

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI



YENİ DOĞAN SIÇANLARA PAMİDRONAT
UYGULANMASININ DİŞ SÜRMESİ VE MANDİBULA
GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

DİŞ HEKİMİ

MSc. Dt. İBRAHİM TUNCER

DANIŞMAN

Prof. Dr. MEHMET KEMAL ŞENÇİFT

İSTANBUL- 2010

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

YENİ DOĞAN SIÇANLARA PAMİDRONAT
UYGULANMASININ DİŞ SÜRMESİ VE MANDİBULA
GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

DİŞ HEKİMİ

MSc. Dt. İBRAHİM TUNCER

DANIŞMAN

Prof. Dr. MEHMET KEMAL ŞENÇİFT

İSTANBUL- 2010

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ
DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU

Doç. Dr. Çağrı Delilbaşı'n , Y. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi

İlgi: 29. 06. 2009 tarihli yazınız.

Sorumluluğunu üstlendiğiniz "Yeni doğan sıçanlara uygulanan pamidronatın diş ve alveol kemik gelişimine etkisinin araştırılması" konulu projenin Etik Kurul İlkelerine uygun olduğu, kurulun 29 Haziran 2009 tarihli toplantısında onaylanmıştır.


Prof. Dr. Ece Genç
Y.Ü.D.H.E.K Başkanı


Doç. Dr. Işıl Kurnaz
Raportör


Prof. Dr. Kemal Şenol
Başkan Yardımcısı


Sn Arif Sarıkaya
Üye


Prof. Dr. Bayram Yılmaz
Üye


Sn. Yakup Yılmaz
Üye


Prof. Dr. Erdem Yeşilada
Üye

ÖZET

Tuncer İ. Yeni Doğan Sıçanlara Pamidronat Uygulanmasının Diş Sürmesi ve Mandibula Gelişimi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Tezi, İstanbul 2010. Bifosfonatların çocuklarda, yetişkinlerde olduğu gibi kemik hastalıklarının tedavisinde başarıyla kullanıldığı bildirilmektedir. Çocuklarda ilk olarak osteogenezis imperfektada kullanılmaya başlanmış olan bifosfonatlar; Paget hastalığı, tedaviye dirençli hiperkalsemiler ve idiyopatik veya ilaçlara bağlı osteoporoz tedavilerinde kullanım alanı bulmuştur. Bifosfonatlar günümüzde osteogenezis imperfekta ve Paget hastalığının tedavisinde alternatifsiz ajanlardır; ancak, bifosfanatların kemikte depolanmaları ve uzun yıllar vücutta kalmaları çocuklarda kullanımını sınırlamaktadır. Bu ilaçların büyüme, gelişim ve diş sürmesi üzerine etkilerini inceleyen çalışma çok azdır. Bu çalışma 40 adet yeni doğan Spraque-Dawley sıçan üzerinde (25 erkek, 15 dişi) gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan sıçanlar 14. gün pamidronat grubu, 30. gün pamidronat grubu, 14. gün kontrol grubu ve 30. gün kontrol grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Pamidronat grubundaki sıçanlara her gün 1,25 µg/g pamidronat disodyum (Aredia®, Novartis, New Jersey, ABD) dorsal boyun kısmından subkutan olarak enjekte edilirken, kontrol grubuna hiçbir uygulama yapılmadı. Sıçanların doğumdan sonra sakrifikasyon günlerine göre 3. gün, 14. gün ve 30. günlerde ağırlıkları kaydedildi. Sıçanların mandibulaları disseke edilerek mandibular kesici ve molar dişlerin sürme dereceleri makroskobik olarak değerlendirildi. Daha sonra mandibulalar sağ ve sol olmak üzere simfiz bölgesinden ikiye ayrıldı, sol tarafta üç boyutlu bilgisayarlı tomografi (3-D CT) ile belirlenen referans noktaları kullanılarak mandibulanın vertikal ve horizontal gelişimi değerlendirildi. Sağ yarım çeneler ise ışık mikroskobunda histolojik ve histomorfometrik olarak incelendi. Bu çalışmada pamidronat uygulamasının yeni doğan sıçanlarda

vücut ağırlığı artışını yavaşlattığı, mandibular gelişimi azalttığı, alveolar kemikte osteoklast sayısını azalttığı, diş sürmesini geciktirdiği, dişlerde hem morfolojik hem de yapısal dejenerasyona sebep olduğu görüldü. Sonuç olarak büyüme ve gelişim döneminde pamidronat uygulamasının diş ve çene gelişimini olumsuz etkilediği ifade edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Pamidronat, bifosfonat, diş sürmesi, mandibula gelişimi

ABSTRACT

Tuncer İ., Evaluation of Effects of Pamidronate Administration on Tooth Eruption and Mandibular Development in New Born Rats. Yeditepe University Health Sciences Institute PhD Thesis in Oral Surgery, İstanbul, 2010. It is stated that bisphosphonates are successfully used in the treatment of bone diseases in children as well as in adults. Bisphosphonates firstly used in osteogenesis imperfecta, are being commonly used in Paget's disease, resistant hypercalcemia, idiopathic or drug induced osteoporosis. Bisphosphonates are today unprecedented drugs for the treatment of osteogenesis imperfecta and Paget's disease, but long-term deposition in bones and retention in the body restrict their use in children. There is not much study about the effect on growth, development and tooth eruption. This study was conducted on 40 new born Sprague Dawley rats (25 males, 15 females). Rats were separated into four groups as; 14th day pamidronate group, 30th day pamidronate group, 14th day control group, 30th day control group. Rats in the pamidronate group were daily injected with 1.25 mg/g pamidronate disodium (Aredia®, Novartis, New Jersey, USA) from dorsal neck region subcutaneously. Nothing was administered in the control group. All the rats were weighed on 3th, 14th and/or 30th day from birth according to their scarification day. Eruption levels of incisor and molar teeth were assessed macroscopically then the mandibles were separated from symphysis region into right and left hemimandibles. Mandibular development was assessed using three dimensional volumetric tomography (3-D CT) in left hemimandibles. Reference points were used to measure vertical and horizontal development of the mandible. Right hemimandibles were processed for histological and histomorphometric examination under light microscope. As a result, loss in the body weight increase, retardation in mandibular development, decrease in number of osteoclasts, delay in tooth eruption, degeneration in both tooth morphology and

structure were observed. We can conclude that, pamidronate administration during growth and developmental stage may adversely effect tooth eruption and mandibular development.

Keywords: Pamidronate, biphosphonate, tooth eruption, mandibular development

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bana tecrübesiyle yol gösteren ve yardımcı olan, tez danışmanım Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. Mehmet Kemal ŞENÇİFT'** e

Cerrahi eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, özellikle tez aşamasında özveri ve sabırla beni destekleyen Sayın **Doç. Dr. Çağrı DELİLBAŞI'** na

Tez çalışmamın histopatolojik incelemeleri ve değerlendirmelerinde desteğini esirgeyemeyen Sayın **Doç. Dr. Vakur OLGAC'** a

Tez çalışmamın tomografi incelemelerinde yardım ve desteğinden dolayı değerli dostum **Kutay ERYILMAZ'** a

Doktora eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve her zaman bana destek olan Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma

Bugüne kadar iyi bir eğitim almam için hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan, her zaman bana güvenen, destek olan, sonsuz sevgilerini benden esirgemeyen annem **Nurhan TUNCER'e**, babam **Dr. Mehmet TUNCER'e** ve kardeşim **Ahmet Can TUNCER'e**

En içten teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER	xi
ŞEKİLLER	xii
RESİMLER	xiii
TABLolar	xv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mandibulanın Büyüme ve Gelişimi	3
2.1.1. Mandibulanın Büyüme ile Yer Değiştirmesi	3
2.1.2. Mandibulada Büyüme ile Meydana Gelen Yeniden Şekillenme	7
2.1.3. Alveol Kemığının Büyüme ile Gelişimi	8
2.2. Diş Sürmesi	8
2.2.1 Diş Sürmesi ve Periodontal Membran	10
2.3. Sıçanlarda Dişlenme	14

	Sayfa
2.4. Bifosfonatlar	16
2.4.1. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı	18
2.4.2. Bifosfonatların Etki Mekanizması	19
2.4.3. Farmakodinamik Özellikleri	22
2.4.4. Farmakokinetik Özellikleri	23
2.4.5. Kullanım Alanları	23
2.4.6. Bifosfonatların Yan Etkileri	25
2.4.7. Çocuklarda Bifosfonat Kullanımı	29
 GEREÇ VE YÖNTEM	 32
BULGULAR	36
TARTIŞMA	50
SONUÇLAR	59
KAYNAKLAR	61
EK-1: Etik Kurul Onay Belgesi	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER

C°	Santigrad Derece
3D-CT	3 Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi
mm²	Milimetre kare
mg	Miligram
mm	Milimetre
µg	Mikrogram
Me	Menton
Ag	Antegonion
Go	Gonion
Cd	Kondil
H	Horizontal
V	Vertikal
Ort	Ortalama
SS	Standart Sapma
H&E	Hematoksilen & Eozin
ark	Arkadaşları
i.v.	İntravenöz
Tc99m MDP	Teknesyum 99m metilen difosfat

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Mandibula rotasyonu	4
Şekil 2.2. a: İleriye büyüme modeli, b: Aşağıya büyüme modeli	4
Şekil 2.3. Mandibula ileriye rotasyon merkezleri	5
Şekil 2.4. Mandibula aşağıya rotasyon modeli ve rotasyon merkezleri	6
Şekil 2.5. Sıçanlarda dişlenme	15
Şekil 4.1. 14. gün gruplarında ağırlıkların dağılımı	37
Şekil 4.2. 30. gün gruplarında ağırlıkların dağılımı	39
Şekil 4.3. 30. gün gruplarında ağırlık artışlarının dağılımı	40
Şekil 4.4. 14. gün gruplarında horizontal ve vertikal büyüme dağılımı	42
Şekil 4.5. 30. gün gruplarında horizontal ve vertikal büyüme dağılımı	43
Şekil 4.6. 14. gün gruplarında osteoklast sayısı dağılımı	44

RESİMLER

	Sayfa
Resim 3.1. Disseksiyon sonrası mandibulanın görünümü	33
Resim 3.2. Mandibulanın vertikal ve horizontal uzunluklarını ölçmede kullanılan referans noktaları.	34
Resim 3.3. Iluma CT Cihazı ve Iluma Vision 3D Görüntüleme programı	35
Resim 4.1. 14. gün kontrol grubunda doğal yapıda mandibular birinci molar diş germi. (H&E x40)	46
Resim 4.2. 14. gün kontrol grubunda doğal yapıda ameloblastlar, mine, altında dentin ve pulpa. (H&E X200)	46
Resim 4.3. 14. gün kontrol grubunda normal yapıda pulpa odontoblast dizisi, predentin, dentin ve mine. (H&E X400)	47
Resim 4.4. 14. gün kontrol grubunda odontogenezezin farklı evrelerinde gelişim düzensizliği gösteren molar diş germi. (H&E X100)	47
Resim 4.5. 14. gün çalışma grubunda gelişim ve biçim bozukluğu gösteren molar diş germi. (H&EX100)	48

	Sayfa
Resim 4.6. 30. gün kontrol grubunda normal sürmüş molar dişler. (H&E X40)	48
Resim 4.7. 30. gün çalışma grubunda sürmekte olan hipoplazik molar diş. (H&E X40)	49
Resim 4.8. 30. gün çalışma grubunda gömülü kalan malforme yapıda molar diş germi. (H&E X100)	49

TABLolar

	Sayfa
Tablo 2.1. Bifosfonatların R1 ve R2 yan zincirler	20
Tablo 2.2. Günümüzde sıklıkla kullanılan bifosfonatlar	26
Tablo 4.1. 14. günde sakrifiye edilen sıçanlarda 3. ve 14. gün ağırlıklarının değeriendirilmesi	36
Tablo 4.2. 14. günde sakrifiye edilen sıçanlarda 3. gün ağırlığına göre 14. gün ağırlığında görülen artış oranlarının değeriendirilmesi	37
Tablo 4.3. 30. günde sakrifiye edilen sıçanlarda 3., 14. ve 30. gün ağırlıklarının değeriendirilmesi	38
Tablo 4.4. 30. günde sakrifiye edilen sıçanlarda ağırlık artış oranlarının değeriendirilmesi	39
Tablo 4.5. Dişlerin sürme dereceleri	40
Tablo 4.6. 14. günde sakrifiye edilen sıçanlarda horizontal ve vertikal uzunlukların değeriendirilmesi	41
Tablo 4.7. 30. günde sakrifiye edilen sıçanlarda horizontal ve vertikal uzunlukların değeriendirilmesi	42
Tablo 4.8. 14. günde sakrifiye edilen sıçanlarda osteoklast sayılarının değeriendirilmesi	43

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Bifosfonatlar osteoporoz, bazı metabolik kemik hastalıkları, Paget hastalığı ve multiple myeloma ile meme, akciğer, prostat kanserleri gibi çeşitli tümörlere ait kemik metastazlarının bulunduğu olgularda sıklıkla kullanılmaktadır. Bifosfonatların etki mekanizması doğrudan kemik yıkımını sağlayan osteoklastların inhibisyonuna dayanır. Bifosfonat kullanan hastalarda özellikle çene kemiğinde spontan veya travmaya bağlı olarak osteonekroz alanları gelişebilmektedir.

Çocuklarda ilk olarak osteogenezis imperfekta tedavisinde kullanılmaya başlanan bifosfonatlar, daha sonraları Paget hastalığı, tedaviye dirençli hiperkalsemiler ve idiopatik veya ilaçlara bağlı osteoporoz tedavilerinde kullanılmaya başlanmıştır. Bifosfonatlar kemik yüzeyine absorbe olduktan sonra, osteoklastlar tarafından alınmakta; nitrojen içermeyen bifosfonatlar apoptozize neden olmakta, nitrojen içerenler ise mevalonat yolu üzerinde etki göstermektedir. Günümüzde bifosfonatların osteogenezis imperfekta, Paget hastalığı ve ağır hiperkalsemilerin ilk tedavisinde alternatifsiz ajanlar olmalarına rağmen, kemikte depolanmaları ve uzun yıllar vücutta kalmaları nedeniyle çocuklarda kullanımı uzun dönem güvenliği kanıtlanıncaya kadar, ileride fraktüre neden olabilecek orta-ağır düzeyde osteogenesis imperfekta ve tedaviye yanıt alınamayan ağır osteoporoz olguları ile sınırlı tutulmaktadır.

Diş sürmesi, dişlerin gelişmeye başladığı kemik içindeki yuvadan oral kavitedeki son konumuna gelene kadar devam eden gelişimsel bir süreçtir. Diş sürmesi beş evreden oluşur: sürme öncesi hareket, kemik içi sürme, mukozal penetrasyon, pre-okluzal sürme ve post-okluzal sürme. Kemik içi evrede gelişen dişin sürebilmesi için alveolar kemikte rezorpsiyon olması gerekmektedir. Bu evrede kuron tamamen oluşuktan sonra iç ve dış mine

epiteli apikal yönde epitelyal diyaframı ve Hertwig epitel kınını oluşturmak için çoğalmaya başlar. Osteoklastlar dişi saran kemik boşluğunun okluzal kısmında sürme yolu oluşturmak için gubernakular kanal altında çoğalırken, kemik boşluğunun bazal yüzeyinde düzensiz kemik yapım ve yıkım alanları gözlenmektedir.

Diş sürmesi; bir sert dokunun (diş) içinde gömülü olduğu bir başka sert dokudan (alveolar kemik) oral kaviteye doğru hareketidir. Bu olayın gerçekleşmesi için osteoklast aktivitesi ve kemik rezorpsiyonu gereklidir.

Çocukluk döneminde kullanılmasına rağmen, bifosfonatların büyüme, gelişim ve diş sürmesi üzerine etkilerini inceleyen çalışma çok azdır. Bu çalışmanın amacı, yeni doğan sıçanlarda bir bifosfonat olan pamidronat uygulamasının diş sürmesi ve mandibula gelişimi üzerine etkilerinin incelenmesidir. ıkan sonuçların ışığında pamidronatın çocuklarda kullanımının diş ve çene gelişimi üzerine etkilerinin aydınlatılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MANDİBULANIN BÜYÜME VE GELİŞİMİ

Mandibula diğer yüz kemiklerine göre en fazla büyüme ve morfolojik olarak en fazla bireysel değişkenlik gösteren kemiktir. Mandibula doğumda tek bir kemik gibi görünmesine rağmen sağ ve sol olarak iki kemik parçası halinde olup, bu parçalar ortada simfiz bölgesinde bir tür bağ dokusu ile birbirine bağlanmışlardır. Bu bağ dokusu bebek 6-8 haftalıkken kalsifiye olup ortadan kalkmaktadır. Mandibula doğumda maksilladan daha küçük olup ramus kısa, kondil gelişmemiş ve alveol kemiği daha oluşmamıştır.

Mandibulanın sutural bağlantısı yoktur, bu yüzden 2 tür kemik yapımıyla büyümektedir:

1. Kondil kırırdağı ile endokondral kemikleşme
2. Periosteal yüzeylerden intramembranöz kemikleşme

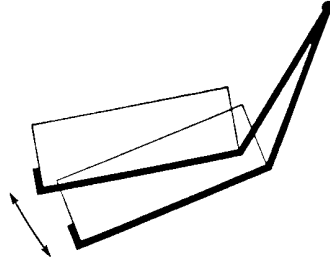
Mandibulanın bazal kısmı daha çok kondillerdeki endokondral kemik yapımı, diğer kısımları da periosteal kemik yapımı ile büyümektedir (1,2).

2.1.1. Mandibulanın büyüme ile yer değiştirmesi:

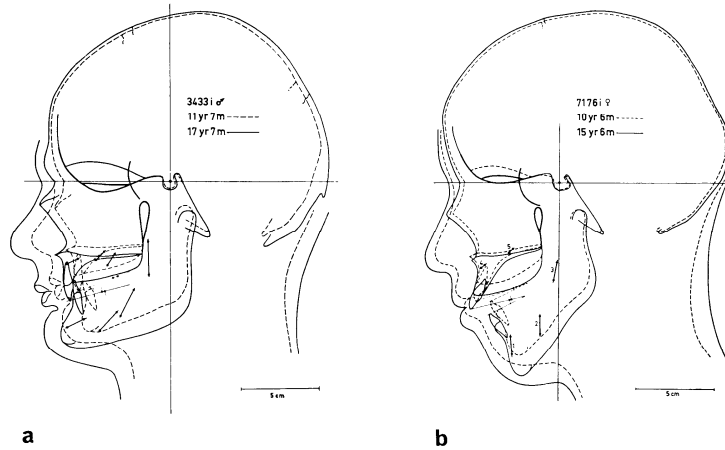
1960'lı ve 1970'li yıllarda yapılan implant çalışmaları mandibulanın maksillada olduğu gibi yer değiştirirken bir miktar rotasyon yaptığını göstermiştir (3,4,5,6). Mandibula için üç farklı büyüme modeli veya büyüme rotasyonu tanımlanmıştır (4,7). (Şekil 2.1, 2.2)

Mandibula büyüme rotasyonu; kondilde meydana gelen apozisyonel büyüme, maksillanın sutural ve vertikal büyümesi ve alçalması, maksillanın

dentoalveolar proçeslerinin dikey yönde büyümeleri, mandibulanın dentoalveolar proçeslerinin dikey yönde büyümeleri arasındaki dengeye bağıdır.



Şekil 2.1. Mandibula rotasyonu



Şekil 2.2 .a: İleriye büyüme modeli b: Aşağıya büyüme modeli

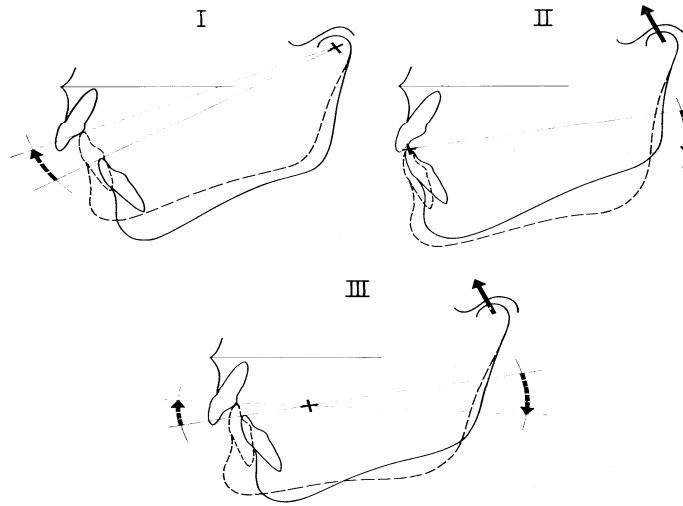
1- Mandibulanın yukarıya ve ileriye büyüme rotasyonu modeli: Mandibular kondilde apozisyonel büyüme; maksillanın dikey yönde büyümesi (alçalması) maksiller ve mandibuler dikey dentoalveolar büyüme miktarından

fazla olduğu durumlarda mandibula yukarıya ve ileriye doğru büyüme rotasyonu gösterecektir. Yapılan çalışmalarda bu tip büyüme rotasyonu gösteren bireylerde kondil büyüme yönünün ileriye ve yukarıya doğru olduğu gösterilmiştir.

Genelde mandibulanın arka kısmının alçalması, ön kısımdan fazla olmakta yani mandibula ileri rotasyon yapmaktadır. İleri rotasyon merkezleri:

a. İleri büyüme rotasyonu modelinde okluzal kontağın kesiciler bölgesinde olduğu durumlarda rotasyon merkezi alt ve üst kesici dişler bölgesinde olacak ve posterior dişlerin sürmeleri ile normal okluzal kontakt ilişkisi tüm dişlerde sağlanacaktır. (Şekil 2.3-II)

b. Dental arklarda kesici dişler bölgesinde okluzal kontakt yok ise ileri rotasyon merkezi premolar bölgede veya kondilde yer almakta ve alt kesici bölge, üst kesici bölge içine taşınarak morfolojik derin kapanış oluşabilmektedir. (Şekil 2.3-I, III).

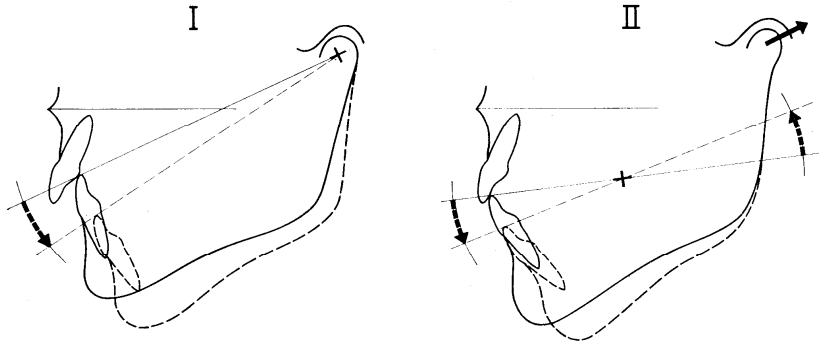


Şekil 2.3. Mandibula ileriye rotasyon merkezleri

2- Mandibulanın translasyonu: Mandibular kondilde apozisyonel büyüme; maksillanın dikey yönde alçalması maksiller ve mandibular dikey dentoalveolar büyüme miktarına eşit olduğu durumda mandibulanın ön ve arka

kısımları eşit miktarda alçalacak ve rotasyon meydana gelmeden mandibula translasyon yaparak yer değiştirecektir.

3- Mandibulanın aşağıya ve geriye büyüme rotasyonu modeli: Mandibular kondilde apozisyonel büyüme; maksillanın dikey yönde alçalması maksiller ve mandibular dentoalveolar büyüme miktarına göre az olursa mandibulanın ön kısmı arka kısmına göre daha fazla miktarda alçalacaktır. Buna mandibulanın aşağıya ve geriye büyüme rotasyonu denir. Rotasyon merkezi molar bölgede veya kondilde olabilir. Arkaya rotasyon merkezi genelde kondil büyüme yönünün arkaya doğru olduğu veya az miktarda kondil büyümesi görülen bireylerde ortaya çıkmaktadır. Okluzal kontakt keser dişlerin fazla sürmesi ile sağlanır. Aksi durumda ise ön açık kapanış meydana gelecektir. (Şekil 2.4)



Şekil 2.4. Mandibula aşağıya rotasyon modeli ve rotasyon merkezleri

Maksillada olduğu gibi mandibulada da çoğu bireyde kondil büyüme yönü yukarıya-ileriye olmakta ve dolayısıyla da mandibula yukarıya ve ileriye büyüme rotasyonu göstermektedir.

2.1.2. Mandibulada büyüme ile meydana gelen yeniden şekillenme:

Yukarıya ve ileriye büyüme rotasyonu gösteren bireylerde (kondilde yukarıya ve ileriye apozisyonel büyüme) goniyal bölgede belirgin miktarda rezorpsiyon, simfiz altında ise apozisyon meydana gelmektedir. Bu yeniden şekillenme modeli sonucunda mandibulanın kafa kaidesine göre yapmış olduğu gerçek rotasyon geri planda kalmaktadır.

Aşağıya ve arkaya büyüme rotasyonu modeli gösteren bireylerde ise (arkaya kondil büyüme yönü veya az miktarda apozisyonel büyüme) goniyal bölgede apozisyon görülmektedir.

Yukarıya ve ileriye mandibula rotasyonu gösteren bireylerde ramus arka kenarının alt yarısında apozisyon, üst yarısında ise rezorpsiyon olduğu saptanmıştır. Bu durum kondil boynunun relokasyonu sonucu meydana gelmektedir.

Arkaya doğru büyüme rotasyonu gösteren bireylerde ise arka kenarın tümünde apozisyon, ön kenar boyunca rezorpsiyon meydana gelmektedir.

Yukarıya ve ileriye rotasyon modeli gösteren bireylerde tüm dişler yukarıya ve ileriye doğru sürmektedir. Aşağıya ve geriye rotasyon gösteren bireylerde ise dişler yukarıya doğru sürmektedir.

Yukarıda da belirtildiği gibi mandibula pozisyon ve şekli ile kondil büyüme yönü ve miktarı arasında önemli bir ilişki söz konusudur. Kondil büyümesinin pubertal dönemin başlaması ile hızlandığı, tepe noktaya kızlarda ortalama olarak 12,5 erkeklerde 14 yaşlarında ulaştığı, kızlarda 17, erkeklerde 19 yaşında kondil büyümesinin sona erdiği saptanmıştır. Bunlar ortalama değerlerdir ve bireysel değişkenlik faktörü kondil büyümesi için de geçerlidir.

2.1.3. Alveol kemiğinin büyüme ve gelişimi:

Dişlerin kron ve kök gelişimleri ve sürmeleri alveol kemiğinin büyümesini ve gelişimini sağlar. Dişler sürdükten sonra da alveol kemiğinin büyümesi devam etmektedir. Bunu sağlayan periostun devamı olarak kabul edilebilecek periodontal membrandır. Periodonsiyumdaki olgunlaşmamış bağ dokusu hücreleri osteoblastlara dönüşerek alveol kemiği büyümesini sağlamaktadır.

2.2. DİŞ SÜRMESİ

Diş sürmesi; çenelerde gelişmekte olan dişlerin, gelişiminin belirli bir döneminde, belirli doğrultularda harekete geçerek, çene kavisleri üzerindeki yerlerini almalarıdır. Sürme hareketi, kuronun tam oluşumundan sonra ve kökün mineralizasyonundan önce başlar. Diş sürmesinde rolü olan kuvvetler, ya da mekanizmalar konusunda kesin bir bilgi yoktur. Bu konuda pek çok araştırma yapılmış ve birçok teori ileri sürülmüştür.

a) Kök Teorisi: Uzamakta olan kök, alveolün tabanına dayanarak kuronu dışarı doğru iter. Fakat, gömük dişlerin kök gelişimlerini tamamlamalarına rağmen sürememeleri, ya da kök gelişimini tamamlamasından çok sonra sürmeleri ayrıca, bir dişin sürmek üzere ilerlediği yolun, kökün gelişen boyundan daha uzun olması bu teoriyi zayıflatmaktadır.

b) Pulpanın Gelişme Teorisi: Pulpa, açık olan apekse doğru gelişerek alveol tabanına baskı yapar ve bu kuvvetle diş dışarıya itilir. Bu teoriyi doğrulamak için, alveol tabanındaki spongioza lamellerinin kemik yüzeyine dik olarak dizilmeleri gösterilir. Bilindiği gibi bu lameller, ancak basınç altında bulunan kemik yüzeylerine dikey dizilirler, aksi durumda yüzeye paralel ya da değişik doğrultularda bulunurlar. Öyleyse, pulpanın gelişirken alveol tabanına

baskı yaptığı doğrudur, fakat, kökleri kapanmış, pulpa gelişimi bitmiş dişlerin de zamanla sürmeleri, tek başına pulpa gelişiminin diş sürmesini açıklayamayacağını gösterir.

c) Granülasyon Dokusu Teorisi: Alveol tabanındaki kemik iliğinden orijin alan granülasyon dokusunun diş yönlendirdiği belirtilse de, yapılan histolojik araştırmalarda böyle bir granülasyon dokusunun varlığı saptanamamıştır.

d) Kas Teorisi: Bu teoriye göre diş sürmesinde çiğneme ve mimik kaslarının basıncının rol oynadığı ileri sürülür; fakat, her süren diş bu kasların etkisi altında değildir.

Örneğin palatinde süren kaninler ve süren dişler üzerinde kas basıncı etkili olamaz.

e) Osmotik Basıncı Teorisi: Dokuların gelişimi sırasında, hücrelerin bölünmesi sonucu ortaya çıkan osmotik basıncın diş dışarı doğru ittiği ileri sürülür. Bu teori modern düşüncelere ışık tutmak bakımından önemlidir.

Yapılan son çalışmalarda sürme kuvvetleri, o bölgedeki kan basıncına bağlanmaktadır. Aslında sürme olayı tek bir teori ile açıklanamayacak bir çok etken yardımı ile olur.

Sürme olayı o bölgedeki doku aktivitesine bağlıdır. Bu doku aktivitesini kökün büyümesi, alveol kemiğinin biçimlenmesi, pulpa ve periodonsiyumun gelişimi meydana getirir.

f) Hamak Teorisi: Sicher tarafından ortaya atılan bu teoriye göre, sürmekte olan dişlerin henüz gelişmekte olan apikal uçlarını alveol tabanına birleştiren bir 'ligament hamak' vardır. Bu hamağı doku sıvıları ile şişmiş durumda olan periodontal lifler yapar. Huni gibi açık olan apeks bölgesinde, gelişmekte olan pulpadaki hücrelerin proliferasyonu ve pulpa damarlarının

fizyolojik kanlanması sonucu ortaya çıkan baskı kuvveti, hamak tarafından alveol kemiğine ulaştırılır. Bu kuvvet apikal bölgede kemik apozisyonunu stimule eder.

Çok köklü dişler bölgesinde de olay başlangıçta aynıdır. Fakat pulpa odası belirli büyüklüğe ulaşınca ligament hamak kaybolur, pulpa dışarı doğru bir çıkıntı yapar, bunun stimülasyonu ile kökler arası septum gelişmeye başlar. Bu dönemden sonra çok köklü dişlerin sürmesinde asıl rolü kökler arası septumun proliferasyonu oynar.

Ancak daha sonra fareler ve çeşitli memeliler üzerinde yapılan araştırmalarda gelişmekte olan dişlerin apeks bölgesinde ligament hamağa benzer yapı düzenine rastlanmaması bu düşünceyi çürütmüştür (8).

2.2.1. Diş sürmesi ve periodontal membran

Dişin sürmesi sırasında, komşu destek dokularda belirgin değişiklikler meydana gelmektedir. Özellikle periodontal membranın gelişimi ile diş sürmesi arasında yakın bir ilişki vardır. Bilindiği gibi diş kronunun oluşumundan sonra, iç ve dış mine epitel birleşerek, Hertwig Epitel Kını adı altında aşağı doğru inerler. Diş pulpasının mezenkimal bağ dokusu hücrelerinden bir bölümü bu kın karşısına dizilerek kök odontoblastlarına dönüşürler ve kök dentinini yapmaya başlarlar. Kök dentininin meydana gelmesi ile de Hertwig Epitel Kını dejenerasyona uğrayarak bir balık ağı gibi kökün üzerini sarar. Diş kapsülünün iç tabakasındaki fibroblastlardan bazıları sementoblast adı ile bu ağın aralıklarından çıplak dentin üzerine sement ana maddesini çökeltirler. Buna paralel olarak diş folikülünün dış tabakasını meydana getiren fibröz dokunun kollajen lifleri periodontal membran oluşumunda rol oynarlar. Bu kollojen liflerin meydana geliş mekanizması ve

olgunlaşmalarının, diş sürmesinde önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Başka bir deyimle diş sürmesinde ana rol periodonsiyumundur (8).

Işık mikroskobu ile sıçanlar üzerinde yapılan incelemelerde, diş sürmesi sırasında kollajen liflerin yeniden düzenlendikleri saptanmıştır. Bu çalışmalara paralel olarak Selvig, elektron mikroskobunda yaptığı araştırmada, sıçanlarda molarlar dişlerin periodontal liflerinin doğrultusunda bir değişme olduğunu, sürmeden önce liflerin apiko-oklüzal yönde dizildiğini, sürme sırasında ise kök yüzeyine dik doğrultuda konumlandığını belirtmiştir (9).

Periodontal lifler, bir yandan alveol kemiğine, öbür yandan sementin dış yüzeyine gömülmüş durumdadırlar. Lifler sementin içerisine dik olarak girerler, sonra sementin ana maddesi içerisinde, dişin pozisyonuna göre eğimlenirler (8).

Kollajen liflerin sementten kemiğe doğru ilerlemeleri düz değil dalgalıdır. Bir kollajen lifin boyunu tam olarak ölçmek imkansızdır. Son yapılan çalışmalarda, sement-alveol arasındaki periodontal aralıkta, bir tek kollajen lifin baştan başa uzanmadığı gösterilmiştir(8).

Fonksiyon öncesi dönemde, dişlerin periodontal aralıklarında semente gömülü kısa kollajen liflerin, alveol kemiğine gömülü kısa kollajen liflerle fibröz bağ dokusundan yapılmış bir “ara pleksus” içinde birleştikleri ileri sürülmüştür. İnce prekollajen lifçikler bu bölgede bir ağ meydana getirirler. Aralarında çok sayıda fibroblast ve kan damarlarına, ayrıca, gelişimlerinin çeşitli dönemlerinde olan olgun liflere rastlanır. Bu düşünceye göre, diş hareket ederken bu ara pleksus bölgesinde sürekli olarak prekollajen lifler meydana gelir ve periodontal membranın esas liflerinde de değişiklikler olur, böylece dişin sürmesi sağlanır.

Ayrıca sürmesi gecikmiş dişlere, “Laterojen faktör” uygulandığında, sürme hareketinin başladığı ya da hızlandığı görülmüştür. Bunun etki

mekanizması şöyledir; diş inaktif durumda iken, kollajenleri meydana getiren makromoleküllerin peptid zincirlerinin bağlantıları gevşektir. Laterojen faktör, bu bağların kuvvetlenmesine yardım eder, bunun sonucu lifte bir gerilme meydana gelir ve diş yukarı doğru çekilir. Bu düşünce, dişin sürmesinde şimdiye kadar üzerinde durulan itme kuvvetinin değil, çekme kuvvetinin rol oynadığı düşüncesini ortaya çıkarmıştır.

Sürme sırasında, periodontal membrandaki gelişim ve değişmelere paralel olarak, diş folikülünü çevreleyen kemikte de bazı değişiklikler olur. Apikal bölgedeki kemikte apozisyon olurken, dişlerin ilerleyecekleri bölgedeki kemik dokusunda osteoklastik aktivite sonucu rezorpsiyon meydana gelir. Aslında süt dişlerinin üzerindeki kemik kriptaları tam olarak birleşmemişlerdir. Diş germinin içinde bulunduğu kemik kavitesi “iter dentis” adı verilen bir kanalla çene kemiğinin dış yüzüne açılır. Bu kanalın içerisinde ve ortada mine organını epitel diş pervazına bağlayan lateral diş bandının kalıntıları olan epitel adacıkları ve bunların etrafında fibröz bağ dokusu vardır. Bu oluşuma da “Gubernaculum dentis” denir.

Sürme olayı ilerledikçe, kuronun önündeki iter dentis genişler ve içersindeki gubernaculum’un fibröz bağ dokusu dağılır. Bu dağılma, iltihap hücrelerinin yardımı olmaksızın meydana gelen bir proteoliz süreci olarak kabul edilebilir. Dejenerasyon bölgesinin merkezinde, nadiren birkaç lenfosit rastlanabilir. Periferik bölgelerde ise bunlara hiç rastlanmaz (8).

Mikroskobik bulgular bu dejenerasyon olayını bağ dokusu içinde bulunan emzim sistemlerinin başlattıklarını göstermişlerdir. Yoksa dağılma sürecinin, tek başına sürmekte olan dişin sürme doğrultusunda yaptığı mekanik baskı sonucu meydana gelmesine imkan yoktur. Sürmekte olan dişlerin çevresindeki dokulardan yapılan kültürlerde bol miktarda kollageneza rastlanması bu düşüncayı desteklemektedir (8).

Bu arada gubernakulumun epitel kalıntıları da prolifer olarak iter dentisin genişlemesini sağlar ve bağ dokusunun dejenerasyonu sonucu meydana gelen kavitenin içini döşer. Böylece kron ilerlerken önünde meydana gelen epitel ile örtülü bir sıra boşluktan geçmiş olur. Eğer gingivayı penetre edeceği sırada diş ve çevresindeki dokuları kapsayan bir histolojik kesit alınacak olursa kronun çevresinde bağ dokusu üzerine sıralanmış, çok katlı yassı epitelle kaplı gerçek bir kavite görülür. Bu torba, foliküler torba ile ilgisi olmayan perikoroner torbadır. Epitel örtü gubernakulumun yüzeyel epitel odacıklarından, onun altındaki tabaka ise kısmen gubernakulumun kısmen de gingivanın bağ dokusundan gelişmiştir.

Kök bölgesindeki foliküler torba hücreden zengin iç tabakası ile sementin, liften zengin dış tabakası ile de periodonsiyumun yapımını sağlar.

Sürmenin son döneminde perikoroner torba ile sarılı kron gingiva epiteline yaslanır. Mukozadaki damarların sıkışması ile önce bu dokuda anemi olur, bunu hiperemi izler, gingiva kızarır ve şişer. Bu anda gerçek bir fizyolojik perikoronitten söz edilebilir.

Gingiva mukozasına yaslanmış olan perikoroner torbanın bağ dokusu hücreleri gevşeyip vakuolizasyona uğrar ve parçalanırlar. Son olarak tüberkül ya da kesici kenarların üzerini örten ağız mukozası epitel hücreleri de dejenere olur ve meydana gelen aralıktan diş ile oral kavite arasında ilk ilişki kurulur.

Ağız mukozasına açılan kron alveol kret üzerinde mine-sement bileşimine kadar yani dişin kolesine kadar yükselir. Bu dönemde kron minesinin üzeri iç ve dış mine epitellerinin meydana getirdiği birleşik mine epiteli ile örtülüdür. Bunun hemen altında ameloblastların amelogenetik fonksiyonlarının sona ermesi sırasında son olarak salgıladıkları bir mikron kalınlığında cuticula vardır. Hepsine “nasmyth zarı” da denir. Bu tabakalarla örtülü kron mukozayı delip yükseldikçe ağız mukozası koleye doğru iner ve

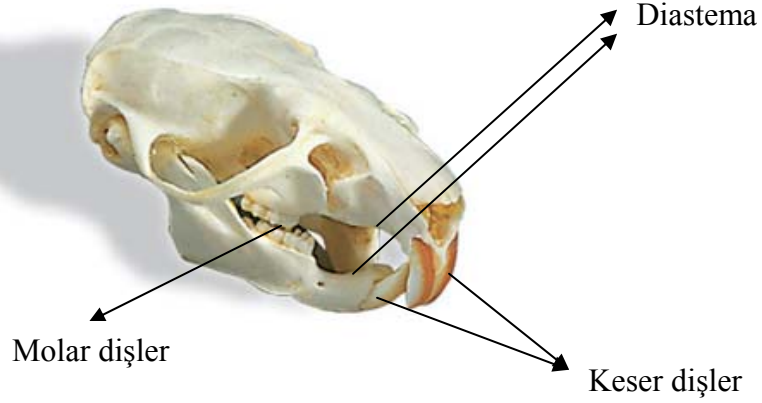
koledede dişin üzerini örten birleşik mine epiteline yapışır. Bu üniteye “epitelyal ataşman” denir. Mukozanın dişi sarması bir manşet gibidir. Bu gingival manşetin iç bölümüne iç kenar epiteli dış bölümüne dış kenar epiteli adı verilir (8).

2.3. SIÇANLARDA DİŞLENME

Sıçanlarda kesici ve molar dişler bulunmaktadır. Kesici dişler çenenin en önünde konumlanırlar. Sıçanlarda iki üst iki de alt olmak üzere toplam dört adet uzun ve keskin kesici diş bulunmaktadır. Molar dişler çenenin gerisinde yer alan ve besinleri öğütmeye yarayan dişlerdir. Sıçanlarda altı tane mandibulada, altı adet maksillada olmak üzere 12 adet molar diş bulunmaktadır ve yenilenmezler. Sıçanlarda kanin ve premolar dişler bulunmaz, kesici dişler ile molar dişler arasında geniş bir diastema mevcuttur (10). (Şekil 2.5)

Sıçanlarda kesici dişler dört adettir. Üst kesiciler alt kesicilere göre daha kısa ve sarıdır. Üst kesiciler yaklaşık 4 mm uzunluğunda ve 1,5 mm genişliğindedir. Alt kesiciler ise yaklaşık 7 mm uzunluğunda ve 1,2 mm genişliğindedir (11). Kesici dişler kemirmek için özelleşmişlerdir, açık köklüdürler ve hayat boyu gelişmeye devam ederler (12). Eğer herhangi bir sınırlamayla karşılaşmazsa sıçan kesicilerinin 86 derecelik bir açıyla spiral şeklinde uzadıkları bildirilmiştir (13). Sıçanların kemirme sonucu dişleri aşınır; fakat, dişlerin sürekli olarak büyümesi hayatlarını devam ettirebilmelerini sağlar. Sıçan kesicileri doğumdan sonraki 8-10. günlerde sürmeye başlar (10,12). Sıçanlarda kesicilerin sürme hızının çok yüksek olduğu ve yetişkin sıçanın üst kesicilerinin haftada yaklaşık 2,2 mm, alt kesicilerinin 2,8 mm büyüdüğü bildirilmektedir (12). Yeni oluşan dişin tabandan en uç noktaya ulaşmasının yaklaşık 40-50 gün sürdüğü, dolayısıyla dişin tamamının hiçbir zaman 40-50

günlük olamayacağı bildirilmiştir (10). Sıçan dişlerinin hızlı büyümesi aynı zamanda oluşan kavitelerin aşınmayla diştten uzaklaşmasını sağlamaktadır. Kesici dişlerin uzama hızı farklı durumlarda değişkenlik göstermektedir.



Şekil 2.5. Sıçanlarda dişlenme

Kesicilerin kesildiği zaman daha hızlı (günde 1 mm) büyüdükleri belirtilmiştir (14). Sıçanlar sert cisimleri kemirmeye başladıklarında kesicileri daha çabuk aşınır ve bu hızlı büyüme ile kompanse edilir. Kesicilerin komşu diştten bağımsız olarak farklı hızlarda büyüyebildikleri de bildirilmiştir (15). Böylelikle bir kesici eğer daha kısaysa komşu kesiciye göre daha hızlı büyümektedir. Eğer alt ve üst keserler arasında maloklüzyon varsa dişler aşınamaz ve fazla büyürler.

Sıçanlarda çenelerinin arka bölgelerinde lokalize 12 tane molar diş vardır. Bu dişler geniş ve düzdür, pigmente değildir. Besinleri yutmadan önce öğütmeye yarar. Sıçanlar çiğnerken alt çene geriye gider, molarlar kontaga gelirken kesiciler gelmez. Çiğneme esnasında sadece molar dişler kullanılır, kesici dişler aktif değildir. Sıçanlarda her bir kuadrantta üç molar diş vardır. Birinci molar diş doğumdan sonraki 19. günde ikinci molar diş 21. günde sürer.

İkinci molarların sürmesinden sonra sıçanlar süttten kesilebilir. Üçüncü molar 35-40. günlerde sürmeye başlar. Doğumdan sonraki 6. hafta sonunda sıçanların bütün dişleri tamamlanır ve 125 gün sonunda molar dişlerin büyümesi büyük ölçüde yavaşlar. Molar dişlerdeki aşınma ve büyümenin fark edilemeyecek kadar yavaş olduğu bildirilmiştir (10).

2.4. BİFOSFONATLAR

Bifosfonatlar ilk kez 1865 yılında Almanya'da sentez edilmiştir (16). Tekstilde ve endüstri alanında antikoroziv ajan olarak kullanılan bifosfonatlar ayrıca su yumuşatıcısı olarak yağ endüstrisinde ve endüstrinin diğer birçok alanında sıkça kullanılmaktadır (17,18).

Sentetik madde endüstrisinde, yapay gübre komponentlerinde ve üretim aşamasında istenmeyen çökelpnenin önlenmesi amaçlarıyla kullanım alanı bulan bifosfonatlar, polimer endüstrisinde ise stabilizatör, yapıştırıcı ve reçine olarak kullanılmaktadır. Günlük yaşamda ise kozmetikte ve fotoğrafçılıkta kullanılan bu bileşikler, gıda sanayinde besin maddelerinin pastörize/sterilize edilmesinde, inşaat sanayinde izolasyon materyallerinde ve beton ile seramiklerde inceltici olarak kullanılmaktadır. Çok geniş bir kullanım alanı olan bifosfonatlar yangın söndürücülerde bile kullanılmaktadır (19).

Bifosfonatlar, kemik rezorpsiyon inhibitörleri olarak kullanılmaya başlanmadan önce, ilk olarak kalsifikasyon inhibitörleri olarak keşfedilmiştir. Bu konuda yapılan ilk çalışmalar bifosfonatların, pirofosfatlar gibi hidroksiapatit kristallerine bağlandığını ve kristal gelişimini inhibe ettiğini göstermiştir (18).

Bifosfonatlar, eski adıyla difosfonatlar, diş macunları içindeki anti-tartar ajanlarda kullanılmaktadır. Bifosfonatların tıpta ilk kullanım alanı da tanı

amaçlı kemik görüntüleme sistemleri olmuştur. Sintigrafik tetkiklerde radyoaktif bir madde olan teknesyum 99m metilen difosfatın (Tc99m MDP) kemiğe taşınmasında bu molekülden yararlanılmaktadır. Bu bileşikler, aktif yapım-yıkımın (turnover) artmış olduğu tümör bölgelerinde, gelişim plaklarında ve kemik greftlerinde yoğun olarak tutulur. Ayrıca kemik taramalarında turnoverın fazla olduğu mandibula ve maksillada Tc99m MDP'nin yoğun infiltrasyon gösterdiği belirtilmektedir (20).

Pirofosfatlar hidroliz yoluyla kolayca parçalanır ve elimine edilir. Bifosfonatlarda, pirofosfat molekülünün temelini oluşturan oksijen atomunun yerini karbon atomu almıştır. Bu fark, bifosfonatları hidrolik yıkıma karşı tamamen dirençli kılar ve yarılanma ömürlerinin çok uzun olmasını sağlar. İnsanda tedavi amacıyla kullanılan ilk bifosfonat olan etidronat yaklaşık 100 yıl önce sentez edilmesine karşın bu bileşiklerin tıpta yaygın kullanımı ancak 1960'lı yıllarda başlamıştır (21).

Günümüzde bifosfonatlar osteoporozun, Paget hastalığının, maligniteye bağlı hiperkalseminin, solid tümörlerin, fibröz displazinin, osteolitik kemik metastazlarının ve multipl miyelomanın osteolitik lezyonlarının tedavisi amacıyla kullanılmaktadır (20,22,23,24,25,26).

Bifosfonatlar, 1990'lı yılların başında yapılan sınıflamaya göre başlıca 3 jenerasyondur. Birinci jenerasyon, alkil derivativleri olan etidronatın temsil ettiği grup, ikinci jenerasyon ise alendronat ve pamidronat gibi terminal gruba sahip aminobifosfonatların temsil ettiği gruptur. Üçüncü jenerasyon ise, zoledronat, risedronat, ibandronat gibi nitrojen içeren bifosfonatlardan oluşmaktadır (27).

Risedronat, ve alendronat gibi oral bifosfonatlar osteoporoz tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılırken, zoledronik asit ve pamidronat gibi intravenöz bifosfonatların daha çok onkolojide metastatik kemik tümörlerinin ve tümörlere bağlı hiperkalseminin tedavisinde patolojik kırıkların önlenmesi,

spinal basının kaldırılması ve ağrının azaltılması amacıyla kullanıldığı bildirilmektedir. (28,29,30).

Bifosfonatlar, kemik yüzeyindeki mineral yapıya yüksek afinite göstererek kemik yüzeylerine tutunurlar ve tekrarlanan dozlarda kemik yüzeylerinde tabakalar halinde birikirler. Kemik rezorpsiyonunda rol alan osteoklastlar da kemik yüzeyine tutunduktan sonra kemiği rezorbe ederken orada bulunan bifosfonat moleküllerini hücre içine alırlar. Hücre içine alınan bifosfonat bileşiği, bir dizi enzimatik reaksiyon sonucunda aktif osteoklastın yüzeyindeki girintili çıkıntılı yapıyı bozarak kemik yüzeyine tutunmuş olan aktif osteoklastın buradan kopmasına ve sonuçta hücrenin fonksiyon görememesine yol açar. Kemik yüzeyinden ayrılan osteoklastlar zamanla apoptoza uğrar ve kemik rezorpsiyonu engellenmiş olur (16,20,31). Kemikte rezorpsiyonu inhibe ederek etki gösteren bifosfonatların aynı zamanda antianjiyogenik ve antineoplastik etkileri de bildirilmiştir (30).

2.4.1. Bifosfonatların kimyasal yapısı

Bifosfonatlar, kemik mineralizasyonunun endojen düzenleyicileri olup inorganik pirofosfatlar ile benzer kimyasal yapıdadırlar. Fosfoanhidrid bağları ile bağlı iki fosfat grubundan oluşan pirofosfatlardan (P-O-P) farklı olarak bifosfonatlarda bulunan iki fosfat grubu, oksijen atomu yerine karbon atomuna, fosfo-eter bağları ile bağlanmıştır (P-C-P). Bu yapı bifosfonatların hidrolize karşı dirençli olmasını sağlayarak, klinik kullanıma da uygun hale getirmiştir (22). Ayrıca bifosfonatlar molekül yapılarında pirofosfatlarda bulunmayan iki grubu içermektedir. R1 ve R2 olarak bilinen bu iki grup, molekülün merkezindeki karbon atomuna bağlanmıştır. R1 ile birlikte bulunan fosfonat gruplarının, bifosfonatların kemiğe tutunmalarından sorumlu olduğu, biyoaktif R2 yapının ise bifosfonatların kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkisinden sorumlu olduğu bildirilmiştir (32).

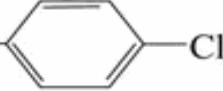
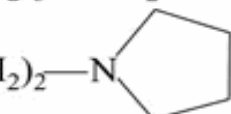
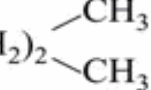
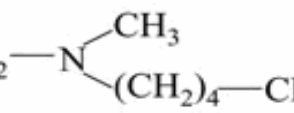
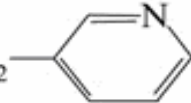
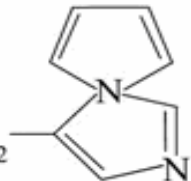
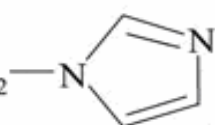
Bifosfonatların biyolojik ve klinik etkileri, yapılarındaki varyasyonlara bağılı olarak değişmektedir. Özellikle R2 yan zincirindeki nitrojen atomunun varlığı önemlidir; en etkili bifosfonatlar, nitrojen içerikli olanlardır (33). Kemik rezorpsiyonunda sıklıkla kullanılan nitrojen içerikli bifosfonatlar alendronat, risedronat, pamidronat, ibandronat ve zoledronat, içermeyenler ise etidronat, klodronat ve tiludronattır (22). Tablo 2.1’de görüldüğü gibi amino-terminal grup veya siklik nitrojen içeren yan zincir logaritmik olarak rezorptif potansiyeli artırmaktadır.

2.4.2. Bifosfonatların etki mekanizması

Bifosfonatlar, fizyolojik dozlarda verildiğinde, kemiğe yüksek afiniteleri nedeniyle kemik matriksine kolaylıkla bağlanır (22,28). Osteoklastik aktivitenin potansiyel inhibitörleridir (28). Kemik metabolizmasına, osteoklastların hem aktivitesini hem de sayısını azaltarak etki etmektedir (28). Bifosfonatların kemikteki etkileri doku düzeyinde, hücresel ve moleküler düzeylerde incelenebilmektedir (17).

Moleküler düzeyde, alkil zincirlerindeki nitrojen atomu, osteoklastlar üzerinde toksik etki yaratır veya osteoklastlardaki spesifik hücre içi mekanizmalara zarar verir (34). Klodronat ve etidronat gibi nitrojen içermeyen bifosfonatlar, osteoklastlar tarafından metabolize edilerek nonhidrolize ATP analoglarına dönüşür. Sitotoksik olan bu metabolitlerin hücre içinde birikimi sonucunda osteoklast fonksiyonu inhibe edilir ve osteoklast apoptozisi gerçekleşir.

Tablo 2.1. Bifosfonatların R1 ve R2 yan zincirleri

	R1	R2
Etidronat	—OH	—CH ₃
Chlodronat	—Cl	—Cl
Tiludronat	—H	—S—  —Cl
Pamidronat	—OH	—(CH ₂) ₂ —NH ₂
Neridronat	—OH	—(CH ₂) ₂ —NH ₂
Alendronat	—OH	—(CH ₂) ₃ —NH ₂
EB-1053	—OH	—(CH ₂) ₂ —N 
Incadronat	—H	—NH— 
Olpadronat	—OH	—(CH ₂) ₂ — 
Ibandronat	—OH	—CH ₂ —N 
Risedronat	—OH	—CH ₂ — 
YH529	—OH	—CH ₂ — 
Zoledronat	—OH	—CH ₂ —N 

Nitrojen içeren bifosfonatlar ise, nitrojen içermeyen bifosfonatların aksine metabolize edilemez. Kolesterol ve izopentenildifosfat, farnesildifosfat (FPP), ve geranilgeranildifosfat (GGPP) gibi izoprenoid lipidlerin sentezinden sorumlu olan, dolayısıyla osteoklast fonksiyonunda önemli olan mevalonat mekanizmasını inhibe ederek etki gösterir (35,36). FPP ve GGPP, osteoklast fonksiyonundaki düzenleyici proteinler olan Ras, Rho ve Rac gibi proteinlerin (guanosine triphosphate-binding proteins) prenilasyonu için gerekmektedir. Nitrojen içeren bifosfonatların mevalonat mekanizmasındaki inhibisyonu sonucu hücre proliferasyonu, hayatta kalma süresi ve iskeletsel organizasyondan sorumlu olan bu sinyal moleküllerin prenilasyonu gerçekleşemediğinden osteoklast fonksiyonu engellenmekte ve osteoklastların apoptozisi meydana gelmektedir (35,37).

Doku düzeyinde, tüm aktif bifosfonatların, kemik yapım ve yıkımında azalmaya yol açtığı gözlenmiştir. Hücresel düzeyde bifosfonatların hedef hücresinin osteoklast olduğu bilinmektedir. Bifosfonatlar osteoklastik kemik rezorpsiyonunu dört farklı şekilde engellemektedir:

- 1) Osteoklastların kemik yüzeyinde toplanmasını engelleyerek,
- 2) Kemik yüzeyinde osteoklast aktivitesini inhibe ederek,
- 3) Osteoklastların yaşam sürelerinin kısaltarak,
- 4) Kemik mineralinin çözünüm hızını azalarak. (Bu etki, direkt veya indirekt yollarla olabilmektedir) (17).

Bifosfonatlar kemikte kalsiyum-fosfor kristallerine bağlanmakta ve minerallerin fazla çözünmesini engelleyerek kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektedir. Bu etkiyi osteoklastların farklılaştığı kök hücrelerin dağılımını ve osteoklast gelişimi yönünde farklılaşmalarını baskılayarak, osteoklastların olgunlaşmasını ve fonksiyonunu engelleyerek yapmaktadır (38,39,40).

Bifosfonatlar kemik dokusunda hidroksiapatite bağlanmakta ve osteoklastların bifosfonat içeren hidroksiapatit kristallerini fagosite etmesi ile olgun osteoklastlar üzerinde metabolik yıkıma neden olmaktadır. Sahni ve ark. (1993) bu etkilerin bifosfonat kaplı kemik partiküllerinde de gözlenen dejeneratif morfolojiyle uyumlu olduğunu bildirmiştir (31). Bifosfonatlar osteoklastların sadece etkinliklerinde değil, sayılarında da azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca bifosfonatlar, osteoblastlarca salgılanan ve osteoklastları rezorpsiyon yerine çeken ve onların ömrünü uzatan faktörün salınımını da inhibe ederler (41).

Bifosfonatların, antianjiojenik ve antineoplastik etkileri ile tümör hücrelerinin apoptozuna neden olduğu, özellikle pamidronat ve zoledronat gibi nitrojen içerikli bifosfonatların tümör hücrelerinin kemik matriksine adezyonunu engellediği in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (30,42).

2.4.3. Bifosfonatların farmakodinamik özellikleri

Bifosfonatlar hem oral hem de intravenöz olarak alınabilmekte ve emilimleri ince barsaktan olmaktadır. Oral yolla alındıklarında çok azı emilebilen bifosfonat dozunun sadece %1'nin bile etkin olduğu bu yüzden yemeklerden 2 saat önce alınmalarının daha uygun olduğu belirtilmektedir (20). Bifosfonatlar vücutta kan ile dağılmakta, kemiklerde depo edilmekte ve böbreklerden hiçbir değişime uğramadan atılmaktadırlar. Başka farmakolojik ajanlarla etkileşimleri gözlenmemiştir. Bu bileşiklerin farmakodinamiğini gastrointestinal yol, kan, kemik ve böbrekler belirlemektedir (19).

2.4.4. Bifosfonatların farmakokinetik özellikleri

In-vitro ve in-vivo çalışmalar, bifosfonatların gastrointestinal kanaldan parasellüler geçiş ile emildiğini göstermektedir; ancak, bu emilimin zayıf olduğu bildirilmiştir (16,43). İlacın emilimi beslenmeyle birlikte, özellikle kalsiyum ve demir varlığında belirgin olarak azalmaktadır.

Plazmadaki ömrü 0,5-2 saat olan bifosfonatlar, plazmadan hızlı bir şekilde geçmekte ve büyük bir kısmı kemik tarafından depolanmaktadır. Bu durum bifosfonatların hidroksiapatit kristallerine karşı gösterdiği afinite ile açıklanabilir (16). Kalan kısım ise, böbrekler tarafından atılmaktadır (43). Düşük dozlarda verildiğinde osteoklastlarda depo edilen bifosfonatlar, yüksek dozlarda uygulandığında rezorpsiyon ve apozisyon alanlarında depo edilmektedir (16). Kemikte depolanmış olan bifosfonatlar rezorpsiyon aşamasında yeniden salınarak etki göstermektedir. Bu nedenle, bifosfonatların kemikteki yarılanma ömürleri 1-10 yıl arasında değişmek üzere çok uzundur. Bazı bifosfonatlar hayat boyu kemikte kalabilmektedir (43).

2.4.5. Bifosfonatların kullanım alanları

Bifosfonatlar başlıca, kemik metastazlarının önlenmesi ve tedavisinde, orta ve şiddetli malign hastalıklara bağlı artmış kan kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde, kemik kanserlerinde ağrının azaltılmasında, multipl miyeloma olgularında, Paget hastalığı ve osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır (22,30,33,36,44,45,46).

Osteoklastlarda apoptozise yol açan bifosfonatların tümör hücreleri üzerine de direkt apoptotik etkileri bulunmaktadır. Oral klodronat, intravenöz pamidronat ve zoledronik asit, kemik metastazlarında sıklıkla kullanılan bifosfonatlardır (47). Klinik kullanımda en etkin bifosfonat olan zoledronik

asitin, metastatik meme kanseri, multipl miyeloma, maligniteye bağlı hiperkalsemi, Paget hastalığı ve solid tümörlerin kemik metastazlarında etkinliği kanıtlanmıştır. Pamidronat ile karşılaştırıldığında, maligniteye bağlı hiperkalsemi ve iskeletsel komplikasyonların azaltılmasında daha etkin olduğu saptanmıştır (30).

Paget hastalığı, bisfosfonatların kullanımıyla, doza bağımlı olarak kemik rezorpsiyonunun inhibe edilebildiği ilk hastalıktır. Paget hastalığının patogenezi kısaca, artan osteoklast sayısı ve aktivitesi olarak açıklanabilir. Tedavisinde önce etidronat kullanılmış, daha sonraları da endikasyonu sadece Paget hastalığı ile sınırlı olan tiludronat kullanılmaya başlanmıştır. Uzun yıllar intravenöz olarak pamidronat da etkin bir şekilde kullanıldıysa da, son yıllarda daha uzun etki süreli zoledronat bu bileşik yerine daha çok tercih edilir hale gelmiştir (48).

Osteoporoz, özellikle post-menopozal dönemdeki kadınlarda karşılaşılan önemli bir problemidir. Bifosfonatların klinik uygulamalarıyla son 15 yılda osteoporoz tedavisinde oral bifosfonat kullanımında hızlı bir gelişim olmuştur. Alendronat, risedronat, etidronat ve ibandronat birçok ülkede post-menopozal osteoporoz tedavisinde anti-rezorptif özellikleri nedeniyle sık kullanılan bifosfonatlar olarak bildirilmiştir (30,49,50). Oral bifosfonatlar tedavide genellikle günlük dozlar şeklinde uygulanmaktadır. Bununla birlikte, alendronat ve risedronat gibi bifosfonatların haftalık doz uygulamaları da geliştirilmiştir. Günümüzde en sık olarak kullanılan bifosfonat çeşitleri ve kullanım alanlarını kısaca özetlemek gerekirse;

Etidronat, kemik yaralanmalarından oluşan hipertrofik kalsifikasyonların tedavisinde ve Paget hastalığı tedavisinde oral yolla kullanılan ve nitrojen içermeyen bir bifosfonattır. Sınıfının etki gücü en az olan bifosfonat çeşidi olduğu bildirilmektedir (20).

Alendronat, oral yolla alınan ve osteoporoz ile osteopenide en sık tercih edilen nitrojen içerikli bifosfonattır. Yarılanma ömrü 10 yıldan uzundur (20).

Risedronat, azot içerikli diğer bir bifosfonattır. Alendronattan sonra osteoporoz ve osteopenide en sık kullanılan ikinci bifosfonattır. Yarılanma ömrü de alendronat gibi 10 yıldan uzundur (20).

İbandronat, nitrojen içerikli bir bifosfonattır ve yarılanma ömrü 10 yıldan uzundur. Osteoporoz için alınan diğer ilaçların aksine ayda bir kez 150 mg dozunda ya da 2,5 mg'lık günlük dozlar halinde kullanılabilir (20).

Pamidronat, multipl myelom, metastatik meme kanseri, metastatik prostat kanseri, maligniyete bağlı hiperkalsemi olgularında kullanılır. Üç - dört haftada bir, 90 mg dozunda infüzyonla verilir (51).

Zolendronat, günümüzde bilinen en güçlü bifosfonattır. 3-4 haftada 1 defa 15 dakikalık infüzyon şeklinde 4mg olarak uygulanır (52). Pamidronat 90 mg ve zoledronat 4 mg dozları, etidronattan 10.000 kat daha etkili bulunmuştur (20). Yarılanma ömrü pamidronat gibi 10 yıldan fazla, hatta ömür boyudur. Tablo 2.2'de günümüzde en sık kullanılan bifosfonatlara ait bilgiler özetlenmiştir.

2.4.6. Bifosfonatların Yan Etkileri

Genel olarak bifosfonatların yan etkileri minimal olarak bilinmesine rağmen, uzun süre intravenöz bifosfonat kullanımının akut sistemik inflamatuvar reaksiyonlar, oküler şikayetler, akut ve kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, elektrolit dengesizliği, maksilla ve mandibulada osteonekroz gibi komplikasyonlara yol açabildiği bildirilmektedir (53).

Etidronat, pamidronat, tiludronat, risedronat, klodronat ve alendronat gibi oral bifosfonatların üst gastrointestinal problemlere yol açtığı bildirilmiştir (54). Gastrointestinal yan etkilerden korunmak için, ilacın bol su ile alınması ve ilk öğünler sonrasında da en az 30 dakika oturur pozisyonda durulması önerilmektedir.

Tablo 2.2. Günümüzde sıklıkla kullanılan bifosfonatlar

BİFOSFONAT	PRİMER ENDİKASYONU	NİTROJEN İÇERİĞİ	DOZ	VERİLİŞ YOLU
Etidronat	Paget Hastalığı	Yok	300-750 mg 6 ay boyunca günlük	Oral
Tiludronat	Paget Hastalığı	Yok	400 mg 3 ay boyunca günlük	Oral
Alendronat	Osteoporoz	Var	10 mg/gün 70 mg/hafta	Oral
Risedronat	Osteoporoz	Var	5 mg /gün 150 mg /ay	Oral
İbandronat	Osteoporoz	Var	2,5 mg/ gün 150 mg/ ay	Oral
Pamidronat	Kemik metastazları	Var	90 mg /3 hafta	İntravenöz
Zolendronat	Kemik metastazları	Var	4 mg/ 3 hafta	İntravenöz

İntravenöz bifosfonat kullanımı ise, akut sistemik inflamatuvar reaksiyonlar, oküler komplikasyonlar, akut ve kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, elektrolit dengesizliği, maksilla ve mandibulada osteonekroz olguları ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle ilk kez 2003 yılında Marx tarafından tanımlanan bifosfonata bağlı çene kemiklerinin osteonekrozu günümüzde giderek büyüyen ve diş hekimlerinin sıkça karşılaşmaya başladıkları majör sorunlardan biridir (20).

Osteonekroz oluşumundaki risk faktörleri arasında en önemlilerinin bifosfonatın tipi ve verilen total doz olduğu, özellikle intravenöz bifosfonat verilen kanser hastalarında osteonekroz oluşma riskinin, oral bifosfonat verilenlere oranla çok daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte oral bifosfonat kullanan hastalarda da bildirilmiş osteonekroz olguları bulunmaktadır (55). Bunlara ek olarak kanser teşhisi, travma veya cerrahi hikayesi, kötü ağız hijyeni, dental enfeksiyonlar, kortikosteroid tedavisi, immün sistemin baskılanması, olası vasküler yetersizlikler, hastanın yaşlı olması, bu komplikasyonun ortaya çıkmasında hazırlayıcı faktörler olarak bildirilmiştir (55).

Olgularla ilgili tipik semptomlar ağrı, yumuşak dokuda ödem, enfeksiyon, dişlerde lüksasyon, halitozis, pürülan akıntı ve ekspozite nekrotik kemik olarak rapor edilmiştir. Semptomlar spontan olarak gelişebildiği gibi diş çekimi sonrası da görülebilmektedir. Bazen semptomlar dental veya periodontal hastalığı da taklit edebilmektedir (56).

Olguların yaklaşık %70'i mandibular molar bölgede, %30' u ise posterior maksiller bölgede saptanmıştır. Olguların sadece maksilla ve mandibulada görülmesi, diş çekimi, periodontal lezyonlar, protez irritasyonu gibi nedenlerle bakterilerin kemiği kontamine etmesiyle ilişkilendirilmiştir. Uzun süre bifosfonat kullanımına bağlı olarak maksilla ve mandibuladaki

kanlanmanın bozulduğu ve çekim uygulandığında bu açık yara yerinin mevcut oral mikroflora içinde iyileşme gösteremediği düşünülmektedir.

Vücuttaki diğer kemiklerin yumuşak doku ile tamamen kapandığı ve mikrofloraları tarafından tamamen korunduğunun dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir (22). Ayrıca bifosfonatlar çene kemikleri gibi yüksek metabolizma hızı gösteren kemiklerde selektif olarak depolanmaktadır (30). Bifosfonata bağlı osteonekroz gelişimi, oral bifosfonatlarda sürekli kullanımın 3. yılı itibariyle görülmeye başlanırken bu zaman dilimi intravenöz uygulanan bifosfonatlarda 6 aydan daha kısa sürelerle kadar düşebilmektedir. Oluşumunu takiben etkin bir tedavi protokolü olmayan bu olgularda önleyici tedaviler önem kazanmaktadır. Sistemik uzun süreli antibiyotik kullanımı, antiseptik oral gargaralar ile semptomlar hafifletilmeye çalışılmaktadır. Penisilin ilk tercih edilen antibiyotiktir; klindamisin Eikenella ve Moraxella'ya karşı etkisiz, Aktinomyces'lere karşı da zayıf etkili olduğundan tercih edilmemektedir (20). İnvaziv cerrahi girişimler genelde durumun daha da kötüleşmesine yol açar. Bu nedenle tedavide asıl amaç, palyasyon ve sekonder enfeksiyon kontrolüdür. Penisilin veya ikinci jenerasyon sefalosporinler, klorheksidin gargaraları, periyodik minör debridman ve yara yerinin düzenli lavajı, tedavinin temelini oluşturmaktadır (22). Koruyucu hekimlik açısından, bifosfonat kullanılacak olan hastaların rutin dental muayenelerinin yapılması ve gerekli oral cerrahi girişimlerin tamamlanması sonrasında bifosfonat tedavisine başlanması önerilmektedir.

Li ve ark. (2001), sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada, uzun dönem inkadronat disodyum (YM-175) kullanımının, özellikle de yüksek doz kullanımının, femur kırığı iyileşmesini geciktirdiğini belirtmiştir. Buna karşın kırığın mekanik bütünlüğü olumsuz etkilenmemiştir (57). Choi ve ark. (2007), tavşanlarda yaptıkları çalışmada, pamidronatın kalvaria defektlerindeki iyileşmeyi inhibe ettiğini göstermiştir. Bifosfonatların bu olumsuz etkilerinden

bahseden yayınların hepsinin ortak özelliği, bu etkilerin ilacın uzun dönem kullanımı sonunda gözlenmesidir (58).

2.4.7. Çocuklarda bifosfonat kullanımı:

Bifosfonatların çocuklukta kullanılmasına son 10-15 yılda başlanılmıştır; ancak, çocuklarda hangi bifosfonatların kullanılacağı, ne kadar süre kullanılacağı, uzun dönem yan etkileri ve tedavi etkinliği gibi pek çok konunun açıklanması gerektiği belirtilmektedir (59). Çocuklarda en önemli ve uzun süreli kullanım alanı osteogenezis imperfektadır. Osteogenezis imperfekta kemik kırıkları ile seyreden, tip 1 kollajenin alfa zincirini kodlayan genlerdeki (COL1A1 ve COL1A2) mutasyonlara bağlı gelişen bir hastalıktır. Hastalığın pek çok formu otozomal dominant kalıtsaldır veya de novo mutasyonlara bağlı gelişmektedir. Ancak hastalığın otozomal resesif kalıtsal tip 2 formu, hastalığın intrauterin ve postnatal ölümlere sebep olan en ağır formudur (60). Hastalığın yaşayan en ağır formu ise tip 3 osteogenezis imperfektadır. Tip 3 osteogenezis imperfektanın doğal seyri doğumdan itibaren tekrarlayan kırıklar ve bunun sonucu gelişen ağır deformiteler ve hastaların yatağa bağımlı halde yaşamaları şeklindedir.

Tedavide denenen kalsiyum, magnezyum, C vitamini, flor, kalsitonin, büyüme hormonu ve anabolik steroidler ile etkili bir sonuç alınamamıştır (61,62,63,64,65,66). Bu nedenle hastalığın son 15 yıla kadar etkili bir tedavisi bulunmamaktaydı. Osteogenezis imperfektada kemik turnoverının artmış olması, antirezorptif tedavinin etkili olabileceğini düşündürmüştü ve tedavide bifosfonatlar kullanılmaya başlanmıştır. Pamidronat osteogenezis imperfektada en sık kullanılan bifosfonat olup, 2-4 aylık periyodik aralıklarla parenteral olarak kullanılmaktadır (60). Son dönemde alendronat da oral olarak günlük veya haftalık alınabilmesi ve hastaneye yatış gerektirmemesi nedeni ile

kullanım kolaylığı sağlayıp, tedavide etkin olarak kullanılmaya başlanmıştır (67,68). Yapılan çalışmalarda alendronat tedavisinin de pamidronat kadar etkili olduğu gösterilmiştir (69).

Pamidronat tedavisi ile yapılan çalışmalarda kırık sayısının anlamlı derecede düştüğü ve de 2 yaş altı ağır osteogenezis imperfekta hastalarında kırık sayısının tedavi almayan gruba göre 3 kat daha az olduğu gösterilmiştir (70). Tedavinin klinik yansımalarının yanı sıra laboratuvar olarak, kemik turnover belirteçlerinde de anlamlı derecede azalma görülmüştür. Hastaların kemik yoğunlukları ve hareket kabiliyetlerinin arttığı, kemik ağrılarının azaldığı bildirilmektedir (71,72,73,74).

Bifosfonatlar erişkin osteoporoz tedavisinde standart tedavi olmasına rağmen, çocukluk çağı osteoporozunda bifosfonat tedavisi konusunda deneyim kısıtlıdır. Çocukluk çağında idiyopatik osteoporoz nadir olarak görülmektedir. Bu nedenle çocuklarda osteoporoz tespit edilmesi halinde ilk olarak D vitamini eksikliği, hipogonadizm ve osteogenezis imperfekta gibi nedenler araştırılmalı ve etiyolojiye yönelik olarak tedavi planlanmalıdır. Ancak kanser, kronik akciğer ve kas hastalıkları olan çocukluklarda gerek hastalığa, gerekse tedaviye bağlı olarak osteoporoz sık görülmektedir. Çocukluk çağı osteoporoz tedavisi öncelikle altta yatan hastalığın tedavisi olmakla birlikte, tedaviye rağmen osteoporozda düzelme olmaması halinde D vitamini ve kalsiyum replasmanı yapılmalı ve gerekirse ağır vakalar bifosfonat tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Bifosfonatlar steroid veya kanser tedavisine bağlı osteoporozda da başarı ile kullanılmaktadır (75,76).

Bifosfonat tedavisi; hiperparatiroidi, idiyopatik hipokalsiürik hiperkalsemi, Williams Sendromu, kansere bağlı ve süt alkali sendromu gibi farklı etiyolojilere bağlı hiperkalsemilerin tedavisinde de etkili olarak kullanılmaktadır (77,78,79,80,81,82). D vitamininin toksikasyonuna bağlı dirençli ve ağır hiperkalsemilerin tedavisinde de alendronat ve pamidronat

başarı ile kullanılmaktadır (83,84,85,86,87). Bifosfonat tedavisi çocuklarda nadiren görülen kronik idiyopatik hiperfosfataz veya Juvenil Paget hastalığında erişkin Paget hastalığında olduğu gibi etkili tek tedavidir (88,89,90). Ayrıca, bifosfonatların diğer kullanım alanları da nefrokalsinoz, alveolar mikrolitiazis ve intravasküler kalsifikasyonlar gibi ektopik yumuşak doku kalsifikasyonlarının yanı sıra Pertes hastalığıdır (91,92,93,94,95,96).

Bifosfonatların kemikte depolanması nedeni ile uzun dönem yan etkilerinin olup olmadığı, özellikle çocukluk çağındaki kullanımda önem kazanmaktadır. Bifosfonatların uzun süre devamlı kullanılması halinde kemik rezorpsiyonunu ileri derecede azalttığı ve bunun belli bir süre sonra dengelendiği belirtilmektedir (96). Bifosfonatların kemik resorpsiyonu üzerine etkisi doza bağlıdır (97). Bu da göstermektedir ki, kemiğe bağlanarak depolanan bifosfonatlar inaktif hale gelmekte ve en azından bağlı kaldığı süreçte metabolik etkisi olmamaktadır ve de kemik turnoverının azalmasına bağlı kırık riski bulunmamaktadır. Ayrıca bifosfonatlara bağlı kırık iyileşmesinde gecikme görülmemesine rağmen osteotomi sonrası iyileşmede gecikme oluşmaktadır (98). Bifosfonatların en sık görülen yan etkisi hipokalsemi olup, kalsiyum ve D vitamini replasmanı ile önlenabilmektedir. Diğer görülen bir yan etki ise kendi kendini sınırlayan sistemik enflamatuvar reaksiyondur ve tekrarlayan tedavilerde şiddeti giderek azalmaktadır. Bifosfonatların ciddi yan etkileri %2'den daha az görülmekle birlikte, böbrek yetmezliği ve glomerulonefrit gibi ciddi yan etkiler de rapor edilmiştir (99). Ayrıca yüksek doz tedavi ile kemik yoğunluğu patolojik düzeylerde artabilmekte ve konjenital osteopetrozis benzeri bulgular ortaya çıkmaktadır (100). Bifosfonat tedavisi alan hastalarda mutlaka periyodik olarak kemik yoğunluğu, kemik yapım ve yıkım belirteçleri takip edilmelidir. Kemik yoğunluğunun çok arttığı veya kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin baskılandığı hastalarda tedavi protokolü gözden geçirilmelidir. Erişkinlerde bifosfonat tedavisine bağlı görülen çene kemiği osteonekrozu çocuklarda rapor edilmemiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nden temin edilen 40 adet yeni doğan Sprague-Dawley sıçan üzerinde (25 erkek, 15 dişi) gerçekleştirildi. Çalışmanın içeriği Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylandı. (Ek 1)

Çalışmada kullanılan sıçanlar 14. gün pamidronat grubu, 30. gün pamidronat grubu, 14. gün kontrol grubu ve 30. gün kontrol grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Tüm sıçanlar, 21 C° sıcaklıkta % 40-60 nem oranında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık siklusa, sürekli ılık ve temiz havada, süttten kesilene kadar anne ile aynı metal kafeslerde, sonrasında ise anneden ayrılarak barındırıldı. Sıçanlar herhangi bir gıda kısıtlaması olmadan ve sürekli olarak sınırsız su ile beslendi.

Pamidronat grubundaki sıçanlara her gün 1,25 µg/g pamidronat disodyum (Aredia®, Novartis, New Jersey, ABD) dorsal boyun kısmından subkutan olarak enjekte edilirken, kontrol grubuna hiçbir uygulama yapılmadı. Sıçanların doğumdan sonra sakrifikasyon günlerine göre 3. gün, 14. gün ve /veya 30. günlerde ağırlıkları kaydedildi.

Tüm sıçanlar 14. ve 30. günlerde sakrifiye edildi ve mandibulaları disseke edilerek çıkartıldı (Resim 3.1.). Daha sonra çıkartılan mandibulalarda makroskopik olarak kesici ve molar dişlerin sürme durumları değerlendirildi. Daha sonra mandibulalar simfiz orta hattan sağ ve sol olmak üzere ikiye ayrıldı. Sağ mandibula örnekleri % 10'luk formol içinde İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi Bilim Dalı'nda histolojik ve histomorfometrik olarak incelendi.

Sakrifiye edilen sıçanlardan alınan dekapitasyon materyali 1 hafta süre ile % 10 'luk formol çözeltisinde fiske edildi. Fiksasyon sonrası

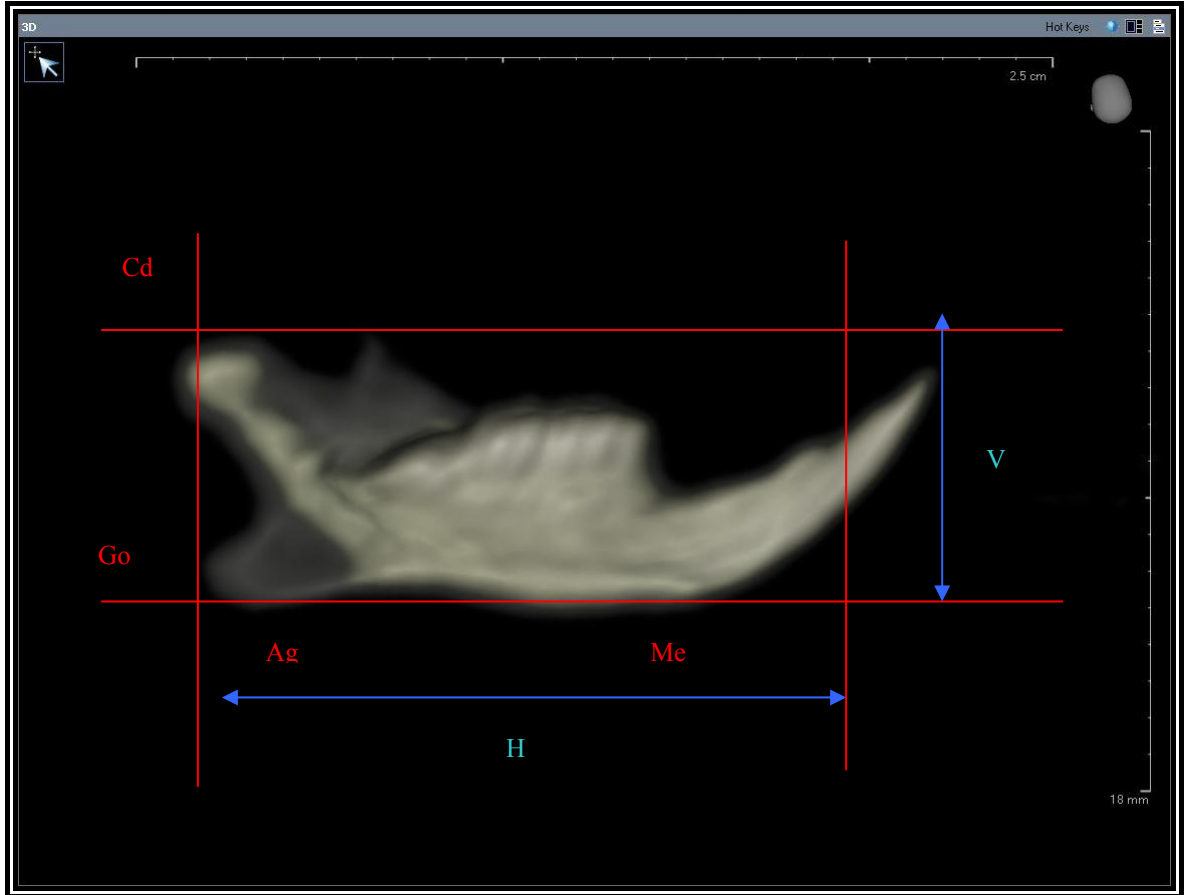
mandibulalar % 20 sodyum sitrat ve % 50 formik asit solusyonlarından 1/1 alınarak hazırlanan dekalsifikasyon solüsyonunda dekalsifiye edildi. Rutin doku takibinden geçirilen parçaların lingual yüzeyleri kesit yüzeyini oluşturacak biçimde parafin bloklar hazırlandı. Parafin bloklardan alınan 5 mikron kalınlığındaki kesitler hematoksilin eozin (H&E) ile boyanarak, ışık mikroskobunda incelendi. İnceleme sırasında histomorfolojik yapılar tariflendi ve 14. günde sakrifiye edilen grupta germeler çevresindeki kemik dokusunda osteoklastlar sayıldı. Sayım yapılırken 5 büyük büyütme alanı sayılarak ortalamaları alındı. Bu işlem için “olympus analysis 5” görüntü analiz programı kullanıldı.



Resim 3.1. Disseksiyon sonrası mandibulanın görünümü

Sol mandibulalar ise 3-boyutlu volumetrik tomografi (3D-VT) cihazında belirlenen, Y. Fujita ve ark.'nın (2008) çalışmasında kullanılan ortodontik noktalar arası mesafeler ölçülerek horizontal ve vertikal büyüme açısından değerlendirildi (101). Bu çalışmada mandibulanın uzunluğunu belirlemek için menton (Me) ve antogenion (Ag) noktalarına teğet geçen bir

doğru, bu doğruya paralel kondil tepesinden geçen bir başka doğru ile bunlara dik mandibulanın anterior ve posterior en uç noktalarından geçen iki doğru çizildi. Horizontal düzlemdeki kesişim noktaları arası mesafe horizontal uzunluk (H), vertikal düzlemdeki ise vertikal uzunluk (V) olarak tanımlandı. (Resim 3.2.)



Resim 3.2. Mandibulanın vertikal ve horizontal uzunluklarını ölçmede kullanılan referans noktaları.

Bu amaçla Iluma CT cihazı (IMTEC, Oklahoma, ABD) makine ayarları her örnek için standart olarak 120 kVp, 4 mA güç ve 40 saniyelik poz ayarlarında olacak şekilde kullanıldı. İlumaVision 3D programında mandibulaların vertikal ve horizontal boyutları ölçüldü. (Resim 3.3.)



Resim 3.3. Iluma CT Cihazı ve Iluma Vision 3D Görüntüleme programı

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, ABD) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametreler normal dağılıma uygunluk gösterdiğinden parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student's t test, grup içi karşılaştırmalarda ise paired sample t testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma (pamidronat) ve kontrol gruplarının ağırlık değişimleri Tablo 4.1., Tablo 4.2., Tablo 4.3., Tablo 4.4. ve Şekil 4.1., Şekil 4.2., Şekil 4.3.' te gösterilmiştir.

Tablo 4.1. 14. günde sakrifiye edilen sıçanlarda 3. ve 14. gün ağırlıklarının değerlendirilmesi

Ağırlık	14. Gün		⁺ p
	Çalışma	Kontrol	
	Ort±SS	Ort±SS	
3. gün	7,19±0,73	7,85±1,00	0,110
14. gün	21,32±4,89	20,59±4,85	0,740
⁺⁺ p	0,001**	0,001**	

⁺ Student's t test

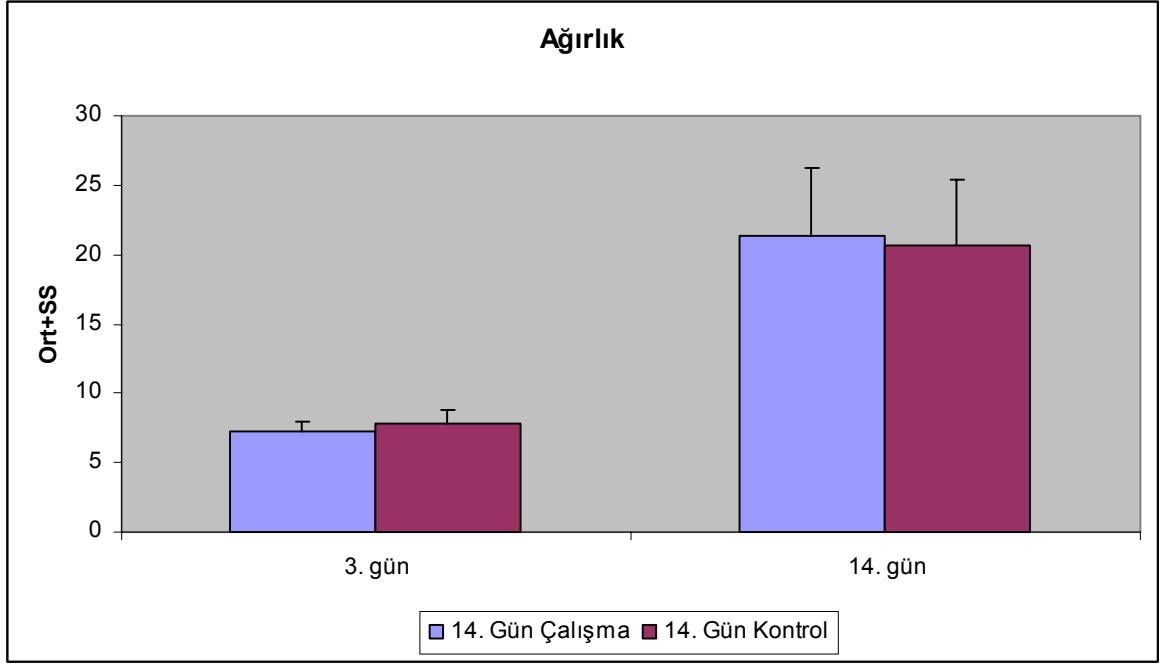
⁺⁺ Paired sample t test

** p<0.01

14. gün sakrifiye edilen çalışma ve kontrol grubu sıçanlarının 3. gün ve 14. gün ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Çalışma grubunda; 3. gün ağırlığına göre 14. gün ağırlığında görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır (p<0.01).

Kontrol grubunda; 3. gün ağırlığına göre 14. gün ağırlığında görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır (p<0.01).



Şekil 4.1. 14. gün gruplarında ağırlıkların dağılımı

Tablo 4.2. 14. günde sakrifiye edilen sıçanlarda 3. gün ağırlığına göre 14. gün ağırlığında görülen artış oranlarının değerlendirilmesi

14. Gün	Çalışma Ort±SS	Kontrol Ort±SS	⁺ p
3. Güne Göre 14. Gün Ağırlık Artışı	198,83±74,05	159,60±39,84	0,157

Student's t test

14. gün sakrifiye edilen çalışma ve kontrol grubu sıçanlarının 3. gün ağırlıklarına göre 14. gün ağırlıklarında görülen artış oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.3. 30. günde sakrifiye edilen sıçanlarda 3., 14. ve 30. gün ağırlıklarının değerlendirilmesi

Ağırlık	30. Gün		⁺ p
	Çalışma	Kontrol	
	Ort±SS	Ort±SS	
3. gün	7,14±0,33	7,08±1,09	0,882
14. gün	17,07±1,35	12,59±1,26	0,001**
30. gün	26,98±2,25	31,82±2,87	0,001**
3. gün-14. gün ⁺⁺ p	0,001**	0,001**	
3. gün-30. gün ⁺⁺ p	0,001**	0,001**	
14.gün-30. gün ⁺⁺ p	0,001**	0,001**	

⁺ Student's t test

⁺⁺ Paired sample t test

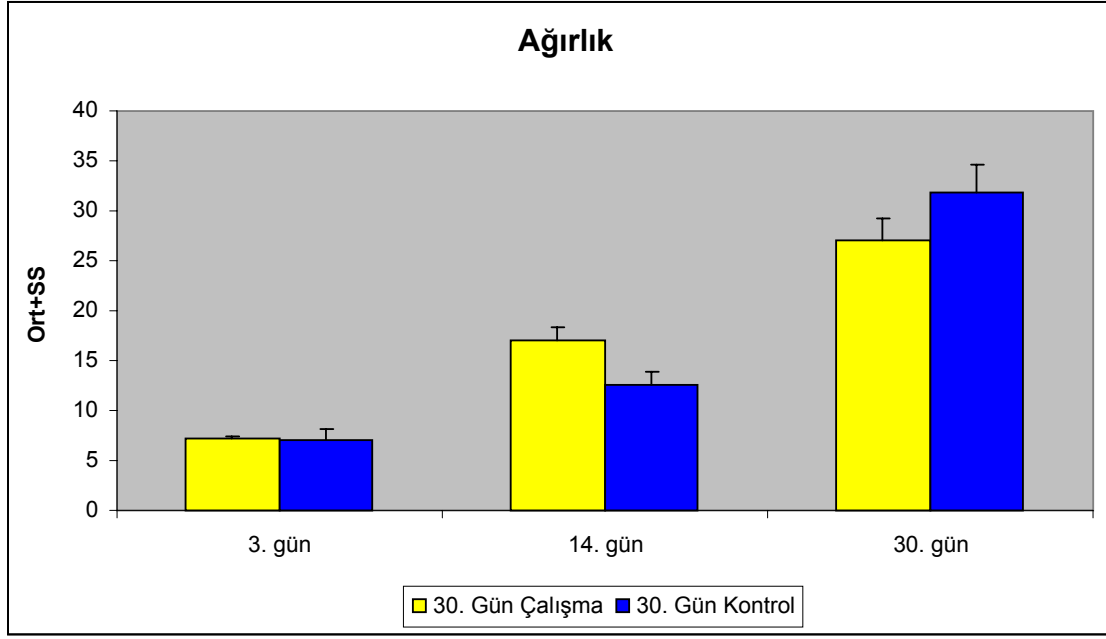
^{**} p<0.01

30. gün sakrifiye edilen çalışma ve kontrol grubu sıçanlarının 3. gün ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Çalışma grubundaki sıçanların 14. gündeki ağırlıkları, kontrol grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iken (p<0.01); kontrol grubunun 30. gün ağırlık ortalaması çalışma grubundan anlamlı şekilde yüksektir (p<0.01).

Çalışma grubunda; 3. gün ağırlığına göre 14. gün ve 30. gün ağırlıklarında görülen artışlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır (p<0.01). 14. gün ağırlığına göre 30. gün ağırlıklarında görülen artışlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır (p<0.01).

Kontrol grubunda; 3. gün ağırlığına göre 14. gün ve 30. gün ağırlıklarında görülen artışlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır (p<0.01). 14. gün ağırlığına göre 30. gün ağırlıklarında görülen artışlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır (p<0.01).



Şekil 4.2. 30. gün gruplarında ağırlıkların dağılımı

Tablo 4.4. 30. günde sakrifiye edilen sıçanlarda ağırlık artış oranlarının değerlendirilmesi

Ağırlık Artışı	30. Gün		P
	Çalışma	Kontrol	
	Ort±SS	Ort±SS	
3. gün-14. gün	139,77±24,33	82,50±41,90	0,002**
3. gün-30. gün	278,20±30,54	357,96±77,51	0,007**
14. gün-30. gün	59,07±19,24	153,72±20,18	0,001**

Student's t test

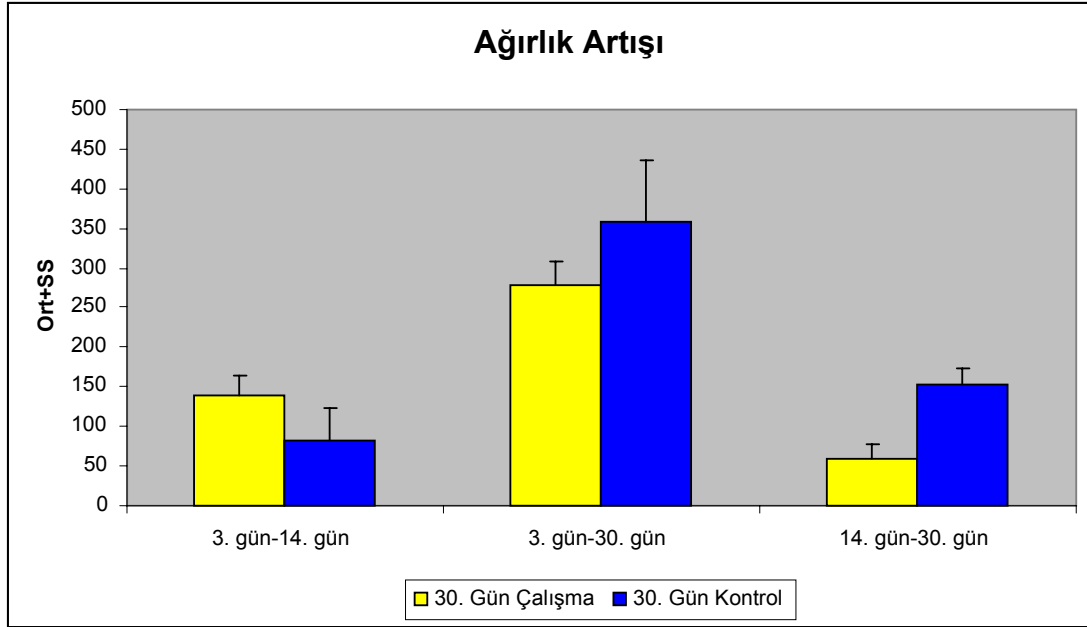
** p<0.01

30. gün sakrifiye edilen grupta;

Çalışma grubu sıçanlarının 3. gün ağırlıklarına göre 14. gün ağırlıklarında görülen artış düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Çalışma grubu sıçanlarının 3. gün ağırlıklarına göre 30. gün ağırlıklarında görülen artış düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0.01$).

Çalışma grubu sıçanlarının 14. gün ağırlıklarına göre 30. gün ağırlıklarında görülen artış düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0.01$).



Şekil 4.3. 30. gün gruplarında ağırlık artışlarının dağılımı

Sakrifiye edilen sıçanlarda mandibular kesici ve molar dişlerin sürme dereceleri Tablo 4.5.'te gösterildi. Dişlerin sürme zamanları dikkate alındığında çalışma grubunda mandibular kesici ve molar dişlerin sürmesinin kontrol grubuna göre geciktiği, ikinci molar dişin 30. gün kontrol grubunda tamamen sürerken çalışma grubunda hiç sürmediği tespit edildi.

Tablo 4.5. Dişlerin sürme dereceleri

	Kesici	1. Molar	2. Molar
14. gün Çalışma	-	-	-
30. gün Çalışma	1/3	1/3	-
14. gün Kontrol	1/3	-	-
30. gün Kontrol	+	+	+

+ : tam sürmüş diş, 1/3 : Diş kronunun 1/3'ü sürmüş, - : Hiç sürmemiş diş

Çalışma ve kontrol gruplarının mandibular vertikal ve horizontal gelişimine ait bulgular Tablo 4.6, Tablo 4.7, Şekil 4.4., Şekil 4.5.'te verilmiştir.

Tablo 4.6. 14. günde sakrifiye edilen sıçanlarda horizontal ve vertikal uzunlukların değerlendirilmesi

Büyüme	14. Gün		<i>p</i>
	Çalışma	Kontrol	
	Ort±SS	Ort±SS	
Horizontal	10,50±1,43	12,30±1,70	0,020*
Vertikal	4,75±1,03	5,30±0,82	0,205

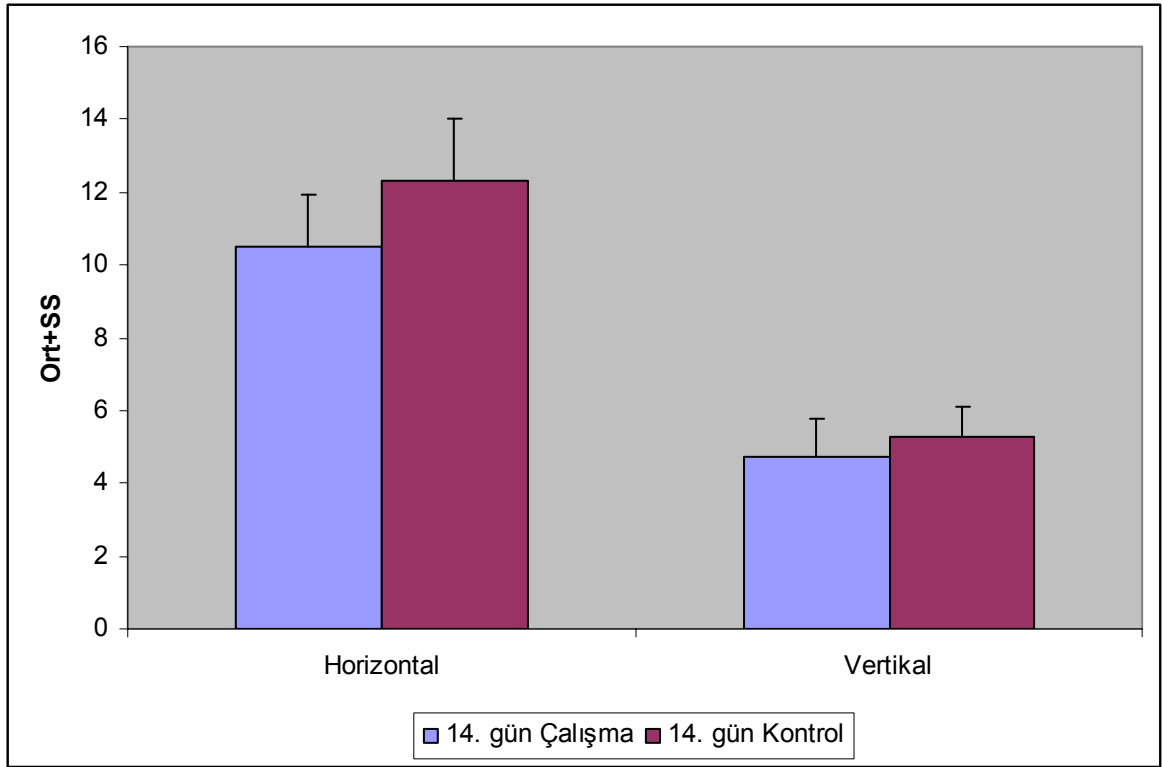
Student's t test

* $p < 0.05$

14. gün sakrifiye edilen grupta;

Çalışma grubu mandibula horizontal uzunluğu, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısadır ($p < 0.05$).

Çalışma ve kontrol grubu mandibula vertikal uzunlukları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).



Şekil 4.4. 14. gün gruplarında horizontal ve vertikal büyüme dağılımı

Tablo 4.7. 30. günde sakrifiye edilen sıçanlarda horizontal ve vertikal uzunlukların değerlendirilmesi

Büyüme	30. Gün		<i>p</i>
	Çalışma	Kontrol	
	Ort±SS	Ort±SS	
Horizontal	10,00±0,47	15,00±1,05	0,001**
Vertikal	4,50±0,71	7,30±0,67	0,001**

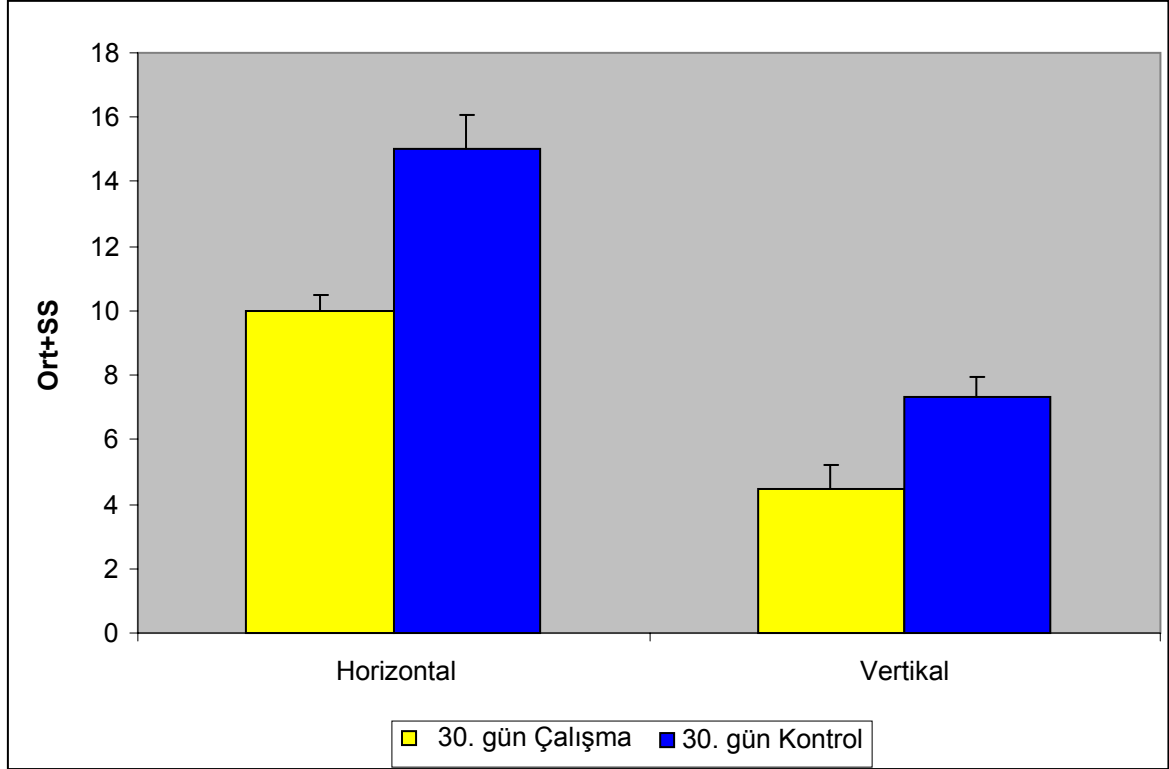
Student's t test

**** $p < 0.01$**

30. gün sakrifiye edilen grupta;

Çalışma grubu mandibula horizontal uzunluğu, kontrol grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı kısadır ($p < 0.01$).

Çalışma grubu mandibula vertikal uzunluğu, kontrol grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı kısadır ($p<0.01$).



Şekil 4.5. 30. gün gruplarında horizontal ve vertikal büyüme dağılımı

Çalışmanın histomorfometri sonuçları Tablo 4.8 ve Şekil 4.6.'da gösterilmiştir.

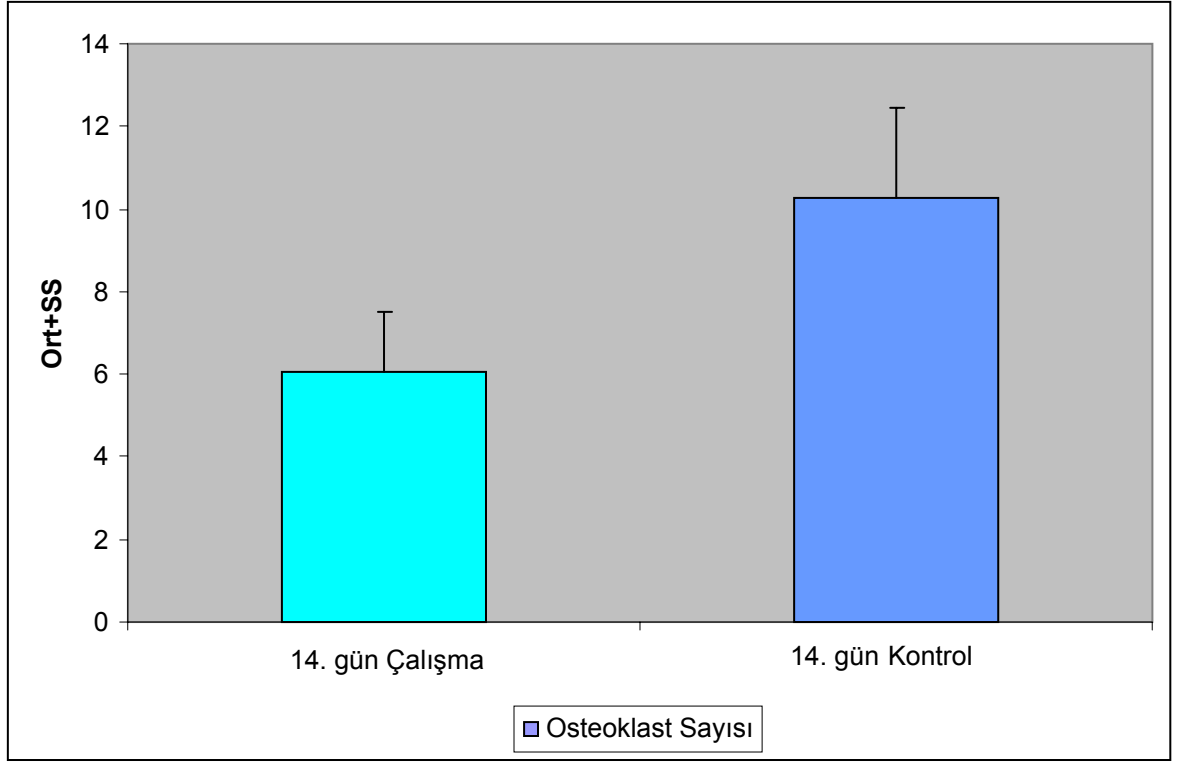
Tablo 4.8. 14. günde sakrifiye edilen sıçanlarda osteoklast sayılarının değerlendirilmesi

Osteoklast Sayısı	14. Gün	⁺ <i>p</i>
	Ort±SS	
Çalışma	6,06±1,47	0,001**
Kontrol	10,26±2,20	

Student's t test

** $p<0.01$

14. gün sakrifiye edilen çalışma grubu sıçanlarının osteoklast sayıları, kontrol grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı azdır ($p<0.01$).



Şekil 4.6: 14. gün gruplarında osteoklast sayısı dağılımı

Ondördüncü gün kontrol grubunda tüm dişlerin mine - dentin oluşumu doğal yapıdadır. Diş germi yapıları doğal evrelerindedir. Dişin sert dokusunu oluşturan yapıların normal histolojik yapıda olduğu görüldü. (Resim 4.1., Resim 4.2., Resim 4.3.)

Ondördüncü gün çalışma grubunda kesici ve molar dişlerin sürmediği izlenmektedir. Sürmemiş dişlerin odontogenezin farklı evrelerinde olduğu izlenmektedir. Germ halindeki dişlerin şekil bozukluğu gösterdikleri saptanmaktadır. Pulpa odasında düzensiz dentin yapımı vardır ve pulpa odası daralmıştır. Birinci ve 2. molar dişlerde dentin ve mine izlenmekte, dentin ince ve düzensiz, predentin tabakası geniş olarak görülmektedir. Mine düzensiz kalınlıkta, genellikle ince olarak saptanmıştır. Üçüncü molar dişte ameloblast ve odontoblast tabakaları arasında ince bir predentin tabakası görülmektedir.

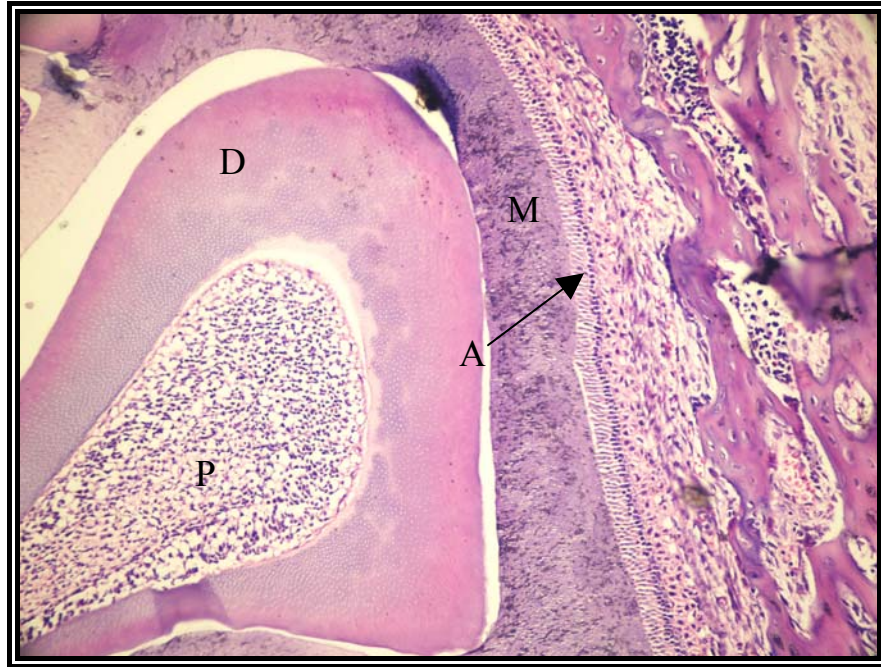
Minenin ise oluşmamış olduğu saptanmaktadır. Odontoblast sıralanmalarının düzensiz olduğu ve dentin dokusunun pek çok alanda miksomatöz görünümlü dejenerasyon alanları içerdiği saptanmaktadır. (Resim 4.4., Resim 4.5.)

Otuzuncu gün kontrol grubunda tüm dişlerin sürmüş, histolojik ve morfolojik olarak doğal yapıda olduğu izlenmektedir. (Resim 4.6.)

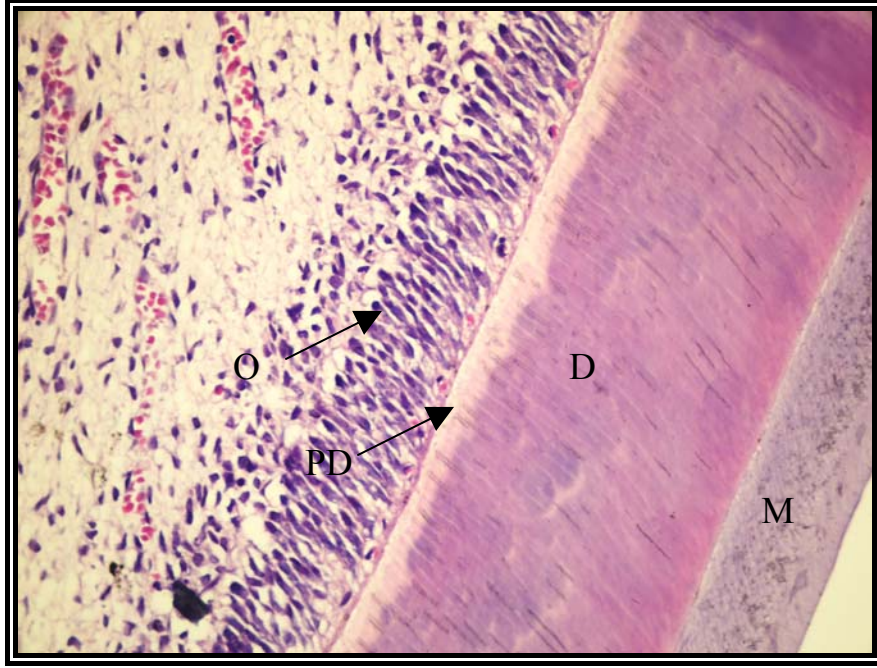
Otuzuncu gün çalışma grubunda sürmüş olan kesici dişlerin hipoplazik olduğu ve molar dişlerin sürmediği gözlenmektedir. Sürmemiş molar dişlerde dentin ve mine oluşmuştur. Dentin düzensiz yapıda ve kalınlıkta yer yer miksomatöz dejenerasyon alanları saptanmaktadır. Predentin geniş alanlar kaplamakta ve yer yer globüler yapıdadır. Mine değişik kalınlıkta ve düzensiz görünümündedir. Diş germi şekil bozuklukları göstermektedir. Pulpa odası pek çok dişte osteodentin yapısında sert doku ile daralmış - kapanmış olarak görülmektedir. (Resim 4.7., Resim 4.8.)



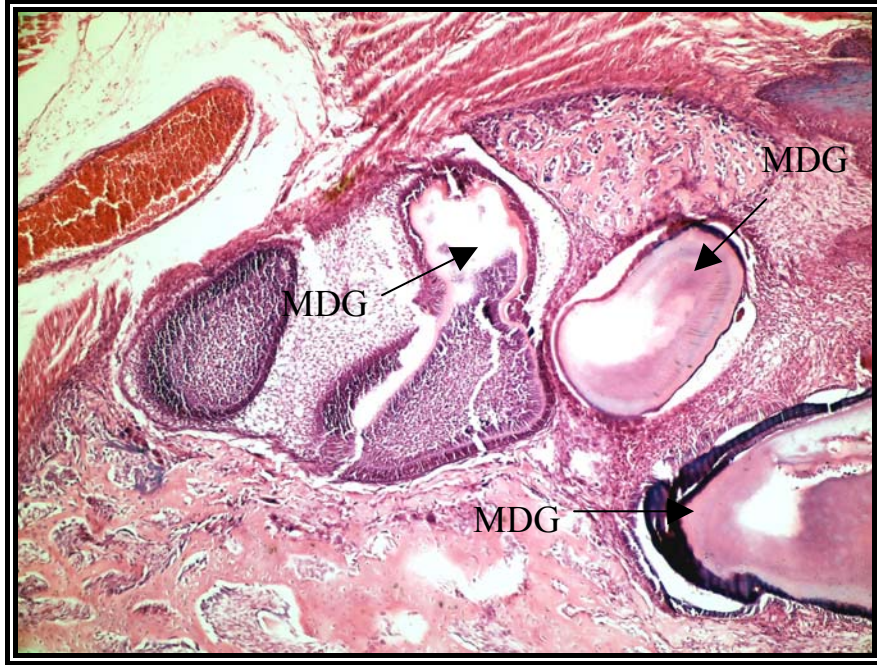
Resim 4.1. 14. gün kontrol grubunda doğal yapıda mandibular birinci molar diş germi (MDG). (H&E x40)



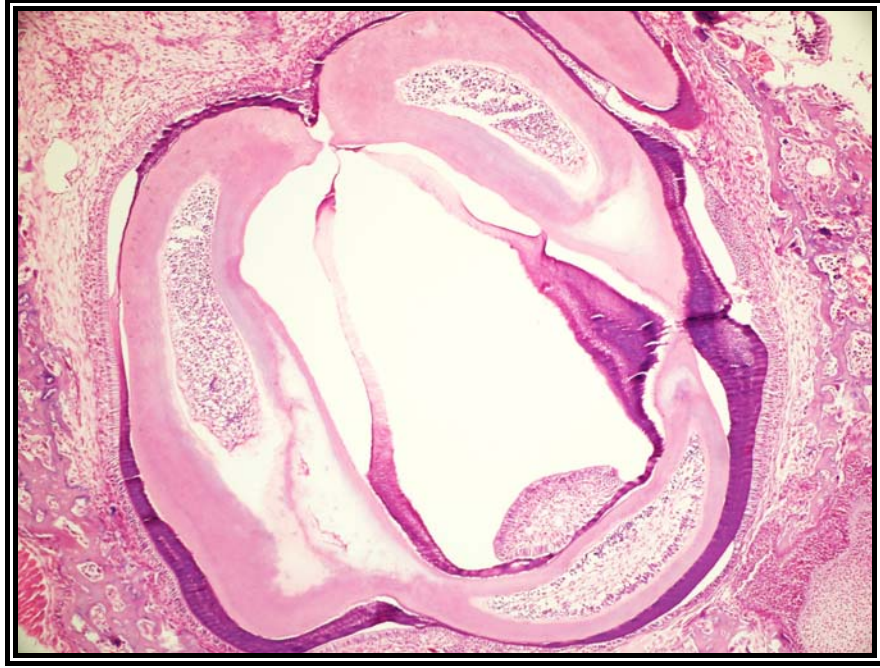
Resim 4.2. 14. gün kontrol grubunda doğal yapıda ameloblastlar (A), mine (M), altında dentin (D) ve pulpa (P). (H&E X200)



Resim 4.3. 14. gün kontrol grubunda normal yapıda pulpa odontoblast (O) dizisi, predentin (PD), dentin (D) ve mine (M). (H&E X400)



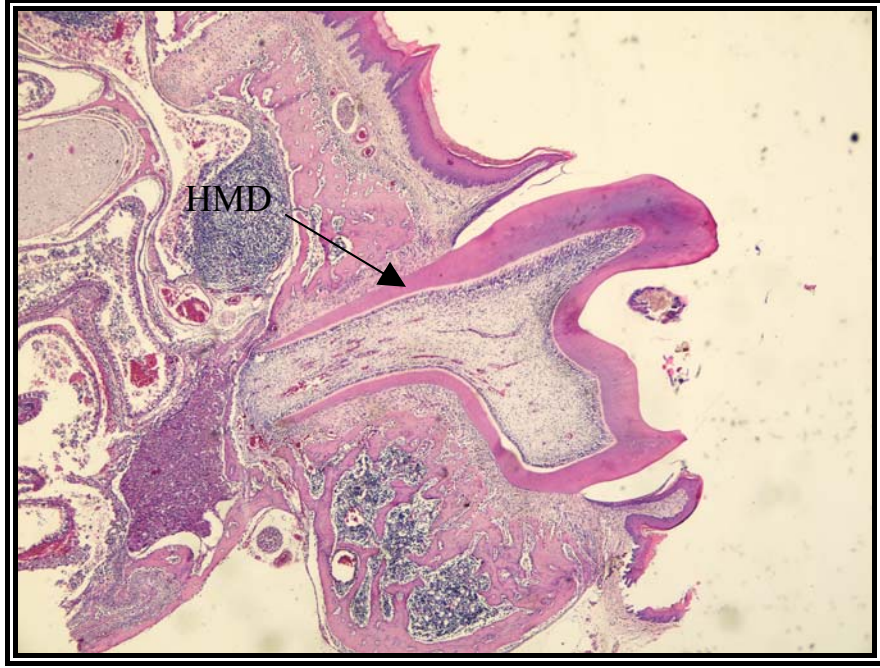
Resim 4.4. 14. gün çalışma grubunda odontogenezisin farklı evrelerinde gelişim düzensizliği gösteren molar diş germi (MDG). (H&E X100)



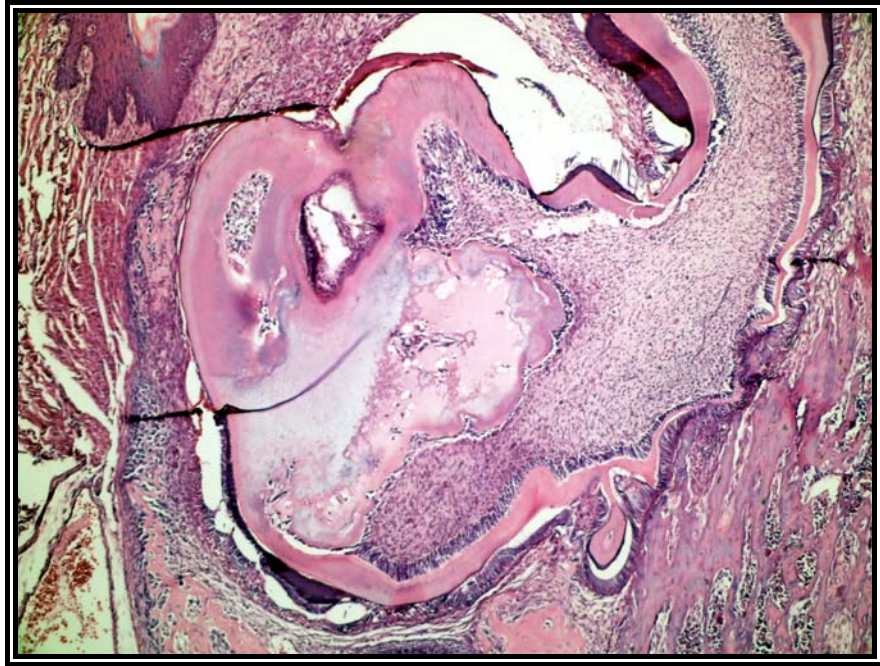
Resim 4.5. 14. gün çalışma grubunda gelişim ve biçim bozukluğu gösteren molar diş germi (MDG). (H&EX100)



Resim 4.6. 30. gün kontrol grubunda normal sürmüş molar dişler (SMD). (H&E X40)



Resim 4.7. 30. gün çalışma grubunda sürmekte olan hipoplazik molar diş (HMD). (H&E X40)



Resim 4.8. 30. gün çalışma grubunda gömülü kalan malforme yapıda molar diş germi.
(H&E X100)

5. TARTIşMA

Bifosfonatlar osteoklastik aktiviteyi inhibe edici etkileri ve antianjiyogenik özelliklerinin tanımlanmasıyla birlikte osteoporoz, osteopeni, Paget hastalığı, multipl myeloma, meme, akciğer, prostat kanserleri gibi çeşitli tümörlere ait kemik metastazları ve maligniteye bağlı hiperkalsemi olgularında sıklıkla kullanılmaktadır. Bifosfonatların kemik üzerine etkisi doğrudan kemik yıkımını sağlayan osteoklastların inhibisyonuna dayanmaktadır.

Bifosfonatların çocuklarda, yetişkinlerde olduğu gibi kemik hastalıklarında başarıyla kullanıldığı bildirilmektedir (102,103,104). Çocuklarda ilk olarak osteogenezis imperfektada kullanılmaya başlanmış olan bifosfonatlar; Paget hastalığı, tedaviye dirençli hiperkalsemiler, idiyopatik veya ilaçlara bağlı osteoporoz tedavilerinde kullanım alanı bulmuştur. Bifosfonatlar şu anda osteogenezis imperfekta ve Paget hastalığının tedavisinde alternatifsiz ajanlardır; ancak, bifosfonatların kemikte depolanmaları ve uzun yıllar vücutta kalmaları çocuklarda kullanımını sınırlamaktadır (102,103). Bu nedenle uzun dönem güvenliği kanıtlanıncaya kadar bifosfonat tedavisi ileride fraktüre neden olabilecek orta-ağır düzeyde osteogenesis imperfekta ve tedaviye yanıt alınamayan ağır osteoporoz olguları ile sınırlı tutulmaktadır. Bunun yanı sıra, ağır hiperkalsemilerin ilk tedavisinde ve hastalığın ağırlığı göz önünde bulundurarak Paget hastalığında ilk tedavi seçeneği olarak kullanılması önerilmektedir (105).

Pamidronat (3-amino-1-hydroxypropyl-idene-1,1-bisphosphonate) osteoklastik aktiviteyi inhibe eden, çocuklarda ileri derece osteogenesis imperfekta ve diğer metabolik hastalıkların tedavisinde sıklıkla ve başarılı bir şekilde uygulanan bir bifosfonattır (106). Çocuklarda bifosfonat tedavisinde pamidronatın yaygın olarak kullanılması nedeniyle biz de çalışmamızda pamidronatın etkilerini incelemeyi amaçladık.

Çocukluk döneminde bifosfonatların kullanılmasına rağmen, bu ilaçların diş sürmesi, büyüme ve gelişim üzerine etkilerini inceleyen çalışma çok azdır.

Diş sürmesi, dental gelişimi ve kemik remodelingini içeren bir dizi mekanizma ile gerçekleşir. Bu komplike mekanizma henüz tamamen anlaşılamamıştır. Dişler çene içerisinde diğer yapılardan bağımsız olarak gelişmekte ve diş gelişiminin tersi yönünde gerçekleşen kemik remodelingi ile oral kaviteye sürmektedir (107). Süt dişlerinin oluşumu doğumdan önce başlar ve 20 yaş dışı haricindeki daimi dişlerin oluşumu yaklaşık 15-16 yaşlarında tamamlanır (108). Diş sürmesi sırasında diş kronu ile komşu alveol kemiğinde sürekli bir osteoklastik kemik yıkımı olduğu bildirilmektedir (109,110,111).

Diş sürmesi ve oluşumuna osteoklastik kemik rezorpsiyonunun eşlik etmesi nedeniyle bu dönemde kullanılan bifosfonatların diş gelişimi ve sürmesine etki etmesi beklenmektedir (109).

Diş sürmesi için alveolar kemik rezorpsiyonunun gerekliliği ilk kez osteopetrotik sıçanlar üzerinde yapılan çalışma ile tanımlanmıştır. Osteopetrozis kemik yapımı azalmadan yıkımının azaldığı konjenital bir hastalıktır (112). Bu hastaların çoğunda diş sürmesiyle ilgili problemler ortaya çıkmaktadır. Cotton ve Gaines (1974) yapmış oldukları çalışmada osteopetrozisli dişsiz sıçanlarda dişlerin tamamının oluştuğu; fakat, hiçbirinin sürmediğini belirtmişlerdir (113). Osteopetrozisli sıçanlarda osteoklastların sayıca az ve fonksiyon dışı olduğu belirtilmektedir (112,114).

Grier ve Wise (1997) pamidronat tedavisinin osteoklast sayısında bir değişikliğe sebep olmadığını, fakat, osteoklastların boyutlarını ve çekirdek sayısını arttırdığını, bunun sebebinin de osteoklastların azalan rezorpsiyon kapasitelerini telafi etmek için büyüdükleri şeklinde açıklamaktadırlar (106).

Hiraga T. ve ark. (2010) çalışmalarında zolendronik asit uygulanan sıçanlarda molar dişler ile alveol kemiği arasında ankiloz geliştiğini bildirmişlerdir (115). Bradaschia-Correa V. ve ark. (2007) dental folikül devamlılığının ortadan kalktığını, diş germinin lateralinde bazı bölgelerde, özellikle servikal hatta mine organı ile kemik trabeküllerinin kontakt halinde olduğunu ve çeşitli bölgelerde ankiloz gözlemlediklerini belirtmektedir (116).

Tiwana P. ve Kushner G. (2005) çocuklarda dişlerin sürememesinin en sık nedeninin ankiloz olduğunu bildirmişlerdir (117). Kawata T. ve ark. (1999) osteopetrotik farelerde, Younai ve ark. (1998) ise bir osteopetrozis hastasının mandibulasını inceledikleri kadavra çalışmalarında aynı bulguları rapor etmişlerdir (118,119). Bizim çalışmamızın içine aldığı zaman dilimi içerisinde ankilozla uyumlu bir bulgu mevcut değildir.

Sundquist ve Marks (1994) osteoklast fonksiyonunu inhibe eden bafilomisin A enjekte ettikleri köpeklerde diş sürmesinde gecikme rapor etmişlerdir. Ancak Bafilomisin A'nın sistemik toksisiteye neden olduğu için dental foliküle direkt enjekte edilmemesi gerektiğini bildirmişlerdir (120).

Bizim çalışmamızda pamidronat grubunda osteoklast sayısının ve buna bağlı olarak da kemik rezorpsiyonunun kontrol grubuna göre daha az olduğu tespit edildi. Alveol kemik rezorpsiyonundaki inhibisyona bağlı olarak diş sürmesinin geciktiği veya dişlerin gömülü kaldıkları görüldü. Bu çalışmada histomorfometrik olarak osteoklast sayısının sadece 14. günde karşılaştırılmasının nedeni 30. günde kontrol grubunda alveol kemiğinin rezorbe olarak dişlerin ağız içine sürmesidir.

Kamoun-Goldrat ve ark. (2008), yaşları 6,2 ile 14,6 arasında değişen, nitrojen içeren bifosfonatlar ile tedavi gören 33 osteogenezis imperfekta hastasını gözlemledikleri çalışmalarında, bifosfonat tedavisinin diş sürmesindeki gecikmeden sorumlu olduğunu, bu gecikmenin tedavi süresinden bağımsız ve dozla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (121).

Grier ve Wise (1997), pamidronat enjekte ettikleri sıçanlarda, mandibular birinci molar dişler için ortalama 8 gün, mandibular kesici dişler için 1,6 gün ve maksillar kesici dişler içinse 2,5 gün sürmede gecikme olduğunu belirtmişlerdir (106).

Hiraga T. ve ark. (2010) zolendronik asit enjekte ettikleri bir haftalık sıçanlarda molar ve kesici dişlerin sürmesinin, molar dişlerin de kök oluşumunun engellendiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada zolendronik asit enjekte edilen 2 haftalık sıçanlarda kısmen sürmüş birinci molar dişlerin etkilenmediği; ama, halen üzeri alveolar kemik ile kaplı olan molar dişlerin bu tedavi süresi boyunca normal sürmelerini gerçekleştiremediğini belirtmişlerdir (115). Bu sonuçlar zolendronik asite bağlı diş sürmesinin gecikmesinin her dişin kendi gelişim evresinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Kostenuik P. (2009) kemik rezorpsiyonunu bifosfonatlardan farklı bir mekanizmayla inhibe eden osteoprotegerinin sıçanlarda benzer etkiye sebep olduğunu belirtmiştir (122).

Bradaschia-Correa V. ve ark. (2007), sıçanlara sodyum alendronat enjekte etmişler ve diş sürmesi ile kök oluşumunun gerilediğini, alveol kemiğinin dişin oklüzalinde kalan kısmının rezorbe olmadığını belirtmişlerdir (116). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde bifosfonat uygulamasının diş sürmesini geciktirdiği tespit edildi.

Diş sürmesi kök gelişimini takiben kemik remodelingi ile gerçekleşmektedir. Diş sürmesindeki gecikmenin, bifosfonatların kemik üzerine direkt biyolojik etkisinin bilinmesinden dolayı kemik remodelinginin aksaması sonucu olduğu düşünülmektedir (107,121).

Sıçanlara uygulanan tek ya da çoklu bifosfonat enjeksiyonlarının dişlerde aselüler sement oluşumunu inhibe ettiği, yeni gelişen dentin yüzeyinde selüler sert doku matriksi oluştuğu; ama, önceden gelişen aselüler sementte aselüler matriks oluşmadığı bildirilmiştir (123). Bu sert doku

matriksinin de bifosfonat tedavisi kesildikten sonra kademeli olarak rezorbe olduğu bildirilmiştir (124,125). Fouda ve ark. (1991) bifosfonatların dişler üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmada, sıçanlarda mine ve dentin formasyonunda bozukluk rapor etmişlerdir (126). Hiraga T. ve ark. (2010) ; dişlerde odontoklastik dentin rezorpsiyonu, hipomineralizasyon, pulpa içinde mineralize matriks ve dentikel benzeri oluşum ve kesici dişlerin apikali çevresinde odontoma benzeri oluşum rapor etmişlerdir (115).

Grier ve Wise (1997) alışmalarında böyle bir patoloji gözlemediklerini belirtirken bizim çalışmamızda dentinde düzensiz yapı ve kalınlıkla birlikte yer yer miksomatöz dejenerasyon alanları saptanmıştır. Predentin geniş alanlar kaplamakta ve yer yer globüler yapıdaydı. Ayrıca mine değişik kalınlıkta ve düzensiz görünümdeydi. Diş germeleri şekil bozuklukları göstermekte ve pulpa odası pek çok dişte osteodentin yapısında sert doku ile daralmış veya kapanmış olarak görülmekteydi.

Grier ve Wise (1997) alışmalarında kullandıkları konsantrasyonda bifosfonatların diş sürmesinde gecikmeye neden olmasına rağmen vücut ağırlığında değişiklik ve göz kapağı açılma zamanı gibi belirgin bir yan etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (106). Bunun aksine yeni doğan sıçanlara enjekte edilen epidermal büyüme faktörünün diş sürmesini hızlandırırken vücut ağırlığını düşürdüğü ve göz kapağı açılma zamanını kısalttığı bildirilmektedir (127,128). Bizim alışmamızda bifosfonat enjekte edilen grubun vücut ağırlık artışının 14. güne kadar enjeksiyon grubunda daha fazla olduğu görülürken, 14 - 30. günler arasında kontrol grubu lehine değiştiği görülmektedir.

Büyüme döneminde osteogenesis imperfekta, tedaviye yanıt alınamayan ağır osteoporoz vakaları, ağır hiperkalsemiler ve Paget hastalığında ilk tedavi seçeneği olarak kullanılan bifosfonatların mandibula gelişimi ve büyümesine olan etkilerini inceleyen çalışmalar sınırlıdır (101).

Çocuklukta kemikte yüksek bir turnover ile kademeli kemik yoğunluğu artışı görülmektedir. Bu evrede kemik uzun aksı boyunca büyümekte ve hayat boyu erişeceği kemik kütlesinin tepe noktasına ulaşmaktadır (129). Mandibular büyüme; kondilde endokondral kemikleşme, korpus ve angulusta ise membranöz kemikleşmeyle gerçekleşmektedir.

Antoniades ve ark. (1993), juvenil Paget hastalarında mandibular ramus boyunun kısa olduğunu gözlemlediklerini, bu gelişim bozukluğunun ileride fasiyal ve çene deformitelerine sebep olabileceğini belirtmişlerdir (130).

Mandibulanın büyümesi için kondiler kartilaj gelişiminin belirleyici bir faktör olduğu bilinmektedir. Kondiler kartilaj mandibular ramus uzunluğunu belirler, bu nedenle kartilaj gelişimini kontrol etmek, mandibulanın tümüyle büyümesi ve okluzyon için önemlidir (131,132,133). M.S.Kim ve ark. (2009), alendronatın kondiler kartilaj büyümesi üzerine etkisini araştırmışlardır. Yeni doğan sıçanlar üzerinde yapılan bu çalışma sonucunda, alendronatın kondrosit proliferasyonu ve ossifikasyon için gerekli hipertrofik kartilaj rezorpsiyonunu inhibe ederek mandibulanın uzunlamasına büyümesini engellediği belirtilmektedir. Kondroklastların da osteoklastlarla aynı orjine sahip olması nedeniyle alendronat kullanımıyla kondroosseoz bağlantı noktasında kondroklastların sayıca azaldığı; fakat, boyutlarının etkilenmediği belirtilmektedir (134).

Evans ve ark. (2003), osteogenezis imperfekta farelere yüksek doz alendronat uygulamasının (>25 mg/kg üzeri) kondroosseöz birleşimdeki rezorpsiyonun azalması yoluyla uzun kemik büyümesini engellediğini belirtmişlerdir (135).

M. Kimura ve ark. (2008), sekiz haftalık osteoprogenitorin eksikliği olan farelere bifosfonat enjekte etmiş, bifosfonat uygulanan farelerin kondil hacmi ve mandibular uzunluğunun bifosfonat uygulanmayan farelere göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (133). M.S.Kim ve ark.'na (2009) göre

benzer çalışmada farklı sonuçların çıkmasının nedeni sıçanların farklı büyüklükte olmalarıyla açıklanmaktadır (134).

E. Kimura ve ark. (2007), sekiz haftalık sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada kortikosteroide bağlı osteoporoz üzerine bifosfonatların etkilerini incelemişler, bifosfonatların büyümekte olan sıçanlarda kortikosteroide bağlı osteoporozlu kemikte trabeküler ve kotikal kemik parametrelerini arttırdığını bildirmişlerdir (129).

Y. Funita ve ark. (2008), beş haftalık sıçanlarda glukokortikoide bağlı osteoporoz oluşturulduğunda etidronatın gelişmekte olan mandibulada glukokortikoide bağlı internal kemik yapısında oluşan anomaliyi normale çevirebildiği; fakat, glukokortikoide bağlı kemik gelişimindeki gecikmeye olumlu bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir (101).

Bizim çalışmamızda yeni doğan sıçanlara uygulanan pamidronatın mandibular vertikal ve horizontal yönde gelişimini olumsuz yönde etkilediği görülmektedir.

Bifosfonatlar genellikle iyi tolere edilmelerine rağmen gastrointestinal intolerans, hipokalsemi, akut faz reaksiyonları ve renal disfonksiyon gibi yan etkiler rapor edilmektedir (136,137).

Bifosfonata bağlı çenelerde gelişen osteonekroz yüksek doz intravenöz bifosfonat kullanımında gerçekleşen en önemli komplikasyonlarından biridir (136,137). Son yıllarda klinik ve deneysel pek çok çalışmaya konu olan bu komplikasyon, diş hekimliğinde güncel konulardan biri haline gelmiştir. Bifosfonatlara bağlı çene osteonekrozu, 19. ve 20. yüzyılda beyaz fosfora maruz kalan işçilerde görülen fosfor osteonekrozuna benzetilmektedir. Bifosfonatlara bağlı çene osteonekrozunun etiyolojisi tam olarak açıklanamamasına rağmen, pek çok hipotez ileri sürülmüştür. Olguların çoğunda çene kemiğinde fizyolojik remodelasyon veya yara iyileşmesinde

defekt olduğu düşünölmektedir. Osteoklast fonksiyonunun önlenmesi normal kemik turnoverını da engellemektedir ve bu durumda travma nedeniyle oluşan mikrohasarların onarılamadığı, böylece çene osteonekrozu geliştiği ileri sürölmektedir (138). Diğer bir önemli konu ise bazı bifosfonatların antianjiogenik özelliklerinin etkili olmasıdır. Zoledronik asitin anjiogenezis için uyarıcı özelihte olan vasküler endotelyal büyüme faktörünün salınımını azalttığı gösterilmiştir (139). Bu özellik kemiğin beslenmesini azaltmakta ve kemikte nekrozla sonuçlanan iskemik değışikliklere neden olmaktadır. Bifosfonat kullanan hastaların çok azında osteonekroz gelişmesi, bu ilaçların metabolizmasında bireysel genetik varyasyonların veya iskeletsel homeostazın, osteonekroz gelişmesi için yatkınlık ya da direnç kazanılmasında etkili olabileceğini düşöndürmektedir.

Bifosfonata bağlı çenelerde gelişen osteonekroz uzun süre asemptomatik olarak kalabilir. Çevre dokularda enflamasyon ve enfeksiyon bulguları başladığında teşhis koymak kolaylaşır. Yara iyileşmesinde gecikme, dişlerde artan mobilitte, alveol kemiğin açığa çıkması ve kemik sekestrlarının görölmesi en tipik klinik bulgulardır. Mandibula daha sık etkilenir. Tedavisinde farklı görüşler olmakla birlikte klinik seyrine göre konservatif ve cerrahi yöntemler uygulanmaktadır (140).

Çocukluk ve ergenlikte ise henüz bifosfonata bağlı gelişen osteonekroz olgusu rapor edilmemiştir (141,142,143).

Schwartz ve ark'nın (2008) yaptıkları retrospektif bir araştırmada, bifosfonat tedavisi gören osteogenezis imperfekta hastası 15 çocukta yapılan 60 diş çekimi sonrası hiçbir hastada osteonekroz gelişmediği bildirilmiştir. İyileşme zamanının beklenen normal zamanda gerçekleştiği ve bir komplikasyonla karşılaşılmağı rapor edilmiştir (143).

Malmgren ve ark. (2008) osteogenezis imperfekta hastası olan ve aylık i.v pamidronat uygulanmış yaşları 3 ay ile 20,9 arasında değışen 64

hastanın takibi üzerine bir araştırma yapmışlardır. Altı ay-12,5 yıl arasında değişen sürelerde tedavi gören bu hastaların 22'sine 38 dental cerrahi işlem uygulanmıştır. Uzun dönem bifosfonat tedavisine rağmen 64 hastanın hiçbirinde çenelerde osteonekroz gelişmediği bildirilmiştir (142).

Bifosfonata bağlı çenede gelişen osteonekrozun spontan olarak önceden diş çekimi hikayesi olmadan da geliştiği bilinmektedir. Brown ve ark. (2008); ortalama 6,5 yıldır bifosfonat infüzyonu uygulanan 42 osteoporoz hastası çocukta klinik ve radyolojik olarak çenelerde osteonekroz oranını araştırmışlardır. Bu hastalardan 37'sine pamidronat ve zoledronik asit kombinasyonu, 4'üne zoledronik asit, 1'ine ise pamidronat uygulanmıştır. Ayrıca toplam 11 hastada invaziv dental girişim (diş çekimi, daimi dişlerin üstünün açılması) uygulanmıştır. Sonuç olarak, hiçbir hastada çenelerde osteonekroz gelişmediği saptanmıştır (144) .

Bizim çalışmamızda yeni doğan sıçanlara sistemik bifosfonat uygulanmış; ancak, kemik dokusu nekroz gelişimi veya yapısal değişiklikler açısından histolojik olarak incelenmemiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada, yeni doğan sıçanlara pamidronat uygulamasının diş sürmesini geciktirdiği ve mandibula gelişimini olumsuz etkilediği tespit edildi. Bu sonuçlar klinik açıdan değerlendirildiğinde, çocuklarda pamidronat tedavisinin diş sürmesi ve diş morfolojisi üzerine olumsuz etkisinin olduğu, mandibula gelişimindeki azalmaya bağlı olarak iskeletsel deformiteye yol açabileceği düşünülebilir.

6. SONUÇLAR

✓ Çalışma grubu sıçanlarının 3. gün ağırlıklarına göre 30. gün ve 14. gün ağırlıklarına göre 30. gün ağırlıklarında görülen artış düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşük bulundu. Pamidronat uygulamasının yeni doğan sıçanlarda ağırlık artışını düşürdüğü izlendi.

✓ Ondördüncü gün sakrifiye edilen grupta; çalışma grubu mandibula horizontal uzunlukları, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısa bulunurken, vertikal uzunlukları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Otuzuncu gün sakrifiye edilen grupta çalışma grubu mandibula horizontal ve vertikal uzunlukları, kontrol grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı kısa bulundu. Pamidronat uygulamasının yeni doğan sıçanlarda mandibular büyümeyi geriletmediği saptandı.

✓ Ondördüncü gün sakrifiye edilen çalışma grubu sıçanlarının osteoklast sayıları, kontrol grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı az bulundu. Pamidronat uygulamasının yeni doğan sıçan mandibulasında osteoklast sayısını azalttığı görüldü.

✓ Ondördüncü gün kontrol grubunda makroskobik incelemede kesici dişlerin ve 1. molar dişin sürdüğü 2. ve 3. molar dişlerin ise sürmediği görüldü. Ondördüncü gün çalışma grubunda kesici ve molar dişlerin sürmediği izlendi. Otuzuncu gün kontrol grubunda tüm dişlerin sürdüğü, otuzuncu gün çalışma grubunda ise kesici dişlerin sürdüğü, molar dişlerin sürmediği gözlemlendi. Pamidronat uygulamasının yeni doğan sıçanlarda diş sürmesini geciktirdiği izlendi.

✓ Çalışma grubunda sürmemiş dişlerin odontogenezezin farklı evrelerinde olduğu izlendi. Germ halindeki dişlerin şekil bozukluğu gösterdikleri saptandı. Pulpa odası pek çok dişte osteodentin yapısında sert doku ile daralmış – kapanmış olarak görüldü. Molar dişlerde dentin ve minenin ince ve düzensiz olduğu, predentin tabakasının geniş alanlar kapladığı ve yer yer globüler yapıda olduğu görüldü. Dentin dokusunun pek çok alanda miksomatöz görünümlü dejenerasyon alanları içerdiği saptandı. Pamidronat uygulamasının yeni doğan sıçan dişlerinde hem morfolojik hem de yapısal dejenerasyonlara sebep olduğu görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Gürsoy N. Ortodontinin biyolojik temelleri. İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Yayınları, İstanbul, 1972.
2. Ülgen M. Ortodonti: Anamoliler, sefalometri, etioloji, büyüme ve gelişim, tanı. (2. Baskı) Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 2001.
3. Björk A. The relationship of the jaws to the cranium. In: Lundström A (eds). Introduction to Orthodontics: 104-140, McGraw-Hill, London, 1961.
4. Björk A. Variations in the growth pattern of the human mandible: Longitudinal radiographic study by the implant method. J Dent Res, 42: 400-411, 1963.
5. Björk A, Skieller V. Facial development and tooth eruption. Am J Orthod, 62: 339-383, 1972.
6. Björk A, Skieller V. Normal and abnormal growth of the mandible. A synthesis of longitudinal cephalometric implant studies over a period of 25 years. Eur J Orthod, 5: 1-46, 1983.
7. Björk A. Prediction of mandibular growth rotation. Am J Orthod, 55: 585-599, 1969.
8. Gülhan A. Pedodonti. İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Yayınları, İstanbul, 1994.
9. Selvig KA. Electron microscopy of dental enamel: analysis of crystal lattice images. Z Zellforsch Mikrosk Anat, 12; 137: 271-280, 1973.
10. Schour I, Massler M. The teeth. In: Farris EJ, Griffith JQ. The rat in laboratory investigation , by a staff of twenty-nine contributors. (2nd ed.) J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 104-165, 1949.
11. Weijs WA. Mandibular movements of the albino rat during feeding. J Morphol, 145: 107-124, 1975.
12. Addison, WHF, Appleton JL. The structure and growth of the incisor teeth of the albino rat. J Morphol, 26: 42-96, 1915.
13. Herzberg F, Schour I. The pattern of appositional growth in the incisor of the rat. Anat Rec, 80: 497-506, 1941.

14. Law KT, Lee CK, King NM, Rabie AB. The relationship between eruption and length of mandibular incisors in young rats. *Med Sci Monit*, 9(1): 47-53, 2003.
15. Burn-Murdoch RA. The length and eruption rates of incisor teeth in rats after one or more of them had been unimpeded. *Eur J Orthod*, 21(1): 49-56, 1999.
16. Fleisch, H. Bisphosphonates: mechanisms of actions. *Endoc Rev*, 19: 80-100, 1998.
17. Rodan GA, Fleisch, HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest*, 97: 2692-2696, 1996.
18. Russell RG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi, A, Hulley PA, Kavanagh KL, Triffitt JT, Lundy MW, Phipps RJ, Barnett BL, Coxon FP, Rogers MJ, Watts NB, Ebetino FH. Bisphosphonates: An update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci*, 1117: 209-257, 2007.
19. Bartl R, Tresckow E, Bartl C. *Bisphosphonate Manual*. Springer Verlag, Heidelberg, 2006.
20. Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: History, etiology, prevention, and treatment. Quintessence Publishing Co, Inc., Illinois, 2007.
21. Russell RGG. Ibandronate: pharmacology and preclinical studies. *Bone*, 38: 7-12, 2006.
22. Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari NL, Wilson DF, Goss AN. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Aust Dent J*, 5: 4-13, 2005.
23. Martin TJ, Grin V. Bisphosphonates – mechanisms of action. *Aust Prescr*, 23:130-132, 2000.
24. Ryan PJ, Gibson T, Fogelman I. Bone scintigraphy following intravenous pamidronate for Paget's disease of bone. *J Nucl Med*, 33: 1589-93, 1992.
25. Wimalawansa SJ, Gunasekera RD. Pamidronate is effective for Paget's disease of bone refractory to conventional therapy. *Calcif Tissue Int*, 53: 237-41, 1993.
26. Weinstein RS. Advances in the treatment of Paget's bone disease. *Hosp Pract*, 15;32: 63-77, 1997.

27. Perez-Lopez FR. Postmenopausal osteoporosis and alendronate. *Maturitas*, 48: 179-192, 2004.
28. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc*, 136: 1658-68, 2005.
29. Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg*, 64, 917-23, 2006.
30. 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*, 102:433-441, 2006.
31. Sahni M, Guenther HL, Fleisch H, Collin P, Martin TJ. Bisphosphonates act on bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest*, 91: 2004-2011, 1993.
32. Papapoulos SE. Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited. *Bone*, 38: 613-616, 2006.
33. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced vascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 35: 588-593, 2006.
34. Van Beek ER, Löwik 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*, 30: 64-70, 2002.
35. Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, Monkkonen J, Auriola S, Chilton KM, Russell RG. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*, 24: 73-79, 1999.
36. Russell RGG, Rogers MJ. Bisphosphonates: From the laboratory to the clinic and back again. *Bone*, 25: 97-106, 1999.
37. Green JR. Bisphosphonates: Preclinical review. *Oncologist*, 9: 3-13, 2004.
38. Meunier PJ, Arlot M, Chavassieux P, Yates AJ. The effects of alendronate on bone turnover and bone quality. *Int J Clin Pract Suppl*, 101: 14-17, 1999.

39. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, Bone HG, Santora AC, Wu M, Desai R, Ross PD. Skeletal benefits of alendronate: 7-Year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 3109-3115, 2000.
40. Brown JP, Josse RG, Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Osteoporosis Society of Canada. *CMAJ*, 167 (Suppl) 1: 34, 2002.
41. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. (9. Baskı) Hacettepe-Tas, Ankara, 2000.
42. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): A four-case report. *J Oral Pathol Med*, 34: 613-7, 2005.
43. Li JH. Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone*, 18: 75-85, 1996.
44. Hino S, Murase R, Terakado N, Shintani S, Hamakawa H. Response of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible to alendronate: follow-up study by ^{99m}Tc scintigraphy. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 24: 76-578, 2005.
45. Sevcik MA, Luger NM, Mach DB, Sabino MAC, Peters CM, Ghilardi JR, Schwei MJ, Röhrich H, Felipe CD, Kuskowski MA, Mantyh PW. Bone cancer pain: The effects of the bisphosphonate alendronate on pain, skeletal remodeling, tumor growth and tumor necrosis. *Pain*, 111: 169-180, 2004.
46. Markiewicz MR, Margarone JE 3rd, Campbell JH, Aguirre A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: A review of current knowledge. *J Am Dent Assoc*, 136: 1669-74, 2005.
47. Mystakidou K, Katsouda E, Stathopoulou E, Vlahos L. Approaches to managing bone metastases from breast cancer: The role of bisphosphonates. *Cancer Treat Rev*, 31: 303-11, 2005.
48. Daroszewska A, Ralston SH. Genetics of Paget's disease of bone. *Clin Sci (London-England)*, 109: 257-263, 2005.
49. Perez-Lopez FR. Postmenopausal osteoporosis and alendronate. *Maturitas*, 48: 179-192, 2004.

50. Miller PD. Optimizing the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: The emerging role of intermittent therapy. *Clinl Therap*, 27: 361-376, 2005.
51. Novartis AG (2004 a). Aredia: Pamidronate disodium for injection, for intravenous infusion. Product information sheet, 1.
52. Novartis AG (2004 b). Zometa: Zoledronic acid injection. Product information sheet, 1.
53. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol*, 17: 897-907, 2006.
54. Cryer B, Bauer DC. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: What is the evidence? *Mayo Clinic Proceedings*. *Mayo Clin*, 77: 1031-1043, 2002.
55. Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *Hematology*. *Am Soc Hematol Educ Program*, 515: 356-360, 2006.
56. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: Expert panel recommendations. *J Am Dent Ass*, 137: 1144-1150, 2006.
57. Li C, Mori S, Li J, Kaji Y, Akiyama T, Kawanishi J, Norimatsu H. Long-term effect of incadronate disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in rowing rats. *J Bone Miner Res*, 16: 429-36, 2001.
58. Choi JY, Kim HJ, Lee YC, Cho BO, Seong HS, Cho M, Kim SG. Inhibition of bone healing by pamidronate in calvarial bony defects. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 103: 321-8, 2007.
59. Klein GL, Bachrach LK, Holm IA. Effects of pharmacologic agents on bone in childhood: An editorial overview. *Pediatrics*, 119 Suppl 2: 125-30, 2007.
60. Glorieux FH. Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics*, 119 Suppl 2: 163-5, 2007.
61. Dent CE, Davies IJ. Calcium metabolism in bone disease: Effects of treatment with microcrystalline calciumhydroxyapatite compound and dihydrotachysterol. *J R Soc Med*, 73: 780-5, 1980.
62. Castells S. New approaches to treatment of osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Relat Res*, 93: 239-49, 1973.

63. Kurz D, Eyring EJ. Effects of vitamin C on osteogenesis imperfecta. *Pediatrics*, 54: 56- 61, 1974.
64. Spencer H, Kramer L, Wiatrowski E, Lender M. Fluoride therapy in metabolic bone disease. *Isr J Med Sci*, 20: 373-80, 1984.
65. Castells S, Colbert C, Chakrabarti C, Bachtell RS, Kassner EG, Yasumura S. Therapy of osteogenesis imperfecta with synthetic salmon calcitonin. *J Pediatr*, 95: 807-11, 1997.
66. Antoniazzi F, Bertoldo F, Mottes M, Valli M, Sirpresi S, Zamboni G, et al. Growth hormone treatment in osteogenesis imperfecta with quantitative defect of type I collagen synthesis. *J Pediatr* 129: 432-9, 1996.
67. Dimeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. A comparison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 18: 43-53, 2005.
68. Akcay T, Turan S, Guran T, Bereket A. Alendronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr*, 45: 105-9, 2008.
69. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*, 21: 132-40, 2006.
70. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclical administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*, 339: 947-52, 1998.
71. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res*, 18: 610-4, 2003.
72. Land C, Rauch F, Munns CF, Sahebjam S, Glorieux FH. Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Effect of intravenous pamidronate treatment. *Bone*, 39: 901-6, 2006.
73. Montpetit K, Plotkin H, Rauch F, Bilodeau N, Cloutier S, Rabzel M, Glorieux FH. Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics*, 111: 601-3, 2003.
74. Cabral de Menezes Filho H, Rodrigues JM, Radonsky V, Della Manna T, Kuperman H, Steinmetz L, Dichtchekian V, Damiani D, Setian N. Decrease of serum alkaline phosphatase after three cycles of pamidronate disodium in children with severe osteogenesis imperfecta. *Horm Res;68 Suppl 5*: 207-8, 2007.

75. Sumník Z, Land C, Rieger-Wettengl G, Körber F, Stabrey A, Schoenau E. Effect of pamidronate treatment on vertebral deformity in children with primary osteoporosis: A pilot study using radiographic morphometry. *HormRes*, 61:137-42, 2004.
76. Lethaby C, Wiernikowski J, Sala A, Naronha M, Webber C, Barr RD. Bisphosphonate therapy for reduced bone mineral density during treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence: A report of preliminary experience. *J Pediatr Hematol Oncol*, 29: 613-6, 2007.
77. Douglas DL, Duckworth T, Russell RG, Kanis JA, Preston CJ, Preston FE, et al. Effect of dichloromethylene diphosphonate in Paget's disease of bone and in hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism or malignant disease. *Lancet*, 17;1: 1043-7, 1980.
78. Fox L, Sadowsky J, Pringle KP, Kidd A, Murdoch J, Cole DE, et al. Neonatal hyperparathyroidism and pamidronate therapy in an extremely premature infant. *Pediatrics*, 120: 1350-4, 2007.
79. Vakili R, Hiradfar M, Zabolinejad N, Badiei Z. Tumor induced hypercalcemia in a patient with mediastinal synovial sarcoma. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 20: 841-5, 2007.
80. Singer FR, Ritch PS, Lad TE, Ringenberg QS, Schiller JH, Recker RR, et al. Treatment of hypercalcemia of malignancy with intravenous etidronate: A controlled, multicenter study. *Arch Intern Med*, 151: 471-6, 1991.
81. Picosos MK, Lavis VR, Orlander PR. Milk-alkali syndrome is a major cause of hypercalcaemia among non-end-stage renal disease (non-ESRD) in patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 63: 566-76, 2005.
82. Cagle AP, Waguespack SG, Buckingham BA, Shankar RR, Dimeglio LA. Severe infantile hypercalcemia associated with Williams syndrome successfully treated with intravenously administered pamidronate. *Pediatrics*, 114: 1091-5, 2004.
83. Bereket A, Erdogan T. Oral bisphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant. *Pediatrics*, 111: 899-901, 2003.
84. Orbak Z, Doneray H, Keskin F, Turgut A, Alp H, Karakelleoglu C. Vitamin D intoxication and therapy with alendronate (case report and review of literature). *Eur J Pediatr*, 165: 583-4, 2006.
85. Atabek ME, Pirgon O, Sert A. Oral alendronate therapy for severe vitamin D intoxication of the infant with nephrocalcinosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 19: 169-72, 2006.

86. Gurkan F, Davutoglu M, Bosnak M, Ece A, Dikici B, Bilici M, Haspolat K. Pamidronate treatment in acute vitamin D intoxication. *J Endocrinol Invest*, 27: 680-2, 2004.
87. Ezgu FS, Buyan N, Gündüz M, Tümer L, Okur I, Hasanoglu A. Vitamin D intoxication and hypercalcaemia in an infant treated with pamidronate infusions. *Eur J Pediatr*, 163: 163-5, 2004.
88. Smith R, Russell RGG, Bishop M. Diphosphonates and Paget's disease of bone. *Lancet*, 1: 945-7, 1971.
89. Altman RD, Johnston CC, Khari MRA, Wellman H, Serafini AN, Sankey RR. Influence of disodiumetidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis ossificans). *N Engl J Med*, 289: 1379-84, 1973.
90. Demir E, Bereket A, Ozkan B, Topçu M. Effect of alendronate treatment on the clinical picture and bone turnover markers in chronic idiopathic hyperphosphatasia. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 13: 217-21, 2000.
91. Finerman GAM, Stover SL. Heterotopic ossification following hip replacement or spinal cord injury. Two clinical studies with EHDP. *Metab Bone Dis Rel Res*, 3: 337-42, 1981.
92. Watanabe Y, Ohshima H, Mizuno K, Sekiguchi C, Fukunaga M, Kohri K, et al. Intravenous pamidronate prevents femoral bone loss and renal stone formation during 90-day bed rest. *J Bone Miner Res*, 19: 1771-8, 2004
93. Göcmen A, Toppare MF, Kiper N, Büyükpamukcu N. Treatment of pulmonary alveolar microlithiasis with a diphosphonate—preliminary results of a case. *Respiration*, 59: 250-2, 1992.
94. Negri AL. Vascular calcifications in chronic kidney disease: are there new treatments? *Curr Vasc Pharmacol*, 3: 181-4, 2005.
95. McQuade M, Houghton K. Use of bisphosphonates in a case of Perthes disease. *Orthop Nurs*, 24: 393-8, 2005.
96. Reitsma PH, Bijvoet OLM, Verlinden-Ooms H, Van der Wee-Pals LJA. Kinetic studies of bone and mineral metabolism during treatment with (3-amino-1-hydroxy-propylidene)-1,1-bisphosphonate (APD) in rats. *Calcif Tissue Int*, 32: 145-57, 1980.
97. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal

- osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 79: 1693–700, 1994.
98. Munns CF, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res*, 19: 1779-86, 2004.
 99. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol*, 17: 897-907, 2006.
 100. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med*, 349: 457-63, 2003.
 101. Fujita Y, Konoo T, Maki K. Short-term etidronate treatment prevents glucocorticoid-induced bone debility of the mandible in growing rats. *Orthod Craniofac Res*, 11: 187–195, 2008.
 102. Castillo H, Samson-Fang L. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPD systematic review. *Dev Med Child Neurol*, 51: 17–29, 2009.
 103. Bachrach L, Ward L. Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 94: 400–409, 2009.
 104. Shaw NJ. Management of osteoporosis in children. *Eur J Endocrinol*, 159 Suppl 1: 33–39, 2008.
 105. Turan S, Bereket A. Bifosfonatlar ve pediatrik kemik hastalıklarında kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*, 4: 101-106, 2008
 106. Grier RL 4th, Wise GE. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. *J Dent Res*, 77: 8–15, 1997.
 107. Marks SC Jr, Gorski JP, Wise GE. The mechanisms and mediators of tooth eruption-models for developmental biologists. *Int J Dev Biol*, 39: 223–230, 1995.
 108. El Nesr NM, Avery JK. Tooth eruption and shedding. In: Avery JK (ed) *Oral development and histology*. Thieme, 123–140, New York, 2002.
 109. Wise G, King G. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res*, 87: 414–434, 2008.
 110. Irie K, Ozawa H. Relationships between tooth eruption, occlusion and alveolar bone resorption: cytological and cytochemical studies of bone resorption on rat incisor alveolar bone facing the enamel. *Arch Histol Cytol*, 53: 497–509, 1990.

111. Wise GE, Fan W. Changes in the tartrate-resistant acid phosphatase cell population in dental follicles and bony crypts of rat molars during tooth eruption. *J Dent Res*, 68: 150–156, 1989.
112. Marks SC Jr. Pathogenesis of osteopetrosis in the ia rat: reduced bone resorption due to reduced osteoclast function. *Am J Anat*, 138: 165–189, 1973.
113. Cotton WR, Gaines JF. Unerupted dentition secondary to congenital osteopetrosis in the Osborne-Mendel rat. *Proc Soc Exp Biol Med*, 146: 554–561, 1974.
114. Seifert MF, Popoff SN, Marks SC Jr. Skeletal biology in the toothless (osteopetrotic) rat. *Am J Anat*, 183: 158–165, 1988.
115. Hiraga T, Ninomiya T, Hosoya A, Nakamura H. Administration of the bisphosphonate zoledronic acid during tooth development inhibits tooth eruption and formation and induces dental abnormalities in rats. *Calcif Tissue Int*, 86: 502–510, 2010.
116. Bradaschia-Correa V, Massa L, Arana-Chavez V. Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young growing rats. *Cell Tissue Res*, 330: 475–485, 2007.
117. Tiwana P, Kushner G. Management of impacted teeth in children. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 17: 365–373, 2005.
118. Kawata T, Tokimasa C, Nowroozi N, Fujita T, Kaku M, Kawasoko S, Sugiyama H, Ozawa S, Zernik J, Tanne K. Lack of the bone remodeling in osteopetrotic (op/op) mice associated with microdontia. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 19: 113–117, 1999.
119. Younai F, Eisenbud L, Sciubba J. Osteopetrosis: a case report including gross and microscopic findings in the mandible at autopsy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 65:214–221, 1988.
120. Sundquist KT, Marks SC Jr. Bafilomycin A1 inhibits bone resorption and tooth eruption in vivo. *J Bone Miner Res*, 9: 1575–82, 1994.
121. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Le Merrer M. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci*, 116: 195–198, 2008.
122. Kostenuik P. Inhibition of bone resorption by OPG or alendronate significantly reduced bone growth, molar eruption and tooth root development in neonatal rats. *Bone* 45:50, 2009.

123. Alatli I, Li J, Hammarstrom L. Ultimate tensile strength of PDL of molars in rats after 1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate injections. *J Dent*, 25: 313-319, 1997.
124. Wesselink PR, Beertsen W. The influence of 1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate (HEBP) on dental root resorption in the mouse. *Calcif Tissue Int*, 45: 104-110, 1989.
125. Wesselink PR, Beertsen W. Ankylosis of Mouse molar after systemic administration of 1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate (HEBP). *J Clin Periodontol*, 21: 465-471, 1994.
126. Fouda N., Caracatsanis M., Kut I.A., Hammarstrom L. Mineralization disturbances of developing rat molar induced by mono-and bisphosphonates. *J Biol Buccale* 19: 106-115, 1991.
127. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem*, 237: 1555-1562, 1962.
128. Lin F, Fan W, Wise GE. Granule proteins of the dental follicle and stellate reticulum inhibit tooth eruption and eyelid opening in postnatal rats. *Arch Oral Biol*, 37: 841-7, 1992.
129. Kimura E, Nishioka T, Hasegawa K, Mak K. Effect of bisphosphonate on the mandible of rats in the growing phase with steroid-induced osteoporosis. *Oral Diseases*, 13: 544-549, 2007.
130. Antoniadis K, Karakasis D, Kapetanios G, Lasaridis N, Tzarou V. Chronic idiopathic hyperphosphatasemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 76: 200-204, 1993.
131. Berraquero R, Palacios J, Gamallo C, De la Rosa P, Rodriguez JI. Prenatal growth of the human mandibular condylar cartilage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 108: 184-200, 1995.
132. Ishii M, Suda N, Tengan T, Suzuki S, Kuroda T. Immunohistochemical findings type I and type II collagen in prenatal mouse mandibular cartilage compared with the tibial anlage. *Arch Oral Biol*, 43: 545-550, 1998.
133. Kimura M, Miyazawa K, Tabuchi M, Maeda H, Kameyama Y, Goto S. Bisphosphonate treatment increases the size of the mandibular condyle and normalizes growth of the mandibular ramus in osteoprotegerin-deficient mice. *Calcif Tissue Int*, 82: 137-147, 2008.
134. Kim MS, Jung SY, Kang JH, Kim HJ, Ko HM, Jung JY, Koh JT, Kim

- WJ, Kim SM, Lee EJ, Kim SH. Effects of bisphosphonate on the endochondral bone formation of the mandibular condyle. *Anat Histol Embryol*, 38: 321-6, 2009.
135. Evans KD, Lau ST, Oberbauer AM, Martin RB. Alendronate affects long bone length and growth plate morphology in the oim mouse model for osteogenesis Imperfecta. *Bone*, 32: 268-74, 2003.
 136. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*, 83: 1032-1045, 2008.
 137. Russell RG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, Kavanagh KL, Triffitt JT, Lundy MW, Phipps RJ, Barnett BL, Coxon FP, Rogers MJ, Watts NB, Ebetino FH. Bisphosphonates: An update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci*, 1117: 209-257, 2007.
 138. Ghoneima AA, Allam ES, Zunt SL, Windsor LJ. Bisphosphonates treatment and orthodontic considerations. *Orthod Craniofac Res*, 13:1-10, 2010.
 139. Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinsch L et al. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head Face Med*, 6:11, 2010.
 140. Patel V, McLeod Niall M.H., Rogers S.N., Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: A literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *Brit J Oral and Maxillofac Surg*, 2010 (doi: 10.1016).
 141. Chahine C., Cheung M, Head T, Schwartz S, Glorieux F, Rauch F. Tooth extraction socket healing in pediatric patients treated with intravenous pamidronate. *J Pediatr*, 153: 719-720, 2008.
 142. Malmgren B, Astrom E, Soderhall S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med*, 37: 196-200, 2008.
 143. Schwartz S, Joseph C, Iera D, Vu D. Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: A case series. *J Can Dent Assoc* 74:537-542, 2008.
 144. Brown JJ, Ramalingam L, Zacharin MR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Does it occur in children? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 68(6): 863-7, 2008.

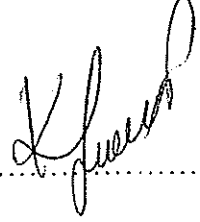
ÖZGEÇMİŞ

İbrahim Tuncer, 24.09.1979 yılında İzmir’de doğmuştur. İlköğrenimini Atatürk İlkokulu’nda, ortaokul ve liseyi ise Denizli Anadolu Lisesi’nde tamamlamıştır. 1997 yılında girmiş olduğu Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nden 2003 yılında mezun olmuştur. 2005 yılında Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı’nda master eğitime başlamış ve 2007 yılında mezun olmuştur. 2007 yılında başladığı doktora eğitime halen devam etmektedir.

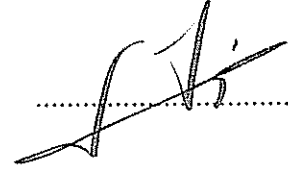
Doktora öğrencisi Dt. İbrahim Tuncer'in çalışması jüriniz tarafından Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı doktora tezi olarak uygun görülmüştür.

İMZA

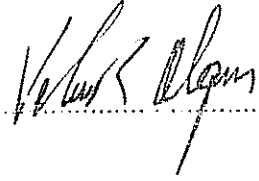
Başkan : Prof. Dr. Kemal ŞENÇİFT
Üniversite : Yeditepe Üniversitesi



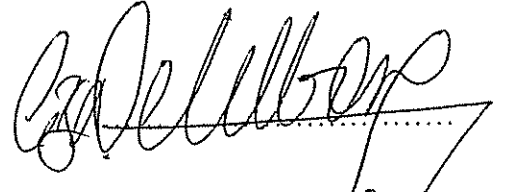
Üye : Prof. Dr. Kamil GÖKER
Üniversite : Marmara Üniversitesi



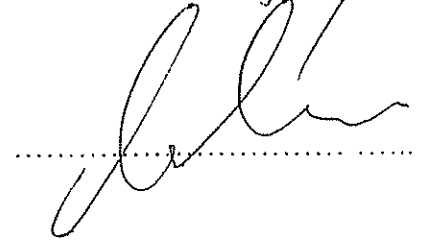
Üye : Doç. Dr. Vakur OLGAC
Üniversite : İstanbul Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Çağrı DELİLBAŞI
Üniversite : Yeditepe Üniversitesi



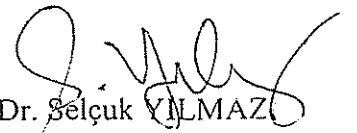
Üye : Yrd. Doç. Dr. Ahmet ARSLAN
Üniversite : Yeditepe Üniversitesi



ONAY

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun
sayılı kararı ile onaylanmıştır.

tarikh ve37-2.....



Prof. Dr. Selçuk YILMAZ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü