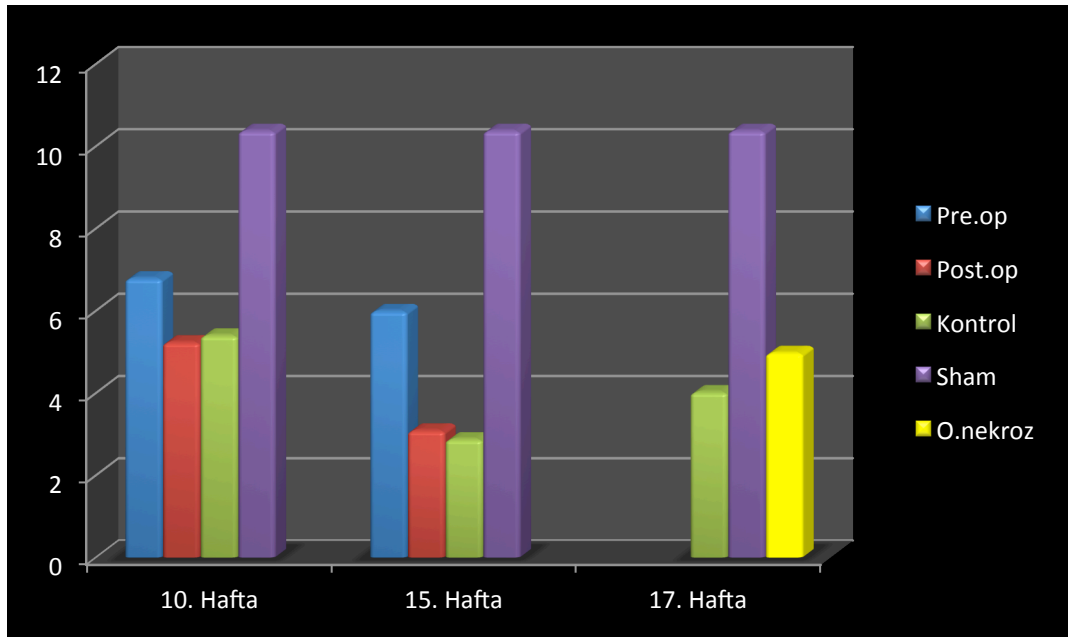
Tablo 16. 17. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında serum N-telopeptid değerlerinin karşılaştırılması

	Ortalama Değer	p
Kontrol-17 – O.nekroz-17	-0.95367	1.000
Kontrol-17 – Sham*	-6.35353*	0.042*
Sham – O.nekroz-17	5.39987	0.213

*Kontrol-17 ile Sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır (p<0.05).

Tablo 17. Serum N-telopeptidin ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama Değer
Pre.op-10	9	6.7840±2.99869
Post.op-10	8	5.2298±2.47335
Kontrol-10	7	5.3950±1.75837
Pre.op-15	9	5.9907±1.88929
Post.op-15	8	3.0846±1.52303
Kontrol-15	8	2.8717±1.80186
Kontrol-17	8	4.0167±1.71871
O.nekroz-17	8	4.9703±2.57605
Sham	7	10.3702±5.07059
Toplam	72	5.3613±3.15283



Şekil 9. 10., 15. ve 17. haftalarda serum N-telopeptidin gruplardaki ortalama değerleri

4.1.5. Ft4

Dunn testi sonuçlarına göre;

- 10. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-10, Pre.op-10, Post.op-10) ile Sham grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında sadece Sham ile Post.op-10 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p=0.001$) (Tablo 18).

- 15. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-15, Pre.op-15, Post.op-15) ile Sham grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında sadece Sham ile Pre.op-15 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p=0.001$) (Tablo 19).

- 17. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-17, O.nekroz-17) ile Sham grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında Kontrol-17 ile Sham grubu arasında ($p=0.007$), Sham ile O.nekroz-17 arasında ($p=0.036$) istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır (Tablo 20).

Ft4'ün ortalama değerleri Tablo 21'de; 10., 15. ve 17. haftalarda gruplardaki ortalama değerleri Şekil 10'da gösterildi.

Tablo 18. 10. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında serum Ft4 değerlerinin karşılaştırılması

	Ortalama Değer	P
Kontrol-10 – Pre.op-10	0.15200	1.000
Kontrol-10 – Post.op-10	-0.38633	0.847
Kontrol-10 – Sham	1.18000	0.181
Pre.op-10 – Post.op-10	-0.53833	0.352
Sham – Pre.op-10	-1.02800	0.319
Sham – Post.op-10*	-1.56633*	0.001*

*Sham ile Post.op-10 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p<0.05$).

Tablo 19. 15. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında serum Ft4 değerlerinin karşılaştırılması

	Ortalama Değer	P
Kontrol-15 – Pre.op-15	-0.42333	0.336
Kontrol-15 – Post.op-15	-0.21400	1.000
Kontrol-15 – Sham	1.48800	0.339
Pre.op-15 – Post.op-15	0.20933	1.000
Sham – Pre.op-15*	-1.91133*	0.001*
Sham – Post.op-15	-1.70200	0.051

*Sham ile Pre.op-15 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p<0.05$).

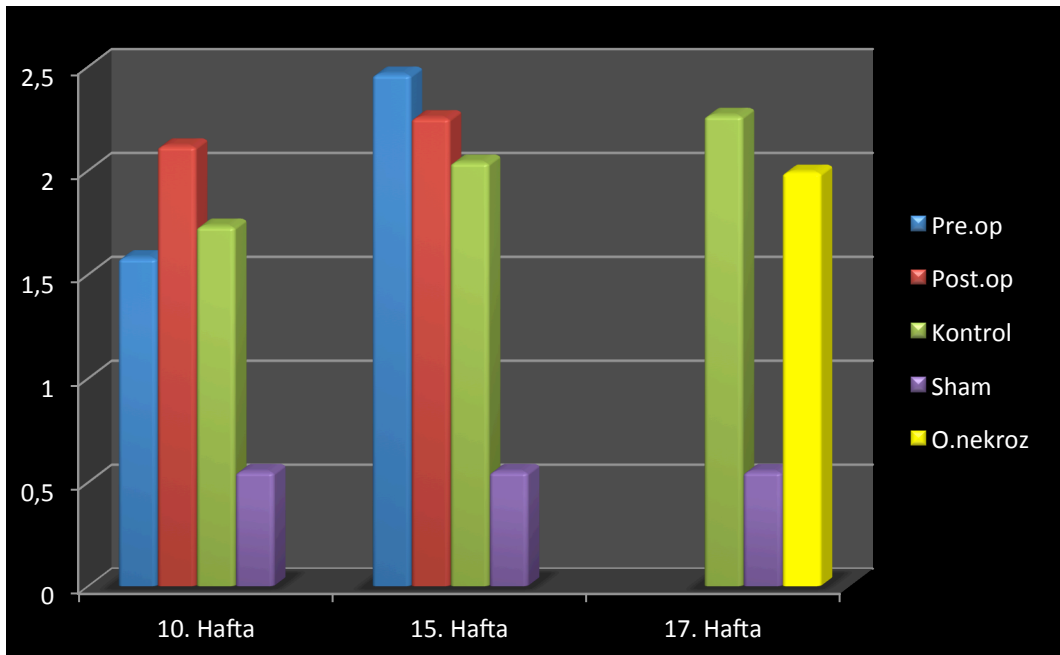
Tablo 20. 17. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında serum Ft4 değerlerinin karşılaştırılması.

	Ortalama Değer	P
Kontrol-17 – O.nekroz-17	0.27333	1.000
Kontrol-17 – Sham*	1.71300*	0.007*
Sham – O.nekroz-17*	-1.43967*	0.036*

*Kontrol-17 ile Sham grubu arasında, Sham ile O.nekroz-17 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p<0.05$).

Tablo 21. Serum Ft4'ün ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama Değer
Pre.op-10	9	1.5800±.60893
Post.op-10	8	2.1183±.18400
Kontrol-10	7	1.7320±.24672
Pre.op-15	9	2.4633±.12437
Post.op-15	8	2.2540±.34078
Kontrol-15	8	2.0400±.29826
Kontrol-17	8	2.2650±.47184
O.nekroz-17	8	1.9917±.41911
Sham	7	.5520±.22499
Toplam	72	1.9106±.61752



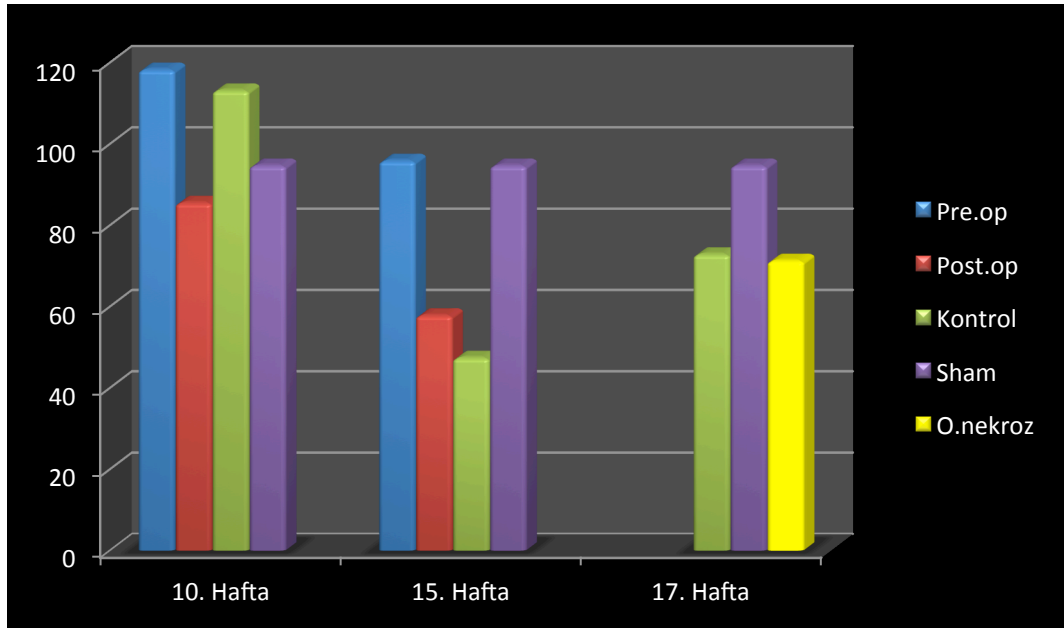
Şekil 10. 10., 15. ve 17. haftalarda serum Ft4'ün gruptaki değerleri.

4.1.6. Osteokalsin

Kruskal Wallis testi sonuçlarına göre osteokalsin değeri grup içi değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0.05$) Osteokalsinin ortalama değerleri Tablo 22’de; 10., 15. ve 17. haftalarda gruplardaki ortalama değerleri Şekil 11’de gösterildi.

Tablo 22. Serum Osteokalsinin ortalama değerleri.

Gruplar	n	Ortalama Değer
Pre.op-10	9	118.2658±45.03738
Post.op-10	8	85.5137±24.66698
Kontrol-10	7	113.1548±68.90783
Pre.op-15	9	95.8518±43.55151
Post.op-15	8	57.8602±27.62870
Kontrol-15	8	47.3935±20.89586
Kontrol-17	8	72.8422±58.83882
O.nekroz-17	8	71.2630±31.37431
Sham	7	94.6780±68.95617
Toplam	72	83.8283±47.75901



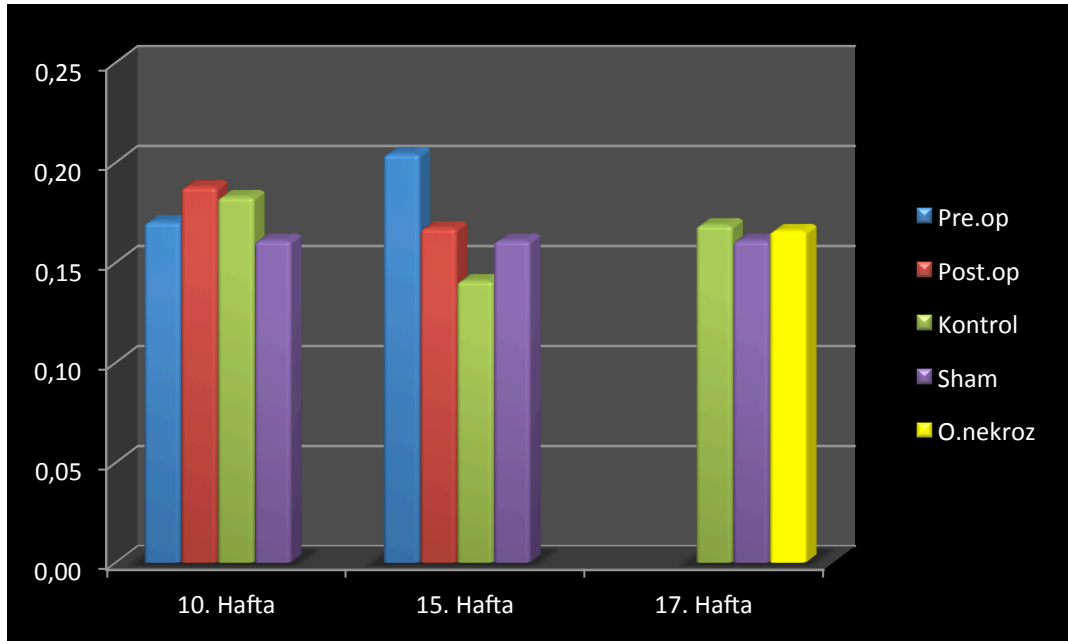
Şekil 11. 10., 15. ve 17. haftalarda serum Osteokalsinin gruplardaki ortalama değerleri.

4.1.7. C-telopeptid

Kruskal Wallis testi sonuçlarına göre C-telopeptid değeri grup içi değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0.05$). C-telopeptidin ortalama değerleri Tablo 23’de; 10., 15. ve 17. haftalarda gruplardaki ortalama değerleri Şekil 12’de gösterildi.

Tablo 23. Serum C-telopeptidin ortalama değerleri.

Gruplar	n	Ortalama Değer
Pre.op-10	9	.1703±.06430
Post.op-10	8	.1878±.05658
Kontrol-10	7	.1828±.06107
Pre.op-15	9	.2043±.08149
Post.op-15	8	.1672±.07382
Kontrol-15	8	.1408±.02941
Kontrol-17	8	.1687±.06316
O.nekroz-17	8	.1658±.01828
Sham	7	.1610±.04147
Toplam	72	.1722±.05561



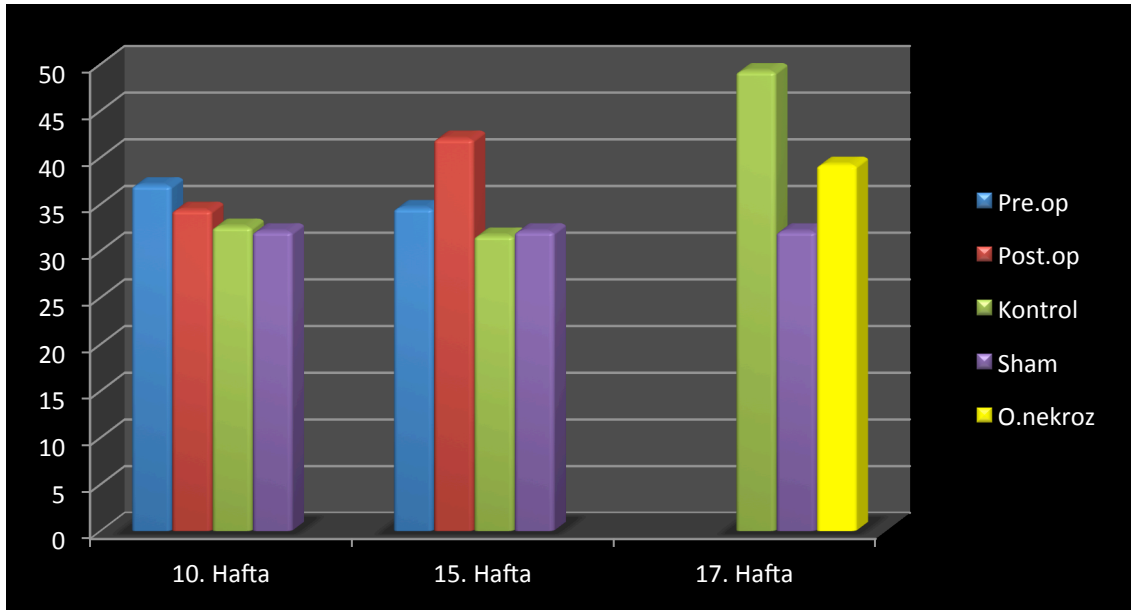
Şekil 12. 10., 15. ve 17. haftalarda serum C-telopeptidin gruplardaki ortalama değerleri.

4.1.8. ALP

Kruskal Wallis testi sonuçlarına göre ALP değeri grup içi değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0.05$). ALP'nin ortalama değerleri Tablo 24'de; 10., 15. ve 17. haftalarda gruplardaki ortalama değerleri Şekil 13'de gösterildi.

Tablo 24. Serum ALP'nin ortalama değerleri.

Gruplar	n	Ortalama Değer
Pre.op-10	9	37.0383±14.46779
Post.op-10	8	34.4050±12.49260
Kontrol-10	7	32.5980±7.70015
Pre.op-15	9	34.6012±12.16754
Post.op-15	8	42.0288±17.05421
Kontrol-15	8	31.6503±6.81722
Kontrol-17	8	49.2610±20.21341
O.nekroz-17	8	39.2318±8.02083
Sham	7	32.1072±10.57547
Toplam	72	37.0744±13.06392



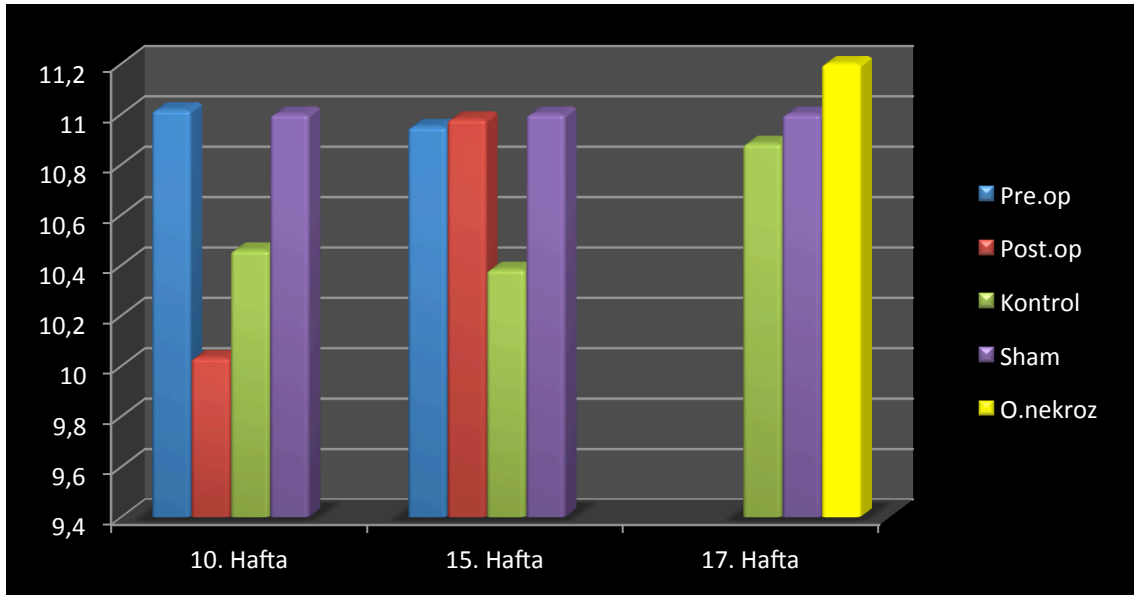
Şekil 13. 10., 15. ve 17. haftalarda serum ALP'nin gruplardaki ortalama değerleri

4.1.9. Kalsiyum

Kruskal Wallis testi sonuçlarına göre kalsiyum değeri grup içi değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0.05$). Kalsiyumun ortalama değerleri Tablo 25’de; 10., 15. ve 17. haftalarda gruplardaki ortalama değerleri Şekil 14’de gösterildi.

Tablo 25. Serum Kalsiyumun ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama Değer
Pre.op-10	9	11.0167±1.02648
Post.op-10	8	10.0333±1.21929
Kontrol-10	7	10.4600±.46690
Pre.op-15	9	10.9500±.70071
Post.op-15	8	10.9800±.33466
Kontrol-15	8	10.3833±.24014
Kontrol-17	8	10.8833±.20412
O.nekroz-17	8	11.2000±.86023
Sham	7	11.0000±.98234
Toplam	72	10.7647±.79242

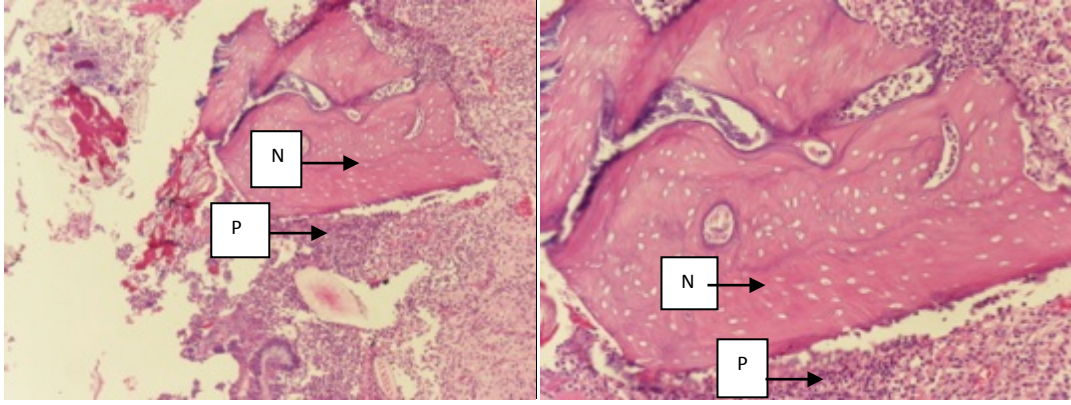


Şekil 14. 10., 15. ve 17. haftalarda serum Kalsiyumun gruplardaki ortalama değerleri

4.2. Histolojik Değerlendirme Bulguları

4.2.1. Kontrol-10 Grubunun Histolojik Bulguları

10. hafta sakrifiye edilen Kontrol-10 grubundan elde edilen maksiller kemik örneklerinin boyalı kesitlerinin ışık mikroskop altında incelenmesinde; defekt bölgesinde belirgin osteonekroz mevcut olup, nekroz bölgesinin etrafı iyileşme fazının henüz ilk evresinde olduğu (proliferasyon), nekroz bölgesinin tabanında osteoblastların mevcut olduğu fakat defekt bölgesinin çevresinin osteoklasttan yoksun olduğu tespit edildi. Sonuç olarak bu grupta 10. hafta sakrifiye edilen Pre.op-10 ve Post.op-10 grublarına göre; kemik iyileşmesinin ve rezorbsiyon bulgularının daha az olduğu tespit edildi (Resim 12).

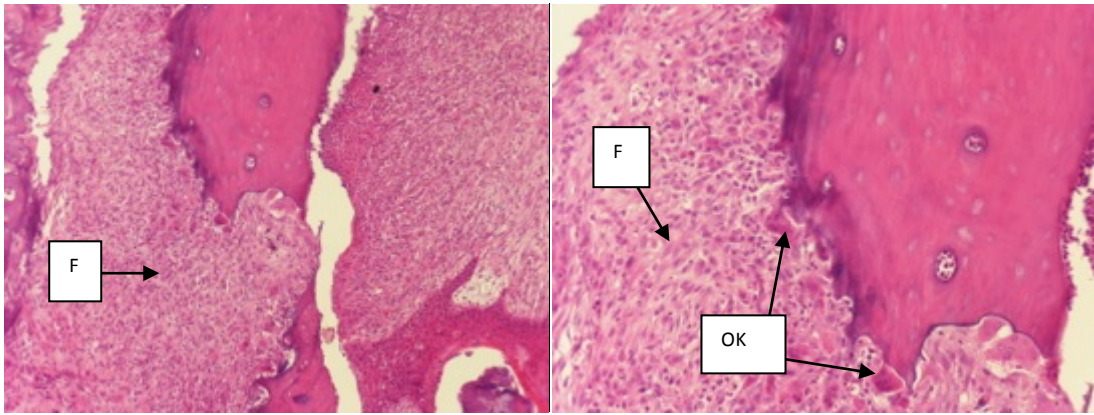


Resim 12. 10. hafta sakrifiye edilen kontrol grubundan alınan Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış olan histopatolojik örnekler (Kontrol-10)(x100, x200).

F: Fibrozis; P+F: Proliferasyon ve Fibrozis; P: Proliferasyon; OK: Osteoklast; OB: Osteoblast;
N: Nekroz.

4.2.2. Pre.op-10 Grubunun Histolojik Bulguları

10. hafta sakrifiye edilen Pre.op-10 grubundan elde edilen maksiller kemik örneklerinin boyalı kesitlerinin ışık mikroskop altında incelenmesinde; defekt bölgesinde belirgin osteonekroz mevcut olup, nekroz bölgesinin etrafı iyileşme fazının son evresinde olduğu (fibrozis), nekroz bölgesinin tabanında osteoblastların azalmış olduğu tespit edilmesine rağmen, defekt bölgesinin çevresinde osteoklastların arttığı tespit edildi. Sonuç olarak bu grupta 10. hafta sakrifiye edilen Kontrol-10 grubuna göre kemik iyileşmesinin daha iyi olduğu ve bölgede rezorbsiyon bulgularının daha fazla olduğu; Post.op-10 grubuna göre kemik iyileşmesinin daha iyi olduğu ve bölgede rezorbsiyon bulgularının benzer olduğu tespit edildi (Resim 13).

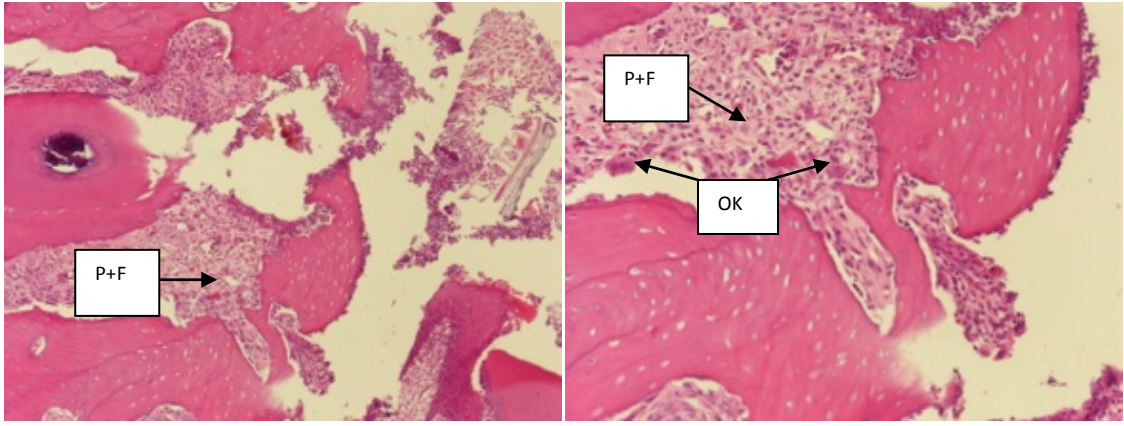


Resim 13. 10. hafta sakrifiye edilen operasyon öncesi grubundan alınan Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış olan histopatolojik örnekler (Pre.op-10)(x100, x200).

F: Fibrozis; P+F: Proliferasyon ve Fibrozis; P: Proliferasyon; OK: Osteoklast; OB: Osteoblast; N: Nekroz.

4.2.3. Post.op-10 Grubunun Histolojik Bulguları

10. hafta sakrifiye edilen Post.op-10 grubundan elde edilen maksiller kemik örneklerinin boyalı kesitlerinin ışık mikroskop altında incelenmesinde; defekt bölgesinde belirgin osteonekroz mevcut olup, nekroz bölgesinin etrafı iyileşme fazının orta evresinde olduğu (fibrozis+proliferasyon), nekroz bölgesinin tabanında osteoblastların ve osteoklastların artmış olduğu tespit edildi. Sonuç olarak bu grupta 10. hafta sakrifiye edilen Kontrol-10 grubuna göre kemik iyileşmesinin daha iyi olduğu ve bölgede rezorbsiyon bulgularının daha fazla olduğu; Pre.op-10 grubuna göre kemik iyileşmesinin daha az olduğu ve bölgede rezorbsiyon bulgularının benzer olduğu tespit edildi (Resim 14).

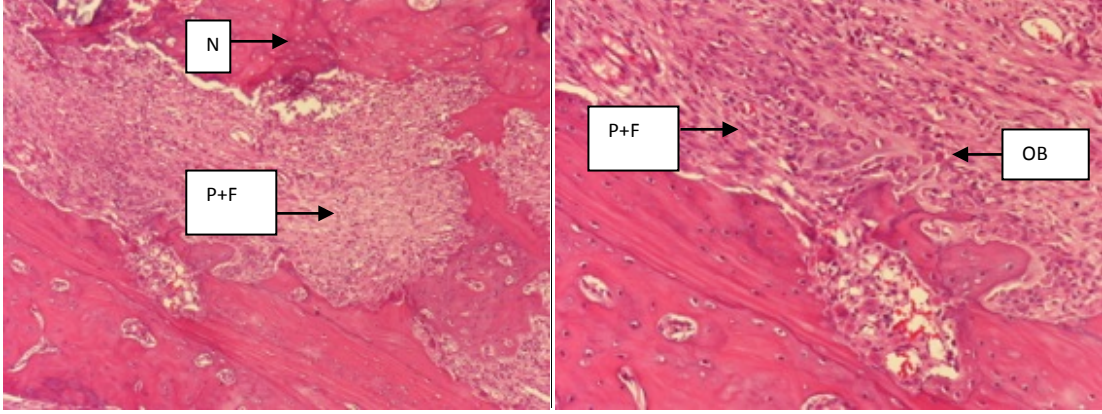


Resim 14. 10. hafta sakrifiye edilen operasyon sonrası grubundan alınan Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış olan histopatolojik örnekler (Post.op-10)(x100, x200).

F: Fibrozis; P+F: Proliferasyon ve Fibrozis; P: Proliferasyon; OK: Osteoklast; OB: Osteoblast; N: Nekroz.

4.2.4. Kontrol-15 Grubunun Histolojik Bulguları

15. hafta sakrifiye edilen Kontrol-15 grubundan elde edilen maksiller kemik örneklerinin boyalı kesitlerinin ışık mikroskop altında incelenmesinde; defekt bölgesinde belirgin osteonekroz mevcut olup, nekroz bölgesinin etrafı iyileşme fazının orta evresinde olduğu (fibrozis+proliferasyon), nekroz bölgesinin tabanında osteoblastların artmış olduğu fakat defekt bölgesinin çevresinin osteoklasttan yoksun olduğu tespit edildi. Sonuç olarak bu grupta 15. hafta sakrifiye edilen Pre.op-15 ve Post.op-15 gruplarına göre; kemik iyileşmesinin benzer olduğu fakat bölgede rezorbsiyon bulgularının daha az olduğu tespit edildi (Resim 15).

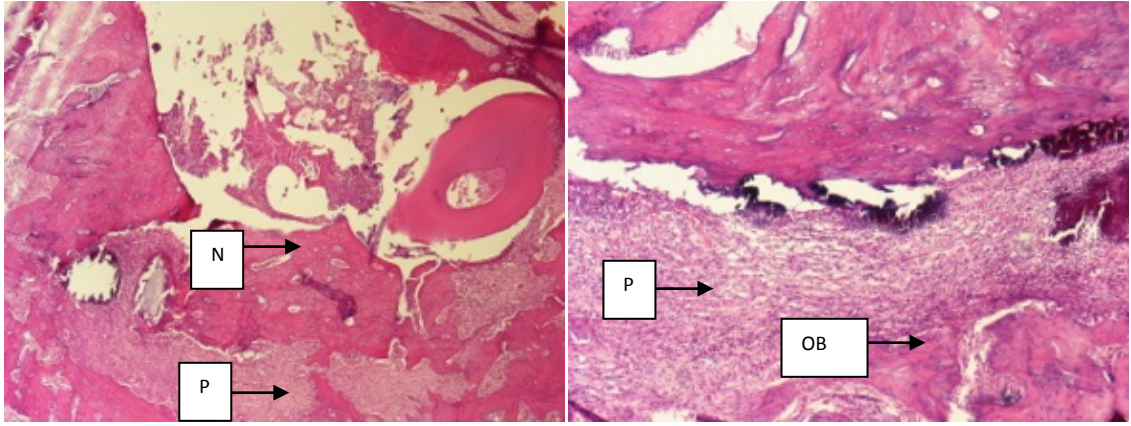


Resim 15. 15. hafta sakrifiye edilen kontrol grubundan alınan Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış olan histopatolojik örnekler (Kontrol-15)(x100, x200).

F: Fibrozis; P+F: Proliferasyon ve Fibrozis; P: Proliferasyon; OK: Osteoklast; OB: Osteoblast;
N: Nekroz.

4.2.5. Pre.op-15 Grubunun Histolojik Bulguları

15. hafta sakrifiye edilen Pre.op-15 grubundan elde edilen maksiller kemik örneklerinin boyalı kesitlerinin ışık mikroskop altında incelenmesinde; defekt bölgesinde belirgin osteonekroz mevcut olup, nekroz bölgesinin etrafı iyileşme fazının henüz ilk evresinde olduğu (proliferasyon), nekroz bölgesinin tabanında osteoblastların ve osteoklastların artmış olduğu tespit edildi. Sonuç olarak bu grupta ise 15. hafta sakrifiye edilen Kontrol-15 ve Post.op-15 gruplarına göre; kemik iyileşmesinin biraz daha az olduğu fakat bölgede rezorbsiyon bulgularının daha fazla olduğu tespit edildi (Resim 16).

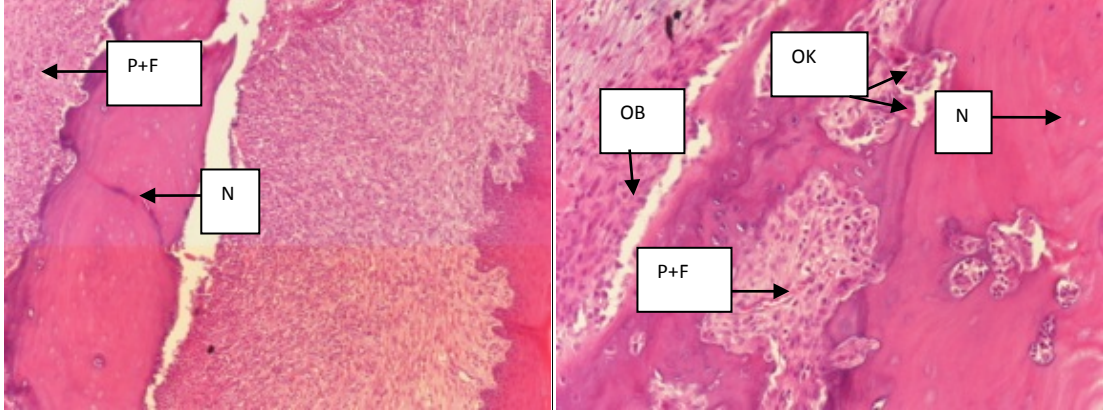


Resim 16. 15. hafta sakrifiye edilen operasyon öncesi grubundan alınan Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış olan histopatolojik örnekler (Pre.op-15)(x40,x100).

F: Fibrozis; P+F: Proliferasyon ve Fibrozis; P: Proliferasyon; OK: Osteoklast; OB: Osteoblast;
N: Nekroz.

4.2.6. Post.op-15 Grubunun Histolojik Bulguları

15. hafta sakrifiye edilen Post.op-15 grubundan elde edilen maksiller kemik örneklerinin boyalı kesitlerinin ışık mikroskop altında incelenmesinde; defekt bölgesinde belirgin osteonekroz mevcut olup, nekroz bölgesinin etrafı iyileşme fazının orta evresinde olduğu (fibrozis+proliferasyon), nekroz bölgesinin tabanında osteoblastların ve osteoklastların artmış olduğu tespit edildi. Sonuç olarak bu grupta ise 15. hafta sakrifiye edilen Kontrol-15 ve Pre.op-15 gruplarına göre; kemik iyileşmesinin benzer olduğu fakat bölgede rezorbsiyon bulgularının Kontrol-15'den daha fazla olduğu tespit edildi (Resim 17).

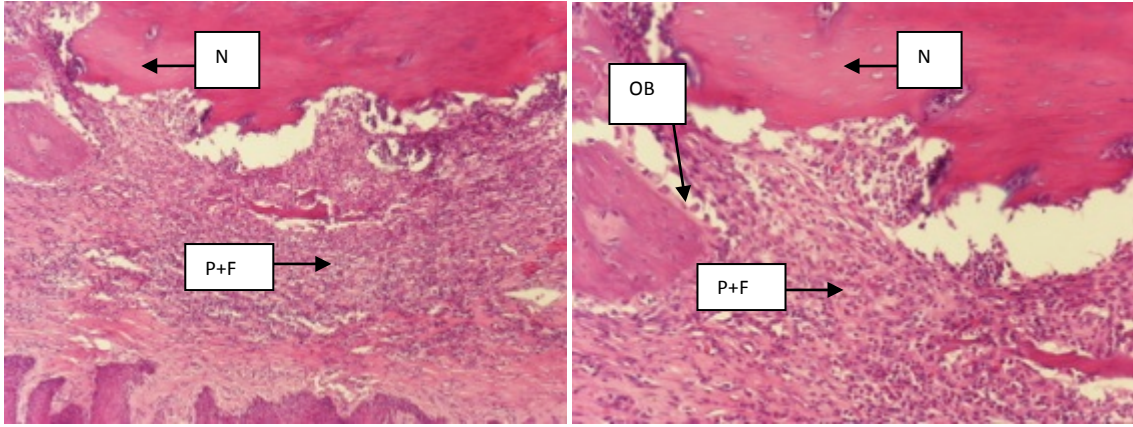


Resim 17. 15. hafta sakrifiye edilen operasyon sonrası grubundan alınan Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış olan histopatolojik örnekler (Post.op-15)(x100, x200).

F: Fibrozis; P+F: Proliferasyon ve Fibrozis; P: Proliferasyon; OK: Osteoklast; OB: Osteoblast; N: Nekroz.

4.2.7. Kontrol-17 Grubunun Histolojik Bulguları

17. hafta sakrifiye edilen Kontrol-17 grubundan elde edilen maksiller kemik örneklerinin boyalı kesitlerinin ışık mikroskop altında incelenmesinde; defekt bölgesinde belirgin osteonekroz mevcut olup, nekroz bölgesinin etrafı iyileşme fazının orta evresinde olduğu (fibrozis+proliferasyon), nekroz bölgesinin tabanında artmış aktif osteoblastlar mevcut olduğu fakat defekt bölgesinin çevresinin osteoklasttan yoksun olduğu tespit edildi. Sonuç olarak bu grupta ise 17. hafta sakrifiye edilen O.nekroz -17 grubuna göre; kemik iyileşmesinin ve rezorbsiyon bulgularının benzer olduğu tespit edildi (Resim 18).

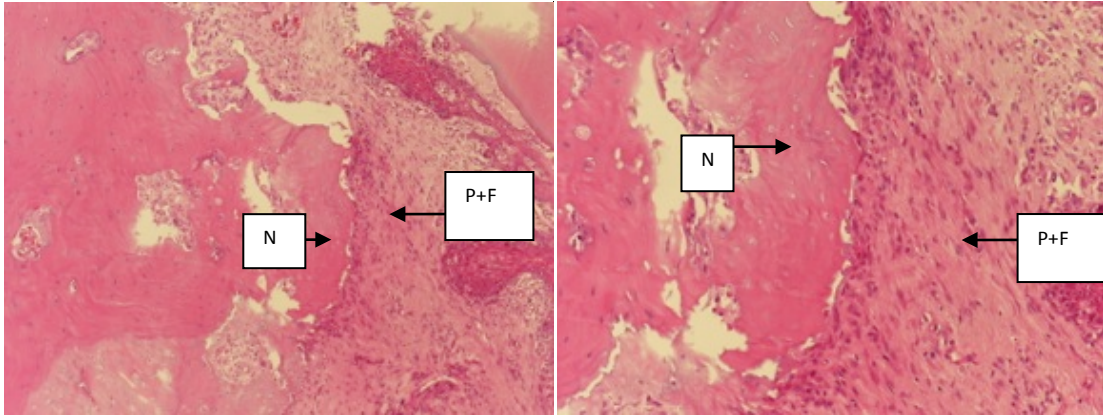


Resim 18. 17. hafta sakrifiye edilen kontrol grubundan alınan Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış olan histopatolojik örnekler (Kontrol-17)(x100, x200).

F: Fibrozis; P+F: Proliferasyon ve Fibrozis; P: Proliferasyon; OK: Osteoklast; OB: Osteoblast;
N: Nekroz.

4.2.8. O.nekroz-17 Grubunun Histolojik Bulguları

17. hafta sakrifiye edilen O.nekroz-17 grubundan elde edilen maksiller kemik örneklerinin boyalı kesitlerinin ışık mikroskop altında incelenmesinde; defekt bölgesinde belirgin osteonekroz mevcut olup, nekroz bölgesinin etrafı iyileşme fazının orta evresinde olduğu (fibrozis+proliferasyon), nekroz bölgesinin tabanında osteoblastların artmış olduğu fakat defekt bölgesinin çevresinin osteoklasttan yoksun olduğu tespit edildi. Sonuç olarak bu grupta ise 17. hafta sakrifiye edilen Kontrol-17 grubuna göre; kemik iyileşmesinin ve rezorbsiyon bulgularının benzer olduğu tespit edildi (Resim 19).



Resim 19. 17. hafta sakrifiye edilen osteonekroz sonrası grubundan alınan Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış olan histopatolojik örnekler (O.nekroz-17)(x100, x200).

F: Fibrozis; P+F: Proliferasyon ve Fibrozis; P: Proliferasyon; OK: Osteoklast; OB: Osteoblast;
N: Nekroz.

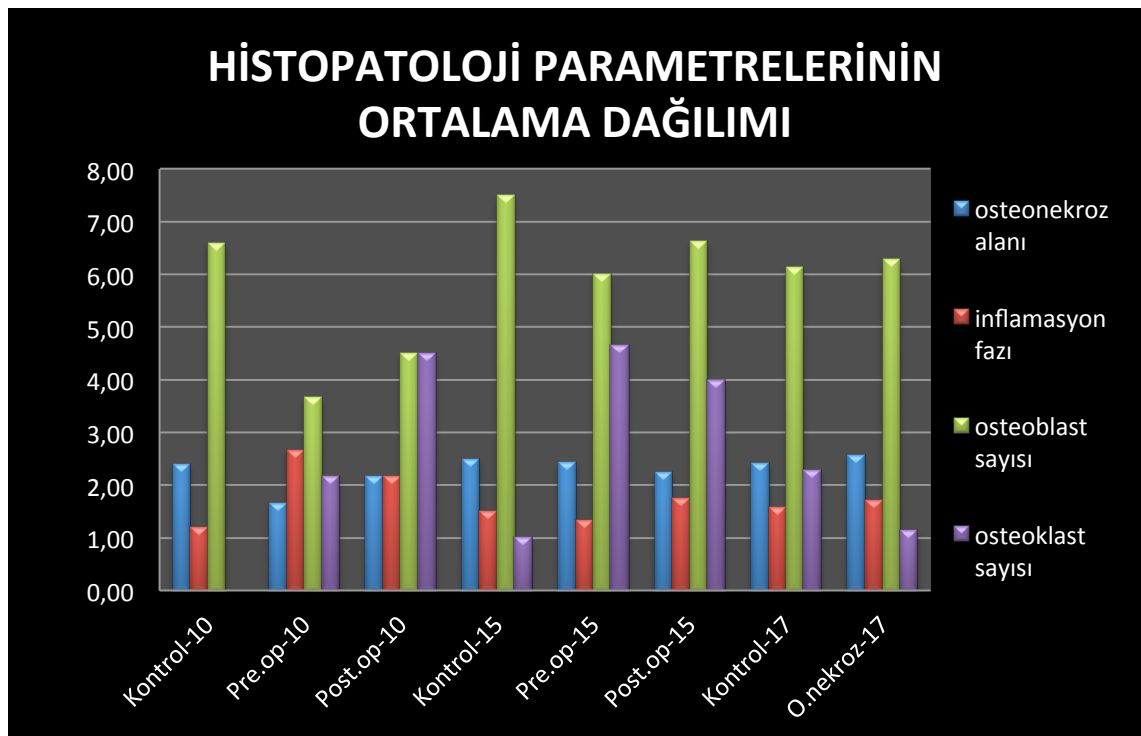
4.3. Histopatolojik ve Makroskopik Analizlerin İstatistiksel İncelenmesi:

İstatistiksel analizde kullanılan Osteoblast, Osteoklast, Osteonekrozun makroskopik görünümü, Osteonekrozun histolojik görünümü ve Enflamasyon parametrelerine ait sürekli değişkenlerde grup sayısı, ortalama ve standart sapma değerleri tablo ve grafiklerle özetlendi (Tablo 26 ve Şekil 15). Sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. Bu test sonucunda parametrelerden osteoblastın normal dağıldığı ($p > 0.05$); Osteoklast, osteonekrozun makroskopik görünümü, osteonekrozun histolojik görünümü ve enflamasyon parametrelerinin normal dağılmadığı belirlendi ($p < 0.05$).

Normal dağılım gösteren osteoblastın karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (One way ANOVA) yapıldı. One way ANOVA'da varyansın homojenitesine Levene testi yapılarak osteoblastın normal dağılım gösterdiği belirlendi ($p > 0.05$). Bu nedenle bu parametrede grupların çoklu karşılaştırılmasında (Post Hoc) LSD testi uygulandı. 3 gruptan daha az sayıda olan 17. haftaların karşılaştırılmasında Student t testi uygulandı.

Tablo 26. Histolojik olarak osteonekroz alanının, enflamasyon fazının, osteoblast skorlanmasının ve osteoklast sayılarının ortalamalarının gruplara değerlendirilmesi.

	Osteonekroz Alanı	Enflamasyon Fazı	Osteoblast sayısı	Osteoklast sayısı
Kontrol-10	2,40	1,20	6,60	0,00
Pre.op-10	1,67	2,67	3,67	2,17
Post.op-10	2,17	2,17	4,50	4,50
Kontrol-15	2,50	1,50	7,50	1,00
Pre.op-15	2,44	1,33	6,00	4,67
Post.op-15	2,25	1,75	6,63	4,00
Kontrol-17	2,43	1,57	6,14	2,29
O.nekroz-17	2,57	1,71	6,29	1,14



Şekil 15. Histolojik olarak osteonekroz alanının, enflamasyon fazının, osteoblast skorlanmasının ve osteoklast sayılarının ortalamalarının gruplara göre karşılaştırılması.

Osteoblast; Kontrol-10 > Pre.op-10* grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır (p=0.043).

Osteoklast; Kontrol-10 < Pre.op-10* grubu arasında (p=0.037), Kontrol-10 < Post.op-10* grubu arasında (p=0.005) istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır. Kontrol-15 < Pre.op-15* grubu arasında (p=0.012), Kontrol-15<Post.op-15* grubu arasında (p=0.049) istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır.

Enflamasyon; Kontrol-10 < Pre.op-10* grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır (p=0.011).

4.3.1. Osteoblast

ANOVA sonuçlarına göre Osteoblastta (p=0,42) istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır (p < 0.05).

LSD testi sonuçlarına göre;

- 10. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-10, Pre.op-10, Post.op-10) kendi aralarında karşılaştırıldığında Kontrol-10 ile Pre.op-10 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır (p=0.043) (Tablo 27).

- 15. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-15, Pre.op-15, Post.op-15) kendi aralarında karşılaştırıldığında kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır (p > 0.05).

Student t testi sonucuna göre;

- 17. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-17, O.nekroz-17) kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır (p > 0.05).

Osteoblastın ortalama değerleri Tablo 28'de; 10., 15. ve 17. haftalarda gruplardaki ortalama değerleri Şekil 16'da gösterildi.

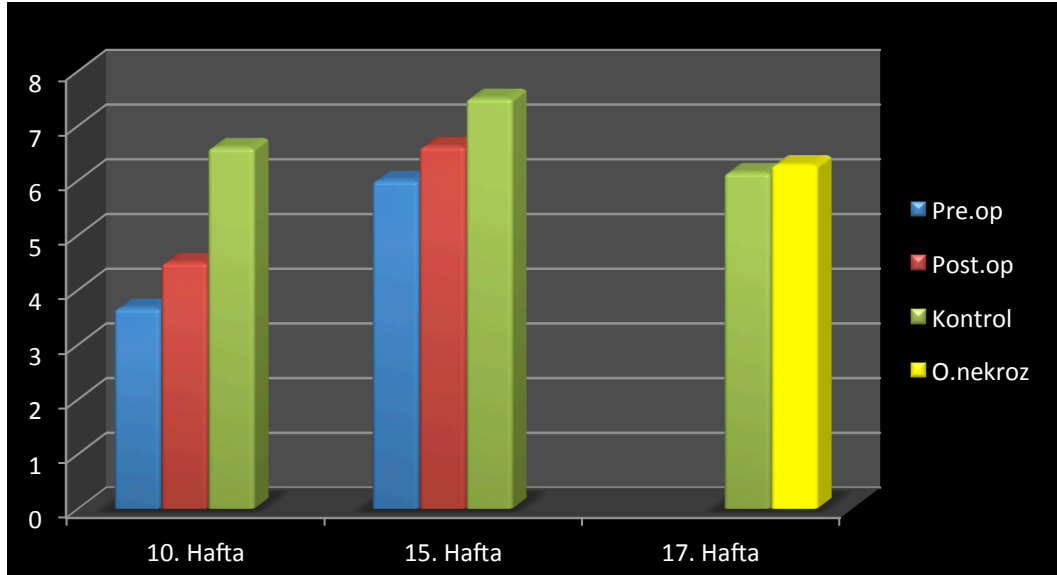
Tablo 27. 10. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında Osteoblast değerlerinin karşılaştırılması.

	Ortalama Değer Farkı	p
Kontrol-10 – Pre.op-10*	2.93333*	0.043*
Kontrol-10 – Post.op-10	2.10000	0.133
Pre.op-10 – Post.op-10	-0.83333	0.517

*Kontrol-10 ile Pre.op-10 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p<0.05$).

Tablo 28. Osteoblast ortalama değerleri.

Gruplar	n	Ortalama Değer
Pre.op-10	9	3.6667±1.36626
Post.op-10	8	4.5000±2.88097
Kontrol-10	7	6.6000±1.94936
Pre.op-15	9	6.0000±2.12132
Post.op-15	8	6.6250±1.84681
Kontrol-15	8	7.5000±1.37840
Kontrol-17	8	6.1429±2.03540
O.nekroz-17	8	6.2857±2.05866
Toplam	65	5.9444±2.17548



Şekil 16. 10., 15. ve 17. haftalarda Osteoblastın gruptaki ortalama değerleri.

Osteoblastlar dışındaki normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal wallis testi sonuçlarına göre Osteonekroz histolojik görünüm parametresinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$). İstatistiksel fark olan Osteoklastın, Enflamasyonun ve Osteonekrozun makoskobik görünümünün çoklu karşılaştırılmasında (Post Hoc) Dunn testi uygulandı. 3 gruptan daha az sayıda olan 17. haftaların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulandı.

4.3.2. Osteoklast

Dunn testi sonuçlarına göre;

- 10. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-10, Pre.op-10, Post.op-10) kendi aralarında karşılaştırıldığında Kontrol-10 ile Pre.op-10 grubu arasında ($p=0.037$), Kontrol-10 ile Post.op-10 grubu arasında ($p=0.032$) istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır (Tablo 29).

- 15. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-15, Pre.op-15, Post.op-15) kendi aralarında karşılaştırıldığında Kontrol-15 ile Pre.op-15 grubu arasında ($p=0.012$), Kontrol-15 ile Post.op-15 grubu arasında ($p=0.049$) istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır (Tablo 30).

Mann Whitney U testi sonucuna göre;

- 17. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-17, O.nekroz-17) kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0.05$).

Osteoklastın ortalama değerleri Tablo 31’de; 10., 15. ve 17. haftalarda gruplardaki ortalama değerleri Şekil 17’de gösterildi.

Tablo 29. 10. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında Osteoklast değerlerinin karşılaştırılması.

	Ortalama Değer Farkı	p
Kontrol-10 – Pre.op-10*	-2.1667*	0.037*
Kontrol-10 – Post.op-10*	-4.5000*	0.032*
Pre.op-10 – Post.op-10	-2.3333	1.000

*Kontrol-10 ile Pre.op-10 grubu arasında, Kontrol-10 ile Post.op-15 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p<0.05$).

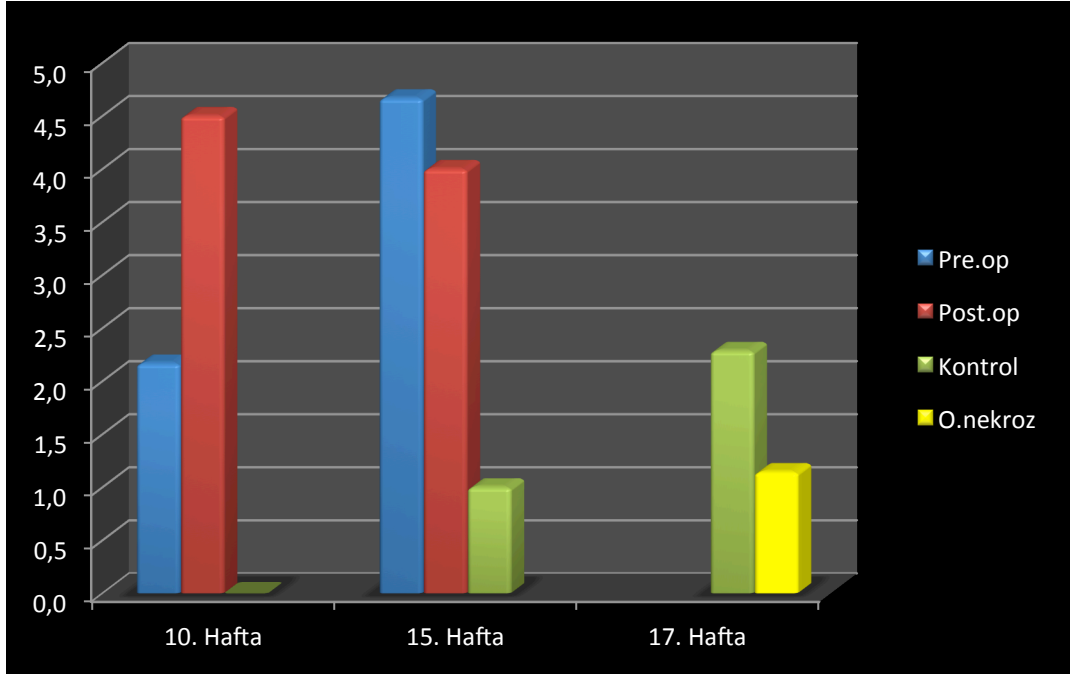
Tablo 30. 15. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında Osteoklast değerlerinin karşılaştırılması.

	Ortalama Değer Farkı	p
Kontrol-15 – Pre.op-15*	-3.6667*	0.012*
Kontrol-15 – Post.op-15*	-3.0000*	0.049*
Pre.op-15 – Post.op-15	0.6667	1.000

*Kontrol-15 ile Pre.op-15 grubu arasında, Kontrol-15 ile Post.op-15 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p<0.05$).

Tablo 31. Osteoklast ortalama değerleri

Gruplar	n	Ortalama Değer
Pre.op-10	9	2.1667±1.32916
Post.op-10	8	4.5000±3.39116
Kontrol-10	7	0.0000±0.00000
Pre.op-15	9	4.6667±2.06155
Post.op-15	8	4.0000±2.44949
Kontrol-15	8	1.0000±1.67332
Kontrol-17	8	2.2857±2.69037
O.nekroz-17	8	1.1429±1.06904
Toplam	65	2.6667±2.56243



Şekil 17. 10., 15. ve 17. haftalarda Osteoklastın gruplardaki ortalama değerleri

4.3.3. Enflamasyon

Dunn testi sonuçlarına göre;

- 10. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-10, Pre.op-10, Post.op-10) kendi aralarında karşılaştırıldığında Kontrol-10 ile Pre.op-10 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p=0.011$)(Tablo 32).

- 15. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-15, Pre.op-15, Post.op-15) kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0.05$).

Mann Whitney U testi sonucuna göre;

- 17. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-17, O.nekroz-17) kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0.05$).

Enflamasyonun ortalama değerleri Tablo 33'de; 10., 15. ve 17. haftalarda gruplardaki ortalama değerleri Şekil 18'de gösterildi.

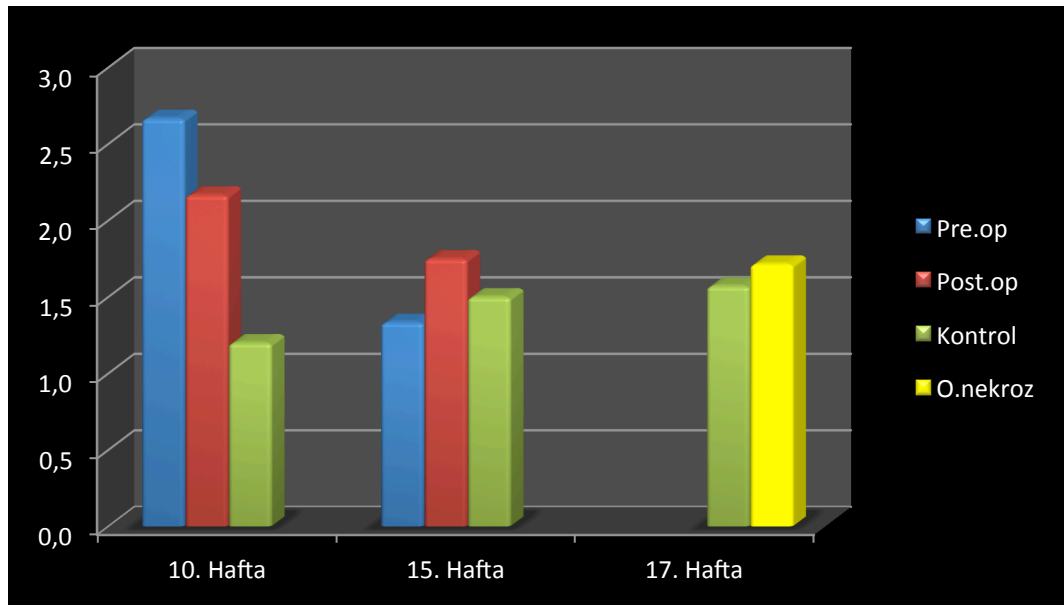
Tablo 32. 10. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında Enflamasyon değerlerinin karşılaştırılması.

	Ortalama Değer Farkı	p
Kontrol-10 – Pre.op-10*	-1.4667*	0.011*
Kontrol-10 – Post.op-10	-0.9667	0.172
Pre.op-10 – Post.op-10	0.5000	0.867

*Kontrol-10 ile Pre.op-10 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p<0.05$).

Tablo 33. Enflamasyonun ortalama değerleri.

Gruplar	n	Ortalama Değer
Pre.op-10	9	2.6667±.51640
Post.op-10	8	2.1667±.75277
Kontrol-10	7	1.2000±.44721
Pre.op-15	9	1.3333±.70711
Post.op-15	8	1.7500±.88641
Kontrol-15	8	1.5000±.83666
Kontrol-17	8	1.5714±.78680
O.nekroz-17	8	1.7143±.75593
Toplam	65	1.7222±.81070



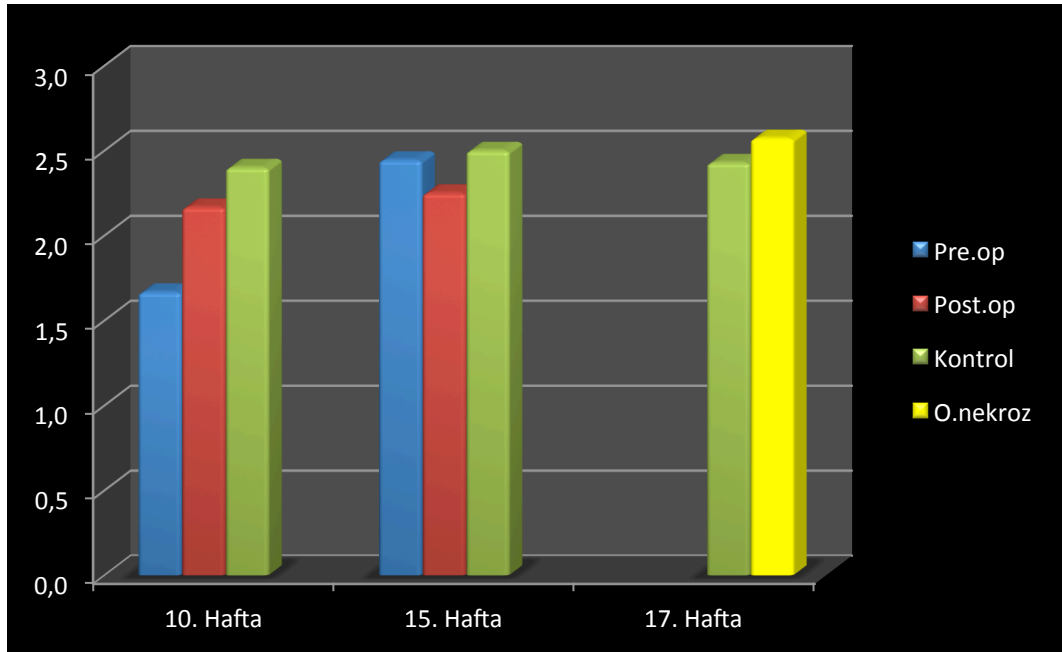
Şekil 18. 10., 15. ve 17. haftalarda Enflamasyonun gruptaki ortalama değerleri.

4.3.4. Osteonekrozun Histolojik Görüntüsü

Osteonekrozun histolojik görüntüsünün istatistiksel olarak değerlendirilmesinde herhangi bir anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0.05$). Osteonekrozun histolojik görüntüsünün ortalama değerleri Tablo 34’de; 10., 15. ve 17. haftalarda gruplardaki ortalama değerleri Şekil 19’da gösterildi.

Tablo 34. Osteonekrozun histolojik görüntüsünün ortalama değerleri

Gruplar	N	Ortalama Değer
Pre.op-10	9	1.6667±.81650
Post.op-10	8	2.1667±.98319
Kontrol-10	7	2.4000±.54772
Pre.op-15	9	2.4444±1.01379
Post.op-15	8	2.2500±.70711
Kontrol-15	8	2.5000±.54772
Kontrol-17	8	2.4286±.78680
O.nekroz-17	8	2.5714±.78680
Toplam	65	2.3148±.79679



Şekil 19. 10., 15. ve 17. haftalarda Histolojik osteonekroz görünümünün gruplardaki ortalama değerleri.

4.3.5. Osteonekrozun Makroskopik Görünümü

Dunn testi sonuçlarına göre;

- 10. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-10, Pre.op-10, Post.op-10) kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0.05$).

- 15. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-15, Pre.op-15, Post.op-15) kendi aralarında karşılaştırıldığında Kontrol-15 ile Post.op-15 grubu arasında ($p=0.032$), Pre.op-15 ile Post.op-15 grubu arasında ($p=0.014$) istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır (Tablo 35).

Mann Whitney U testi sonucuna göre;

- 17. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-17, O.nekroz-17) kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0.05$).

Osteonekrozun makroskopik görüntüsünün ortalama değerleri Tablo 36'da; 10., 15. ve 17. haftalarda gruplardaki ortalama değerleri Şekil 20'de gösterildi.

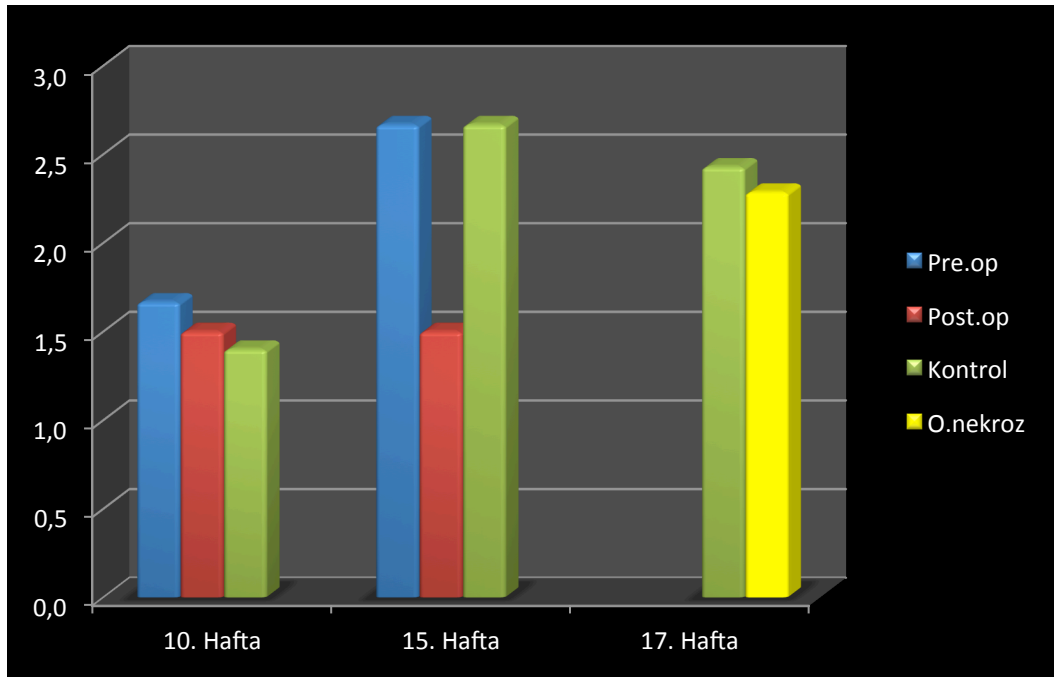
Tablo 35. 15. hafta sakrifiye edilen grupların kendi aralarında osteonekrozun makroskopik değerlerinin karşılaştırılması.

	Ortalama Değer	Farkı	p
Kontrol-15 – Pre.op-15	0.0000		1.000
Kontrol-15 – Post.op-15*	1.1667*		0.032*
Pre.op-15 – Post.op-15*	0.1667*		0.014*

*Kontrol-15 ile Post.op-15 grubu arasında, Pre.op-15 ile Post.op-15 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p<0.05$).

Tablo 36. Osteonekrozun makroskopik görüntüsünün ortalama değerleri

Gruplar	N	Ortalama Değer
Pre.op-10	9	1.6667±.51640
Post.op-10	8	1.5000±.54772
Kontrol-10	7	1.4000±.89443
Pre.op-15	9	2.6667±.50000
Post.op-15	8	1.5000±.75593
Kontrol-15	8	2.6667±.51640
Kontrol-17	8	2.4286±.53452
O.nekroz-17	8	2.2857±.95119
Toplam	65	2.0556±.81070



Şekil 20. 10., 15. ve 17. haftalarda Osteonekrozun makroskopik görüntüsünün gruplardaki ortalama değerleri

5. TARTIŞMA

Bifosfonatlar osteoporoz, Paget hastalığı, maligniteye bağlı hiperkalsemi, prostat ve meme kanseri gibi tümörlerin kemik metastazları ile multipl myelomanın osteolitik lezyonlarında kullanılan güncel ilaçlardır (1). Bu ilaçlar osteoklast inhibitörü ve antianjiyojenik özelliklerinden dolayı tercih edilmektedir (2). Bifosfonatlar bahsedilen hastalıklarda etkin bir şekilde kullanılmasına rağmen bazı vakalarda atriyal fibrilasyon, akut faz cevabı, renal yetmezlik ve çene kemiklerinde osteonekroz gibi istenmeyen klinik tablolar rapor edilmiştir (5). Çenelerde gelişen osteonekrozun (BRONJ) bifosfonatın bir yan etkisi olduğu, eş zamanlı olarak 2003 yılında Marx ve Migliorati tarafından rapor edilmiştir (7,8). Günümüzde BRONJ vakalarının sayısı artarak karşımıza çıkmaktadır (9).

BRONJ'un tedavisinde birçok yöntem uygulanmıştır. Bu tedavi yöntemleri ilk olarak konservatif ve/veya cerrahi yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazı araştırmacılar antibiyotikler, analjezikler, iyi bir oral hijyen, ağız gargaraları ve yüzeysel debridman temizlikleri gibi konservatif yaklaşımların ideal bir başarı tedavi sağlayamadığını belirtmiştir (9,11,12). Farrugia ve ark. BRONJ tedavisinde yapılan cerrahi işlemlerin vakaları daha çok şiddetlendirdiğini rapor etmiştir (13). Shimura ve ark. ile Freiburger ve ark. yaptıkları iki ayrı çalışmada BRONJ vakalarında hiperbarik oksijen (HPO) tedavisinin başarılı olduğunu belirtmişlerdir (16,17). Nastro ve ark. ile O'Ryan ve ark. ise HPO'nun BRONJ tedavisinde başarı sağlamadığını belirtmişlerdir (95,96). Agrillo ve ark. 33 BRONJ hastasında cerrahi tedaviyi takiben ozon uygulayarak vakaların % 84'ünde klinik olarak iyileşme olduğunu belirtmişlerdir. Fakat kontrol grubu olmaması nedeniyle ozon ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (97). Curi ve ark. 3 BRONJ hastasının cerrahi tedavisinde ilgili bölgeye trombositten zengin plazma (PRP) yerleştirmiştir. PRP'nin içerdiği büyüme faktörlerinin doku iyileşmesine katkıda bulunacağı savunulmuştur. PRP'nin tedavi başarısına etkisinin belirlenmesi için daha fazla araştırılmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (98). Vescovi ve ark. ile Stubinger ve ark. BRONJ vakalarında lazer cerrahisinde başarı sağladıklarını belirtmişlerdir ancak konvansiyonel cerrahiye üstünlüğünün kanıtlanması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (99,100). Ayrıca Vescovi ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada ise cerrahi tedavi ile birlikte düşük doz lazer terapisinin (DDL) BRONJ alanlarının iyileşmesine katkıda bulunduğunu

belirtmişlerdir (101). Son zamanlarda BRONJ tedavisinde önemli bir kemik remodeling mediatörü olan paratiroid hormonun kullanılması ile ilgili birkaç vaka rapor edilmiştir. Bu vakalarda paratiroid hormonundan elde edilen yeni bir ajan olan 'Teriparatid' kullanılmıştır. Bu ajan kemik kalitesini ve kemik yoğunluğunu arttırmak amacıyla tercih edilmiştir (18-22).

Literatürde edinilen bilgilere göre BRONJ tedavisinde henüz bir fikir birliği oluşmamıştır. Ancak bifosfonat tedavisine başlanacak hastalarda tedavi öncesinde hastaya tüm dental işlemler yapılması ve iyi bir oral hijyen alışkanlığı kazandırılması üzerinde otörler tam bir görüş birliği içerisinde (9).

BRONJ ile ilgili yapılan çalışmalarda birçok deney hayvanı tercih edilmiştir. Bu çalışmalarda; erkek Wistar Albino rat (Erdem ve ark.(102), Çankaya ve ark.(103)), dişi Wistar Albino rat (Biasotto ve ark.(86)), erkek Sprague-Dawley rat (Abtahi ve ark.(104)), dişi Sprague-Dawley rat (Dayısoylu ve ark.(79), Şenel ve ark.(105)), erkek fare (Kang ve ark.(106)), dişi fare (Kikuri ve ark.(107)),av köpeği (Allen ve ark.(108)) ve domuz (Pautke ve ark.(109)) kullanılmıştır. İri deney hayvanlarının barınma zorluğu bulunmaktadır, ayrıca ülkemizde köpeklerin deney hayvan olarak kullanılması etik açıdan uygun değildir. Çalışmamızda insan immunitesine benzerlik göstermesi ve barındırılması kolay olan erkek Wistar Albino rat tercih edildi.

BRONJ gelişiminde kullanılan bifosfonatın türü de en önemli etkenler arasında yer almaktadır. Etki güçleri en yüksek olan 3. nesil bifosfonatlardan zoledronik asit ve pamidronatların ile BRONJ oluşturma riski diğer bifosfonatlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Özellikle zoledronik asit diğer bifosfonatlarla karşılaştırıldığı zaman zoledronik asit kullanan hastalarda BRONJ oluşma riski çok daha fazla bulunmuştur (7,46). Bifosfonatların veriliş yolunun da BRONJ oluşma riskinde etkili olduğu belirtilmiştir. Bu ilaçların i.v. olarak uygulanması sonucu biyoyararlanım yüksekken, oral yolla alınan ilaçlarda gastrointestinal mukozadan emilim ile biyoyararlanımı daha düşük olmaktadır. Bu nedenle i.v. olarak uygulanan bifosfonatlarda BRONJ oluşma riski daha fazla bulunmaktadır (47).

BRONJ oluşturmak için zoledronik asit kullanılan ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda osteonekroz oluşturma yöntemleri incelenmiştir. Biasotto ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada yaklaşık 450 g ağırlığında beş dişi Wistar rat kullanılmıştır. Ratlara 5 hafta boyunca haftada bir kez i.v olarak 0.04 mg zoledronik asit uygulanmıştır. İlaç tedavisinden 2 hafta sonra üst sağ 1. azı dişi çekilmiş ve 4 mm'lik defekt oluşturulmuştur. Yapılan operasyondan 8 hafta sonra ratlar sakrifiye edilmiştir. Bu çalışmada 5 ratta da BRONJ oluşturulduğu belirtilmiştir (86). Çankaya ve ark. 2011 yılında yaptıkları çalışmada yaklaşık 110-120 g ağırlığında seksen erkek Wistar Albino rat kullanmıştır. Ratlar çalışma (n=40) ve kontrol grubu (n=40) olarak ikiye ayrılmıştır. Çalışma grubundaki bütün ratlara 1., 7. ve 14. günlerde subkutan olarak 7.5 µg/kg zoledronik asit ve 1 mg/kg deksametazon uygulanmıştır. Bütün ratların 15. günde sol mandibular azı dişleri çekilmiş ve diş çekiminden 4 hafta sonra sakrifiye edilmiştir. Bu araştırmada çalışma grubunda %60 oranında BRONJ olduğu tespit edilmiştir (103). Şenel ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada yaklaşık 250 g ağırlığında altmış dişi Sprague-Dawley rat kullanılmıştır. Ratlar 6 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar; i.p. 0.1 mg/kg serum fizyolojik grubu; i.p. 0.1 mg/kg zoledronik asit (haftada 3 kez, 6 hafta) grubu; i.p. 3 mg/kg pamidronat (haftada 3 kez, 6 hafta) grubudur. Geriye kalan 3 grupta ise diğer gruplardaki aynı ilaçları aynı dozda ve sıklıkta 6 hafta yerine 8 hafta boyunca uygulanmıştır. Bu çalışmada ilaçların uygulanması tamamlandıktan iki gün sonra bütün ratlar sakrifiye edilmiş, ardından mandibula ve femur dokuları alınarak incelenmiştir. Gruplar kendi aralarında kıyaslandığında 8 hafta ilaç uygulanan zoledronik asit ve pamidronat gruplarında osteonekroz bulgularının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (105). Dayısoylu ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada 32 dişi Sprague-Dawley rat kullanılmıştır. Ratlar 4 gruba ayrılmıştır. Bunlar sırasıyla; i.p. 0.1 mg/kg serum fizyolojik (8 hafta) grubu; i.p. 0.1 mg/kg zoledronik asit (haftada 3 kez, 8 hafta) grubu; i.p. 0.1 mg/kg zoledronik asit (haftada 3 kez, 8 hafta) + diş çekimi grubu; i.p. 0.1 mg/kg zoledronik asit (haftada 3 kez, 8 hafta) grubu; i.p. 0.1 mg/kg zoledronik asit (haftada 3 kez, 8 hafta) + diş çekimi + teriparatid grubudur. Bu gruplar arasında BRONJ, diş çekimi yapılan grupta %66 oranında; diş çekimi yapılarak teriparatid uygulanan grupta ise %22 oranında tespit edilmiştir (79). BRONJ ile ilgili deney hayvanları üzerinde yapılan bu çalışmalara rağmen henüz BRONJ oluşturulmuş ideal bir hayvan modeli belirtilememiştir. Bu nedenle daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız, deney hayvanları ile yapılan BRONJ çalışmalarından Biasotto ve ark., Çankaya ve ark., Şenel ve ark. ile Dayısoylu ve ark.'nın çalışmaları doğrultusunda planlanarak yapılmıştır (79,86,103,105). Bu çalışmalara benzer şekilde etki gücü ve BRONJ oluşturma riski yüksek olan zoledronik asit bizim çalışmamızda da tercih edilmiştir (7).

Çalışmamızda zoledronik asit 7 hafta boyunca haftada 1 kez (i.p.) olarak 0,4 mg/kg uygulandı ve zoledronik asitin uygulama dozu, sıklığı ve süresi; Şenel ve ark. ile Dayısoylu ve ark.'nın yaptığı çalışmalara paralellik göstermektedir (79,105). Zoledronik asitin uygulanma şekli; Biasotto ve ark. zoledronik asiti ratlara i.v. olarak uygulamışlardır (86). Çankaya ve ark., Şenel ve ark. ile Dayısoylu ve ark. yaptıkları çalışmalarında ise zoledronik asiti i.p. olarak uygulamışlardır (79,103,105). Çalışmamızda da i.v. zoledronik asit uygulama zorluğundan dolayı ve zoledronik asit uygulanacak rat sayısı (n:80) fazla olduğu için i.p. uygulama şekli tercih edilmiştir.

Allen ve ark., Çankaya ve ark. ile Abtahi ve ark. yaptıkları çalışmalarda BRONJ oluşumunu desteklemesi amacıyla bifosfonata ek olarak deksametazon kullanmışlardır (103,104,108). Bu nedenle çalışmamızda zoledronik asit uygulanan ratlara 5., 6. ve 7. haftalarda i.p. olarak 1mg/kg deksametazon uygulanmıştır.

BRONJ, bifosfonat grubu ilaç kullanan, çene kemiklerinde 8 hafta süresince iyileşme göstermeyen kemik nekrozu ve/veya ağız ortamına açık kemik alanı olarak tanımlanmaktadır (9). Bu nedenle BRONJ oluşturmak için bifosfonat uygulanan deney hayvanlarında diş çekimi vb. gibi işlemlerden sonra belirli bir süre beklenmiştir (79,86,103,104). Bu bilgilere dayanarak yaptığımız çalışmada BRONJ oluşumu için ratlar diş çekiminden sonra 8 hafta bekletilmiştir.

Araştırmacılar tarafından bifosfonatların hücresel düzeyde osteoklastları inaktive ederek kemik rezorbsiyonunu engellediği ve bunun sonucu osteoblastların da kemik formasyonunu durdurarak, kemikte remodeling mekanizmasının bozulduğunu belirtmişlerdir (2,18,28-30). Ayrıca bazı araştırmacılar tarafından bifosfonatların kemik rezorbsiyon ve formasyon olaylarından sorumlu olan kan serumundaki kemik belirteçlerini (BSAP, OC, P1CP, P1NP, CTX, NTX, DPD) baskıladığını belirtmişlerdir (64,81,90,110,111).

Teriparatidin kemik remodeling üzerine olumlu etkileri belirtilmiştir. Bu ilacın bifosfonatların aksine kemik hücreleri ve kemik belirteçleri üzerine olumlu etkilerinin olduğu belirtilmiştir (64,88,89). Teriparatid ile ilgili yapılan in vivo ve in vitro araştırmalarda teriparatidin BRONJ oluşum riskini azalttığı, ayrıca BRONJ'un tedavisindeki olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (18,22,81,90).

Yeni bir ajan olan teriparatidin yan etkileri tam belirlenememekle birlikte baş ve boyun ağrısı, halsizlik, senkop, bulantı, kabızlık, baş dönmesi, depresyon, uykusuzluk, hipertansiyon, anjina pectoris, hiperürisemi ve hiperkalsemi gibi durumlara yol açabileceği belirtilmiştir (64). Teriparatidin kemik üzerinde anabolik etkisinden dolayı kemik formasyonunun aşırı olduğu vakalarda osteosarkomu tetikleyebileceği belirtilmiştir. Yaşamları boyunca günlük enjeksiyonların uygulandığı ratlarda doza bağlı aşırı kemik formasyonu ve muhtemelen bir genetik mekanizmaya bağlı olarak osteosarkom insidansında artış meydana geldiği belirtilmiştir (72). Bununla birlikte şimdiye kadar teriparatid ile ilgili hiçbir klinik vaka rapor edilmemiştir. Neer ve ark. yaptığı bir klinik araştırmada teriparatidi 20 mcg ve 40 mcg subkutan olarak vermişlerdir. Bu araştırmada 1637 hastanın 94'ünde yan etkiler görüldüğü belirtilmiş; bu hastalarda bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi ve bacak krampları bildirilmiştir. Araştırmacılar yüksek dozdaki teriparatid (40 mcg) alınması sonucu PTH'ye karşı antikor sirkülasyonunda artış belirtmiştir, fakat bu artış sonucu herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir (78). Body ve ark. 'nın 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 ilaç kesildiği belirtilmiştir. Fakat diğer hastalarda da serum kalsiyum seviyesinin yükselmesi sonucu herhangi bir semptom görülmediği belirtilmiştir (81). Miyauchi ve ark.'nın yaptığı araştırmada 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 mcg) kullananlarda görüldüğü belirtilmiştir (88). Sethi ve ark. 'nın yaptığı benzer bir çalışmada ise önemli bir yan etki rapor edilmemiştir. Yapılan bu klinik araştırmalarda ciddi bir klinik tablo rapor edilmemiştir (89). Bununla birlikte osteosarkom, teriparatid kullanımında en tehlikeli

durum olarak belirtilmesine rağmen yapılan klinik araştırmalarının herhangi birinde de osteosarkom vakası rapor edilmemiştir.

Çalışmamızda BRONJ oluşumunu engellemek ve BRONJ'u tedavi etmek için teriparatid tedavisi uygulanmıştır. Bahsedildiği üzere zoledronik asit uygulanan ratlarda diş çekimi işlemi öncesinde ve sonrasında teriparatid uygulanarak BRONJ oluşumu engellenmesi hedeflenmiştir. BRONJ oluşturulan ratlarda da BRONJ'un tedavisi için teriparatid uygulanmıştır. BRONJ oluşumunu engellemesi için diş çekim öncesi teriparatid uygulanan grup 10. ve 15. haftada sakrifiye edilmiştir (Pre.op-10 ve Pre.op-15). BRONJ oluşumunu engellemesi için diş çekim sonrası teriparatid uygulanan grup 10. ve 15. haftada sakrifiye edilmiştir (Post.op-10 ve Post.op-15). BRONJ oluşturulduktan sonra teriparatid uygulanan grup 17. hafta sakrifiye edilmiştir (O.nekroz-17). Teriparatid uygulanmayarak BRONJ oluşturulan gruplar kontrol grubu olarak 10., 15. ve 17. haftalarda sakrifiye edilmiştir (Kontrol-10, Kontrol-15 ve Kontrol-17). Ayrıca hiçbir işlem yapılmayan rat grubunda biyokimyasal sonuşların karşılaştırılması için kullanılmıştır (Sham grubu). Bu çalışmamızda kemik ile ilgili biyokimyasal ve histopatolojik olarak kapsamlı bir inceleme yapılmıştır. Biyokimyasal olarak kan serumunda *N-telopeptid*, *C-telopeptid*, *Vitamin D*, *Ft3* ve *Ft4*, *Osteokalsin*, *ALP*, *Kalsiyum* ve *Fosfor* değerlendirilmiştir. Histopatolojik olarak *osteoblast*, *osteoklast*, *enflamasyon (iyileşme süreci)* ve *nekroz kemik doku* değerlendirilmiştir.

BİYOKİMYASAL SONUÇLAR

Kemik dokusu metabolik aktif ve dinamik bir doku olarak sürekli dönüşüm gösterir. Sağlıklı bir erişkinde kemik rezorbsiyon (osteoklastik aktivite) ve formasyon (osteoblastik aktivite) birbirlikte faaliyet göstermektedir. Kalitesiz kemik doku oluşumu veya kemik kaybı bu iki sürecin bozulması veya dengesiz hale gelmesi ile oluştuğu belirtilmiştir (112). Bifosfonat kullanımına bağlı olarak kemik belirteçlerinde düşme meydana gelebileceği iddia edilmektedir (64,81,90,110-112).

N-telopeptid

Kemik kollajenin yıkımı esnasında osteoklastlar tarafından salınan ve kemik rezorbsiyonun ölçümünde spesifik ve stabil bir gösterge olarak kullanılabilen N-

telopeptid (NTX), kemikte spesifik bir belirteçtir. NTX değeri kemik rezorbsiyon düzeyinin saptanmasında ve antirezorbtif tedavinin takibinde çok büyük klinik yarar sağlamaktadır (112). Göğüs kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri ve multiple myeloma gibi vakalarda, kemik metastazlarında ve kemik kırılmaları gibi çeşitli komplikasyonlarda NTX değerlerinin arttığı bildirilmiştir (113). Bifosfonat kullanan ve özellikle BRONJ meydana gelmiş olan hastalarda osteoklast aktivitesinden sorumlu NTX değerlerinin belirgin bir şekilde düştüğü rapor edilmiştir (114,115). Lim ve ark. bifosfonat kullanan osteoporoz hastalarında NTX değerlerinin düştüğünü bildirmiştir (116). Bununla birlikte Lehrer ve ark. BRONJ meydana gelmiş beş hastada NTX değerlerinin normal bireylere göre farklılık göstermediğini bildirmiştir (117). Kim ve ark. serum NTX değerleri ile BRONJ arasında herhangi bir ilişki tespit edemediklerini daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir (118). Body ve ark. osteoporoz hastalarında NTX değerlerinin bifosfonat alanlarda düşük teriparatid tedavisi alanlarda ise bu değerlerin yüksek çıktığını bildirmişlerdir (81).

Sunulan çalışmamızda 10. hafta sakrifiye edilen gruplar ile Sham grubu kendi aralarında karşılaştırıldı ve herhangi bir istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. 10. hafta henüz nekroz oluşumunun tam olarak meydana gelmesi beklenmediği için bu beklenen bir sonuçtur. Bununla birlikte 15. hafta sakrifiye edilen gruplar ile Sham grubu kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman Kontrol-15 grubundaki ratların NTX değerlerinin Sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü ($p=0.013$) tespit edilmiştir. Bu sonuç sadece bifosfonat verilmiş olan kontrol grubunda osteoklastik aktivitenin baskılandığını göstermektedir. Pre.op-15 ile Post.op-15 grupları Sham grupları ile karşılaştırıldığında ise Pre.op-15 grubu ile Sham grubu arasında istatistiksel olarak fark olmadığı ve Post.op15 grubu ile Sham grubu arasında ise ($p=0.044$) istatistiksel olarak fark olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte Post.op-15 grubu ile Kontrol-15 grubu arasında da NTX değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuş, bu durumda diş çekimi sonrası verilen teriparatidin, bifosfonat uygulanması ile azalan NTX değerleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı söylenebilir. Diğer bir taraftan, Pre.op-15 grubu ile Sham grubu arasında istatistiksel olarak fark olmadığı ve Pre.op-15 grubu ile Kontrol-15 grubundaki ratların NTX değerleri karşılaştırıldığında ise Kontrol-15 grubuna göre Pre.op-15 grubunda NTX değerlerinde ististiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Bu durumdan da diş çekimi öncesi kullanılan teriparatidin osteoklastik aktiviteyi belirgin bir şekilde

arttırdığı sonucuna varılabilir. 17. hafta sakrifiye edilen grupla Sham grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında ise sadece Sham grubu ile Kontrol-17 grubu arasında NTX değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p=0.042$) bulunmuştur. 17. haftada Sham grubu ile O.nekroz sonrası teriparatid verilen O.nekroz-17 grubu arasında NTX değerleri arasında bir fark çıkmamış olması, teriparatidin NTX değerlerini yükselttiğini göstermesine rağmen; Kontrol-17 grubu ile O.nekroz-17 grubu arasında da NTX değerleri istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildiğinden dolayı osteonekroz oluşturulduktan sonra verilen teriparatidin osteoklastlar üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı söylenebilir.

C-telopeptid

Kemik rezorbsiyonu sırasında açığa çıkan ve diğer dokulardaki tip 1 kollajende bulunmadığı için kemik dokuya spesifik diğer bir belirteç olan C-telopeptit (CTX), kemik rezorbsiyon belirteçlerinden en yaygın olarak kullanılanlarından biridir. Serum CTX son derece özgül ve hassas bir kemik rezorbsiyon belirteçidir (119). Kemik metastazı, kronik renal yetersizliği ve hiperparatiroidizm gibi yüksek kemik turnover gösteren hastalıklarda serum CTX değerlerinin arttığı belirtilmiştir (67). Son zamanlarda özellikle bifosfonat kullanan hastalarda kemik rezorbsiyon belirteci olarak serum CTX'in kullanılması önerilmektedir (110). Greenspan ve ark., Chailurkit ve ark. ile Brown ve ark. gibi bazı yazarlar bifosfonat kullanımının serum CTX değerini düşürdüğünü rapor etmişlerdir (120-122). Bununla birlikte Lehrer ve ark., Peris ve ark. ile Kunchurve ark. bifosfonat alımı ile serum CTX arasında bir bağlantı olmadığını iddia etmişlerdir (117,123,124). Bunlara ilaveten Marx ve ark. bifosfonat kullanan 30 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada düşük serum CTX değerleri ile BRONJ arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (110). Çalışmamızda ise ratlarda BRONJ oluşturulmasına rağmen serum CTX değerlerinde Sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir.

Vitamin D

D vitamini, yağda eriyen bir vitamindir. D vitamini deriden güneş ışığı aracılığı ve besinler yoluyla vücudumuza alınmaktadır. D vitamini kemikte mineralizasyon ve osteoblastik aktiviteyi artırır. Ayrıca kemikten kalsiyum çekilmesine de sebep olarak aynı zamanda osteoklastik aktiviteyi de tetikler. Aynı zamanda D vitamini paratiroid

hormon ile birlikte kemik rezorbsiyonunu arttırarak kemiğin yeniden şekillenmesinde rol almaktadır (75). Lehrer ve ark. yaptıkları çalışmada BRONJ hastalarında vitamin D seviyelerini sağlıklı bireylerdeki seviyelere benzer bulmuşlardır (117). Çalışmamızda sadece 17. hafta sakrifiye edilen gruba Sham grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında yalnızca Sham grubu ile O.nekroz-17 grubu arasında Vitamin D seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p=0.02$) bulunmuştur. Bu sonuçlar incelendiğinde Sham grubu ile O.nekroz sonrası teriparatid verilen O.nekroz-17 grubu arasında Vitamin D seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olsa dahi tek bir grup ile Sham grubu arasındaki bu farktan bir çıkarım yapmak mümkün değildir.

Ft3 ve Ft4

Ft3 ve Ft4 troid bezinden salgılanan yaşamsal fonksiyonların oluşumu ve devamı için gerekli olan hormonlardır. Bu hormonların normalden fazla salgılanması hipertiroidi olarak adlandırılırken, düşük miktarlarda salgılanması ise hipotiroidi olarak adlandırılır. Dicuonzo ve ark. yaptıkları çalışmada IL-6 ve TNF- α gibi bazı proinflamatuvar sitokinlerin bifosfonat alımı sonrası vücudun verdiği tepkide troid bezinin akut olarak stimüle edildiğini iddia etmektedirler (125). Diğer bir taraftan çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin yükselmesi troid fonksiyonun tetikleyebilir ve NTIS (tiroid ile ilişkili olmayan hastalık sendromu) adı verilen bir sendroma yol açabilmektedir (126). NTIS, troid hastalıklarını taklit ederek, serum troid fonksiyon testlerinde değişikliğe sebep olması ile karakterize olan ve troid hastalığı ile alakalı olmayan bir durum olduğu belirtilmiştir (127). Bu sendrom oldukça yaygın olmakla birlikte birçok hastalık, stresli koşullar ve çeşitli ilaç kullanımlarının bu duruma sebep olabileceği belirtilmiştir (126). Karga ve ark. zoledronik asitin NTIS neden olabileceğini iddia etmişlerdir. Ayrıca zoledronik asit kullanan hastalar ile plasebo grubundaki hastaların Ft3 ve Ft4 seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında ilk gün ve 2. gün her iki kan değerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde zoledronik asit kullanan hastalarda düştüğünü rapor etmişlerdir. Ancak 3. Günde Ft3 ve Ft4 seviyelerinin zoledronik asit grubunda plaseboya benzer değerlere ulaşıldığı belirtilmiştir (128). Çalışmamızda bu bulgunun aksine zoledronik asit tatbik edilen ratlarda Ft3 ve Ft4 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür. Araştırmamızın sonuçlarına göre Ft3 seviyesi Sham grubuna göre bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştı. Bu durum zoledronik asitin ciddi bir şekilde Ft3 seviyesini yükselttiğini ve NTIS'e sebep olabileceğini göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda Ft3 seviyesinin Post.op-15

grubunda, zaten Sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış göstermiş olan Kontrol-15 grubuna göre bile istatistiksel olarak bir artış olması teriparatidin kullanılması esnasında Ft3 seviyelerini ciddi bir şekilde arttırabileceğini göstermektedir. Ft4 seviyesi ise Sham grubuna göre Post.op-10, Pre.op-15, O.nekroz-17 ve Kontrol-17 gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştı. Diğer gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında ise aralarında herhangi bir istatistiksel fark tespit edilememiştir. Bu sonuçlara göre Ft4 seviyesinin neye göre arttığı hakkında herhangi bir sonuca varılamamıştır.

Osteokalsin, ALP, Kalsiyum ve Fosfor

Kemik formasyonunda görev alan osteokalsin ve alkalen fosfataz (ALP) kemiğin diğer spesifik belirteçleridir. Alkalen fosfataz kemik formasyonunda çoğunlukla osteoblastlara özgü olarak çalışan bir enzimdir. Osteokalsin ise vücutta osteoblastlar tarafından sentezlenen, kemik formasyonunda ve mineralizasyonunda görev almaktadır (117,129). Lehrer ve ark. bahsedildiği üzere BRONJ vakalarında Osteokalsin ve B-ALP'nin normal değerler içerisinde olduğunu ve bifosfonattan dolayı bu değerlerde herhangi bir artış meydana gelmediğini bildirmiştir (117). Yine aynı yazarın 2009 yılında yayınlamış olduğu ve daha fazla hasta grubu ile yapmış olduğu benzer bir çalışmada da bu değerlerin normal sınırlar içerisinde yer aldığı ve herhangi bir yükselme gözlemlenmediği ifade edilmiştir (130). Bununla birlikte Ohbayashi ve ark. yapmış oldukları çalışmada teriparatid ile BRONJ'un tedavisini tarif ettikleri vakalarında osteokalsinin teriparatid kullanımı ile önce arttığını, ileri dönemlerde ise tekrar düştüğünü; B-ALP'nin ise sürekli bir artış içerisinde olduğunu rapor etmişlerdir (131).

Kemik yapısında yer alan kalsiyum ve fosfor ilgili Arrabal-Polo ve ark. osteoporozlu hastalar üzerinde aminobifosfonatların etkilerini incelemiş oldukları bir çalışmada aminobifosfonatların ne kalsiyum ne de fosfor seviyelerine etki etmedikleri gösterilmiştir (132). Çalışmamız sonuçlarına göre, Osteokalsin, ALP, Fosfor ve Kalsiyum değerleri Sham grubunu ile kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. Bu bulgular tedavi amaçlı olarak teriparatid kullanımının kalsiyum ve fosfor değerlerinde herhangi bir değişikliğe sebep olmayarak bu konuda bir yan etki potansiyelinin olmadığı şeklinde değerlendirilebilir.

HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI

Osteoblastlar

Osteoblastlar yaşam boyu kemik formasyonundan sorumlu hücreler olarak belirtilmiştir. Ayrıca osteoblastlar osteoklastlarla birlikte çalışarak kemiğin yeniden şekillenmesinde rol oynamaktadır (50). Bifosfonatların osteoklastlar üzerine inhibisyon etkisinden dolayı osteoblastlarda etkilenmektedir. Bu ilaçların osteoblastların proliferasyonu ve farklılaşmasını engellediği belirtilmiştir (133,134). Paratiroid hormon (PTH) osteoklastları uyararak kemik formasyonunu harekete geçirdiği ve bu uyarılma ile kemik rezorpsiyonu başlarken, diğer taraftan ise osteoblastik aktiviteyi başlattığı belirtilmiştir (72). PTH'den elde edilen teriparatidin osteoblastik ve osteoklastik aktiviteyi arttırdığı belirtilmesine rağmen daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (135). Dayısoylu ve ark. yaptıkları çalışmalarında zoledronik asit verilen ratlarda diş çekimi sonrası teriparatid uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında osteoblastların sayısı ve aktivitesi değerlendirilmesi sonucunda anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda osteoblastlar değerlendirildiğinde; 10. hafta sakrifiye edilen gruplar (Kontrol-10, Pre.op-10, Post.op-10) kendi aralarında karşılaştırıldığında osteoblast sayısı Pre.op-10 grubunda Kontrol-10 grubuna kıyasla daha az çıkmıştır. 15. ve 17. haftalarda ise gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında osteoblast sayıları benzer değerlerde çıkmıştır. Bu sonuçlara göre diş çekimi öncesi verilen teriparatidin diş çekiminden 3 hafta sonra osteoblast sayılarında azalma görülmüştür (79). Diğer gruplardaki sonuçlar ise Dayısoylu ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki değerlere benzer bulunmuştur.

Osteoklastlar

Bifosfonatların osteoklastik aktiviteyi durdurarak, osteoklastların apoptozuna yol açtığı belirtilmektedir (28, 29). Teriparatidin ise osteoklastları uyararak kemik mineral dansitesini (KMD) arttırdığı birçok çalışma tarafından belirtilmiştir (78,81-83). Ersan ve ark. ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada sadece bifosfonat, bifosfonat ve teriparatid ve hiçbir tedavi uygulanmayan 3 grup oluşturmuştur. Bu çalışmada KMD sadece bifosfonat alan grupta, bifosfonat ve teriparatid grubuna kıyasla daha düşük değerde çıkmıştır. Ayrıca apoptozise uğrayan osteoklastların sayısı her iki ilaç uygulanan grupta yüksek çıkmıştır (136). Dayısoylu ve ark. yaptıkları çalışmalarında zoledronik asit

verilen ratlarda diş çekimi sonrası teriparatidin uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında, osteoklastların sayısı ve aktivitesi değerlendirilmesi sonucu anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (79). Çalışmamızda osteoklastlar değerlendirildiğinde; 10. ve 15. haftalarda gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında osteoklast sayıları Pre.op-10 ve Post.op-10 gruplarında Kontrol-10 grubuna kıyasla yüksek çıkmıştır. 17. haftalarda ise gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında osteoklast sayıları benzer değerlerde çıkmıştır. Bu sonuçlara göre diş çekimi öncesi ve hemen sonrası verilen teriparatidin diş çekiminden sonraki haftalarda osteoklast sayılarını arttırdığı tespit edilmiştir. Bu bulgular teriparatidin bifosfonatların osteoklastlar üzerindeki apoptozis etkisini engelleyebileceğini düşündürmektedir.

Enflamasyon

Erdem ve ark. yaptıkları çalışmada bifosfonat verilen ratlarda enflamasyon değerlerini yüksek çıktığını belirtmiştir (102). Dayısoylu ve ark. yaptıkları çalışmada enflamasyonun teriparatid ve bifosfonat grubunda, bifosfonat grubuna kıyasla daha düşük seviyede çıkmasına rağmen aradaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (79). Çalışmamızda enflamasyon değerlendirildiğinde; 10. haftada gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında enflamasyonun iyileşmesi Pre.op-10 grubunda Kontrol-10 grubuna kıyasla daha yüksek çıkmıştır. 15. ve 17. haftalarda ise gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında enflamasyon benzer değerlerde çıkmıştır. Bu sonuçlara göre diş çekimi öncesi uygulanan teriparatidin diş çekiminden sonraki 3 haftada enflamasyonu azalttığı görülmüştür. Ancak sonraki haftalarda teriparatidin bu etkisinin olmadığı anlaşılmıştır.

Nekroz Kemik

Biasotto ve ark. yaptıkları çalışmada bifosfonat uygulayarak dişlerini çektikleri beş ratın histolojik incelemesinde nekroz kemik bulgularının olduğunu belirtmişlerdir (86). Erdem ve ark. yaptıkları çalışmada nekroz kemik bulgularını bifosfonat uygulanan grupta yüksek değerde bulmuşlardır (102). Dayısoylu ve ark. yaptıkları çalışmada histopatolojik nekroz kemiğin sadece bifosfonat uygulanan grupta, bifosfonattan sonra teriparatid uygulanan gruba kıyasla daha yüksek seviyede çıktığı belirtmiştir (79). Ersan ve ark. bifosfonat ve teriparatid ile ilgili yaptıkları çalışmada bifosfonat ve/veya teriparatid uygulanan gruplarda makroskobik olarak osteonekroz alanı tespit edilmediği belirtmişlerdir. Bu çalışmada histolojik olarak ise nekroz kemik alanlarının bifosfonat

ile birlikte teriparatid uygulanan grupta sadece bifosfonat uygulanan gruba kıyasla daha az seviyede çıktığı belirtilmiştir (136). Çalışmamızda nekroz kemik histopatolojik ve makroskobik olarak değerlendirilmiştir. Histopatolojik değerlendirmede; 10. haftada gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında nekroz kemik Pre.op-10 grubunda daha düşük seviyede olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır. 15. ve 17. haftalarda ise gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında nekroz kemik dokular arasında fark çıkmamıştır. Makroskobik değerlendirmede; 10. ve 17. haftalarda gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında nekroz kemik dokular arasında fark çıkmamıştır. 15. haftada ise gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında nekroz kemik doku seviyesi Post.op-15 grubu Kontrol-15 ve Pre.op-15 gruplarına kıyasla daha düşük çıkmıştır. Bu sonuçlara göre diş çekimi sonrası uygulanan teriparatidin nekroz kemik oluşumunu azaltabileceği anlaşılmaktadır.

Son dönemlerde BRONJ'un tedavisinde teriparatidin kullanılması çeşitli yazarlar tarafından rapor edilmektedir. Lee ve ark. diş çekimi sonrası osteonekroz meydana gelen hastaya günlük olarak 20 mcg teriparatid (subkutan enjeksiyon) 7 ay boyunca uygulanmasının osteonekrozu tamamen ortadan kaldırdığını; Cheung ve Seeman haftalık 70 mg alendronat alan bir hastada, diş çekimi sonrasında sol alt çene bölgesinde meydana gelen osteonekrozun subkutan olarak teriparatid (günlük 20 mcg) uygulaması ile 8 hafta sonunda tedavi ettiğini; Lau ve Adachi geçmişte zoledronik asit kullanan bir hastada oluşan osteonekrozu 18 aylık teriparatid (subkutan olarak günlük 20 mcg) tedavisi ile tamamen ortadan kaldırdıklarını; Harper ve Fung alendronat kullanımı ile ilişkili oluşan osteonekroz vakasında 2 yıl teriparatid (subkutan olarak günlük 20 mcg) tedavisi ile oral mukozanın sağlıklı hale geldiğini; Ohbayashi 35 mg alendronat alan bir hastada meydana gelen osteonekrozu 6 ay boyunca teriparatid (subkutan olarak günlük 20 mcg) verilmesi ile osteonekrozu tedavi ettiklerini; Thumbigere-Math ve ark. 70 mg alendronat alan bir hastada meydana gelen osteonekrozu 15 ay boyunca (subkutan olarak günlük 20 mcg) verilmesi tamamen iyileştirdiklerini rapor etmişlerdir. Ayrıca Kwon ve ark. sunmuş olduğu makalede 6 vakalık bir seriyi sunmuş ve kısa süreli bile teriparatid kullanımının osteonekrozu azalttığını iddia etmişlerdir (18,20-22,131,137,138).

Sunulan bu klinik vakaların yanısıra bahsedildiği üzere çok az sayıda teriparatidin BRONJ üzerine etkisini gösteren hayvan çalışması mevcuttur. Dayısoylu ve ark. 2013

yılında sunmuş oldukları çalışmalarında 8 haftalık 30 mcg/kg/gün dozda teriparatid uygulamasının osteonekrozu azalttığını ama tam olarak ortadan kaldırmadığını bu tedavi protokolünün tam olarak oturtulabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu iddia etmişlerdir (79). Ersan ve ark. 2013 yılında yapmış oldukları hayvan çalışmalarında zoledronik asit ile birlikte tatbik edilen teriparatidin histolojik ve radyolojik olarak anlamlı bir şekilde yeni kemik oluşumunu uyardığını ve teriparatid uygulanan deneklerde daha az osteonekroz oluştuğunu rapor etmişlerdir (136). Çalışmamızın sonuçlarına göre teriparatidin hem histopatolojik olarak hem de biyokimyasal olarak osteoklastik aktiviteyi arttırdığı görülmüştür. Osteoklastik aktiviteki artış hem operasyon öncesi hem de operasyon sonrası verilen teriparatid gruplarında (özellikle 15. hafta sakrifiye edilen) ortaya çıkmıştır. Bu durumun da kemik iyileşme mekanizmasına olumlu bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Bifosfonatlara bağlı osteonekroz meydana getirilmiş ratlarda teriparatidin etkinliğinin araştırıldığı çalışmamızın sınırları dahilinde aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur.

- Teriparatidin özellikle diş çekimi öncesinde ve hemen sonrasında osteonekroz gelişme riskini önlemede daha etkin rol aldığı, bu etkisini özellikle osteoklastların aktivitesini arttırarak gösterdiği,
- Teriparatidin özellikle diş çekimi öncesinde bifosfonat uygulanması sonrası düşen N-telopeptid değerlerini yükselterek kemik iyileşmesine katkıda bulunduğu,
- Teriparatid kullanımı ile bifosfonatların tedavisine ara verilmeden osteonekroz gelişiminde azalma olabileceği,
- Teriparatidin osteonekrozun tedavisinden ziyade önlenmesinde daha etkin bir şekilde kullanılabileceği,
- Osteonekroz gelişme riskinin değerlendirilmesinde serum N-telopeptidinin önemli belirteç olabileceği,
- Zoledronik asitin osteoklastların apoptozuna yol açarak kemik rezorbsiyonunu engellediği,
- Zoledronik asitin ciddi bir şekilde Ft3 seviyesini yükselterek NTIS'e sebep olabileceği bulunmuştur.

Bu sonuçlara göre teriparatidin osteoklastların aktivitesini ve N-Telopeptid değerlerini arttırarak bifosfonatlara bağlı osteonekroz gelişme riskini engellediği görülmektedir. Çalışmamızda teriparatidin bifosfonatların olumsuz etkisini ortadan kaldırdığı görülsede, bifosfonat ile ilişkili osteonekrozun engellenmesinde, teriparatidin kullanımının nasıl, ne şekilde, hangi dozda ve sürede olacağı hakkında daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte teriparatidin güvenilirliği ile ilgili henüz ciddi bir klinik vaka rapor edilmemesine rağmen osteosarkom riskinin göz ardı edilmemesi gerekir.

7. KAYNAKLAR

1. Gasser JA, Green JR, Shen V, Ingold P, Rebmann A, Bhatnagar AS, Evans DB. A single intravenous administration of zoledronic acid prevents the bone loss and mechanical compromise induced by aromatase inhibition in rats. *Bone*. 2006;39:787-95.
2. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev*. 1998;19:80-100. Epub 1998/03/12.
3. Nase JB, Suzuki JB. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc*. 2006;137:1115-9.
4. Marx RE. Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. History, Etiology, Prevention, and Treatment Illinois: Quintessence. 2007.
5. Shannon J, Modelevsky S, Grippo AA. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:2350-5.
6. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63:682-9.
7. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1115-7.
8. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol*. 2003;21:4253-4.
9. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J*. 2009;35:119-30.
10. Brozoski MA, Traina AA, Deboni MC, Marques MM, Naclerio-Homem Mda G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52:265-70.
11. 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.

12. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, Grbic J, Jontell M, Landesberg R, Laslop A, Wollenhaupt M, Papapoulos S, Sezer O, Sprafka M, Reginster JY. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone*. 2008;42:841-7.
13. Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R, Tomich C. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. *Laryngoscope*. 2006;116:115-20.
14. McLeod NM, Brennan PA, Ruggiero SL. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a historical and contemporary review. *Surgeon*. 2012;10:36-42.
15. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med*. 2012;41:214-21.
16. Shimura K, Shimazaki C, Taniguchi K, Akamatsu S, Okamoto M, Uchida R, Nomura K, Inaba T, Horiike S, Kanamura N, Taniwaki M. 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.
17. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, Piantadosi CA. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:1321-7.
18. Lee JJ, Cheng SJ, Jeng JH, Chiang CP, Lau HP, Kok SH. Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy. *Head Neck*. 2011;33:1366-71.
19. Ma YL, Bryant HU, Zeng Q, Schmidt A, Hoover J, Cole HW, Yao W, Jee WS, Sato M. New bone formation with teriparatide [human parathyroid hormone-(1-34)] is not retarded by long-term pretreatment with alendronate, estrogen, or raloxifene in ovariectomized rats. *Endocrinology*. 2003;144:2008-15.
20. Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med*. 2010;363:2473-4.
21. Lau AN, Adachi JD. Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide [recombinant human PTH-(1-34)] therapy. *J Rheumatol*. 2009;36:1835-7.

22. 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.
23. Bartl R, Tresckow E, Bartl C. *Bisphosphonat Manual.* Heidelberg: Springer Verlag. 2006
24. Russell R, Graham G, 2-19. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone.* 2011;49 :2-19
25. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone.* 2011;49:42-9.
26. <http://en.wikipedia.org/wiki/Bisphosphonate>. Erişim tarihi: 03.03.2014.
27. Soydan SS. Nitrojen İçeren Bifosfonatların Oral Mukoza Hücre Kültürleri Üzerine Doza Bağlı Etkilerinin İncelenmesi. 2011, Başkent Üniveristesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, 118 Sayfa, Ankara, (Prof. Dr. Kenan ARAZ)
28. Senel FC, Saracoglu Tekin U, Durmus A, Bagis B. Severe osteomyelitis of the mandible associated with the use of non-nitrogen-containing bisphosphonate (disodium clodronate): report of a case. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:562-5.
29. Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS, Acevedo AC, Cavalcanti MG, Paula LM, Paula AP, Guerra EN. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:14-21.
30. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest.* 1996;97:2692-6.
31. Van Beek ER, Lowik CW, Papapoulos SE. Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of osteogenic cells: the role of protein geranylgeranylation in the action of nitrogen-containing bisphosphonates on osteoclast precursors. *Bone.* 2002;30:64-70.
32. Murakami H, Takahashi N, Sasaki T, Udagawa N, Tanaka S, Nakamura I, Zhang D, Barbier A, Suda T. A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts: tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. *Bone.* 1995;17:137-44.
33. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302:1055-61.

34. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, Clezardin P. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res.* 2002;62:6538-44.
35. Neville-Webbe HL, Gnant M, Coleman RE, editors. Potential anticancer properties of bisphosphonates. *Seminars in oncology*, Elsevier; 2010;37:53-65.
36. Martin TJ, Grin V. Bisphosphonates- mechanism of action. *Australian Prescriber.* 2000;23:130-2.
37. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA . Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *The Journal of the American Dental Association.* 2008;139:1674-1677.
38. 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.
39. Mystakidou K, Katsouda E, Stathopoulou E, Vlahos L. Approaches to managing bone metastases from breast cancer: the role of bisphosphonates. *Cancer Treat Rev.* 2005;31:303-11.
40. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:527-34.
41. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:433-41.
42. Miller PD. Optimizing the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: the emerging role of intermittent therapy. *Clin Ther.* 2005;27:361-76.
43. Tuncer HY. Bifosfonat Tedavisi Gören Hastaların Osteonekroz Gelişimi Yönünden Değerlendirilmesi Ve Serumdan Kemik Rezorbsiyon Parametrelerinin Ölçülmesi. 2011, Hacettepe Üniveristesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, 104 Sayfa, Ankara, (Prof. Dr. Ferda TAŞAR).
44. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, Hoffmeister B, Migliorati C, Gligorov J, Vaananen K, Pylkkanen L, Pecherstorfer M, Aapro MS. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is

- there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;64:198-207.
45. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res.* 2006;12:6222-30.
 46. Naveau A, Naveau B. Osteonecrosis of the jaw in patients taking bisphosphonates. *Joint Bone Spine.* 2006;73:7-9.
 47. Katz H. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: A report of three cases. *J Endod.* 2005;31:831-34.
 48. McCauley LK, Li X. Distinguishing features of the oral cavity and its predisposition to osteonecrosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007;7:356-7.
 49. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Toyosawa S, Nagata T, Urade M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab.* 2010;28:365-83.
 50. Erkoçak A. Genel Histoloji. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları Ankara. 1980.
 51. Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Patolojiye Giriş. Palme Yayıncılık Ankara. 2006.
 52. Bloom W, Fawcett, D.W. A Textbook of Histology. (10th ed.). Philadelphia,USA: WB Saunders Philadelphia. 1975.
 53. Weiss L, Greep RO. Histology. (4th ed). New York, USA: McGraw-Hill Book Company. 1977.
 54. Jungueria Carlos L, Carnerio J, Kelley O. Bone In: Basic Histology. Appleton and Lange New Jersey. 1995:p.132-51.
 55. www.glogster.com/jen2092293/skeletal-system/g-6m2dfs8e6u1361kaq4fqa0. Erişim tarihi: 05.04.2014.
 56. Buckwalter JA, Glimcher MM, Cooper RR, Recker R. Bone biology: II. formation, form, modeling, remodeling and regulation of cell function. *JBJS.* 1995;77;1276-1289.
 57. Leeson TS, Leeson CR. Histology. (4th ed). Philadelphia, London,Toronto: WBSaunders Company. 1981

58. Lavine LS, Grodzinsky AJ. Current concepts review: electrical stimulation of repair of bone. *JBJS*. 1987;69:626-30.
59. Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin Orthop*. 1998;355:7-21.
60. White AA, Panjabi MM, Southwick WO. The four biomechanical stages of fracture repair. *JBJS*. 1977;59:188-92.
61. Bord S, Ireland D, Beavan S, Compston J. The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL, and estrogen receptor expression in human osteoblasts. *Bone*. 2003;32:136-41.
62. Fuller K, Wong B, Fox S, Choi Y, Chambers TJ. Trance is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *The Journal of experimental medicine*. 1998;188:997-1001.
63. Lewiecki EM. New targets for intervention in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Nature Reviews Rheumatology*. http://www.nature.com/nrrheum/journal/v7/n11/fig_tab/nrrheum.2011.130_F2.html. Erişim tarihi: 16.03.2014.
64. Inderjeeth CA, Chan K, Glendenning P. Teriparatid: Its Use in the Treatment of Osteoporosis. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*. 2011;p.67-80.
65. Magnusson P, Häger A, Larsson L. Serum osteocalcin and bone and liver alkaline phosphatase isoforms in healthy children and adolescents. *Pediatric research*. 1995;38:955-61.
66. Kajantie E, Dunkel L, Risteli J, Pohjavuori M, Andersson S. Markers of type I and III collagen turnover as indicators of growth velocity in very low birth weight infants. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86:4299-306.
67. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel M, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2000;11:2-17.
68. Dinçel AS, Sepici V, Karataş GK. Kabul Tarihi Postmenopozal Osteoporozlu Hastalarda 6 Aylık Risedronat Tedavisi ile Serum ve İdrar N-Telopeptid Düzeylerinin Değişimi Orijinal Araştırma Murat Zinnuroğlu; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı.
69. Garnero P, Delmas P. New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcified tissue international*. 1996;59:2-9.

70. Forsteo (teriparatide [rDNA origin] injection) [package insert]. Product Information. Eli Lilly and Co, Indianapolis, Ind.2002.
71. Cosman F. Parathyroid hormone treatment for osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:495-501.
72. Honeywell M, Philips S, Branch E, Vo K-A, Marks EI, Thompson M. Teriparatid for Osteoporosis : A Clinical Review. *P&T.* 2003;28:713-6.
73. <http://www.prep4usmle.com/forum/thread/51734/>. Erişim tarihi: 06.04.2014.
74. Magno AL, Ward BK, Ratajczak T. The calcium-sensing receptor: a molecular perspective. *Endocr Rev.* 2011;32:3-30.
75. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5 Suppl:23-30.
76. Suzuki Y, Nagase Y, Iga K, Kawase M, Oka M, Yanai S, Matsumoto Y, Nakagawa S, Fukuda T, Adachi H, Higo N, Ogawa Y. Prevention of bone loss in ovariectomized rats by pulsatile transdermal iontophoretic administration of human PTH(1-34). *J Pharm Sci.* 2002;91:350-61.
77. 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.
78. 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.
79. Dayisoğlu EH, Senel FC, Ungor C, Tosun E, Cankaya M, Ersoz S, Taskesen F. 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.
80. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2012.
81. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, Dore RK, Correa-Rotter R, Papaioannou A, Cumming DC, and Hodsman AB. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2002;87:4528-35.

82. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003;88:569-75.
83. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. markers. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000;85:3069-76.
84. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodsman AB, Kendler DL, Rosen CJ. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000;85:2129-34.
85. 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 : the journal of the American Medical Association* 1998;280:1067-73.
86. Biasotto M, Chiandussi S, Zacchigna S, Moimas S, Dore F, Pozzato G, Cavalli F, Zanconati F, Contardo L, Giacca M, Lenarda RD. A novel animal model to study non-spontaneous bisphosphonates osteonecrosis of jaw. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 2010;39:390-6.
87. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, Benavides E, Maitra S, Braun TM, Giannobile WV, McCauley LK. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *The New England journal of medicine* 2010;363:2396-405.
88. Miyauchi A, Matsumoto T, Shigeta H, Tsujimoto M, Thiebaud D, Nakamura T. Effect of teriparatide on bone mineral density and biochemical markers in Japanese women with postmenopausal osteoporosis: a 6-month dose-response study. *Journal of bone and mineral metabolism* 2008;26:624-34.
89. Sethi BK, Chadha M, Modi KD, Kumar KM, Mehrotra R, Sriram U. Efficacy of teriparatide in increasing bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis--an Indian experience. *The Journal of the Association of Physicians of India* 2008;56:418-24.
90. Anastasilakis AD, Goulis D, Polyzos SA, Gerou S, Koukoulis GN, Efstathiadou Z, Kita M, Avramidis A. Head-to-head comparison of risedronate vs. teriparatide

- on bone turnover markers in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised trial. *International journal of clinical practice* 2008;62:919-24.
91. Okimoto N, Tsurukami H, Okazaki Y, Nishida S, Sakai A, Ohnishi H, Hori M, Yasukawa K, Nakamura T. 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.
 92. 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.
 93. Pleiner-Duxneuner J, Zwettler E, Paschalis E, Roschger P, Nell-Duxneuner V, Klaushofer K. Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone and teriparatide. *Calcified tissue international*. 2009;84:159-70.
 94. Girotra M, Rubin MR, Bilezikian JP. The use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2006;7:113-21.
 95. Nastro E, Musolino C, Allegra A, Oteri G, Cicciu M, Alonci A, Quartarone E, Alati C, De Ponte FS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast cancer. *Acta Haematol*. 2007;117:181-7.
 96. O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, Martin D, Liberty D, Lo JC. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:1363-72.
 97. Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2007;18:1071-5.
 98. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O, Cardoso CL, Santos MO. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: Report of 3 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2007;65:349-55.
 99. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca JP, Nammour S. Surgical approach with Er: YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in

- patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers in medical science*. 2010;25:101-13.
100. Stübinger S, Dissmann JP, Pinho NC, Saldamli B, Seitz O, Sader R. A preliminary report about treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with Er: YAG laser ablation. *Lasers in surgery and medicine*. 2009;41:26-30.
 101. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Nammour S, Manfredi M. Nd: YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007;45:628-32.
 102. Erdem MA, Cankaya AB, Isler SC, Demircan S, Soluk M, Kasapoglu C, Oral KC. Extraction socket healing in rats treated with bisphosphonate: animal model for bisphosphonate related osteonecrosis of jaws in multiple myeloma patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16:879-83.
 103. Cankaya M, Senel FC, Duman MK, Muci E, Dayisoğlu E, Balaban F. The effects of chronic zoledronate usage on the jaw and long bones evaluated using RANKL and osteoprotegerin levels in an animal model. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2013;42:1134-9.
 104. Abtahi J, Agholme F, Aspenberg P. Prevention of osteonecrosis of the jaw by mucoperiosteal coverage in a rat model. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2013;42:632-6.
 105. Senel FC, Duman MK, Muci E, Cankaya M, Pampu AA, Ersoz S, Gunhan O. Jaw bone changes in rats after treatment with zoledronate and pamidronate. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2010;109:385-91.
 106. Kang B, Cheong S, Chaichanasakul T, Bezouglaia O, Atti E, Dry SM, Pirih FQ, Aghaloo TL, Tetradis S. Periapical disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013;28:1631-40.
 107. Kikuri T, Kim I, Yamaza T, Akiyama K, Zhang Q, Li Y, Chen C, Chen W, Wang S, Lee AD. Cell-based immunotherapy with mesenchymal stem cells cures bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010;25:1668-79.
 108. Allen MR, Chu T-MG, Ruggiero SL. Absence of exposed bone following dental extraction in beagle dogs treated with 9 months of high-dose zoledronic acid

- combined with dexamethasone. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013;71:1017-26.
109. Pautke C, Kreutzer K, Weitz J, Knödler M, Münzel D, Wexel G, Otto S, Hapfelmeier A, Stürzenbaum S, Tischer T. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: A minipig large animal model. *Bone*. 2012;51:592-9.
 110. Marx RE, Cillo Jr JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007;65:2397-410.
 111. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, Widmer A, Devogelaer JP, Kaufman JM, Jaeger P. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *New England Journal of Medicine*. 2002;346:653-61.
 112. Francini F, Pascucci A, Bargagli G, Francini E, Conca R, Miano ST, Martellucci I, Migali C, Gotti G, Fiaschi AI. Effects of intravenous zoledronic acid and oral ibandronate on early changes in markers of bone turnover in patients with bone metastases from non-small cell lung cancer. *International journal of clinical oncology*. 2011;16:264-9.
 113. Coleman RE, Major P, Lipton A, Brown JE, Lee K-A, Smith M, Saad F, Zheng M, Hei YJ, Seaman J. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23:4925-35.
 114. Kawate H, Ohnaka K, Adachi M, Kono S, Ikematsu H, Matsuo H, Higuchi K, Takayama T, Takayanagi R. Alendronate improves QOL of postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2010;5:123-31.
 115. Yoshiga D, Yamashita Y, Nakamichi I, Tanaka T, Yamauchi K, Yamamoto N, Nogami S, Kaneuji T, Mitsugi S, Sakurai T. Weekly teriparatide injections successfully treated advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporosis International*. 2013;24:2365-9.
 116. Lim R, Zailskas S, Goldsby T, Lukens C, Muravev R, Dulipsingh L. Effect of zoledronic acid on bone density and markers of bone turnover in a community clinic. *Connecticut medicine*. 2012;77:357-9.
 117. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, Kogan R. Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis

- of the jaws. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2008;106:389-91.
118. Kim J-W, Kong K, Kim S-J, Choi S-K, Cha I-H, Kim M-R. Prospective biomarker evaluation in patients with osteonecrosis of the jaw who received bisphosphonates. *Bone*. 2013;57:201-5.
 119. Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Miki T, Naka H, Masaki H, Moriguchi A, Nishizawa Y. Clinical evaluation of the Elecsys β -CrossLaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clinical chemistry*. 2001;47:1410-4.
 120. Greenspan SL, Rosen HN, Parker RA. Early Changes in Serum N-Telopeptide and C-Telopeptide Cross-Linked Collagen Type 1 Predict Long-Term Response to Alendronate Therapy in Elderly Women 1. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85:3537-40.
 121. Chailurkit L-o, Jongjaroenprasert W, Rungbunapun S, Ongphiphadhanakul B, Sae-tung S, Rajatanavin R. Effect of alendronate on bone mineral density and bone turnover in Thai postmenopausal osteoporosis. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2003;21:421-7.
 122. Brown J, McCloskey EV, Dewar J, Body J-J, Cameron DA, Harnett A, Ruutu M, Purohit OP, Tähtelä R, Coleman RE. The use of bone markers in a 6-week study to assess the efficacy of oral clodronate in patients with metastatic bone disease. *Calcified tissue international*. 2007;81:341-51.
 123. Peris P, Alvarez L, Vidal S, Kasper D, Leeming D, Monegal A, Martínez MA, Pons F, Guanabens N. Biochemical response to bisphosphonate therapy in pagetic patients with skull involvement. *Calcified tissue international*. 2006;79:22-6.
 124. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67:1167-73.
 125. Dicuonzo G, Vincenzi B, Santini D, Avvisati G, Rocci L, Battistoni F, Gavasci M, Borzomati D, Coppola R, Tonini G. Fever after zoledronic acid administration is due to increase in TNF- α and IL-6. *Journal of interferon & cytokine research*. 2003;23:649-54.
 126. De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84:151-64.

127. Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2007;36:657-72.
128. Karga H, Giagourta I, Papaioannou G, Katsichti P, Pardalakis A, Kassi G, Zagoreou A, Triantaphyllopoulou M, Zerva C. Transient changes in thyroid functions tests after zoledronic acid infusion. *Endocrine journal*. 2010;58:969-77.
129. Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, Yahalom R, Taicher S, Yarom N. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68:2241-7.
130. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, Kogan R. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67:159-61.
131. Ohbayashi Y, Miyake M, Sawai F, Minami Y, Iwasaki A, Matsui Y. Adjunct teriparatide therapy with monitoring of bone turnover markers and bone scintigraphy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2013;115:31-7.
132. Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, de Haro-Muñoz T, Lopez-Ruiz A, Orgaz-Molina J, Gonzalez-Torres S, Zuluaga-Gomez A, Arrabal-Martin M. Effects of Aminobisphosphonates and Thiazides in Patients With Osteopenia/Osteoporosis, Hypercalciuria, and Recurring Renal Calcium Lithiasis. *Urology*. 2013;81:731-7.
133. Pan B, To LB, Farrugia AN, Findlay DM, Green J, Gronthos S, Evdokiou A, Lynch K, Atkins GJ, Zannettino ACW. The nitrogen-containing bisphosphonate, zoledronic acid, increases mineralisation of human bone-derived cells in vitro. *Bone*. 2004;34:112-23.
134. Shimizu E, Tamasi J, Partridge N. Alendronate affects osteoblast functions by crosstalk through EphrinB1-EphB. *Journal of dental research*. 2012;91:268-74.
135. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *Journal of Evidence Based Dental Practice*. 2012;12:233-47.
136. Ersan N, van Ruijven LJ, Bronckers AL, Olgac V, İlgüy D, Everts V. Teriparatide and the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a rat model. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2013;43:1.

137. Thumbigere-Math V, Gopalakrishnan R, Michalowicz B. Teriparatide therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a case report and narrative review. *Northwest dentistry*. 2012;92:12-8.
138. Kwon Y-D, Lee D-W, Choi B-J, Lee J-W, Kim D-Y. Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporosis International*. 2012;23:2721-5.

8. EKLER



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi : 06-09-2012
Toplantı Yeri : Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya
Araştırma Protokol no.su : 2012/A-91
Deneide Kullanılacak Hayvanın Türü : Rat
Deneide Kullanılacak Hayvanın Soyu : Wistar albino rat
Deneide Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti : E D Farketmez
Deneide Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 80 adet
Deneide Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı : 300-350 gr. genç erişkin erkek

Diş Hekimliği Fakültesi Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. Mutan Hamdi ARAS'nun yürüttüğü olduğu "Osteonekroz meydana getirilmiş ratlarda sistematik olarak verilen teriparatidenin; osteonekrozun ortadan kaldırılmasındaki etkililiğinin araştırılması." isimli 2012/A-91 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Denei Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verildi.

 Doç. Dr. Abdurrahman KARAMAN Başkan Vekili	 Doç. Dr. Yılmaz ÇİĞREMİŞ Üye	 Prof. Dr. Selim DOĞANAY Üye Katılmadı
 Doç. Dr. M. Anıl ALADAĞ Üye	 Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ Üye	 Yrd. Doç. Dr. Mustafa KARAKAPLAN Üye Katılmadı
 Vet. Hek. M. Zafer BOZDAĞ Üye	 Salih AVCI Sivil Üye	 Ahmet GÖNÜLLÜOĞLU Sivil Üye

9. ÖZGEÇMİŞ

04.02.1985 yılında OSMANİYE’de doğdum. İlkokul eğitimimi 7 Ocak İlköğretim Okulu’nda tamamladım. Ortaokul ve lise eğitimimi Osmaniye Anadolu Lisesi’nde tamamladım. Lisans eğitimime 2003 yılında Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nde başlayarak 2008 yılında mezun oldum. Doktora eğitimime 2010 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalında başladım. 2012 yılında Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’ne Araştırma Görevlisi olarak atanarak 35. madde ile Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalında görevimi sürdürmekteyim.