



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

BİFOSFONATLARIN İNDÜKLEDİĞİ ÇENE
OSTEONEKROZLARINDA PARATİROİD
HORMON ETKİNLİĞİNİN DENEYSEL HAYVAN
MODELİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Ezher Hamza DAYISOYLU

DOKTORA TEZİ

Doç. Dr. Figen ÇİZMECİ ŞENEL

TRABZON - 2012

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağılı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

31/08/2012

Ezher Hamza DAYISOYLU

İthaf

Bu doktora tezimi, hayatıma yön veren sarsılmaz prensipleriyle çocuklarına “insan olmayı öğreten” Annem’e ve Babam’a ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimime başladığım günden itibaren engin bilgi ve deneyimleriyle sürekli yanımda olan Anabilim Dalı başkanım ve danışmanım Sayın Doç. Dr. Figen ÇİZMECİ ŞENEL'e,

Çalışmamın olgunlaşması ve gerçekleşmesi sürecinde kıymetli destekleri bulunan Farmakoloji A.D öğretim üyelerinden Doç. Dr. Mine KADIOĞLU DUMAN'a ve Patoloji A.D öğretim üyelerinden Doç. Dr. Şafak ERSÖZ'e,

Çalışmanın deneysel aşamalarında içten yardımseverlikleri ile güvenilir çalışma ortamımızı temin eden başta Veteriner Hekim Sait AL olmak üzere KTÜ Deney Hayvanları Cerrahi Araştırma Merkezinin değerli personeline,

Doktora öğrenimim boyunca gösterdikleri anlayış ve destekle varlıklarını hep hissettiğim Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına,

Çalışmamın deney aşaması dâhil olmak üzere doktora eğitimim süresince maddi manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim ağabeylerim Dr. Cem ÜNGÖR, Dr. Emre TOSUN ve kardeşim Dt. Fatih TAŞKESEN'e,

Rahmetli dedem Sıtkı DAYI başta olmak üzere Uygur GERÇEK'e, Okan ALTUNDOĞAN'a ve Naim DAYI'ya ,

Kazanabildiğim tüm güzelliklerin cevheri olan, varlıkları ile hayatımı aydınlatan annem Ferda DAYISOYLU ve babam Mustafa Süleyman DAYISOYLU' na,

Teşekkür Ederim

Arş. Grv. Ezher Hamza DAYISOYLU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İç kapak sayfası	
KABUL ve ONAY	
BEYAN	
İTHAF	
TEŞEKKÜR	
SİMGELER, KISALTMALAR VE FORMÜLLER DİZİNİ	vi
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Kemik Dokusu	8
4.2. Kemik Matriksi	9
4.2.1. Organik Matriks	9
4.2.2. İnorganik Matriks	9
4.3. Kemik Dokusu Tipleri	10
4.3.1. Primer Kemik Doku	10
4.3.2. Sekonder Kemik Doku	10
4.3.2.1. Kortikal Kemik	10
4.3.2.2. Spongioz Kemik	11
4.4. Kemik Hücreleri	11
4.4.1. Osteoprogenitör Hücreler	11

4.4.2. Osteoblastlar	11
4.4.3. Osteoklastlar	12
4.4.4. Osteositler	13
4.5. Kemik Zarları	14
4.6. Kemik Turnoveri	14
4.6.1. Kemik İyileşmesi	15
4.6.1.1. Enflamasyon Evresi	16
4.6.1.2. Onarım Evresi	16
4.6.1.3. Yeniden Şekillenme Evresi	16
4.7. Bifosfonatlar	16
4.7.1. Etki Mekanizmaları	17
4.7.2. Farmakolojik Özellikleri	19
4.7.2.1. Farmakokinetik Özellikler	19
4.7.2.2. Farmakodinamik Özellikler	20
4.7.3. Kullanım Alanları	21
4.7.4. Zoledronat	21
4.7.5. Endikasyon Kontrendikasyon ve Uyarılar	22
4.8. Bifosfonata Bağlı Yan Etkiler	23
4.8.1. Bifosfonata Bağlı Çene Kemiği Nekrozu	24
4.8.1.1. BRONJ Evreleri ve Klinik Bulgular	28
4.8.1.2. Radyolojik Bulgular	29
4.8.1.3. Hematolojik Bulgular	31
4.8.1.4. BRONJ Tedavi Seçenekleri	32

4.9. Paratiroid Hormon	36
4.9.1. Genel Bilgi	36
4.9.2. Kullanım Alanları	37
4.9.3. (1-34) Paratiroid Hormon	38
4.9.3.1. Etki Mekanizması	38
4.9.3.2. Farmakokinetik Özellikler	40
4.9.3.3. Farmakodinamik Özellikler	40
4.9.3.4. Endikasyon Kontrendikasyon ve Uyarılar	41
4.9.4. BRONJ Tedavisinde PTH	41
5. GEREÇ VE YÖNTEM	43
5.1. Deney Hayvanları	43
5.2. Çalışma Grupları	43
5.3. İlaç Uygulamaları ve Cerrahi Prosedür	44
5.4. Histopatolojik Değerlendirme	48
5.5. İstatistiksel Analiz	48
6. BULGULAR	50
6.1. Osteoblast Bulguları	50
6.2. Osteoklast Bulguları	52
6.3. Fibroblast Bulguları	55
6.4. Vasküler Bulgular	56
6.5. Osteonekroz Bulguları	57
6.6. Enflamasyon Bulguları	59

7. TARTIşMA	63
8. SONUÇLAR	79
9. KAYNAKLAR	80
10. ETİK KURUL ONAYI	114
11. ÖZGEÇMİş	115

KISALTMALAR, SİMGELER VE FORMÜLLER

Kısaltmalar

AAOMS	Amerikan Oral Maksillofasiyal Cerrahi Derneği
BMP	Bone Morfojenik Protein
BP	Bifosfonat
BRONJ	Bifosfonata Bağlı Çene Kemigi Nekrozu
CSF1R	Koloni Stimüle Edici Faktör-1
CT	Bilgisayarlı Tomografi
CTX	C- Terminal Telopektit
FDA	Food and Drug Administration
FPPS	Farnesil Pirofosfat Sentetaz
HA	Hidroksiapatit Kristalleri
IL-1	Interlökin-1
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OPG	Osteoprotegerin
OSF	Osteoklast Stimulan Faktör
PPi	İnorganik Pirofosfat
PTH	Paratiroid Hormon
RANK	Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör κ B
RANKL	Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör κ B Ligandı
SPSS	Statistical Package for Social Science
TGF	Transforming Growth Faktör
ZA	Zoledronat

Formüller

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Kalsiyum Hidroksiapatit
$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}_2$	Zoledronat

1. ÖZET

Bifosfonatların İndüklediği Çene Osteonekrozlarında Paratiroid Hormon Etkinliğinin Deneysel Hayvan Modeliyle Değerlendirilmesi

Bifosfonat kullanımı ile ilişkili olarak çene kemiklerinde görülen osteonekroz (BRONJ), günümüzde oral ve maksillofasiyal cerrahide yoğun bir çalışma alanı bulan ve tedavisi oldukça zor ve karmaşık patolojilerden biridir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda BRONJ tedavisi ile ilgili birçok yöntem denenmiş ancak tamamen güvenli bir protokol oluşturulamamıştır.

Bu çalışmada bifosfonat uygulamasını takiben gerçekleştirilen diş çekimi işlemi sonrasında adjuvan olarak uygulanan paratiroid hormonun BRONJ tedavisi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Araştırmada deney hayvanı olarak Spraque-Dawley türü 36 adet dişi sıçan kullanılmıştır. Deney hayvanları 4 gruba ayrılarak 1. gruba 0.1mg/kg serum fizyolojik (SF) ve 2. gruba 0.1mg/kg zoledronat (ZA) 8 hafta boyunca haftada 3 kez intraperitoneal (i.p.) olarak uygulanmış ve bu sürenin sonunda hayvanlar sakrifiye edilmiştir. 3. grupta 0.1mg/kg ZA 8 hafta boyunca haftada 3 kez i.p. yolla uygulandıktan sonra mandibula sağ birinci molar diş çekimi gerçekleştirilmiş ve hayvanlar 8 hafta daha yaşatılarak bu sürenin sonunda sakrifiye edilmiştir. 4. grupta ise 0.1mg/kg ZA 8 hafta boyunca haftada 3 kez i.p. yolla uygulandıktan sonra mandibula sağ birinci molar dişlerin çekimi gerçekleştirilmiştir. Diş çekimini takip eden 8 hafta boyunca ratlara paratiroid hormon (PTH) analogu 30µg/kg/gün subkütan olarak enjekte edilmiş ve bu sürenin sonunda hayvanlar sakrifiye edilmiştir.

Elde edilen hemimandibulalar histolojik ve histomorfometrik olarak incelenmiştir. Buna göre diş çekimi yapılan gruplarda BRONJ oranı çekim yapılmayan gruplara oranla daha yüksek olarak tespit edilmiştir ($p<0.01$). Ayrıca PTH uygulanan gruptaki

enflamasyon sıklığı ve şiddeti ile BRONJ oranı PTH uygulanmayan gruba oranla daha düşük olarak tespit edilmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak kronik bifosfonat uygulamasını takiben gerçekleştirilen diş çekimi işleminin BRONJ gelişimini tetiklediği, adjuvan olarak uygulanan PTH'nın oluşan bu lezyonların tedavisinde olumlu etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Öte yandan bu tedavinin klinik uygulamalar öncesinde daha geniş deney grupları içeren hayvan ve klinik çalışmalar ile doz ve süre açısından değerlendirilmesi gerekli görülmüştür.

Anahtar sözcükler: Bifosfonata bağlı çene kemiği nekrozu, enflamasyon, kemik turnoveri, Paratiroid hormon, travma

2. SUMMARY

Evaluation of the Parathyroid Hormone Efficacy on Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws in Experimental Animal Model

The treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) is a difficult and complex pathology in oral and maxillofacial surgery. Recently, studies have been attempted various methods for the treatment of BRONJ, but has not been developed a fully secured protocol.

In this study, it is aimed to investigate the effect of adjuvant parathyroid hormone on BRONJ after administration of the bisphosphonate that followed by the tooth extraction process.

In this study, 36 Sprague-Dawley female rats were divided into four experimental groups. In group 1, 0.1mg/kg sterile saline (SF) and in group 2, 0.1mg/kg zoledronate (ZA), during a-8-week period for 3-times in a week was intraperitoneally (i.p.) injected and at the end of this period animals were sacrificed. In group 3, 0.1mg/kg ZA, during a-8-week period for 3-times in a week was injected i.p., afterwards right first molar teeth were extracted and allowed 8 weeks for recovery, then the animals were sacrificed at the end of this period. In group 4, 0.1mg/kg ZA, during a-8-week period for 3-times in a week was injected i.p., afterwards right first molar teeth were extracted and 30µg/kg/day Parathyroid hormone (PTH) analogue was injected subcutaneously. At the end of this period animals were sacrificed.

The hemimandibles revealed for histologic and histomorphometric examination. Accordingly, the BRONJ ratio in tooth extraction groups was found to be significantly higher than the groups without tooth extraction ($p<0.01$). In addition, the incidence and the severity of the inflammation and BRONJ values in PTH applied group has been found to be lower than the group without PTH application, however this difference was not statistically significant.

In conclusion, chronic bisphosphonate uptake that followed by tooth extraction have been identified to induce BRONJ development, on the other hand adjuvant PTH therapy has positive influences in the treatment of these lesions. However, before using this treatment in clinical application, more long term studies are required with larger dose and durations in experimental groups.

Key words: Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws, inflammation, bone turnover, Parathyroid hormone, trauma

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Bifosfonatlar, metabolize olmayan pirofosfat analoglarıdır. Metabolize olmadıkları için kemik içerisinde çok uzun süre yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Aktif kemik remodelinginin olduğu bölgelerde osteoklast gelişimini ve aktivitesini inhibe ederler, böylece mineralizasyonu etkilemeden kemik rezorpsiyonunu azaltırlar. Osteoklastların bu şekilde inhibe olması kemik turnoverini çeşitli oranlarda etkileyerek azaltır. Bifosfonatlar, Multiple myeloma, Paget hastalığı, osteoporöz ve malignite hiperkalsemisi gibi birçok tabloda kemik üzerine olan bu etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılırlar. Bununla birlikte son yıllarda bifosfonat kullanımı ile çenelerde osteonekroz görülmesi arasında bir ilişki rapor edilmiştir. Bu durum ilk başlarda ender görülen bir durum olarak düşünülmüş, ancak kısa zaman sonra bu tür vakaların rapor edilmesinde bir artış görülmüştür. Bu hastalarda osteonekroz, çeneler haricindeki başka hiçbir iskeletsel bölgede görülmemektedir ve henüz bu nadir ama ciddi komplikasyonun başarısı kesinleşmiş bir tedavisi de bulunmamaktadır.

Paratiroid hormon tiroid bezinin arkasında bulunan ve 4 küçük bezden oluşan paratiroid bezinden salgılanır. 84 amino asitten oluşan polipeptid bir yapıya sahiptir. Kalsiyum ve fosfatın bağırsaklardan reabsorbsiyonunu, böbreklerden atılmalarını ve ekstrasellüler sıvı ile kemikler arasındaki değişimlerini düzenleyerek bu iyonların ekstreasellüler sıvıdaki düzeylerini kontrol eden güçlü bir hormondur. Osteoklast sayısını arttırarak metabolik aktivitenin hızlanmasını sağlamanın paratiroid hormonun başlıca görevlerinden olduğu tespit edilmiştir.

Vücuttaki fonksiyonel etkilerinin yanı sıra, kemik apozisyonu üzerine olumlu etkisi ve trabeküler kemik kütlesini arttırması nedeniyle paratiroid hormonun kemik metabolizması ile ilgili problemlerde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Teriparatid insan paratiroid hormonundaki 84 amino asitlik zincirin ilk 34 amino asidini içeren rekombinant insan paratiroid hormon analogudur. Rekombinant DNA teknolojisi ile modifiye edilmiş bir Escherichia coli suşu kullanılarak üretilmiştir ve 2002’de Food and Administration (FDA) tarafından osteoporöz tedavisinde ikinci aşama ajan olarak kullanımı onaylanmıştır.

Son yıllarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, paratiroid hormonun bifosfonatlar, östrojen ve kalsitonin gibi anti-rezorptif ajanların neden olduğu kemik formasyonundaki inhibisyonu kompanse ederek, kemik kütlesinin onarımına katkı sağladığı tespit edilmiştir. Paratiroid hormon kalsiyumun kemikten uzaklaşmasında katabolik olarak değerlendirilmekle birlikte aralıklı dozlarla uygulanan düşük doz Teriparatidin kemik formasyonunu hızlandırdığı ve kemik kütlesinde iyileşmiş mikroyapı ile birlikte hızlı artış sağladığı bildirilmiştir. Teriparatid osteoporöz hastalarında osteoklast aktivitesini hızlandırmadan kemiğin mekanik direncini arttırmakta ve vertebra- vertebra dışı kemik fraktür riskini düşürmektedir. Kemik üzerindeki anabolik etkileri göz önüne alındığında teriparatidin BRONJ tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir. Teorilere göre bifosfonatla doyurulmuş ve inaktif durumdaki osteoklastlar yerine Paratiroid hormon ile aktive edilen kemik iliği kökenli osteoklast prekürsör hücreleri aracılığıyla kemik turnoverinin devamlılığının sağlanması mümkün olabilir.

Çalışmamızın amacı; bifosfonata bağlı çene kemiği nekrozlarından korunulması ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde Paratiroid hormonun rolü olup olmadığı ve Paratiroid hormonun osteoblastik kemik formasyonuna etkilerini tespit etmektir. Ayrıca literatürde BRONJ tespiti, önlenmesi ve tedavisinde diş çekiminin etkisinin kıyaslandığı yeterli sayıda kontrollü hayvan çalışmaları mevcut değildir. Bu nedenle bifosfonat kullanımı durumunda patofizyolojide rol oynadığı düşünülen diş çekimi sonrası osteonekroz gelişimi takip edilerek, Paratiroid hormon uygulamasının bifosfonat nekrozlarının engellenmesi ve tedavisinde etkinliği histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirilecektir

Klinikte son yıllarda yaygın olarak kullanılan bifosfonat grubu ilaçlara bağlı maksilla ve mandibulada gözlenen osteonekroza yol açan mekanizmaların aydınlatılması ve bu problemle karşılaşan ya da karşılaşma ihtimali olan hastaların tedavisinin daha başarılı bir düzeyde sağlanabilmesi amaçlanmaktadır.

Böylece tedavinin başarısızlığına bağı olarak ortaya çıkabilecek bireysel, toplumsal ve ekonomik maliyetlerin azaltılması ile literatüre katkı sağlanması hedeflenmektedir.

Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu ve KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kemik Dokusu

Kemik dokusu, bağ dokusu kökenli olup iskelet sisteminin en önemli yapıtaşını oluşturur. Destek fonksiyonu ile vücudun normal pozisyonunu sağlar, hareket sistemine dayanıklılık kazandırır ve kafatası ve toraks boşluklarında yer alan yaşamsal organlar için bir koruyucu görevi görür. Yaralanma, endokrinolojik ve nutrisyonel etkilenelele karşı metabolik değışiklikler şeklinde cevap verir (1,2). Kemik dokusunun üç önemli fonksiyonu vardır:

1. Mekanik fonksiyon; İskelet kaslarının tendonlarına yapışma yeri sağlaması ve bu kasların kontraksiyonu ile oluşan kuvvetlerin vücut hareketlerine yönlendirilmesi
2. Koruyucu fonksiyon; Kranium ve toraks boşluğundaki iç organların ve diğer yumuşak dokuların korunması ve kemik iliğini barındırarak kan elemanlarının oluşumuna olanak sağlanması.
3. Metabolik fonksiyon; Kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların depolanması ve bu iyonların vücut sıvılarındaki homeostazının sağlanması.

Kemik dokunun oluşturduğu iskelet sistemi vücut kalsiyumunun %99'unu, fosforunun %88'ini, magnezyumunun %50'sini içereerek kalsiyum, fosfor ve magnezyum için bir depo görevi üstlenir. Ayrıca hematopoetik dokuların kaynağı olarak görev görmektedir. Bütün bu özellikleri ile büyümeyi sağlayan en önemli dokudur (3,4).

Kemik morfolojik olarak 'non-lameller', kortikal ve spongioz olarak üçe ayrılır. Non-lameller kemik embriyonik dönemde, kırık iyileşmesinde ve hiperparatiroidizm tablosunda görülür.

Kortikal kemik, sert, kompakt veya lameller kemik olarak da bilinir. Uzun kemiklerin gövde kısmını ve tüm kemiklerin dış yüzeylerini oluşturur. Lameller bir yapıya sahip olup Haversian ve Volkman kanal sistemlerinin etrafında paralel yerleşim gösterir. Bu kanal sistemi kemiğin vasküler desteğini sağlayarak hücreler arası bağlantıyı kurar.

Süngerimsi kemik olarak da bilinen spongioz kemik kısa ve uzun kemiklerin büyümekte olan uç kısımları ile geçiş bölgelerinde ve ayrıca yassı kemiklerin iç kısımlarında yer alır. Kortikal kemik içindeki alanda süngerimsi trabeküler bir görüntü oluşturur. Bu trabeküler yapı kemik iliği içerir ve besin maddelerinin taşınması ve sağlamlık konusunda kompakt kemiği destekler (5).

4.2. Kemik Matriksi

Kemik %65-70 oranında inorganik , %30-35 oranında ise organik matriks olmak üzere iki ana bileşenden meydana gelmiştir. Erişkin memelilerde, organik bileşenlerin %95'i kollojendir. Kalanı ise hücreler ve sudan oluşur (6,7).

4.2.1. Organik Matriks

Kemiğin organik matriksinin %90-96'sı kollojenden, %4-10'u ise kollojen olmayan protein yapıdan (esas madde) ibarettir. Bağ dokusunun temel bileşeni olan kollojen dokular arasında yapısal farklılıklar gösterir. Organik kemik matriksinin temel yapısal bileşeni Tip 1 ve daha az miktarda Tip 5 kollojendir. Kemik kollojeni derideki kollojene benzemekle birlikte daha yoğun, daha az çözünür ve mekanik olarak daha dirençli bir yapıya sahiptir. Bu dirençli lifli yapı inorganik matriksin oluşabilmesi için gerekli çerçeveyi oluşturur (7).

4.2.2. İnorganik Matriks

Kemiğin inorganik matriksinin en önemli bileşeni $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ şeklinde dizilen, 20-80nm uzunluğundaki hidroksiapatit (HA) kristalleridir. Kemiğin sertlik ve dayanıklılığını sağlayan inorganik matriks, kemik kuru ağırlığının %50'isini oluşturmakla birlikte kemik hacminin ancak %25'lik kısmını doldurmaktadır (1,8). HA kristalleri kollojen lif segmentlerine yakın bir bağlantı içindedir. Kemik dokusu bu sayede yüksek gerilme ve sıkışma direncine sahip dayanıklı bir hale gelir (1,9).

4.3. Kemik Dokusu Tipleri

Kemik dokusu kollojen liflerinin doku içindeki dağılımı ve organizasyonuna göre primer ve sekonder kemik olmak üzere iki tiptir (10).

4.3.1. Primer Kemik Doku

Organik matriksin düzensiz olduğu embriyonel süreçte gözlenen, ilk oluşan kemik dokusudur. Birim alana düşen hücre sayısı yüksek olup, zamanla sekonder lamelli kemiğe dönüşür. Esas olarak embriyonel dönemde görülmekle birlikte erişkinlerin kafatası yassı kemikleri ve dişlerin alveol soketlerinde de rastlanılmaktadır (11).

4.3.2. Sekonder Kemik Doku

Gelişim süresince primer kemiğin yerini, 3-7µ kalınlığındaki lamellerden oluşan sekonder kemik alır. Sekonder kemik makroskopik olarak spongioz ve kortikal kemik olmak üzere iki tip düzenlenme gösterir (10).

4.3.2.1. Kortikal Kemik

Kortikal kemik uzun kemiklerin gövde kısmını ve tüm kemiklerin dış kısmını oluşturur. Erişkin insan iskeletinin %80 ini oluşturan bu yapı homojen, sıkı ve kompakt bir görünüme sahiptir. Mikroskopik incelemede ise düzenli yerleşim gösteren kanal ve lamel sistemlerine rastlanır ve uzun eksene paralel seyreden Havers kanalları bulunur. Bu kanallar Volkman besleyici kanalları adı verilen, kemiğin enine yerleşim gösteren yan kanallarla birbirine bağlanmış olup, bu şekilde kemik iliği boşluğu ile periost arasındaki bağlantı sağlanmış olur. Havers sistemi 4-20 kanaldan oluşup kemiğin biyofonksiyonel kuvvetlere cevap vermesini sağlar. Kemik hücreleri bu lameller üzerinde bulunur. Bu hücreler, ince kanalcıklar aracılığıyla hem birbirlerine hem de damar içeren kanallara bağlanırlar. Endosteum ile örtülü her kanal içinde kan damarları, sinirler ve gevşek bağ dokusu bulunur (12,13)

4.3.2.2. Spongioz Kemik

Kemik trabeküllerinin birbirleriyle anastomoz yaparak oluşturduğu süngerimsi bir yapıdır. Kısa ve uzun kemiklerin büyümekte olan uç kısımları ile geçiş bölgelerinde ve ayrıca yassı kemiklerin iç kısımlarında yer alır (5). Trabeküller arasında birbirleriyle bağlantılı irili ufaklı boşluklar ve bu boşluklar içinde kemik iliği vardır, besin maddelerinin taşınması ve sağlamlık konusunda kompakt kemiği destekler. Vücut kemiklerinin hacimsel olarak %20 sini oluşturur ve mekanik etkilere karşı dirençsizdir (14).

4.4. Kemik Hücreleri

4.4.1. Osteoprogenitör Hücreler

Osteoprogenitör hücreler mezenkim hücrelerinden köken alan, iğsi şekilli ve soluk boyanan oval çekirdekli, mitozla bölünüp farklılaşarak osteoblast, osteoklast, kondroblast ve fibroblastlara dönüşebilen hücrelerdir (12,15,16). Kemiği döşeyen hücreler olarak postnatal yaşam boyunca periostun iç tarafında, Haversian kanallarında ve endosteumda kalırlar (17). Büyüme sırasında aktif olan bu hücreler, büyüme tamamlandığında, kemiğin internal reorganizasyonunda, kırık iyileşmesinde ve yaralanma durumunda aktive olurlar (18).

4.4.2. Osteoblastlar

Osteoblastlar, embriyonel yaşamda mezenkim hücrelerinden daha sonraları ise fibroblastlardan farklılaşırlar. Kemik matriksinin organik bileşenlerinin sentezi, kalsifikasyon ve kemik rezorbsiyonu, kalsiyum ve fosfatın depolama ve absorpsiyonu gibi birçok metabolik fonksiyonu vardır (9). Aktif kemik oluşumunun devam ettiği tüm kemik yüzeylerinde, epitelyum hücrelerini andıran şekilde yan yana dizilirler. Matriks sentezinin başlaması ile kübik veya prizmatik şekilli, büyük mononükleer çekirdekli, sık Endoplazmik retikulum ağları içeren bir yapıya erişirler. Golgi apareyleri gelişmiştir ve bol miktarda kollojen ile dolu salgı kesecikleri içerirler (19). Sentez aktivitesinin yoğun olduğu durumlarda yükselen Alkalen fosfataz düzeyi nedeniyle sitoplazmaları bazik iken, aktivite azaldıkça hücre şekli yassılaşır ve bazofilik özellikleri de azalır (1).

Osteoblastlar, kemik proteinlerinin %90'ını oluşturan Tip 1 kollojeni ve büyüme faktörlerini salgılar. Kemik morfojenik protein (BMP), transforme edici büyüme faktörü (TGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), interlökin-1 (IL-1) gibi büyüme faktörlerinin kemiğin yapım ve farklılaşmasını anlamlı derecede hızlandırdığı tespit edilmiştir (20). Osteoblastların komşu osteoblastlar ile temaslarını sağlayan uzantıları vardır ve yeni sentez edilmiş matriks ile sarıldığında 'lakün' adı verilen boşlukta osteosit halini alırlar. Hücre dışı matriks kalsifiye olsa dahi lakün etrafındaki 'osteoit' adı verilen kalsifiye olmamış doku aracılığı ile kalsifiye matriksten ayrılırlar. Bu döngü içinde aktif yaşam ömürleri 1 ila 10 hafta arasında değişmektedir. Ayrıca osteoblastlar, osteoiti parçalayan enzimleri salgılayarak osteoklastın organik matriks ile kontağını sağlarlar (21,22).

4.4.3. Osteoklastlar

Osteoklastlar, kemik iliğindeki monosit ve makrofaj öncül hücrelerinden köken alan, taraksı yapıda fagositik hücrelerdir. Kemik rezorpsiyonundan sorumlu olup, bu bölgelerdeki Howship lakünü adı verilen yüzeyel çıkıntılara yerleşmiş, çapları 20-100µm arasında değişen, 5-50 çekirdekli multinükleer, asidofilik dev hücrelerdir (1,23). Kemik turnoverinin normal seyrinde remodelinge aktif bir şekilde katılırlar. Yüzeylerinde osteoklast-stimule edici faktör (OSF), koloni stimule edici faktör-1 (CSF1R), osteoprotegerin (OPG) ve kalsitonin reseptörleri içerirler (23).

İçerdikleri sayısız lizozom, bu hücrelerin asit fosfataza karşı gösterdiği reaksiyondan sorumludur. Villusa benzer çıkıntılarını kemiğe doğru uzatarak belirgin bir kutuplaşma eğilimi gösterirler. Multinükleer çekirdek yapı daha çok hücrenin düzgün hatlı dış yüzüne doğru uzanırken, proteolitik enzimlerin, Sitrik ve Laktik asit gibi asitlerin salgılandığı kemik yıkımından sorumlu kısımda ise hücre zarı girintili çıkıntılı bir hal alır. Fırçamsı kenar adı verilen bu alanın etrafında organel içermeyen şeffaf bir bölge bulunmaktadır ve bu şeffaf bölge aktin filamanlar (mikrofilamanlar) açısından zengindir. Burası osteoklastın kemik yüzeyine tutunduğu yerdir ve rezorpsiyon için mikro çerçeve oluşturur. Histolojik olarak kemik rezorpsiyonu osteoklastlara hemen bitişik olan bu kemik çerçevede gerçekleşir. Rezorpsiyon mekanizmasında; osteoklastlar villusa benzer çıkıntılarını kemiğe doğru uzatırlar. Bu villuslardan iki tip madde salgılanır; osteoklast lizozomlarından serbestlenen proteolitik

enzimler ve Sitrik asit ile Laktik asidin de içinde bulunduğu ve mitokondri ve çeşitli salgı bezlerinden serbestlenen asitler. Enzimler kemiğin organik matriksini sindirir ya da eritirler. Asitler kemik tuzlarını eritirler ve aynı zamanda osteoklastlar küçük kemik matriks ve kristal parçalarını fagosite ederek oluşan ürünleri kana verirler. Böylece sırasıyla inorganik matriksin amorf kısmı, kristalize HA ve organik matriks ortamdan uzaklaştırılır (1,9,24).

Osteoklastların etkileri Bifosfonatlar (BP), Kalsitonin ve Östrojen hormonunun etkisiyle inhibe olurken Paratiroid hormon (PTH) ve D vitamini ile regüle olur (25,26).

4.4.4. Osteositler

Bölünme yeteneği olmayan olgun osteoblast kökenli hücrelerdir. Matriks lamelleri arasında bulunan lakünler içinde yerleşmişlerdir. Kemik oluşumu sırasında lakünler arasında kalan osteoblastların %10-20 arasındaki bir kısmı organellerinin büyük bir kısmını yitirerek osteosite dönüşürler (27). Bu aşamada hücrenin şekli, hacmi ve dış yapısı da değışime uğrar ve kübik olan hücre şekli dendritik bir hal alır. Her osteosit ortalama 50 dendritik uzantıya sahiptir. Hücre membranı kalsifiye matrikse bakan yüzeyde az organelli, kısa ve incedir. Bununla birlikte vasküler aralığa bakan yüzeyde ise mikrotübül ve mikrofilamentlerden zengin bir yapı mevcuttur (28).

Osteoblast ve osteositler, osteoklastlara komşu yüzeyleri hariç bütün kemik yüzeylerine yayılan bir hücre sistemi ile birbirine bağlıdır. Bütün kemik yapıda osteositten osteosite uzanan kılcal ağlar bulunmaktadır ve buna osteositik membran sistemi adı verilmektedir (29). Osteositik membran ile kemik arasında az miktarda kemik sıvısı bulunur. Araştırmalar osteositik membranın kalsiyum iyonlarını kemik sıvısından ekstrasellüler sıvıya pompalayarak bu sıvıdaki kalsiyum iyon konsantrasyonunun ekstrasellüler sıvıdaki üçte biri düzeyinde kalmasını sağladığını göstermiştir. Böylece kemikten kana kalsiyum geçişı, kalsiyumun vücut sıvılarındaki yoğunluğunun dengelenmesi ve yeniden şekillenme evresi kontrol altına alınarak kemik üzerine gelen fiziksel baskılara karşı kemiği güçlendirmektedir (30,31).

4.5. Kemik Zarları

Kemiğin iç ve dış yüzeyleri, kemiği oluşturan hücreler ve bağ doku kökenli tabakalarla çevrenmiştir. Bu tabakalardan dıştakine periosteum, içtekine ise endosteum adı verilir (32).

Periosteumun dış tabakası kollojen lifler ve fibroblastlardan oluşmuştur. Demetler halinde periosteal Tip 5 kollojen liflerden oluşan sharpey lifleri, organik matriks içine uzanarak periostun kemiğe bağlanmasını sağlar. Hücreden daha zengin olan periosteumun iç tabakası, bölünüp farklılaşarak osteoblastları oluşturma yeteneğine sahip yassı hücrelerden zengindir. Bu hücreler konumları, yassı şekilleri çok az miktarda granüllü endoplazmik retikulumları ve az gelişmiş golgi kompleksleri ile özellik kazanırlar.

Endosteum, periosteuma benzeyen fakat daha az gelişmiş olan ve kemiğin iç boşluğunu döşeyen diğer bir bağ dokusu tabakasıdır. İnce bir hücre tabakası ve çok az miktarda bağ dokusu içerir. Bu nedenle endosteum periosteumdan oldukça ince bir yapıdadır.

Periosteum ve endosteumun temel görevleri, kemik dokusunun beslenmesi, büyümesi ve onarımı için gerekli olan osteoblastları sağlamaktır. Bu nedenle kemik cerrahilerinde özellikle periosteumun korunmasına dikkat edilmelidir (1,33,34).

4.6. Kemik Turnoveri

Normal şartlar altında kemik yapım ve yıkımı denge halindedir. Büyümekte olan kemikler dışında normal olarak kemiğin depolanma ve yıkımı birbirine eşit olduğundan kemiğin toplam kitlesi sabit kalır. Osteoklastlar genellikle küçük yoğun kitleler halinde bulunurlar ve bu kitleler gelişirken 3 hafta kemiği fagosit ederek 0.2-1mm derinliğinde tüneller açarlar. Bu sürenin sonunda osteoklastlar kaybolur ve oluşan tüneller osteoblastlar ile dolar ve yeni kemik yapımı başlar. Sonra aylarca süren kemik depolanması ile tüneller dolana kadar, boşlukların iç yüzünde konsantre lameller şeklinde yeni kemik oluşur. Yeni kemik yapımı, o alanın beslenmesini sağlayan Haversian kanallarına ulaştınca durur. Bu yolla oluşan yeni kemik alanlarına osteon adı verilir. Kemikteki ömür boyu devam eden bu sürece kemik turnoveri adı verilir (9,35).

Kemikteki depolama ve rezorpsiyonunun birçok önemli fizyolojik fonksiyonu vardır. İlk olarak kemik uğradığı stresle orantılı olarak gücünü arttırmaktadır. Böylece ağır bir yüke maruz kalan kemik kalınlaşır. İkinci olarak kemiğin şekli stres maddelerine göre mekanik gücü dengelemek için yeniden düzenlenebilir. Üçüncü olarak ise yaşlanan kemik rölatif olarak daha kırılabilir hale geldiği için organik matriks dejenere oldukça yeni organik matrikse gereksinim duyulur. Bu yolla kemiğin normal dayanıklılığı devam ettirilir. Depolama ve rezorpsiyon hızı yetişkinlere oranla 200 kat daha hızlı olan çocuklardaki kemikler, yaşlıların kemiklerine göre daha az kırılmalıdır.

Kemik turnoveri kas dağılımının ve vücut hareketlerinin oluşturduğu çekme ve gerilme kuvvetleri, gebelik, hormonlar ve büyüme faktörleri tarafından belirlenir. Buna uygun olarak çekme ve germe kuvvetlerinin sürekli daha yüksek olduğu mandibular alveol kemiğinin turnoveri tibianın turnoverinden 10 kat daha yüksektir (36). Aynı şekilde gebelikte trabeküler kemik kaybı ile karakterize turnoverde yükselme gözlenirken, artmış paratiroid hormon başta olmak üzere kalsitonin ve insülin benzeri büyüme faktörünün de kemik turnoveri üzerine önemli etkileri olduğu bildirilmiştir (37).

4.6.1. Kemik İyileşmesi

Zarar görmüş veya kırılmış bir kemiğin iyileşmesi ve onarımı bir dizi karmaşık biyolojik rejenerasyon olayını içeren bir süreçtir.

Kemik iyileşmesini 3 evrede incelemek mümkündür:

- 1.Enflamasyon evresi
- 2.Onarım evresi
- 3.Yeniden şekillenme evresi

Kemik iyileşmesi kan akımının yetersizliği, yumuşak doku replasmanları, yaralanmanın şiddeti, enfeksiyon ve kemik hastalıklarının varlığı ile gecikebilmektedir. Ayrıca spongioz kemiğin metabolik aktivitesi kortikal kemikten daha fazla olduğu için kemik iyileşmesi daha hızlı olmaktadır (38,39).

4.6.1.1. Enflamasyon Evresi

Bu safha travmanın ardından ilk 5 günde gerçekleşir. Kemiğe gelen etki sonrasında endosteum, periosteum, kas ve yumuşak dokularda zedelenme meydana gelir. Bölgedeki damarların yırtılması sonucu hematom oluşur. İlk üç gün içerisinde bölgeye farklılaşmamış mezenkimal hücre göçü olur. Dokulardaki mast hücreleri ve bazofiller tarafından iltihap mediatörleri (histamin, bradikinin gibi) salınır ve damar geçirgenliği artar. Hematomun organizasyonu ile granülasyon dokusu meydana gelir. Granülasyon dokusu iskemiye sebep olduğundan kemik ve yumuşak doku yıkımı gözlenir. Ortaya çıkan nekrotik dokular lenfositlerin fagositozu ile ortamdan temizlenir.

4.6.1.2. Onarım Evresi

Bu evre hematom oluşumu ile başlayıp kallus oluşumu ile sona eren, yaklaşık dördüncü ve kırkinci günler arasında oluşan evredir. Bölgede biriken mezenkimal hücreler osteoblastlara ve fibroblastlara dönüşürler. Fibroblastlar kollagen lifleri ve bazıları da kondroblastları, osteoblastlar mineralize osteoit oluştururlar. Fibroblastlar ve kondroblastlar bir hafta içerisinde en üst düzeyde matriks sentezi yaparak bölgede yeni kemik oluşumunu sağlayacak yumuşak kallusu meydana getirirler. Kallus dokusunun oluşumundan sonra üç-altı hafta süresince endokondral kemikleşme sonucu, osteoit doku mineralizasyonu başlar. Bölgenin periost ile kaplanmasıyla evre sona erer.

4.6.1.3. Yeniden Şekillenme Evresi

Lameller kemik oluşumu dördüncü haftadan itibaren başlayan konsolidasyon dönemidir. Bu evrede direnç çizgilerine uygunluk gösteren , paralel yapıda lameller oluşur ve meduller kanal tekrar oluşur (39).

4.7. Bifosfonatlar

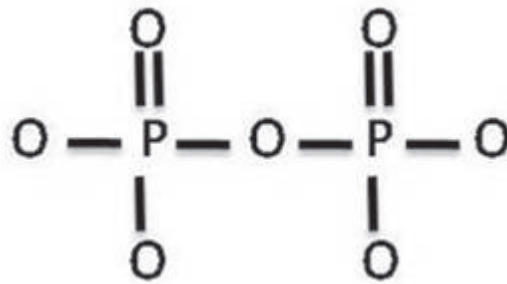
Bifosfonatlar (BP) inorganik pirofosfatın (PPi) sabit analoglarıdır. Pirofosfattaki P-O-P grubu yerine daha güçlü olan P-C-P grubu içeren ve bu gruptaki karbon atomu üzerinden süstitüe edilmiş organik analoglardır. İlk kez Alman kimyager Menshutkin tarafından 1865 yılında üretilmiştir (40). 1936'da inorganik fosfat grubunun kalsiyum karbonat ya da sülfat çökmesini engellediği ve in vivo ektopik kalsifikasyonu

engellediği belirlenmiştir. Bunun üzerine ilk olarak endüstride kalsiyum tuzlarının petrol borularını kaplamasını önlemek için kullanılmıştır (41).

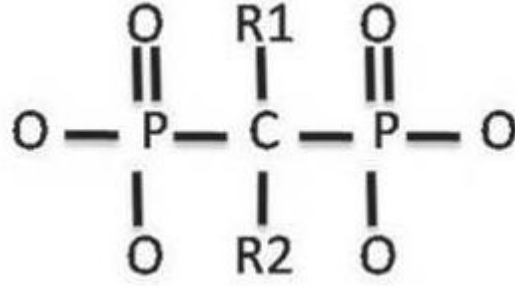
Bifosfonatların biyolojik özellikleri ilk kez 1968 'de Fleisch ve ark. tarafından rapor edilmiştir (42). Böylece klinik kullanımları gündeme gelmiştir ve ilk olarak böbrek taşı oluşumunu önlemek amacıyla kullanılmışlardır. Daha sonra diş macunlarında anti-tartar ajan olarak kullanılmışlardır. Osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek sağladıkları antirezorptif mekanizma sayesinde 1987 yılından beri pek çok osteopatinin tedavisinde kullanılmaktadırlar (43).

4.7.1. Etki Mekanizmaları

Bifosfonatların etki mekanizmaları tam olarak ortaya konamamış olmakla birlikte HA çözünmelerini engelledikleri, kemik iliği öncül hücrelerinin osteoklastlara farkanmasını inhibe ettikleri, osteoklast inhibitör faktörü uyardıkları, osteoklast apoptozisi ve anti-anjiyogenik etki sağladıkları kesin olarak kanıtlanmıştır (44-46) İnorganik pirofosfatta iki fosfatı bağlayan ajan oksijendir. Bifosfonatlarda ise iki fosfatı bağlayan merkezi ajan karbondur. Asidik ortamda kolay hidrolize olan P-O-P yapı yerine (şekil 1) daha stabil olan P-C-P (şekil 2) yapısına eklenen R1 ve R2 yan zincirleri bifosfonat molekülüne karakteristik özelliklerini verir. Bifosfonatlar merkezi ajanları ile kemikteki HA'ya bağlanır, antirezorptif yapıdan sorumlu esas zincir grubu ise R2 zinciridir (47,48).



şekil 1. İnorganik pirofosfat molekülünün P-O-P yapısı



Şekil 2. Bifosfonatlarda mevcut P-C-P yapısına eklenen R1 ve R2 yan zincirler (Soydan ve ark.'dan) (48).

Bifosfonatlar kimyasal olarak nitrojen içeren ve nitrojen içermeyenler olmak üzere ikiye ayrılır. Etidronat, Klodronat ve Tiludronat nitrojen içermeyen bifosfonatlar olup aynı zamanda 1. jenerasyon bifosfonatlar olarak da bilinirler ve bifosfonatlar içerisinde en düşük etkinliğe sahiptirler (49). Nitrojen içeren bifosfonatlar ise Pamidronat, Aledronat, İbandronat, Risedronat ve Zoledronat molekülleridir. Bunlardan Aledronat ve Pamidronat 2. jenerasyon iken, Risedronat, İbandronat ve Zoledronat 3. jenerasyon bifosfonatlar olarak tanımlanırlar (50,51). Bifosfonatların rölatif etkinlikleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Deneysel çalışmalarda kullanılan Bifosfonatların rölatif etkinlikleri

Ajan	Rölatif Etki
Etidronat	1
Klodronat	10
Pamidronat	100
Aledronat	500
Ibandronat	1000
Zoledronat	10000

Nitrojen içermeyen bifosfonatlar osteoklast hücresi tarafından yakalandıktan sonra hücre içinde hidrolize olmayan, Adenozin trifosfat (ATP)'nin sitotoksik etkili analoglarına metabolize olurlar. Bu analoglar fonksiyonel olmadıklarından hücre metabolizmasını engelleyerek osteoklast apoptozuna neden olurlar.

Nitrojen içeren bifosfonatlar ise esas olarak mevalonat yolu üzerinden anti-rezorptif etki gösterir. Mevalonat yolu üzerinde anahtar enzimlerden biri olan Farnesilpirofosfat sentetaz (FPPS) enzim aktivitesini inhibe eder. Bunun sonucunda İzofentanil difosfat, Farnesilpirofosfat ve Geranil-Geranil pirofosfat gibi ara ürünlerin oluşması engellenir. Böylece Ras, Rho ve Rac gibi Guanozin trifosfat (GTPaz)' ların translayon sonrası lipid modifikasyonu (prenilasyonu) için gereken İsooprenoid yağlar üretilemez ve Ras, Rho ve Rac proteinlerinin aktivasyonu gerçekleştirilemez. Bu proteinler hücre proliferasyonunu, hücre sağ kalımını ve hücre iskelet organizasyonunu düzenler.

Protein prenilasyonunun inhibe olması sonucunda osteoklastlarda hücre içi transportasyon bozulur, osteoklastik rezorpsiyon için gerekli yüzey özellikleri oluşamaz ve rezorpsiyon baskılanmış olur (52,53).

Bifosfonatların uzun süre kullanımı çene kemiğinin yenilenme metabolizmasını bozar ve donmuş kemik olarak adlandırılan kemik yapının oluşmasına neden olur (54). Donmuş kemik yapısında kemiğin tamir mekanizması bozulur ve iskelette önce mikrolezyonlar oluşur ve zaman içerisinde osteonekrozlar görülmeye başlar (55).

4.7.2. Farmakolojik Özellikleri

4.7.2.1. Farmakokinetik Özellikler

Bifosfonatlar oral biyoyararlanımı çok düşük olan ilaçlardır. Oral yoldan kullanıldığında total dozun sadece %1'i emilir. Diyetteki kalsiyum ve demir varlığında kompleks oluşturma riski nedeniyle, özellikle ilaç kullanımı ile aynı anda alınan yiyecek ve içecekler, ilacın biyoyararlanımını düşürebilmektedir. Günlük bifosfonat kullanım rejiminde doz sabah aç karnına günde bir kez olacak şekilde verilir. Yaklaşık %30-65 oranında plazma proteinlerine bağlanırlar veya plazmada çok ufak kümeler halinde bulunurlar. Kalan kısımları ise serbest dolaşır ve böbrekler tarafından atılır (52,56). Absorbe edilen ilacın bir kısmı kemiğe tutunur. Bu uptake oranı Klodronat için yaklaşık %20 iken, Etidronat için %50, Aledronat, Pamidronat ve Zoledronat için daha fazladır (57). Bifosfonatların dolaşımdaki yarılanma süresi kısa olmakla birlikte (30 dakika- 2 saat) kemikle bir kez birleştikleri takdirde ortalama 10-12 yıl ortamda kaldıkları bildirilmiştir (58). Oral alınan bifosfonatların aksine intravenöz (i.v.) verilen

bifosfonatların %95'ten fazlasının kemiğe geçerek depolandığı belirlenmiştir. Kronik uygulamalarda iskelet içindeki bağlanma yerlerinin doyurulmasının onlarca yıllık uygulamadan sonra bile meydana gelemeyeceği bildirilmiştir (59).

4.7.2.2. Farmakodinamik Özellikler

Bifosfonatlar fizyolojik dozlarda verildiğinde kemiğin inorganik matriksine yüksek afiniteyle bağlanırlar. Böylece kristal yapının büyümesini ve kümelenmesini sağlayıp, çözünmesini inhibe ederler. Kemik metabolizmasına osteoklastların hem sayı hem da aktivitesini azaltarak etki ederler.

Bifosfonatların kemik metabolizmasındaki etkileri doku düzeyinde, hücresel düzeyde ve moleküler düzeylerde değerlendirilebilir (43,60);

Doku düzeyinde tüm bifosfonatların kemik turnoverinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bunu osteoklastik kemik rezorpsiyonu inhibisyonunun yanı sıra dolaylı yollarla osteoblastik kemik formasyonunu baskılayarak gerçekleştirirler.

Hücresel düzeyde bifosfonatların hedef hücresi osteoklastlardır. Osteoklastik kemik rezorpsiyonu; osteoklastların kemik yüzeylerinde toplanmasının engellenmesi; kemik yüzeyindeki osteoklast aktivitesi inhibe edilmesi; osteoklast yaşam süresinin kısaltılması ve kemik mineral çözünüm hızının azaltılması şeklindeki dört farklı mekanizma ile engellenir.

Bifosfonatlar osteoklastların makrofajlardan ve osteoklast prekürsör hücreleri olan kemik iliğindeki monositlerden farklılaşmasını baskılar (61). Böylece kemik yüzeyinde farklılaşmış olan osteoklast birikimi engellenmiş olur. Ayrıca osteoklastların bifosfonat içeren kemikle temasının osteoklast inhibisyonuna neden olduğu in vitro olarak kanıtlanmıştır. Bu etkiyi hücre iskeletinin aktin filaman yapısını ve fırçamsı kenar özelliklerini değiştirerek ortaya çıkardığı tespit edilmiştir (62,63). Osteoklast yaşam süresi ortalama iki hafta olmakla birlikte bifosfonatların direkt toksik etkisi ile osteoklast apoptozuna neden olduğu ve böylece survivinin kısaldığı belirlenmiştir (64). Kemik çözünüm hızının azalması ise direk olarak farmakolojik aktivitenin bir sonucu olmayıp hücresel etkilerin bir toplamı olarak ortaya çıkar (65).

Moleküler düzeyde ise bifosfonatların alkil zincirlerindeki azot atomu, osteoklastlar üzerinde toksik etki yaratır veya osteoklastlardaki spesifik hücre içi mekanizmalara zarar verir. Nitrojen içermeyen bifosfonatlar bu etkiyi toksik ATP analoglarına dönüştürerek, nitrojen içeren bifosfonatlar ise mevalonat yolunu inhibe ederek gerçekleştirir (66).

4.7.3. Kullanım Alanları

Bifosfonatlar göğüs, prostat, mesane ve akciğer kanserleri ile multiple myeloma ve maligniteye bağlı hiperkalseminin tedavisinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte Paget hastalığı, osteoporöz, osteogenesis imperfekta tedavisi ile nükleer tıpta iskeletsel işaretleme gibi durumlarda da kullanılmaktadır (67). Ayrıca henüz FDA tarafından onaylanmamış olmasına karşın ikinci ve üçüncü jenerasyon i.v. bifosfonatların osteopeni ve osteoporöz tedavisinde de off label olarak geniş bir kullanımı mevcuttur (68).

Bifosfonatlar genellikle oral yolla ya da uzun intervalli kronik uygulamalarda i.v. infüzyonla uygulanırlar. Malignitelerde ve maligniteye bağlı hiperkalsemilerde genellikle i.v. yoldan uygulama tercih edilirken, senil osteoporözde oral yolla uygulama tercih edilmektedir. İ.v. kullanımda yavaş infüzyonla %5 glukoz çözeltisi veya %0.9 sodyum klorür çözeltisi ile seyreltilerek verilmektedir (69).

4.7.4. Zoledronat

Üçüncü jenerasyon, iki nitrojen atomu içeren 5 üyeli imidazol halkasına sahip bir bifosfonat molekülü olup kimyasal formülü $C_5H_{10}N_2O_7P_2 \cdot H_2O$ şeklindedir. Beyaz kristal toz şeklinde olup molekül ağırlığı 290,1 gramdır. Suda ve sodyum hidroksit solüsyonlarında çözünbilme özelliğine sahiptir. Genel olarak bifosfonatlar için öngörülen osteoklast inhibisyonu ve dolayısı ile kemik rezorpsiyonu etkisi Zoledronik asit için de geçerlidir. Zometa 2001 yılında FDA tarafından onaylanmış ticari formu olup bugüne kadar hazırlanan en potent bifosfonat preparatıdır (70).

4.7.5. Endikasyon, Kontrendikasyon ve Uyarılar

Zoledronat, primer olarak malignite hiperkalsemisinde, radyolojik yöntemlerle litik lezyonlarının mevcut olduğu gösterilmiş olan multiple myelomalı hastalarda ve kemik metastazı olan ileri evre kanserli hastalarda, patolojik kırık, omurilik sıkışması, radyasyon tedavisi, kemiğe yönelik cerrahi müdahale veya hiperkalsemi gibi iskeletle ilişkili komplikasyonların önlenmesinde kullanılmaktadır. Bu onkolojik endikasyonlar haricinde kemiğin Paget hastalığı ve postmenapozal osteoporöz tedavisinde kullanımı 2007 yılında FDA onayı almıştır (71). Bunun yanında osteopeni tedavisinde Faz-II çalışmaları devam etmekte olup henüz FDA onayı alınmamıştır (72).

Zoledronat; gebelik ve emzirme dönemlerinde ve Zoledronik asite veya diğer bifosfonatlara ya da Zoledronat formülasyonu içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı (Mannitol, Sodyum sitrat, enjeksiyonluk su) klinik olarak anlamlı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Gebelik kategorisi D olarak bildirilmiştir (73).

FDA tarafından henüz tanımlanmamış olmasına karşın özellikle kadınlarda %1-3 atrial fibrilasyon riski oluşturdukları düşünülmektedir. Kardiyolojik problemi olan hastalarda kullanımında dikkatli olunmalıdır. Özefagus darlığı ve akalazyaya gibi özefageal boşalmayı geciktiren özefagus anormalliklerinde kullanılmamalıdır. En az 30 dakika dik pozisyonda oturamayan ya da ayakta duramayan hastalarda, hipokalsemi ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klerensi nedeniyle kontrendikedir (74).

Hastalar Zoledronat uygulamasından önce yeterince hidrate olmaları açısından değerlendirilmelidirler. Kalp yetmezliği riski olan hastalarda aşırı hidrasyondan sakınılmalıdır. Zoledronat tedavisine başlandıktan sonra, Albumin-düzeltilmiş serum kalsiyum, Fosfat ve Magnezyum düzeyleri, Serum kreatinin gibi standart hiperkalsemi ile ilişkili metabolik parametreler dikkatle izlenmelidir. Hipokalsemi, hipofosfatemi ya da hipomagnezemi oluşursa, kısa vadeli destek tedavisi gerekli olabilir. Tedavi edilmemiş hiperkalsemili hastalarda genellikle bir derece böbrek bozukluğu mevcut bulunduğundan, böbrek fonksiyonunun dikkatle izlenmesi düşünülmelidir.

Multiple myelomalı veya solid tümörlerin metastatik kemik lezyonları olan hastalarda Zoledronat tedavisine başlanırken, Serum kreatinin düzeyleri ve Kreatinin klerensi ölçülmelidir. Klinik çalışmalarda gözlenmemiş olsa da, bisfosfonat alan Asetilsalisilik aside karşı duyarlı astmatik hastalarda bronkokonstriksiyon bildirilmiştir (75,76).

4.8. Bifosfonata Bağlı Yan Etkiler

Bifosfonatların oral verildiği durumlarda dispepsi, bulantı, kusma, mide ağrısı ve diyare gibi gastrointestinal yan etkiler bildirilmiştir (77). Oral bifosfonat kullanamayan ya da daha yüksek miktarda absorpsiyona ihtiyaç olan hastalarda i.v. uygulama tercih edilmektedir.

İ.v. bifosfonatlar iyi tolere edilmelerine karşın %20 hastada grip benzeri halsizlik, akut ateş, kemik ağrısı, renal toksisite veya akut böbrek yetmezliği, geçici hipokalsemi ve IL-6, TNF- α , CRP ve elastaz salınımına neden olmaktadır (78,79). İ.v. bifosfonatların uygulanmasını takiben plazma kreatinini takip etmek gerekmektedir. Bifosfonat kullanımına bağlı olarak sklerit, iridosiklit, orbital miyozit ve uveit gibi oftalmolojik yan etkiler de bildirilmiştir. Bu komplikasyonların doza bağımlı olduğu ve böbrek fonksiyonlarının bozulmasının bir sonucu olarak ortaya çıktığı belirlenmiştir (80). Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalar kreatinin klirensi, serum elektrolit düzeyi ve albuminüri değerleri ile takip edilmelidir. Bu hastalar daha düşük doz ve uzun infuzyon süresi ile bifosfonat almalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda optimal böbrek toleransına sahip bifosfonatların tercih edilmesi önerilir (81).

Bu yan etkilerin yanı sıra bifosfonatlara bağlı olarak meydana gelen maksillofasiyal bölgeye özgü yan etkiler de mevcuttur. Phossy jaw ilk kez 19. yüzyıl ortalarında kibrit sanayinde çalışan işçilerde gözlenen olağan dışı çene nekrozları sonrası tanımlanmıştır. Bu işçiler diş ağrısı ve çekim sonrasında iyileşmeyen soketler, sekestr oluşumu ve yumuşak doku enfeksiyonu gibi problemler yaşamaktaydı ve bu durumun beyaz fosfor buharının inhalasyonu nedeniyle geliştiği düşünülmekteydi. Ayrıca bu durumun muhtemelen uçuşan bifosfonatlara kronik olarak günlük maruz kalınması sonucunda görülen kemikte bifosfonat akümülyasyonuna bağlı olarak

gerçekleştirdiği düşünülmekteydi (83). Bu tablo endüstrideki hijyen koşulları ve havalandırma sistemlerinin iyileşmesi ile azaltılarak elimine edilmiştir (84).

Günümüzde bifosfonat kullanımına bağlı nadir ama ciddi bir yan etki olan bifosfonata bağlı çene osteonekrozu (BRONJ), her geçen gün artan vaka sayısı ile dikkat çeken bir konu haline gelmiştir (85).

4.8.1. Bifosfonata Bağlı Çene kemiği Nekrozu

Bifosfonata bağlı çene kemiği nekrozu (BRONJ) ilk kez 2003'de Marx ve ark. tarafından yayınlanan raporda tanımlanmıştır (86). Bu tarihten itibaren giderek artan vaka raporları ilacın kronik kullanımda oluşan kümülatif etkisinin nekroz oluşumunda etkili olduğunu göstermiştir.

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS) 2007 ve 2009 da iki ayrı position paper (uyarı bildirisi) yayınlayarak bilgilendirme yapmıştır. Bunu takiben birçok kurum ve kuruluş da aynı şekilde uyarı bildirileri yayınlamıştır.

AAOMS kriterlerinde göre BRONJ tespiti için gerekli kriterler;

Baş-Boyun bölgesinden geçirilmiş/mevcut radyoterapi hikayesi bulunmaması

Geçirilmiş/mevcut bifosfonat terapisi mevcudiyeti

Çene bölgesinde 8 haftadan uzun süredir iyileşmeyen ekspoze kemik varlığı şeklinde belirtilmiştir (87,88).

BRONJ oluşumunun patogenezi hakkında değişik teoriler öne sürülmekle birlikte konuyu tek başına açıklayabilen bir görüş bulunmamaktadır. Birçok çalışmada kemik remodelinginin bozulması, mevcut dental problemler, lokal travma, kanser tedavileri, azalmış anjiogenezis ve bozulmuş kemik mikroçerçevesine bağlı gelişen mikroorganizma invazyonu gibi etyolojik faktörlerden bahsedilmektedir. Çalışmacılar tabloyu multifaktöriyel olarak tanımlamakta ve kümülatif etkiler sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir (89).

Bifosfonata bağlı görülen osteomyelit ya da osteonekroz tablosunun sadece çenelerde görülmesi konusunda birçok hipotez ileri sürülmüştür. Çene kemiklerinin

yüksek turnoveri, oral floranın mikroorganizma çeşitliliği, bifosfonatların anti-anjiyogenik etkileri nedeniyle çene kemiklerinin vaskülarizasyonunun bozulması, oral kavitede akümüle olan bifosfonatın ortam asiditesine bağlı olarak yumuşak doku toksisitesine neden olması gibi etkenlerin BRONJ oluşumu ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Bu hipotezlerden en çok desteklenen ikisi çene kemiklerinin turnoverinin yüksek olması ve oral floranın aseptik olamaması ile ilgili olanlardır (81). Bifosfonatların yüksek dozda kronik uygulamaları hem osteoblastlar hem de osteoklastlar üzerinde sitotoksik etki gösterir. Naidu ve ark. rat osteoblast hücreleri üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada uygulanan Aledronat ve Zoledronatın konsantrasyona bağlı olarak osteoblastlar üzerine sitotoksik olduğunu tespit etmişlerdir (90). Monero ve ark. insan primer osteoblast hücreleri üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada Aledronat uygulamasını takiben hücre canlılığı ve proliferasyonu, kollojen sentezi ve mineral depolama kapasitesindeki değişimleri incelemişler ve 10^{-4} mol/L konsantrasyonun üzerinde canlı hücre bulunmadığını tespit etmişlerdir. Ayrıca kollojen sentezinin Aledronat uygulaması ile azaldığını ancak bunun doz ile ilişkisinin bulunmadığını belirtmişlerdir (91). Abe ve ark. in vitro gerçekleştirdikleri çalışmada uygulanan bifosfonatın süre ve konsantrasyona bağlı olarak osteoklastlar üzerine sitotoksik olduğunu ve osteoklastogenezis ile ilişkili genleri baskıladığını tespit etmişlerdir. Ayrıca bifosfonatların RANKL aracılığıyla gerçekleşen osteoklast farklılaşmasını inhibe ettiği tespit edilmiştir (92). Bifosfonatlar antianjiyogenik özellikleri, vasküler endotelial büyüme faktörü inhibisyonu yapması ile kemik yenilenmesinin engellenmesine neden olur (93). Santini ve ark.'nın kemik metastazı olan 25 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri prospektif çalışmada Pamidronat infüzyonunu takiben dolaşımdaki VEGF düzeyinin anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir (94). Epitelial büyüme faktörü inhibisyonu nedeniyle oral epitelde oluşacak dehisenslerin onarılamaması mikroorganizma invazyonuna ortam sağlar. Ayrıca kemik rezerverinde biriken bifosfonatların makrofajlar gibi osteoklast prekürsör hücreleri ve periostu kemiğe bağlayan kollojen doku üzerine toksik etkisi de tablonun prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir (61). Açıl ve ark. insan gingival fibroblast, osteoblast ve osteojenik sarkoma hücreleri üzerinde gerçekleştirdikleri in vitro çalışmada uygulanan bifosfonatın doz ve potansiyel derecesine bağlı olarak kollojen üretimini inhibe ettiğini tespit etmişlerdir (95). Simon ve ark. in vitro olarak kollojen ve osteoblast sentezini

inceledikleri çalışmada 28 günlük Zoledronat ve Pamidronat uygulamasını takiben kollojen sentezinin anlamlı oranda azaldığını tespit etmiş ve bunun doku iyileşmesinde lokal gecikmelere neden olabileceğini belirtmişlerdir (96).

Çene kemikleri yüksek turnover oranına sahiptir. Mandibulanın turnoveri maksillanın 2 katı kadar daha yüksektir. Alveolar krestin turnoveri tibiadan 10 kat daha yüksektir, bu oran mandibular kanal seviyesinde 5 kat, mandibula bazal kemik seviyesinde ise 3.5 kat daha yüksek olarak tespit edilmiştir (97). Ayrıca alveol kemiğinin turnoveri ömür boyu yüksek düzeyde devam ederken, femur gibi iskeletin uzun kemiklerinde azalmaktadır. Bu durumda turnoveri daha yüksek olan dokuda bifosfonat molekülünün kümülasyonu da daha yüksek olacaktır. Bu yüksek bifosfonat birikimi osteoblast ve osteoklastlar üzerinde toksik etki oluşturarak apoptoza neden olmaktadır. Allen yaptığı çalışmada ratlarda intrakortikal kemik formasyon hızının bifosfonat uygulamasına bağlı olarak %20-25 oranında azaldığını göstermiştir (98). Anabolik ve katabolik yolların birlikte kesintiye uğraması ile yeni kemik oluşumu mekanizması bozularak osteonekroz tablosu ortaya çıkmaktadır. Kemiğin üzerini kaplayan mukoza vasküler desteğini kaybederek yıkılır ve böylece ekspoze kemik doku meydana gelir (99).

Oral kavite geniş bir mikrofloraya sahiptir, dişler ve dişleri kemiğe bağlayan periodonsiyum aracılığıyla kemik doku ile sürekli bir ilişki mevcuttur. Periodonsiyumdan başlayan mikroorganizma invazyonu, sağlıklı periodontal dokuların bulunmaması durumunda enflamatuvar proçesi indükler. Enflamasyon sonucu doku pH'sı düşerek ortam asidik hale gelir ve kemik rezerv hücrelerinde birikmiş olan bifosfonat molekülü ortama salınır. Tip 3 ve Tip 5 kollojen üzerine toksik etkili olan bifosfonat molekülünün ortamda aşırı birikmesi ile Tip 5 kollojen yapılı olan periodontal ligament hücreleri ve kemiği periosta bağlayan kollojen lifler apoptoza uğrar. Daha geniş alanda periost korumasından yoksun kalan kemik mikroorganizma ataklarına karşı savunmasız kalır, nekroz doku sekestr haline gelir. Sekestr etrafında başlıca aktinomiçes kolonileri gözlenir (100,101). Maahs ve ark. Wistar türü sıçanlar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada bifosfonat uygulamasını takiben ortaya çıkan BRONJ alanlarında nötrofillerin çevrelediği çok sayıda Aktinomiçes kolonisi tespit etmişlerdir (93).

BRONJ gelişimine neden olan etiyolojik faktörlerin bilinmesi, tedavinin prognozu açısından büyük önem taşımaktadır. AAOMS bu faktörleri, ilaçla ilişkili, lokal, demografik, sistemik ve genetik faktörler olarak sınıflandırmıştır (88).

İlaçla ilişkili risk faktörleri kullanılan bifosfonatın potentlik derecesi ve tedavi süresi ile ilişkilidir. Zoledronat (Zometa®)'nın Pamidronat (Aredia®)'dan daha potent olduğu ve i.v. uygulamalarda oral kullanımdan daha yüksek ilaç birikimi gerçekleştiği bilinmektedir. Bifosfonat terapisinin süresi uzadıkça BRONJ riski yükselmektedir. Durie ve ark. çalışmalarında uzun kullanım süresi ve iv. uygulamaların riski yükselttiğini göstermişlerdir. Bifosfonata bağlı osteonekroz gelişimi, oral bifosfonatlarda sürekli kullanımın üçüncü yılı itibariyle görülmeye başlanırken, bu zaman dilimi iv. uygulanan bifosfonatlarda altı aydan daha kısa sürelerle kadar düşebilmektedir (102).

Lokal risk faktörleri dentoalveolar cerrahi işlemler, lokal anatomi ve eşlik eden oral problemler olarak sınıflandırılabilir. Diş çekimi, dental implant uygulaması, periapikal cerrahi işlemler ve periodontal cerrahi gibi invaziv yaklaşımların BRONJ riskini 5-21 kat arttırdığı belirtilerek, bifosfonat kullanan hastalarda bu tür girişimlerden uzak durulması salık verilmiştir (89). Maksilla ve mandibulada mevcut torus, ekzositozlar, keskin mylohyoid sırt gibi üzerindeki mukoza kalınlığının azaldığı vakalarda BRONJ ile daha sık karşılaşıldığı rapor edilmiştir (103). Bunlarla birlikte doku uyumu uygun olmayan protetik restorasyonlar, dental veya periodontal abse gibi enflamatuvar problemler bulunan hastalarda BRONJ riskinin yedi kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (104).

Demografik faktörler olarak yaş, ırk ve kanser diagnozu BRONJ gelişimi açısından risk faktörleri arasında belirtilmiştir (105). Hoff ve ark. i.v. bifosfonat tedavisi gören hastalarda yaptıkları çalışmalarda artan yaş ile BRONJ arasında yakın bir ilişki tespit etmişlerdir (106). Cinsiyetin BRONJ gelişimini ile ilişkisini gösteren herhangi bir çalışma mevcut olmamakla birlikte, Badros ve ark. beyaz ırktan olan hastaların siyah ırktan olanlara göre daha yüksek riskle karşı karşıya olduklarını bildirmişlerdir (107). Malignite tipinin BRONJ gelişimini etkilediği yönünde herhangi bir bulgu mevcut değildir ancak metastatik bir odak varlığı ile BRONJ arasında anlamlıya yakın değerler mevcuttur (108). Bu durum BRONJ'un ayırıcı tanısında çene kemiği metastazlarının

göz önünde bulundurulması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bifosfonata bağlı osteonekroz olduğu düşünülen bir tablo kemik metastazını gizleyerek tedavinin prognozunu olumsuz yönde etkileyebilir ya da hem osteonekroz hem metastaz aynı anda görülebilir (109).

Genetik düzensizliklerin BRONJ gelişiminde önemli risk faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Multiple myeloma hastalarında Sitokrom P450-2C genindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin [CYP2C8], iv bifosfonat kullanımında BRONJ riskini yükselttiği belirtilmiştir (110). Bununla birlikte Katz ve ark. Multiple myeloma hastalarında kollojen Tip 1, alfa 1 (COL1A1), Matriks metalloproteinaz 2 (MMP 2), Reseptör aktivatör nükleer faktör κ B (RANK), Osteoprotegerin (OPG) ve Osteopontin (OPN)'deki tek nükleotid polimorfizmlerinin de BRONJ riskini yükselttiğini belirtmiştir (111).

Bütün bu risk faktörleri göz önüne alınarak bifosfonat terapisine başlanacak hastalarda başlangıçta ayrıntılı bir ağız diş sağlığı muayenesinin yapılması ve radyoterapi hastalarındakine benzer bir şekilde tüm invaziv dental tedavilerin bifosfonat terapisinden önce tamamlanması gerekmektedir.

4.8.1.1. BRONJ Evreleri ve Klinik Bulgular

Günümüzde en yaygın kullanılan BRONJ evreleme protokolü AAOMS tarafından 2009'da yayınlanmıştır. AAOMS yayınladığı raporda bifosfonat terapisi görmekte olan hastaları BRONJ gelişim riski ve BRONJ'un progresyonu açısından evrelemiş ve bu evrelere göre tedavi protokolleri belirlemiştir (88). Bu evreleme sistemine göre Risk Grubu, Evre 0, Evre 1, Evre 2 ve Evre 3 olmak üzere 5 grup tanımlanmıştır;

Risk grubu: Bifosfonat tedavisine başlamış ya da başlayacak olan hastaların oluşturduğu grup olup bu grupta BRONJ bulgusu mevcut değildir.

Evre 0: Bu gruptaki hastalar oral ya da i.v.bifosfonat terapisine başlamış hastalar olup klinik olarak tespit edilen herhangi bir nekrotik kemik alanı bulunmamaktadır. Ancak non-spesifik semptomlar olarak adlandırılan odontojenik bir neden olmadan dental ağrı, TME bölgesine yansıyan künt kemik ağrısı, sinüs duvarının enflamasyonuna bağlı sinüs ağrısı ve duyuşal sinirlerde zedelenme gibi bulgular gözlenmektedir. Klinik olarak ise

kronik periodontal bir problem olmaksızın görülen diş kaybı ve pulpal neden ya da çürük bulunmadan gelişen periapikal ya da periodontal fistüller gözlenebilir.

Evre 1: Bu gruptaki hastalarda ekspoz kemik mevcut olmakla birlikte herhangi bir enfeksiyon bulgusu mevcut değildir.

Evre 2: Evre-1’den farklı olarak ekspoz kemik ile birlikte ağrı ve enfeksiyon bulguları da mevcuttur.

Evre 3: Ekspoz ve nekrotik kemiğin bulunduğu bu tabloda aşağıdaki bulguların bir ya da daha fazlası gözlenir;

- Ekspoz alanın alveol kemiğini aştığı durumlar (zygomatik kemik, mandibula inferior border gibi)
- Ekstraoral fistül varlığı
- Oroantral ya da oronazal açıklık
- Osteolizis varlığı
- Patolojik fraktür

4.8.1.2. Radyolojik Bulgular

Radyolojik olarak BRONJ’un tespitinde en sık başvurulanan görüntüleme yöntemleri periapikal ve panoramik grafiilerdir. Konvansiyonel radyografiiler BRONJ’u tam olarak tespit edemez ancak osteolitik ve osteosklerotik alanların tespitinde yararlıdır. Periapikal radyografiilerde lamina duranın daralması, yoğun trabeküler kemik ve remodele olamamış persiste çekim soketleri izlenir. Bu belirtiler aslen Evre-0’da gözlenmekle birlikte ekspoz kemik bulunmadan iyileşmiş olan Evre 1-2 ve 3 vakalarda da görülebilir. Panoramik grafiilerde ise lokal kemik alanlarının dansitesinin artmasına yol açan kemik iliği fibrozisi ve periosteal kalınlaşma takip edilir. Sınırlı ve iki boyutlu görüntüler vermesi gibi dezavantajlarına karşın genel görüş konvansiyonel grafiilerin ilk sırada başvurulacak yöntem olması yönündedir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerinde sıklıkla periosteal kemik oluşumu ve nadiren periosteal kemik oluşumu olmaksızın osteolitik lezyonlar ve erken evrede osteosklerotik bölgeler izlenir. Kemik iliği boşluğunda daralma tespit edilir (112,113).

Maksiller lezyonlarda Schneiderian membranının kalınlaşması ile birlikte yeni kemik formasyonu takip edilir. Bazı vakalarda sekestr formasyonu ve periosteal reaksiyonda anlamlı artış gözlenir, bu vakalarda sekestr genişleyerek çevre dokudan ayrıldığı takip edilir. Periosteal reaksiyon da zaman içinde azalmış olarak tespit edilir ve sonuçta kortikal kemikten ayırt edilmez hale gelir.

Manyetik rezonans incelemelerinde (MRI) kemik iliği, nörovasküler yapılar ve lenfadenopati ile birlikte enflamasyona bağlı değişimler takip edilir. İskemik nekroza yanıt olarak gelişen kemik değişimleri 4 aşamada gözlenir. Başlangıçta merkezde avasküler hücreler ve nekroz gözlenir. İkinci aşamada iskemik kemik iliği hiperemik hale gelir. Bu tablo konvansiyonel radyografilerde canlı kemikteki osteoporotik bir kemik alanı gibi algılanır. Üçüncü aşamada nekrotik alanı çevreleyen reaktif fibrotik marjin takip edilir, dördüncü ve son aşamada ise progresif destek kaybı, canlı kemik dokuda kompensatuar osteoblastik aktivitenin eşlik ettiği skleroz gözlenir. T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens nekrotik kemik takip edilir (114). BT ve MRI bulguları ile konvansiyonel grafilerden farklı olarak klinik olarak tespit edilemeyen ekpoze olmayan BRONJ vakaları da tespit edilebilir. Ayrıca konvansiyonel grafilerle elde edilen 2 boyutlu görüntü yerine olası lezyonların 3 boyutlu erken tanısı tedavi prognozu açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle güncel yaklaşımda BRONJ tanısında MRI ve BT incelemelerine sıklıkla başvurulmaktadır (115,116).

Son yıllarda Teknesyum99m-Sestamibi (Tc99m-sestamibi) ve 18F-Fluorodeoxyglucose-pozitron emisyon tomografiler (FDG-PET/CT) ile daha ayrıntılı görüntülemeler elde edilmeye başlanılmıştır. Tc99m ile osteoblastik aktivite ve iskeletsel vaskülarite incelenebilir ve tümör infiltrasyonu sebebiyle litik görüntü veren ve BRONJ olan doku ayırt edilebilir. Pet-Scan ile metabolik ve morfolojik imaj elde ederek, hipermetabolizma olan alanlar tespit edilebilir. Görüntüleme yöntemlerinin sağladığı bu avantajlar BRONJ'un ilerlemesi riski nedeniyle biyopsi uygulanamadığı durumlarda büyük önem taşımaktadır (114).

4.8.1.3. Hematolojik Bulgular

Hematolojik bulgular açısından günümüzde en çok kabul edilen bulgu serum C terminal telopeptid (CTX) düzeyinin değerlendirilmesidir (117). Serum CTX düzeyi kemik turnoverinin güçlü bir belirteçidir. Organik kemik matriksinin %90'ından fazlası, kemik içinde sentezlenen tip 1 kollojenden oluşur. Normal kemik metabolizması sırasında, uygun tip 1 kollojen parçalanır ve küçük fragmanları seruma geçip idrar ile atılır. Kemik rezorpsiyonu belirtecinin tayin edilmesi ile kemik döngüsünün aktivitesi bulunabilir. Fizyolojik veya patolojik olarak yükselmiş kemik rezorpsiyonunda tip 1 kollojen artan derecede parçalanır ve kanda kollojen fragmanlarının seviyesinde orantılı bir yükselme olur. Özellikle ilgili kollojen tip 1 fragmanları C terminal telopeptidlerdir. Kemik rezorpsiyonu yükselmiş hastalarda tip 1 kollojenin izomerleşmiş C-terminal telopeptidleri serum ve idrarda artar, kemik rezorpsiyonunun inhibe edildiği bifosfonat kullanımı gibi tablolarda ise serum CTX düzeyi çok düşük seviyelere inebilir (118). Bu şekilde serum CTX düzeyin çok yüksek olması gibi çok düşük olması da tedavinin izlenmesinde anlamlı sonuçlar vermektedir (117). Marx, CTX düzeyinin 100 pg/ml'nin altında olduğunda BRONJ riskinin yüksek, 100-150 pg/ml'de orta ve 150 pg/ml seviyesinde iken düşük derecede olduğunu belirtmiştir (119). Kronik bifosfonat kullanımı mevcut olan hastalarda dentoalveolar cerrahi işlemlerden önce serum CTX düzeyinin tespiti bu açıdan önemlidir. Fernandez ve ark. ise bifosfonat kullanan 50 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada serum CTX seviyesi ile BRONJ görülme sıklığını incelemişler ancak uygulanan bifosfonat dozu, serum CTX seviyesi ve BRONJ arasında anlamlı bir ilişki tespit edememişlerdir. Ayrıca Marx'ın kriterlerine göre yüksek risk grubundaki hastaların hiç birinde BRONJ gözlemediklerini rapor etmişlerdir (120). Bununla birlikte patolojik kemik rezorpsiyonuna bağlı yükselen serum CTX düzeyi artmış osteoklast aktivitesine değil maligniteye işaret etmektedir. Tedavide hatalı yönlendirmeye sebep olabilmesi, yaygın kullanımının mevcut olmaması, laboratuvarlar arası kalibrasyon problemleri ve konu ile ilgili geniş vaka kontrol çalışmalarının bulunmaması nedeniyle tek başına serum CTX düzeyi tayini ile BRONJ riskinin belirlenmesi hakkında bir fikir birliği mevcut değildir (121).

4.8.1.4. BRONJ Tedavi Seçenekleri

BRONJ'un tedavisinde başarısı kesin olarak kabul edilmiş bir yöntem henüz mevcut değildir. Bu hastalardaki protokol BRONJ'un tedavisinden çok tablonun ilerlemesini engellemeye yönelik girişimleri içermektedir. Bu nedenle bifosfonat tedavisine başlanılacak risk grubundaki hastalara tedaviden önce ayrıntılı hasta bilgilendirilmesi yapılmalıdır. Bu hastalara oral hijyen eğitimi verilmeli, kısa aralıklarla kontrol gerekliliği anlatılmalı, invaziv dental girişimler tamamlanmalı, girişimlerin ardından doku iyileşmesinin tamamlanması için 10-14 gün beklenmeli ve bunun ardından bifosfonat tedavisine başlanılmalıdır.

AAOMS'un 2009'da yayınladığı BRONJ position paper'a göre (87);

Evre-0 hastalarda semptomatik tedavi uygulanması uygundur.

Evre-1 hastalarda %0.12'lik Klorhekzidin gargara kullanılabilir.

Evre-2 hastalarda oral antiseptik gargaraya ek olarak antibiyotik kullanımı uygundur.

Evre-3 hastalarda debridman, rezeksiyon, antibiyotik terapisi, uzun dönem palyatif tedavi ile birlikte akut ağrı ve enfeksiyonun yönetimi gereklidir (88).

Bunun yanında tedaviye yanıt vermeyen Evre-2 ve Evre-3 vakalarda tedavi seçenekleri tartışmalıdır. Debridman, rezeksiyon, antibiyotik terapisi, uzun dönem palyatif tedavi ile birlikte akut ağrı ve enfeksiyonun yönetimi hasta kooperasyonunun ve yaşam kalitesinin bozulmasına, tedavi maliyetlerinin artmasına ve sonuç olarak tedavinin başarısızlığına neden olmaktadır. Alternatif minimal invaziv tekniklerde ise tedavi başarısı artırılarak hasta yaşam kalitesinin yükseltilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla trombositten zengin plazma (PRP), hiperbarik oksijen (HBO), ozon terapi, lazer, kök hücre ve pentoksifilin-alfa tokoferol uygulamaları gibi alternatif teknikler üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

PRP periferik kandaki normal büyüme faktörü oranlarından 4- 6 kat daha yüksek büyüme faktörü içermektedir (122). 5ml PRP içerisindeki trombosit konsantrasyonu yaklaşık 10^6 hücreden ibarettir. PRP' nin yumuşak ve sert doku iyileşmesindeki olumlu etkileri BRONJ tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir. Lee ve ark. oral bifosfonat

kullanımına bağı BRONJ gelişen hastalarda PRP uygulamasının ağrının azaltılmasını sağladığını ve kemik ekspozunun iyileşmesini hızlandırdığını belirtmişlerdir (123). Adornato ve ark. gerçekleştirdikleri çalışmada konservatif tedaviye yanıt vermeyen 12 BRONJ vakasında alveolar kemiği içeren marjinal rezeksiyonu takiben uygulanan PRP'nin doku iyileşmesini hızlandırdığını tespit etmişlerdir (124).

HBO dokulara ulaşan kanın oksijen içeriğini ve dokulara ulaşan oksijen miktarını arttırmayı amaçlayan bir tedavi yöntemidir. HBO'nun radyoterapi sonrasında hipoksik, hipovasküler ve hiposellüler hale gelen dokunun iyileşmesine olumlu etkileri bildirilmiştir (125). Bunun üzerine HBO'nun BRONJ tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. Freiburger ve ark. BRONJ gözlenen 16 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada uygulanan HBO'nun lezyonların sayı ve boyutlarını anlamlı derecede azalttığını tespit etmişlerdir (126). Doku iyileşmesini hızlandırması, enflamasyonun azaltılması, kök hücre göçünün indüklenmesi ve kemik turnoverindeki baskılanmayı kontrol altında tutması gibi etkileri nedeniyle BRONJ tedavisinde etkin rol oynadığı düşünülmektedir (127-129). Ancak Carter ve ark. BRONJ tespit edilen 5 hastada uyguladıkları HBO'nun tedavide etkili olmadığını savunmuşlardır. Bunun yanında dokulara ulaşan yüksek oksijen miktarının latent metastatik odaklar üzerine olan etkisi nedeniyle HBO'nun BRONJ'da kullanımı tartışmalıdır (130).

Ozon terapisi, endojen antioksidan sistemleri uyarak oksidatif şartları düzenler, ayrıca reaktif oksijen türlerinin üretimi için gerekli olan ksantin / ksantin oksidaz yolunu bloke eder ve böylece kemik defektlerinin iyileşmesinde olumlu etki gösterir. Agrillo ve ark. BRONJ gözlenen 30 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri ozon terapisinin lezyonların iyileşmesini hızlandırdığını belirtmişlerdir (131). Ozon tedavisinde cerrahi debridman öncesinde, sırasında ve sonrasında olmak üzere toplam 20 gün boyunca uygulama yapıldığı ve BRONJ gelişiminin önlendiği bildirilmiştir. Ozon tedavisinin mikroorganizmalar üzerine germisid etki sağlaması, doku hasarı oluşturmaması ve analjezik etkinliğinin bulunması ozon tedavisinin BRONJ tedavisinde kullanımını yaygınlaştırmaktadır (132).

Yumuşak doku lazerlerinin biyostimulasyon etkisi ile doku iyileşmesini hızlandırmasının yanı sıra antiseptik etkinliğinin bulunması düşük düzeyli lazer tedavisinin (LLLT) BRONJ tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir (133). Scoletta

ve ark. BRONJ gözlenen 20 hasta ile gerçekleştirdikleri prospektif çalışmada 904 nm dalga boyutunda uygulanan lazer biyostimülasyonun lezyonların boyutu, ödem, halitozis üzerine olumlu etkileri olduğunu belirtmişlerdir. Hastalarda hissedilen ağrı, ödem, püy akışı ve fistül oluşumu gibi parametrelerde iyileşme tespit edilmesi LLLT'nin yaygınlaşmasını sağlamıştır (134).

Er-Cr: YSGG gibi sert doku lazerleri ise dokuyu koruyan cerrahiye olanak tanır ve antibakteriyel etkiye sahiptir. Bu özellikleri sayesinde debridmanın gerekli olduğu vakalarda minimal invaziv çalışmaya imkân tanır. Ödem, ağrı ve hasta konforu açısından konvansiyonel cerrahi tekniklerden üstün özellikler taşır. Vescovi ve ark. BRONJ nedeniyle başvuran hastalarda LLLT ve lazer destekli minimal invaziv cerrahi uygulamışlar, bu hastaların sırasıyla %66 ve %89'unda lezyonların klinik olarak iyileştiğini belirtmişlerdir. Buna karşın yalnızca medikal tedavi uygulanan hastalarda %25 iyileşme tespit etmişlerdir (135). Angiero ve ark. Er:YAG lazer destekli cerrahi uygulanan ve uygulanmayan 49 hastayı incelemişler, lazer uygulanmayan grupta semptomlarda iyileşme gözlenmezken, ER:YAG uygulanan grupta bir vaka hariç hastalarda klinik iyileşme gözlendiğini belirtmişlerdir (136). ER:YAG lazerin BRONJ tedavisinde yeniden vaskülarizasyonun sağlanmasında ve doku yenilenmesinde olumlu etkileri bildirilmiştir. Bu nedenle nekrotik kemiğin ablasyon tekniği ile uzaklaştırılmasında günümüzde giderek daha sık kullanılmaktadır (137,138).

Pentoksifilin ve Alfa tokoferol (PT) ise radyoterapi sonrası gelişen osteoradyonekrozda ve radyoterapi kaynaklı fibrozisin tedavisinde kullanılmaktadır. Delanian ve ark. osteoradyonekroza bağlı olarak başvuran hastalarda 3 yıl süre ile uygulanan PT ve Klodronat tedavisiyle başarılı sonuçlar elde edildiğini belirtmişlerdir (139). Pentoksifilin kanın viskozitesini azaltır, trombosit fleksibilitesini artırır ve periferik kan akımını artırarak mikro dolaşımı güçlendirir. Ayrıca TNF-alfa gibi pro-enflamatuar sitokinlerin sentezini engeller (140).

Alfa tokoferolün doku fibrozisini engelleyerek nekroza neden olan serbest radikallerin yol açtığı hasarı azaltabileceği düşünülmektedir (141). Pentoksifilin ve Tokoferolün kombine kullanımı (PT) ile radyasyon kaynaklı fibroziste %66 oranında azalma gözlenmesi bu terapinin BRONJ'da kullanımını gündeme getirmiştir (140). Epstein ve ark. standart antimikrobiyal terapiye ek olarak uyguladıkları PT sonucunda

BRONJ gelişme sıklığının %74 oranında azaldığını tespit etmişlerdir (142). Bununla birlikte BRONJ tedavisinde PT uygulamasının başarısının değerlendirilebilmesi için yeterli çalışma mevcut değildir.

BRONJ vakalarından büyük bir çoğunluğunda Actinomiçes türlerine rastlanılmaktadır. Ayrıca bu vakaların büyük bir kısmında izole edilen mikroorganizmaların çoğunluğu penisiline duyarlıdır. Montefusco ve ark. bifosfonat tedavisi gören 178 hasta üzerinde retrospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmada dental girişimler öncesinde uygulanan antibiyotik profilaksisi ile BRONJ gelişimi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Buna göre dental girişimler öncesinde antibiyotik profilaksisi uygulanmayan hastaların tamamında BRONJ gözlemlendiğini belirtmişlerdir (143). Lodi ve ark. 23 hasta üzerinde prospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmada profilaktik olarak uygulanan antibiyotik uygulamasının BRONJ riskini azalttığını belirtmişlerdir (144). Gerekli ise kombine antibiyotik uygulaması yapılabilir. Naik ve ark. BRONJ nedeniyle takip ettikleri hastalarında penisilin ile kombine olarak uyguladıkları metronidazolün lezyonların asemptomatik hale getirilmesi açısından yararlı olduğunu belirtmişlerdir (145).

Teriparatid'in kemik rejenerasyonunu etkili bir şekilde hızlandırdığı ve bifosfonatların antiosteoklast etkisini tersine çevirdiği iyi bilinmesine karşın BRONJ tedavisindeki rolüne nadiren değinilmiştir (173,175). Literatürdeki sınırlı sayıdaki vaka raporlarına karşın Teriparatidin BRONJ tedavisindeki rolünü inceleyen kontrollü bir çalışma mevcut değildir. Öte yandan anılan tedavilerin genel olarak tek vaka raporları ya da kontrol grubu olmayan vaka serileri şeklinde olması ve uzun dönem etkinliklerinin değerlendirilememiş olması gibi nedenlerle başarıları tartışmalıdır. Ayrıca uygulanan tedavilerde başarı kriteri olarak mukozal iyileşmenin ve radyografik incelemelerin esas alınması kemik dokudaki iyileşme hakkında yorum yapılmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle bu tedavilerin yaygın kullanımından önce geniş kontrollü hayvan ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

4.9. Paratiroid Hormon

4.9.1. Genel Bilgi

Paratiroid Hormon (PTH) tiroid bezinin arkasında bulunan ve 4 küçük bezden oluşan Paratiroid bezinden salgılanır. 84 amino asitten oluşan polipeptid bir yapıya sahiptir. Paratiroid Hormon kalsiyum ve fosfatın bağırsaklardan reabsorbsiyonunu, böbreklerden atılmalarını ve ekstrasellüler sıvı ile kemikler arasındaki değişimlerini düzenleyerek bu iyonların ekstrasellüler sıvıdaki düzeylerini kontrol eden güçlü bir hormondur. PTH aktivitesinin artması kemikten kana kalsiyum iyonlarının hızlı geçişi ile sonuçlanır ve hiperkalsemi görülür. Hipofonksiyonunda ise hipokalsemi gözlenir (146).

Ekstrasellüler sıvıda PTH düzeyinin artması ile akut olarak kalsiyum düzeyinde yükselme gözlenirken fosfat düzeyinde düşüş görülür. Bu durumun, PTH'nın kemikten kalsiyum ile fosfat absorpsiyonuna neden olması ve böbreklerden kalsiyum atılımını yavaşlatması olmak üzere başlıca iki nedeni bulunmaktadır. Bununla birlikte PTH böbreklerden fosfat atılımını arttırdığından serum fosfat düzeyinde düşüş gözlenir (146,147).

PTH'nın kemikten kalsiyum ve fosfat absorpsiyonuna neden olan iki ayrı etkisi vardır. İlk etki akut evrede, dakikalar içinde ortaya çıkar ve birkaç saat boyunca giderek artar. Bu durum mevcut kemik hücrelerinin yüzeylerinden kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu arttırmasına bağlıdır. İkinci dönem ise daha yavaş olan ve tam gelişmesi için günler, hatta haftalar gereken dönemdir. Bu dönemde osteoklastların çoğalması söz konusudur. Bunu kemikten kalsiyum tuzunun absorpsiyonundan daha çok kemiğin osteoklastik rezorpsiyonunda artış takip eder.

Fazla sayıda PTH enjeksiyonlarını takiben, yeni kemik hücreleri gelişmeden önce birkaç dakika içinde kan kalsiyum düzeyi yükselir. Bunu osteosit ve osteoblastların çevresindeki kalsiyumun kemikten kana absorpsiyonu ile gerçekleştirir. Osteositik pompanın PTH aktivitesi nedeniyle aşırı aktif olduğu zaman kemik sıvısında kalsiyum düzeyi aşırı düşük olacağından kemikten kalsiyum fosfat tuzları absorbe olur. Bu tabloya osteoliz adı verilir. Osteoliz tablosunda kemiğin fibröz ve jel organik matriksi kaybolmadan inorganik matriksin kana absorpsiyonu gözlenir (148,149).

Paratiroid hormonun bu aşamadaki en belirgin etkisi osteoklastları aktive etmesidir. Bu tablo mevcut osteoklastların hızla aktivasyonu ve yeni osteoklastların oluşumu şeklinde iki aşamada gerçekleşir.

PTH salgısından birkaç ay sonra osteoklastik kemik rezorpsiyonunun ardından sekonder osteoblast aktivasyonu gerçekleşir. Böylece hem osteoklastik hem de osteoblastik aktivite artar. Ancak bu dönemde PTH'nın aşırı salgılanması durumunda kemik rezorpsiyonu depolanmasından fazla olacaktır (9).

PTH ayrıca D vitamininin en aktif şekli olan 1.25-dihidroksikolekalsifeol üretimini plazma kalsiyum iyon konsantrasyonuna göre düzenler. PTH 25-hidroksikolekalsiferolü aktive eder ve 1.25-Dihidroksikolekalsifeol oluşumunu sağlar. Plazma kalsiyum iyon konsantrasyonu yükselince PTH suprese olur ve D vitamininin dönüşümü istenilen seviyede kalır. PTH ortamda bulunmazsa 1.25-dihidroksikolekalsiferol hemen hemen hiç oluşmaz. Kalsiyumun gastrointestinal kanaldan emilimi D vitaminine bağlı olduğundan, PTH, D vitamininin vücuttaki fonksiyonel etkileri açısından çok önemli bir rol oynamaktadır (150,151).

4.9.2. Kullanım Alanları

Antirezorptif ajanlar ile iskeletle ilişkili problemlerin tedavisinde genel olarak remodeling alanlarının yeniden doldurulması hedeflenir. Sekonder mineralizasyon ve kemik mikromimarisinin stabilizasyonu sonucunda kemik gücü artar ve fraktür insidansı düşer. Ancak kemik kütlesi ve mikromimari güçlendirilemediğinden uzun dönemde etkinliği kısıtlıdır (152).

Antirezorptif ajanların tek başına kemik kütle ve yapısındaki remodelinge bağlı kayıpları önleyememesi alternatif arayışlara neden olmuştur. Vücuttaki fonksiyonel etkileri bu derece önemli olan Paratiroid hormonun kemik iyileşmesi üzerine etkileri ancak 1980 ve sonrasında fark edilebilmiştir. Tam ve ark. yaptıkları çalışmalarda insandan elde edilen Paratiroid hormon ekstraktının kemik apozisyonu üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir (153). Gunness ve ark. ise ratlarda yaptıkları çalışmalarda sentetik olarak üretilen insan paratiroid hormonunun trabeküler kemik kütlesini arttırdığını belirlemişlerdir (154). Yapılan bu çalışmalardan elde edilen

sonuçlar paratiroid hormonun kemik metabolizması ile ilgili problemlerde kullanımını gündeme getirmiştir (155).

4.9.3. (1-34) Paratiroid Hormon

Paratiroid bezinde üretilen doğal PTH 84 amino asitten oluşmasına karşın, hormonun mineral dengesini düzenleyen aktif kısmı ilk 34 (1-34) amino asittir (156). Teriparatid insan paratiroid hormonundaki 84 amino asitlik zincirin ilk 34 amino asidini içeren rekombinant insan paratiroid hormon analogudur. Rekombinant DNA teknolojisi ile modifiye edilmiş bir *Escherichia coli* suşu kullanılarak üretilmiştir (157,158). FDA tarafından 2002’de osteoporöz tedavisinde ikinci aşama ajan olarak kullanımı onaylanmıştır.

Uzun zincir olan (1-84) PTH analogu ise sadece Avrupa’da kullanım onayına sahiptir, güvenilirlik problemleri nedeniyle FDA onayı alamamıştır. Teriparatid’in vertebral ve non-vertebral kemik fraktürü riskini azalttığı bildirilmiştir (152).

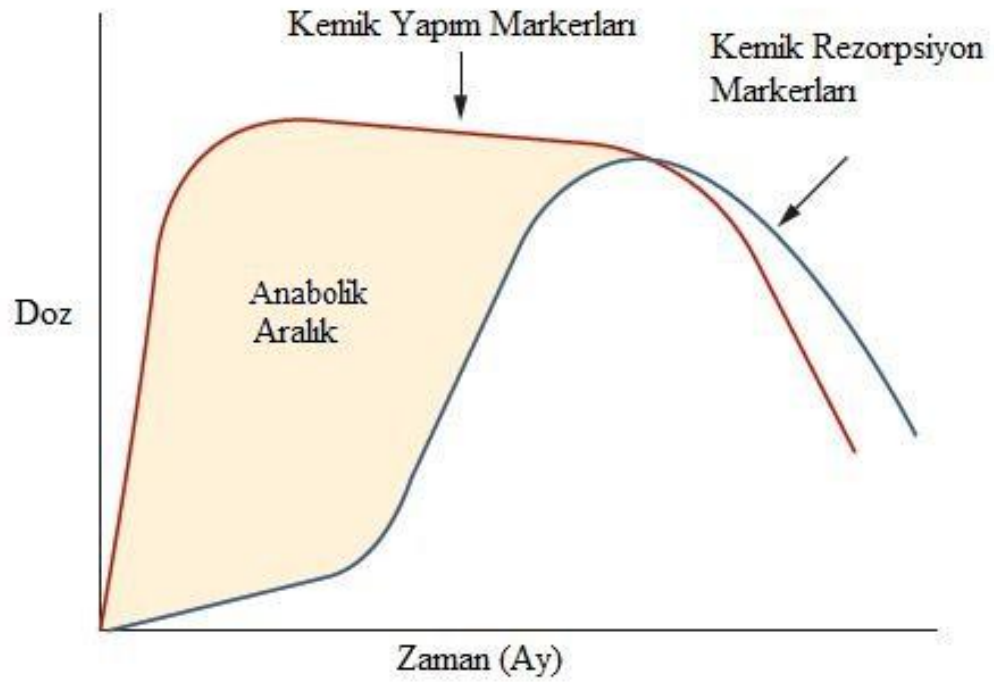
4.9.3.1. Etki Mekanizması

Teriparatidin kemikteki hedef hcreti osteoblastlardır. Hormon G-protein ile birliktteki PTH/PTH ilişkili peptid (PTH/PTHrP) reseptörüne (PTH1R) bağlanır. Burada önemli bir nokta da; PTH’nın N-terminal ucundaki peptidde bulunan ilk 34 amino asidin, tam PTH zinciri ile aynı etkinlikte PTH1R’ye bağlanma yeteneğinin bulunmasıdır. Bu nedenle rhPTH olarak ilk 34 amino asitlik zincirden oluşan (1-34)PTH (Teriparatid) kullanılmaktadır.

PTH1R’nin aktivasyonu birçok paralel sinyal yolunu aktive eder, insln benzeri büyüme faktörleri ve transforme edici büyüme faktörleri olan IGF-1, IGF-2, TGB- β stimüle olur. Wnt sinyal yolunun aktivasyonu ile osteoblast çoğalması ve farklılaşması gerçekleşir. Böylece aralıklı olarak uygulanan Teriparatid tedavisi osteoblast sayısını artırır, osteoklast prekürsörlerinden farklılaşmayı indükler ve osteoblast yaşam süresini uzatır. Osteoklastların ise kemik matriksine depolanmış olan IGF, BMP, TGF- β ’yi kemikten serbestleyerek Teriparatidin anabolik etkisine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (159).

Histomorfometrik çalışmalar ve aralıklı Teriparatid enjeksiyonlarını takiben yükselen kemik formasyon markerları, aşırı olmayan dozlarda hPTH'nin anabolik olduğunu göstermiştir (160). Bununla birlikte Teripatidin anabolik etkileri kemik rezorpsiyon ve remodelasyon lakünlerinin dolu ya da parsiyel olarak aşırı dolu olmasına bağlı olarak değişir (161). PTH etkisi ile kemik rezorpsiyonunun başlamasından önceki kemik formasyon evresine “anabolik aralık” adı verilmektedir. (Şekil 3) (162)

Osteoblastların sürekli PTH'nın etkisinde kalması sonucunda ise makrofaj koloni stimülasyon faktör-1 (M-CSF-1) ve reseptör aktivatör nükleer faktör κ B ligand (RANKL) oranı yükselir, OPG düzeyi düşer, osteoklastogenezis indüklenir. RANKL-OPG sinyal yolu ile osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu düzenlenmiş olur.



Şekil 3. Aralıklı Uygulanan Teriparatidin Kemik Yapım ve Rezorpsiyon Markerları üzerine etkisi (Rubin ve ark.'dan) (162).

4.9.3.2. Farmakokinetik Özellikler

Teriparatid subkütan enjeksiyonu takiben hızlıca absorbe edilir ve biyoemilimi %95 civarındadır. 20µg'lık enjeksiyonu takiben maksimum serum konsantrasyonuna 30 dakika içinde ulaşır, ardından hızlı bir şekilde düşüş gösterir. Dolaşımdaki yarı ömrü enjeksiyonu takiben 1 saattir. Spesifik olmayan enzimatik reaksiyonlar ile karaciğerde metabolize edilerek böbreklerden atılır.

Bununla birlikte enjeksiyonu takiben PTH düzeyi 3 saat süresince 65ng/l'nin (endojen PTH için üst limit) üzerinde devam eder ve yaklaşık 4 saat boyunca 28 ng/l'lik bazal düzeyin (postmenapozal serum PTH düzeyi) üzerinde kalır (152,163,164).

(1-84) PTH için ise bu süreler 6 ve 9 saat olarak tespit edilmiştir. İlaça bağlı hiperkalsemi ve hiperkalsiüri tablosunun gelişmesi de (1-84) PTH'nin bu özelliğine bağlanılmaktadır (165).

4.9.3.3. Farmakodinamik Özellikler

Fizyolojik dozlarda verilen Teriparatidin hiperkalsemiye neden olmadığı ve genel olarak iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Vertebra ve vertebra dışı kemiklerde trabeküler ve endosteal yüzeylerde yeni kemik formasyonunu stimüle eder, böylece trabeküler kemik hacmi ve kortikal kemik kalınlığı artar. Teriparatide bağlı olarak gelişen neoplazi, fibrozis ya da ekzositoz varlığı gözlenmemiştir. Kullanılan doza bağlı olarak kemiğin mekanik gücünü omurgada %41, femur başında %23 oranında arttırmaktadır. Bununla birlikte 12-18 aylık tedavi ile elde edilen değerler, tedavinin kesilmesini takiben 6 ay içinde başlangıç seviyesine geri döner (166).

Endokortikal kemik yüzeyinde mikroporöz remodelasyon alanları görülür ancak gelişen mikromimari nedeniyle kortikal kemik dayanıklılığında azalma gözlenmez. Sonuç olarak Teriparatid'in düzenli uygulaması ile trabeküler kemik kütlesi artar, iskeletsel mikromimari gelişir, aksiyal ve perpendiküler iskeletin mekanik gücü artar.

4.9.3.4. Endikasyon, Kontrendikasyon ve Uyarılar

Teriparatid (Forsteo) postmenapozal kadınlarda ve erkeklerde görülen osteoporözün tedavisinde endikedir. Bunun yanında meme kanseri gibi metastatik kemik tümörlerine bağılı olarak meydana gelen iskelet problemlerinin önlenmesinde kullanımına dair çalışmalar devam etmekte olup henüz kesin sonuçlar elde edilmemiştir (167). Bu nedenle Teriparatid kullanımı, kemik ya da kalsiyum metabolizmasında bozukluğa neden olan başta hiperkalsemiler olmak üzere, osteosarkoma, metastatik kemik lezyonları, Paget hastalığı, kemik ya da yumuşak dokuya uygulanan radyoterapi durumunda kontrendikedir.

Ayrıca şiddetli renal ya da hepatik yetmezliği bulunan hastalarda, alkalen fosfataz (ALP) düzeyi yüksek olan hastalarda, hamile ya da emziren kadınlarda kullanımı kontrendikedir.

Çocuklarda veya büyüme çağındaki genç erişkinlerde herhangi bir çalışma yapılmadığından sadece yetişkin hastalarda kullanımı uygundur.

(1-34) PTH genellikle iyi tolere edilmesine karşın, (1-84) PTH formunda daha sık olarak hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gözlenmektedir. Bu durumda dozun azaltılması ya da tedaviye ara verilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte nadir olarak mide bulantısı ve baş ağrısı şikâyetleri bildirilmiştir (168).

Ratlarda yapılan çalışmalarda PTH analoglarının (1-34) ve (1-84) formlarının uzun süre (24 ay) ve yüksek doz uygulanması sonucunda osteosarkoma görülmesi üzerine ilacın kullanım süresine dair kısıtlamalar rapor edilmiştir. Literatürde osteoporöz nedeniyle Forsteo kullanan sadece bir vakada osteosarkoma gözlenmiş olup, ilaca bağılı olarak geliştiği kanıtlanamamıştır (169). Ancak yaşam boyu 24 aylık bir tedavi küründen fazlasının alınmaması önemle belirtilmiştir (170).

4.9.4. BRONJ Tedavisinde PTH

Bifosfonatların kronik kullanımında ortaya çıkan BRONJ'un tedavisinde kemik morfojenik protein (BMP), HBO, düşük dozlu lazer stimülasyon (LLLT), ozon terapisi ve PRP gibi birçok yöntem denenmiş olmasına karşın henüz anlamlı olarak başarılı sonuç alınmış bir tedavi protokolü mevcut değildir (127,171). Öte yandan hiperbarik

oksijen ve ozon tedavisinin, osteoradyonekrozda olduğu gibi, metastatik odakların uyarılması riski nedeniyle kullanımı tartışmalıdır (126).

Bifosfonatlar ile birlikte uygulanan PTH'nin kemik formasyon markerlarındaki aşırı baskılanmayı önleyerek turnoverin devamlılığını sağladığı belirlenmiştir (172). Hunziker ve ark. ovarektomize ratlarda yapmış oldukları çalışmada tek başına uygulanan Östrojen, Kalsitonin ve bifosfonatların kemik formasyonunu inhibe ettiğini, buna karşın PTH ile birlikte uygulanan Östrojen, Kalsitonin ve Bifosfonat uygulamalarında ise kemik formasyonunun stimüle olduğunu ve kemik kütlesinin onarıldığını tespit etmişlerdir. PTH kalsiyumun kemikten uzaklaşmasında katabolik olarak değerlendirilmekle birlikte aralıklı dozlarla uygulanan düşük doz Teriparatidin kemik formasyonunu hızlandırdığı ve kemik kütlesinde iyileşmiş mikroyapı ile birlikte hızlı artış sağladığı bildirilmiştir. Teriparatid osteoporöz hastalarında osteoklast aktivitesini hızlandırmadan kemiğin mekanik direncini arttırmakta ve vertebra- vertebra dışı kemik fraktür riskini düşürmektedir.

Kemik üzerindeki anabolik etkileri göz önüne alındığında Teriparatidin BRONJ tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (173).

Anatomik ve fizyolojik özellikleri iskeletin uzun kemiklerinden farklı olmasına karşın, aralıklı dozlarla uygulanan Teriparatid'in ovarektomize ratlarda oral kavitedeki kemik defektlerinin onarımında olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir (172). En önemlisi Teriparatid bifosfonatların antirezorptif etkilerini tersine çevirerek engelleyebilir. Rao ve ark. yaptıkları in vitro çalışmada kronik bifosfonat kullanan hastalardan elde edilen alveolar kemikteki canlı kalmış osteoblastik hücrelerin PTH'ya karşı Alkalen fosfataz aktivitesi, hücre proliferasyonu ve hücre canlılığı açısından normal osteoblastik hücreler gibi yanıt verdiklerini göstermişlerdir (174).

Teriparatid'in kemik rejenerasyonunu etkili bir şekilde hızlandırdığı ve bifosfonatların antiosteoklast etkisini tersine çevirdiği iyi bilinmesine karşın BRONJ tedavisindeki rolüne nadiren değinilmiştir (173,175). Literatürdeki sınırlı sayıdaki vaka raporlarına karşın Teriparatidin BRONJ tedavisindeki rolünü inceleyen kontrollü bir çalışma mevcut değildir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan onay alınmıştır. Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezinden temin edilen ratlar ile yine aynı merkez bünyesinde barındırılarak yürütülmüştür. Çalışmada 12 haftalık, 36 adet dişi Spraque-Dawley (ortalama ağırlık 190 ± 20 gr) rat kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan ratlar, veteriner hekim tarafından yapılan genel sağlık kontrolünün ardından, menstural siklusları senkronize edilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Ratlar oda sıcaklığı sabit ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), 12 saatlik gece ve gündüz döngüsü mevcut, bağıl nem oranı kontrollü (%40-60), serbest şekilde su ve yeme ulaşabilecekleri (ad libitum) ortamda barındırılmıştır. Ratlar çalışma süreci boyunca periyodik olarak cilt değişiklikleri, gıda ve su alımında azalma, genel güçsüzlük, vücut ağırlığında azalma ve çene nekrozu gibi kriterler yönünden değerlendirilmişlerdir.

5.2. Çalışma Grupları

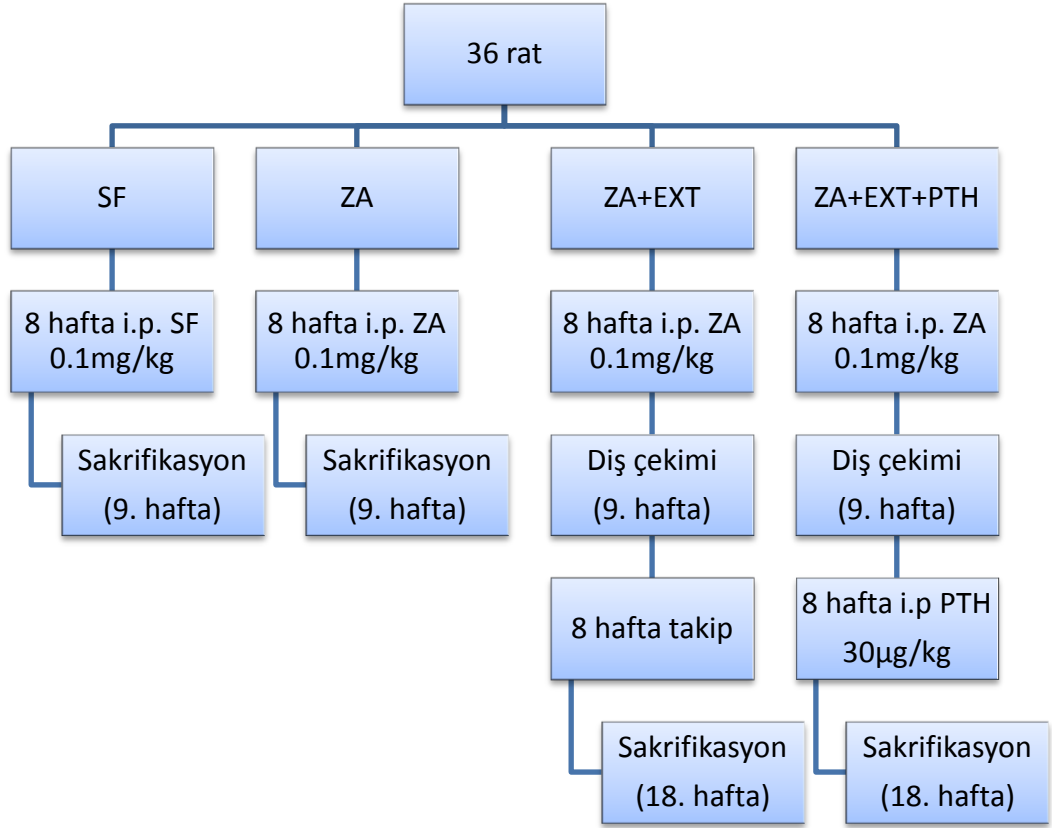
Kullanılan hayvanlar randomize olarak her biri 9 adet rat içeren 4 gruba ayrılmıştır;

- 1. Kontrol Grubu (SF):** Bu gruptaki 9 rata 8 hafta boyunca, haftada 3 kez, intraperitoneal (i.p.) 0.1mg/kg serum fizyolojik enjekte edilmiş ve hayvanlar 8. haftanın sonunda sakrifiye edilmiştir.
- 2. Zoledronat Grubu (ZA):** Bu gruptaki 9 rata 8 hafta boyunca, haftada 3 kez, 0.1mg/kg zoledronat (Zometa®, 4 mg flakon, Novartis, Türkiye) (ZA) i.p enjekte edilmiş ve hayvanlar 8. haftanın sonunda sakrifiye edilmiştir.
- 3. Bifosfonat + Diş Çekimi Grubu (ZA+ext):** Bu gruptaki 9 rata 8 hafta boyunca, haftada 3 kez, 0.1mg/kg Zometa® i.p enjekte edilmiştir. Sekiz haftanın sonunda mandibula sağ birinci molar dişlerin çekimi gerçekleştirilmiş ve çekimin ardından ratlar 8 hafta daha yaşatılarak bu sürenin sonunda sakrifiye edilmiştir.

4. Bifosfonat + Diş çekimi + Paratiroid Hormon Grubu (ZA+ext+PTH): Bu gruptaki 9 rata 8 hafta boyunca, haftada 3 kez, 0.1mg/kg Zometa® i.p enjekte edildikten sonra mandibula sağ birinci molar diş çekimi gerçekleştirilmiştir. Diş çekimini takip eden 8 hafta boyunca, haftada 5 kez ratlara paratiroid hormon analogu Forsteo® (Teriparatid 250 mcg/ml, 3ml enjeksiyon kalemi, Lilly, Türkiye) 30µg/kg subkütan (s.c) olarak enjekte edilmiş ve bu sürenin sonunda hayvanlar sakrifiye edilmiştir.

5.3. İlaç Uygulamaları ve Cerrahi Prosedür

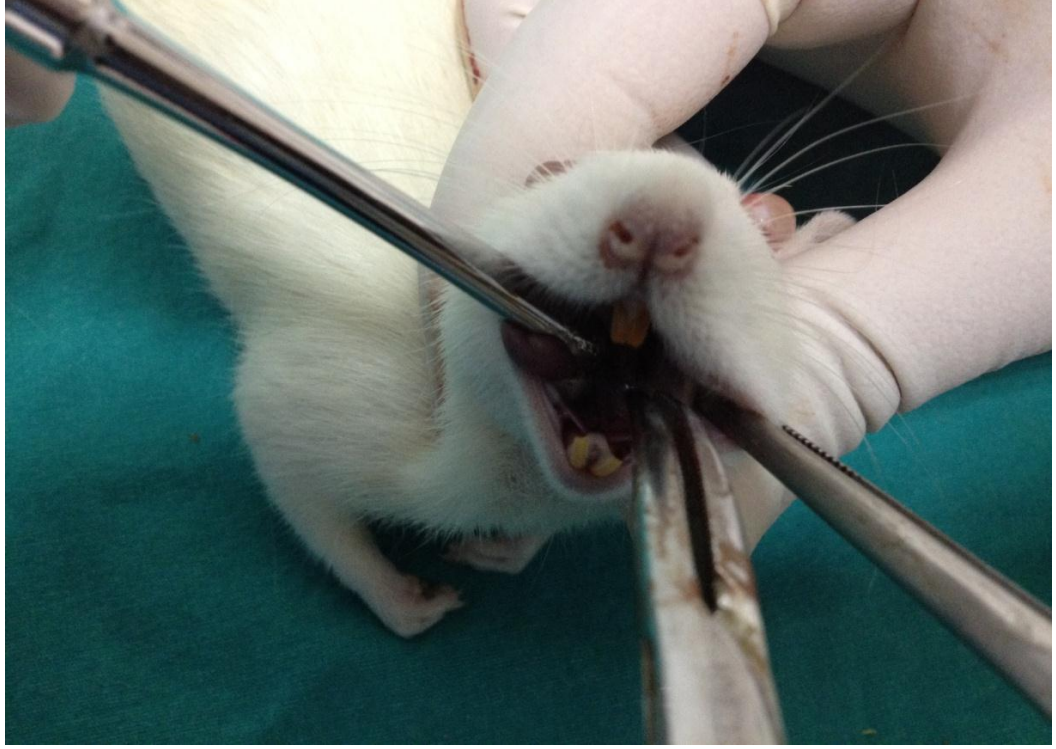
Tez çalışmasında, ratlara uygulanan Zoledronat ve Teriparatid dozları, ilaçların klinik kullanımda uygulanan dozları ve kemikte uzun dönemdeki kümülasyonları hayvan modeli üzerinde değerlendirilerek belirlenmiştir. Zoledronat enjeksiyonları için 4 mg/5 ml'lik ampulden 900 µl çekilerek üzerine 8100 µl serum fizyolojik eklenmiş ve böylelikle 9 ml'lik, içerisinde 720 µg ilaç içeren stok solüsyonu hazırlanmıştır. Bu stok solüsyonundan 0.1 mg/kg/gün olacak şekilde i.p. yolla haftada 3 kez ilaç uygulaması yapılmıştır. Teriparatid stok solüsyonu hazırlamak üzere enjeksiyon kalemi standart her basışta 20 µg/80 µl kullanılarak, 10 basıştan elde edilen 200 µg/800 µl ilaç 1900 µl serum fizyolojik ile karıştırılmıştır ve böylelikle içinde 200 µg ilaç içeren 2,7 ml'lik stok solüsyonu hazırlanmıştır. Hayvanlar tartılarak bu stok solüsyonundan 30 µg/kg/gün olacak şekilde i.p. yolla haftada 5 kez ilaç uygulaması yapılmıştır (Şekil 4).



Şekil 4. Çalışma Planı

(ZA+Ext) ve (ZA+ext+PTH) gruplarında bisfosfonata bağılı çene kemiğı osteonekrozlarının % 60' a yakının basit diş çekimi veya diğler dentoalveolar cerrahi girişimler sonrasında oluştuğı ve bunların % 65' inin mandibulada geliştiğı göz önünde bulundurularak, deney hayvanlarının sağ mandibular birinci molar dişlerinin çekilmesi planlanmıştır (176). Diş çekimi işlemi ilaç uygulamalarını takip eden 5. günde uygulanmıştır. Cerrahi işleme başlamadan önce ratlara premedikasyon amacı ile i.p. 10 mg/kg xylazine enjeksiyonu yapılmış ve anestezi sağlamak amacı ile i.p. 50 mg/kg ketamin enjekte edilmiştir. Derin anestezi sağlandıktan sonra deney hayvanının operasyon bölgesi dışarıda kalacak şekilde steril örtülerle kapatılmıştır. Diş çekimi yapılacak olan sağ mandibular molar bölgedeki dişler küçük Farabeuf ekartörleri ve künt uçlu periost ekartörleri yardımıyla ekarte edilerek açığa çıkarılmıştır. Ucu inceltilmiş 90° açılı özel pensler ile diş çekimi işlemi gerçekleştirilmiştir (Resim 1). Bu gruplarda (ZA+Ext) ve (ZA+ext+PTH) alveolar kemik iyileşmesinin tamamlanması için 8 hafta beklenilmiştir. ZA+ext+PTH grubunda 8 haftalık iyileşme sürecinde günlük 30µg/kg Forsteo s.c. uygulanmıştır.

Bu dönemin sonunda tüm ratlar i.p. ketamine/xylazine ile anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edilerek mandibulaları çıkartılmıştır (Resim 2). Ratlardan çıkartılan mandibula ve çevre yumuşak dokudan elde edilen specimen histopatolojik inceleme için hazırlanmıştır.



Resim 1. Derin anestezi altında diş çekimi işleminin gerçekleştirilmesi



Resim 2. Diseke edilen hemimandibula rneği

5.4. Histopatolojik Değerlendirme

Hayvanlar kurban edildikten sonra çıkartılan mandibulalar kemik dokusu kesilerek elde edilen doku örnekleri alındıktan hemen sonra % 10 tamponlanmış formaldehite alınmıştır. Tespit olan bu dokular daha sonrasında dekalsifikasyon işlemi için Sodyum sitrat (% 20) ve Formik asit (% 50) içeren solusyona alınmıştır. Dekalsifiye olan dokular çalkalandıktan sonra örneklenerek rutin takip işleminden sonra parafin bloklara gömülmüştür. Parafin bloklardan hazırlanan 4µ inceliğindeki kesitler Hematoksilen Eozin ve Mason Trichrome boyası ile boyanmıştır. Tüm kesitler çekim soketlerindeki alanlardaki yeni kemik oluşumları açısından incelenmiş ve bu alandaki osteoblastik, osteoklastik aktivite, yüzey epiteli ile çevre yumuşak dokudaki inflamasyon, osteonekroz ve vasküler proliferasyon değerlendirilmiştir. Stromal iltihabi hücre infiltrasyonu 0-2+ arası skala ile derecelendirilmiştir.

Stromada izlenen iltihabi hücre infiltrasyonu evrelemesi

(0): İltihabi hücre infiltrasyonu mevcut değil.

(1+): Biyopsinin % 30' undan azını infiltre eden iltihabi hücre infiltrasyonu mevcut

(2+): Biyopsinin % 30' undan fazlasını infiltre eden iltihabi hücre infiltrasyonu mevcut şeklinde derecelendirilmiştir.

Osteoblastik ve osteoklastik aktivite ile osteonekroz durumu var veya yok olarak değerlendirilmiştir.

Histomorfometrik incelemelerde ise osteoblast, osteoklast, fibroblast ve vasküler yapı sayısı tespit edilmiştir. 4µ inceliğindeki kesitler, her bir örnek için dış çekim bölgesini içeren 1mm² alanda incelenerek belirlenen parametreler sayılmıştır.

5.5. İstatistiksel Analiz

Osteoblast, osteoklast, fibroblast, mevcut damar sayısı, proliferasyonu, inflamasyon ve osteonekroz parametrelerine ait değişkenlerle ilgili tanımlayıcı değerler saptanmıştır. Kategorik verilerin analizinde Fisher's Exact test kullanılmıştır. Sonuçlar kategorik değişkenler için n (%), sürekli değişkenler için ise ortalama ± standart sapma ve ortanca değer olarak ifade edilmiştir. Gruplar arası sürekli değişkenleri karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi ve gruplar arası ikili karşılaştırmalarda Bonferroni

Post Hoc testi kullanılmıştır. Bonferroni düzeltmesi yapılan gruplarda istatistiksel önem düzeyi $p < 0.0013$ olarak değerlendirilmiştir. Verilerin analizinde SPSS 17.0 istatistik paket programı kullanılmıştır (Statistical Package for the Social Sciences, version 17.0, SSPS Inc, Chicago, IL, USA).

6. BULGULAR

6.1. Osteoblast Bulguları

Osteoblast sayısı ile ilgili olarak ortalama, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler hesaplanmıştır. Bütün gruplarda osteoblastik aktivite varlığı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.01$) Osteoblast sayısı açısından SF ve ZA grupları arasında anlamlı fark gözlenmezken ($p>0.01$) SF grubundaki osteoblast sayısı ZA+Ext grubundaki osteoblast sayısından anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ($p<0.01$). ZA ve ZA+Ext grupları arasındaki osteoblast sayıları karşılaştırıldığında ZA+Ext grubundaki osteoblast sayısının anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$). ZA+Ext+PTH grubundaki osteoblast sayısı ile SF, ZA ve ZA+Ext gruplarındaki osteoblast sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.01$). Osteoblast sayıları için tespit edilen değerler Tablo 2’de gösterilmiştir. Osteoblastik aktivite açısından değerlendirme bulguları ise Tablo 3’te gösterilmiştir. SF ve ZA gruplarındaki osteoblastik aktivite ZA+Ext ve ZA+Ext+PTH gruplarındaki osteoblastik aktiviteden daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.01$). Aynı şekilde ZA+Ext+PTH grubundaki osteoblastik aktivite ZA+Ext grubundan daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.01$) (Şekil 5, 6).

Tablo 2: Gruplarda tespit edilen osteoblast (OB) sayıları.

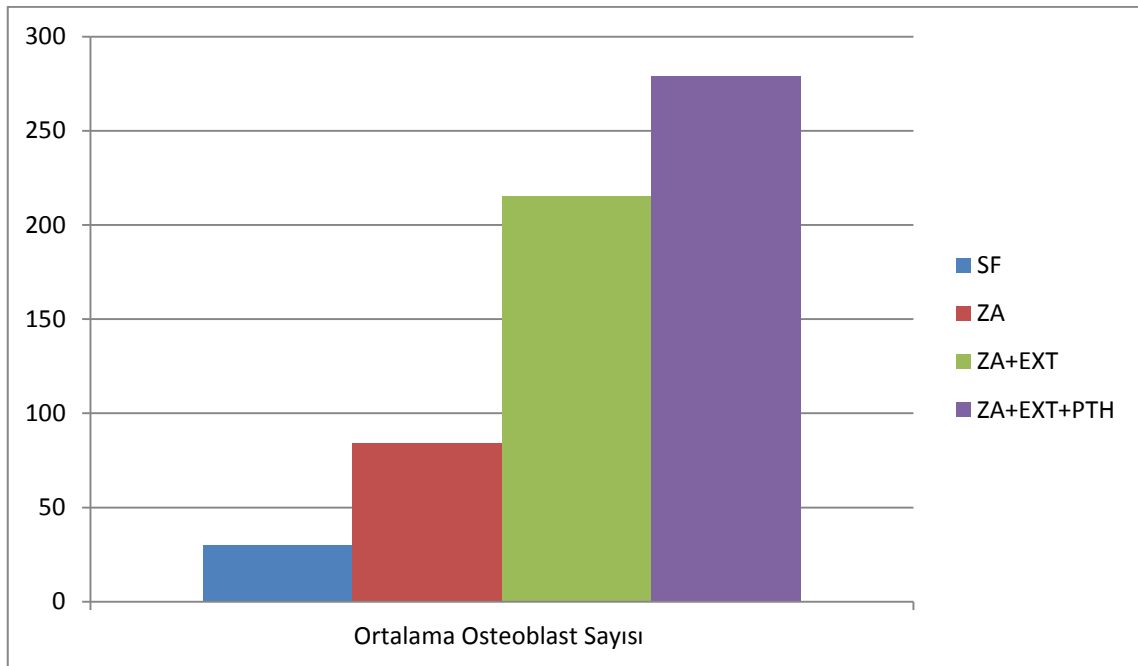
Gruplar	OB min.	OB max.	OB ort.	OB SS.
SF	5.15	64.99	30.22	± 20.32
ZA	14.35	160.28	84.14	± 66.37
ZA+Ext	87.78	398.37	215.47	± 92.86
ZA+Ext+PTH	149.57	377.19	279.23	± 74.29

min: minimum, max: maksimum, ort: ortalama, SS: standart sapma

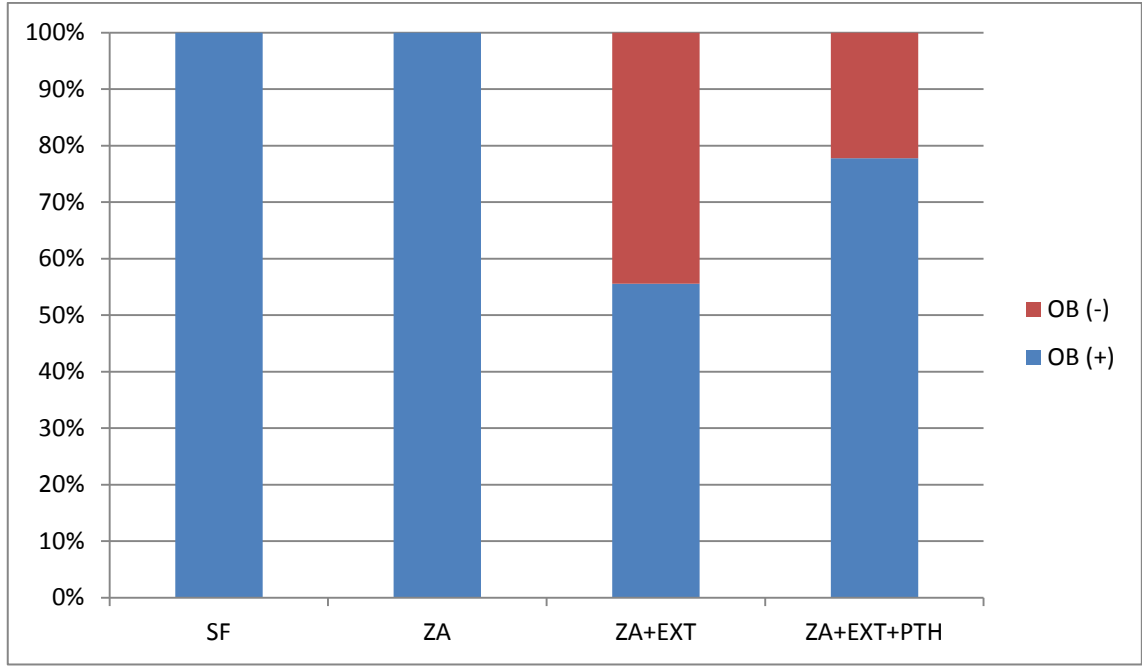
Tablo 3: Gruplarda tespit edilen osteoblastik aktivite varlığı

	OB aktivite (+)	OB aktivite (-)
SF	% 100	% 0
ZA	% 100	% 0
ZA+Ext	% 55.5	% 44.4
ZA+Ext+PTH	% 77.7	% 22.2

OB aktivite (+) : Aktivite var, OB aktivite (-) : Aktivite yok



Şekil 5. Gruplarda tespit edilen ortalama osteoblast sayıları



Şekil 6. Gruplardaki osteoblastik aktivite varlığı

6.2. Osteoklast Bulguları

Osteoklast sayısı ile ilgili olarak ortalama, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler hesaplanmıştır. Bütün gruplarda osteoklastik aktivite varlığı gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.01$). Osteoklast sayıları için tespit edilen değerler Tablo 4'te gösterilmiştir. Osteoklast sayısı SF grubunda ZA+Ext ve ZA+Ext+PTH gruplarından anlamlı olarak daha düşük düzeyde tespit edilmiştir ($p<0.01$). Öte yandan SF ve ZA gruplarında osteoklast sayısı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.01$). ZA+Ext+PTH grubundaki osteoklast sayısı ZA grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit edilmiştir ($p<0.01$). ZA ve ZA+Ext ile ZA+Ext ve ZA+Ext+PTH gruplarında osteoklast sayısı açısından ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.01$). Osteoklastik aktivite açısından değerlendirme bulguları Tablo 5'te gösterilmiştir. Osteoklastik aktivite varlığı bütün gruplarda mevcut olup, SF ve ZA gruplarında daha yüksek aktivite gözlenmekle birlikte, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.01$) (Şekil 7, 8).

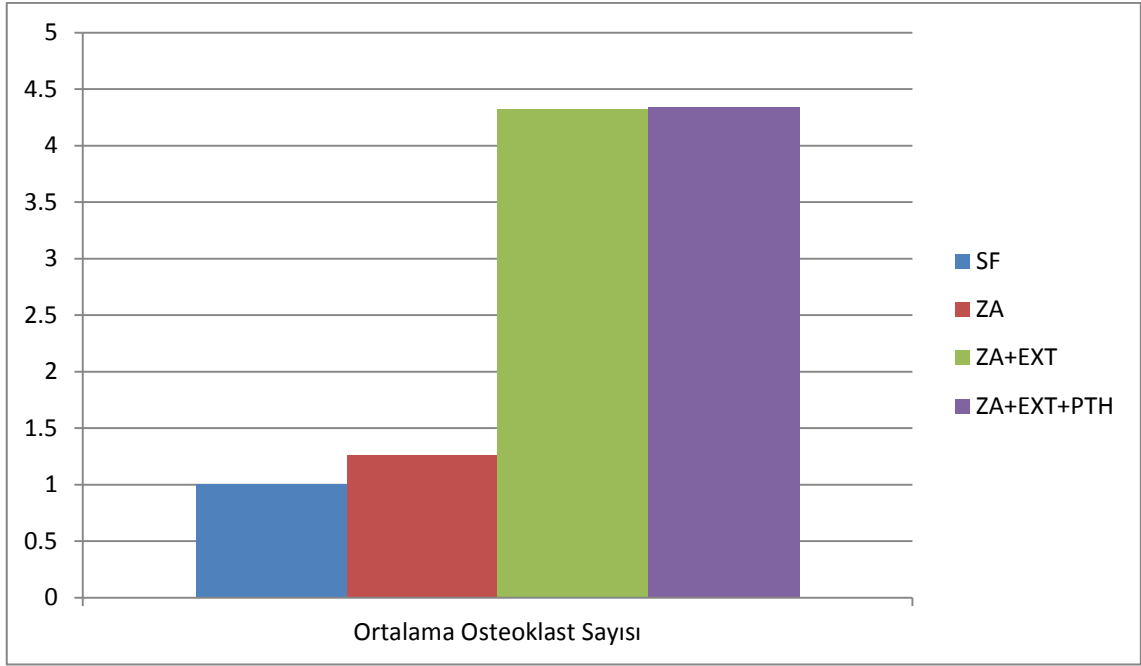
Tablo 4: Gruplarda tespit edilen osteoklast (OC) sayıları

Gruplar	OC min.	OC max.	OC ort.	OC SS.
SF	0.98	1.08	1.00	±0.02
ZA	0.68	2.11	1.26	±0.47
ZA+Ext	0.51	12.89	4.32	±4.42
ZA+Ext+PTH	1.07	12.09	4.34	±3.65

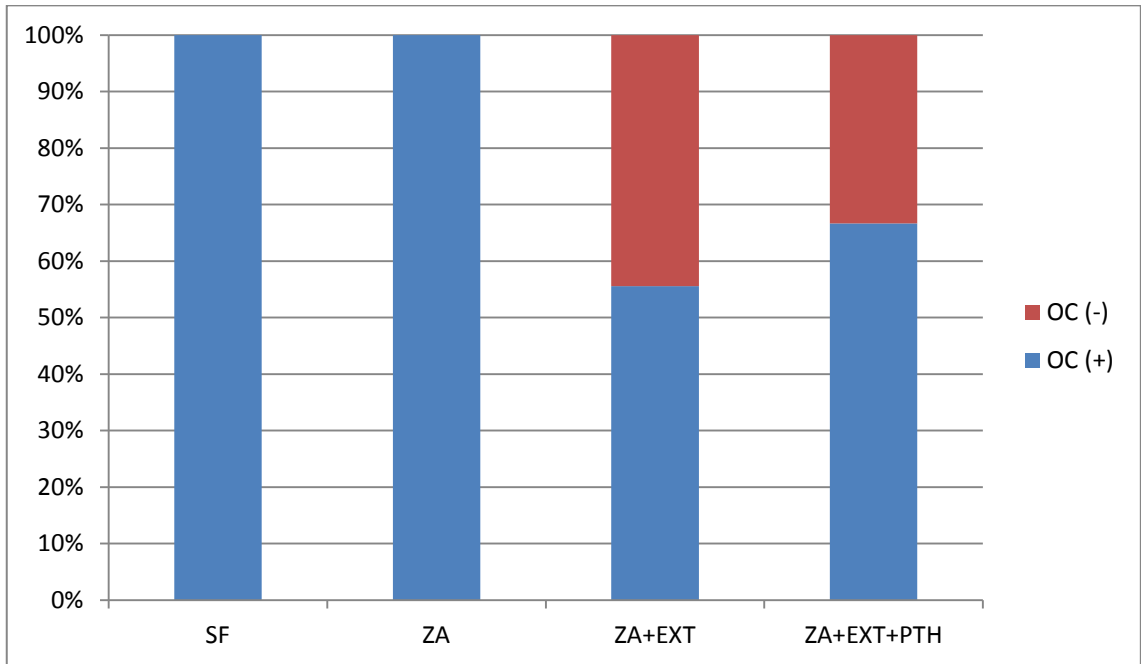
Tablo 5: Gruplarda tespit edilen osteoklastik aktivite varlığı

	OC aktivite (+)	OC aktivite (-)
SF	% 100	% 0
ZA	% 100	% 0
ZA+Ext	% 55.5	% 44.4
ZA+Ext+PTH	% 66.6	% 33.3

OC aktivite (+) : aktivite var, OC aktivite (-) : aktivite yok



Şekil 7. Gruplarda tespit edilen ortalama osteoklast sayıları



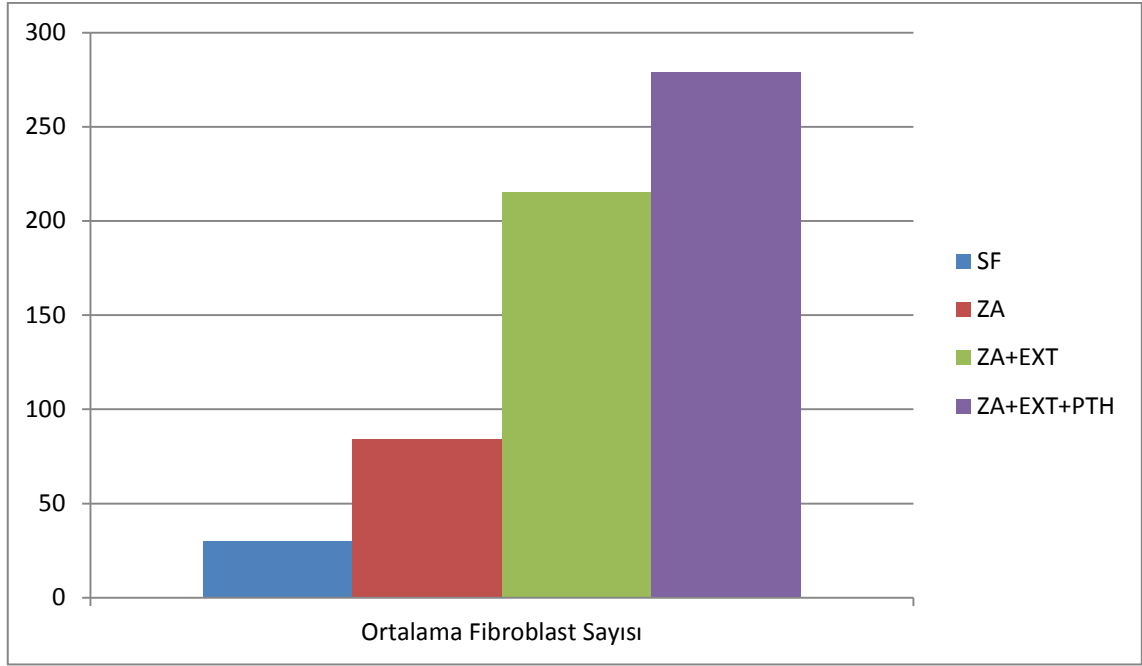
Şekil 8. Gruplardaki osteoklastik aktivite varlığı

6.3. Fibroblast Bulguları

Fibroblast sayısı ile ilgili olarak ortalama, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler hesaplanmıştır. Bütün gruplarda fibroblastik aktivite gözlenmiş ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.01$). Fibroblast sayıları için tespit edilen değerler Tablo 6' da gösterilmiştir. Fibroblast sayısı açısından SF ve ZA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ($p>0.01$), ZA+Ext ve ZA+Ext+PTH gruplarındaki fibroblast sayısı SF ve ZA gruplarından istatistiksel olarak yüksek tespit edilmiştir ($p<0.01$). ZA+Ext ve ZA+Ext+PTH grupları arasında ise fibroblast sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.01$) (Şekil9).

Tablo 6: Gruplarda tespit edilen fibroblast (FB) sayıları.

Gruplar	FB min.	FB max.	FB ort.	FB SS.
SF	5.15	64.99	30.22	± 20.32
ZA	14.35	160.28	84.14	± 66.37
ZA+Ext	87.78	398.37	215.47	± 92.86
ZA+Ext+PTH	149.57	377.19	279.23	± 74.29



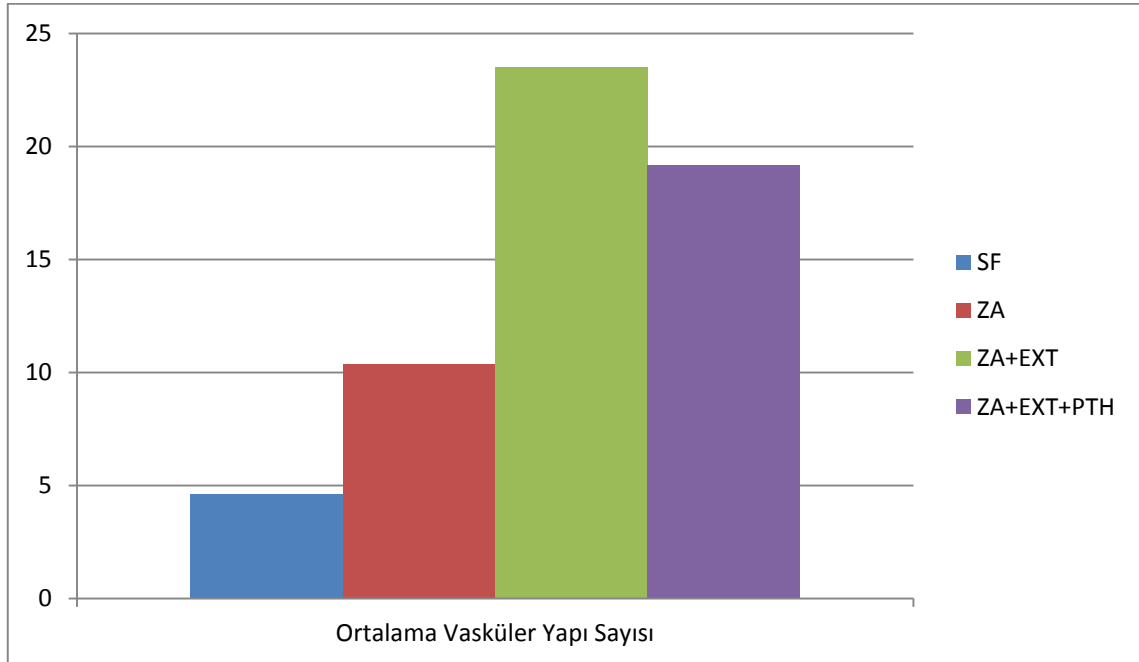
Şekil 9. Gruplarda tespit edilen ortalama Fibroblast sayıları

6.4. Vasküler Bulgular

Vasküler yapı sayısı ile ilgili olarak ortalama, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler hesaplanmıştır. Vasküler yapı sayıları için tespit edilen değerler Tablo 7’de gösterilmiştir. Vasküler yapı sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.01$). SF ve ZA grupları arasındaki ikili karşılaştırmada anlamlı farklılık gözlenmezken ($p>0.01$), ZA+Ext ve ZA+Ext+PTH gruplarındaki vasküler yapı sayısı SF grubundan istatistiksel olarak daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir ($p<0.01$). Öte yandan ZA+Ext grubundaki vasküler proliferasyon ZA grubundan istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p<0.01$). ZA+Ext+PTH ile ZA ve ZA+Ext grupları arasında ise vasküler yapı sayısı açısından istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.01$) (Şekil 10).

Tablo 7: Gruplarda tespit edilen vasküler yapı (VY) sayıları.

Gruplar	VY min.	VY max.	VY ort.	VY SS.
SF	2.20	8.16	4.62	±2.04
ZA	5.46	18.25	10.38	±4.54
ZA+Ext	9.55	54.76	23.49	±13.97
ZA+Ext+PTH	9.24	27.93	19.16	±7.60



Şekil 10. Gruplarda tespit edilen ortalama vasküler yapı sayıları

6.5. Osteonekroz Bulguları

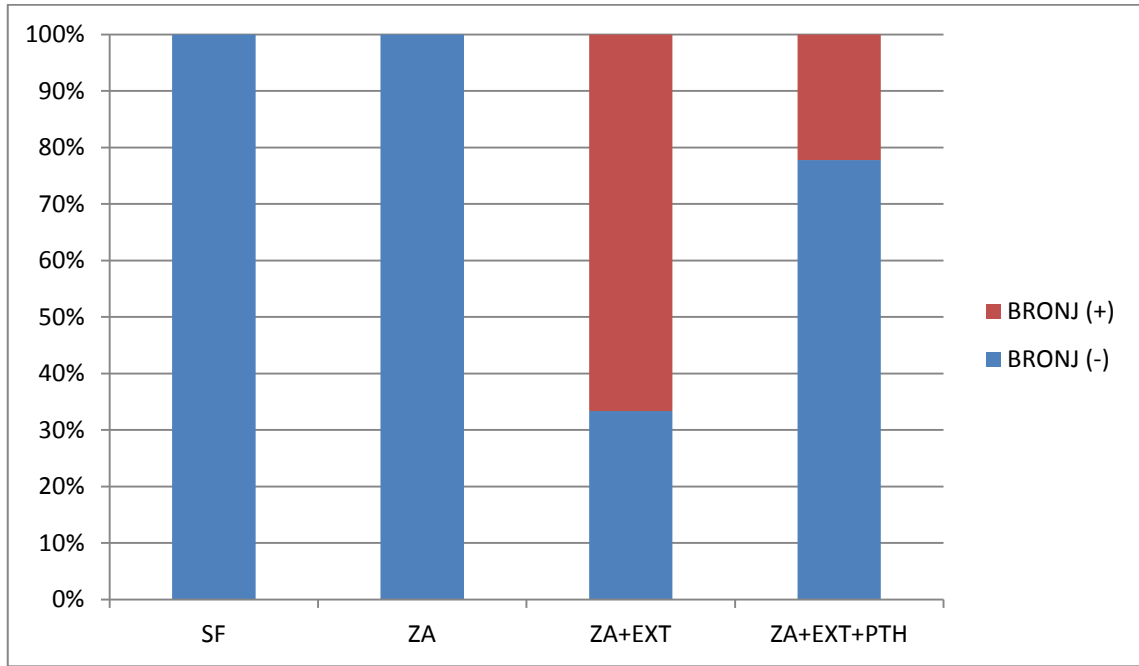
Osteonekroz ile ilgili olarak nekroz olan ve olmayan denek sayısı tespit edilmiştir. SF ve ZA gruplarında BRONJ gözlenmemiştir. Buna karşın ZA+Ext grubunda 6 hayvanda (%66.6) ve ZA+Ext+PTH grubunda 2 hayvanda (%22.2) BRONJ tespit edilmiştir. Osteonekroz sayıları için tespit edilen değerler Tablo 8’de gösterilmiştir. Gruplar arası incelemede SF ve ZA ile SF ve ZA+Ext+PTH grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmezken ($p>0.01$), ZA+Ext grubundaki osteonekroz oranı SF ve ZA

gruplarından anlamlı olarak yüksek düzeyde tespit edilmiştir ($p<0.01$). Ayrıca ZA+Ext+PTH grubundaki osteonekroz sayısı ile ZA ve ZA+Ext gruplarındaki osteonekroz sayıları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.01$) (Şekil 11).

Tablo 8: Gruplarda tespit edilen osteonekroz bulguları

	BRONJ (+)	BRONJ (-)
SF	% 0	% 100
ZA	% 0	% 100
ZA+Ext	% 66.6	% 33.3
ZA+Ext+PTH	% 22.2	% 77.7

BRONJ (+): osteonekroz var, BRONJ (-): osteonekroz yok



Şekil 11. Gruplardaki BRONJ varlığı

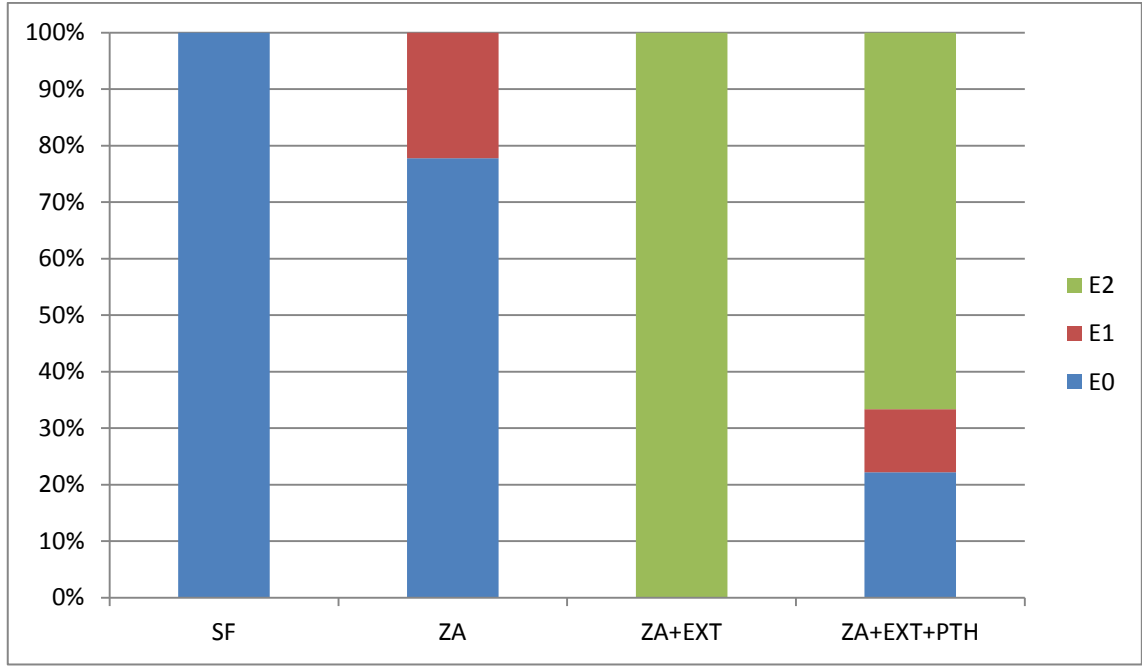
6.6. Enflamasyon Bulguları

Enflamasyon ile ilgili olarak stromada izlenen iltihabi hücre infiltrasyonu ve şiddeti değerlendirilmiştir. Enflamasyon varlığı ve şiddeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.01$). SF ve ZA grupları arasında enflamasyon varlığı ve şiddeti açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.01$). Bununla birlikte ZA+Ext ve ZA+Ext+PTH gruplarındaki enflamasyon varlığı ve şiddeti SF grubuna oranla istatistiksel olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0.01$). ZA+Ext grubundaki enflamasyonun varlığı ve şiddeti ZA grubuna oranla istatistiksel olarak daha yüksek tespit edilirken ($p<0.01$), ZA+Ext+PTH grubundaki enflamasyon varlığı ve şiddeti ZA+Ext grubundan daha düşük düzeyli olarak tespit edilmiş ancak istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p>0.01$) (Resim 3). ZA+Ext+PTH grubu ile ZA grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.01$). Ayrıca ZA+Ext+PTH grubunda minimal enflamasyona eşlik eden yeni kemik oluşum alanları ve BRONJ’u çevreleyen onarım bölgeleri tespit edilmiştir (Resim 4). Stromada tespit edilen enflamasyon ve şiddetine ait veriler Tablo 9’ da gösterilmiştir.

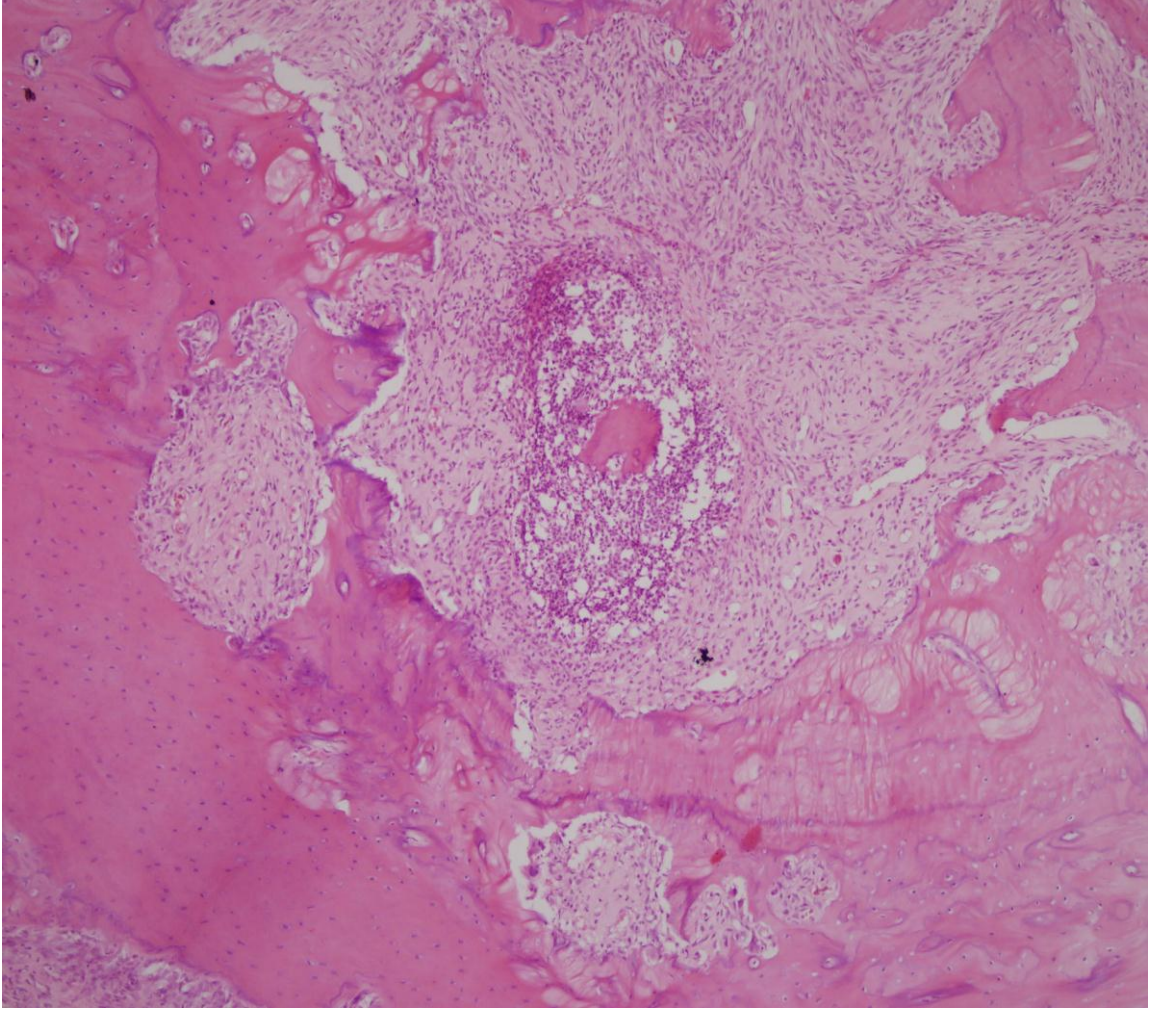
Tablo 9: Gruplarda tespit edilen enflamasyon bulguları

	0	1	2
SF	% 100	% 0	% 0
ZA	% 77.7	% 22.2	% 0
ZA+Ext	% 0	% 0	% 100
ZA+Ext+PTH	% 22.2	% 11.1	% 66.6

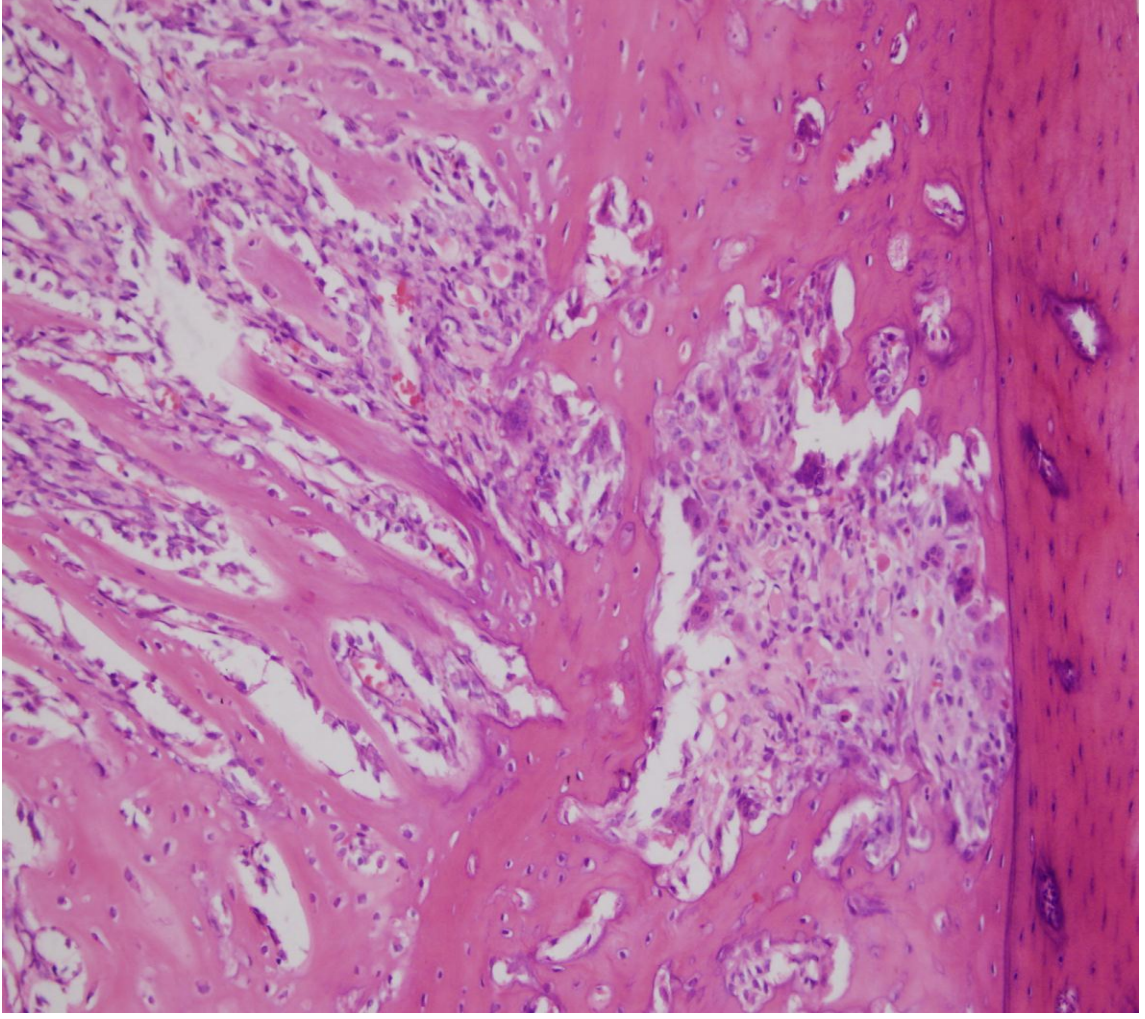
0: enflamasyon yok, 1: orta şiddette enflamasyon, 2: şiddetli enflamasyon



Şekil 12. Gruplardaki enflamasyonun varlığı ve şiddeti



Resim 3. ZA+Ext grubunda şiddetli enflamasyon ve BRONJ gözlenmektedir (H&E 200X).



Resim 4. ZA+Ext+PTH grubunda osteoblastik ve osteoklastik aktivitenin eşlik ettiği yeni kemik oluşum alanları gözlenmektedir. (H&E 200X)

7. TARTIŞMA

Bifosfonatlar günümüzde osteopeni ve osteoporöz gibi kemik rezorpsiyon bozukluklarında ve ayrıca multiple myeloma ve metastatik karsinomaların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (177). Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte osteoklastlar ve diğer kemik hücreleri üzerine direk etkileri olduğu tespit edilmiştir. Aktif kemik yapımının olduğu bölgelerde birikerek bu alanları osteoklast rezorpsiyonuna daha dirençli hale getirirler ve osteoklastlar tarafından bağlandıklarında spesifik hücre yanıtlarını engelleyerek, osteoblast osteoklast arasındaki sinyal yolunu bozarlar. Böylece osteoklast apoptozuna neden olurlar (178). Ancak osteoklastlar kemik iyileşmesinin enflamasyon ve remodeling aşamalarında kritik öneme sahiptir. Fournier ve ark. yaptıkları çalışmada bifosfonatların endotelial hücre proliferasyonunu ve kapiller neoangiogenezi etkilemeleri nedeniyle antianjiyogenik etkileri olduğunu tespit etmişlerdir. Antiosteoklastik ve antianjiyogenik etkilerin sonucunda azalmış vasküler destek, düşük turnover ve yetersiz remodelingin ortaya çıktığını belirtmişlerdir (179).

BRONJ ilk kez 2002'de Marx tarafından tanımlanmıştır ve bu tarihten itibaren giderek artan sayıda vaka raporları bildirilmektedir. Bu nadir ama şiddetli komplikasyon en sık malignite nedeniyle i.v. Zoledronat kullanan hastalarda meydana gelmektedir. Bununla birlikte uzun dönem Pamidronat ve Aledronat kullanan hastalarda da BRONJ vakaları rapor edilmektedir. Mandibulanın anatomik ve fizyolojik özellikleri osteonekroz açısından daha yüksek risk taşımaktadır ve bu nedenle BRONJ mandibulayı maksilladan iki kat daha fazla etkilemektedir. Birçok araştırmacı diş çekimi gibi invaziv dentoalveolar işlemlerin BRONJ gelişiminde başlatıcı etken olduğunu belirten vaka serileri yayınlamıştır (180,181). Diş çekimi gibi travmaya neden olan, uyumsuz protetik restorasyonlar, periodontal problemlili dişler, torus ve ekzositozlar gibi diğer faktörlerin de BRONJ gelişiminde risk faktörü olduğuna dair birçok araştırma rapor edilmiştir (176,178).

Maksilla ve mandibulada travma ya da enflamasyon sonrası doku iyileşmesi kompleks sinyal yolları ve farklı aşamalardan oluşan hücresel aktivite ile gerçekleşir. Enflamasyon, kallus formasyonu, ossifikasyon ve remodeling aşamaları bu hücresel aktivitenin önemli aşamalarıdır. Osteoklastlar bu aşamanın özellikle enflamasyon ve

remodeling safhalarında büyük öneme sahiptir. Enflamasyon safhasında osteoklastlar ve makrofajlar nekrotik ve canlı kemik yüzeylerini aşındırır ve doku artıklarını ortamdaki uzaklaştırırlar. Osteoprogenitör hücreler ise periosteum ve mikrodamarlardan kaynak olarak doku iyileşmesini sağlar (175).

Uzun süreli bifosfonat uygulamalarını takiben ortamdaki mevcut osteoklastlar bifosfonatlar tarafından inhibe edilerek apoptotik hale gelir (178). Hughes ve ark. gerçekleştirdikleri in vitro çalışmada bifosfonat uygulamasını takiben olgun osteoklast hücrelerinde Risedronat, Aledronat ve Klodronat etkinliğini incelemiş ve uygulanan bifosfonatın potensite derecesine bağlı olarak 4-24 kat arasında artmış osteoklast apoptozu tespit etmişlerdir. Bu bulguları sağlıklı, artmış kemik rezorpsiyonu olan ve osteolitik kanser metastazları olan sıçanlarda yaptıkları uygulamalarda incelemiş ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir (182). Ayrıca bifosfonatların insülin benzeri büyüme faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üzerindeki inhibe edici etkisi nedeniyle lokal doku iyileşmesinin gecikmeye uğrayacağı düşünülmektedir. Endokondral kemikleşmede büyük önemi olan VEGF'nin uygulanan Aledronat dozuna bağlı inhibisyonu Evans ve ark. tarafından incelenmiştir. Evans ve ark. endokondral kondrositler üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, 10µM and 100µM konsantrasyonda uygulanan Aledronatın, VEGF salınım düzeyini doz ile artan oranda inhibe ettiğini göstermişlerdir (183). Bifosfonatlara bağlı olarak angiogenesis inhibisyonu Ziebart ve ark. tarafından insan göbek kordon ven endotel hücreleri üzerinde incelenmiş, angiogenesis ve vaskülarizasyonun bifosfonatın dozu ve potensite derecesine bağlı olarak inhibe olduğu belirlenmiştir (184). Bu durumda periferik yollarla ortama göç edecek osteoklast prekürsör hücreleri olan monosit ve makrofajların yetersiz olacağı düşünülmektedir. Kemige geri dönüşümsüz olarak bağlanan bifosfonatın geri salınımı, osteoklast apoptozu, enflamasyon ve kemik rezorpsiyonu durumunda ortam asidifikasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Sato ve ark. Sprague Dawley ratlara 0.4 mg/kg Aledronat enjeksiyonundan 1 ve 6 gün sonra hayvanları kurban etmiş ve femurun elektron mikroskopik incelemesinde ilacın %72 oranında osteoklastik yüzeylerde depolandığını tespit etmişlerdir. Ayrıca in vitro olarak insan kemik partikülleri üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, bifosfonatın kemige absorpsiyonunun pH değeri 7.0 iken 100 nmol/mg düzeyinde olduğunu ancak pH değeri 3.5'e düştüğünde kemige bağlı Aledronatın %50 oranında azalarak ortama salındığını

tespit etmişlerdir. (64). Buna göre osteoklastik yüzeylerde yoğun olarak depolanan bifosfonat molekülü enflamasyon gibi pH'nın düşüşüne neden olan durumlarda ortama geri salınarak osteoklast apoptozuna neden olabilir. Sato ve ark. pH değişimini osteoklast hücresi ve sağlıklı kemik yüzeyi arasında gerçekleşen asidifikasyon olayı ile sınırlandırarak açıklamaya çalışmışlardır. Buna göre osteoklastik aktivite inhibe olduğu için asidifikasyonun gerçekleşmeyeceğini ve osteoklast apoptozu gözlenmeyeceğini savunmuşlardır. Ancak travma ya da enfeksiyon tablosundaki pH değişimlerinde osteoklastlardan bağımsız olarak asidifikasyon gerçekleşir ve osteoklast apoptozuna neden olabilir. Literatürde bu geri salınımın BRONJ patofizyolojisinde rol aldığını düşündüren yayınlar mevcuttur (101,185). Otto ve ark. mezenkimal kök hücrelere farklı doz, süre ve potansiyel derecesinde bifosfonat uygulamış, ortam asiditesi ve lokal konsantrasyona bağlı olarak hücre canlılığı ve aktivitesindeki değişimleri incelemişlerdir. Bu amaçla Zoledronat, İbandronat ve Klodronat'ı standart onkolojik dozlarının 1, 3, 6 aylık ve 1, 3, 5 ve 10 yıllık uygulama dozlarına eşdeğer olacak şekilde pH 7.4, 7.0, 6.7 ve 6.3 değerlerinde mezenkimal kök hücreler üzerine uygulamışlardır. Hücre canlılıklarını ve aktivitelerini mikroskopik olarak, proliferasyon yeteneklerini ve sitotoksite değerlendirmelerini ise histomorfometrik olarak incelemişlerdir. Buna göre pH düştükçe hücresel düzeyde toksisitenin yükseldiğini, yüksek konsantrasyon ve uzun süreli uygulamada hücre şekillerinin bozulduğunu ve canlı hücre gözlenmediğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak doz ve ortam asiditesinde bağlı hücresel toksisitede gözlenen artışın BRONJ gelişiminden sorumlu tutulabileceğini savunmuşlardır. (101). Correia ve ark. in vitro olarak insan periodontal ligamentinde mevcut olan fibroblast hücreleri üzerine Aledronatın etkilerini incelemişlerdir. Bu amaçla 10^{-5} , 10^{-6} ve 10^{-7} M konsantrasyonda Aledronat uygulanan ve Aledronat uygulanmayan periodontal ligament hücrelerini 1, 6, 12 ve 24 saat süre ile kısa dönem etkileri açısından ve 2, 4, 6 ve 8 günlerde ise uzun dönem etkileri açısından değerlendirmiştir. Buna göre uygulanan doz arttıkça hücre canlılığının azaldığını ve hücrelerin Aledronata uzun süreli kontağı durumunda sitotoksite gerçekleştiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca 10^{-6} M'dan yüksek konsantrasyonların direk temas durumunda toksisite açısından eşik değer olduğunu belirtmişlerdir (186). Reid kemiğe akümüle olan bifosfonatların ortama salınımının osteoklastlar haricinde monosit, makrofaj, periodontal ligament, fibroblast, endotel ve epitelyal hücreler ile osteoblastlar üzerine toksik etkileri olduğunu belirtmiştir (187).

Moreira ve ark. insan endotel hücreleri üzerinde in vitro olarak, rat subkütan dokusunda ise in vivo olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarda Aledronatın epitel ve endotel üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bu amaçla in vitro olarak Aledronatı polietilen glikol taşıyıcı aracılığıyla insan endotel hücrelerinden oluşan ortama uygulamışlardır. Uygulamaya başlamadan önce hücre canlılık düzeyi tespit edilmiş ve bu düzey 6 ve 12 saatlik inkübasyonu takiben tekrar değerlendirilmiştir. Buna göre uygulanan Aledronata bağlı olarak hücre canlılığında anlamlı düzeyde düşüş gözlenmiştir. Moreira ve ark.'nın ratlarda in vivo olarak gerçekleştirdiği çalışmada ise Aledronat polietilen glikol taşıyıcı aracılığı ile subkütan dokuya yerleştirildikten 7 ve 14 gün sonra sakrifikasyon gerçekleştirilmiş ve histopatolojik inceleme yapılmıştır. Aledronata kontakta bulunan doku yüzeylerinde nekroz, mikro abse odakları ve enflamatuvar hücre yoğunluğu tespit edilmiştir. Buna göre Aledronatın epitel ve endotel üzerine sitotoksik etkili olduğunu belirtmişlerdir (188). Ribatti ve ark. bifosfonatların endotel hücre fonksiyonu ve anjiogenezis üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Bu amaçla in vitro olarak 1, 3, 10, 30 ve 50 μ M konsantrasyonda uygulanan Klodronatın insan göbek kordon endotel hücrelerindeki morfogenez, proliferasyon ve anjiogenezis kapasitesine etkileri incelenmiştir. Buna göre Klodronatın endotelyal hücre proliferasyonunu doza bağlı olarak inhibe ettiği ve yeni damar oluşumunun kesintiye uğradığını tespit etmişlerdir. Ayrıca in vivo olarak tavuk koryoallantoik membran hücreleri üzerine jelatin taşıyıcı ile uygulanan 50 μ M konsantrasyondaki Klodronatın yeni damar oluşumunu makroskobik ve mikroskobik düzeyde inhibe ettiğini tespit etmişlerdir. Araştırmacılar tarafından endotel hücrelerinin ekstrasellüler matrikse bağlanma, migrasyon ve invazyon yeteneğinin bifosfonat uygulaması ile inhibe olduğu ve bunun tümör hücrelerinin invazyonunu engellemede olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (189). Travma alanına periferik yollarla düşük oranda gelen makrofaj ve monositler enflamasyona bağlı olarak salınan bifosfonat moleküllerini absorbe ederek inaktif hale geçer. Ayrıca periodontal ligament, fibroblast, endotel ve epitel hücreleri ile osteoblastlar bifosfonata bağlı toksisiteye uğradığından kemiğin iç ve dış onarım sistemleri tamamen etkisiz hale gelir. Böylece doku iyileşmesi henüz enflamasyon aşamasında kesintiye uğrar. Hematom ve granülasyon dokusu oluşumunu takiben ortamda gerçekleşmesi beklenen kemik rezorpsiyonu duraklar, oral kavite ile ilişkideki granülasyon dokusu ortamdan uzaklaşır ve çıplak kemik yüzeyi açığa çıkar. Geniş bir mikrofloraya sahip oral kavitedeki

Actinomiçes türleri başta olmak üzere mikroorganizmalar kemik dokuya invaze olur. Kemik onarımının mevcut olmadığı, mikroorganizmalar ile çevrili çıplak kemik dokuda yumuşak doku onarımı da gerçekleşmez ve BRONJ tablosu ortaya çıkar.

BRONJ'un takibi tartışmalı ve zorluklar içeren bir konudur. AAOMS tarafından yayınlanan iki position paper başta olmak üzere günümüzdeki ortak karar doğrultusunda, hastaların iyi oral hijyen, yüzeysel debridman, antibiyotik, analjezik ve klorhekzidinli oral gargaradan oluşan konservatif tedavi ile takibi önerilmektedir (87,88).

Bifosfonatın kesilmesini takiben aşamalı olarak BRONJ'da iyileşme gerçekleştiğini bildiren yayınlar mevcuttur. Mehrotra ve ark. 207 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri retrospektif çalışmada bifosfonat tedavisine ara verilen hastaların %26'sında semptomların gerilediğini, %55'inde ise semptomların değişmediğini belirtmişlerdir (190). Marx ve ark. ise 146 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada serum CTX düzeyi ile BRONJ oluşumu arasındaki ilişkiyi incelemişler ve bifosfonat tedavisine ara verilmesine bağlı olarak kemik remodelinginin düzenlendiğini belirtmişlerdir (117). Bununla birlikte bifosfonatların ortalama yarı ömrü 10 yıldır ve bifosfonat tedavisi kesildikten sonra 5 yıla kadar kemik turnover markerları düşük seviyeli olarak seyreder. Bu nedenle BRONJ tedavisinde kısa süreli ilaç tatilinin etkileri öngörülememektedir (173).

PTH'nın fizyolojik davranışı ve hiperparatiroidizmli hastalardaki etkileri nedeniyle, uzun süre kemik kütlesi üzerine olan etkisinin sadece katabolik olduğu düşünülmüştür. Ancak Kousteni ve ark. yükselen PTH düzeyinin kemik turnoverini hızlandığını, yükselme paterni ve süresine bağlı olarak anabolik ya da katabolik etki gösterebildiğini belirtmişlerdir (191). Ogita ve ark. rat periost dokusunu inceledikleri in vitro ve in vivo çalışmada, aralıklı olarak uygulanan PTH'nın başlangıçta periostal osteoblast gelişimini indüklediğini ancak uygulamanın devam etmesi durumunda hücre proliferasyonunun inhibe olduğunu tespit etmişlerdir (192).

Paratiroid hormonun trabekül sayısını arttırdığı 1929'da Fuller Albright tarafından rapor edilmesine karşın kemik apozisyonu üzerine tedavi edici etkileri ancak 1980'lerde çalışılmaya başlanılmıştır (153,193). Turnbull ve ark. tiro-paratiroidektomize ratlarda

yaptıkları çalışmada uygulanan sığır kaynaklı PTH'nın kemik ve dentin apozisyonunu doza bağlı olarak arttırdığını tespit etmişlerdir (194). Daha sonraları sığır kaynaklı PTH yerine sentetik PTH üretimi ile gündeme gelmiş, 1988 yılında Wingender ve ark. Escherichia coli suşu (E.coli) üzerindeki çalışmaları sonucunda pro-hPTH üretmişlerdir (195). Hogset ve ark. 1990 yılında E.coli üzerinden hPTH üretmeyi başarmışlardır (196). Yapılan çalışmaların hızlanması ile PTH'nın kemik kütlesinde artış sağladığı gösterilmiş ve osteoporöz tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir (154,155,197). Gunness-Hey ve ark. ratlara uyguladıkları 1-34 PTH'nın doza bağlı anabolik yanıt oluşturduğunu ve trabeküler kemiğin kalsiyum, hidroksipirolin ve kemik ağırlığı değerlerini sırasıyla %26, %33 ve %26 oranında arttırdığını tespit etmişlerdir. Ayrıca uyguladıkları 16µ/100g dozun toksik yanıt oluşturmadığını ve hiperkalsemi tablosunun gözlenmediğini belirtmişlerdir (154). Tada ve ark. 1990'da osteopenik ratlarda yapmış oldukları çalışmada 1-34 PTH'nın kemik rezorpsiyonundan bağımsız olarak mineral apozisyonu ve kemik formasyonunu hızlandırdığını ve trabeküler yapıyı güçlendirdiğini tespit etmişlerdir (197). Ancak mineral apozisyonu ve kemik formasyonundaki bu aktivasyon ile birlikte gerçekleşen trabeküler yapı değişikliklerinin 1-34 PTH uygulamasına ara verilmesiyle hızlı bir şekilde başlangıç seviyesine geri döndüğü tespit edilmiştir. Leder ve ark. 24 ay süre ile 1-34 PTH uygulanan hastaları tedavinin sonlandırılmasını takiben 12 ay boyunca takip etmişler ve BMD değerlerinin anlamlı olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Bu negatif yönlü değişimin postmenapozal kadınlarda erkeklere göre daha yüksek düzeyde gözlemlendiğini belirtmişlerdir (198). Kaufmann ve ark. 355 osteoporözlü erkek hastayı uygulanan 1-34 PTH tedavisinin sonlandırılmasını takiben 42 ay süre ile vertebral fraktür gelişimi ve BMD düzeyleri açısından gözlemlemişlerdir. Buna göre BMD'nin tedavinin sonlandırılması ile aşamalı bir şekilde azaldığını, plasebo uygulanan hastalarda %11.7 oranında vertebral fraktür gözlenirken 1-34 PTH grubundaki hastaların %5.4 ila %6'sında yeni vertebral fraktür meydana geldiğini rapor etmişlerdir (199).

Benzer olarak bifosfonatların optimum uygulama süresi de tartışmalıdır. Bifosfonatların kısa dönem uygulamalarında osteoklastik kemik rezorpsiyonu yavaşlar ve daha önceden oluşmuş rezorpsiyon alanlarına osteoblast göçü sonucu yeni kemik formasyonu gözlenir. Bu tablo radyografik incelemede yükselmiş BMD değerleri olarak gözlenir (200). Rezorpsiyon alanlarının tamamen doldurulmasını takiben kemik

formasyonu ve rezorpsiyonu yavaş düzeyde seyreder. Kemik bu aşamada daha kompakt görüntü verir ancak yeni kemik oluşumu mevcut değildir, sadece mineral kristalizasyonu mevcut kemik matriksinde daha yoğun bir şekilde gerçekleşir (201). Femur başı için BMD'nin stabil hale gelmesi ortalama üç sene sonunda gerçekleşir (202). İlacın daha uzun süre ile uygulanması durumunda ise mikroçatlaklar görülmeye başlar ve fraktür riski oluşur (203). Günümüzde bifosfonatların uzun süre kullanımı ile fraktür riski arasındaki en geniş çalışma Black ve ark. tarafından gerçekleştirilen FLEX adlı çalışmadır. Bu çalışmada Black ve ark. 1990 osteoporöz hastasını incelemiş ve 5 yıllık Aledronat kullanımını takiben ilacı kullanmayı bırakan ve 10 yıl süre ile Aledronat kullanan hastaları BMD, kemik formasyon markerları ve fraktür oluşumu açısından karşılaştırmışlardır. Buna göre 5 yıllık kullanımdan sonra ara verilen hastalarda BMD değerlerinin düşüşe geçtiğini ve CTX ve Osteokalsin başta olmak üzere kemik formasyon markerlerinin yükseldiğini belirlemişlerdir. BMD değerlerindeki bu düşüşün tedavi öncesindeki düzeye göre anlamlı olarak yüksek olduğunu ve fraktür gelişimi açısından da 5 ve 10 yıllık kullanım arasında anlamlı bir fark bulunmadığını rapor etmişlerdir (202). Uzun süreli bifosfonat uygulaması ile ortaya çıkan problemlerin elimine edilmesi ve kemik mineral yoğunluğu ile mikromimarisinin düzeltilmesi amacıyla antirezorptif tedaviyle birlikte ya da sonrasında anabolik terapi uygulanması gündeme gelmiştir. Stepan ve ark. Aledronat ile edilen hastalarda uygulanan 1-34 PTH'nın etkisini biyokimyasal parametreler ve kemik biyopsileri aracılığıyla karşılaştırmışlardır. Bu amaçla ortalama 65 ay süre ile Aledronat uygulanan 29 hastadan 1-34 PTH uygulamasından hemen önce ve 24 ay süre ile 1-34 PTH uygulamasından sonra biyopsi yapılarak kemik doku örnekleri histomorfometrik ve biyokimyasal olarak incelemişlerdir. Buna göre aktivasyon sıklığı ve osteoid yüzey sayısının 1-34 PTH uygulanan grupta anlamlı olarak yükseldiği tespit edilmiştir. Ayrıca Serum amino terminal propeptid tip 1 prokollojen düzeyinin 1-34 PTH uygulaması ile yükseldiği gözlenmiş ve Aledronat tedavisini takiben uygulanan 1-34 PTH'nın kemikteki mikrokırıkların onarımına yardımcı olduğu belirtilmiştir (204).

1-34 PTH'nın bu etkileri ilacın tek başına değil, diğer antirezorptif ajanlar ile birlikte kullanılarak bu ajanlara bağlı gelişen kemik apozisyonundaki inhibisyonun önlenmesi düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Ancak antirezorptif ajanların PTH'nın anabolik etkilerini engelleyip engellemeyeceği bir tartışma konusu olmuştur. Finkelstein

ve ark. osteoporötik erkeklerde gerçekleştirdikleri prospektif çalışmada sadece PTH uygulanan hastalardaki kemik mineral yoğunluğunun (BMD) PTH ve bisfosfonatın birlikte uygulandığı hastalardan daha yüksek olduğunu belirterek, BMD’de gözlenen bu farklılığın bifosfonatın PTH üzerine olumsuz etkisinden dolayı ortaya çıktığını savunmuşlardır (205). Buna karşın Cosman ve ark. postmenapozal osteoporöz gözlenen kadınlarda yaptıkları çalışmada PTH ve bifosfonatın birlikte uygulanması sonucu kemik formasyon belirteçleri olan serum Osteokalsin, Propeptid tip 1 kollojen ve kemiğe özgün Alkalen fosfataz aktivitesinin anlamlı olarak yükseldiğini tespit etmişlerdir (206). Black ve ark. ise postmenapozal dönemdeki 238 hastaya 12 ay süre ile Aledronat ve PTH’yı ayrı ayrı ve kombine olarak uygulamışlar ve femur başı ile kalça kemiğindeki BMD değişimlerini takip etmişlerdir. Buna göre 12 aylık uygulama durumunda BMD’deki en hızlı yükselişin PTH grubunda gerçekleştiğini ve bunu PTH ve Aledronatın kombine uygulandığı grubun takip ettiğini tespit etmişlerdir. Sonuç olarak bifosfonatların PTH’nın beklenen etkilerini modifiye ettiğini ancak kemikte PTH’ya bağlı anabolik etkilerin yine de gözlendiğini belirtmişlerdir (207). Ayrıca 12 ay boyunca 1-84 PTH uygulanan hastalarda tedavi sonrası verilen Aledronatın BMD değerlerinin artışı sağladığı, buna karşın plasebo grubunda BMD’nin azaldığını belirtmişlerdir (208). Ettinger ve ark. postmenapozal kadınlarda Raloksifen ve Aledronat tedavisini takiben uygulanan PTH’nın etkilerini kemik turnover markerları ve dansitometrik analiz aracılığıyla incelemişlerdir. Bu çalışmada yaşları 60 ila 87 arasında değişen ve osteoporöz nedeniye Raloksifen ya da Aledronat kullanan 59 kadın hastaya 18 ay süre ile 1-34 PTH uygulanarak kalça ve lomber kemiklerdeki BMD değişimleri takip edilmiştir. Buna göre Raloksifenin PTH üzerine inhibisyon özelliği bulunmadığını ve BMD’nin sadece PTH uygulanan hastalardaki düzeyde olduğunu ancak Aledronat kullanımını takiben PTH uygulanan hastalardaki BMD düzeyinin olması gereken düzeyden daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca kemik turnover markerlarındaki Aledronatın PTH üzerine inhibisyon özelliğinin 6 aylık uygulama sonrasında ortadan kalktığını göstermişlerdir (209).

Teriparatid rekombinant insan Paratiroid hormonun 1-34 amino asit fragmanını içeren sentetik polipeptid bir hormondur. İskeletsel problemlerde anabolik terapi amacıyla kullanılan ilk ajandır (210). Reeve ve ark. osteoporötik 21 hastada gerçekleştirdikleri çalışmada günlük 1-34 PTH enjeksiyonunun iliak trabeküler kemik

volümünü %70 oranında arttırdığını tespit etmişlerdir (211). Aralıklı dozlarla uygulanan düşük doz teriparatidin kemik formasyonunu hızlandırdığı ve kemik kütlesinde iyileşmiş mikroyapı ile birlikte hızlı artış sağladığı bildirilmiştir. Teriparatid osteoporöz hastalarında kemiğin mekanik direncini arttırmakta ve vertebra- vertebra dışı kemik fraktür riskini düşürmektedir (173). Anatomik ve fizyolojik özellikleri iskeletin uzun kemiklerinden farklı olmasına karşın, ovariectomize ratlarda yapılan histomorfometrik çalışmalar aralıklı dozlarla uygulanan Teriparatidin oral kavite ve uzun kemiklerdeki etkisinin paralel olduğunu göstermiştir. Hunziker ve ark. Östrojen, Kalsitonin ve Risedronat ile birlikte uygulanan PTH'nın humerus ve mandibuladaki periosteal ve endosteal kemikte formasyon hızı ve mineral apozisyonu üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bu amaçla ovariectomiye takiben 10 hafta boyunca 10 µg/kg Östrojen, 5 µg/kg Risedronat ve 5 µg/kg Kalsitonini tek başına ya da 80 µg/kg PTH ile birlikte uygulamışlar ve sakrifikasyonu takiben humerus ve mandibulayı histomorfometrik incelemeye tabii tutmuşlardır. Buna göre PTH'nın kombine uygulamada her iki kemikte de kemik formasyonunu ve mineral apozisyonunu hızlandırdığını tespit etmişlerdir. Sonuç olarak Hunziker ve ark. ratlarda Östrojen, Kalsitonin ve Risedronat ile birlikte uygulanan PTH'nın mineral apozisyon oranı gibi kemik formasyon markerlarındaki antirezorptiflere bağlı aşırı baskılanmayı önlediğini ve turnoverin devamlılığını sağladığını belirtmişlerdir (172).

Teriparatid osteoblast fonksiyonlarını düzenleyerek indirek yolla metabolik aktiviteyi hızlandırır ve osteoklast sayısını artırır. Bu sonuçlar yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar ile de desteklenmiştir. Jilka rat kalvarial kemik matriksi üzerinde in vitro olarak gerçekleştirdiği çalışmada osteoklast prekürsör hücrelerinin PTH varlığında olgun osteoklast hücrelerine değişimini rapor etmiştir (212). Ayrıca Jilka ve ark. sıçan ve insan osteoblast ve osteosit hücreleri üzerinde in vitro olarak gerçekleştirdikleri çalışmada Teriparatidin osteoblast yaşam süresini uzattığını ve apoptozu engellediğini, buna bağlı olarak kemik kütlesinde artış meydana geldiğini tespit etmişlerdir (213). Ayrıca SAMR1 and SAMP6 tip farelerde gerçekleştirdikleri in vivo çalışmada günlük uygulanan Teriparatidin kemik mineral dansitesini arttırdığını, osteoblast ve osteosit apoptozunu ise engellediğini tespit etmişlerdir (213). Ma ve ark. ovariectomize ratlarda yaptıkları çalışmada Teriparatid tedavisinden önce proksimal tibia metafizinde Aledronata bağlı olarak aktivasyon sıklığı ve kemik formasyon hızının baskılandığını

ancak iki aylık Teriparatid tedavisini takiben mineral birikiminde ve kemik formasyonunda artış meydana geldiğini belirlemişlerdir (214). Dobnig ve ark. kemik turnoverinin bifosfonatlar tarafından inhibisyonu nedeniyle mikrozedelenme odaklarının meydana geldiğini belirtmişlerdir. Teriparatid'in Aledronat etkisiyle meydana gelen mikrozedelenme odaklarının azaltılmasındaki etkilerini inceledikleri çalışmada osteoporöz nedeniyle tedavi gören 66 hastanın kemik çatlak yoğunluğu ve uzunluğu, iskelet ve femur başı kemik mineral yoğunluğu ve histomorfometrisi ile serum CTX parametreleri incelenmiş ve Aledronat tedavisi kesilerek Teriparatid uygulanan hastalarda 24 ay sonunda mikrozedelenme odaklarının onarıldığı gösterilmiştir (215). Bununla birlikte Teriparatidin bifosfonatların turnover inhibisyonuna neden olan etkilerini tersine çevirebildiği belirtilmiştir. Rao ve ark. yaptıkları in vitro çalışmada multiple myeloma nedeniyle zoledronat uygulanan bir hastadaki nekroze alveol kemiğinden, meme kanseri nedeniyle zoledronat uygulanan bir hastadaki nekroze olmayan alveol kemiğinden ve sağlıklı bir bireyin alveol kemiğinden örnek alarak bu örneklerden elde edilen canlı osteoblast hücrelerine sırasıyla 1.25-dihidroksikolekalsifeol, PRP ve PTH uygulayarak bu hücreleri Alkalen fosfataz aktivitesi, mitokondriyel aktivite ve hücre proliferasyonu açısından karşılaştırmışlardır. Buna göre kronik bifosfonat kullanan hastalardan elde edilen alveolar kemikteki canlı kalmış osteoblastik hücrelerin 1.25-dihidroksikolekalsifeol, PRP ve PTH uygulanması durumunda Alkalen fosfataz aktivitesi, hücre proliferasyonu ve hücre canlılığı açısından normal osteoblastik hücreler gibi yanıt verdiklerini tespit etmişlerdir. Elde edilen bu sonuçların BRONJ gelişen hastalarda rejeneratif süreci hızlandırmak amacıyla PRP ve PTH gibi tedavilerin uygulanması açısından ümit verici olduğunu belirtmişlerdir (174).

Kemik üzerindeki bu anabolik etkileri göz önüne alındığında Teriparatidin BRONJ tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmüştür (173,175). Ancak Teriparatid'in kemik rejenerasyonunu etkili bir şekilde hızlandırdığı ve bifosfonatların antiosteoklastik etkisini tersine çevirdiği iyi bilinmesine karşın BRONJ tedavisindeki rolüne nadiren değinilmiştir (175).

Teriparatid, 20 µg günlük subkütan enjeksiyon yapılarak, osteoporöz tedavisinde 18-24 ay boyunca uygulanmaktadır, ancak BRONJ tedavisinde yararlı olabilecek optimum süre ve doz henüz bilinmemektedir. Teriparatid BRONJ tedavisinde ilk kez Harper ve

ark tarafından uygulanmıştır. Osteoporöz nedeniyle bifosfonat kullanan 75 yaşındaki bir kadın hastada mandibula sol posterior bölgedeki ağrı nedeniyle önce ikinci molar diş endodontik tedavi uygulanmış ancak bir ay süre ile geçmeyen ağrı gözlenmesi üzerine ilgili dişin çekimi gerçekleştirilmiştir. Diş çekim işlemini takip eden iki hafta içinde ağrının artarak devam etmesi üzerine birinci molar dişin çekimi gerçekleştirilmiş ve ilgili bölge kürete edilmiştir. Bu tedaviden sonra ağrı devam etmiş, lingual bölgedeki mukozada erozyon gözlenirken kemikte ekspoz meydana gelmiştir. Hastaya bir hafta süre ile 4x150mg Klindamisin ve Nistatin 4x100.000 IU/gün uygulanmasına rağmen lezyonun boyut ve ağrı düzeyinde değişim gözlenmemiştir. Bunun üzerine viral enfeksiyon olasılığı düşünülerek 10 gün süre ile Zovirax 4x400mg uygulanmış ancak tedaviye olumlu yanıt alınamamıştır. Ağrılı bölgeye biyopsi uygulanarak antibiyogram ve histopatolojik inceleme gerçekleştirilmiştir. Antibiyogram sonucuna göre hastaya dört ay boyunca uygulanan Klindamisin terapisine rağmen sekonder enfeksiyonda iyileşme sağlanamamış ve kemik sekestr halinde kalmıştır. Altı aylık ağrılı sürecin sonunda hastada son bir yıldır kullandığı bifosfonata bağlı osteonekroz gelişmiş olabileceği düşünülmüş ve hastanın doktoru ile konsültasyon gerçekleştirilerek Fosamax kullanımı durdurulmuştur. Hastada diş çekimini takiben bir yıl boyunca devam eden BRONJ tablosunda iki yıl süreyle günlük 20 µg Teriparatid tedavisi öngörülmüştür. Ancak tedavinin üçüncü ayında iyileşmenin başladığını ve 10 aylık tedaviden sonra BRONJ görüntüsünün ortadan kalktığını ve çekim soketlerinin orta düzeyli skleroz ile iyileştiğini belirtmişlerdir. Buna göre Teriparatid uygulamasının BRONJ tedavisinde olumlu sonuçlar verebileceğini ancak ilacın kullanıma başlanmasından sonra serum kalsiyum düzeyinin dikkatli takibini önermişlerdir. (175). Ayrıca Lee ve ark. osteoporöz nedeniyle bifosfonat kullanan, 78 yaşındaki hastada, ileri derecede mobil sağ birinci molar diş çekimini takiben parestezi, ağrı, şişlik ve fistül ile karakterize, drenaj ve alveoloplasti uygulanmasına rağmen iyileşmeyen bir vakayı rapor etmişlerdir. Hasta farklı merkezlerde sekiz ay süresince anılan tedavilerin uygulanmasından sonra yönlendirildiğinde biyopsi gerçekleştirilmiş ve Evre-2 BRONJ tanısı konulmuştur. Bu dönemde hastanın doktoru ile konsültasyon yapılmış ve Aledronat tedavisi durdurulmuştur. Uygulanan üç haftalık Amoksisilin 500mg 3x1 ve %0.12 Klorhekzidin 3x1 tedavisine rağmen mandibular kanalın altına uzanan şiddetli kemik yıkımının devam ettiği görülmüştür. İlerlemeyi yavaşlatmak amacıyla kemiğin

cerrahi debridmanı ile sökestrektomi yapılmıştır ancak ağrı ve şişliğin devam ettiği rapor edilmiştir. Öte yandan ilgili bölgedeki cildin şişlik, eritem ve hassasiyet gösterdiği gözlemlenmiştir. Bunun üzerine patolojik fraktür gelişebileceği düşünülerek başlanan günlük 20µg Teriparatid tedavisinde klinik iyileşmenin ekspoz ve ağrının ortadan kalkmasıyla birinci ayda başladığını ve kemikte radyografik olarak rejenerasyonun gözlemlendiği tam iyileşmenin ise altı aylık tedaviden sonra sağlandığını belirtmişlerdir. BRONJ tablosunun ortadan kalması üzerine altı aylık kullanımdan sonra Teriparatid uygulaması durdurulmuş ve tedavinin sonlandırılmasını takip eden yedi ay içinde tekrarlayan BRONJ gözlenmemiştir. Lee ve ark. BRONJ tedavisinin idamesinde rezeksiyon ve rekonstrüksiyon gibi majör işlemlere karar verilmeden önce Teriparatidin konservatif bir tedavi seçeneği olabileceğini savunarak, geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu savunmuşlardır (173). Literatürde teriparatidin bu off-label kullanımındaki günlük uygulama dozu osteoporöz tedavisindeki doz ile aynı olmakla birlikte uygulamanın süresi hakkında bir görüş birliği mevcut değildir (173,175,216-218). Teriparatidin yaşam boyu kullanım süresinin 24 ay ile sınırlı olması BRONJ tedavisinde kullanılacak doz ve sürenin optimal değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Lee ve ark. Teriparatid'in hiperkalsemik hastalıklar, osteosarkoma, metastatik kemik lezyonları, Paget's hastalığı, hamilelik ve geçirilmiş radyoterapi hikayesi bulunan hastalarda kullanılmaması gerektiğini bildirmişlerdir. Ayrıca şiddetli renal ve hepatik yetmezliği olan hastalarda da kullanılmaması gerektiğini bildirmekle birlikte olası yan etkilerin orta şiddetli olduğunu ve tolere edilebildiğini aktarmışlardır (173). Öte yandan Kyrgidis ve ark. kanser ile ilişkili iskeletsel problemlili hastalarda Teriparatid etkinliğinin değerlendirildiği herhangi bir klinik çalışma olmadığını belirterek, Teriparatidin bu açıdan değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir (219). Aynı şekilde Almquist ve ark. meme fonksiyonlarına bağlı olarak emzirme süresince paratiroid hormon benzeri peptid üretildiğini ve memedeki salgı bezlerinin aksesuar bir paratiroid bez görevi üstlendiğini bildirmişlerdir. Bu nedenle teriparatid'in bahsedilen hasta gruplarında kullanımının sınırlandırılmasından önce in-vitro ve in vivo çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (219,220).

Periyodik olarak uygulanan Teriparatid, kortikal ve spongios kemik miktarı ile birlikte kemiğin biyomekanik dayanıklılığını arttırmaktadır. Shen ve ark. overektomize ratlarda gerçekleştirdiği çalışmada periyodik uygulanan Teriparatidin kemik mineral yoğunluğu ve kemik formasyon hızını arttırdığını tespit etmişlerdir (221). Osteoporöz hastalarında 24 ay süre ile uygulanan günlük 20 µg Teriparatidin kemik rezorpsiyon markerlarında değişime neden olmaksızın, formasyon markerlarında yükselmeyi sağlayarak anabolik aktiviteye katkı sağladığı tespit edilmiştir (222). Rubin ve ark. antirezorptif ajanlar ile tedavi edilen hastalarda gerçekleştirdikleri çalışmalarda anabolik tedavi amacıyla uygulanan Teriparatidin kemik formasyonunu hızlandırdığını ve kemik mineral yoğunluğunun arttığını tespit etmişlerdir (222). Burshell ve ark. ise 157 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri 18 aylık çalışmada Teriparatid uygulamasının femur başı ve lomber kemiklerde kemik mineral yoğunluğunun artışı sağladığını, Tip 1 kollojen telopeptid düzeyinin yükseldiğini tespit etmişlerdir (223). Eastell ve ark. nın 197 hasta üzerinde glukokortikoid hormon kaynaklı osteoporöz tedavisinde Teriparatid ve Alendronatı karşılaştırdıkları çalışmada serum Osteokalsin ve Prokollojen tip 1 N-terminal telopeptid seviyelerini incelemişlerdir. Buna göre Teriparatidin serum Osteokalsin ve Prokollojen tip 1 N-terminal telopeptid seviyesini %92 ve %108 oranında yükselttiğini ve bu düzeylerin Alendronat kullanımı durumunda ise başlangıç durumuna göre %40 ve %53 oranında azaldığını tespit etmişlerdir. Buna göre Alendronatın osteoporöz tedavisinde kemik formasyonunu yavaşlattığını ancak Teriparatidin formasyonu hızlandırdığını belirtmişlerdir (224). Buna göre bifosfonatlara bağlı gelişen kemik formasyonunun baskılanması durumunda, uygulanacak olan Teriparatidin kemik formasyonunu yeniden aktive edebileceği ve kemiğin bozulmuş mikromimarisinin düzeltilmesinde önemli rol oynadığı belirtilmiştir (224,225).

Güncel literatürden elde edilen bu bilgiler doğrultusunda kronik bifosfonat kullanımı mevcut hastalarda diş çekimi sonrası veya gelişmiş BRONJ varlığında uygulanan Teriparatidin kemiğin zedelenmiş mikromimarisinin düzenlenmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Diş çekimini takiben rezidüel alveol kemiğinden enflamasyon nedeniyle ortama salınacak olan bifosfonatın yumuşak dokuda ve makrofajlar üzerinde toksisiteye neden olması nedeniyle fibroblastik aktivitede artış, olası osteonekroz alanları ve şiddetli enflamasyon beklenmektedir. Çalışmamızdan elde edilen bulgular güncel literatürü ve konuyla ilgili hipotezleri desteklemektedir.

ZA+Ext+PTH ve ZA+Ext gruplarındaki fibroblastik aktivite, osteonekroz ve enflamasyon bulguları ZA ve SF gruplarına göre anlamlı oranda yüksek olarak tespit edilmiştir. Çalışma gruplarında gözlenen osteonekroz, enflamasyon varlığı ve şiddetinin, diş çekimi uygulanan ZA+Ext ve ZA+Ext+PTH gruplarında, çekim uygulanmayan SF ve ZA gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olması BRONJ gelişiminde travmanın tetikleyici bir neden olduğu hipotezini destekler niteliktedir. ZA+Ext ve ZA+Ext+PTH grubundaki enflamasyon gözlenen vaka sayısının SF ve ZA grubundan yüksek olmasına karşın ZA+Ext+PTH grubundaki enflamasyon şiddetinin daha düşük seviyeli oluşu ve enflamasyon gözlenmeyen vakaların varlığı doku iyileşmesinin Teriparatidin etkisiyle hızlanmasıyla ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte metabolizmanın Teriparatid aracılığıyla hızlandırılması ile ortama göç eden osteoklast prekürsör hücre sayısının yükselmesi beklenmektedir. Böylece enflamasyona bağlı ortama salınan bifosfonat molekülünden etkilenmemiş işlevsel makrofajların kemik remodelasyonunda etkin rol oynaması ile osteoblast, osteoklast farklılaşması ve yeni damar oluşumunun hızlanacağı düşünülmektedir. Çalışmamızdan elde edilen veriler doğrultusunda ZA+Ext+PTH ve ZA+Ext gruplarındaki osteoblast, osteoklast ve vasküler proliferasyonun SF ve ZA gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. ZA+Ext ve ZA+Ext+PTH gruplarında anılan parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemekle birlikte osteonekroz açısından ZA, ZA+Ext ve ZA+Ext+PTH grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmektedir. Bu durum travmaya bağlı gelişen osteoblast ve osteoklast prekürsör hücre göçünün ZA+Ext grubunda kemik turnoverinin hızlandırılması ve remodelasyon üzerine etkili olamamasına ancak ZA+Ext+PTH grubunda yükselmiş kemik turnoverinin remodelasyonu sağlaması ile açıklanabilir.

Ayrıca ZA+Ext grubundaki vasküler yapı sayısının diğer gruplara göre daha yüksek olmasına karşın ZA ve ZA+Ext+PTH grupları arasında anlamlı bir farklılık olmaması PTH'nın doku iyileşmesini hızlandırıcı etkisine bağlanılabilir. Bununla birlikte nekrozun ZA+Ext+PTH grubunda ZA+Ext grubuna göre daha düşük görülmesi bu gruptaki yeni damar oluşumunun yerini kemik ve yumuşak doku iyileşmesine bırakması ile kemik ve yumuşak dokunun kalitatif ve kantitatif olarak iyileşme yönünde hareket ettiğine işaret etmektedir. Travmaya bağlı meydana gelen enflamasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve remodelasyon sürecinde pıhtının organizasyonu sonrasında doku

artıklarının ortamdaki yetersiz uzaklaştırılması ile meydana gelen iyileşmedeki gecikme PTH'nın uyarıcı etkisi ile geri çevrilebilir. Osteoklast prekürsör hücreleri olan makrofaj ve monositlerin ortama hızlı göçü granülasyon dokusundaki doku artıklarının uzaklaştırılarak ortam pH'sının asiditeye yönelmesini engelleyebilir, böylece kemiğe depolanmış olan bifosfonatın daha fazla salınımından kollojen liflerin ve çevre yumuşak dokunun korunması mümkün olabilir. Düzenli olarak uygulanan PTH ayrıca osteoblast farklılaşmasını hızlandıracağından kemik onarımının da hızlanması beklenmektedir. Çalışmamızdan elde edilen veriler doğrultusunda BRONJ'un ZA+Ext+PTH grubunda ZA+Ext grubuna oranla daha düşük gözlenmesi bu açıdan da önemlidir. ZA+Ext+PTH grubunda daha düşük BRONJ görülmesi, PTH'nın etkisine bağlı olarak doku artıklarının uzaklaştırılabilmesi ve ortam asiditesinin kontrol altında tutulabilmesiyle hızlanan osteoblastik aktivitenin sonucu şeklinde yorumlanabilir. Bununla birlikte PTH uygulanan 8 haftalık sürecin sonunda hayvanların %22'sinde BRONJ gözlenmesi Teriparatidin bu tedavideki optimum uygulama protokolünün belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Literatürdeki az sayıda vaka raporunda belirtilen 8-10 aylık Teriparatid uygulaması ilacın uygulama zorluğu, yüksek maliyeti ve BRONJ gözlenen tüm hasta gruplarında güvenle kullanılabilirliğinin şüpheli olması açısından düşündürücüdür. Öte yandan Teriparatidin ömür boyu toplam kullanım süresinin 24 ay ile sınırlı olması nedeniyle tedavi süresinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Mümkün olan en kısa süreli Teriparatid uygulaması ile tedavinin sonuçlandırılabilmesi amacıyla daha uzun süreli ve geniş grupları içeren hayvan deneyi ve klinik insan çalışmalarına gereksinim bulunmaktadır.

Ayrıca sistemik olarak uygulanacak Teriparatidin başta hiperkalsemi tablosu başta olmak üzere genel sağlık durumu üzerine etkilerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Literatürde uzun süreli ve uygun olmayan dozlarda uygulanan Teriparatide bağlı olarak şiddetli hiperkalsemi, pansitopeni ve akut renal yetmezlik gelişen vakalar mevcuttur (202). Bu nedenle bifosfonat kullanımına bağlı lokal olarak gelişen bir komplikasyonun tedavisi sırasında olası sistemik komplikasyonlar hakkında uygun değerlendirme yapılması gerekmektedir. Teriparatidin osteosarkoma gibi iskelete ait malignite tedavisi gören hastalarda kullanımı kontrendike olmakla birlikte maligniteye bağlı meydana gelen hiperkalseminin tedavisinde kullanımı ve güvenliği tartışılabilir bir araştırma konusudur. Bu nedenle bifosfonat

kullanımına bağlı çene kemiği nekrozu görülen hastalarda uygulanabilecek Teriparatid dozunun ve başlangıcının olası yarar-zarar dengesi göz önüne alınarak değerlendirilmesi gereklidir. Bu değerlendirmenin çene cerrahları, endokrinologlar ve medikal onkologlar arasındaki konsensüs doğrultusunda yapılması ve tedavi sonuçlarının in vivo ve in vitro çalışmalarla desteklenmesi uygun olacaktır.

8. SONUÇLAR

1. Kronik Bifosfonat uygulaması yapılan ve yapılmayan hayvanlar arasında osteoblast, osteoklast, fibroblast sayıları ile mevcut damar sayısı ve proliferasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.
2. Kronik Bifosfonat uygulamasını takiben diş çekimi yapılan ve yapılmayan hayvanlar arasında osteoblast, osteoklast, fibroblast sayıları ile mevcut damar sayısı ve proliferasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.
3. Diş çekimi işlemine bağlı olarak çene kemiğinde reaktif bir sürecin ortaya çıktığı, osteoblast, osteoklast ve fibroblast sayısında hızlı bir yükseliş gerçekleştiği tespit edilmiştir. Ancak bu değişimin kemik remodelasyonu üzerine etkili olamadığı, vakaların % 100'ünde şiddetli enflamasyon ve % 33.3'ünde BRONJ geliştiği tespit edilmiştir.
4. Kronik Bifosfonat uygulamasını takiben diş çekimi yapılan ve yapılmayan hayvanlarda enflamasyon ve BRONJ tablosu izlenerek, ratlarda uygulanan kronik ilaç uygulamasının BRONJ gelişiminden tek başına sorumlu tutulamayacağı tespit edilmiştir.
5. Kronik Bifosfonat uygulanan ve diş çekimi gerçekleştirilen hayvanlarda gözlenen BRONJ insidansına bağlı olarak travma ve BRONJ arasında yüksek bir korelasyon tespit edilmiştir.
6. Kronik Bifosfonat uygulamasını takiben diş çekimi yapılan ve Paratiroid hormon uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında osteoblast, osteoklast ve fibroblast sayıları açısından istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir.
7. Paratiroid hormon uygulanan grupta enflamasyon ve BRONJ düzeyinin düşük olması ile yeni damar oluşumunun yerini yeni kemik oluşumuna bırakmış olması, Paratiroid hormonun metabolizmayı hızlandırıcı etkisini göstermiştir.
8. Paratiroid hormonun 8 hafta süre ile uygulandığı grupta % 22.2 oranında BRONJ gözlenmesi BRONJ tablosunda uygulanması gereken optimum Teriparatid doz ve süresinin belirlenmesi amacıyla daha geniş grupları içeren çalışmalara gereksinim olduğunu ortaya koymuştur.

9. KAYNAKLAR

1. Junguiera LC, Kelley RO (1998). Basic Histology. Temel Histoloji. Çeviren Aytekin Y. Barış Kitabevi, İstanbul 12-29.
2. Türkmen M (2006). Distraksiyon Osteogenezisinde Yumuşak Doku Değişiklikleri. Dozktora tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
3. Koloğlu S (1998). Osteoporoz. 1. Baskı. Ajans-Türk Basın ve Basım AŞ, Ankara; 1-12.
4. Sencer E (2000). Endokrinoloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul; 48-66
5. Bronner F, Worrel FW (1999). Orthopaedics: principles of basic and clinical science, CRC Press, Boca Raton FL; 234-236.
6. Selvi F (2008). Deneysel olarak oluşturulan kırıklara bifosfonat ilaç kullanımının etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul
7. Parfitt AM, Mathews CH, Villanueva AR, Kleerekoper M, Frame B, Rao DS (1983). Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. J Clin Invest 72: 1396-409. doi: 10.1172/JCI111096.
8. Craft PD, Mani MM, Pazel J, Masters FW (1974). Experimental study of healing in fractures of membranous bone. Plast Reconstr Surg 53: 321-5

9. Guyton AC, Hall JE (2007). Physiology Review. 11th ed. Çeviren: Çavuşoğlu H. Yeğen B, Nobel Tıp Kitabevi Ltd. Şti., İstanbul, 3-9
10. Soydan N (1985). Genel Histoloji. 1. Basım. İstanbul, İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul; 100-119.
11. Akay MT (2006). Genel Histoloji. 6. Basım. Palme Yayıncılık, Ankara; 147-173.
12. Bloom W, Fawcett DW (1975). A textbook of histology. 10th edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, chap 10.
13. Erkoçak A (1980). Genel Histoloji. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara; 236-257.
14. Ten Cate AR (1984). Oral Histology, Development, Structure and Function. Fourth Edition, The C.V Mosby Company, New York; 123-134.
15. Aubin JE (1999). Osteoprogenitor cell frequency in rat bone marrow stromal populations: role for heterotypic cell-cell interactions in osteoblast differentiation. J Cell Biochem 72: 396-410. doi: 10.1002/(SICI)1097-4644(19990301)72:3<396::AID-JCB9>3.0.CO;2-6 [pii].
16. Nishida S, Endo N, Yamagiwa H, Tanizawa T, Takahashi HE (1999). Number of osteoprogenitor cells in human bone marrow markedly decreases after skeletal maturation. J Bone Miner Metab 17: 171-7.
17. Gartner LP, Hiatt JL (2001). Color textbook of Histology. 2th edition. WB. Saunders company, Philadelphia; 129-155.
18. Urist MR, McLean FC (1963). Recent Advances in Physiology of Bone. I J Bone Joint Surg Am 45: 1305-13.

19. Kierszenbaum AL (2006). Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, The CV Mosby Company, New York; 126-127.
20. Smith KE, Huang Z, Ma T, Irani A, Lane Smith R, Goodman SB (2011). Molecular profile of osteoprogenitor cells seeded on allograft bone. J Tissue Eng Regen Med 5: 704-11. doi: 10.1002/term.367.
21. Demir Y (2007). Sıçan Mandibular Distraksiyon Osteogenezisinde Demineralize Kemik Matriksi Kullanımının Oluşan Kemik Kalitesi ve Konsolidasyon Süresine Olan Etkisi. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.
22. Koçyiğit D (2008). Distraksiyon Osteogenezis Tekniği ile Kazanılmış Yeni Kemik Dokunun Mineral Yoğunluğunun Dual Eneji X-Ray Absorpsiyometri ile Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
23. Li Z, Kong K, Qi W (2006). Osteoclast and its roles in calcium metabolism and bone development and remodeling. Biochem Biophys Res Commun 343: 345-50. doi: S0006-291X(06)00460-8 [pii]10.1016/j.bbrc.2006.02.147.
24. Henriksen K, Bollerslev J, Everts V, Karsdal MA (2011). Osteoclast activity and subtypes as a function of physiology and pathology--implications for future treatments of osteoporosis. Endocr Rev 32: 31-63. doi: er.2010-0006 [pii]10.1210/er.2010-0006.
25. Zheng CM, Chu P, Wu CC, Ma WY, Hung KC, Hsu YH, Lin YF, Diang LK, Lu KC (2012). Association between Increased Serum Osteoprotegerin Levels and Improvement in Bone Mineral Density after Parathyroidectomy in Hemodialysis Patients. Tohoku J Exp Med 226: 19-27. doi: JST.JSTAGE/tjem/226.19 [pii].
26. Lewis DM (2011). Bisphosphonates, phossy jaw, and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Okla Dent Assoc 102: 36-9.

27. Neve A, Corrado A, Cantatore FP (2011). Osteocytes: Central Conductors of Bone Biology in Normal and Pathological Conditions. *Acta Physiol (Oxf)*. doi: 10.1111/j.1748-1716.2011.02385.x.
28. Kamioka H, Sugawara Y, Honjo T, Yamashiro T, Takano-Yamamoto T (2004). Terminal differentiation of osteoblasts to osteocytes is accompanied by dramatic changes in the distribution of actin-binding proteins. *J Bone Miner Res* 19: 471-8. doi: 10.1359/JBMR.040128.
29. Yellowley CE, Li Z, Zhou Z, Jacobs CR, Donahue HJ (2000). Functional gap junctions between osteocytic and osteoblastic cells. *J Bone Miner Res* 15: 209-17. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.2.209.
30. Cowin SC (2002). Mechanosensation and fluid transport in living bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2: 256-60.
31. Leeson TS, Leeson, C.R., *Histology, Fourth Edition*, W.B.Saunders Company, Philadelphia,Toronto, 1981.
32. Çankaya M (2011). Kronik Zoledronat Kullanımının Çene Kemikleri ve Uzun Kemikler Üzerinde TNF-Alfa, IL-6, IL-8, RANKL ve Osteoprotegerin Oranları Yönünden Hayvan Modeliyle İncelenmesi. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
33. Bourne GH (1944). The Relative Importance of Periosteum and Endosteum in Bone Healing and the Relationship of Vitamin C to their Activities. *Proc R Soc Med* 37: 275-9.
34. Urist MR, McLean FC (1953). The local physiology of bone repair with particular reference to the process of new bone formation by induction. *Am J Surg* 85: 444-9.

35. Seibel MJ (2006). Biochemical markers of bone turnover part II: clinical applications in the management of osteoporosis. *Clin Biochem Rev* 27: 123-38.
36. Huja SS, Fernandez SA, Hill KJ, Li Y (2006). Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 288: 1243-9. doi: 10.1002/ar.a.20396.
37. Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C, Fraser RB, Eastell R (2000). The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res* 15: 129-37. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.1.129.
38. Hunt A (1980). Fracture Healing: A Concept of Competing Healing Factors. *Acta Orthop Scand* 51: 5-8.
39. Hadjidakis DJ, Androulakis, II (2006). Bone remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1092: 385-96. doi: 10.1196/annals.1365.035.
40. Menschutkin M. Ueber die Einwirkung des Chloracetyls auf phosphorige Säure. *Ann Chem Pharm* 1865; 133:317-320.
41. Gomez Font R, Martinez Garcia ML, Olmos Martinez JM (2008). Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 13: E318-24. doi: 1001111473 [pii].
42. Fleisch H, Bisaz S, Casey PA, Mühlbauer RC The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calcium phosphate in vitro and in vivo. *Calcif Tissue Res* 1968; 2:10-10a.
43. Fleisch H (1998). Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 19: 80-100.
44. Fleisch H (2007). Introduction to bisphosphonates. History and functional mechanisms. *Orthopade* 36: 103-4.

45. Senel FC, Saracoglu Tekin U, Durmus A, Bagis B (2007). Severe osteomyelitis of the mandible associated with the use of non-nitrogen-containing bisphosphonate (disodium clodronate): report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 562-5. doi: S0278-2391(06)01953-7 [pii] 10.1016/j.joms.2006.10.043.
46. Naveau A, Naveau B (2006). Osteonecrosis of the jaw in patients taking bisphosphonates. *Joint Bone Spine* 73: 7-9. doi: S1297-319X(05)00188-0 [pii]10.1016/j.jbspin.2005.11.002.
47. Czuryzkiewicz T, Areva S, Honkanen M, Linden M (2005). Synthesis of sol-gel silica materials providing a slow release of biphosphonate. *Colloid Surface A* 254: 69-74.
48. Soydan S, Şenel F, Araz K., Bifosfonata Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Gelişen Osteonekrozun Patogenezi ve Tedavisi, *Hacettepe Diş Hek. Fak. Dergisi* 33(3): 61-69; 2009.
49. Papapoulos SE (2006). Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited. *Bone* 38: 613-6. doi: S8756-3282(06)00191-8 [pii]10.1016/j.bone.2006.01.141.
50. Sietsema WK, Ebetino FH, Salvagno AM, Bevan JA (1989). Antiresorptive dose-response relationships across three generations of bisphosphonates. *Drugs Exp Clin Res* 15: 389-96.
51. Soydan S (2011). Nitrojen içeren Bifosfonatların Oral Mukoza Hücre Kültürleri Üzerine Doza Bağlı Etkilerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
52. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC (2000). Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 88: 2961-78. doi: 10.1002/1097-0142(20000615)88:12+<2961::AID-CNCR12>3.0.CO;2-L [pii].

53. Gutta R, Louis PJ (2007). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104: 186-93. doi: S1079-2104(06)00968-1 [pii]10.1016/j.tripleo.2006.12.004.
54. Hollander JM, Mechanick JI (2009). Bisphosphonates and metabolic bone disease in the ICU. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 12: 190-5.
55. Russell RG, Watts NB, Ebtino FH, Rogers MJ (2008). Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 19: 733-59. doi: 10.1007/s00198-007-0540-8.
56. Lin JH (1996). Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 18: 75-85. doi: 8756-3282(95)00445-9 [pii].
57. Leu CT, Luegmayr E, Freedman LP, Rodan GA, Reszka AA (2006). Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone and relationship to antiresorptive efficacy. *Bone* 38: 628-36. doi: S8756-3282(05)00320-0 [pii]10.1016/j.bone.2005.07.023.
58. Bryson JE, Gourlay ML (2009). Bisphosphonate use in acute and chronic spinal cord injury: a systematic review. *J Spinal Cord Med* 32: 215-25.
59. Kimmel DB (2007). Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res* 86: 1022-33. doi: 86/11/1022 [pii].
60. Rodan GA, Fleisch HA (1996). Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 97: 2692-6. doi: 10.1172/JCI118722.
61. Pazianas M (2011). Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. *J Natl Cancer Inst* 103: 232-40. doi: djq516 [pii]10.1093/jnci/djq516.

62. Sato M, Grasser W (1990). Effects of bisphosphonates on isolated rat osteoclasts as examined by reflected light microscopy. *J Bone Miner Res* 5: 31-40. doi: 10.1002/jbmr.5650050107.
63. Murakami H, Takahashi N, Sasaki T, Udagawa N, Tanaka S, Nakamura I, Zhang D, Barbier A, Suda T (1995). A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts: tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. *Bone* 17: 137-44. doi: S8756328295001506 [pii].
64. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, Golub E, Rodan GA (1991). Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 88: 2095-105. doi: 10.1172/JCI115539.
65. Shinoda H, Adamek G, Felix R, Fleisch H, Schenk R, Hagan P (1983). Structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 35: 87-99.
66. Sarasquete ME, Gonzalez M, San Miguel JF, Garcia-Sanz R (2009). Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Dis* 15: 382-7. doi: ODI1568 [pii]10.1111/j.1601-0825.2009.01568.x.
67. Reid IR (2003). Bisphosphonates: new indications and methods of administration. *Curr Opin Rheumatol* 15: 458-63.
68. Marx RE Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. Quintessence Publishing, 2007.
69. Berenson JR (2005). Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *Oncologist* 10: 52-62. doi: 10/1/52 [pii]10.1634/theoncologist.10-1-52.

70. Li EC, Davis LE (2003). Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate. Clin Ther 25: 2669-708. doi: S0149291803803272 [pii].
71. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR (2007). Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 356: 1809-22. doi: 356/18/1809 [pii]10.1056/NEJMoa067312.
72. Binkley N, Kimmel D, Bruner J, Haffa A, Davidowitz B, Meng C, Schaffer V, Green J (1998). Zoledronate prevents the development of absolute osteopenia following ovariectomy in adult rhesus monkeys. J Bone Miner Res 13: 1775-82. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.11.1775.
73. Ibrahim A, Scher N, Williams G, Sridhara R, Li N, Chen G, Leighton J, Booth B, Gobburu JV, Rahman A, Hsieh Y, Wood R, Vause D, Pazdur R (2003). Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases. Clin Cancer Res 9: 2394-9.
74. Pazianas M, Cooper C, Wang Y, Lange JL, Russell RG (2011). Atrial fibrillation and the use of oral bisphosphonates. Ther Clin Risk Manag 7: 131-44. doi: 10.2147/TCRM.S17899.
75. Markowitz GS, Fine PL, Stack JJ, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W, Park J, Nasr SH, Hoh S, Siegel DS, D'Agati VD (2003). Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). Kidney Int 64: 281-9. doi: kid071 [pii]10.1046/j.1523-1755.2003.00071.x.
76. Novartis Hasta Bilgilendirme Klavuzu. Elektronik Erişim Kaynağı [online]. Available form: http://www.novartis.com.tr/dosyalar/file/ilaclar/Zometa_hasta.pdf. (Accessed 4 May 2011)

77. Cryer B, Bauer DC (2002). Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Proc* 77: 1031-43.
78. Reid IR (2008). Anti-resorptive therapies for osteoporosis. *Semin Cell Dev Biol* 19: 473-8. doi: S1084-9521(08)00062-1 [pii]10.1016/j.semcdb.2008.08.002.
79. Katz H (2005). Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases. *J Endod* 31: 831-4. doi: 00004770-200511000-00013 [pii].
80. Malik AR, Campbell SH, Toma NM (2002). Bilateral acute anterior uveitis after alendronate. *Br J Ophthalmol* 86: 1443.
81. Banzragch M (2010). Multipl Myelom Tanılı Hastalarda Serum CTX Düzeyi ve Kullanılan Bifosfonat Tedavisi Sonrası Oluşan Çene Nekrozu İnsidansı ile Serum Ctx Düzeyinin İlişkisi. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul.
82. Editor's note: Phosphorus necrosis under control. *B Dent J*. 1944; 76: 343.
83. Marx RE (2008). Uncovering the cause of "phossy jaw" Circa 1858 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case files-case closed. *J Oral Maxillofac Surg* 66: 2356-63. doi: 10.1016/j.joms.2007.11.006.
84. Miles AE (1972). Phosphorus necrosis of the jaw: 'phossy jaw'. *Br Dent J* 133: 203-6.
85. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V (2005). Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 63: 1567-75. doi: S0278-2391(05)01187-0 [pii]10.1016/j.joms.2005.07.010.

86. Marx RE (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 1115-7. doi: S0278239103007201 [pii].
87. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Research Group (2007). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 369-76. doi: 10.1016/j.joms.2006.11.003.
88. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 67: 2-12. doi: S0278-2391(09)00115-3 [pii]10.1016/j.joms.2009.01.009.
89. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB (2005). Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 136: 1658-68.
90. Naidu A, Dechow PC, Spears R, Wright JM, Kessler HP, Opperman LA (2008). The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 106: 5-13. doi: 10.1016/j.tripleo.2008.03.036.
91. Garcia-Moreno C, Serrano S, Nacher M, Farre M, Diez A, Marinoso ML, Carbonell J, Mellibovsky L, Nogues X, Ballester J, Aubia J (1998). Effect of alendronate on cultured normal human osteoblasts. *Bone* 22: 233-9.
92. Abe K, Yoshimura Y, Deyama Y, Kikuri T, Hasegawa T, Tei K, Shinoda H, Suzuki K, Kitagawa Y (2012). Effects of bisphosphonates on osteoclastogenesis in RAW264.7 cells. *Int J Mol Med* 29: 1007-15. doi: 10.3892/ijmm.2012.952.

93. Maahs MP, Azambuja AA, Campos MM, Salum FG, Cherubini K (2011). Association between bisphosphonates and jaw osteonecrosis: a study in Wistar rats. *Head Neck* 33: 199-207. doi: 10.1002/hed.21422.
94. Santini D, Vincenzi B, Avvisati G, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, Salerno A, Denaro V, Tonini G (2002). Pamidronate induces modifications of circulating angiogenetic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 8: 1080-4.
95. Acil Y, Moller B, Niehoff P, Rachko K, Gassling V, Wiltfang J, Simon MJ (2011). The cytotoxic effects of three different bisphosphonates in-vitro on human gingival fibroblasts, osteoblasts and osteogenic sarcoma cells. *J Craniomaxillofac Surg*. doi: 10.1016/j.jcms.2011.10.024.
96. Simon MJ, Niehoff P, Kimmig B, Wiltfang J, Acil Y (2010). Expression profile and synthesis of different collagen types I, II, III, and V of human gingival fibroblasts, osteoblasts, and SaOS-2 cells after bisphosphonate treatment. *Clin Oral Investig* 14: 51-8. doi: 10.1007/s00784-009-0312-2.
97. Huja SS, Beck FM (2008). Bone remodeling in maxilla, mandible, and femur of young dogs. *Anat Rec (Hoboken)* 291: 1-5. doi: 10.1002/ar.20619.
98. Allen MR (2011). The effects of bisphosphonates on jaw bone remodeling, tissue properties, and extraction healing. *Odontology* 99: 8-17. doi: 10.1007/s10266-010-0153-0.
99. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB (2007). Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 41: 318-20. doi: S8756-3282(07)00426-7 [pii]10.1016/j.bone.2007.04.196.

100. Otto S, Hafner S, Mast G, Tischer T, Volkmer E, Schieker M, Sturzenbaum SR, von Tresckow E, Kolk A, Ehrenfeld M, Pautke C (2010). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg* 68: 1158-61. doi: S0278-2391(09)01493-1 [pii]10.1016/j.joms.2009.07.079.
101. Otto S, Pautke C, Opelz C, Westphal I, Drosse I, Schwager J, Bauss F, Ehrenfeld M, Schieker M (2010). Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg* 68: 2837-45. doi: 10.1016/j.joms.2010.07.017.
102. Durie BG, Katz M, Crowley J (2005). Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 353: 99-102; discussion 99-102. doi: 353/1/99 [pii]10.1056/NEJM200507073530120.
103. Almazrooa SA, Woo SB (2009). Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. *J Am Dent Assoc* 140: 864-75.
104. Silverman SL, Landesberg R (2009). Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 122: S33-45. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.005.
105. McLeod NM, Davies BJ, Brennan PA (2007). Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws; an increasing problem for the dental practitioner. *Br Dent J* 203: 641-4. doi: bdj.2007.1065 [pii]10.1038/bdj.2007.1065.

106. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN (2008). Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 23: 826-36. doi: 10.1359/jbmr.080205.

107. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R, Meiller T (2006). Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 24: 945-52. doi: 10.1200/JCO.2005.04.2465.

108. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI (2008). Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 66: 625-31. doi: 10.1016/j.joms.2007.11.032.

109. Bedogni A, Saia G, Ragazzo M, Bettini G, Capelli P, D'Alessandro E, Nocini PF, Lo Russo L, Lo Muzio L, Blandamura S (2007). Bisphosphonate-associated osteonecrosis can hide jaw metastases. *Bone* 41: 942-5. doi: 10.1016/j.bone.2007.08.025.

110. Sarasquete ME, Garcia-Sanz R, Marin L, Alcoceba M, Chillon MC, Balanzategui A, Santamaria C, Rosinol L, de la Rubia J, Hernandez MT, Garcia-Navarro I, Lahuerta JJ, Gonzalez M, San Miguel JF (2008). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood* 112: 2709-12. doi: 10.1182/blood-2008-04-147884.

111. Katz J, Gong Y, Salmasinia D, Hou W, Burkley B, Ferreira P, Casanova O, Langaee TY, Moreb JS (2011). Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 40: 605-11. doi: 10.1016/j.ijom.2011.02.002.
112. Favia G, Pilolli GP, Maiorano E (2009). Osteonecrosis of the jaw correlated to bisphosphonate therapy in non-oncologic patients: clinicopathological features of 24 patients. *J Rheumatol* 36: 2780-7. doi: jrheum.090455 [pii]10.3899/jrheum.090455.
113. Bisdas S, Chambron Pinho N, Smolarz A, Sader R, Vogl TJ, Mack MG (2008). Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol* 63: 71-7. doi: S0009-9260(07)00321-2 [pii]10.1016/j.crad.2007.04.023.
114. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR (2009). Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67: 75-84. doi: S0278-2391(08)01828-4 [pii]10.1016/j.joms.2008.12.002.
115. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M (2007). Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104: 249-58. doi: S1079-2104(07)00162-X [pii]10.1016/j.tripleo.2007.01.040.

116. Garcia-Ferrer L, Bagan JV, Martinez-Sanjuan V, Hernandez-Bazan S, Garcia R, Jimenez-Soriano Y, Hervas V (2008). MRI of mandibular osteonecrosis secondary to bisphosphonates. *AJR Am J Roentgenol* 190: 949-55. doi: 190/4/949 [pii]10.2214/AJR.07.3045.
117. Marx RE, Cillo JE, Jr., Ulloa JJ (2007). Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 2397-410. doi: 10.1016/j.joms.2007.08.003.
118. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, Kogan R (2008). Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 106: 389-91. doi: S1079-2104(08)00143-1 [pii]10.1016/j.tripleo.2008.01.033.
119. Vescovi P, Nammour S (2010). Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva stomatologica* 59: 181-203, 204-13.
120. Flichy-Fernandez AJ, Alegre-Domingo T, Gonzalez-Lemonnier S, Balaguer-Martinez J, Penarrocha-Diago M, Jimenez-Soriano Y, Penarrocha-Oltra D, Bagan JV (2012). Study of serum CTX in 50 oral surgical patients treated with oral bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 17: e367-70.
121. Zafeirakis A (2010). Collagenous and non-collagenous biochemical markers of bone metastases from prostate cancer. *Hippokratia* 14: 164-9.

122. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE (2002). Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg* 30: 97-102. doi: 10.1054/jcms.2002.0285 S1010518202902854 [pii].

123. Lee CY, David T, Nishime M (2007). Use of platelet-rich plasma in the management of oral biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. *J Oral Implantol* 33: 371-82. doi: 10.1563/1548-1336(2007)33[371:UOPPIT]2.0.CO;2.

124. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J (2007). The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc* 138: 971-7.

125. Jedrusik-Pawlowska M, Niedzielska I, Bogucki R, Kajewski B (2010). Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in mandibular osteoradionecrosis shown by thermography monitoring. *Med Sci Monit* 16: MT1-8. doi: 878339 [pii].

126. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, Piantadosi CA (2007). Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 1321-7. doi: S0278-2391(07)00343-6 [pii]10.1016/j.joms.2007.03.019.

127. Erkan M, Bilgi O, Mutluoglu M, Uzun G (2009). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients and hyperbaric oxygen therapy. *JOP* 10: 579-80; author reply 581-2. doi: v10i05a24 [pii].

128. Yamazaki Y, Kitagawa Y, Hata H, Abe T, Murai C, Shiga T, Tamaki N (2010). Use of FDG PET to evaluate hyperbaric oxygen therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Clin Nucl Med 35: 590-1. doi: 10.1097/RLU.0b013e3181e4df1100003072-201008000-00007 [pii].
129. Freiburger JJ (2009). Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 67: 96-106. doi: S0278-2391(08)01829-6 [pii]10.1016/j.joms.2008.12.003.
130. Carter G, Goss AN, Doecke C (2005). Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. Med J Aust 182: 413-5.
131. Agrillo A, Petrucci MT, Tedaldi M, Mustazza MC, Marino SM, Gallucci C, Iannetti G (2006). New therapeutic protocol in the treatment of avascular necrosis of the jaws. J Craniofac Surg 17: 1080-3. doi: 10.1097/01.scs.0000249350.59096.d000001665-200611000-00011 [pii].
132. Clavo B, Catala L, Perez JL, Rodriguez V, Robaina F (2004). Ozone Therapy on Cerebral Blood Flow: A Preliminary Report. Evid Based Complement Alternat Med 1: 315-319. doi: 10.1093/ecam/neh039.
133. Rugani P, Acham S, Truschnegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N (2010). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: surgical treatment with ErCrYSGG-laser. Case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 110: e1-6. doi: S1079-2104(10)00561-5 [pii] 10.1016/j.tripleo.2010.08.013.

134. Scoletta M, Arduino PG, Reggio L, Dalmaso P, Mozzati M (2010). Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: preliminary results of a prospective study. *Photomed Laser Surg* 28: 179-84. doi: 10.1089/pho.2009.2501.
135. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Pedrazzi G, Fornaini C, Bonanini M, Ferri T, Nammour S (2012). Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 101 treated sites with long-term follow-up. *Photomed Laser Surg* 30: 5-13. doi: 10.1089/pho.2010.2955.
136. Angiero F, Sannino C, Borloni R, Crippa R, Benedicenti S, Romanos GE (2009). Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. *Lasers Med Sci* 24: 849-56. doi: 10.1007/s10103-009-0654-7.
137. Stubinger S, Dissmann JP, Pinho NC, Saldamli B, Seitz O, Sader R (2009). A preliminary report about treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with Er:YAG laser ablation. *Lasers Surg Med* 41: 26-30. doi: 10.1002/lsm.20730.
138. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca JP, Nammour S (2010). Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci* 25: 101-13. doi: 10.1007/s10103-009-0687-y.

139. Delanian S, Lefaix JL (2002). Complete healing of severe osteoradionecrosis with treatment combining pentoxifylline, tocopherol and clodronate. *Br J Radiol* 75: 467-9.
140. Delanian S, Porcher R, Rudant J, Lefaix JL (2005). Kinetics of response to long-term treatment combining pentoxifylline and tocopherol in patients with superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol* 23: 8570-9. doi: JCO.2005.02.4729 [pii]10.1200/JCO.2005.02.4729.
141. Lyons A, Ghazali N (2008). Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg* 46: 653-60. doi: S0266-4356(08)00135-6 [pii]10.1016/j.bjoms.2008.04.006.
142. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M (2010). Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 110: 593-6. doi: S1079-2104(10)00440-3 [pii]10.1016/j.tripleo.2010.05.067.
143. Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Teresa Ambrosini M, Farina L, Piva S, Palumbo A, Boccadoro M, Corradini P (2008). Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma* 49: 2156-62. doi: 10.1080/10428190802483778.

144. Lodi G, Sardella A, Salis A, Demarosi F, Tarozzi M, Carrassi A (2010). Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg* 68: 107-10. doi: 10.1016/j.joms.2009.07.068.
145. Naik NH, Russo TA (2009). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the role of actinomyces. *Clin Infect Dis* 49: 1729-32. doi: 10.1086/648075.
146. Akerstrom G, Rastad J, Ljunghall S, Ridefelt P, Juhlin C, Gylfe E (1991). Cellular physiology and pathophysiology of the parathyroid glands. *World J Surg* 15: 672-80.
147. Wysolmerski JJ, Stewart AF (1998). The physiology of parathyroid hormone-related protein: an emerging role as a developmental factor. *Annu Rev Physiol* 60: 431-60. doi: 10.1146/annurev.physiol.60.1.431.
148. Sprague JE, Kitaura H, Zou W, Ye Y, Achilefu S, Weilbaecher KN, Teitelbaum SL, Anderson CJ (2007). Noninvasive imaging of osteoclasts in parathyroid hormone-induced osteolysis using a ⁶⁴Cu-labeled RGD peptide. *J Nucl Med* 48: 311-8. doi: 10.2967/jnumed.107.103111 [pii].
149. Tazawa K, Hoshi K, Kawamoto S, Tanaka M, Ejiri S, Ozawa H (2004). Osteocytic osteolysis observed in rats to which parathyroid hormone was continuously administered. *J Bone Miner Metab* 22: 524-9. doi: 10.1007/s00774-004-0519-x.

150. Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Feuerman M, Yeh JK (2006). Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *Am J Clin Nutr* 84: 602-9. doi: 84/3/602 [pii].
151. Tylavsky FA, Ryder KA, Lyytikainen A, Cheng S (2005). Vitamin D, parathyroid hormone, and bone mass in adolescents. *J Nutr* 135: 2735S-8S. doi: 135/11/2735S [pii].
152. Kraenzlin ME, Meier C (2011). Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* 7: 647-56. doi: 10.1038/nrendo.2011.108 [pii].
153. Tam CS, Wilson DR, Harrison JE (1980). Effect of Parathyroid Extract on Bone Apposition and the Interaction between Parathyroid-Hormone and Vitamin-D. *Miner Electrol Metab* 3: 74-80.
154. Gunness-Hey M, Hock JM (1984). Increased trabecular bone mass in rats treated with human synthetic parathyroid hormone. *Metab Bone Dis Relat Res* 5: 177-81.
155. Gasser J, Jerome, CP. Parathyroid hormone: A cure for osteoporosis?, *Triangle*. 1992; 31:111–121.
156. Quattrocchi E, Kourlas H (2004). Teriparatide: a review. *Clin Ther* 26: 841-54. doi: S0149291804901282 [pii].

157. Feng J, Liu Y, Xing Y, Wang H, Li T, Liu J, Fan H, Cao R (2009). A novel human parathyroid hormone (1-34) analog for the treatment of osteoporosis. *Peptides* 30: 1173-80. doi: S0196-9781(09)00079-5 [pii]10.1016/j.peptides.2009.02.013.
158. Forteo (Teriparatide, [rDNA origin] injection) [package insert]. Product Information. Indianapolis, Ind: Eli Lilly and Co; 2002.).
159. Martin TJ, Sims NA (2005). Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends Mol Med* 11: 76-81. doi: S1471-4914(04)00313-2 [pii]10.1016/j.molmed.2004.12.004.
160. Hodsman AB, Steer BM, Fraher LJ, Drost DJ (1991). Bone densitometric and histomorphometric responses to sequential human parathyroid hormone (1-38) and salmon calcitonin in osteoporotic patients. *Bone Miner* 14: 67-83.
161. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert L, Shane E, Plavetic K, Muller R, Bilezikian J, Lindsay R (2001). Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 16: 1846-53. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.10.1846.
162. Rubin MR, Bilezikian JP (2003). The anabolic effects of parathyroid hormone therapy. *Clin Geriatr Med* 19: 415-32.

163. Satterwhite J, Heathman M, Miller PD, Marin F, Glass EV, Dobnig H (2010). Pharmacokinetics of teriparatide (rhPTH[1-34]) and calcium pharmacodynamics in postmenopausal women with osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 87: 485-92. doi: 10.1007/s00223-010-9424-6.
164. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, Lewiecki EM, Sipos AA, Misurski DM, Wagman RB (2005). Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 20: 962-70. doi: 10.1359/JBMR.050105.
165. Miller PD, Bilezikian JP, Diaz-Curiel M, Chen P, Marin F, Kregge JH, Wong M, Marcus R (2007). Occurrence of hypercalciuria in patients with osteoporosis treated with teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3535-41. doi: jc.2006-2439 [pii]10.1210/jc.2006-2439.
166. Jerome CP, Burr DB, Van Bibber T, Hock JM, Brommage R (2001). Treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months increases cancellous bone volume and improves trabecular architecture in ovariectomized cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone* 28: 150-9. doi: S8756-3282(00)00430-0 [pii].
167. Pearce RN (2007). New strategies for the treatment of metastatic bone disease. *Clin Breast Cancer* 8 Suppl 1: S35-45.
168. Pleiner-Duxneuner J, Zwettler E, Paschalis E, Roschger P, Nell-Duxneuner V, Klaushofer K (2009). Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone and teriparatide. *Calcif Tissue Int* 84: 159-70. doi: 10.1007/s00223-009-9218-x.

169. Harper KD, Krege JH, Marcus R, Mitlak BH (2007). Osteosarcoma and teriparatide? *J Bone Miner Res* 22: 334. doi: 10.1359/jbmr.061111.
170. Jodar-Gimeno E (2007). Full length parathyroid hormone (1-84) in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Clinical interventions in aging* 2: 163-74.
171. McLeod NM, Patel V, Kusanale A, Rogers SN, Brennan PA (2011). Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg* 49: 335-42. doi: S0266-4356(10)00265-2 [pii]10.1016/j.bjoms.2010.08.005.
172. Hunziker J, Wronski TJ, Miller SC (2000). Mandibular bone formation rates in aged ovariectomized rats treated with anti-resorptive agents alone and in combination with intermittent parathyroid hormone. *J Dent Res* 79: 1431-8.
173. Lee JJ, Cheng SJ, Jeng JH, Chiang CP, Lau HP, Kok SH (2011). Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy. *Head Neck* 33: 1366-71. doi: 10.1002/hed.21380.
174. Rao MV, Berk J, Almojaly SA, Goodloe Iii S, Margarone Iii J, Sullivan M, Dziak R (2009). Effects of platelet-derived growth factor, vitamin D and parathyroid hormone on osteoblasts derived from cancer patients on chronic bisphosphonate therapy. *Int J Mol Med* 23: 407-13.

175. Harper RP, Fung E (2007). Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 573-80. doi: 10.1016/j.joms.2006.10.076.
176. Kızılkaya M (2009). İbandronik Asitin Diş Çekimi Sonrası Sıçan Alveol Kemiğine Etkilerinin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi. Doktora tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
177. Coleman RE (2001). Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 27: 165-76. doi: 10.1053/ctrv.2000.0210S0305-7372(00)90210-X [pii].
178. Benford HL, McGowan NW, Helfrich MH, Nuttall ME, Rogers MJ (2001). Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone* 28: 465-73.
179. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, Clezardin P (2002). Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 62: 6538-44.
180. Kyrgidis A, Verrou E (2010). Fatigue in bone: a novel phenomenon attributable to bisphosphonate use. *Bone* 46: 556; author reply 557-8. doi: S8756-3282(09)01935-8 [pii]10.1016/j.bone.2009.09.026.

181. Kyrgidis A, Vahtsevanos K (2009). "Fatigue" having a role in the pathogenesis of osteonecrosis of the jaws. Clin Oral Investig 13: 479-80; author reply 483-4. doi: 10.1007/s00784-009-0319-8.

182. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, Mundy GR, Boyce BF (1995). Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. J Bone Miner Res 10: 1478-87. doi: 10.1002/jbmr.5650101008.

183. Evans KD, Oberbauer AM (2009). Alendronate inhibits VEGF expression in growth plate chondrocytes by acting on the mevalonate pathway. The open orthopaedics journal 3: 83-8. doi: 10.2174/1874325000903010083.

184. Ziebart T, Pabst A, Klein MO, Kammerer P, Gauss L, Brullmann D, Al-Nawas B, Walter C (2011). Bisphosphonates: restrictions for vasculogenesis and angiogenesis: inhibition of cell function of endothelial progenitor cells and mature endothelial cells in vitro. Clin Oral Investig 15: 105-11. doi: 10.1007/s00784-009-0365-2.

185. Green JR (2004). Bisphosphonates: preclinical review. Oncologist 9 Suppl 4: 3-13. doi: 10.1634/theoncologist.9-90004-3.

186. Correia Vde F, Caldeira CL, Marques MM (2006). Cytotoxicity evaluation of sodium alendronate on cultured human periodontal ligament fibroblasts. Dent Traumatol 22: 312-7. doi: 10.1111/j.1600-9657.2005.00434.x.

187. Reid IR (2009). Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone* 44: 4-10. doi: 10.1016/j.bone.2008.09.012.

188. Moreira MS, Katayama E, Bombana AC, Marques MM (2005). Cytotoxicity analysis of alendronate on cultured endothelial cells and subcutaneous tissue. a pilot study. *Dent Traumatol* 21: 329-35. doi: 10.1111/j.1600-9657.2005.00370.x.

189. Ribatti D, Maruotti N, Nico B, Longo V, Mangieri D, Vacca A, Cantatore FP (2008). Clodronate inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Oncol Rep* 19: 1109-12.

190. Mehrotra B, Fantasia J. , Ruggiero SL. (2008). Outcomes of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Importance of staging and management. A large single institution update. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstracts* 26 suppl:20526.

191. Kousteni S, Bilezikian JP (2008). The cell biology of parathyroid hormone in osteoblasts. *Curr Osteoporos Rep* 6: 72-6.

192. Ogita M, Rached MT, Dworakowski E, Bilezikian JP, Kousteni S (2008). Differentiation and proliferation of periosteal osteoblast progenitors are differentially regulated by estrogens and intermittent parathyroid hormone administration. *Endocrinology* 149: 5713-23. doi: 10.1210/en.2008-0369.

193. Bauer W, Aub JC, Albright F (1929). Studies of Calcium and Phosphorus Metabolism : V. A Study of the Bone Trabeculae as a Readily Available Reserve Supply of Calcium. *J Exp Med* 49: 145-62.

194. Turnbull RS, Heersche JNM, Tam CS, Howley TP (1983). Parathyroid-Hormone Stimulates Dentin and Bone Apposition in the Thyroparathyroidectomized Rat in a Dose-Dependent Fashion. *Calcified Tissue Int* 35: 586-590.

195. Wingender E, Bercz G, Blocker H, Frank R, Mayer H (1989). Expression of Human Parathyroid-Hormone in *Escherichia-Coli*. *Journal of Biological Chemistry* 264: 4367-4373.

196. Hogset A, Blingsmo OR, Saether O, Gautvik VT, Holmgren E, Hartmanis M, Josephson S, Gabrielsen OS, Gordeladze JO, Alestrom P, et al. (1990). Expression and characterization of a recombinant human parathyroid hormone secreted by *Escherichia coli* employing the staphylococcal protein A promoter and signal sequence. *J Biol Chem* 265: 7338-44.

197. Tada K, Yamamuro T, Okumura H, Kasai R, Takahashi H (1990). Restoration of axial and appendicular bone volumes by h-PTH(1-34) in parathyroidectomized and osteopenic rats. *Bone* 11: 163-9.

198. Leder BZ, Neer RM, Wyland JJ, Lee HW, Burnett-Bowie SM, Finkelstein JS (2009). Effects of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2915-21. doi: 10.1210/jc.2008-2630.

199. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, Lindsay R, Mitlak BH (2005). Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 16: 510-6. doi: 10.1007/s00198-004-1713-3.

200. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ (1997). Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 100: 1475-80. doi: 10.1172/JCI119668.

201. Boivin G, Meunier PJ (2002). Effects of bisphosphonates on matrix mineralization. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2: 538-43.

202. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR (2006). Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 296: 2927-38. doi: 10.1001/jama.296.24.2927.

203. Chapurlat RD, Arlot M, Burt-Pichat B, Chavassieux P, Roux JP, Portero-Muzy N, Delmas PD (2007). Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: a bone biopsy study. *J Bone Miner Res* 22: 1502-9. doi: 10.1359/jbmr.070609.

204. Stepan JJ, Burr DB, Li J, Ma YL, Petto H, Sipos A, Dobnig H, Fahrleitner-Pammer A, Michalska D, Pavo I (2010). Histomorphometric changes by teriparatide in alendronate-pretreated women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 21: 2027-36. doi: 10.1007/s00198-009-1168-7.
205. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM (2003). The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 349: 1216-26. doi: 10.1056/NEJMoA035725.
206. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Shen V, Lindsay R (1998). Alendronate does not block the anabolic effect of PTH in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 13: 1051-5. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.6.1051.
207. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garnero P, Bouxsein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ (2003). The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 349: 1207-15. doi: 10.1056/NEJMoA031975.
208. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, Lang TF, McGowan JA, Rosen CJ (2005). One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 353: 555-65. doi: 10.1056/NEJMoA050336.
209. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I (2004). Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 19: 745-51. doi: 10.1359/JBMR.040117.

210. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, Kendler DL, McClung MR, Miller PD, Olszynski WP, Orwoll E, Yuen CK (2005). Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 26: 688-703. doi: 10.1210/er.2004-0006.
211. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, Edouard C, Klenerman L, Neer RM, Renier JC, Slovik D, Vismans FJ, Potts JT, Jr. (1980). Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J* 280: 1340-4.
212. Jilka RL (1986). Parathyroid hormone-stimulated development of osteoclasts in cultures of cells from neonatal murine calvaria. *Bone* 7: 29-40.
213. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC (1999). Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 104: 439-46. doi: 10.1172/JCI6610.
214. Ma YL, Bryant HU, Zeng Q, Schmidt A, Hoover J, Cole HW, Yao W, Jee WS, Sato M (2003). New bone formation with teriparatide [human parathyroid hormone-(1-34)] is not retarded by long-term pretreatment with alendronate, estrogen, or raloxifene in ovariectomized rats. *Endocrinology* 144: 2008-15.

215. Dobnig H, Stepan JJ, Burr DB, Li J, Michalska D, Sipos A, Petto H, Fahrleitner-Pammer A, Pavo I (2009). Teriparatide reduces bone microdamage accumulation in postmenopausal women previously treated with alendronate. *J Bone Miner Res* 24: 1998-2006. doi: 10.1359/jbmr.090527.
216. Tsai KY, Huang CS, Huang GM, Yu CT (2010). More on the resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 37: 675; author reply 676. doi: 10.3899/jrheum.091022.
217. Narongroeknawin P, Danila MI, Humphreys LG, Jr., Barasch A, Curtis JR (2010). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. *Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry* 30: 77-82. doi: 10.1111/j.1754-4505.2009.00128.x.
218. Lau AN, Adachi JD (2009). Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide [recombinant human PTH-(1-34)] therapy. *J Rheumatol* 36: 1835-7. doi: 10.3899/jrheum.081176.
219. Kyrgidis A, Antoniadis K (2011). Could teriparatide be the treatment for osteonecrosis of the jaws? *Head Neck* 33: 1382-3; author reply 1383. doi: 10.1002/hed.21512.
220. Almquist M, Bondeson AG, Bondeson L, Malm J, Manjer J (2010). Serum levels of vitamin D, PTH and calcium and breast cancer risk-a prospective nested case-control study. *Int J Cancer* 127: 2159-68. doi: 10.1002/ijc.25215.

221. Shen V, Dempster DW, Mellish RW, Birchman R, Horbert W, Lindsay R (1992). Effects of combined and separate intermittent administration of low-dose human parathyroid hormone fragment (1-34) and 17 beta-estradiol on bone histomorphometry in ovariectomized rats with established osteopenia. *Calcif Tissue Int* 50: 214-20.

222. Rubin MR, Bilezikian JP (2005). Parathyroid hormone as an anabolic skeletal therapy. *Drugs* 65: 2481-98.

223. Burshell AL, Moricke R, Correa-Rotter R, Chen P, Warner MR, Dalsky GP, Taylor KA, Krege JH (2010). Correlations between biochemical markers of bone turnover and bone density responses in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate. *Bone* 46: 935-9. doi: 10.1016/j.bone.2009.12.032.

224. Eastell R, Chen P, Saag KG, Burshell AL, Wong M, Warner MR, Krege JH (2010). Bone formation markers in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate. *Bone* 46: 929-34. doi: 10.1016/j.bone.2009.12.021.

225. Bilezikian JP, Rubin MR, Finkelstein JS (2005). Parathyroid hormone as an anabolic therapy for women and men. *J Endocrinol Invest* 28: 41-9.



Sayı: B302KTÜ0200000/99
Konu:

Tarih:31/01/2012

Sayın : Doç.Dr.Figen ÇİZMECİ ŞENEL
Ağız Diş ve Çene Cer. ABD.

“Bifosfonatların İndüklediği Çene Osteonekrozlarında Paratiroid Hormon Etkinliğinin Deneysel Hayvan Modeliyle Değerlendirilmesi” başlıklı 2011/41 protokol no’lu tez çalışması incelenmiş olup bilimsel ve etik yönden uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

Ek: 1 adet onay belgesi

ÖZGEÇMİŞ

Araş. Gör. Ezher Hamza DAYISOYLU

Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

EĞİTİM

Lise: Elazığ Anadolu Lisesi (2002)

Yüksek Lisans: İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2007)

Tez konusu: Oral Cerrahi Uygulamalarında Radyoterapi Gören Hastalara Yaklaşım.

Danışman: Prof. Dr. Cengizhan KESKİN

Doktora: Karadeniz Teknik Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD (2002-)

Tez konusu: Bifosfonatların İndüklediği Çene Osteonekrozlarında Paratiroid Hormon Etkinliğinin Deneysel Hayvan Modeliyle Değerlendirilmesi

Danışman: Doç. Dr. Figen Çizmeci ŞENEL

YAYINLAR

1. Science Citation Index (SCI) ve SCI Expanded kapsamındaki dergilerde kabul edilen ve yayınlanan makaleler

a. DAYISOYLU EH, PAMPU A, MUNGAN S, TASKESSEN F, SENEL FC. Intra-Mandibular Canalicular Adenoma: Report of a Rare Case, J Pak Med Assoc. 2012;xx:xx (kabul edildi)

b. SENEL FC, DAYISOYLU EH, ERSOZ S, ALTINTAS NY, UNGOR C, TOSUN E, TASKESSEN F. The relative frequency of odontogenic tumors in black-sea region of Turkey: an analysis of 86 cases. Turk J Med Sci 2012; xx:xx (kabul edildi)

c. PAMPU AA, YILDIRIM M, TUZUNER T, BAYGIN O, ABIDIN I, DAYISOYLU EH, SENEL FC. Comparison of the effects of new folkloric hemostatic agent on peripheral nerve function: an electrophysiological study in rats Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2012; xx: xxx (Article in press)

d. SENEL AC,ALTINTAS NY, SENEL FC, PAMPU AA, TOSUN E, UNGOR C, DAYISOYLU EH, TUZUNER T. Evaluation of sedation in oral and maxillofacial surgery in ambulatory patients: failure and complications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2012; xx: xxx (Kabul edildi)

2. Ulusal hakemli dergilerde kabul edilen ve yayımlanan makaleler

a. PAMPU AA, ÖZKAYNAK Ö, ŞENEL FC, ÖZKAYNAK CK, DAYISOYLU EH. Sublingual Sialolithiasis: Report of 4 cases, ADO Klinik Bilimler Dergisi 2009;3(1):312-5

b. PAMPU AA, ŞENEL FC, SEZGİN ÖS, DAYISOYLU EH, GUNHAN Ö. Pleomorphic Adenoma : Report of 2 Cases, ADO Klinik Bilimler Dergisi 2009;3(3):411-4

c. PAMPU AA, ÇANKAYA M, DAYISOYLU EH, ALTINTAŞ NY, DURKAN R, TAŞKESEN F. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: A clinical report and review of the literature. SÜ Dişhek Fak Derg, 2010;19: 121-125

d. PAMPU AA, ŞENEL FC, ÖZKAYNAK Ö, DAYISOYLU EH, ALTINTAŞ NY. Closure of oroantral communication with buccal fat pad, SÜ Dişhek Fak Derg, 2010; 19: 71-74

e. PAMPU AA, SENEL FC, ÖZKAYNAK Ö, DAYISOYLU EH. Oral ve maksillofasiyal cerrahide otojen kemik greftlerinin kullanımı. Turk Dişhek Derg. 2010; 8: 46-50

f. DAYISOYLU EH, BAĞIŞ N, BASMACI FC, UNGOR C, TOSUN E. Bifosfonatlara Bağlı Çene Kemiği Nekrozlarında Minimal İnvaziv Tedavi Seçenekleri. Turk Dişhek Bir Derg. 2012; 130: 68-70

3. Uluslar Arası Kongrelerde Sunulan ve Kongre Kitapçığında Basılan Sözlü Bildiriler

a. DAYISOYLU EH, Pampu AA, Etöz O, Dolanmaz D, Kuşgöz A, Günhan O. Hyaline Ring Granuloma; report of two cases. ABCID II. International Congress, 16-20 May 2008, Antalya. 33 pp.

b. DAYISOYLU EH, PAMPU AA, SENEL FC, OZKAYNAK O, CANKAYA M, ALTINTAŞ NY. Autogenous Free Bone Grafts & Applications

in OMFS Clinic ABCID III. International Congress, 22-26 April 2009, Antalya. 33 pp.

c. PAMPU AA, SENEL FC, DAYISOYLU EH, ONDER E, OZKAYNAK O, DOLANMAZ D. Histomorphometrical Analysis of the Effects of Osteoformin on the Rapid Distraction Osteogenesis. ACBID IV. International Congress 26-30 May 2010, Antalya

d. PAMPU AA, TUZUNER T, YILDIRIM M, BAYGIN O, ABIDIN, DAYISOYLU EH SENEL FC Comparison of the Effects of New Folkloric Hemostatic Agent on Peripheral Nerve Function: An electrophysiological study in rats. ACBID V. International Congress 25-29 May 2011, Antalya

e. DAYISOYLU EH, SENEL FC, ERSOZ S, DUMAN MK, UNGOR C, TOSUN E, CANKAYA M. The effects of adjunctive parathyroid hormone injection on bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: Preliminary results of an experimental study. ACBID VI. International Congress 30 May- 3 June 2012, Antalya, TURKEY

f. ALTINTAS NY, TASKESEN F, PAMPU AA, DAYISOYLU EH, CANKAYA M, KUL S, KOCER G, UNGOR C. Radiologic findings of Bisphosphonate related osteonecrosis of jaws. ACBID IV. International Congress 26-30 May 2010, Antalya

g. TASKESEN F, , SENEL FC, DAYISOYLU ED, UNGOR C, DUMAN MK. Effect of teeth extraction on development of BRONJ: preliminary results of an experimental study. ACBID VI. International Congress 30 May- 3 June 2012, Antalya, TURKEY

h. ALTINTAS NY, SENEL FC, KAYIPMAZ S, PAMPU AA, CANKAYA M, UNGOR C, DAYISOYLU EH. Comparison of New Bone Density Following Sinus Membrane Elevation With And Without Graft Material Using Cone Beam CT. XXI Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery 11 - 15 September 2012 Dubrovnik, Croatia

4. Uluslar Arası Kongrelerde Sunulan ve Kongre Kitapçığında Basılan Poster Sunumları

- a. CANKAYA M, SENEL FC, OZKAYNAK O, DAYISOYLU EH, PAMPU AA. Peripheral Ameloblastoma: Report of a Rare Case. ABCID II. International Congress, 16-20 May 2008
- b. DAYISOYLU EH, OZKAYNAK O, PAMPU AA, SENEL FC. Peripheral Osteoma of the Mandible: A case Report. ABCID III. International Congress, 22-26 April 2009, Antalya
- c. PAMPU AA, ÖZKAYNAK Ö, ŞENEL FC, ÖZKAYNAK CK, DAYISOYLU EH. Sublingual Sialolithiasis: Report of 4 cases, ABCID III. International Congress, 22-26 April 2009, Antalya
- d. PAMPU AA, SENEL FC, DAYISOYLU EH, ONDER E, DOLANMAZ D, ALTINTAS NY, CANKAYA M. The effects of osteoformin on mineralization and quality of newly formed bone during rapid mandibular distraction osteogenesis in rabbits. XXth Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery 14-17 September 2010, Brugges, Belgium
- e. PAMPU AA, OZKAYNAK O, SENEL FC, DAYISOYLU E, ALTINTAS N, CANKAYA M. Closure of oroantral communication with buccal fat pad. . XXth Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery 14-17 September 2010, Brugges, Belgium
- f. OZKAYNAK O, ALTINTAS SH, TASKESEN F, DAYISOYLU EH, KUSGOZ A. Placement of Endosseous Mini Dental Implants in a Child with Ectodermal Dysplasia. XXth Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery 14-17 September 2010, Brugges, Belgium
- g. DAYISOYLU EH, SENEL FC, CEZAILI B, MUNGAN S. Intra-Mandibular Canalicular Adenoma: A Case Report. ACBID V. International Congress 25-29 May 2011, Antalya
- h. SENEL FC, DAYISOYLU EH, UNGOR C, TOSUN E, ALTINTAS NY, TASKESEN F, CEZAILI B. The relative frequency and distribution of different types of odontogenic tumors in South-Eastern Europe. XXI Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery 11 - 15 September 2012 Dubrovnik, Croatia

5. ÖDÜLLER

DAYISOYLU EH, PAMPU AA, SENEL FC, ONDER E, OZKAYNAK O, DOLANMAZ D. Histomorphometrical Analysis of the Effects of Osteoformin on the Rapid Distraction Osteogenesis. ACBID IV. International Congress 26-30 May 2010, Antalya (En iyi Sözlü Sunum Ödülü)

6. DAVETLİ OLARAK KATILDIĞI KURS/ SEMPOZYUM

Türk Dişhekimleri Birliği 15. Uluslararası Dişhekimliği Kongresi, Benim Zamanımda Diş Hekimliği, Panel, Konuşmacı, 30 Haziran -5 Temmuz 2008, İstanbul, Türkiye

7. İLGİ ALANLARI

Distraksiyon Osteogenezisi, Bifosfonata Bağlı Çene Kemiği Nekrozları, Temporomandibuler Eklem Bozuklukları

8. YABANCI DİL

İngilizce