

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DİŞ ve ÇENE HASTALIKLARI
CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

OSTEOPOROZLU TAVŞAN MODELİNDE SİSTEMİK ZOLEDRONİK ASİT UYGULAMASININ TİTANYUM İMLANT OSSEOENTTEGRASYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Dt. Alper YILDIZ

DOKTORA TEZİ

DANIŞMANI

Prof. Dr. Emin ESEN

Bu tez Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından DHF..... nolu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No:.....

ADANA - 2008

KABUL VE ONAY FORMU

Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Osteoporozlu Tavşan Modelinde Sistemik Zoledronik Asit Uygulamasının Titanyum İmplant Osseoentegrasyonu Üzerine Etkisi” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 05/09/2008

İmza

Prof Dr. Emin ESEN
Çukurova Üniversitesi
Jüri Başkanı

İmza

Doç. Dr. Sedat ÇETİNER
Gazi Üniversitesi

İmza

Doç. Dr. M. Cenk HAYTAÇ
Çukurova Üniversitesi

İmza

Doç. Dr. Mehmet KÜRKÇÜ
Çukurova Üniversitesi

İmza

Doç. Dr. Yakup ÜSTÜN
Çukurova Üniversitesi

Yukarıdaki tez, Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Halil KASAP
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu projenin gerçekleştirilmesinde sonsuz emek ve katkıları olan, değerli büyüklerim, danışman hocam Prof. Dr. Emin ESEN başta olmak üzere, Doç. Dr. Mehmet KÜRKÇÜ, Doç Dr. Yakup ÜSTÜN ve Yrd. Doç Dr. Tolga AKOVA hocalarıma,

Çalışmamızın teknik aşamalarında yardımlarını esirgemeyen operasyonları gerçekleştirmemde büyük emekleri geçen Vet. Hekim M. Kenan DAĞLIOĞLU ve Çukurova Üniversitesi TIBDAM personeline,

İstatistik aşamasında yardımları bulunan Dr. Yaşar SERTDEMİR'a

Çalışmamızın her aşamasında eşsiz desteklerini esirgemeyen başta Dt. İbrahim DAMLAR olmak üzere Dr. Özgür ERDOĞAN' a, Dr. M. Emre BENLİDAYI' ya, Dt. Ufuk TATLI' ya ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışmamızda kullandığımız implantları çalışmamıza özel olarak tasarlayarak ve tarafımıza hibe ederek destek olan Biolok International Corp.' a

İmplantların temininde aracılık ederek büyük emekleri geçen başta Fatih UYSAL ve Fatma KÖSTEKÇİ olmak üzere tüm UMG Uysal Medikal ve Primum Medikal yetkililerine,

Bugünlere gelmemde sonsuz sevgi ve inançlarıyla hep yanımda olan sevgili annem, babam ve kardeşime,

Doktora tezimi bitirmem konusunda en az benim kadar heyecan ve sorumluluk duyup, her türlü desteği esirgemeyen sevgili eşime,

Sevgi, saygı ve tüm içtenliğimle,

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
ŞİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Osteoporoz Hakkında Genel Bilgi	3
2. 1. 1. Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2. 1. 2. Osteoporozun Sınıflandırılması	3
2. 1. 3. Osteoporozda Tanı ve Tedavi Yöntemleri	5
2. 1. 3. 1. Osteoporozda Tanı Koyma	5
2. 1. 3. 1. 1. Biyokimyasal Tanı Yöntemleri	7
2. 1. 3. 1. 1. 1. Kemik Yapımı Belirteçleri	8
2. 1. 3. 1. 1. 2. Kemik Yıkımı Belirteçleri	9
2. 1. 4. Normal Kemik Fizyolojisi ve Postmenapozal Osteoporozun Etkisi	11
2. 1. 5. Osteoporozun Farmakolojik Tedavisi	13
2. 2. Bifosfonatlar	16
2. 2. 1. Zoledronik Asit	19
2. 2. 1. 1. Kimyasal Özellikleri	19
2. 2. 1. 2. Aksiyon Mekanizması	20
2. 2. 1. 3. Zoledronik Asitin Kemik Üzerine Etkileri	21
2. 2. 1. 4. Postmenapozal Osteoporozda Zoledronik Asit Tedavisi	22
2. 2. 2. Bifosfonat Tedavisiyle İlişkili Yan Etkiler	25
2. 2. 2. 1. Bifosfonat Tedavisi ile İlişkili Çene Osteonekrozu	25
2. 3. Osteoporoz ve İmplant Osseoentegrasyonu İlişkisi	30
2. 3. 1. İmplantın Erken Dönem Biyolojik Yanıt	31
2. 3. 2. İmplantın Biyolojik Fiksasyonu	32
2. 3. 3. Primer Stabilitenin önemi	33
2. 3. 4. Osteoporozun Kemik İyileşmesi Üzerindeki Biyolojik Etkileri	34
2. 3. 5. Osteoporozun Alveoler Kemik Kalitesi ve Morfolojisine Etkileri	35
2. 3. 6. Osteoporozun İmplant Osseoentegrasyonuna Etkileri	36
2. 3. 6. 1. Osteoporotik Hayvan Modelleri Hakkında Genel Bilgiler	36
2. 3. 6. 2. Osteoporotik Hayvan Modellerinde İmplant Osseoentegrasyonunu Değerlendiren Çalışmalar	38
2. 3. 6. 3. İmplant Osseoentegrasyonunun Geliştirilmesine Yönelik Deneysel Çalışmalar	40

3. GEREÇ ve YÖNTEM	44
3. 1. Birinci Operasyon (Overektomi, Yalancı Overektomi)	46
3. 2. İkinci Operasyon (İmplantasyon)	47
3. 3. Histomorfometrik Analiz	49
3. 3. 1. Rutin Yöntemlerle Kesit Almanın Mümkün Olmadığı, Sert Doku ve Biyomateryal İçeren Sert Dokulardan Histolojik Kesit Hazırlanmasına İlişkin Yöntem	50
3. 4. Biyomekanik Testler	54
3. 4. 1. Rezonans Frekans Analizi	54
3. 4. 2. Çıkartma Torku Testi	55
3. 5. Radyodansitometri	56
3. 6. İstatistiksel Analiz	57
4. BULGULAR	58
4. 1. Genel Bulgular	58
4. 2. Histomorfometrik Analiz Bulguları	58
4. 3. Çıkartma Torku Bulguları	61
4. 4. Rezonans Frekans Analizi Bulguları	62
4. 5. Radyodansitometri Bulguları	64
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	75
7. KAYNAKLAR	77
8. ÖZGEÇMİŞ	92

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Bifosfonat Molekülünün Yapısı	16
Şekil 2.2.	Azot içeren Bifosfonatların Mevalonat gidiş yolu üzerindeki etkileri.	18
Şekil 2.3.	Zoledronik asit molekülünün kimyasal formülü	21
Şekil 2.4.	BRONJ vakası. Anterior maksillada açığa çıkan kemik görüntüsü izlenmektedir.	27
Şekil 3.1.	Tavşanın bağlanması (A), Steril operasyon sahasının hazırlanması (B)	46
Şekil 3.2.	Laparotomi sonrasında ovaryumun diseksiyonu (A). Eksize edilmiş over dokuları (B)	47
Şekil 3.3.	Hazırlanmış kemik yuvaya implant yerleştirilme işlemi (A). İmplant yerleştirilmiş durumda (B)	48
Şekil 3.4	Rezonans Frekans Analizi için Osstell® cihazı ara parçasının implanta bağlanması(A). Osstell Cihazı (B)	49
Şekil 3.5	Dehidratasyon ve infiltrasyon ünitesi	50
Şekil 3.6	Vakumlu infiltrasyon ünitesi (A), Polimerizasyon ünitesi (B)	51
Şekil 3.7	Pleksiglas yapıştırma Ünitesi	52
Şekil 3.8	Exakt 300 CP Hassas Kesme Sistemi	52
Şekil 3.9	Exakt 400 CS Mikroaşındırma Sistemi	53
Şekil 3.10	BIC hesaplamasında implantın bir yüzeyinin toplam uzunluğunun hesaplanması.	54
Şekil 3.11	Lutron TQ-8800 dijital torkmetre cihazı ve test düzeneği	55
Şekil 3.12	Örneğin alüminyum referansla birlikte alınmış dijital radyografisinin görüntü işleme programındaki görünümü. Bilgisayar programı İmage J kalibrasyon ve sonuç ekranı (B). Kırmızı ok radyograf üzerinden örneklenmiş dikdörtgen alanın alüminyum kalınlığı cinsinden dansite değerini vermektedir.	56
Şekil 4.1.	Kontrol grubuna ait histolojik görüntü. Medullar kavitede implant yüzeyine doğru endosteal apozisyon izlenmektedir.	58
Şekil 4.2.	Zol grubuna ait histolojik görüntü. Kortikal porozitenin Ovx	59

grubuna göre daha az olmakla birlikte meduller kavitede endosteal kemik apozisyonu gözlenmektedir.

Şekil 4.3.	Ovx grubuna ait histolojik görüntü. Kortikal kemik porozitesi açıkça izlenebilmektedir.	59
Şekil 4.4.	Kemik İmplant Kontak Değerlerinin gruplara göre dağılımı. Grafikteki p değerleri çoklu karşılaştırma için düzeltilmemiş p değerleridir.	60
Şekil 4.5.	Çıkartma torku (RTQ) değerlerinin gruplara göre dağılımı	62
Şekil 4.6.	Rezonans Frekans Analizi ISQ değerlerinin gruplara göre dağılımı	63
Şekil 4.7.	Dansite değerlerinin gruplara göre dağılımı.	64

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1	Çıkartma Torku (RTQ), Kemik İmplant Kontakı Yüzdesi (BIC), Dansite değerleri	61
Çizelge 4.2	Rezonans Frekans Analizi (ISQ) değerleri.	63

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AAOMS	: Amerikan Oral ve Maksilofasiyal Cerrahi Derneği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
Al ₂ O ₃	: Aluminyum Oksit
ATP	: Adenozintrifosfat
BALP	: Kemik Alkalen Fosfataz
BRONJ	: Bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu
BIC	: Kemik implant kontağı
BMC	: Kemik mineral içeriği
BMD	: Kemik Mineral Yoğunluğu
BMP-2	: Kemik şekillendirici protein-2
BMU	: Temel Multiselüler Ünite
¹⁴ C	: Karbon atomu izotopu
Ca-P	: Kalsiyum Fosfat
CTx	: Karboksi Terminal Telopektid
Ç.Ü.TIBDAM:	Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi
DEXA	: Dual Enerji X Işını Absorpsiyometri
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DPA	: Dual Foton Absorbsiyometri
DPD	: Deoksiptridinolin
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FPPS	: Farnesilpirofosfat sintaz
GTP	: Guanozintrifosfat
HA	: Hidroksilapatit
HPLC	: Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
Hyp	: Hidroksiprolin
IL-1	: İnterlökin - 1
IL-6	: İnterlökin – 6
ISO	: Uluslararası standart organizasyonu

ISQ	: Implant stability quotient
KVP	: kilovolt
μ CT	: Mikrotomografi
M-CSF	: Makroaj koloni uyarıcı faktör
mA	: miliamper
mmAl	: milimetre alüminyum
MR	: Manyetik Rezonans
msn	: milisaniye
Ncm	: Newtonsantimetre
NF κ B	: Nükleer Kappa B
NTx	: Amino Terminal Telopektid
OC	: Osteokalsin
ONO-4819	: Prostaglandin EP ₄ reseptör agonisti
OPG	: Osteoprotegerin
Ovx	: Overektomi
P-C-P	: Fosfat - Karbon - Fosfat
P1P	: Prokollajen I uzantı peptidleri
P1CP	: Prokollajen Karboksi Terminal Peptid
P1NP	: Prokollajen Amino Terminal Peptid
PDGF	: Plateletten Derive Büyüme Faktörü
PGE2	: Prostaglandin E2
pQCT	: Periferel kantitatif bilgisayarlı tomografi
PTH(1-34)	: Parathormon fragmanı
PYD	: Pridinolin
QCT	: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
QUS	: Kantitatif Ultrasonografi
RANK	: Nükleer Kappa B Reseptör Aktivatörü
RANKL	: Nükleer Kappa B Reseptör Aktivatörü Ligandı
RFA	: Rezonans frekans analizi
RIA	: Radioimmunoassay
rhPTH [1-34]	: Rekombinant İnsan Parathormonu Fragmanı, Teriparatide
RTQ	: Çıkartma torku

SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modölatörü
SPA	: Tek Foton Absorbsiyometri
SR	: Strontium Ranelate
SXA	: Tek Enerji X Işını Absorpsiyometri
Tc 99	: Technetium 99
TiAl ₄ V ₆	: Titanyum Aluminyum Vanadyum alaşıımı
TRAP	: Plazma Tartarat-dirençli Asit Fosfataz
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör - alfa
YM-175	: Incadronik asit
ZA	: Zoledronik Asit
Zol	: Zoledronik asit grubu
ZrO ₂	: Zirkonyum Oksit

ÖZET

Osteoporozlu Tavşan Modelinde Sistemik Zoledronik Asit Uygulamasının Titanyum İmplant Osseoentegrasyonu Üzerine Etkisi

Bifosfonatların implant osseoentegrasyonunu geliştirme potansiyeli olduğu düşünülmektedir. Zoledronik asit yeni jenerasyon intravenöz bir bifosfonat olup kemik mineraline yüksek afinite uzun süreli retansiyon gösteren bir ilaçtır. Bu potansitesi osteoporoz tedavisinde yıllık aralıklarla uygulanmasına imkan vermektedir. Bu çalışmanın amacı tez doz sistemik zoledronik asit uygulamasının titanyum dental implantlar çevresindeki kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerinin incelenmesidir.

Çalışmada 36 adet, 6-12 aylık, dişi, Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Tavşanlar Kontrol, Ovx ve Zol olmak üzere üç gruba ayrıldı. Ovx ve Zol grubu hayvanlara bilateral overektomi uygulanırken Kontrol grubunda ise yalancı/sahte cerrahi uygulandı. Sekiz hafta sonra her bir tavşanda bilateral tibia kemiklerine titanyum implantlar yerleştirildi. İmplantasyon sırasında Zol grubuna zoledronik asit, Ovx ve Kontrol gruplarına serum fizyolojik infüzyonları yapıldı. Tüm hayvanlar implantasyondan sekiz hafta sonra sakrifiye edildi ve tibia kemikleri rezeke edildi. Çıkarılan tibia ve implant örnekleri üzerinde histomorfometrik analiz, rezonans frekans analizi, çıkartma tork testi ve radyodensitometrik analizleri yapıldı.

Histomorfometrik, rezonans frekans ve radyodensitometrik analizler Zol grubunda Ovx grubuna göre osseentegrasyonun anlamlı şekilde iyileştiğini göstermiştir. Çıkartma torku testinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar sistemik zoledronik asit uygulamasının osteoporotik kemiğe yerleştirilen titanyum implantların osseoentegrasyonunu geliştirdiğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Zoledronik asit, İmplant, Osseoentegrasyon, Osteoporoz, Tavşan

ABSTRACT

Effects of Systemic Zoledronic Acid Administration on Osseointegration of Titanium Implants in Osteoporotic Rabbit Model

Bisphosphonates are thought to have potential to improve osseointegration of implants. Zoledronic acid (ZA), new generation intravenous bisphosphonate, exhibits the greatest affinity for bone mineral with the longest retention, thereby leading to its ability to be dosed at annual intervals in treatment of osteoporosis. The purpose of this study was to observe the influence of oncelly systemic administration of ZA on bone healing around titanium dental implants placed in ovariectomized rabbits.

In this study, 36 adult female New Zeland Rabbits were obtained at 6-12 months of age were used. Rabbits were assigned at random into three groups: Control group, Ovx group and a Zol group. Animals in Ovx and Zol were subjected to bilateral ovariectomy and Control group animals were sham operated. Eight weeks after the first operations, two implants were bilaterally placed in tibial bones of animals. Zoledronic acid administration in Zol group and saline infusions in Ovx and Control groups were made at the implantation time. All of the subjects were sacrificed and tibial specimens were resected eight weeks after the implantation. Histomorphometric analysis, resonance frequency analysis, removal torque test and radiodensitometric analysis were made on the harvested tibial bones including implants. The data were statistically analyzed.

Histomorphometric, resonance frequency and radiodensitometric analyses revealed significant improvement in osseointegration of implants in Zol group compared with Ovx group. The differences between groups in removal torque test were not statistically significant.

Results of this study suggest that systemic zoledronic acid administration improves osseointegration of titanium implants placed in osteoporotic state of bone.

Key Words: Zoledronic acid, Implant, Osseointegration, Osteoporosis, Rabbit

1. GİRİŞ

Kemik içi dental implantlar günümüzde kısmi ya da tam dişsiz hastalarda, kaybedilmiş fonksiyon ve estetiğin geri kazandırılmasında protetik tedaviye yardımcı olarak sıkça kullanılmaktadır. Osteoentegrasyon, kemik içi implantın kemikle direk histolojik temasının görüldüğü¹ ve implantın fonksiyonel olarak yüklenmesine izin veren klinik durumu ifade eder².

Titanyum dental implantların klinik başarısında, hastayla ilişkili faktörlerden biri de kemik kalitesidir. Düşük kemik kalitesi, implantın başlangıç stabilizasyonunu azaltarak histolojik olarak kemik implant temasını olumsuz yönde etkilemektedir³. Düşük kemik kalitesine neden olan hastalıklardan biri de osteoporozdur. Çenelerde görülen osteoporoza bağlı değişiklikler vücudun diğer kemiklerinden farklı değildir⁴.

Osteoporoz kişinin yaşam kalitesini etkileyen, kronik, sistemik bir iskelet sistemi hastalığıdır. Genel olarak trabeküler ve kortikal kemikte kütleli kayba yol açan hastalık⁴ günümüz halk sağlığı açısından giderek önem kazanan bir sorun haline almıştır. Artan korunma ve tedavi maliyetleri de düşünüldüğünde ülkelerin sağlık sistemlerine büyük bir ekonomik yük haline almaktadır. Osteoporoz, yaşlı insanlarda kırığa neden olan önemli etkenlerden biridir. Hayat boyu osteoporotik kırık riskinin 50 yaş grubundaki kadınlarda %50, erkeklerde ise %20 olduğu belirtilmektedir⁵.

Osteoporoza yönelik tedavi yaklaşımları esas olarak azalmış kemik yoğunluğunun artırılarak kırık riskinin azaltılmasına dayanır. Bu amaçla birçok farmakolojik ajan kullanılmaktadır. Bunların arasında kalsiyum ve aktif D vitamini, hormon replasman tedavisi (HRT), selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), bifosfonatlar, stronsiyum ranelat (SR), paratiroid hormon, kalsitonin sayılabilir. Günümüzde en sık kullanılan ilaç grubu bifosfonatlardır⁶. Bifosfonat ilaç grubunun uzun dönemde kemik mineral yoğunluğunu belirgin şekilde artırdığı ve kırık riskini anlamlı derecede düşürdüğü birçok klinik ve deneysel hayvan çalışmasında gösterilmiştir⁷.

Zoledronik asit (ZA) bisfosfonat ilaç ailesinin yeni nesil bir alt grubudur. ZA, oral yolla günlük veya haftalık olarak uygulanan bifosfonatlardan farklı olarak, daha potent farmakolojik yapısı nedeniyle daha uzun aralıklarla (postmenopozal osteoporozda yıllık tek doz uygulama gibi) ve parenteral yol ile uygulanmaktadır⁸.

Çalışmamızda osteoporotik tavşan modeli kullanılarak hayvanların tibia kemiklerine yerleştirilen titanyum dental implantların osseoentegrasyonları değerlendirilmiştir. Tavşanda overektomi yoluyla östrojen eksikliği oluşturularak osteoporoz meydana getirilmiş, bu yolla postmenopozal osteoporozun taklit edilmesi amaçlanmıştır. Tavşan tibia kemiklerine yerleştirilen titanyum dental implantların osseoentegrasyon durumunun histomorfometrik, biyomekanik ve radyodansitometrik analizlerle değerlendirildiği çalışmamızda osteoporotik kemiğin implant osseoentegrasyonuna olan olumsuz etkilerinin azaltılmasında sistemik ZA uygulamasının etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde (Ç.Ü.TIBDAM) yetiştirilen hayvanlar kullanılarak ve Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu, Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi Etik Kurulu ve Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Osteoporoz Hakkında Genel Bilgi

2. 1. 1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

Osteoporoz, kemikte kütleli kayba ve mikroyapısal bozukluğa yol açan, bunun sonucunda kemikte kırılabilirliğin artarak fraktür riskinin artmasına neden olan sistemik iskeletsel bir hastalıktır^{10,11}. Yunanca kemik anlamına gelen “osteon” ve küçük delik anlamına gelen “poros” kelimelerinin birleşiminden türetilmiştir¹². Düşük kemik yoğunluğu ile karakterize olan osteoporoz, birim hacme düşen kemik kütlesinin azalması ve buna bağlı olarak kemiğin mekanik yetersizliğinin oluştuğu^{13,14}, genellikle omurga, radius ve kalça kemiklerinde olmak üzere kırık riskinin yükselmesi ile tanımlanan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır¹⁵.

Günümüzde osteoporoz önemli bir halk sağlığı problemi olarak görülmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden birinin insanların daha uzun yaşam sürmeleri olduğu görüşü ortaya atılmıştır. Bunun yanı sıra osteoporoz, işgücü kaybı, hastane yatağını işgal etme, uzun süreli pahalı ilaçların kullanılması nedeniyle önemli arz etmektedir¹⁶. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 50 yaş üstü beyaz popülasyonda, bayanların %50, erkeklerin %20'sinin hayatlarının geri kalan döneminde bir osteoporotik kırığa maruz kalacağı öngörülmektedir^{10,17}. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre sadece Avrupa, Japonya ve Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 75 milyondan fazla kişiyi etkileyen osteoporoz hastalığı yıllık 2.3 milyon kırık vakasına neden olmaktadır¹⁸. Oranlar yıllar geçtikçe artmakta ve tüm devletlerin sağlık bütçeleri için artan bir ekonomik yük haline almaktadır. Osteoporotik kırıkların ortalama yıllık tedavi maliyetleri ABD sağlık bütçesine 20 milyar dolar, Avrupa birliği ülkelerinde ise 30 milyar dolar yük bindirmiştir¹⁰.

2. 1. 2. Osteoporozun Sınıflandırılması

Etyolojik sınıflandırmaya göre osteoporoz primer ve sekonder osteoporoz olmak üzere ikiye ayrılır¹⁹.

1. Primer Osteoporoz

- a. İdiyopatik Osteoporoz
- b. Postmenopozal Osteoporoz (Tip I)

- c. Senil Osteoporoz (Tip II)
2. Sekonder Osteoporoz
- a. Endokrin Bozukluklar (Cushing Sendromu, Diabetes Mellitus, Hiperparatiroidizm ve Hipertiroidizm)
 - b. Gastrointestinal Bozukluklar (Subtotal gastrektomi, malabsorpsiyon, kronik obstrüktif sarılık)
 - c. Bağ Dokusu Hastalıkları (Romatoid Artrit, Ehler Danlos Sendromu, Marfan Sendromu)
 - d. Diyetle ilgili bozulukluklar (Diyetle kalsiyum alımında azalma, artmış protein tüketimi)
 - e. İmmobilizasyon
 - f. Malign hastalıklar (Lenfoma, Lösemi, Multiple Myeloma)
 - g. İlaç kullanımı (Glukokortikoidler, Heparin, antikonvülsanlar, metotreksat)
 - h. Diğer (Alkol bağımlılığı, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Skorbüt, Sigara kullanımı)

Yukarıda anlatılan etyolojik sınıflandırmaya Tip I ve Tip II osteoporoz tarifleri eklenerek modifiye edilmiştir. Bu iki farklı tipin genel özellikleri benzetmekle birlikte bazı klinik ve etyopatolojik farklılıklarla ayrılır.

Tip I osteoporoz temelde menopoza sonrası dönemde görülen kemik kaybı ile ilişkilendirilmiş olup genellikle 65 yaş altı bireylerde görülmektedir. Genellikle en fazla kemik kaybı trabeküler kemikte yaşanır. Kadınlarda menopoza sonrasında over fonksiyonlarının azalması sonucunda kandaki östrojen seviyesi azalmakta ve kemikte osteopenik değişiklikler meydana gelmektedir^{14,19}. Östrojen eksikliğine bağlı kemik yıkımında artma ve birbirini izleyecek şekilde paratiroid hormon sekresyonu ve böbrek 25(OH)-1a-hidroksilaz aktivitesinde azalma sonucunda bağırsaktan kalsiyum emiliminin azalması etyopatogeneizde önemlidir²⁰. Bu tip osteoporozda en sık el bileği ve vertebra kırıkları görülmektedir^{14,19}.

Tip II osteoporoz patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte yaşın ilerlemesiyle böbrekte 1,25 dihidroksivitamin D'nin üretiminin azalmasının neden olduğu düşünülmektedir. Senil osteoporoz sıklıkla 75 yaş ve üzerinde görülür ve en sık görülen osteoporotik kırık bölgesi kalça kemikleridir¹⁴. Tip I osteoporozdan farklı

olarak kortikal kemikte görülen aşırı yıkımın sekonder hiperparatiroidizmle ilişkili olduğu düşünülmektedir^{14,19}.

2. 1. 3. Osteoporozda Tanı ve Tedavi Yöntemleri

2. 1. 3. 1. Osteoporozda Tanı Koyma

Günümüzde osteoporoz tanısı klinik, radyolojik, histolojik ve biyokimyasal yöntemlerle yapılmaktadır. İskelet sistemindeki kemik kütlesinin, dansitesinin ve mineral içeriğinin ölçümü kemik fizyolojisi hakkında fikir vermektedir. Bundan dolayı “Kemik Mineral Yoğunluğu”nun (BMD) kırık riskinin belirlenmesinde en önde gelen ölçüm olduğu kabul edilmektedir. Kemik kütlesi ile kemik direnci arasındaki yüksek korelasyon bir çok bilimsel çalışma ile kanıtlanmıştır²¹.

Kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında radyografik yöntemler, dansitometrik foton absorpsiyon yöntemleri ve histomorfometri gibi metodlar yer almaktadır.

1.) Radyografik Yöntemler²¹

A) Standart Röntgen Grafiğinin Değerlendirilmesi

- Meunier İndeksi (Torako-lomber vertebralar)
- Spinal Fraktür İndeksi
- Vertebra deformasyon İndeksi
- Vertebra Korpus İndeksi
- Singh İndeksi

B) Kemiksel Radyometri:

C) Radyografik Fotodansitometri

D) Dijital Görüntü İşleme (alüminyum kamalar)

E) Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT)

2) Dansitometrik Foton Absorpsiyon Yöntemleri^{14,21}

A) Tek Foton Absorpsiyometri (SPA)

B) Dual foton Absorpsiyometri (DPA)

C) Tek Enerji X Işını Absorpsiyometri (SXA)

D) Çift Enerji X Işını Absorpsiyometri (DEXA)

3) Diğer Tanı Yöntemleri

A) Kantitatif Ultrasonografi (QUS)

B) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

C) Kemik Biyopsisi

Radyografik yöntemler arasında olan standart röntgen grafilerinin değerlendirilmesi geçmişte yaygın olarak kullanılmaktayken günümüzde önemini yitiren bir yöntemdir. Bu yöntemde vertebranın çeşitli yönlerden alınmış grafileri üzerinde menunier indeksi, spinal fraktür indeksi, singh indeksi, vertebral deformasyon ve korpus indeksleri rehberliğinde puanlamalar yapılarak yorum yapılmaktadır. Bu metodun kemik kaybını belirlemedeki duyarlılığı son derece az olup, kemik yoğunluğu ancak %20-30 azaldığı zaman fark edilebilmesi nedeniyle erken tanı da yeri yoktur²¹.

Kemiksel radyometri yöntemi kortikal kemik kalınlığının metakarplar ve radius üzerinden ölçülmesine dayanır. Radyografik fotodansitometride mineral içeriği bilinen standart filmlerle karşılaştırılan radyograflerde filmler bir optik dansitometre ile okutularak kemik kütlesi hakkında fikir verebilmektedir. Bir diğer radyografik metod olan dijital görüntü işleme yönteminde dijital radyograflar üzerinde alüminyum kamalar referans alınarak optik dansite ölçümleri yapılmaktadır. Kantitatif bilgisayarlı tomografiler dışındaki radyografik metodlar günümüzde geçerliliğini yitirmiş yöntemlerdir²¹.

Kantitatif Bilgisayarlı Tomografiler, trabeküler ve total kemik dansitesinin özel bilgisayarlı tomografi protokolleri yardımıyla üç boyutlu olarak direk ölçümünün yapılabildiği araçlardır. QCT'lerde ölçüm birimi $\text{gram} / \text{cm}^3$ 'dür^{21,22}. Alınan radyasyon dozunun fazla olması ve standart ölçüm konusunda yetersizliklerinin bulunması nedeniyle metod üzerindeki çalışmalar devam etmektedir²¹.

Dansitometrik yöntemler arasında yer alan SXA, SPA ve DPA yöntemlerinin günümüzdeki kullanımı yok denecek kadar azdır. Günümüzde dansiyometrik yöntemler arasında en çok kullanılan ve güvenilirliği kabul görmüş yöntem DEXA'dır. Bu yöntemde SPA ve DPA'ya alternatif olarak izotoplar yerine X ışını kullanması daha kısa çekim süresi ve daha yüksek çözünürlüğü beraberinde getirmiştir^{14,21}. Hastaya uygulanan radyasyon dozunun düşük olması ve kemik kütlesi ölçümlerinde %99.5 civarında hassasiyete sahip olması kullanım alanını artırmıştır.

DEXA'da BMD referansı olarak genel popülasyon içerisinden, belirli yaş gruplarındaki sağlıklı bireylerden elde edilmiş verilerin ortalamaları kullanılmaktadır. Referans ölçümleri için, kemiği etkileyen kronik hastalığı bulunmayan, normal hareket

yeteneğine sahip, kırık hikayesi bulunmayan bireyler seçilir. BMD ölçümlerinde birim gram / cm² şeklinde verilmektedir^{21,22}. DEXA ile yapılan BMD ölçümlerinde sıklıkla kullanılan parametre T skorudur. T skoru, hastadan elde edilen BMD ölçümüyle genç erişkin popülasyonda ölçülen BMD arasındaki fark ile genç erişkin standart sapması arasındaki oranından elde edilir. Genç erişkin popülasyon 20–40 yaş aralığındaki sağlıklı bireylerden seçilir. Dünya Sağlık Örgütünün kriterlerine göre; T skorunun -1 den büyük değerleri normal, -1 ile -2,5 arası değerler osteopeni, -2,5’den küçük değerler ise osteoporoz olarak değerlendirilmektedir.^{23,24}

MR ile kemiksel komponentlerin durumu hakkında detaylı bilgi edinmek mümkündür. Bundan yola çıkılarak MR ile dansitometrik analiz ölçümüne ilişkin çalışmalar devam etmektedir. Ancak QCT’ ye benzer şekilde yüksek maliyeti rutin kullanımını sınırlamaktadır.

Ultrasonografi radyasyon içermeyen, ucuz ve kolay uygulanan bir tekniktir. Tek başına ultrasonografinin kemik yoğunluğu ölçümünde kullanılabilirliği şüphelidir. Ancak son yıllarda geliştirilen QUS yönteminin kemik içeriği ve sertliği hakkında verdiği bilgilerin geçerliliği halen araştırma konusudur¹⁴.

Bir diğer BMD ölçüm metodu da kemik histomorfometri yöntemidir. Son 30 yıl içerisinde histomorfometrik yöntemlerin gelişmesi sonucunda direk ve güvenilir ölçümler yapılabilmektedir. Hastanın iliyak kemiğinden alınan biyopsiden elde edilen kesitlerde kortikal kemik kalınlığı, trabeküler kalınlık, total kemik ve kansellöz kemik hacmi gibi parametreler incelenebilmektedir²⁵. Yöntemin en büyük dezavantajı ise biyopsi işlemine gereksinim duyulması ve kesit hazırlama sürecinin uzun zaman almasıdır.

2. 1. 3. 1. 1. Biyokimyasal Tanı Yöntemleri

Biyokimyasal analizler osteoporoz tanısında genellikle diğer radyolojik yöntemlere yardımcı olması amacıyla kullanılmaktadır.

Osteoporozda görülen kemik kaybı, kemik yapım ve yıkımı arasındaki dengesizliğin sonucudur. Kemikte yeniden şekillenme döngüsü doğrudan histomorfometrik analizlerle ve/veya kalsiyum kinetik çalışmaları ile değerlendirilebildiği gibi dolaylı olarak biyokimyasal parametrelerle de belirlenebilmektedir²⁶. Serum ve/veya idrarda ölçülebilen biyokimyasal belirteçler,

osteoporoz tanısında ya da kemik kitlesinin ölçümünde kullanılamazlar. Bununla birlikte osteoporozun tedavi sürecinde yapılan periyodik biyokimyasal ölçümler, osteoporoz için kullanılan ilaçların kemik yapım-yıkım döngüsü üzerine etkisi ve tedavideki başarısının değerlendirilmesinde yardımcı olur²⁷. Kemik yapım ve yıkımına ilişkin kullanılan başlıca belirteçler şunlardır^{26,28}:

A) Kemik Yapımıyla İlişkili Biyokimyasal Belirteçler

- 1) Total ve Kemik Alkalen Fosfatazı (BALP)
- 2) Osteokalsin (OC)
- 3) Prokollajen I ekstansiyon peptidleri (P1P)
 - Prokollajen Karboksi Terminal Peptid (P1CP)
 - Prokollajen Amino Terminal Peptid (P1NP)

B) Kemik Yıkımıyla İlişkili Biyokimyasal Belirteçler

- 1) Açlık Üriner Kalsiyum
- 2) Hidroksiprolin (Hyp)
- 3) Üriner ve serum Piridinyum çapraz bağları (Piridinyum, Deoksipiridinyum)
 - a. Karboksi Terminal Telo peptid (CTx)
 - b. Amino Terminal Telo peptid (NTx)
- 4) Hidroksilizin Glikozid
- 5) Plazma Tartarat-dirençli Asit Fosfataz (TRAP)

2. 1. 3. 1. 1. 1. Kemik Yapımı Belirteçleri

Günümüzde kemik yapımının klinik olarak izlenebilmesinde kullanılan testler BALP, Osteokalsin ve Tip I Prokollajen peptidleridir (N ve C terminalleri). Kemik yeniden şekillenmesi ve kemik kaybındaki artış bu üç belirtecin artmasına neden olur. BALP ve P1P kemik yapımının erken belirteçleri, osteokalsin ise daha geç belirteçidir²⁹.

BALP, alkalen fosfatazın kemikte üretilen izoenzimidir. Kemik yapımına ait tüm belirteçler gibi BALP de osteoblastlar tarafında üretilir. BALP, osteoblastik kemik yapımını gösteren en güvenilir belirteçlerden biridir. Paget hastalığında, primer hiperparatiroidizmde, osteomalazi ve metastatik karsinomlarda BALP konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir²⁸. Bununla birlikte bifosfonat tedavisi gören

hastalarda osteoklastik aşırı-baskılanmayı belirlemede en etkin kemik yapımı belirteçlerindendir³⁰.

Osteokalsin bir diğer adıyla kemik GLA proteini osteoblastlar ve megakaryositler tarafından sentezlenir³¹. Non-kollajenöz bir protein olan osteokalsinin sentezlendikten sonra büyük bir kısmı kemik matriksinde yer alırken geri kalan kısmı kan dolaşımına karışır. Osteokalsinin kan dolaşımına katılan miktarı kemik yapımını yansıtmaktadır. Osteokalsin seviyelerinin osteoporozun yanı sıra Paget hastalığında, primer ve sekonder hiperparatiroidizmde kemik metastazlarında ve böbrek yetersizliğinde arttığı bildirilmiştir²⁸.

Serumdaki P1P konsantrasyonu osteoblastlarca üretilen yeni kollajen miktarını gösterir. Tip I kollajen molekülünde fibril oluşumundan önce aminoterminal ve karboksiterminal uzantı peptidlerinde ayrışma olur. Bu ayrışan peptidler dolaşımda radyoimmunoassay yöntemi ile ölçülebilir²⁶. Kemik yapımı azaldığı zaman dolaşımdaki P1P oranı yükselir. Uygun tedaviler (kalsitonin, bifosfonat vs.) uygulandığında P1P konsantrasyonunun azaldığı tespit edilmiştir.

2. 1. 3. 1. 1. 2. Kemik Yıkımı Belirteçleri

Kemik yıkımını değerlendiren en ekonomik yöntem açlık üriner kalsiyum ölçümüdür. Bununla birlikte, sadece belirgin artış olan olguların saptanabilmesi ve duyarlılığının az olması bir dezavantajdır²⁶.

Organizmadaki tüm olgun kollajen içeriğinde %12–14 oranında bulunan hidroksiprolinin sadece %10'luk kısmı kemik rezorpsiyonu sırasında açığa çıkarak idrara karışmaktadır. Geçmişte uzun bir süre tek kemik yıkımı belirteci olarak görülen üriner hidroksiprolinin büyük bir kısmının esasen yeni oluşmuş olan kollajenin yıkımından, kemik dışı dokulardaki kollajenden ve diyetten geldiği belirlenmiştir³². Güncel literatürde daha spesifik kemik kollajeni bileşenleri olan hidroksilizin glikozidlerinin dolaşımdaki ve idrardaki ölçümleri potansiyel bir belirteç olarak görülmektedir³².

Son 20 yılda kemik yıkımını değerlendirmede en fazla ümit veren parametrelerden olan kollajen hidroksipridinyum çapraz bağları Piridinyum (PYD) ve Deoksipiridinyum (DPD) fibriler kollajenin ekstraselüler matürasyonu sırasında ve matür kollajenin yıkımı sırasında açığa çıkar. PYD ve DPD ölçümleri yeni oluşan

kollajenin yıkımından ve diyetten etkilenmez. PYD kemik, kartilaj, ligament ve damarlarda bulunurken, DPD sadece kemik ve dentinde bulunur. Her iki çapraz bağ komponentleri yüksek basınç sıvı kromatografi (HPLC) teknikleriyle ölçülebilmektedir³².

Piridinolin bağlantıları ya serbest aminoasitler ya da amino veya karboksi terminal telopeptidleri (NTx ve CTx) olarak bulunur²⁶. CTx ve NTx hem idrarda hem de serumda ölçülebilmektedir. CTx'in bir varyantı olan ICTP ise sadece serumdan ölçülebilmektedir³³. Üriner belirteçlerin ölçümünün böbrek klirens oranından etkilenmesi nedeniyle idrar kreatinin seviyesinin doğrulanması önemlidir³². Postmenopozal hastalarda kemik histomorfometrisi ile ölçülen kemik rezorpsiyonu ile tip 1 kollajen telopeptid seviyesinin yüksek korelasyonu saptanmıştır³⁴. Menopoz sonrası osteoporoz hastalarında üriner immunoassay yöntemi ile ölçülen NTx ve CTx seviyelerinin total ve serbest pridinolinlere ve diğer yıkım parametrelerine göre daha belirgin yükseldiği antirezorptif tedavilerle belirgin şekilde baskılandığı gösterilmiştir²⁶. Pridinyum çapraz bağları ve kollajen telopeptidleri günümüzde kemik yıkımı için en iyi belirteçler olarak görülmektedir.

Son yıllarda üriner yıkım belirteçlerinin yanında plazmada ölçülen ve asit fosfatazin osteoklastlar tarafından salgılanan formu olan TRAP da kullanım alanına girmiştir. İki alt izoformu mevcuttur. (TRAP-5a ve TRAP-5b) Bunlardan TRAP-5b'nin osteoklastlara karakterize olduğu gösterilmiştir³⁵. Yapılan çalışmalarda TRAP ve BMD arasında negatif korelasyon bulunmuştur²⁸. Osteoklastik aktivitenin izlenebileceği düşünülen bu belirteç üzerinde halen çalışmalar devam etmektedir.

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinin non-invaziv olması, kolay tekrarlanabilmesi, tüm kemik döngüsü hakkında fikir vermesi, kemik metabolizmasındaki akut değişiklikleri hemen gösterebilmesi, hızlı kemik kaybını belirleyebilmesi ve tedavi prognozu hakkında erken bilgi vermesi gibi avantajlarının yanında, sadece kemik yapım ve yıkımdaki net değişimleri yansıtmaları, trabeküler ve kortikal kemik gibi özel iskelet bölgelerindeki döngü değişikliklerini ayırt edememeleri ve dolaşımdaki belirteçlerin başka metabolik fonksiyonlardan da etkilenebilmeleri gibi önemli dezavantajları vardır^{28,36}.

Birçok çalışmada osteoporotik kırıkların sadece düşük BMD nedeniyle değil aynı zamanda hızlı kemik döngüsünün neden olduğu negatif mikromimari değişiklik

sonucunda oluştuğu bildirilmektedir. Genel olarak kadınlar menopoş döneminde ve sonrasında her yıl ortalama spinal kemik yoğunluklarının %1'ini kaybederler. Bununla birlikte kadınların %35'i geç menopoş döneminde %3-5'e varan hızlı kemik kaybına uğrar. Hızlı kemik yoğunluk kaybını yaşayan grup biyokimyasal belirteçlerle belirlenebilmektedir³⁷. 20 yıldan uzun bir süre için osteoporoz hastası olan 653 hastayla yapılan bir çalışmada ölçölen en yüksek NTx, CTx, OC, ve BALP değerlerinin en düşük BMD ölçömleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiřtir³⁸.

Sağlıklı ve erken postmenopozal dönemdeki kadın hastalarda 0-6. aylar arasında ölçölen NTx seviyesindeki değişim oranının spinal kemik yoğunluğunun en kuvvetli göstergesi olduğu rapor edilmektedir. Benzer olarak 6 ay hormon replasman tedavisi gören postmenopozal kadınlarda kemik turnover belirteçlerinin %50–100 oranında düştüğu, 3 aylık bifosfonat tedavisi gören hastalarında üriner yıkım belirteçlerinin %50 azaldığı belirtilmektedir³⁷.

Sonuç olarak biyokimyasal belirteçler, osteoporozun tanısında birincil önemi taşımamakla birlikte, hızlı kemik kaybının erken dönemde belirlenmesinde, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve monitörizasyonunda, kırık riski yüksek hastaların belirlenmesinde diğer klinik ve dansitometrik tanı yöntemlerine yardımcı değerli göstergelerdir.

2. 1. 4. Normal Kemik Fizyolojisi ve Postmenopozal Osteoporozun Etkisi

İleri yaşlarda kemik kütleğinde fizyolojik bir azalma görölse de her bireyde osteoporoz görölmez. Osteoporozun oluşumunda maksimum kemik kütleğinin miktarı ve kemik kaybının hızı iki önemli faktördür. İnsan yaşamının ilk 1/3'lük kısmında maksimuma ulaşan kemik kütleği çeşitli faktörlere bağlı olarak azalmaya bařlar³⁹. Osteoporoz kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazla görölür. Bunun nedeni kadınlarda maksimum kemik kütleğinin daha düşük düzeylerde seyretmesi ve menopoş sonrası hormonal değişikliklerin hastalığın oluşumunu hızlandırmasıdır¹⁸. Doruk kemik kütleğine ulaşıldıktan sonra her iki cinste de %0,4 lük bir kayıp olur. Buna ilaveten kadınlarda menopoş sonrası 5–8 yıl içerisinde kortikal kemik kütleğinde %2, trabeköler kemik kütleğinde %5'e varan bir kayıp oluřur⁴⁰.

Osteoporozun patofizyolojisinin anlaşılması için önce normal kemik yenilenmesinin incelenmesi gerekmektedir. Yaşam boyunca iskelet sistemindeki

homeostazinin sağlanması ve yapısal bütünlüğünün korunması için hem kortikal hem de trabeküler kemikte meydana gelen değişim döngüsüne yeniden şekillenme adı verilir. Bu değişimin iki bileşeni kemik yıkımı ve kemik yapımıdır. Yeniden şekillenme olayında osteoblast ve osteoklastlar bir denge içinde hareket ederler. Söz konusu bu denge, “Kemik Yeniden Şekillenme Ünitesi veya Temel Multiselüler Ünite (BMU) olarak adlandırılmaktadır. BMU geçici bir anatomik yapıdır. Bu anatomik ünite osteoklastlar, osteoblastlar, kanlanma desteği ve ilgili yumuşak dokulardan oluşur²³. Yeniden şekillenme mekanizması 5 safhadan oluşur. Yeniden şekillenme, temelde kemik yıkımının tamamlandığı yüzeylerde kemik yığılmasıyla gerçekleşir. Birinci aşama olan aktivasyonda osteoklast prekürsör hücreleri rezorbe edilecek kemik yüzeyine göç ederek çok çekirdekli osteoklastlarla birleşirler. Osteoklastların ortaya çıktığı bu aşamada amaç, yüzeyin aktif bir yeniden şekillenme bölgesi halini almasıdır. Yıkım fazı olan ikinci aşamada kemik o bölgede bulunan mononükleer fagositler yardımıyla osteoklastlarca rezorbe edilir. Üçüncü aşama olan geriye dönüş safhasında osteoblastlar farklılaşarak osteoid ve kemik yapımına başlarlar. Yapım aşamasından sonra dinlenme fazı başlar ve hücreler ve mineralize kemik arasında osteoid fark edilemez hale gelir. Bu aktivasyon döngüsü, normal kemikte her 10 saniyede bir tekrar eder^{14,19,41}.

Kemik rezorpsiyonu ve kemik yapımının ardışık düzeninin devam ettiği yeniden şekillenme sürecinde rezorpsiyon ve yapım işlemleri birbirini karşılayamaz duruma gelirse yeniden şekillenme süreci dengesizliği oluşur¹⁰.

Yeniden şekillenmenin hücresel temelini anlaşılmaması son zamanlarda hız kazanmıştır. Tümör Nekrozis Faktör (TNF) ligand (bağlanma molekülü) ailesine ait bir membran molekülü olan nükleer kappa B (NFκB) reseptör aktivatörü ligandı (RANKL) osteoklast yapımı için gerekli bir moleküldür.^{42,43} RANKL iki farklı reseptörle etkileşir. Bunlar osteoklast progenitör hücre yüzeyinde bulunan bir sinyal reseptörü olan (NFκB) reseptör aktivatörü (RANK) ve TNF reseptör ailesine ait bir molekül olan osteoprotegerin (OPG) sitokin reseptörüdür. RANK, RANKL ve OPG reseptörünün osteoklastik kemik rezorpsiyonunda anahtar rol oynadığı in-vivo ve in-vitro çalışmalarca gösterilmiştir⁴². Osteoblastlar yüzeylerinden RANKL açığa çıkarırlar. RANKL osteoklast prekürsörlerinden açığa çıkarılan RANK ile etkileşerek osteoklast farklılaşmasını aktive eder. Olgun osteoklastlardaki RANK ile RANKL’in etkileşmesi

osteoklastın aktivasyonuna ve sağkalımının uzamasına neden olur. Osteoprotegerin, osteoblastlar ve stromal hücreler tarafından salınır ve görevi RANK ve RANKL etkileşimini bloke etmektir.

Postmenopozal ostoporozda hücresele seviyede görülen kemik kaybı osteoklast ve osteoblast aktiviteleri arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşur. Östrojen hormonu normal fizyolojik kemik remodelasyonunda ve fizyolojik kemik döngüsünde merkezi bir öneme sahiptir. Östrojen bu fonksiyonu kemik hücrelerinin yaşam sürelerini düzenleyerek ve sitokinlerce indüklenmiş osteoklastogenezisi azaltarak gerçekleştirir. Östrojenin olmadığı ortamda dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β) üretiminin azalması sonucunda T hücrelerinden TNF salınımında artış meydana gelir. Buna ek olarak monositler daha fazla miktarda interlökin-1 (IL-1) üretmeye başlarlar. TNF, Makrofaj-Koloni uyarıcı faktörünü (M-CSF) ve RANKL üretimini uyararak osteoklast prekürsörlerinden osteoklast üretimini indükler. Aynı zamanda IL-1 ve RANKL osteoklastların apoptozisini önleyerek yaşam sürelerini uzatır. Sonuç olarak östrojen yetersizliği durumunda fonksiyonel BMU sayısı büyük ölçüde artar¹⁰.

Buna ek olarak östrojen eksikliğinde osteositlerin yaşam süreleri kısalmır. Osteoblastların mekanik uyarılara olan cevabının ve kemiğin hasar görmüş kısımlarını tespit ve tamir etme kabiliyetinin azaldığı gözlenir.

Östrojen IL-1 ve TNF'nin negatif regülasyonunu sağlamanın yanı sıra³¹ TGF- β üretiminin artmasına yol açarak osteoklast apoptozisini hızlandırır^{10,44}. Bir önemli antirezorptif etkisi de osteoblastlardan osteoprotegerin salımını stimule etmesidir⁹.

Özetle, menopoz sonrası görülen östrojen yetersizliği kemikte yapım-yıkım dengesizliğine ve artmış kemik döngüsüne neden olur. IL-1, IL-6, M-CSF ve TNF gibi osteoklastojenik proinflatuar sitokinlerin artış göstermesi sonucunda osteoklast yapım hızının artması ve trabeküler kemik kaybına yol açar.

2. 1. 5. Osteoporozun Farmakolojik Tedavisi

Osteoporoz tedavisinin öncelikli amaçları, kırıkların önlenmesi, kemik mineral yoğunluğunun korunması ve artırılması, kırık ve iskelet deformitelerinde bazı yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Bu amaçla kemik yapımını artıran ve yıkımını azaltan ilaçlar tedavide kullanılmaktadır²⁹.

Kemik kayıp hızını azaltan ilaçların birincil hedefinin kemik kütle kaybını azaltmak olduğu düşünülebilir. Yıkımın azalmasına karşın yapım hızının sürekliliğinin korunması durumunda kaybedilen kemik kütlesinin artarak yerine konabileceği düşünülmektedir¹⁴.

Günümüzde kullanımı yaygın, kemik yıkımını azaltan ilaçlar ve tedavi yöntemleri şunlardır: Kalsiyum ve D vitamini ve aktif metabolitlerinin kullanımı, HRT, salmon kalsitonini, SERM ve bifosfonatların kullanımı.

Kemik yapımını artıran ajanlara anabolik ajanlar da denmektedir. Osteoporoz tedavisinde kullanılan başlıca anabolik ajanlar rekombinant insan paratiroid hormonu (Teriparatide) ve strontium ranelattır^{6,29}. Kemik yıkımını azaltan ve anabolik ilaçların kemik yoğunluğu ve kırık insidansı üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması ve ilaçların kombine kullanıldığı yeni farmakolojik tedavi stratejileri üzerinde halen birçok çalışma devam etmektedir. Bifosfonat ilaçlarla ilgili genel bilgiler ilerleyen bölümlerde detaylı olarak anlatılmıştır. (Bkz. 2. 2. Bifosfonatlar)

Normal iskelet sisteminin gelişmesinde diyetle yeterli kalsiyum alınması gereklidir. Günümüzde kalsiyum preparatları diğer osteoporoz ilaçları ile kombine kullanılmaktadır. Vitamin D ise sindirim sisteminden kalsiyum emilimini hızlandırarak etki etmektedir. Menopoz sonrası ilk 5 yıl kalsiyum kullanımının etkisi olmadığı gösterilmiştir^{6,45}. Bununla birlikte, kalsiyum preparatlarının yaşlanma ile kemik kaybını ileri dönemde %50'ye varan oranda engellediği bilinmektedir^{45,46}. İleri yaşlılık döneminde günlük 1,2 gr kalsiyum ve 800 IU kolekalsiferol tedavisi kalça ve vertebra dışı kırıklarının oluşma riskini anlamlı derecede düşürmektedir⁶.

1941 yılında Albright'ın ^{6,47} östrojen eksikliği ve osteoporoz arasındaki ilişkiyi tanımlamasından sonra uzun yıllar boyunca HRT'nin birincil tedavi seçeneği olması gerektiği düşünülmüştür. HRT'nin menopozla ilişkili kemik kaybını engellediği bilindiği halde meme kanseri riskini artırması, miyokard enfarktüsü ve venöz tromboembolik komplikasyonlar gibi yan etkileri bu tedavi yöntemini postmenopozal osteoporozda ilk tercih olmaktan çıkarılmıştır⁶. Günümüzde HRT'nin kullanımı menopoz dönemi sıkıntılarını gidermek amacıyla kısa dönemli kullanım şeklinde sınırlandırılmıştır.

SERM'ler dokuda özel etkilere sahip olan ve östrojene agonist ya da antagonist etki gösterebilen ajanlardır. Bugün tek lisanslı SERM örneği Raloksifendir. Yeni nesil

SERM türevi olan Lasofoksifen üzerinde ise halen çalışmalar devam etmektedir. Raloksifenin kemik ve lipid metabolizmasında östrojene agonist, meme ve endometrium üzerinde ise antagonist etki gösterir. Yapılan çalışmalarda vertebral kırık riskini %30–50 oranında azalttığı saptanmış ancak vertebra dışı kırıklar üzerine etkisi gösterilememiştir⁴⁸. Bu veriler doğrultusunda kalça kırıkları yüksek risk grubu hastalarda Raloksifen kullanımı önerilmemektedir. Meme kanseri riskini ise % 70 oranında azalttığı rapor edilmektedir⁶. Vücutta parathormonun devamlı salınımının kemikte yıkım aktivitesinin arttığı ve trabeküler kemik hacminde belirgin düşüşe neden olduğu bilinmektedir. Parathormonun kesikli dozlarda uygulanması ise kemik üzerinde anabolik etkiye sahiptir⁴⁹. Teriparatide insan parathormonunun rekombinant teknoloji ile üretilen fragmanıdır (rhPTH [1-34]). 1637 hasta ile yapılan çalışmada günlük cilt altı teriparatide uygulanan grupta vertebral kırık riski %65, vertebra dışı kırık riskinin %53 azaldığı saptanmıştır⁵⁰. Şu an avrupada 18 ay, ABD’de 24 aylık kullanımı lisans almış durumdadır.

Bir başka formülasyon olan strontium ranelat Avrupa birliği ülkelerinde postmenopozal osteoporoz için lisans almıştır. Etki mekanizması kesin açıklanamamakla birlikte kemik yıkımını engellediği, kemik yapımına ise negatif etki yapmadığı açıklanmaktadır⁵¹. 1649 hastada yapılan faz II çalışmada vertebral kırık riskini birinci yılda %49, 3. yılda %41 azalttığı⁵², bir diğer çalışmaya göre ileri yaş hasta grubunda vertebra dışı kırık riskini %16 düşürdüğü rapor edilmiştir⁵³. Sindirim sisteminde yan etkilerinin olmaması ve venöz tromboz riskinin düşük olması postmenopozal osteoporozda bifosfonatlara alternatif bir ilaç olabileceğini düşündürmektedir.

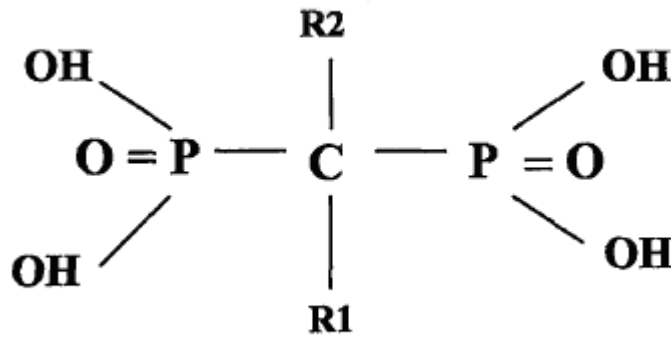
Bir endojen peptid olan kalsitonin kemik üzerinde anti-osteoklastik etkiye sahiptir. Osteoklastlarla spesifik reseptörler aracılığıyla etkileşime giren kalsitonin hücre sitoplazmasında değişikliğe yol açarak osteoklastik aktiviteyi bozar ve uzun dönemde sayıca azalmalarına neden olur. Kalsitoninin parenteral uygulaması kas içi enjeksiyon, fitil ya da nazal yoldan yapılabilir⁶. Günümüzde en sık tercih edilen formu salmon (sentetik) kalsitonindir. Osteoporozda rekürren kırıkların engellenmesiyle ilgili 5 yıllık prospektif çalışmada 200 IU/gün salmon kalsitonini kullanan hastalarda vertebral kırıklarda %30 azalma tespit edilmiştir⁵⁴. Bununla birlikte periferik kırıklar

üzerinde etkisi bulunmamıştır. Bu özelliklerin dışında analjezik etkinliği de olan ilacın kırık önleme tedavisinde ilk ilaç olarak kullanımı sınırlıdır.

2. 2. Bifosfonatlar

Günümüzde osteoporoz tedavisinde en yaygın kullanıma sahip ilaçlar bisfosfonat ilaç grubudur. Osteoklastik kemik yıkımını azaltmaları, kemik yoğunluğunda belirgin artışa neden olmaları ve dolayısıyla osteoporoz tedavisinin en öncelikli hedefi olan osteoporotik kırık riskini azaltmaları en önemli özellikleridir. Gastrointestinal sistemde emilimi düşük olan bifosfonatlar oral yoldan kullanıldığında total dozun sadece %1'i emilir. Özellikle aynı anda alınan yiyecek ve içecekler ilacın biyoyararlanımını düşürebilmektedir. Dolaşıma katılabilen dozun %50'si iskelet sistemi tarafından tutulur⁵⁵⁻⁵⁷. Geri kalan doz böbreklerden atılır. Dolaşımdaki yarılanma ömrü kısa olmasına karşın (30 dk- 2 saat arası) iskeletsel yarılanma ömrü oldukça uzundur.

Bifosfonatlar doğal pirofosfataz analoglarıdır. Kimyasal yapı iskeleti Fosfat-Karbon-Fosfat (P-C-P) şeklindedir. Bu yapısı nedeniyle iskelet sistemi içerisindeki hidroksilapatite karşı yüksek afinitesi vardır. P-C-P yapısına eklenen R1 ve R2 yan zincirleri bifosfonat molekülüne karakteristik özelliklerini vermektedir¹⁴. (Şekil 2.1)



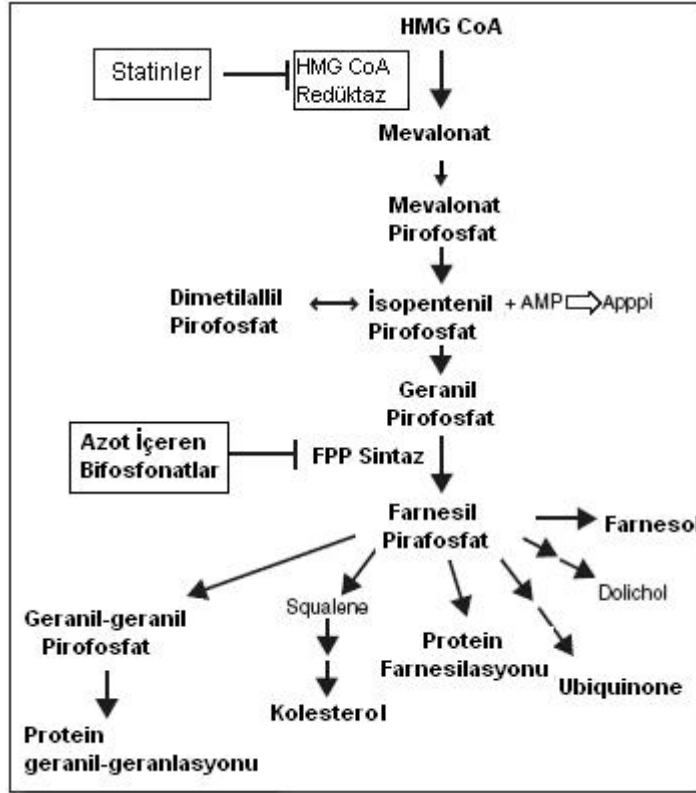
Şekil 2,1: Bifosfonat Molekülünün Yapısı

Bifosfonatlar kimyasal olarak azot içeren ve içermeyenler olarak ikiye ayrılırlar. Etidronat, clodronat ve tiludronat eski nesil azot içermeyen bifosfonatlardır. Günümüzde bu moleküllerin yerini daha güçlü kimyasal yapıya sahip olan azot içeren bifosfonatlar almıştır. Azot içeren bifosfonatlara başlıca örnekler alendronat, ibandronat, pamidronat ve zoledronat molekülleridir. İn-vivo çalışmalarda ibandronatın clodronata oranla 500 kat daha potent olduğu saptanmıştır⁵⁸.

Bifosfonatlar antirezorptif özelliklerini osteoklastik aktiviteyi ve osteoklastik prekürsör hücrelerin farklılaşmasını azaltarak ve olgun osteoklastların apoptozisini artırarak gerçekleştirirler. Azot içeren ve içermeyen bifosfonatların osteoklastlara karşı gösterdikleri etki mekanizmaları farklılık gösterir.

Azot içermeyen bifosfonatlar osteoklast hücresi içerisine alındıktan sonra hidrolize olamayan ve sitotoksik etkiye sahip olan adenozintrifosfat (ATP) analoglarına metabolize olurlar. Bu ATP analogları fonksiyonel olmadıkları için hücresel enerji metabolizması aksatarak osteoklastın apoptozise uğramasına neden olurlar⁵⁹.

Azot içeren bifosfonatlarda bundan farklı birçok mekanizma ile osteoklast hücresinin kemik yıkım aktiviteleri ve hücresel sağ kalımı engellenir. Hücre içerisine alınan azotlu bifosfonat molekülü esas olarak mevalonik asit gidiş yolundaki farnesilpirofosfat sintaz (FPPS) enziminin aktivitesini inhibe eder. Bunun sonucunda farnesilpirofosfat ve geranil-geranil pirofosfat gibi ara ürünlerin oluşması engellenir ki bunlar guanozintrifosfat (GTP) bağlı Ras, Rho ve Rac gibi hücre proliferasyonu, sağ kalım ve hücre iskeleti organizasyonunda görevli sinyal proteinlerin aktivasyonunu engeller. Ras hücre içi vezikül transportunda görevli bir protein olup engellenmesi durumunda osteoklastik kemik yıkımı sekteye uğrar. Bu mekanizmalar dışında ayrıca FPPS aktivitesinin bozulması azot içermeyen bifosfonatlara benzer şekilde ATP analoglarının oluşmasına ve osteoklast apoptozisine yol açar⁵⁹. (Şekil 2.2)



Şekil 2.2: Azot içeren Bifosfonatların Mevalonat gidiş yolu üzerindeki etkileri.

Bifosfonatlar kemikte yeniden şekillenmeyi azaltmaları sonucunda klinik olarak kemik döngüsü belirteçlerinde baskılanmaya neden olurlar. Oral bifosfonat kullanımı sonrasında bir ay içerisinde kemik yıkım belirteçleri başlangıç seviyesinin yarısına, üç ay sonunda ise en düşük seviyeye azalır⁶⁰.

Bifosfonatların düzenli kullanımının kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olduğu bilinmektedir. BMD artışında kesintili ya da günlük dozlama rejimlerinin eşit derecede etkili olduğu, dozlama aralığından çok efektif total dozun önemli olduğu rapor edilmiştir. Bifosfonat molekülleri arasında BMD artışı üzerindeki etkinlikleri açısından küçük farklar olmasına karşın bu durum kırık riski azalması konusunda kliniğe tam olarak yansımamaktadır. Analizler vertebral kırıklarda gözlenen azalmanın sadece %20'sinin kemik kütleindeki değişimle açıklanabildiğini göstermektedir^{55,62}.

Radyografik (morfometrik) vertebra kırıkları radyografik olarak morfometrik analizlerle tespit edilen asemptomatik osteoporotik kırık tipidir⁶¹. Bifosfonatlar radyografik vertebra kırıklarını belirgin derecede azaltmaktadır. Günlük alendronat, risedronat ve ibandronat kullanımının vertebral kırıkları 3 yıl içerisinde %40'dan %50'ye varan oranlarda azalttığı rapor edilmiştir^{55,62-65}. Literatürde radyografik

kırıkların azaltılmasında intravenöz bifosfonat olan zoledronik asitin de oldukça etkili olduğu saptanmıştır^{55,66}.

Ağrı ve azalmış fonksiyonla semptomatik hale gelen radyografik vertebral kırıklara klinik vertebral kırıklar adı verilmektedir. Morfometrik kırıkların yaklaşık %20-30'u semptomatik hale gelmektedir. Bifosfonatlar klinik kırık riskini de önemli derecede azaltmaktadır. İki yıl boyunca 5mg/gün alendronat ve bir yıl 10 mg/gün alendronat kullanan hastalarda klinik vertebral kırık sayısında ilk yıldan itibaren başlayan anlamlı azalma saptanmış, 3. Yılın sonunda %52 oranında azaldığı rapor edilmiştir⁶⁵. Günlük 2.5 mg ibandronat tedavisinin vertebral kırıklarda %62, 3 aylık aralıklı ibandronat dozlamasıyla tedavi sonrasında ise %50 azalma gözlenmiştir. Son olarak ise en fazla azalma % 77 oranı ile yıllık 5mg zoledronik asit tedavisi ile elde edilmiştir⁶⁶.

Bifosfonatlarla elde edilen klinik tedavi sonuçlarına göre alendronat yüksek kırık riski grubundaki hastalarda kalça kırığı riskini %50 oranında düşürmüştür. Vertebra dışı kırıklar için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almış olan risedronatın vertebra dışı kırık riskini ilk 6 ay kullanımında %59, 3. yılın sonunda %33–39 oranlarında azalttığı rapor edilmiştir^{55,67}. Bir başka çalışmada, risedronat kullanan 70–79 yaş grubu kadın hastalarda kalça kırığı insidansının % 40 oranında azaldığı bununla birlikte 80 yaş üzeri hastalarda plasebo grubuna göre fark bulunmadığı rapor edilmiştir. Durumun bu yaş grubunun düşmelere eğiliminin neden olabileceği bildirilmiştir⁶⁷. İbandronatla yapılan bir çalışmaya göre vertebra dışı kırık riskinde plaseboya göre bir fark bulunmamıştır⁶⁴. Black et al.⁶⁶ 3 yıl boyunca yıllık tek doz zoledronik asit kullanan hastalarda vertebra dışı kırıklarda %25, kalça kırıklarında %41 oranında azalma tespit etmiştir.

2. 2. 1. Zoledronik Asit

2. 2. 1. 1. Kimyasal Özellikleri

Zoledronik asit azot içeren yeni kuşak bir bifosfonat molekülü olup osteoklastik aktiviteyi ve kemik rezorpsiyonunu engeller. ZA, 2001 yılında FDA tarafından onaylanmış olup primer olarak malignant hastalıkların yarattığı hiperkalsemini tedavisinde, multiple myeloma ve dokümanate edilmiş tümör metastazlarında standart antineoplastik tedaviyle birlikte kullanımı ve prostat kanserinde birden fazla hormonal

terapi sonrasında devam eden hastalık durumundaki endikasyonu tanımlanmıştır⁶⁸. Bu onkolojik endikasyonlar dışında paget hastalığı ve postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanımı 2007 yılında FDA onayını almıştır⁶⁹. Onkolojik endikasyonlarda önerilen doz 4 haftada bir 15 dk'lık intravenöz infüzyon yoluyla 4 mg'dır. Paget hastalığı ve postmenopozal osteoporozda önerilen ZA dozu ise yılda bir 15 dk'lık infüzyonla 5mg şeklindedir.

ZA yapısal olarak fosfor-karbon-fosfor koru ve R1 pozisyonunda bir hidroksil grubu içermesi nedeniyle diğer bifosfonatlara benzerlik gösterir⁷⁰. Bununla birlikte R2 pozisyonuna bağlı heterosiklik imidazol grubu ile diğerlerinden ayrılır. Kimyasal formülü $C_5H_{10}N_2O_7P_2 \cdot H_2O$ 'dur (Şekil 2.2) ve molekül ağırlığı 290,1 g/Mol dır. Bugüne kadar hazırlanan en güçlü bifosfonat preparatı ZA'dır⁶⁸.

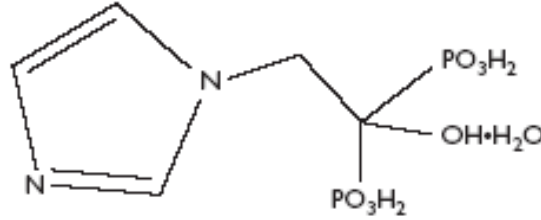
2. 2. 1. 2. Aksiyon Mekanizması

ZA osteoklastlara olan etkileri nedeniyle kemik rezorpsiyon döngüsünde potent bir inhibisyon yapar. Bunda birçok mekanizma rol oynar. Osteoklast formasyonunu ve osteoklastların rezorpsiyon aktivitelerini inhibe eder⁶⁸. Osteoklastların apoptotik hücre ölümünü indüklemesi de ayrı bir mekanizmadır⁷¹. Diğer bifosfonatlara benzer şekilde hidroksiapatite karşı yüksek afinitesi nedeniyle direk olarak mineralize kemiğe bağlanma yapar. Bu şekilde kemik rezorpsiyonu ile açığa çıkan bifosfonat, osteoklastları tekrar etkileyerek inhibisyon yapar⁷². ZA diğer azot içeren bifosfonatlara benzer şekilde mevalonat gidiş yolunu bozarak etki eder. Bunun sonucu olarak osteoklast aktiviteleri bozulur ve apoptozis meydana gelir⁶⁸.

Zoledronik asitin rol oynadığı ileri sürülen diğer etki mekanizmaları; osteoklast matürasyonunun inhibisyonu, osteoklastların rezorpsiyon bölgesine göç etmelerinin engellenmesi⁷³ sitokin üretiminin azalması, direk antitümör etkinliği (sitostatik-sitolitik etki)⁷⁴ tümör hücrelerinin yayılmasının ve kemik matrikse adezyon yolu ile invazyonunun engellenmesi⁷⁵ ve tümörlerde anti-anjiyojenik etki⁷⁶ olarak sıralanabilir.

ZA kemiğe konsantrasyona bağlı bir bağlanma gösterir. Bu özelliği pamidronata benzerlik gösterir. Sıçanlarda yapılan in-vivo çalışmalarda karbon izotopu (^{14}C) etiketli ZA molekülünün damar içi infüzyondan bir saat sonrasında, aksiyal ve apendiküler iskelette, kafa kemikleri mandibula ve böbrekte geniş bir dağılım gösterdiği tespit edilmiştir⁷⁰. Enjeksiyondan 8 ay sonra kan ve yumuşak dokulardaki ZA seviyelerinin

oldukça düşmesine rağmen (<1 pmol/kg) kemikteki miktarın halen yüksek olduğu görülmüştür.



Şekil 2.3: Zoledronik asit molekülünün kimyasal formülü

2. 2. 1. 3. Zoledronik Asitin Kemik Üzerine Etkileri

Fare kalvaryum kemik kültürü üzerinde yapılan in-vitro çalışmalarda ZA'nın diğer 5 bifosfonata göre vitamin D3 kaynaklı kalsiyum salınımını daha potent bir biçimde inhibe ettiği gözlenmiştir⁷⁰. ZA'nın pamidronata göre 100 kat, alendronat, clodronate, ibandronat ve risedronata göre sırasıyla 25, 200, 10 ve 5 kat daha potent olduğu tespit edilmiştir⁷⁰. Tiroparatiroidektomize sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada 1,25- dihidroksivitamin D3 verilerek oluşturulan osteoklast kaynaklı kemik rezorpsiyonu ve hiperkalsemi modelinde pamidronata göre 850 kat potent olduğu saptanmıştır. Buna ilaveten intak sıçanlarda tibial kemik yoğunluğunun %50 artırılmasında pamidronata göre 200 kat, trabeküler kalsiyum içeriğinin %50 artırılmasında 100 kattan fazla potent olduğu bulunmuştur⁷⁰.

Fötal fare kalvaryum kemiğinden elde edilen hücre kültüründe ZA'nın osteoklast formasyonunu doza bağımlı olarak azalttığı bulunmuştur. Bununla birlikte osteoblast proliferasyonu ve DNA (deoksiribonükleik asit) sentezi üzerine yüksek konsantrasyonlara kadar etki göstermemiştir⁷⁰. Mevalonat gidiş yolunun engellenmesi üzerinde yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada eşit konsantrasyonlarda ZA ve risedronat protein frenilasyonunu total olarak inhibe ederken pamidronat kısmen etkilemiş, clodronate, etidronat ve tiludronat etki göstermemiştir⁷⁷.

Benford et al.'nın⁷¹ osteoklast apoptozisi üzerinde yaptıkları in-vitro çalışmada azot içeren ve içermeyen bifosfonatların etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada tüm

bifosfonatlar apoptozise neden olurken, ZA'nın diğerlerine oranla osteoklast apoptozisinin bir belirteci olan caspase-3 benzeri proteazların aktivasyonunu daha fazla artırdığı ve FPPS'nin daha potent bir şekilde inhibe ettiği saptanmıştır.

ZA'nın tümör hücresinin kemik yüzeylerine ataçmanını ve meme ve prostat kanseri hücrelerinin kemiğe invazyonunu engellediği rapor edilmiştir¹². Tüm bifosfonat ilaçlara oranla çok daha düşük konsantrasyonlarının prostat kanser hücresi gelişimini engellediği belirtilmektedir⁶⁸.

Osteoklastlar üzerine etkileri bilenen bifosfonat ilaçların aynı zamanda osteoblastlar üzerine de direk etkileri bulunmaktadır. ZA ve pamidronat osteoklast proliferasyonunu eşit potensitede inhibe ederken, etidronat daha az potent etki göstermiştir. Bununla birlikte etidronat kemik formasyonu üzerine etki göstermezken, ZA ve pamidronatın kemik formasyonunu ve osteoblast farklılaşmasını artırdığı gösterilmiştir⁷⁸.

Osteoporoz modelleri üzerinde ZA'nın kemik mineral yoğunluğu, kemik mimarisi ve dayanıklılığı ve biyokimyasal belirteçlere etkisinin araştırıldığı çalışmalar, ZA'nın kemik üzerine pozitif etkilerini göstermektedir^{79,80}. Overektomize sıçanlarda 52 hafta boyunca değişik dozlarda verilen ZA'nın tüm vücut, lumbar spin ve femurdaki kemik kaybını doza bağımlı olarak engellediği tespit edilmiştir⁷⁹. Erişkin overektomize maymunlarda yapılan çalışmada 16 aylık ZA tedavisi sonunda kortikal kemik porozitesindeki artışın engellendiği bununla birlikte üriner belirteçler kemik yıkımının belirgin derecede düştüğünü, kemik yapımının arttığını göstermiştir⁸⁰.

2. 2. 1. 4. Postmenopozal Osteoporozda Zoledronik Asit Tedavisi

Kemik yıkımındaki potent ve uzun süreli engelleyici etkileri nedeniyle son yıllarda ZA'nın malignant olmayan kemik hastalıkları ve osteoporozdaki kullanımı ile ilişkili çalışmalar başlatılmıştır.

Düşük BMD'ye sahip 351 postmenopozal hasta üzerinde yapılan faz II çalışmada⁸¹ bir yıl süre ile 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg ve plasebo gruplarına üçer aylık aralıklarla ZA uygulanmış, diğer gruplara ise 4 mg/ 1 yıl ve 2mg / 6 ay olmak üzere ZA uygulamaları yapılmıştır. Hastaların çalışmaya dahil edilebilmesi için menopoz sonrası en az 5 yıl geçmiş olması, çalışma başlangıcından en az üç ay öncesinde HRT tedavisine son verilmiş olması, BMD T skorunun >2.5 olması, vertebral kırık

hikayesinin ve sekonder osteoporoz hikayesinin olmaması şartları aranmıştır. BMD ölçümleri başlangıç, 6, 9 ve 12. aylarda DEXA ile ölçülmüş, biyokimyasal belirteçlerden alkalen fosfataz, OC ve CTx ve üriner NTx ölçümleri yapılmıştır. 12 ay sonunda Lumbar spin BMD'sinde plaseboya oranla % 4.3 – 5.1, femur boynu BMD'sinin %3.1 -3.5 artış gösterdiği belirlenmiştir. Distal radial BMD'sinin 0.25 mg grubu dışında tüm gruplarda plasebodan farklı olduğu saptanmıştır. Kemik yıkım belirteçlerinin hepsinde plaseboya göre anlamlı düşüş gözlenirken ZA grupları arasında fark bulunmamıştır. Belirteçlerin 12 ay boyunca anlamlı olmamakla birlikte baskılandığı belirlenmiştir. Serum kalsiyum değerlerinin ZA gruplarında ilk 3 ay azalma gösterdiği fakat 6. ayda plasebo ile aynı seviyeye geldiği görülmüştür. Hastaların hiçbirinde vertebral kırık gözlenmezken, vertebra dışı kırık 0.25 mg grubunda görülememiş, 1 mg grubunda 2 hastada ve diğer her bir grupta birer hastada belirlenmiştir⁸¹.

ZA tedavisiyle elde edilen BMD skorlarındaki yükselme, literatürdeki birçok standart bifosfonat çalışmasına göre daha iyi bulunmakla birlikte⁸² yeni tedavi stratejisinin kırık insidansı üzerine etkilerinin değerlendirilebilmesi için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu yazarlar tarafından irdelenmiştir.

Saag et al.⁸³ yaptıkları çalışmada 128 düşük BMD'ye sahip postmenopozal osteoporoz hastasında uygulanan haftalık alendronat tedavisi ve tek doz ZA infüzyonunun kemik yıkım belirteçleri üzerine etkisini değerlendirmiştir. 24 hafta süren çalışmada çift körleme metoduyla ayrılan gruplara oral 70 mg alendronat ve 5 mg ZA uygulanmıştır. Çalışmada 1. hafta sonunda ZA grubu üriner NTx değerlerinde alendronat grubuna göre anlamlı şekilde düşme gözlenmiş, aynı zamanda ZA grubunda tüm ölçüm zamanlarında NTx ve β -CTx değerlerinde başlangıç değerler göre azalma saptanmıştır. BALP seviyeleri ZA grubunda alendronat grubuna göre daha hızlı bir düşüş göstererek 12 hafta içinde premenopozal seviyeye gerilemiştir. İstenmeyen yan etkiler çalışma genelinde ZA grubunda alendronat grubuna göre daha fazla görülmüş olmakla birlikte (% 91.3 - % 86.4) bu farkın çoğunluğunu ZA grubunda ilk 3 gün sık yaşanan soğuk algınlığı benzeri semptomlar oluşturmuştur. Hastaların %66.4 gibi bir çoğunluğu tedavi tercihinde yıllık tek doz uygulama yönünde kullanmışlardır.

McClung et al.⁸⁴ 225 hasta üzerinde çok merkezli olarak gerçekleştirdikleri randomize kontrollü çalışmada en az 1 yıl öncesinden alendronat tedavisi görmekte olan

postmenopozal osteoporoz hastalarında 5mg ZA ve 70 mg alendronat tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar 52 hafta takip ettikleri hastalarda lumbal spin BMD' sindeki 12 aylık değişim, üriner NTx, serum CTx, P1NP ve BALP biyokimyasal belirteçleri ile birlikte kemik histomorfometrisi ve hasta tercih anketlerini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda BMD skorlarının 12 ay sonunda ZA tedavisine dönen grupta değişmeden kaldığı, biyokimyasal belirteçlerin alendronat grubunda değişmediği ancak ZA grubunda ilk 3 ay düştüğü ve 6. ayda başlangıç seviyesine döndüğü gözlenmiştir. ZA grubunda 12 ay sonunda belirteçlerin artış göstermesine rağmen premenopozal seviyeyi aşmadığı dikkati çekmektedir. İstenmeyen yan etkilerin her iki grupta benzer oranlarda olduğu rapor edilmiştir. Kemik histomorfometrisi sonuçlarına göre osteoporozda artmış olan kemik döngüsünün tüm örneklerde azalmış olduğu izlenmektedir. Hastaların çoğunluğu tek uygulama yönünde tercih belirtmişlerdir. Yazarlar alendronat tedavisi gören hastaların yıllık tek doz ZA tedavisine geçiş yapabileceğine kanaat getirmişlerdir⁸⁴.

Black et al.⁶⁶ yaptıkları çalışmada postmenopozal osteoporozlu hastalarda yıllık tek doz ZA uygulamasının 3. yılın sonunda kırık insidansı, kemik yoğunluğu ve biyokimyasal belirteçler üzerine etkilerini ve uygulamanın güvenilirliği araştırılmıştır. Çalışma sonucunda 36. ayın sonunda morfolometrik vertebra kırıklarında plasebo grubuna oranla %70, klinik vertebra kırıklarında %77 azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte vertebra dışı kırıklarda %25 ve kalça kırıklarında %41 azalma saptanmıştır. İstenmeyen yan etkiler her iki grup için farksız bulunurken ciddi atrial fibrilasyon gözlenen hastaların ZA grubunda daha fazla olduğu belirlenmiştir. Çalışma 3 yıllık tek doz ZA uygulamasının osteoporotik kırık riskini belirgin derecede düşürdüğünü göstermektedir.

Devogelaer et al.⁸⁵ 119 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri 5 yıllık klinik çalışmada yıllık tek doz 4 mg ZA uygulamasının 2, 3, 5 yıl kullanan hastalarda kemik döngüsünde aşırı bir düşüşe yol açmadığı ve herhangi bir güvenlik sorunu yaşanmadığını bildirmişlerdir. Hastaların tümünde kemik yoğunluğunda artış ve kemik belirteçlerinde azalma saptanmıştır. İlacın bırakılmasını takip eden dönemde belirteçlerin tekrar yükselmesi yazarlar tarafından kemiğin yeniden şekillenme kapasitesinin korunduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Menopoz sonrası osteoporoz hastalarında yıllık tek doz ZA tedavisiyle ilgili ileriye dönük çalışmalar halen devam etmektedir. Günümüze kadar yapılan araştırmalar yıllık tek doz ZA tedavisinin osteoporozun kemik mineral yoğunluğu, mikromimari yapısı ve kemik döngüsünde meydana getirdiği olumsuz etkilerin düzeltilmesinde ve osteoporotik kırık riskinin azaltılmasında başarılı olduğu görüşünü desteklemektedir. FDA kanser hastalarında hiperkalsemi ve kemik metastazlarının önlenmesi için ZA kullanımına 2001 yılında, osteoporoz ve Paget hastalığındaki kullanımına ise 2007 yılında onay verilmiştir⁶⁹.

2. 2. 2. Bifosfonat Tedavisiyle İlişkili Yan Etkiler

Kanser tedavisinde kemik metastazları ve osteolitik lezyonlar gibi iskeletle ilişkili durumların engellenmesi, ve osteoporoz ve paget gibi kemik metabolizmasını etkileyen hastalıkların tedavisinde yaygın kullanımı olan bifosfonatlar olumlu etkilerinin yanı sıra istenmeyen yan etkilere de sahiptir. Bifosfonatla ilişkili sık görülen yan etkiler özetle: kas-iskelet sistemi ağrıları, ateş, soğuk algınlığı belirtilerini içeren akut-faz reaksiyonlar; renal toksisite ve akut böbrek yetmezliği⁸⁶; hipokalsemi gibi elektrolit dengesizlikleri; üst sindirim yolu hastalıkları ve ender olarak atrial fibrilasyon⁶⁶ ve bifosfonata bağlı çene osteonekrozları (BRONJ) şeklinde sıralanabilir⁸⁷.

2. 2. 2. 1. Bifosfonat Tedavisi ile İlişkili Çene Osteonekrozu

2003 yılından bu yana birçok olgu raporunda kanser ya da osteoporoz tedavisi sırasında bisfosfonat ilaç kullanımı sonrasında çenelerde osteonekroz görüldüğü rapor edilmiş ve halen bu konudaki tartışmalar devam etmektedir. Yazarlar tarafından ortak bir dille bu sorunun büyüyen bir epidemi durumu olduğu dile getirilmektedir^{88,89}. İntravenöz bifosfonat kullanımında oral kullanıma göre daha sıklıkla görülen bu klinik durum çene kemiğinin bir bölümünün ağız ortamına açılması ile karakterizedir. Ağız içi lezyonlar genellikle kenarları pürüklü ya da düzgün şekilde açığa çıkmış sarımsı-beyaz renkli sert kemik alanları şeklindedir. (Şekil 2. 4) Ekstraoral ya da intraoral fistüller ve lezyon çevresinde ağrılı ülserasyonlar şeklinde de görülebilmektedir. Olguların yaklaşık %65'inde lezyonların sadece mandibulada, %26'sında sadece maksillada ve %9'unda her iki çene kemiğini de ihtiva edecek şekilde meydana geldiği belirtilmektedir⁹⁰.

Vakaların yaklaşık üçte birinde lezyonlar ağrısız gelişmektedir⁹¹. BRONJ genellikle diş çekimi ya da oral cerrahi bir müdahaleyi takiben gelişmekle birlikte % 40 oranında kendiliğinden oluşabilmektedir⁹⁰. Lezyonların sıklıkla mandibula korpusunun lingual yüzeyinde görülmektedir. Marx et al.⁹¹ değerlendirdikleri osteonekroz lezyonlarının %39'unun kolay travmatize olabilen kemik çıkıntıları bölgelerinde meydana geldiğini rapor etmiştir.

Osteonekroz tablosunun neden çenelere özgü bir çoğunlukla görüldüğü sorusuna henüz net bilimsel bir cevap verilememekle birlikte birkaç olası neden üzerinde durulmaktadır. Osteoklastik kemik yıkımının ve dolayısıyla kemik döngüsünün şiddetli olarak baskılanması sonucunda kemiğin kırılgan bir hal aldığı ve fizyolojik mikrotravmalardan etkilendiği düşünülmektedir. Buna ilacın kanlanmayı azaltıcı etkisi de eklendiğinde kemikteki mikrohasarlar onarılamaz ve nekroz tablosu gelişir. Çene kemikleri sürekli çiğneme kuvvetleri altında mikrotravmaya maruz kalır. Buna ek olarak ağız mikroflorasının zenginliği, periodontal cepler, periapikal enfeksiyonlar ve diş çekimleri nekrotik kemiğin kolaylıkla enfekte olmasına zemin hazırlamaktadır⁹².

Radyografik görünümü vakadan vakaya değişkenlik göstermekle birlikte radyolüsent ya da radyopak sklerotik kemik görünümünde olabilmektedir. Bazı vakalarda çekim soketinin iyileşmediği görülür^{93,94}. Erken dönemde genellikle periodontal aralıkta genişleme gibi diğer klinik durumlarla karışabilen görüntüler de verebilmektedir⁹⁰. Milillo et al.⁹⁵ BRONJ'un radyografik erken tanısında çoklu detektörlü bilgisayarlı tomografi kullanımının mümkün olabileceğini rapor etmişlerdir. Bunun yanı sıra Tc-99 (Technetium 99) ile yapılan kemik sintigrafisinin mandibuladaki nekrotik lezyonların görüntülenmesinde etkili bir araç olduğu belirtilmektedir⁹³.

Literatürdeki BRONJ vakalarının çoğunda nedenin kanser tedavisi (metastatik meme kanseri ve multiple myeloma gibi) sırasında uygulanan intravenöz bifosfonat olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte osteoporoz ve paget hastalığı nedeniyle oral bifosfonat kullanımı sonucu da görülebilmektedir^{89,91,96-100}.



Şekil 2.4: BRONJ vakası. Anterior maksillada açığa çıkan kemik görüntüsü izlenmektedir.

Woo et al.⁹⁰ gerçekleştirdikleri sistemik derleme sonucunda BRONJ vakalarının %94'ünde pamidronat ya da zoledronik asit kullanımının olduğunu rapor etmiştir. Onkolojik endikasyonla kullanılan dozlar osteoporozda kullanılan dozdan yaklaşık 12 kat fazladır. BRONJ oluşma riskinin intravenöz ZA uygulanan onkoloji hastalarında daha fazla olduğu ve kullanma süresinin artmasıyla bu riskin arttığı bilinmektedir¹⁰¹. Bamias et al.¹⁰² 4–12 ay süreyle bifosfonat kullanan hasta grubunda BRONJ oluşma insidansını % 1,5 iken 37 – 48 ay kullanan grupta bu oranın %7,7'ye yükseldiğini rapor etmiştir.

Genel olarak intravenöz bifosfonat kullanan hastalarda BRONJ insidansının %0,8–12 arasında değiştiği rapor edilmiştir¹⁰¹. Durie et al.⁹⁷ internet tabanlı araştırmasında meme kanseri ve multiple myeloma hastalarından oluşan 1203 hasta değerlendirilmiş, meme kanserli 299 hastadan 13'ünde BRONJ tespit edilirken 904 multiple myelom hastasından 62'sinde BRONJ saptanmıştır. Aynı çalışmada ZA kullanan 211 hastanın %10'unda BRONJ görülürken pamidronat kullanan 413 hastanın %4'ünde BRONJ ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada multiple myeloma hastalarının %9,9'unda, meme kanseri hastalarının %2,9'unda, prostat kanseri hastalarının %6,5'inde BRONJ ortaya çıkmıştır¹⁰². Her iki çalışmada da ZA kullananlarda ilk BRONJ belirtilerinin pamidronat grubuna göre daha erken görülmeye başladığı belirtilmektedir^{97,102}. Wang et al.¹⁰³ çalışmasında meme kanseri hastalarında %2,5, multiple myelomada %3,8 ve prostat kanseri hastalarında %2,9 oranında BRONJ insidansı saptamışlardır.

Oral bifosfonatlarla ilişkili BRONJ olgularının ilk kez ortaya çıkma süreleri ve BRONJ insidansları değerlendirildiğinde intravenöz bifosfonatlara oranla daha geç ortaya çıktığı ve düşük insidansa sahip oldukları görülmektedir. Amerikan Oral Maksilofasiyal Cerrahi Derneğinin (AAOMS) BRONJ vakalarıyla ilgili 2007 yılında yapmış olduğu değerlendirme raporunda dünya çapında 190 milyonu aşkın oral bifosfonat ilaç kullanıcısının olduğu ve rapor edilmiş BRONJ vakalarının bu sayı düşünüldüğünde çok düşük bir insidansı teşkil ettiği belirtilmektedir. Aynı raporda alendronat üreticisi firmanın vermiş olduğu BRONJ insidansının yılda 0,7 / 100000 olduğu belirtilmekle birlikte bu oranın teyit edilmemiş hasta kayıtlarından elde edildiği bildirilmiştir. Avustralya’da reçete edilen haftalık alendronat sayısı temel alınarak yapılan analizde BRONJ insidansının % 0,01–0,04 olduğu ve bu oranın dış çekimi sonrasında %0,09–0,34’e yükseldiği kaydedilmiştir¹⁰¹.

56 BRONJ hastasının hikayelerinin incelendiği bir çalışmada oral bifosfonat, pamidronat ve ZA kullanımı sonrasında BRONJ ortaya çıkma sürelerinin sırasıyla 54, 34 ve 16. aylar olduğu saptanmıştır⁹³. Bir başka literatür araştırmasında 368 BRONJ hastasının sadece %4.1’i osteoporoz endikasyonu ile bifosfonat kullanmaktayken %91.4’ü onkolojik endikasyona sahiptir⁹⁰. Koshla et al¹⁰⁴. tarafından yapılan derlemede oral bifosfonat kullanan hastalarda BRONJ riskinin 1/10000 ila 1/100000 arasında değişen çok düşük orana sahip olduğunu rapor etmiştir.

2008 yılında yayınlanan başka bir çalışmada osteoporoz endikasyonu ile yıllık tek doz ZA uygulaması yapılan 7714 hasta üzerinde yan etki insidansı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hiçbir hastada kendiliğinden BRONJ görülmemesi, sadece her gruptan birer hastada enfeksiyona bağlı gecikmiş kemik iyileşmesinin rapor edilmiş olması osteoporoz tedavisinde kullanılan düşük doz intravenöz bifosfonat ilaçların da oral bifosfonatlardan farksız olarak düşük bir BRONJ insidansına sahip olduğunu göstermektedir¹⁰⁵.

Lezyonların tedavisinde genellikle palyatif yöntemler tercih edilmekle birlikte osteomyelit ve patolojik kırıklara neden olan ilerlemiş vakalarda uygun antibiyotik tedavisi ile birlikte uygulanan cerrahi debridman, rezeksiyon ve vaskularize flep ile rekonstrüksiyon gerekebilmektedir. Ancak kemik bütününe etkilenmiş olması durumunda bu uygulamaların başarısız olabileceği gözardı edilmemelidir¹⁰¹. Oral

bifosfonat tedavisi sonucu görülen nekrotik lezyonların ilaç kullanımına ara verilmesini takiben kendiliğinden iyileşebileceği belirtilmektedir^{90,106,107}.

BRONJ tedavisinde denenen hiperbarik oksijen uygulaması¹⁰⁸, otolog platelet kaynaklı büyüme faktörü¹⁰⁹, lazer biyostimülasyon uygulamaları¹¹⁰ ve ozon terapisi^{111,112} metodları umut vermekle birlikte ileri klinik araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Oral bifosfonat kullanımının 3. yılından sonra BRONJ riskinin arttığı, 3 yılın altında oral bifosfonat tedavisi görenlerde elektif oral cerrahi müdahalelerin güvenle yapılabileceği belirtilmektedir. 3. yıldan sonra gerekli müdahaleler öncesinde oral bifosfonatın 3 ay önce kesilmesi ve postoperatif dönemde 3 ay ara verilmesinin BRONJ riskini azalttığı düşünülmektedir^{101,107}.

Marx et al.¹⁰⁷ BRONJ riskinin kemik döngüsü belirteçleri kullanılarak tahmin edilmesine yönelik yaptıkları çalışmada oral bifosfonat kullanan ve BRONJ gelişen 30 hastayı değerlendirmiştir. Çalışmada hastaların serum CTx seviyeleri takibe alınmış ve BRONJ semptonları ve hikayesi ile ilişkisi incelenmiştir. Yazarlar çalışmanın sonucu olarak CTx seviyesinin 100 pg/ml'nin altına düştüğünde yüksek risk, 100–150 pg/ml seviyesinin orta derecede risk ve 150 pg/ml'nin üzerinin düşük BRONJ riskine sahip olduğunu belirtmektedir.

Bu veriler doğrultusunda osteoporoz/osteopeni endikasyonları ile oral bifosfonat preparatları kullanan olgularda onkolojik endikasyonla intravenöz bifosfonat kullanımına göre oldukça düşük BRONJ insidansı göze çarpmaktadır. BRONJ oluşumunda rol oynayan risk faktörleri düşünüldüğünde şu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır¹⁰¹:

1. İlaça bağlı faktörler: Kullanılan ilacın potansitesi, uygulama şekli ve uygulanma süresi
2. Lokal risk faktörleri: Oral cerrahi müdahaleler, Torus ve ekzositoz alanları gibi anatomik yapılar
3. Eşlik eden oral hastalıklar: Periodontal hastalıklar, dental ve periodontal inflamatuvar durumlar ve abseler
4. Demografik ve sistemik faktörler: yaş, beyaz ırk, osteoporozla birlikte konulmuş kanser tanısı

5. Diğer faktörler: Sigara kullanımı, diabetes, kortikosteroid tedavisi, alkolizm, kötü ağız hijyeni, kemoterapi

İntravenöz bifosfonat kullanan onkolojik hastalarda dental implant uygulamalarını da içeren oral cerrahi müdahalelerin BRONJ riskini artırdığı belirtilmektedir^{101,113}. Bununla birlikte oral bifosfonat kullanan hastalarda implant uygulamalarına ilişkin yapılan bazı çalışmalarda bifosfonat terapisinin implant başarısı için herhangi bir kontraendikasyon oluşturmadığı rapor edilmektedir^{114,115}. Osteoporoz endikasyonu ile ZA kullanımında dental implant uygulamasına ilişkin yapılmış klinik bazda herhangi bir çalışma ise henüz mevcut değildir. İmplant planlanan bifosfonat kullanıcılarının diğer oral cerrahi müdahalelerde olduğu gibi mevcut olan risk faktörlerinin değerlendirilmesi, hastaların BRONJ risk hakkında bilgilendirilmesi yerinde olacaktır.

2. 3. Osteoporoz ve İmplant Osseoentegrasyonu İlişkisi

Kemik içi dental implantlar alt ve üst çeneye ait bölümü ya da tam dişsizlikle ilişkili kaybolan çiğneme fonksiyonlarının telafi edilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Adell et al.³ tarafından osseoentegrasyon, dental implantların klinik olarak yüklenmesine izin veren durum olarak ifade edilmiştir ve histolojik olarak direk kemik-implant temasını tanımlamaktadır². Osseoentegrasyona ilişkin çalışmalarda, kemiğin implanta gösterdiği doku cevabının implant yüzey yapısı, anatomik bölge, cerrahi travma, kemik örneğinin incelendiği zaman, ve deney hayvanının türü gibi bir çok faktörden etkilendiği görülmüştür. İmplant çevresi kemik oluşumunun iyi anlaşılması için kemik-implant ara yüzündeki biyolojik olaylar dikkate alınmalıdır. Bu biyolojik olaylar sürecinde birçok hücre tipi, dokular, büyüme faktörleri ve sitokinler koordineli bir biçimde doku inflamasyonunu takip eden kemik yapımı ve yeniden şekillenmesinde rol oynamaktadır¹. Bu anlamda osseoentegrasyon, sadece kemiğin implant materyaline karşı gösterdiği bir reaksiyon değil, aynı zamanda kemiğin içsel rejeneratif potansiyelinin göstergesi olarak da tarif edilebilir¹¹⁶.

Literatürde osteoporozun implant osseoentegrasyonu ve klinik başarısı üzerine olan etkisi birçok deneysel ve klinik çalışmada araştırılmıştır. Bir çok araştırmacı ve klinisyen biyomateryal osseoentegrasyonunun osteoporotik canlılarda daha yavaş seyrettiği, ortopedik ve dental rekonstrüktif cerrahide kullanılan protetik implantlarda

başarısızlığın arttığı görüşünde hemfikirdir^{1,117-124}. Osseoentegrasyon sürecindeki biyolojik olaylar serisinin incelenmesi osteoporozun etkilerinin anlaşılması için önemlidir.

2. 3. 1. İmplantın Erken Dönem Biyolojik Yanıt

Kemik içerisine yerleştirilen bir implantın osseoentegrasyon sürecindeki karmaşık biyolojik olayların anlaşılması için, işe implantın ilk yerleştirme anından itibaren implant çevresi kemik ara yüzünde geçen biyolojik olayların incelenmesi ile başlamak yerinde olur. Osseoentegrasyon mekanizmasının prensipleri aslında kemikte meydana gelen kırık iyileşmesindeki birçok hücrel ve hücre dışı durumlardan çok farklı değildir¹¹⁹. İlk konak yanıtı implant yuvasının açılması anındaki kaçınılmaz cerrahi trauma sonrasında gelişen inflamatuvar yanıtla başlar. İmplant yuvasına komşu kemik dokusunun 100-500 mikronluk kısmı delme işlemi sırasında oluşan ısıdan etkilenir^{124,125}. Yuvanın açılmasının hemen ardından tüm kemik duvar kanla kaplanır. Bölgeye ilk olarak inflamatuvar hücreler, polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve sonra da monositler, postkapiller venüllerden göç eder. Kanın implanta temas etmesinden sonra kandan ve doku sıvılarından proteinler implant yüzeyine tutunur¹. İmplant yüzeyi tarafında ise bu sırada oksidasyon süreci devam etmektedir; metalik implantların oksidasyonlarının canlıya yerleştirilme sonrasında da devam ettiği rapor edilmiştir¹²⁷. İnflamasyon, kemik iyileşmesi ve immün reaksiyonlarca salınan birçok proteinin implant yüzeyinde yapısal ve fizyokimyasal değişikliklere neden olabildiği bildirilmiştir. İmplant doku ara yüzünde devam eden elektrokimyasal olaylar sonucunda dokuya metal iyonları salınmaktadır. Bu metalik iyonlar implant çevresinde kalmayıp diğer organlara geçebilmekte hastanın serumunda ve idrarında izole edilebilmektedir¹.

İmplantasyondan sonraki erken evrede osteojenik hücrelerden salınan non-kollajenöz matriks tabakası implant yüzeyinde sement çizgileri ve lamina limitansa benzer şekilde birikir^{1,128}. Yüzeyde 0,5 mikron kalınlığında, kalsiyum, fosfor, osteopontin ve kemik sialoproteinleri gibi proteinlerden zengin bir tabaka oluşmaktadır^{1,129}. Bu protein içeriği hücre adezyonlarını ve mineral bağlanması olaylarını düzenler¹³⁰. Az farklılaşmış osteojenik hücreler veya mezenşimal hücrelerin implant yüzeyinde birikmesiyle kemik yapımı başlar¹. Tüm bu basamaklar osteoblastların daha ilk günden implant çevresinde birikmeye başladığını

göstermektedir. Murai et al.¹³¹ implant yüzeyinde 20–50 nm kalınlığındaki ince yassı hücre tabakasını ve hafif mineralize alanları göstermiştir. Bu hücresel yapışma, hücre yüzeyinde fibronektin ve fibronektin reseptörünün varlığıyla teyit edilmiştir¹³².

Daha önce belirtildiği üzere kemik kavitesi ilk oluşturulduğunda kavite duvarından 100–500 mikron derinliğe kadar osteositlerin öldüğü gözlenir^{125,126}. Yeni kemik osteoklastik aktivite sonucu kemik yıkımının gerçekleştiği yüzeyler üzerinde meydana gelir. Sement çizgileri osteoklastik yıkımın sona ererek kemik yapımının başladığı alanların görüntüsüdür. Bu çizgilerin kalınlığının 0,2–5 mikron arasında değiştiği rapor edilmiştir¹. Sement çizgileri sulfatlı polisakkarit kompleksleri ve osteopontin içerir ve osteoblastların tutunmasına yardımcı olur. İmplant kemik kaviteye sıkıca yerleştirildiğinde hasarlanmış kemik duvarda birikmeye başlayan sement çizgileri ve implant yüzeyinde başlayan mineralizasyon tabakası erken implant çevresi osteogenezis için bir temel oluşturmaktadır¹.

2. 3. 2. İmplantın Biyolojik Fiksasyonu

İmplantasyondan sonraki birkaç gün içerisinde osteoblastlar implant yüzeyindeki lamina limitans tabakası üzerine kollajen matriks biriktirmeye başlar. Sement çizgileri ve lamina limitans arasında oluşan kemikte kalan osteoblastlar hızlı göç edemedikleri için kalsifiye matriks (kemik lakunaları) içerisine hapsolarak osteosit halini alırlar. Bu kemik yapım işlemine, statik osteogenezis osteoblastlara ise “istasyonier osteoblastlar” adı verilmektedir¹. Erken dönemde yeni kalsifiye matriksin implant yüzeyinde birikimini takiben örgü kemik ve kemik trabeküllerinin her yöne doğru gelişimi gerçekleşir¹³³. Yeni oluşan trabeküler kemik mezenşimal hücrelerden ve damarlanmadan zengin olan ilik dokusuyla komşudur. Osteoklastik prekürsör hücreler bu yolla hızla yeniden şekillenme olaylarını başlatır.

İmplant çevresinde ilk oluşan örgü kemik, kollajen liflerinin rastgele yerleşimi nedeniyle mekanik olarak lameller kemikten daha dayanıksızdır¹³⁴. İkincil olarak örgü kemik progresif olarak yeniden şekillenmeye uğrayarak lameller kemiğe dönüşür ve ileri derecede mineralize olur. İmplantasyondan 3 ay sonra titanyum implantlar çevresinde örgü ve lameller kemik yapısı görülebilir¹³⁵. Özetle implant çevresi osteogenezis süreci, hem implanttan kemiğe doğru (kontak osteogenezis) hem de kemikten implant yönüne (uzak osteogenezis) olmak üzere iki yönde gelişen örgü ve

trabeküler kemik yapımını ve sonrasında gelişen yeniden şekillenme sürecini içermektedir.

2. 3. 3. Primer Stabilitenin önemi

İmplant osseoentegrasyonu için primer faktörlerden birisi de iyi bir primer stabilizasyondur. Bu implantın kemik yuva içerisine ilk yerleştirildiği anda mikrohareketlere maruz kalmayacak sıklıkta tespitlenmesi şeklinde tarif edilebilir. İmplantın yuva içerisindeki mikrohareketleri implant kemik ara yüzünde fibröz membran oluşumuna ve osseoentegrasyonun gerçekleşmemesine neden olur¹³⁶. Primer stabilite; cerrahi teknikten, implantın tasarımından, implantın yerleştirildiği kemik bölgesinden ve çevre kemiğin kalitesinden etkilenmektedir¹.

Kortikal kemiğin kansellöz kemiğe oranla implanta daha yüksek bir mekanik ankraj sağladığı rapor edilmiştir^{1,137}.

Zarb ve Lekholm¹³⁸, çene kemiğini kalite yönünden sınıflandırmış ve 4 tipe ayırmıştır.

Tip 1: Homojen kortikal kemik

Tip 2: Kalın kortikal dış tabaka ile çevrili trabeküler kemik

Tip 3: İnce kortikal kemikle çevrili yoğun trabeküler kemik

Tip 4: Çok ince kortikal kemikle çevrili düşük dansiteli ve dayanıksız trabeküler kemik.

Maksiler arkın arkasına yerleştirilen implantların mandibulanın ön bölgesine yerleştirilen implantlara oranla daha yüksek bir başarısızlık oranına sahip olduğu ve bu durumun kemik bölgeleri arasında kompakt kemik / kansellöz kemik oranındaki farklılıkla ilişkili olduğu öne sürülmüştür¹. Tip 4 kalitede kemiğe uygulanan implantlarda başarı oranının % 50–94 arasında değiştiği rapor edilmektedir¹³⁷.

Kemiğin mikroyapısal bozuklukları, trabeküler seyrekleşme ve kortikal kemikte incelmeyle karakterize olan osteoporotik durumlarda kemik kalitesi düşerek implantın primer stabilizasyonun azalmasına yol açmaktadır¹. Bu nedenle osteoporotik bireylerde implantın iyi bir primer stabilizasyon ile yerleştirilebilmesi sağlıklı bireylere oranla daha güçtür.

2. 3. 4. Osteoporozun Kemik İyileşmesi Üzerindeki Biyolojik Etkileri

Osteoporotik bireylerde implant tedavisinin başarısına değinmeden önce osteoporozun kemik kalitesi ve kemik iyileşme süreci üzerindeki etkilerinin anlaşılması yerinde olur. İmplant çevresi kemik gelişiminde işleyen biyolojik süreç, diğer kemik rejenerasyon ve kırık iyileşmesi süreçlerinden çok farklı değildir.

Kemik rejenerasyonunun biyolojik mekanizmalarında sitokin ve büyüme faktörleri predominant rol üstlenmektedir. Bir çok araştırmacı bazı lokal faktörler üzerine yoğunlaşmıştır. Bunların başlıcaları; IL-1, IL-6, tümör nekroze edici faktör alfa (TNF- α), fibroblast büyüme faktörü (FGF), Plateletten derive büyüme faktörü (PDGF), TGF- β 1 ve kemik şekillendirici proteinler (BMP) şeklinde sıralanabilir¹¹⁹. Kemikte oluşan traumaya karşı başlangıç reaksiyonlar boyunca aktive olmuş plateletlerden PDGF ve TGF- β 1 salınır. Bunu takiben makrofajlar ve diğer inflamatuvar hücreler FGF, PDGF, TGF- β 1 ve aynı zamanda IL-1 ve IL-6 salınımına başlar. Trauma sonrası ilk saatlerde salınan bu faktörler defekt bölgesindeki periosteal hücreler, medullar ve komşu yumuşak doku hücrelerini etkilemeye başlar. Mezenşimal kök hücreleri ise traumadan 3 gün sonra bölgede çoğalarak yüksek seviyede proliferasyonu başlatmaktadır¹¹⁹.

Osteoporoz ve yaşlanma ile hücre proliferasyonu, hücresel sentez aktivitesi, lokal faktörlere olan hücresel duyarlılık ve mezenşimal kök hücre sayısı azalmaktadır^{119,139-141}. Bu biyolojik farklılıklar nedeniyle osteoporotik kemiğe implante edilen her tür biyomateriyalin entegrasyonundaki başarısızlık riski artırmaktadır. Osteoporozun anabolik bir sitokin olan TGF- β 1 üzerine negatif etkisi gösterilmiştir¹⁴². Bunun yanı sıra katabolik sitokin olan IL-6 seviyesinin osteoporoz ve yaşlanma ile artış gösterdiği rapor edilmiştir¹⁴³. Postmenopozal osteoporozda görülen östrojen yetersizliği de buna eklendiğinde IL-6 ‘nın negatif regülasyonu bozulmakta ve kemik yıkımı artmaktadır.

Yapılan in-vitro çalışmalarda osteoporotik ve sağlıklı kemikten elde edilen hücre kültürleri kullanılmaktadır. Marie et al.¹³⁹, osteoporotik trabeküler kemik içerisindeki osteoblastların azalmış proliferasyon indeksini gözlemlemiş ve bunun hücrelerin lokal faktörlere ve hormonlara duyarsızlaşmasının sonucu olabileceği fikrini öne sürmüşlerdir. Buna karşın Lomri et al.¹⁴⁴ osteoporotik ve sağlıklı kemik hücreleri

arasında PTH, TGF- β 1 ve prostaglandin E2 (PGE2)'ye karşı duyarlılıkları açısından bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

Wong et al.¹⁴¹ osteoporotik kemikten elde edilen hücre kültürünün vitamin D₃ ile uyarıldığında sağlıklı hücrelere oranla daha fazla ALP ürettiğini rapor etmiş ve bunu hücrel davranış bozukluğu olarak tanımlamıştır.

2. 3. 5. Osteoporozun Alveoler Kemik Kalitesi ve Morfolojisine Etkileri

Osteoporozun alveoler kemik üzerine etkileri ile ilişkin birçok klinik ve deneysel hayvan çalışması yapılmıştır. Bu değişiklikler kemik mineral içeriği ve rezidüel kret hacmi değişiklikleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Overektomize edilmiş hayvan çalışmalarında mandibulanın kortikal kalınlığında^{23,145}, ve kemik mineral yoğunluğunda belirgin azalma¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ ve trabeküler mikromimarisinde değişiklikler¹⁴⁹ rapor edilmiştir.

Klinik çalışmalarda da osteoporoz ve alveoler kemik yoğunluğu / morfolojisi arasında pozitif bir ilişki gösterilmektedir. Bir vaka kontrol çalışmasında mandibuler kemik mineral içeriği değerlerinin (BMC) osteoporotik kadın hastalarda kontrol grubuna göre belirgin düşüş gösterdiği tespit edilmiştir²³. Jonasson et al.¹⁵⁰ prospektif klinik çalışmasında mandibular alveoler kemikten dijital radyografik fotodensitometri yöntemiyle yapılan BMD ölçümlerinin iskeletsel BMD ölçümleri ile anlamlı korelasyon gösterdiğini tespit etmiştir. Dental periapikal radyograflarla kemik trabekülasyonunun incelendiği analizler sonucunda dental radyograflarda tespit edilen azalmış interdental kemik kalınlığının ve radyografik bulguların osteoporozun tahmininde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Alveoler kret şekli ve hacim değişikliklerinin incelendiği hayvan çalışmalarında overektomi grubunda diş çekimini takiben kontrol grubuna göre artan rezorpsiyon aktivitesi ve remodelasyon sürecinde değişiklikler kaydedilmiştir^{23,151}.

Shimizu et al.¹⁵² overektomize sıçanlarda diş çekimi sonrasında çekim soketinde kontrol grubuna oranla kemik gelişiminin azaldığını rapor etmişlerdir. Benzer bir çalışmada Tanaka et al.¹⁵³ overektomize sıçanlarda östrojen eksikliğinin diş çekimi bölgesindeki iyileşme üzerine etkili olmadığını, ancak deneklerde çekim sonrasında bukkal kortikal destekte önemli ölçüde azalma olduğunu rapor etmişlerdir.

Kadavra mandibulaları üzerinde DPA ile yapılan dansitometrik bir çalışmada, osteoporozun kadınlarda alveoler kret rezorpsiyonu üzerine etkili olduğu saptanmıştır¹⁴.

Wowern et al.¹⁵⁴ osteoporotik hastalarda maksiller alveoler kemikte sagittal yöndeki rezorpsiyon miktarının kontrole göre belirgin derecede fazla bulmuşlardır. Her ne kadar bazı çalışmalarda alveoler kemik rezorpsiyonu ile osteoporoz arasında pozitif bir ilişki bulunmasa da genel olarak bu konuda elde edilen veriler osteoporotik bireylerde alveoler kemik kaybının hızlandığı göstermektedir²³.

Osteoporozun çene kemikleri üzerindeki etkileri kemik mineral içeriğinde ve yoğunluğunda azalma, trabeküler mikromimaride bozulma, artmış osteoblastik aktivite ve remodelasyon hızı, rezidüel kemik hacminde ve kortikal kemik kalınlığında azalma şeklinde özetlenebilir.

2. 3. 6. Osteoporozun İmplant Osseoentegrasyonuna Etkileri

2. 3. 6. 1. Osteoporotik Hayvan Modelleri Hakkında Genel Bilgiler

Osteoporozun yavaş ilerleyen bir hastalık oluşu, insanda kemik biyopsi işlemlerinde yaşanan güçlükler, tedavi sonuçlarının kısa zamanda görülememesi ve yaşam tarzı, sigara, alkol kullanımı, diyet gibi birçok faktörün etki etmesi nedeniyle osteoporoza ilişkin çalışmalar için insanlarda homojen deney gruplarının oluşturulabilmesi güçtür. Bu nedenle araştırmalarda sıklıkla osteoporotik hayvan modelleri kullanılmaktadır^{39,155}. Osteoporotik hayvan modellerinin oluşturulmasında genellikle bilateral overektomi uygulamaları, overektomi ile birlikte düşük kalsiyum diyeti uygulaması, kortikosteroid uygulamaları, lokal iskelet bölgesinin denervasyonu, yer çekimsiz ortam ve kemiğin değişik metodlarla hareketsizleştirilmesi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Postmenopozal osteoporozun en iyi taklit edilebildiği model overektomize hayvan modelidir¹¹⁹. Overlerin çift taraflı olarak eksize edildiği cerrahi işlem sonrasında gelişen östrojen eksikliği ile menopoz sonrası kemik metabolizması değişiklikleri arasında belirgin bir fark yoktur.

Kolay temin edilebilmesi ve hızlı bir metabolizmaya sahip olması nedeniyle sıçan bu amaçla en sık kullanılan deney hayvanıdır. Genellikle 6-9 aylık sıçanlarda yapılan overektomiden 3 ay sonra kortikal ve kansellöz kemikte osteoporotik değişiklikler görülmeye başlar¹⁵⁶. Bu avantajlarının yanı sıra sıçan modeli bazı dezavantajlara da sahiptir. Östrojen eksikliğinin bazen menopoza göre aşırı oluşabilmesi¹⁵⁷, tekrarlayan kan ve kemik örneklerinin alınmasındaki güçlükler ve intrakortikal haversiyan kanal sisteminin overektomiden etkilenmemesi nedeniyle

değerlendirilememesi^{119,156} ve bazı bölgelerde kemik döngüsünün insana göre aşırı hızlı olması en önemli dezavantajlarıdır. Ayrıca sıçanlarda kırık tedavileri ve implant uygulamaları gibi çalışmalar için kemik büyüklüğü yetersiz kalabilmektedir¹⁵⁵.

Öte yandan tavşan, gerek kemik büyüklüklerinin çalışmaya uygun olması, kolay temini ve homojen ırklarının kolay bulunabilmesi nedeniyle ortopedik çalışmalarda sık kullanılmaktadır. Bununla birlikte osteoporoz çalışmalarında kullanımı sınırlı kalmıştır. Tavşanlarda iskeletsel gelişim, 6. ayda seksüel gelişimin tamamlanmasının hemen ardından tamamlanmaktadır^{39,119}. Bu aydan itibaren overektomi uygulandığında postmenopozal etkiler oluşturulabilmektedir. Literatürde oluşturulan osteoporotik tavşan modellerinde overektomi^{39,146,158}, overektomi ile birlikte düşük kalsiyum diyeti¹⁵⁹, overektomiyi takiben steroid uygulamaları¹⁶⁰ gibi yöntemler uygulanmıştır. Sevil F.³⁹ doktora tezinde overektomi uyguladığı 6 aylık yeni zelandalı tavşanların femurunu 2. ve 4. aylarda biyomekanik ve dansitometrik yöntemlerle incelemiştir. Araştırmacı 2. aydan itibaren tavşan femurunda osteoporotik değişikliklerin başladığını, 4. ayda osteoporozun yerleştiğini bildirmiştir. Cao et al.¹⁴⁶ 6 aylık Japon tavşanlarında kesici diş çekimi sonrasında uyguladıkları overektomi işleminin takiben 4. ve 12. haftalarda mandibula kemik yoğunluğunu periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi (pQCT) ile değerlendirmiştir. 4. haftada osteoporotik değişiklikler gözlenmezken 12. haftada overektomi grubunda mandibulaların anlamlı derecede düşük kemik yoğunluğuna sahip olduğu rapor edilmiştir. Arslan ve ark.¹⁵⁸ 5-6 aylık tavşanlarda overektomi işlemini izleyen 6 haftalık bekleme sürecinden sonra osteotomi ve distraksiyon osteogenezisi işlemi uygulayıp 6 hafta sonra hayvanları kurban etmişlerdir. Araştırmacılar iyileşme dönemi sonunda osteoporotik grupta yeni oluşan kemiğin daha az mineralize ve osteoporotik görünümünde olduğunu bildirmişlerdir.

Günümüzde kullanılan birçok modelden elde edilen verilerin insan verileri ile uyduğu belirtilmekle birlikte tek başına insan postmenopozal osteoporozunu taklit edebilen bir hayvan modeli bulunmamaktadır³⁹. FDA bu nedenle postmenopozal osteoporozda kullanılacak bir ilacın prelinik deneylerinde overektomize sıçan modeli ve intrakortikal yeniden şekillenmenin görülebildiği daha büyük bir hayvan modelinde dansitometrik, histomorfometrik, biyokimyasal ve biyomekanik testleri zorunlu tutmaktadır^{39,155}. Buna ek olarak uluslararası standart organizasyonu (ISO) bir ortopedik

biyomateryalin doku ve kemik uyumunun değerlendirilmesinde sıçan modelini önermeyip, bunun yerine tavşan, koyun ve köpek modellerini önermektedir¹¹⁹.

2. 3. 6. 2. Osteoporotik Hayvan Modellerinde İmplant Osseointegrasyonunu Değerlendiren Çalışmalar

Osteoporotik hayvan modelleri üzerinde implant osseointegrasyonunu değerlendirmeye yönelik birçok çalışma mevcuttur. Bu amaçla implant materyalleri olarak sıklıkla saf ya da alaşım titanyum ($TiAl_4V_6$: titanyum alüminyum vanadyum alaşımı), hidroksilapatit (HA), zirkonyum oksit (ZrO_2), alüminyum oksit (Al_2O_3) gibi maddeler kullanılmıştır¹¹⁹.

Fujimoto et al.¹⁶¹ steroidle-indüklenmiş osteoporotik tavşan modeli üzerinde titanyum implantların osseointegrasyonları değerlendirilmiştir. Hayvanların tibiaları ve mandibulalarına implant yerleştirilmiş, 3 ay sonunda tibial implantların çıkartma tork değerleri kontrol grubun göre düşük bulunurken, mandibular implantlarda fark bulunamamıştır.

Nasu et al.¹⁶² kalsiyumdan fakir diyetle besledikleri sıçanların mandibulalarına yerleştirdikleri implantları mikroradyografi yöntemi ile değerlendirmiş, 7. gün itibarıyla implant çevresinde oluşan yeni kemiğin mineralizasyonunda belirgin düşüş bulmuşlardır. Ancak 42. günde kontrol grubuna göre fark olmadığı saptanmıştır. Yazarlar kalsiyumdan fakir diyetin mandibular implantların osseointegrasyonunu düzenleyici bir faktör olamayabileceğini belirtmişlerdir.

Luggero et al.¹⁶³ overektomi ile osteoporotik hale getirdikleri tavşanlarda vida tipli ve silindirik olmak üzere 2 farklı tipte titanyum implantlar yerleştirmişlerdir. Sonuçta osteoporotik grupta tibial kortikal kemik kalınlığı, trabeküler hacim, mineral apozisyon hızı ve implant çevresi kemik formasyonu açısından kontrol grubuna göre belirgin farklılık rapor edilmiştir.

Ozawa et al.¹⁶⁴ östrojen eksikliğinin erken implant entegrasyonu üzerine etkilerini araştırmak amacıyla yürüttükleri araştırmada overektomize sıçanların tibialarına yerleştirdikleri içi boş (hollow) ve içi dolu silindirik implanlar ve çevresindeki kemikte histomorfometrik, mekanik ve moleküler analizler yapmışlardır. 2. haftadaki analizlerde mekanik ve histomorfometrik açıdan kontrol grubuna göre belirgin düşüş görülmekle birlikte 4. hafta analiz sonuçlarında gruplar arasında anlamlı

fark bulunamamıştır. Yazarlar östrojen eksikliğinin implant entegrasyonun başlangıç/erken dönemlerinde geçici bir gecikmeye neden olduğu ancak ileri zamanlarda başarılı bir entegrasyonun görülebileceğini belirtmiştir.

Mori et al.¹⁵⁹ overektomize ve düşük kalsiyum diyeti uygulanan tavşanlarda 2., 4., 8. ve 12. haftalardaki titanyum implant osseoentegrasyonunu değerlendirmişlerdir. 8 haftada kontrol grubunda tam bir entegrasyon izlenirken overektomi grubunda kemik - implant entegrasyonun yetersiz olduğu görülmüştür. Overektomi grubunda ise ancak 12. haftada tam entegrasyon izlenebilmiştir.

Literatürde deneysel hayvan çalışmalarının yanı sıra insanlarda klinik implant kaybı ile osteoporozun ilişkilendirildiği çalışmalar da mevcuttur. Hayvan deneylerinde ortaya çıkarılan overektomi ile ilişkili kemik-implant kontağı azalması bulgusu yaşla ilişkili insan alveoler kemiğinin implanta cevabını aynen yansıtamayabileceği düşünülmektedir¹⁶⁵. Yapılan çalışmalarda çeşitli implant başarı oranları bildirilmektedir.

Becker et al.¹⁶⁶ düşük iskeletsel kemik yoğunluğu olan hastalarla yaptığı retrospektif sınırlı sayılı vaka-kontrol çalışmasında düşük kemik yoğunluğu ile implant kaybı arasında ilişki kuramamıştır.

Van Steenberghe et al.¹⁶⁷ 399 hastada yerleştirdikleri 1263 implant üzerinde erken postoperatif dönemde implant başarı oranını değerlendirmiştir. Çalışmada düşük kemik yoğunluğunun implant başarısını azaltmasına rağmen, sistemik osteoporoz ile erken implant kaybı arasında bağlantı kurulamamıştır.

Postmenopozal kadın hastalar üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, maksillada belirgin oranda fazla implant kaybı bulunmasına rağmen mandibulada bu ilişki doğrulanamamıştır¹⁶⁸.

Friberg et al.¹⁶⁹ 14 osteoporotik hastada maksillaya yerleştirilen implantlarda %97, mandibulaya yerleştirilenlerde %97.3 başarı tespit etmiş, postoperatif bir yıllık takipte marjinal kemik kaybı açısından sağlıklı bireylerle bir fark bulmamışlardır.

Dao et al.¹⁷⁰. postmenopozal osteoporozlu hastalarda implant kaybı açısından bir farklılık bulamamıştır. Moy et al.¹⁷¹. çalışmasında osteoporozda artan bir implant kayıp oranı bulmasına rağmen diğer birçok yazar gibi osteoporozu implant tedavisi için bir kontraendikasyon olarak nitelendirmemektedir²³.

Literatürde birçok vaka raporunda osteoporozlu hastalara yapılan başarılı implant tedavilerinden bahsedilmektedir¹⁷²⁻¹⁷⁵.

Tüm bu veriler doğrultusunda, hayvan çalışmalarında gösterilen biyomekanik ve histomorfometrik farklılıklara rağmen osteoporozun klinik uygulamalarda implant kayıp riskini artıran bir risk faktörü olmadığı birçok yazar tarafından savunulmaktadır. Bununla birlikte şiddetli osteoporoz vakalarında maksiller implantların yerleştirilmesinde daha dikkatli olunmalıdır²³. Osteoporozlu hastalarda implant cerrahisi sırasında primer stabiliteyi artıracak tekniklerin uygulanması, immedat yüklemekten açınılması ve osseoentegrasyon için beklenen sürenin uzatılması gibi önlemler başarısızlık riskini azaltacaktır.

2. 3. 6. 3. İmplant Osseoentegrasyonunun Geliştirilmesine Yönelik Deneysel Çalışmalar

Osteoporozun implant osseoentegrasyonu üzerine olan olumsuz etkilerinin engellenmesi birçok deneysel ve klinik araştırmaya konu olmuştur. Günümüze dek osseoentegrasyonun iyileştirilmesine yönelik deneysel çalışmalarda değişik biyoaktif yüzey kaplamaları^{176,177}, elektromanyetizma gibi fiziksel uyaranlar¹⁷⁸, büyüme hormonu¹⁷⁹, kemik şekillendirici protein gibi biyolojik uyarıcılar^{180,181} ve osteoporoz tedavisinde kullanılan değişik farmakolojik ajanlar kullanılmıştır.

Biyoaktif özelliğe sahip HA gibi kalsiyumfosfatlar (Ca-P) implant yüzeyi kaplaması olarak kullanıldığında osseoentegrasyon hızını artırdığı birçok çalışma sonucunda doğrulanmıştır²³. Biyoaktif yüzey kaplamalarının osteoporotik modellerde osseoentegrasyon üzerine etkisini değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Borsari et al.¹⁷⁶ genç, yaşlı ve overektomize koyunların tibia kemiklerine pürüzlenmiş HA kaplı ve kaplanmamış titanyum vidalar yerleştirmiş ve osseoentegrasyon durumunu değerlendirmişlerdir. Yazarlar HA kaplı olan ve olmayan implantların performanslarının sadece genç koyunlarda değil aynı zamanda yaşlı ve overektomize koyunlarda da yüksek olduğunu bu nedenle osteoporotik hastalarda HA yüzey kaplamasının faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Benzer bir çalışmada Jung et al.¹⁷⁷ overektomize tavşan modelinde iyon huzmesi asisteli HA kaplanmış implantları tornalanmış ve kumlanmış titanyum yüzeyli implantlarla karşılaştırmışlardır. Çalışmada overektomize tavşanlarda HA grubu implantlarının çıkartma torku analizinde ve kemik-implant kontağı ölçümlerinde diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek sonuçlar elde edilmiştir.

Akça et al.¹⁷⁸ biyofiziksel uyarıcıların osteoporotik kemiğe yerleştirilen implantların osseoentegrasyonunu incelemişlerdir. Overektomize sıçanlarda yerleştirilen kemik içi implantların pulsatif elektromanyetik alan altında bırakıldığında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha iyi osseoentegre olduğu rapor edilmiştir.

Büyüme hormonlarının, BMP ve prostaglandin EP4 reseptör agonisti gibi ajanların osteoporotik hayvan modellerinde kemik gelişimi ve implant entegrasyonu üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Tresquieres et al.¹⁷⁹ overektomize ve düşük kalsiyum diyeti uygulanan tavşan modelinde tibia kemiklerine titanyum folyo implantlar yerleştirmişlerdir. Overektomiden 6 hafta sonra bölgeye rekombinant büyüme hormonu uyguladıkları test grubunda implant çevresinde 2. hafta sonunda kontrol grubuna göre daha yoğun bir kemik yapımı gözlenmiştir. Sachse et al.¹⁸⁰ yaşlı koyunlara yerleştirdikleri BMP-2 ile kaplanmış HA kaplı Ti implantların osseoentegrasyonlarını değerlendirdikleri çalışmada, 20 hafta sonunda BMP kaplı implantlar çevresinde medullar kavitede kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla kemik apozisyonu olduğunu saptamışlardır. Hayashi et al.¹⁸¹ overektomi ve yalancı cerrahi uyguladıkları hayvanlara 24 hafta sonra HA kaplı implantlar yerleştirmişlerdir. Hayvanlara plasebo (serum fizyolojik) ve prostaglandin EP4 reseptör agonisti (ONO-4819) uygulanmış ve sonuç olarak EP4 reseptör agonistinin osteojenik etkisinin osteoporotik kemikte implant stabilizasyonunu artırdığını rapor etmişlerdir.

İmplantların osteoporotik kemikteki entegrasyonunu geliştirmede osteoporoz tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların kullanıldığı birçok araştırma mevcuttur. Literatürde bu amaçla osteoporotik hayvan modeli üzerinde hormon replasman tedavisi, bifosfonatlar, kalsitonin, PTH(1-34)'nin kullanıldığı görülmektedir.

Overektomize hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda östrojen replasmanı uygulanan hayvanlara yerleştirilen implantlar çevresinde kemik oluşumunun kontrol gruplarına benzer şekillerde aktive olduğu görülmüştür. Qi et al.¹²⁴ overektomize sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada tibia kemikleri metafizine yerleştirdikleri titanyum implantların histomorfometrik değerlendirmesini yapmışlardır. Sistemik benzil estradiol uyguladıkları grubun implantasyondan 28 ve 84 gün sonra kemik-implant temas yüzdesi, trabeküler kemik hacmi ve kemik mineralizasyon hızı değerlerinin overektomi grubuna göre belirgin şekilde yüksek olduğu, yalancı overektomi (Sham) grubu ile arasında fark görülmediği rapor edilmiştir. Bununla birlikte benzer bir

çalışmada 40 ve 80 günlük 17 beta estradiol tedavisi ve alendronat uygulanan overektomize edilmiş sıçanlar 80. günde sakrifiye edilerek histomorfometrik olarak kemik-implant kontağı, kemik yoğunluğu ve kemik alanı değerlendirmeleri yapılmış, sonuçta 40 ve 80 gün alendronat tedavisinin ve 80 gün estradiol tedavisinin etkili olduğu belirlenmiştir. Çalışmada estradiolün bırakılmasını takiben kemik üzerinde olumsuz geriye dönüşlerin yaşandığı belirtilmiştir¹⁸². Giro et al.¹⁸³ çalışmasında overektomize sıçanlarda titanyum implantlar yerleştirilerek ve osseoentegrasyon süresi beklendikten sonra alendronat ve estradiol tedavileri uygulanmıştır. İmplantların çıkartma torku ölçümlerinde overektomi grubunun her iki tedavi grubuna göre belirgin düşük değerlere sahip olduğu, alendronat grubunun ise tüm gruplara göre anlamlı yüksek değerlere sahip olduğu gösterilmiştir.

Kalsitonin ve estradiol tedavisinin karşılaştırıldığı benzer bir çalışmada overektomize sıçanlara 60 günlük kalsitonin ve estradiol tedavileri uygulanmıştır. Histomorfometrik olarak kemik-implant kontağı ve kemik alanı ölçümleri HRT uygulanan grupta diğer gruplara göre anlamlı fark oluştururken, kalsitoninin olumlu etkisi gösterilememiştir¹⁸⁴.

Shirota et al.¹⁸⁵ overektomize edilen sıçanlarda overektomiden 4 hafta sonra aralıklı PTH(1-34) tedavisine başlamışlardır. 168 gün sonra sahte overektomi ve overektomi gruplarına titanyum implantlar yerleştirilmiş ve 7, 14, 28 ve 56. günlerde sıçanlar sakrifiye edilerek histomorfometrik olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda PTH(1-34) grubunda kemik-implant kontağı ve implant çevresi kemik yoğunluğu değerlerinin tedavi almayan osteoporotik gruba göre belirgin şekilde fazla olduğu gözlenmiştir. Benzer bir çalışmada orşidektomize edilerek düşük kemik yoğunluğu elde edilen erkek sıçanlara yerleştirilen implantlar mikrotomografik (μ CT) ve biyomekanik testlerle değerlendirilmiş ve kesikli PTH(1-34) uygulamasının implant ankrajının artırılmasında etkili olduğu belirtilmiştir¹⁸⁶.

Osteoporotik hayvan modelinde ibandronat ve alendronat tedavisinin kemik içi implant osseoentegrasyonu üzerine etkinliğini değerlendiren çalışmalarda her iki ilacın gerek çıkartma tork değerleri gerekse kemik implant temas oranı açısından osteoporozla gelişen olumsuzlukları düzeltmede etkili olabileceği belirtilmiştir^{187,188}.

Osteoporotik kemikte implant entegrasyonunu geliştirmeye ilişkin Zoledronik asitin kullanıldığı bir çalışmada osteoporotik sıçan modelinde Ca-P kaplı ortopedik

implant yüzeyinden lokal ZA salınımının ortopedik implantın fiksasyonunu artırdığı rapor edilmiştir¹⁸⁹. Bununla birlikte literatürde osteoporotik deneklerde sistemik ZA uygulamasının titanyum dental implantların entegrasyonunu araştıran bir klinik ya da hayvan çalışması bulunmamaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada Ç.Ü.TIBDAM'dan temin edilen, yaşları 6–12 ay arası değişen 36 adet Yeni Zelanda cinsi (*Oryctolagus cuniculus* L) erişkin dişi tavşan Çukurova Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu izniyle kullanıldı. Hayvanlar çalışma süresince 50X80X50 cm boyutlarında paslanmaz çelik kafeslere, her kafeste bir tavşan olacak şekilde yerleştirildi. Tüm hayvanların yem ve suları sınırsız olarak verildi. Yem olarak standart yetişkin tavşan pelet yemi (Tavaş, Adana, Türkiye) kullanıldı.

Çalışma başlangıcında veteriner hekim tarafından sağlık kontrolü yapılan hayvanlar rastgele olacak şekilde, 12'şerli üç gruba ayrıldı. (Çizelge 3.1)

Kontrol grubundaki hayvanlar yalancı overektomi işlemine tabi tutuldu. (Sham cerrahisi) implant cerrahisi sırasında plasebo (serum fizyolojik) uygulaması yapıldı.

Zoledronik asit grubundaki (Zol) overektomize edilen hayvanlara implant cerrahisi sırasında sistemik Zoledronik asit uygulaması yapıldı.

Overektomi grubundaki (Ovx) hayvanlar overektomize edildi ve implant cerrahisi sırasında plasebo (serum fizyolojik) uygulaması yapıldı.

Deney grubundaki test ilacı olan ZA (Zometa® 4mg Flakon, Novartis) ve plasebo amaçlı %0,9'luk serum fizyolojik uygulaması kulak veninden damar içi infüzyon şeklinde yapıldı. Zoledronik asit 0,1 mg/kg olacak şekilde 10 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak 15 dakika içerisinde bir infüzyon pompası kullanılarak verildi.

Tüm hayvanlarda ilk operasyon, ikinci operasyon (implant cerrahisi) ve sakrifikasyon aşamaları arasında 8 hafta beklendi. Sakrifikasyon aşamasında hayvanlar kas içi yolla 40 mg/kg Ketamin HCl (Alfamin®, Ege-vet, Türkiye) ve 5 mg/kg Xylazin (Alfazine®, Ege-vet, Türkiye) ile sedatize edilerek intrakardiyak yoldan %22,5'lik potasyum klorür (Haver İlaç, Türkiye) ve 20 mg suskametonyum klorür (Lystenon® forte %2 ampul, FAKO, Türkiye) verildi. Sakrifikasyon sonrasında implant içeren tibia kemiği kısımları en-blok rezeksiyon ile çıkarılarak testler için hazırlandı.

Deney süresince her gruptan birer olmak üzere üç hayvan, implant cerrahisi sonrası oluşan tibia fraktürü ve enfeksiyon nedeniyle erken sakrifiye edilerek çalışma dışı bırakıldı. Bir hayvanda tibiada oluşan çatlak nedeniyle implantasyon tek taraflı yapıldı.

Çizelge 3.1: Deney hayvanlarına uygulanan operasyonlar ve ilaçlar

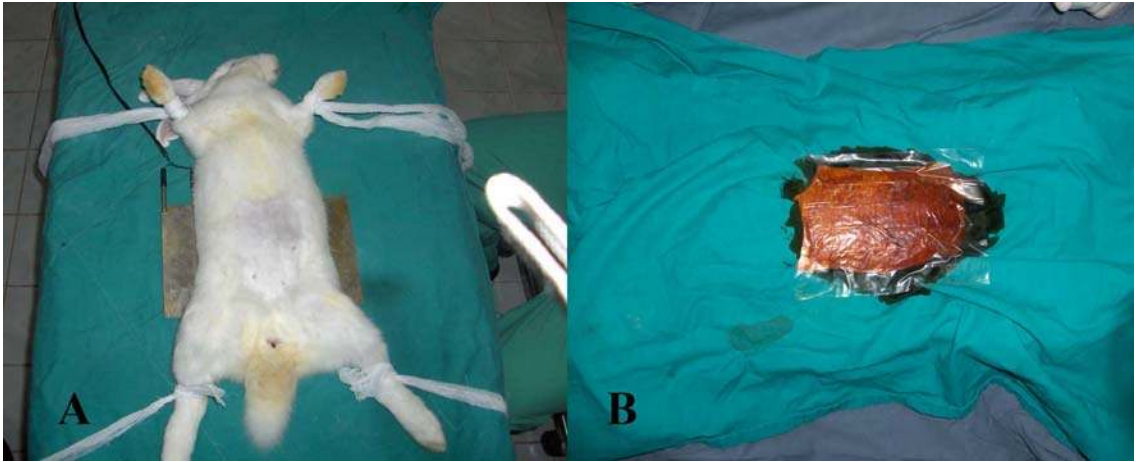
GRUPLAR	Birinci Operasyon Bilgisi (Overektomi vs. Yalancı Overektomi)	Geçen Süre →		İkinci Operasyon → (Uygulanan İlaç)		Geçen Süre →	
KONTROL (n=12)	Yalancı Overektomi	8 Hafta		İmplantasyon (Serum Fizyolojik)		8 Hafta	
ZOL (n=12)	Overektomi	8 Hafta		İmplantasyon (Zoledronik Asit)		8 Hafta	
OVX (n=12)	Overektomi	8 Hafta		İmplantasyon (Serum Fizyolojik)		8 Hafta	

S AKK R İ F İ K A S Y O N

3. 1. Birinci Operasyon (Overektomi, Yalancı Overektomi)

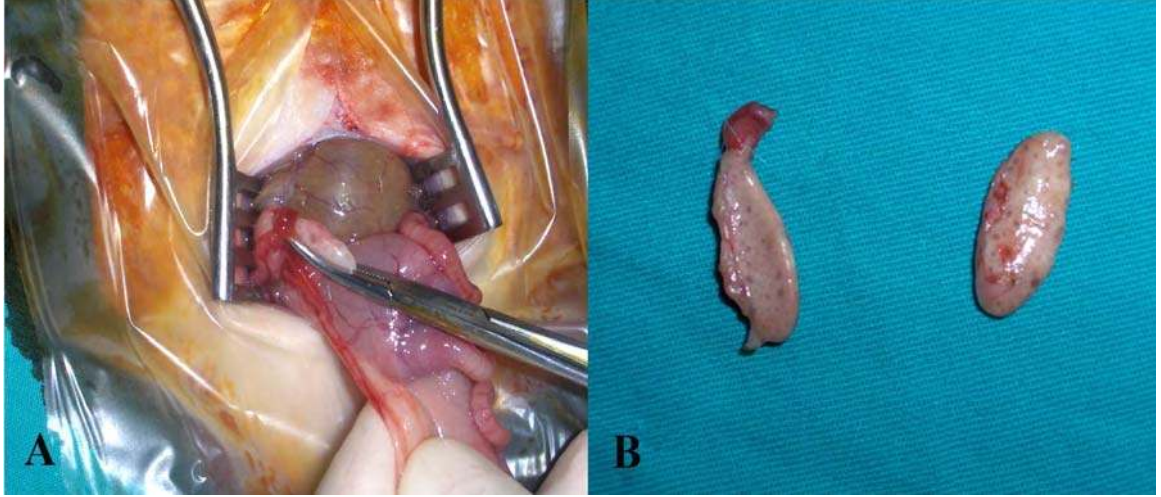
Operasyona alınacak hayvanlar bir gün öncesinden aç bırakıldı. Genel anestezi amacıyla tüm hayvanlara kas içi enjeksiyon ile 5 mg/kg Xylazine (Alfazine®, Ege-vet, Türkiye) ve 40 mg/kg Ketamin HCl (Alfamine®, Ege-vet, Türkiye) uygulandı. Hayvanlarda işlem öncesinde postoperatif enfeksiyon profilaksisi amacıyla 50mg/kg Sefazolin (Equzolin®,Türkiye) ve analjezi amacıyla 1mg/kg Tramadol (Contramal, Türkiye) kas içi enjeksiyon ile uygulandı.

Anestezisi sağlanan hayvanların karın bölgesi tıraşlandıktan sonra povidon-iyodin solüsyonu (Poviodex®, Kimpa, Türkiye) ile cerrahi bölgede antisepsi sağlandı. Bunun ardından steril cerrahi örtü ve steril film (Nepa®, Steril Drape, Türkiye) yapıştırılarak cerrahiye hazırlık tamamlandı.



Şekil 3.1: Tavşanın bağlanması (A), Steril operasyon sahasının hazırlanması (B)

Overektomi uygulanacak deney gruplarında, karın orta hattı üzerinde 4 cm’lik laparotomi insizyonu ile karın boşluğu açıldı. Ovaryumlara ulaşıldıktan sonra mezovaryum ve tuba uterina ligatüre edildi ve over dokuları çift taraflı olarak eksize edildi. Kontrol grubundaki hayvanlarda karın duvarı benzer şekilde açıldıktan sonra ovaryum dokuları bulundu ancak eksize edilmeden yerinde bırakıldı. Tüm hayvanlarda karın duvarı, cilt altı ve cilt dokuları katmanlar halinde dikilerek yara primer olarak kapatıldı. Antiseptik ve antibiyotikli yara pomadı (Furacin %2 Pomad, ECZI Sanayi, Türkiye) uygulamasıyla işlem bitirildi.



Şekil 3.2: Laparotomi sonrasında ovaryumun diseksiyonu (A). Eksize edilmiş over dokuları (B)

Cerrahi sonrasında kafeslere alınan hayvanlara postoperatif dönemde 3 gün boyunca enfeksiyonu önlemek ve analjezi sağlamak amacıyla kas içi Sefazolin® 50 mg/kg (Cefamezin® IM Flakon, Eczacıbaşı, Türkiye) ve Tramadol HCl 1 mg/ kg (Contramal®, Abdi İbrahim, Türkiye) enjeksiyonu uygulandı.

Overektominin doğruluğu sakrifikasyon aşamasında yapılan otopsi ile tespit edildi. Ovx ve Zol gruplarındaki tüm hayvanlarda laparotomi insizyonunu takiben karın boşluğuna girişim sağlandıktan sonra uterusun atrofiye uğrayıp uğramadığı kontrol edildi.

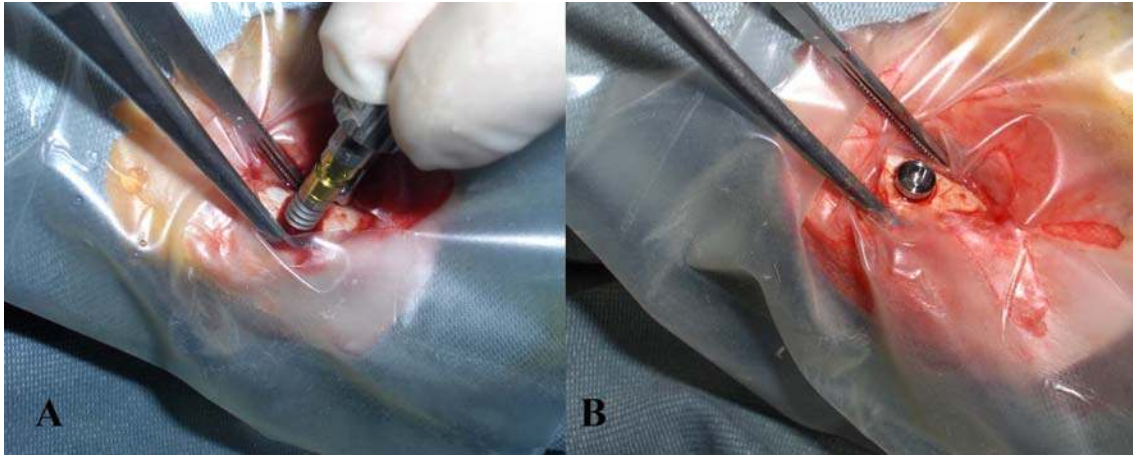
3. 2. İkinci Operasyon (İmplantasyon)

Tüm hayvanlar genel anestezi altında implantasyon ameliyatına alındı. İmplant materyali olarak eksternal altıgen platforma sahip, 4.0 mm çapında ve 6.0 mm uzunluğunda, bu araştırma için özel olarak üretilmiş dental implantlar (BioloK®, Microlok Implants, BioloK International Inc, ABD) kullanıldı. İmplantlar çift taraflı olarak tibia kemiklerine yerleştirildi.

Operasyon öncesi aç bırakılan hayvanlarda kas içi 40 mg/kg Ketamin HCl (Alfamine®, Egevet, Türkiye) ve 5 mg/kg Xylazine (Alfazine®, Egevet, Türkiye) enjeksiyonları ile genel anestezi sağlandı. Çift taraflı tibia kemiği proksimal bölgeleri tıraşlandıktan sonra artikain HCl içeren lokal anestezik (Ultracaine DS Fort, Aventis Pharma, Türkiye) enjeksiyonları yapıldı. Kas içi profilaktik antibiyotik (50 mg/kg

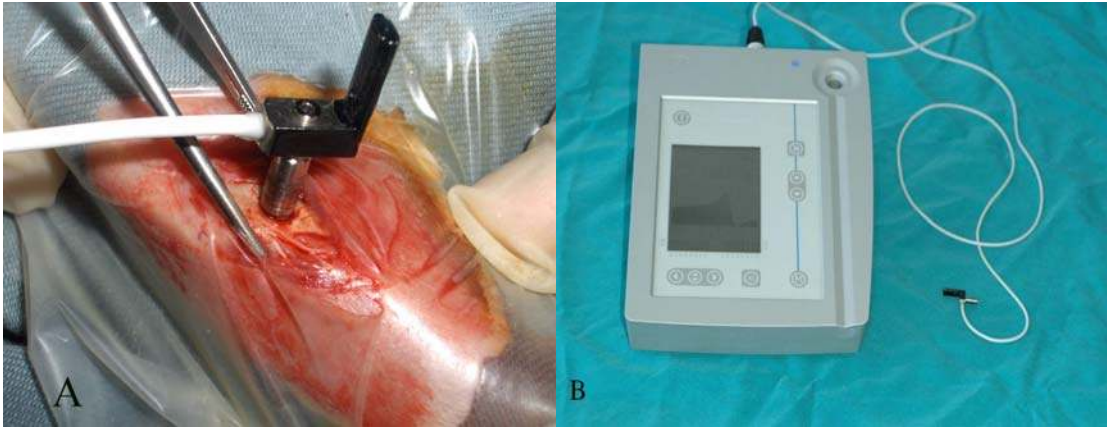
Sefazolin) ve analjezik ilaç (1 mg/kg Tramadol HCl) enjeksiyonlarını takiben antiseptik solüsyon uygulandı. Tüm hayvanlarda implantasyon işlemi öncesinde kulak marjinal venine intraket yerleştirilerek serum fizyolojik (Grup Ovx ve Kontrol) veya Zoledronik asit (Grup Zol) infüzyonları yapıldı.

Steril cerrahi örtü ile kaplanan tibia bölgelerine steril film yapıştırılarak cerrahi alan hazırlandı. Tibia proksimal metafizi medialinden distale doğru uzanan 2 cm'lik cilt insizyonunu takiben künt diseksiyon ile cilt altı ve kas tabakaları geçildi. Bistüri yardımıyla yapılan periosteal kesi sonrasında tibia metafiz kemik yüzeyine ulaşıldı. Proksimal metafiz bölgesinde açığa çıkarılan kemik platformu üzerinde en az 6 mm kalınlık olmasına dikkat edilerek kemik yüzeye dik şekilde implant yuvası hazırlanmaya başlandı. Yeterli izotonik solüsyon irrigasyonu altında ve firmanın önerisi doğrultusunda 800-1200 rpm devir hızlarında, sırasıyla 2.0 mm (Pilot Frez), 2.5 mm, 2.8 mm, 3.3 mm ve 3.45 mm çaplı implant frezleri ile yuva hazırlandıktan sonra 4.1 mm kortikal gömme (countersink) frezi ile delme işlemi bitirildi. Daha sonra 4.0 mm çaplı yiv açma frezi raşet yardımıyla uygulandıktan sonra yuva implanta hazır hale getirildi. İmplant vidalama hareketiyle yuvaya yerleştirilerek implantasyon işlemi bitirildi.



Şekil 3.3: Hazırlanmış kemik yuvaya implant yerleştirilme işlemi (A). İmplant yerleştirilmiş durumda (B)

İmplant yerleştirildikten sonra rezonans frekans analizi için Osstell® cihazı (Integration Diagnostics AB, Göteborg, İsveç) transducer aparatı implanta vidalanarak ölçüm yapıldı. (şekil 3.4) İmplantın kapatma vidası yerleştirildikten sonra insizyon hattı tabakalar halinde sütüre edilerek primer olarak kapatıldı. İşlem sonrasında kafeslerine alınan tavşanlara postoperatif 3 gün boyunca antibiyotik ve analjezik ilaç enjeksiyonu uygulandı.



Şekil 3.4: Rezonans Frekans Analizi için Osstell® cihazı ara parçasının implanta bağlanması(A). Osstell Cihazı (B)

Kontrol grubundaki bir hayvanda yuva açımı sırasında meydana gelen kemik fraktürü nedeniyle tek tarafa implant yerleştirilmeden bırakıldı. Her gruptan birer olmak üzere 3 hayvan postoperatif günlerde meydana gelen tibia fraktürleri nedeniyle erken sakrifiye edilerek çalışma dışı bırakıldı. Çalışmayı tamamlayan hayvanlarda Kontrol ve Zol gruplarındaki birer implantın sakrifikasyon aşamasında osseoentegre olmadığı anlaşılarak çalışma dışı bırakıldı.

3. 3. Histomorfometrik Analiz

Her deney hayvanından tek taraflı olarak tibia kemikleri metafizlerine yerleştirilen implantlar (n=11) değerlendirilmek üzere çevre kemik ile beraber rezeke edildi. Örnekler dekalsifiye edilmeden kesit alınarak boyama işlemi yapıldı ve gruplar arasındaki farklılıkların mikroskopik düzeyde karşılaştırılması için histomorfometrik değerlendirme yapıldı.

Histomorfometrik değerlendirme için dokuların hazırlanmasında Donath ve Breuner'in tarif ettiği yöntemin modifikasyonu kullanıldı^{190,191}.

3. 3. 1. Rutin Yöntemlerle Kesit Almanın Mümkün Olmadığı, Sert Doku Ve Biyomateryal İçeren Sert Dokulardan Histolojik Kesit Hazırlanmasına İlişkin Yöntem

1. Dokuların hazırlanması: Deney hayvanından alınan örnekler 15-30 dk süre ile tamponlanmış formalin ile ön tespite tabi tutuldu. Daldırma ile örneklerin tam olarak tespit edilebilmesi için implant çevresinde kemik kalınlığının 3-4 mm den fazla olmamasına özen gösterildi. Uygun boyutlarda hazırlanan örnekler en az 24 saat süreyle ikinci tespite tabi tutuldu.

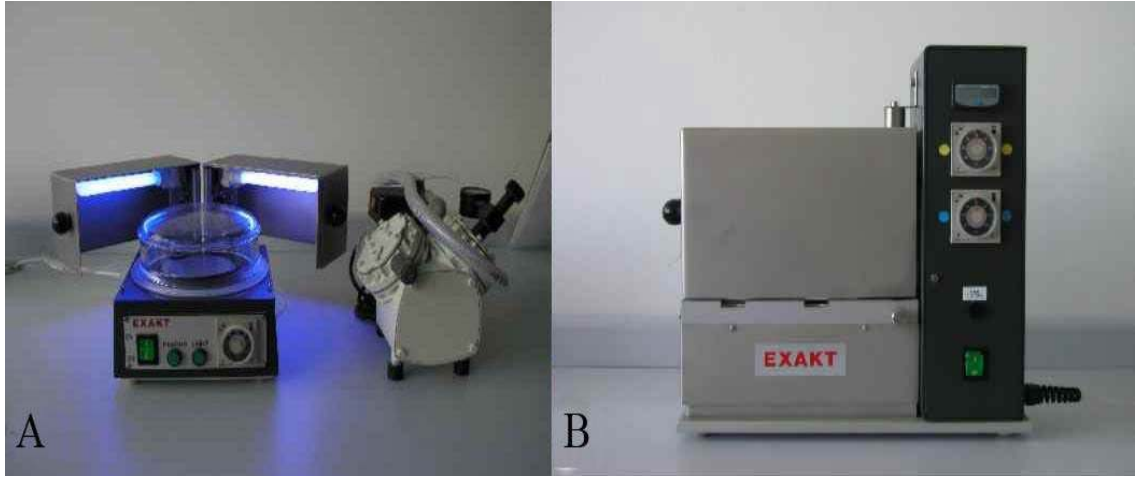
2. Dehidratasyon işlemi: Örnekler %70, %80, %90, %96.5 ve %99.5'lik derişimlerde hazırlanmış 5 adet etilalkol solüsyonu içerisinde derişimleri artan sırayla 24'er saat bekletilerek kurutuldu. (Şekil 3.5) En son kapta %99,5'luk etil alkol solüsyonunda bekletilen örnekler plastik infiltrasyon safhasına hazır hale getirildi.



Şekil 3.5: Dehidratasyon ve infiltrasyon ünitesi

3. Plastik infiltrasyon: Örnekler histolojik kesitlerde kullanılmaya elverişli metilmetakrilat historezin solüsyonu (Technovit® 7200 VLC, Kulzer & CO. GmbH, Friedrichsdorf, Germany) içerisinde, negatif basınç altında 8-12 saat süreyle tutuldu. (Şekil 3.6A)

4. Örneklerin gömülmesi ve akril polimerizasyonu: Örnekler özel şeffaf kutular içerisinde Technovit® 7200 historezin kullanılarak gömüldü. Hava kabarcığı olmaması için vakum altında örneklerin gömüldüğü kutular sabit 40°Cde, düşük yoğunlukta sarı ışık altında 4 saat polimerize edildi. Doku içine işlemiş olan rezinin tam olarak polimerize edilebilmesi amacıyla daha sonrasında yüksek yoğunluklu mavi ışık (450nm) ile polimerizasyona 4 saat devam edildi. (Şekil 3.6B)



Şekil 3.6: Vakumlu infiltrasyon ünitesi (A), Polimerizasyon ünitesi (B)

5. Blokların ilk kesime hazırlanması ve paralel yüzey hazırlığı: Bloklar şeffaf kutucuklar kırılarak çıkarıldı ve düz olan alt yüzey bir pleksiglas lam üzerine polimetilmetakrilat yapıştırıcı (Technovit® 7210 VLC, Kulzer & CO. GmbH, Friedrichsdorf, Almanya) yardımıyla vakum altında yapıştırıldı. (Şekil 3.7) Örneğin lama yapıştırılmayan tarafının paralel yüzey hazırlığı “Exakt Mikroaşındırma Sistemi” kullanılarak 1200 grit zımpara yardımıyla gerçekleştirildi. Daha sonra karşıt yüzeye paralel olacak şekilde ikinci bir pleksiglas lam yapıştırıldı.

6. Bloktan ilk kesit alma: Örneklerden “Exakt 300 CP Hassas Kesme Sistemi” (Şekil 3.8) elmas testere ile implantı ortadan ikiye ayıracak şekilde ilk kesitler elde edildi. Tam orta hattan elde edilen kesitlerin yüzey paralelliği “Exakt Mikroaşındırma Sistemi” (Şekil 3,9) kullanılarak 1200 – 2500 grit zımparalarla sağlandıktan sonra porsajlı yüzeylere tekrar pleksiglas lam yapıştırıldı. İkinci kez testereye alınan örneklerden implanta yakın final kesiler yapıldı. Son kesilerin kalınlığı 200 µm olacak şekilde ayarlandı.



Şekil 3.7: Pleksiglas yapıştırma Ünitesi



Şekil 3.8: Exakt 300 CP Hassas Kesme Sistemi

7. Final Kesitin hazırlanması: 200 µm kalınlıktaki son kesiden sonra örneklere tekrar “Exakt 400 CS mikroaşındırma Sistemi” yardımıyla zımpara uygulandı. 1200 grit elmas kaplı zımpara ile 75 µm kalınlığa indirilen kesitler, 2500 grit zımparayla polisajlanarak 50 µm kalınlığa inceltildi. Orta kesinin iki tarafından her örnekten analize tabi tutulacak iki kesit hazırlandı.



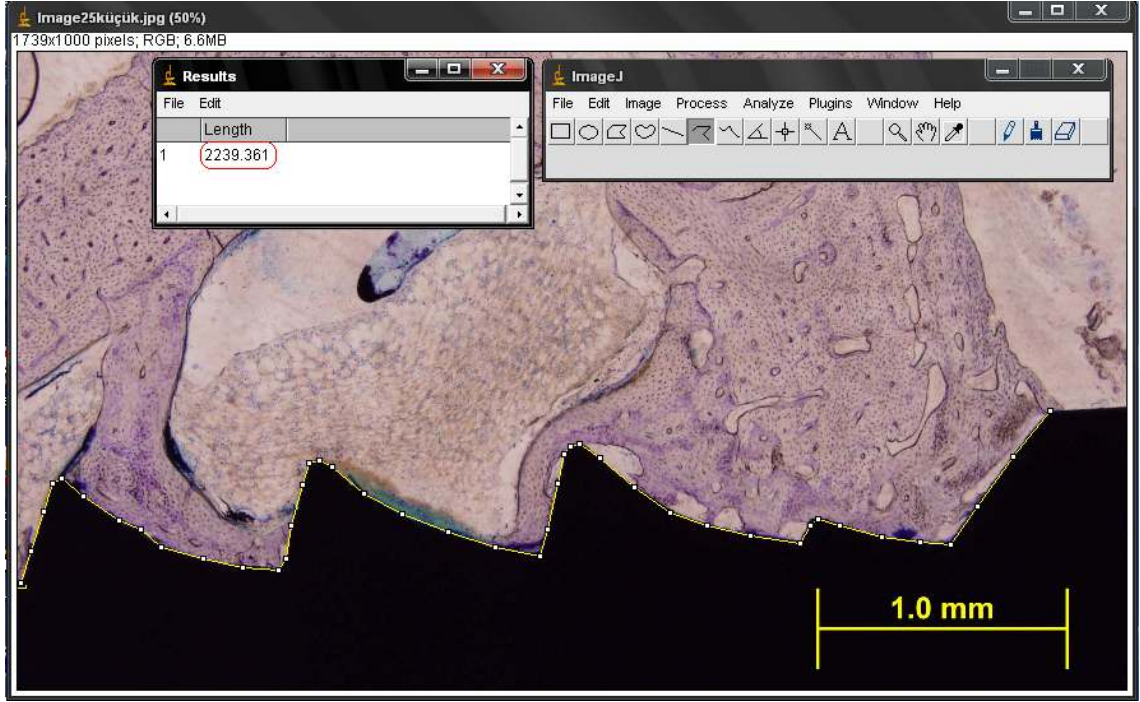
Şekil 3.9: Exakt 400 CS Mikroaşındırma Sistemi

8. Boyama işlemi: Hazırlanan final kesitler %10'luk H_2O_2 banyosunda 5 dk. bekletildikten sonra Toluidin Mavisini ile 30 dk boyandı ve yıkandı. 8 saat karanlık ortamda kurumaya bırakılan kesitler üzerine Technovit® historezin ile lameller yapıştırıldı.

Hazırlanan kesitler ışık mikroskobu altında X40 büyütmede görüntülenerek dijital fotoğrafları çekildi ve bilgisayara kaydedildi (Olympus DP 70, Tokyo, Japonya) Kaydedilen resimlerde kemik-implant temas yüzdesi (BIC) ölçümleri yarı otomatik bir görüntü analiz programı (Image J 1.33u, Wayne Rasband, National Institute of health, ABD) kullanılarak yüzde cinsinden hesaplandı. (Şekil 3.10) Firma tarafından çalışmaya özel olarak boyları kısaltılan implantların kesim yüzeylerinde pürüzlendirme işlemi uygulanmaması nedeniyle ölçümlerde standardizasyonu sağlamak amacıyla tornalanmış taban yüzeyleri hesaplamalara dahil edilmedi. BIC hesaplamasında kullanılan denklem:

$$\text{BIC} = \frac{\text{Kemik-İmplant Temas Uzunluğu}}{\text{Tüm implantın Çevresel Uzunluğu}} \times 100$$

(Taban yüzeyi hariç)



Şekil 3.10: BIC hesaplamasında implantın bir yüzeyinin toplam uzunluğunun hesaplanması.

3. 4. Biyomekanik Testler

3. 4. 1. Rezonans Frekans Analizi

RFA yöntemi için Osstell® cihazı kullanılmıştır. Osstell® Cihazıyla ölçümler implanta vidalanan transducer adı verilen ara parça yardımıyla yapılmaktadır. Cihaz ara yüzde meydana gelen rezonansın frekansını ölçerek bunu grafiğe yansıtır ve 0-100 arasında bir skorlama yapar. Ölçüm sonucu elde edilen bu değere ISQ (implant stability quotient) adı verilir.

RFA ölçümleri implantasyon aşamasında (RFA İlk) ve 8 hafta sonraki sakrifikasyon işlemi sonrasında (RFA Son) olmak üzere iki kere yapıldı ve sonuçlar kaydedildi. (Şekil 3.4 A,B) RFA, her deney grubundan rastgele seçilen 20 implanta

uygulanmış, ancak Kontrol grubunda 3, Zol grubunda 4 ve Ovx grubunda 2 implanta ait son ISQ değerleri implant platformunu kaplayan kemik nedeniyle transducer implanta vidalanamadığı için değerlendirmeye alınamamıştır.

3. 4. 2. Çıkartma Torku Testi

Deney hayvanları tibialarına yerleştirilmiş olan implantların birer tanesi çıkartma torku testi için hazırlandı. Hazırlık aşamasında Ovx ve Zol grubundaki birer implantın osseoentegre olmadığı görülerek çalışma dışı bırakılması nedeniyle çıkartma tork testi her gruptan 10 implanta uygulandı.

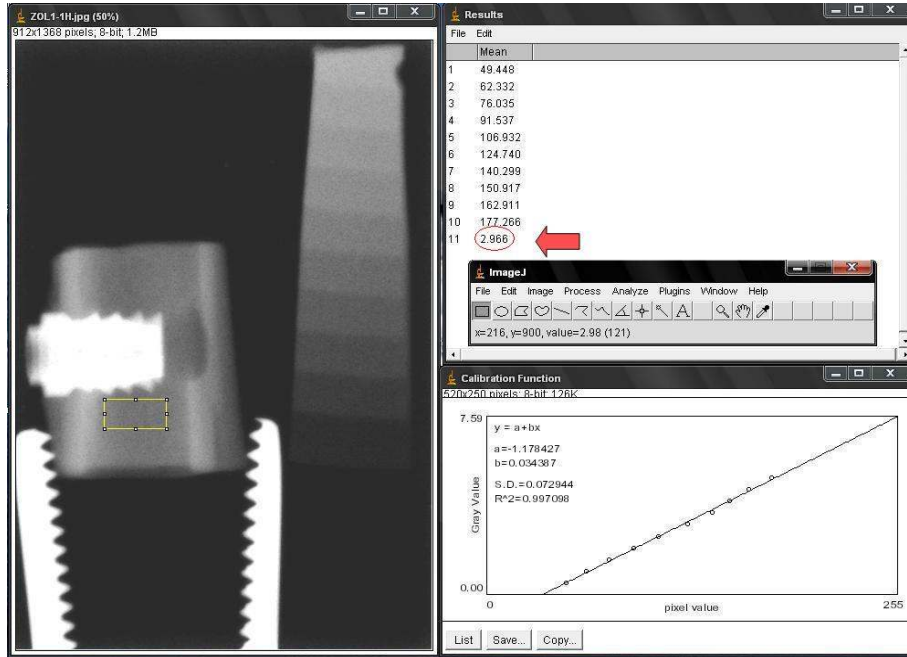
Sakrifikasyon sonrasında implantlar, çevresindeki kemikle birlikte rezeke edildi. Rezeke edilen örnekler serum fizyolojik emdirilmiş spançlara sarılarak -20 C sıcaklıkta test zamanına kadar bekletildi. Test sırasında örnekler oda sıcaklığında çözdürüldükten sonra oluşturulan standart test düzeneğinde (Şekil 3. 11) sabitlendi. İmplant üzerine taşıma parçaları vidalandı. Digital torkmetre cihazı (Lutron® TQ-8800, Taiwan) probu implant taşıma parçaları üzerine sabitlendikten sonra saat yönünün tersi yönde çıkartma kuvveti yavaşça ve artan bir şekilde manüel olarak uygulandı. İşlem implantın kemik yuvası içerisinde dönmeye başlamasıyla bitirildi. Grafikte ve dijital ekranda kaydedilen ve kırılma anında elde edilen en yüksek tork değeri newtonsantimetre (Ncm) cinsinden kaydedildi.



Şekil 3.11: Lutron TQ-8800 dijital torkmetre cihazı ve test düzeneği

3. 5. Radyodansitometri

Tüm implant içeren tibia örnekleri biyomekanik ve histomorfometrik analiz öncesinde radyodansitometrik analize tabi tutuldu. Osseoentegre olmadığı görülen Standart test düzeneği eşit mesafeden eşit kilovolt (KVP), miliamper (mA) ve ekspoz süresi (msn) uygulanarak alüminyumdan üretilmiş basamaklı kama referansı ile beraber örneklerin dijital radyogramları alındı. Alüminyum basamaklı kama kalınlıkları 0.5 mm'den başlayarak 5 mm'ye eşit aralıklarla artan 10 basamaktan oluşur. Dijital radyografi sensörü (RVG, Trophy®, USA) üzerine yan yana yerleştirilen örnek ve alüminyum kama üzerine 20 cm uzaktan sensör yüzeyine dik gelecek şekilde X-Işını uygulandı (Philips Densomat, Eindhoven®, Hollanda). X Işını cihazı parametreleri 65 KVP, 300 mA ve 0.16 ms ekspoz süresi olacak şekilde ayarlandı. Elde edilen dijital görüntüler JPEG formatında kaydedildi. Kemik yoğunluğu ölçümü için İmage J 1.33u görüntü analiz yazılımı kullanıldı. Her örneğin BMD ölçümü için alüminyum basamaklı kamanın her bir basamağının gri renk skala değeri kaydedilerek program kalibre edildi. Kalibrasyondan sonra implantın apikal 3 yivine komşu meduller kemik bölgelerinden örneklemeler yapılarak alüminyum eşdeğer kemik yoğunluğu ölçümü yapıldı. Ölçümler (mmAl) alüminyum kalınlığı cinsinden kaydedildi. (Şekil 3.12)



Şekil 3.12: Örneğin alüminyum referansla birlikte alınmış dijital radyografisinin görüntü işleme programındaki görünümü. Bilgisayar programı İmage J kalibrasyon ve sonuç ekranı (B). Kırmızı ok radyograf üzerinden örneklenmiş dikdörtgen alanın alüminyum kalınlığı cinsinden dansite değerini vermektedir.

3. 6. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanılmıştır. Rezonans frekans analizi (RFA), kemik implant kontağı yüzdesi (BIC), radyodansitometri ve çıkartma torku (RTQ) parametrelerine ait sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlenmiştir. (Çizelge 3.1, Çizelge 3.2) Sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. İki den fazla bağımsız grubun sürekli ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Grupların çoklu karşılaştırılmalarında (Post Hoc) Scheffe testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen değişkenleri iki den fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. İlk - Son gibi normal dağılım göstermeyen iki bağımlı değişkeni karşılaştırmada Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak belirlendi.

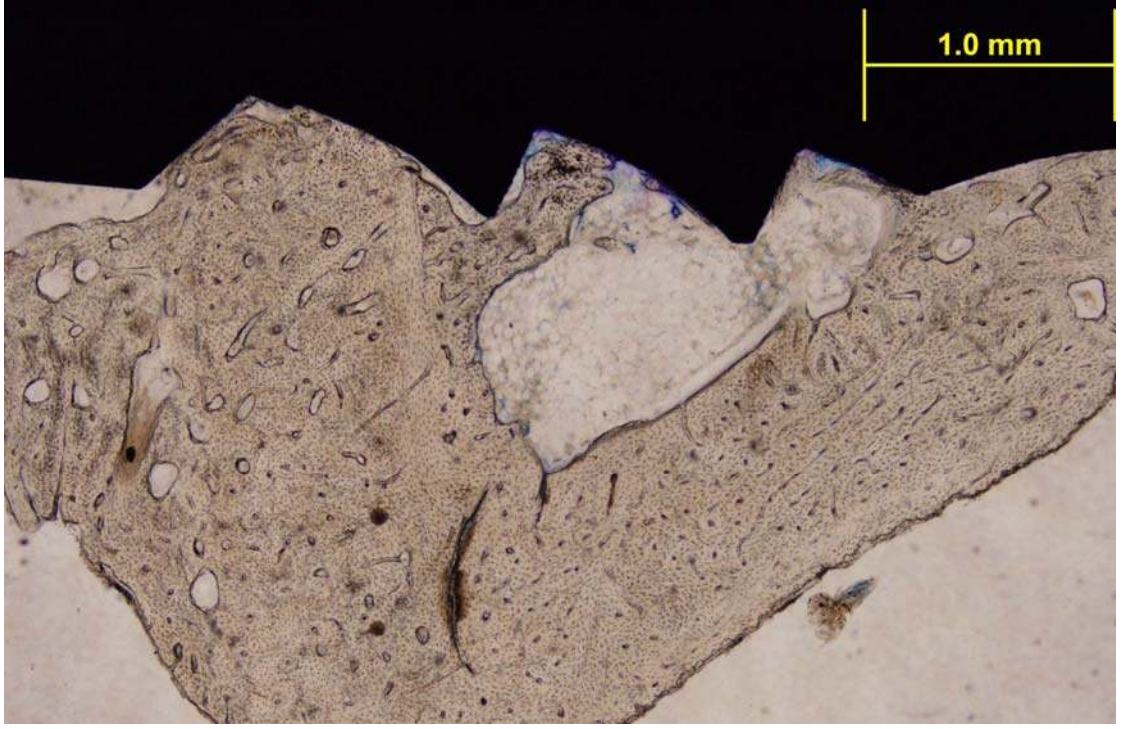
4. BULGULAR

4. 1. Genel Bulgular

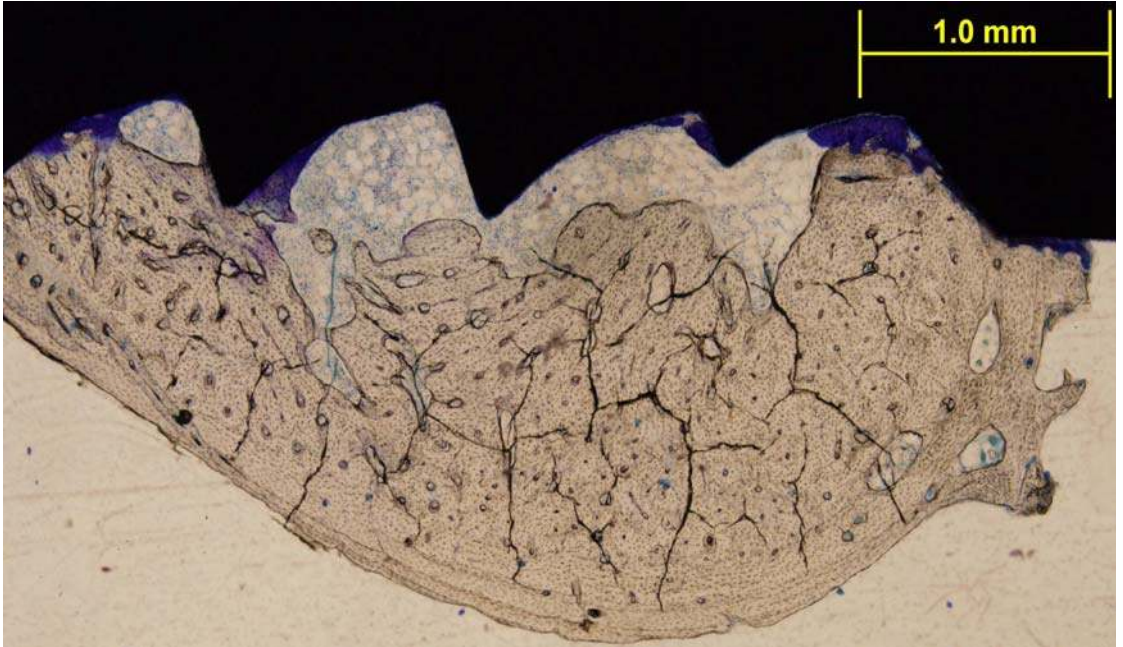
Elde edilen histolojik kesitlerde Ovx grubunun östrojen eksikliğinin kemik üzerine olumsuz etkileri genel olarak gözlenmiştir. Ovx grubunda Kontrol grubuna oranla kortikal kemik kalınlığının azalmış olduğu, kortikal kemik porozitesinin daha fazla olduğu gözlenmektedir. Ovx grubu medullar kemik boşluğunda implanta doğru endosteal kemik apozisyonunun Kontrol ve Zol grubuna göre daha sınırlı kaldığı izlenmektedir. (Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3)



Şekil 4.2: Kontrol grubuna ait histolojik görüntü. Medullar kavitede implant yüzeyine doğru endosteal apozisyon izlenmektedir.



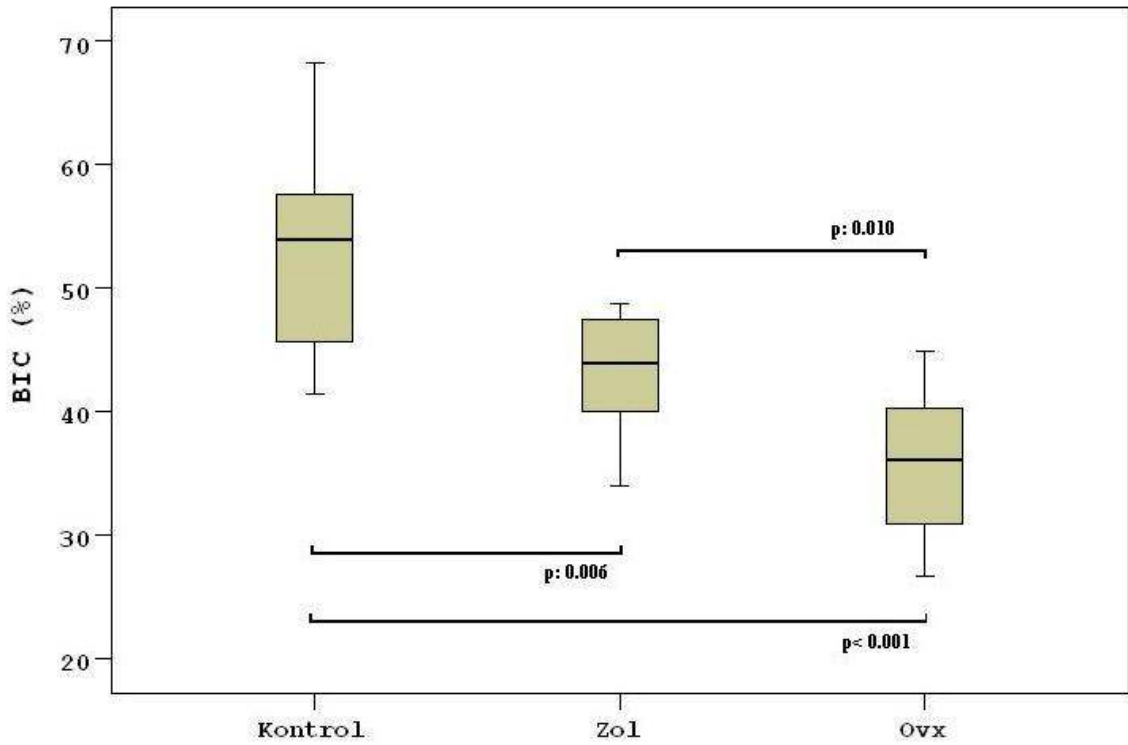
Şekil 4.3: Zol grubuna ait histolojik görüntü. Kortikal porozitenin Ovx grubuna göre daha az olmakla birlikte meduller kavitede endosteal kemik apozisyonu gözlenmektedir.



Şekil 4.4: Ovx grubuna ait histolojik görüntü. Kortikal kemik porozitesi açıkça izlenebilmektedir.

4. 2. Histomorfometrik Analiz Bulguları

Yapılan histomorfometrik analizler sonucunda Kontrol grubundaki bir implantın osseoentegre olmaması ve Ovx grubundaki bir implantın uç değerler vermesi nedeniyle istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmedi. Elde edilen BIC değerlerinin istatistiksel değerlendirmesinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar genel olarak değerlendirildiğinde aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. (Çizelge 4.1) Grupların kendi aralarında ikili değerlendirilmeleri Mann Whitney U testi ile yapıldı. Ovx grubundaki BIC değerlerinin Kontrol grubuna ($P < 0.001$) ve Zol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu ($P=0.010$), Zol grubu BIC değerlerinin ise Kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ($P=0.006$), Ovx grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. (Şekil 4.4)



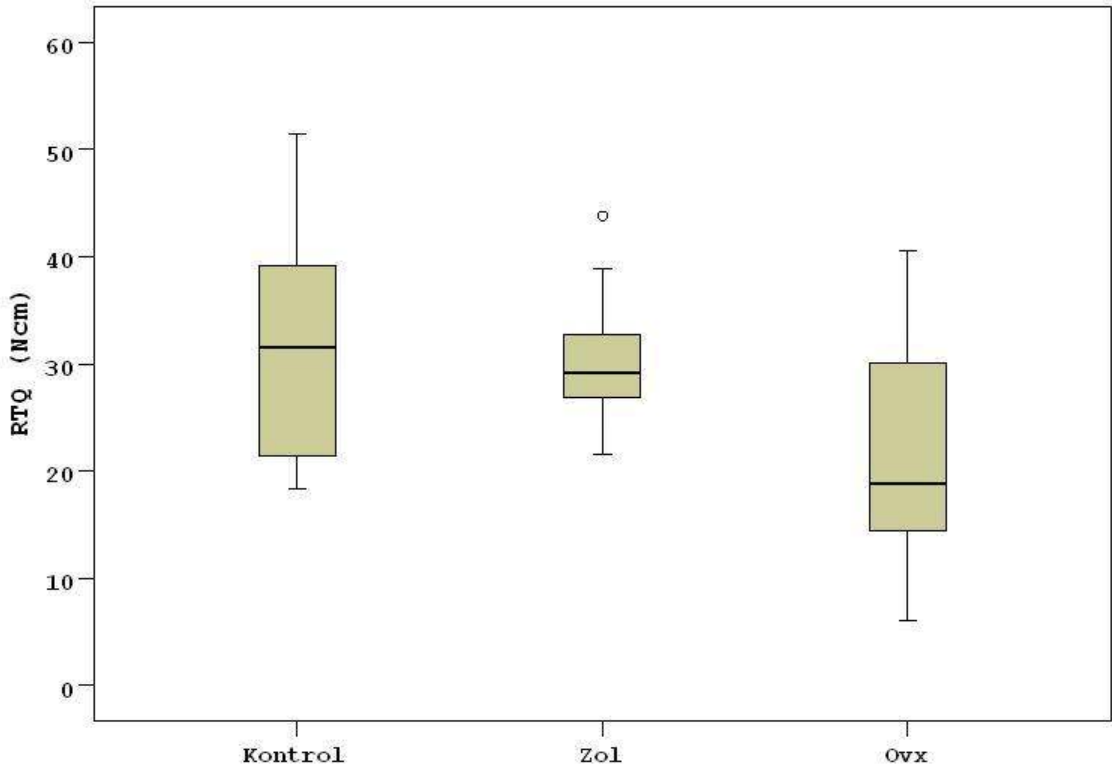
Şekil 4.1: Kemik İmplant Kontakı Değerlerinin gruplara göre dağılımı. Grafikteki p değerleri çoklu karşılaştırma için düzeltilmemiş p değerleridir.

Çizelge 4.1: Çıkartma Torku (RTQ), Kemik İmplant Kontaklı Yüzdesi (BIC), Dansite değerleri

	Grup Kontrol Ortalama $\pm$ SS (n) Ortanca (Min, Max)	Grup Zol Ortalama $\pm$ SS (n) Ortanca (Min, Max)	Grup Ovx Ortalama $\pm$ SS (n) Ortanca (Min, Max)	P Değeri
BIC (%)	53,017 $\pm$ 7,83665 (10) 53,900 (41.44, 68.24)	43,084 $\pm$ 5,370 (11) 43,900 (34.06, 48.70)	36,025 $\pm$ 5,8081 (10) 36,145 (26.67, 44.90)	P<0.001
RTQ (Ncm)	31,830 $\pm$ 11,0304 (10) 31,600 (18.40, 51.50)	30,710 $\pm$ 6,5096 (10) 29,200 (21.60, 43.80)	21,020 $\pm$ 10,3868 (10) 18,850 (6.10, 40.50)	P= 0.056
Dansite (mmAl)	2,7605 $\pm$ 0,2611 (20) 2.775 (2.20, 3.41)	2,7310 $\pm$ 0,2366 (21) 2.740 (2.40, 3.41)	2,5233 $\pm$ 0,2527 (21) 2.540 (2.16, 2.94)	P=0.006

4. 3. Çıkartma Torku Bulguları

Çıkartma torku bulgularının istatistiksel değerlendirmesinde Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Ovx grubu RTQ değerlerinin (21,020 $\pm$ 10,3868) Kontrol ve Zol grubu RTQ değerlerinden (31,830 $\pm$ 11,0304; 30,710 $\pm$ 6,5096) düşük olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. (P= 0.056) Çıkartma torku değerleri Çizelge 4.1 ve Şekil 4.5.'de gösterilmiştir.



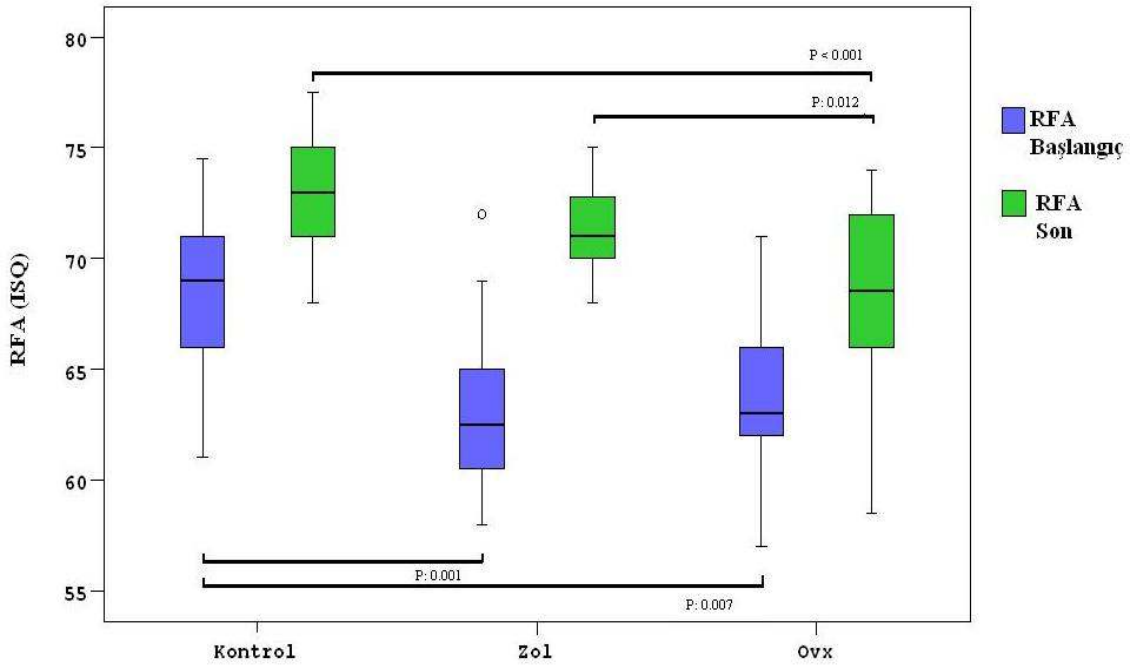
Şekil 4.5: Çıkartma torku (RTQ) değerlerinin gruplara göre dağılımı

4. 4. Resonans Frekans Analizi Bulguları

RFA ilk ve son ISQ bulgularının gruplar arasında genel olarak istatistiksel değerlendirilmesinde Kruskal Wallis Testi, grup içi ilk ve son ISQ değerleri arasındaki farkların değerlendirilmesinde Wilcoxon Signed Rank Testi uygulandı. RFA İlk ve Son değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi. ($P=0.003$, $P=0.001$) Tüm gruplar için ilk ve son ISQ değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. RFA İlk ve RFA Son değerlerinin gruplar arasında ikili karşılaştırılmalarında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Ovx ve Zol grubunda RFA İlk değerleri arasındaki fark anlamsız bulundu. ($P=0.484$) Kontrol Grubundaki İlk ISQ değerlerinin Ovx ve Zol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu gözlemlendi. ($P=0.007$, $P=0.001$) RFA Son ISQ değerlerinin ikili karşılaştırılmasında Kontrol ve Zol grubu ISQ değerleri arasındaki farkın anlamsız, Ovx grubu ISQ değerlerinin ise Kontrol ve Zol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. ($P=0.001$, $P=0.012$)

Çizelge 4.2: Rezonans Frekans Analizi (ISQ) değerleri.

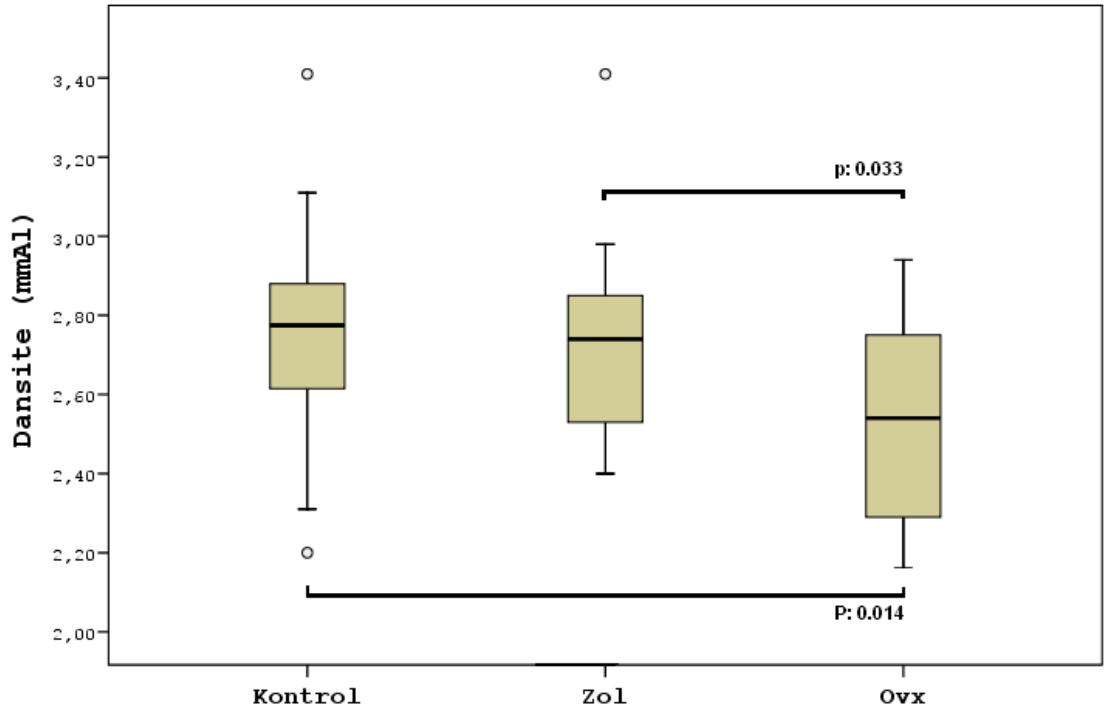
	Grup Kontrol Ortalama $\pm$ SS (n) Ortanca (Min, Max)	Grup Zol Ortalama $\pm$ SS (n) Ortanca (Min, Max)	Grup Ovx Ortalama $\pm$ SS (n) Ortanca (Min, Max)	P Değeri
RFA İlk (ISQ)	68,176 $\pm$ 3,807 (17) 69,000 (61.00, 74.50)	63,125 $\pm$ 3,981 (16) 62,500 (58.00, 72.00)	64,061 $\pm$ 4,207 (18) 63,000 (57.00, 71.00)	P=0.003
RFA Son (ISQ)	72,941 $\pm$ 2,709 (17) 73,000 (68.00, 77.50)	71,264 $\pm$ 2,019 (16) 71,000 (68.00, 75.00)	68,262 $\pm$ 4,176 (18) 68,550 (58.50, 74.00)	P=0.001
Fark (ISQ)	4,764 $\pm$ 2,173 (17) 4,000 (1.50, 8.50)	8,236 $\pm$ 2,530 (16) 8,250 (3.00, 12.00)	4,172 $\pm$ 2,816 (18) 4,000 (-3.00, 8.00)	P<0.001
P Değeri (İlk – Son)	P< 0.001	P< 0.001	P< 0.001	



Şekil 4.6: Rezonans Frekans Analizi ISQ değerlerinin gruplara göre dağılımı

4. 5. Radyodansitometri Bulguları

Aliminyum basamaklı kama referansı ile gerçekleştirilen dansitometrik inceleme sonucunda mmAl cinsinden elde edilen verilerin istatistiksel incelemesinde Tek Yönlü Anova Testi uygulandı. Gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu belirlendi. ($P= 0.006$) Grupların ikili karşılaştırılmaları Scheffe Testi yardımıyla yapıldı. Ovx grubu dansite değerlerinin Kontrol ve Zol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu ($P=0.014$, $P=0.033$), Kontrol ve Zol grubu değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı belirlendi. Dansite değerleri Çizelge 4.1’de ve ilgili grafik Şekil 4.7’de gösterilmiştir.



Şekil 4.7: Dansite değerlerinin gruplara göre dağılımı.

5. TARTIŞMA

İmplant destekli protezler günümüzde kısmi ya da tam dişsizliğe bağlı kaybolan fonksiyon ve estetiğin kazandırılmasında etkili bir tedavi alternatifi olarak yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Kemik içi dental implantların başarısı kemik metabolizmasını etkileyen hastalıklardan etkilenmektedir. Senil ve postmenapozal osteoporoz, ilerleyen yaşla birlikte kemik dokusunda kütleli kayba yol açan ve kemik kırılma riskini artıran metabolik bir iskelet sistemi rahatsızlığıdır⁷. Osteoporoz üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, hastalığın hızla artan bir halk sağlığı problemi olduğunu göstermektedir^{10,17}. İlerleyen yaşla birlikte diş kayıplarının ve protetik tedavi ihtiyacının arttığı düşünüldüğünde osteoporoz, implant destekli protetik tedavi seçeneği kararını verirken üzerinde durulması gereken bir faktör olarak karşımıza çıkarmaktadır.

Alveoler kemik kalitesi ve morfolojisi dental implantların iyileşme sürecinde önemli rol oynamaktadır. Osteoporozun alveoler kemik üzerindeki etkilerini inceleyen klinik çalışmalarda osteoporoz ve alveoler kemik morfolojisi arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir²³. Osteoporotik hayvan modellerinde alveoler kemik morfolojisinin incelendiği çalışmalarda mandibuler kemik yoğunluğundaki düşme¹⁴⁶, diş çekim soketinde kemik yapım hızında azalma¹⁵² ve bukkal kemik kaybında artma¹⁵³ gibi bulgular rapor edilmiştir. Klinik radyolojik çalışmalarda mandibuler kemik yoğunluğunun osteoporotik bireylerde diğer iskelet bölgeleriyle ilişkili biçimde azaldığı ve alveoler kemikte interdental kemik kalınlığında azalma tespit edilmiştir¹⁵⁰. Wower et al.¹⁵⁴ tarafından osteoporotik hastalarda maksiler alveoler kemiğin sagittal yönde rezorpsiyonunun kontrol hastalarına oranla belirgin biçimde fazla olduğu rapor edilmiştir.

Osteoporoz dolayısıyla meydana gelen olumsuz kemik değişiklikleri, birkaç değişik yolla implant tedavisini etkilemektedir. Bunlardan biri kemik kütleindeki azalma nedeniyle yaşanan başlangıç stabilizasyonu problemleridir. İmplantın yerleştirilme anında kemik yuva içerisinde mutlak hareketsizliğinin sağlanması osseointegrasyonu açısından hayati öneme sahiptir. İmplantın kemik içerisinde mikrohareketliliği, implantın fibröz dokuyla çevrelenmesine ve osseointegrasyonu başarısız olmasına neden olmaktadır¹³⁶. Primer stabilite adı verilen mutlak hareketsizliğin sağlandığı bu durum cerrahi teknikten, implantın tasarımından, implantın yerleştirildiği bölgedeki kemiğin kalitesinden etkilenmektedir. Osteoporozun

meydana getirdiği kortikal ve kansellöz kemik kaybı, implantın başlangıç stabilizasyonunu olumsuz etkilemektedir⁴.

Bir başka etki mekanizması da kemik iyileşmesine ve biyolojik dokuların implant biyomateriyaline olan cevabının bozulması şeklinde görülür. Normal fizyolojik kemik iyileşmesi sürecinde rol oynayan önemli inflamatuvar medyatörler, sitokinler ve kök hücrelerin işlevlerinin bozulması^{142,143}, hücrelerin anabolik sitokinlere olan duyarlılığının azalması¹³⁹ ve mezenşimal kök hücre sayısının azalması gibi birçok faktör¹ osteoporotik kemiğe implante edilen her türlü biyomateriyale karşı olan doku cevabını olumsuz etkilemekte ve başarısızlık riskini artırmaktadır.

Postmenopozal osteoporoz kadınlarda menopoza sonrasında over fonksiyonlarının azalması ve dolayısıyla kandaki östrojen seviyesinin düşmesine bağlı gelişen osteoporoz tipidir^{14,19}. Cerrahi overektomi yoluyla östrojen eksikliği oluşturulan hayvanlar sıklıkla osteoporoz araştırmalarında kullanılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan hayvan sıçan olmakla birlikte intrakortikal yeniden şekillenmenin de görülebildiği daha büyük bir hayvan modelleri olan tavşan, köpek ve domuz gibi hayvanların kullanımı biyomateriyal entegrasyonu çalışmaları için önerilmektedir¹⁵⁵.

Çalışmamızda overektomize tavşan modeli kullanılmıştır. Tavşan modeli seçilirken iskeletsel olgunluğuna 5-6 ay gibi kısa sürede ulaşmaları ve overektomi yoluyla osteoporotik kemik değişikliklerinin kısa sürede oluşturulabilmesi göz önünde bulundurulmuştur¹¹⁹. Overektomize edilen tavşan femurunda 2. aydan itibaren osteoporotik bozulmalar başladığı, 4. ayda belirgin şekilde osteoporozun izlenebildiği rapor edilmiştir³⁹. Başka bir çalışmada Cao et al.¹⁴⁶ overektomize edilmiş tavşan mandibulasında kemik mineral yoğunluğunun 12. haftada belirgin şekilde düşüş gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu verilerden yola çıkılarak, çalışmamızda overektomize ettiğimiz Yeni Zelanda tavşanlarına 8 hafta beklendikten sonra implant operasyonu gerçekleştirilmiştir. Osseoentegrasyon süresi için deneklerin 8 hafta bekletildiği düşünüldüğünde çalışma sonunda 16 haftalık sürenin osteoporozun etkilerinin tavşan iskeletinde ortaya çıkacağı düşünülmüştür.

Tavşan modelinin seçilmesinde bir diğer neden de yerleştirilmesi planlanan dental implant boyutlarının sıçan iskeleti için oldukça büyük olmasıdır. Literatürde kas-iskelet sistemi çalışmalarında yaklaşık %35 oranında tavşan modeli kullanılmaktadır¹⁹². Çalışmamızda tavşan tibiasına implant uygulanan diğer çalışmalardan referans alınarak¹⁹³⁻¹⁹⁶ benzer şekilde 4.0 mm çap ve 6 mm uzunluğunda dental implantlar

uygulanmıştır. Bu implantlar araştırmamızda kullanılmak üzere üretici firma tarafından özel olarak üretilmiştir. Dental implantların yerleştirilmesi işlemi tek bir operatör tarafından gerçekleştirilmiş, bu yolla standardizasyonun sağlanması amaçlanmıştır.

Overektomize hayvan modelinde implant entegrasyonu üzerine yapılan çalışmalarda overektominin implant osseoentegrasyon süreci üzerindeki olumsuz etkileri gösterilmiştir. Ozawa et al.¹⁶⁴ overektomize sıçan modelinde yerleştirdikleri içi boş implantları 2. ve 4. haftalarda biyomekanik, histolojik ve moleküler analizlerle değerlendirmişler ve 2. haftada overektomi grubunda kemik rejenerasyonu ve mekanik itme testi verilerinin kontrol grubuna oranla sırasıyla %35 ve %50 daha düşük olduğu saptanmıştır. 4. haftada ise gruplar arasında fark bulunmamıştır. Araştırmacılar yaptıkları moleküler analizlerde 2. ve 4. haftada ekstrasellüler matrikste kollajen 1a1, kollajen 3a1, kemik sialoprotein, osteopontin, osteonektin, osteokalsin, integrin β 1 ve integrin β 3 gen ekspresyonlarını değerlendirmişlerdir. Overektomi uygulanan deneklerde 2. haftada kemik defekt bölgelerinde kontrol grubuna kıyasla bir fark gözlenmezken implant uygulanmış kemikte gen regülasyonunda yetersizliğe neden olduğu ancak 4. haftada bu farkın kaybolduğu saptanmıştır. Sonuçta implantın erken entegrasyon döneminde overektominin olumsuz etkilerinin bulunduğunu ancak zamanla başarılı bir entegrasyonun görülebileceği belirtilmiştir. Mori et al.¹⁵⁹ overektomize edilip düşük kalsiyum diyeti uyguladıkları tavşanlarda yerleştirdikleri tibial implantları 2.,4.,8., ve 12. haftalarda değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar 8. haftada kontrol grubunda implant osseoentegrasyonunun gerçekleşmesine karşın overektomi grubunda osseoentegrasyon seviyesinin ancak 12. haftada kontrol grubuna erişebildiğini bildirmişlerdir. Lugero et al.¹⁶³ osteoporotik tavşanlarda yerleştirdikleri tibial implantları 8 hafta sonunda histomorfometrik olarak değerlendirdikleri çalışmada osteoporotik grupta tibia kortikal kemik kalınlığı, trabeküler hacim, mineral apozisyon hızı ve titanyum implantlar çevresinde kemik formasyonu açısından kontrol grubuna göre belirgin şekilde farklılık tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda implant iyileşme süresinin belirlenmesinde literatürde geçmişte yapılmış benzer çalışmalar dikkate alınmıştır. Literatürde osteoporotik tavşan modelinde tibia kemiğine implant uygulanan çalışma sayısı kısıtlı olmakla birlikte genel olarak osseoentegrasyon süresi olarak beklenen sürelerin 6-12 hafta arasında değiştiği gözlenmektedir^{159,163}. Bununla birlikte, osteoporotik kemikte osseoentegrasyon farkının gösterilmesinde 12 haftanın uzun kalabileceği ve aradaki farkın gözden kaçabileceği

öne sürülmüştür¹⁵⁹. Bu bilgiler ışığında araştırmamızda osteoporozun tavşan tibiasına yerleştirilen implantların osseoentegrasyonu üzerindeki etkisinin görülebilmesi için 8 haftalık sürenin yeterli olabileceği düşünülmüştür. Araştırmamızda 8 haftalık osseoentegrasyon süresi sonunda Mori et al¹⁵⁹ ve Lugero et al¹⁶³ çalışmalarında elde edilen sonuçlara benzer şekilde osteoporotik grupta implant entegrasyonunun kontrol grubuna göre histomorfometrik ve biyomekanik açıdan belirgin derecede düşük olması çalışmamızdaki bekleme süresinin uygun olduğunu desteklemektedir.

Bifosfonatlar dünya çapında osteoporoz tedavisinde dünya çapında sıklıkla kullanılan bir ilaç grubudur. Temel olarak osteoklastik kemik yıkımını engelleme yoluyla etki gösteren bu ilaçların osteoporoz tedavisindeki etkinliği kanıtlanmıştır⁵⁵. Bifosfonatların kemik mineral yoğunluğunu artırarak osteoporotik kırık riskini azalttığı birçok klinik ve hayvan çalışmasında gösterilmiştir. Bifosfonatlar kimyasal yapılarındaki azot içeriğine göre iki gruba ayrılır. Azot içeren bifosfonatların potensitesi ve kemik yarılanma ömrünün azot içermeyenlere göre daha fazla olduğu bilinmektedir^{14,55-58}.

Son 10 yılda bifosfonat kullanımına ait majör komplikasyonlardan sayılan bifosfonatla ilişkili çene kemiği nekrozu üzerinde bilimsel tartışmalar devam etmekte ve bu durum epidemik bir problem olarak görülmektedir^{88,89}. Osteonekroz vakalarının büyük oranda intravenöz yolla uygulanan pamidronat ve ZA gibi potent bifosfonatların kullanımı sonrasında geliştiği ve vakaların çoğunluğunun onkolojik endikasyonla ilacı kullandığı belirlenmiştir. Bununla birlikte oral bifosfonatların kullanımı sonrasında da ender olarak ONJ vakaları rapor edilmiştir. Bifosfonat kullanım süresine paralel olarak ONJ riskinin arttığı bildirilmiştir¹⁰². İlacın kullanım güvenliği düşünüldüğünde onkolojik endikasyonla kullanılan intravenöz bifosfonatların postmenapozal ya da senil osteoporoz tedavisinde kullanılan oral bifosfonatlara oranla daha büyük bir risk taşıdığı görülmektedir. Bununla birlikte son zamanlarda klinik çalışmaları devam eden ve osteoporoz tedavisinde yıllık tek doz gibi daha uzun aralıklarla intravenöz bifosfonatların kullanımı ONJ riski açısından soru işaretleri oluşturmaktadır. Endikasyona göre uygulanan ilaç dozları düşünüldüğünde onkolojik amaçlı ZA dozunun osteoporozda uygulanan dozun yaklaşık 12 katı olduğu görülmektedir¹⁰¹. Postmenapozal osteoporozda ZA kullanımı ile ilişkili çalışmalarda ZA'nın yıllık tek doz kullanımının kemik mineral yoğunluğunda artışa, kemik döngüsü belirteçlerinde azalmaya neden olduğu ve osteoporotik kırık riskini düşürdüğü rapor edilmektedir^{66,81-}

⁸⁵. Uygulamanın ONJ ve diğer komplikasyonlar açısından güvenilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada tek doz ZA uygulaması yapılan 7714 hasta üzerinde yan etki insidansı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hiçbir hastada kendiliğinden ONJ görülmemesi, osteoporoz tedavisinde kullanılan onkolojik tedavi dozuna oranla nispeten düşük doz intravenöz BP ilaçların da oral bifosfonatlardan farksız olarak düşük bir ONJ insidansına sahip olduğunu göstermektedir¹⁰⁵.

İntravenöz bifosfonat kullanan onkolojik hastalarda dental implant uygulamalarını da içeren oral cerrahi müdahalelerin ONJ riskini artırdığı belirtilmektedir^{101,113}. Dental implant uygulanmış oral bifosfonat kullanıcıları üzerinde yapılan çalışmalarda ise tedavinin implant başarısı üzerinde herhangi bir etki oluşturmadığı rapor edilmiştir^{114,115}. Günümüze kadar yıllık tek doz ZA uygulamasının implant başarısı ya da osteonekroz riski üzerindeki etkilerini değerlendiren bir araştırma yayımlanmamıştır. Osteoporotik kemikte implant osseoentegrasyonunun geliştirilmesine yönelik çalışmalarda birçok farklı osteoporoz ilacı denenmiştir. Osteoporotik hayvan modellerine yerleştirilen implantlar üzerinde osteoporozun olumsuz etkilerinin engellenmesi amacıyla östrojen replasman tedavisi (estradiol), kalsitonin, aralıklı PTH uygulaması ve değişik bifosfonat türü ilaçların kullanıldığı çalışmalarda genel olarak olumlu sonuçlar elde edilmiştir^{182-184,186-188}.

Literatürde implant osseoentegrasyonunun durumunu değerlendirmeye yönelik analiz yöntemleri olarak histomorfometrik, danstiometrik ve biyomekanik yöntemlerin kullanıldığı görülmektedir.

Kemiğin saptanmış olan standart parametreler yönünden mikromimari yapısının sayısal olarak değerlendirilmesi “kemik histomorfometri” olarak tanımlanmaktadır¹⁹⁷. İmplanta yönelik araştırmalarda kullanılan histomorfometrik analizlerde implant çevresinde oluşan kemik miktarı, kemik yoğunluğu ve implantla temas eden kemik miktarının sayısal olarak ölçülmesi amaçlanmaktadır. Kemik-implant temas oranı genel olarak implant çalışmalarında kabul görmüş bir histomorfometrik analiz yöntemidir. Bu amaçla değişik histolojik kesit alma yöntemleri kullanılmıştır. Klasik histolojik yöntemlerde uygulanan dekalsifikasyon sonrası kesit alma tekniğinin implant araştırmaları için uygun olmadığı belirtilmektedir¹⁹⁰. İmplanta olan biyolojik kemik cevabının değerlendirilmesinde dekalsifiye edilmeden kesme ve inceltme tekniğinin histomorfometrik analizler için en uygun yöntem olduğu öne sürülmüştür. Çalışmamızda kesit alma yöntemi olarak literatürde kabul gören Donath ve Breuner’in

tarif ettiği yöntemin modifikasyonu kullanılmıştır^{190,191}. Işık mikroskobu kullanılarak dijital görüntülerinin kaydedildiği kesitlerde görüntü analiz programı yardımıyla kemik-implant temas yüzdesi hesaplanmıştır. Histolojik kesitlerde overektominin kemik üzerindeki etkileri görülebilmektedir. Kortikal porozitenin Ovx grubunda arttığı gözlenmiştir. BIC değerlerinin Ovx grubunda Kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldığı, yaklaşık %32 oranında azalmasına karşın Zol grubundaki BIC değerlerinin Ovx grubuna göre %19.6 fazla olduğu, ancak buna rağmen Kontrol grubu ile Zol grubu arasında halen anlamlı bir farkın olduğu tespit edilmiştir. (P=0.006) Histomorfometrik veriler tavşanda uygulanan overektominin implant kemik kontağı üzerindeki olumsuz etkilerini göstermektedir. ZA uygulamasının histolojik kemik implant kontağının artmasına yol açtığı ancak bu etkinin kontrol grubundaki seviyeye ulaştıramadığı belirlenmiştir.

Dansitometrik analizlerde yaygın olarak DEXA yönteminden yararlanılmaktadır. Bunun yanında dijital radyografik absorbsiyometri yöntemi de bu amaçla kullanılabilen radyodansitometrik bir yöntemdir. Dijital radyografik absorbsiyometri yönteminin diğerk dansitometrik yöntemlerle güçlü korelasyonunun saptandığı çalışmalar mevcuttur¹⁹⁸⁻²⁰¹. Bununla birlikte dansitometrik uygulama alanlarının çevresinde ince bir yumuşak doku örtüsünün bulunduğu metakarpal ve falanksler gibi apendiküler iskeletle sınırlı olması ve referans olarak alüminyum kamanın kullanılması nedeniyle ölçüm biriminin mmAl olması ve bu nedenle gr/cm³ cinsinden ölçüm yapılan diğerk dansitometrik yöntemlerle korelasyonunun mümkün olmaması radyografik absorbsiyometri yönteminin önemli bir dezavantajıdır¹⁹⁸. Çalışmamızda gruplar arasında implant çevresi kemik mineral yoğunluk farkının araştırılmasında alüminyum basamaklı kama referansıylayapılan dijital radyografik absorbsiyometri yöntemi kullanılmıştır. Yumuşak dokuların neden olduğu ölçüm hatalarının giderilmesi amacıyla tibia örnekleri çevresinde yumuşak dokular temizlenmiş, standardizasyonun sağlanması amacıyla tüm örneklerle eşit uzaklıktan eşit radyasyon dozu verilmiştir. Tüm örneklerin işlem sırasında benzer şekilde konumlandırılmasına özen gösterilmiştir. Ovx grubuna ait dansitometrik ölçümlerin Kontrol grubuna oranla %9.4 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Overektomize edilen ve düşük kalsiyum diyeti uygulanan tavşanlarda tibia kemik yoğunluğunun 4 hafta sonunda %12 oranında azaldığı rapor edilmiştir¹⁵⁹. Çalışmamızın sonuçları bu araştırma ile benzerlik göstermekle birlikte aradaki fark çalışmamızda düşük kalsiyum diyeti uygulanmamış olmasına bağlanabilir. İstatistiksel olarak anlamlı

bulunan bu fark overektomiden 16 hafta sonrasında tibia kemiğinde osteoporotik değişikliklerin meydana geldiğini göstermektedir. Zol grubunda Ovx grubuna göre dansitometrik ölçümlerde % 8.2'lik bir fark gözlenmiştir. Kemik dansitesindeki bu anlamlı artışın ZA'nın osteoklastik kemik yıkımını etkili bir şekilde engellemesiyle açıklanabilir.

Çalışmamızda implantların stabilizasyonlarını değerlendirmek amacıyla iki biyomekanik test yöntemi kullanılmıştır. Bunlar rezonans frekans analizi (RFA) ve çıkartma torku testleridir.

Rezonans frekans analizi implanta zarar vermeden implantın stabilizasyonunu ölçen ve dolayısıyla osseoentegrasyonun durumu hakkında fikir verebilen bir yöntemdir. Ölçüm implanta vidalanan transducer adı verilen ara parça yardımıyla gerçekleştirilir. Transducer üzerindeki piezo elementlerin sallanması sonucunda implant ara yüzünde bir tınlaşım oluşur. Cihaz ara yüzde meydana gelen rezonansın frekansını ölçerek bunu grafiğe yansıtır ve 0-100 arasında bir değer bildirir. Ölçüm sonucu elde edilen bu değere ISQ (implant stability quotient) adı verilir. RFA yönteminin kullanıldığı çalışmalarda osseoentegrasyon aşamasında histomorfometrik verilerle RFA verileri arasında güçlü korelasyon saptanmıştır^{202,203}. Yapılan çalışmalarda osseoentegrasyon sürecinde implant çevresinde yeni kemik oluşumu ile RFA değerlerinin arttığı rapor edilmektedir²⁰³. Huang et al.²⁰⁴ tavşan tibiasına yerleştirdikleri implantların stabilizasyonunu 14 hafta boyunca RFA ile ölçmüşler ve RFA değerlerinin iyileşme ile doğru orantılı şekilde artarak osseoentegrasyon sonunda bir platoya ulaştığını ve başlangıç stabilizasyonları yüksek implantların daha kısa sürede iyileştiğini göstermişlerdir. Bu çalışmalar RFA yönteminin hassaslığını ve güvenilirliğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda implantların yerleştirilme anında ve osseoentegrasyon süresi sonunda Osstell® cihazı ile RFA ölçümleri yapılmıştır. Overektomi uygulanan Ovx ve Zol grubunda elde edilen başlangıç ISQ değerlerinin (Ovx: 64,061 ± 4,207; Zol: 63,125 ± 3,981) Kontrol grubuna (68,176 ± 3,807) oranla anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Bunun nedenini overektominin tibia kemiğinde meydana getirdiği kortikal incelmeyle açıklamak mümkündür. Literatürde buna benzer şekilde osteoporozun implant primer stabilizasyonu üzerine olan etkisinin RFA ölçümüyle değerlendirildiği bir araştırma yayımlanmamıştır. Elde edilen son ISQ değerleri incelendiğinde Kontrol ve Ovx grubu ISQ değerlerinin benzer bir artış göstererek aralarındaki farkın korunduğu, Zol grubu değerlerinde ise diğer grupların yaklaşık iki

katı artış göstererek Kontrol grubu değerlerine yaklaştığı gözlenmiş, Zol ve Kontrol grupları son ISQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Zol grubunda diğer gruplara göre ISQ değerlerinde görülen belirgin artışın ZA'nın implant çevresi osteogenezisi uyarıcı etkisine bağlamak mümkündür.

Çalışmamızda bir diğer biyomekanik test yöntemi olarak çıkartma torku testi uygulanmıştır. Çıkartma torku analizinin standardize edilebildiği durumda güvenilir bir yöntem olduğu birçok araştırmacı tarafından belirtilmiştir²⁰⁵. İnvaziv bir test olması nedeniyle klinik çalışmalarda kullanımı miniimplantlar gibi geçici implantlarla yapılan çalışmalarla sınırlı kalmıştır²⁰⁶. Bu test implant-kemik ara yüzünde bir makaslama kuvveti oluşturarak implant-kemik bağlantısının kopmaya olan direncini ölçmeyi amaçlar. İmplantın kemik içinde sıkışma yönünün tersine rotasyona zorlanması sonucunda ara yüzde artan gerilimin implant-kemik bağlantısının maksimum dayanma gücünü aştığı noktada bir kırılma meydana gelerek implantın hareketine neden olur²⁰⁷. Çıkartma torku testinin uygulandığı çalışmalarda genellikle dijital tork ölçerler^{193,207} ve dijital dinamometre²⁰⁶ gibi kuvvetölçerler kullanılmıştır. Bu cihazlar manuel olarak²⁰⁶ bir operatör tarafından kullanılabilirdiği gibi motorize test düzeneği^{205,208} de oluşturulabilir. Motorize test düzeneğinin testte oluşabilecek operatöre bağlı hataları önlediği bazı yazarlar tarafından belirtilmektedir²⁰⁵. Çalışmamızda standardize edilmiş test düzeneği üzerinde manüel olarak dijital torkmetre cihazı ile ölçümler gerçekleştirilmiştir. Literatürde overektomize hayvan modelleri kullanılan benzer çalışmalarda implantların çıkartma tork değerlerinin overektomi gruplarında kontrole göre düşüş gösterdiği belirtilmektedir^{161,177,183,187}. Çalışmamızda Ovx grubu ile diğer gruplar arasında çıkartma torku değerler açısından bir fark görülse de (Şekil 4.5) bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (P=0.056) Araştırmamızda bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması test için ayrılabilen örnek sayısının kısıtlı olmasıyla açıklanabilir.

Bifosfonat ilaçların anti-osteoklastik aktivitesinin yanında, dolaylı yoldan osteoblastik kemik yapımını etkilediği belirtilmektedir²⁰⁹⁻²¹¹. Yapılan in-vitro çalışmalarda ZA ve diğer bifosfonatların osteoblast proliferasyonu, maturasyonu ve farklılaşması üzerine uyarıcı etkilerinin olduğu saptanmıştır. Im et al.²⁰⁹ trabeküler kemik hücre kültüründe yaptıkları çalışmada İbandronat ve Risedronatın BMP-2, Tip I kollajen ve osteokalsin gen ekspresyonunu artırdığını saptamışlardır. Viereck et al.²¹⁰ in vitro çalışmalarında osteoprotegerin m-RNA seviyesinin ve Tip I kollajen üretiminin

pamidronat ve ZA kullanımına bağı artış gösterdiğini dolayısıyla ilaçların osteoblast farklılaşmasına uyarıcı etkilerinin olabileceğini rapor etmişlerdir. Reinholz et al.²¹² in-vivo çalışmalarında pamidronat ve ZA'nın insan fetal osteoblast hücrelerini etkileyerek hücre farklılaşmasını ve kemik yapımını artırabileceğini belirtilmişlerdir. Bu çalışmalar ZA'nın antiosteoklastik etkiye ek olarak kısmen de olsa anabolik etkisinin olabileceğini göstermektedir.

Zoledronik asit ve diğer bifosfonatların kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Välimäki et al.²¹³ sıçan tibiasına yerleştirdikleri biyoglas sentetik greft materyalinin iyileşmesi üzerine ZA'nın etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada sistemik ZA uygulanan grupta greft partikülleri arasında daha güçlü kemik bağlantıları oluştuğunu gözlemlemişlerdir. Tagil et al.²¹⁴ sistemik olarak ZA yüklenmiş olan sıçanlardan alınan allogreftin ilaç almayan sıçanlara yerleştirildiğinde greftin rezorpsiyon oranının ZA yüklenmemiş allogreftlere göre daha az olduğunu ve kemik formasyonunun belirgin derecede fazla olduğunu saptamışlardır. Bir başka çalışmada Pampu et al.²¹⁵ sistemik ZA uygulamasının tavşan mandibulasında yapılan distraksiyon osteogenezis alanındaki yeni oluşan kemiği olumlu yönde etkilediği rapor etmişlerdir.

Osteoporotik hayvan modellerinde bifosfonatların implant osseoentegrasyonu üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda sistemik olarak alendronat ve ibandronatın^{183,187,188} ve implant kaplamasından lokal salınım yoluyla ZA¹⁸⁹ ve incadronik asit (YM-175)²¹⁶ uygulamasının yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmaların çoğunluğunda implant entegrasyonunun arttığı ve entegrasyon üzerine osteoporozun oluşturduğu olumsuzlukların engellendiği rapor edilmiştir. Araştırmamızda kullanılan sistemik ZA uygulamasının yapıldığı benzer bir implant çalışması literatürde günümüze kadar yayımlanmamıştır. Bununla birlikte, çalışmamızda diğer bifosfonatlarla elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Araştırmamızın sonuçları osteoporotik tavşan modelinde sistemik ZA uygulamasının implant osseoentegrasyonunu artırdığını göstermektedir. Bifosfonat ilaç overektomize tavşan tibial implant modelinde hem mekanik hem de histolojik olarak entegrasyonu artırmış, bu olumlu etki mekanik test verileri açısından daha belirgin olarak gözlenmiştir. Bu anlamda sistemik ZA uygulaması osteoporozun implant osseoentegrasyonu üzerindeki biyomekanik, histolojik ve dansitometrik açıdan görülen olumsuz etkilerini geri çevirmiş ve biyomekanik açıdan Kontrol grubu değerlerine

yaklaştırmıştır. Çalışmamızın sonuçları sistemik ZA uygulamasının osteoporoz hastalarında implant osseoentegrasyon süresini kısaltabileceğini düşöndürmekle birlikte bu konuda ileri klinik çalışmalar gerekmektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- İlerleyen yaşla birlikte görülen metabolik bir iskelet sistemi hastalığı olan osteoporoz kemik içi dental implantların başarısına etki eden medikal durumlardan biridir. Epidemiyolojik açıdan bir sorun haline gelen bu hastalık, implant destekli protetik rehabilitasyonda dikkate alınmalıdır.
- Çalışmamızda 36 adet Yeni Zelanda cinsi dişi tavşan kullanılmış, hayvanların 3'ü dışında komplikasyon yaşanmamış ve çalışma sorunsuz şekilde sonuçlandırılmıştır.
- Histomorfometrik analizde Kontrol grubu implantlarının kemik-implant kontağı yüzdesinin diğer iki gruba göre yüksek olduğu ve Zol grubuna ait değerlerin Ovx grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir.
- Çalışmamızda overektomize edilen gruplarda (Grup Zol ve Ovx) implantların yerleştirme anındaki stabilitelerinin Kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür. Bu durum overektomiye bağlı tibia kemiği mineral yoğunluğunda azalma ve kortikal kemikteki muhtemel incelmeye açıklanabilir.
- Rezonans frekans analizinde başlangıç ve son ISQ değerleri arasındaki farklar incelendiğinde Ovx ve Kontrol gruplarının benzer bir stabilite artışı gözlenmiş, Zol grubundaki stabilite artışının diğer gruplara göre belirgin şekilde fazla olduğu saptanmıştır.
- Çıkartma torku analizi verileri üzerinde yapılan istatistiksel analiz sonucunda Kontrol ve Zol grubu verilerinin Ovx grubuna göre yüksek seyrettiği gözlenmiş, ancak örneklem büyüklüğü gruplar arasında farkların gösterilmesinde yetersiz kalmıştır.
- Dansitometrik analizler sonucunda çalışma sonunda Ovx grubu kemik yoğunluğunun Zol ve Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu belirlenmiştir.
- İmplant yerleştirme anında elde edilen düşük RFA verileri overektomiden 8 hafta sonra tavşan tibia kemiğinde osteoporotik değişikliklerin başladığını göstermiştir.
- Histomorfometrik, biyomekanik ve radyodansitometrik veriler osteoporotik hayvan modelinde sistemik ZA uygulamasının kemik yoğunluğunu ve implant

osseoentegrasyonunu artırdığını ve osteoporozun olumsuz etkilerini geri çevirdiğini göstermiştir.

- Araştırmamızın bulguları osteoporotik hayvan modelinde sistemik zoledronik asit uygulamasının titanyum implant osseoentegrasyonunu hızlandırabileceği görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte, ZA uygulamasıyla histomorfometrik verilerin kontrol grubu seviyesine ulaşamadığı anlaşılmaktadır.
- Zoledronik asitin implantların mekanik stabilizasyonu üzerindeki olumlu etkisi histolojik entegrasyonuna olan etkisine nazaran daha belirgindir.
- Bu deneysel çalışmadan elde edilen sonuçların klinik etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilebilmesi için ileri klinik çalışmaların tasarlanması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. **Marco F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O.** Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron*, **2005**;36(7-8):630-644.
2. **Branemark PI, Zarb GA, Albrektsson T.** Tissue Integrated Prostheses. In: Branemark PI, Zarb GA, Albrektsson T. Eds. Osseointegration in Clinical Dentistry. 1th Ed. Chicago: Quintessence Publishing Co., **1985**:11-76.
3. **Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark, P.I.** 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *International Journal of Oral Surgery*, **1981**;10(6):387-416.
4. **Beikler T, Flemmig TF.** Implants in the medically compromised patient. *Crit Rev Oral Biol Med*, **2003**;14(4):305-316.
5. **Rizzoli R.** Long-term strategy in the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*, **2007**;74(6):540-543.
6. **Keen R.** Osteoporosis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, **2007**;21(1):109-122.
7. **Owens G, Jackson R, Lewiecki EM.** An integrating approach: Bisphosphonate Management for the Treatment of Osteoporosis. *Am J Manag Care*, **2007**;13:290-308.
8. **Martinez H, Davarpanah M, Missika P, Celletti R, Lazzara R.** Optimal implant stabilization in low density bone. *Clin Oral Implants Res*, **2001**;12(5):423-432.
9. **Rackoff PJ, Sebba A.** Optimizing administration of bisphosphonates in women with postmenopausal osteoporosis. *Treat Endocrinol*, **2005**;4(4):245-251.
10. **Sambrook P, Cooper C.** Osteoporosis. *Lancet*, **2006**; 367: 2010-2018.
11. **Cummings SR, Melton LJ.** Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*, **2002**;359:1761-1767.
12. **Jergas M, Glüer C.** Assasment of fracture risk by bone density measurements. *Seminars in Nuclear Medicine*, **1997**;27(3):261-275.
13. **Von Wowern N.** General and oral aspects of osteoporosis: a review. *Clin Oral Invest*, **2001**;5:71-82.
14. **Arslan AH.** Postmenopozal osteoporozun mandibulaya etkilerinin dansitometrik açıdan incelenmesi ve osteoporozlu hastalarda implant uygulamaları. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, **2004**.
15. **Erdoğan F, Gür A.** Normal ve Osteoporotik Kemğin Biyomekaniği. In: Göksoy T. *Osteoporozda Tanı ve Tedavi*. 1. Baskı, İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, **2000**:33 – 43.
16. **Göksoy T.** Osteoporoz Tanımı ve Giriş. In: Göksoy T. *Osteoporozda Tanı ve Tedavi*. 1. Baskı, İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, **2000**:3-6.
17. **Department of Health and Human Services.** Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon-General. Rockville: US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, **2004**.

18. **WHO.** Prevention and management of osteoporosis. Report of WHO scientific group. World Health Organization Technical Reports Series. **2003**;921:1-3, 53-81.
19. **Erkan Ö.** Postmenapozal osteoporozlu kadınlarda egzersizin kemik mineral yoğunluğu ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.D. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, **2000**.
20. **Yılmaz C.** Osteoporozun Etiyopatogenezi. In: Koloğlu S. Osteoporoz. 1. Baskı, Ankara: Ajanstürk Gazetecilik ve matbaacılık, **1998**:23–46.
21. **Göksoy T.** Osteoporotik Kemiğin Görüntülenmesi ve Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri. In: Göksoy T. *Osteoporozda Tanı ve Tedavi*. 1. Baskı, İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, **2000**:269–283.
22. **Jeffcoat MK, Lewis CE, Reddy MS, Wang CY, Redford M.** Post-menopausal bone loss and its relationship to oral bone loss. *Periodontology*, **2000**;23:94–102.
23. **Erdoğan O, Shafer DM, Taxel P, Freilich MA.** A review of the association between osteoporosis and alveolar ridge augmentation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* **2007**;104(6):738.el-13.
24. **Lane NE.** Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol*, **2006**;194(21):3-11.
25. **Göksoy T.** Osteoporoz Tanısında Kemik Histomorfometri. In: Göksoy T. *Osteoporozda Tanı ve Tedavi*. 1. Baskı, İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, **2000**:301–306.
26. **Biberoğlu S.** Primer Osteoporoz Tiplerinin Klinik Özellikleri, Laboratuar Testleri ve Tanısal Yaklaşım, Erkeklerde Osteoporoz. In: **Koloğlu S.** Osteoporoz. 1. Baskı, Ankara: Ajanstürk Gazetecilik ve matbaacılık, **1998**:47–76.
27. **Allende-Vigo MZ.** The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *P R Health Sci J*, **2007**;26(2):91–95.
28. **Tüzün Ş.** Osteoporozun Tanısında Biyokimyasal Belirteçlerin Yeri. In: Göksoy T. *Osteoporozda Tanı ve Tedavi*. 1. Baskı, İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, **2000**:263–268.
29. **Mc Cormick RK.** Osteoporosis: integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. *Altern Med Rev*, **2007**;12(2):113–145.
30. **Kress BC, Mizrahi IA, Armour KW, Marcus R, Emkey RD, Santora AC 2nd.** Use of bone alkaline phosphatase to monitor alendronate therapy in individual postmenopausal osteoporotic women. *Clin Chem*, **1999**;45:1009–1017.
31. **Pacifici R.** Estrogen, cytokines and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, **1996**;11:1043–1051.
32. **Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J, Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation.** The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos int*, **2000**; (suppl 6):2–17.
33. **Allen MJ.** Biochemical markers of bone metabolism in animals: Uses and limitations. *Vet Clin Pathol*, **2003**;32:101-113.
34. **Risteli J, Elomaa I, Niemi S, Novamo A, Risteli L.** Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen: a new serum marker of bone collagen turnover. *Clin Chem*, **1993**;39:635–640.

35. **Halleen JM, Karp M, Viloma S, Laaksonen P, Hellman J, Käkönen SM, Stepan JJ, Holmes S, Väänänen H, Pettersson K.** Two-site immunoassays for osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase based on characterization of six monoclonal antibodies. *J Bone Miner Res*, **1999**;14:464–469.
36. **Swaminathan R.** Biochemical markers of bone turnover. *Osteoporoz Dünyasından*, **1999**;5:140–146.
37. **Rosen CJ, Tenenhouse A.** Biochemical markers of bone turnover. A look at laboratory tests that reflect bone status. *Postgraduate Medicine*, **1998**;104(4): 101-102, 107-110, 113-114.
38. **Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD.** Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, **1996**;11(3):337-349.
39. **Sevil F.** Tavşan Femur'unun Morfometrik ve Biyomekanik Özellikleri Üzerine Ovariectominin Etkisi. Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Aydın, **2006**.
40. **Wactavski Wende J, Grossi SG, Trevisan M, Genco RJ, Tezal M, Dunford RG, Ho AW, Hausmann E, Hreshchyshyn MM.** The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *J Periodontol*, **1996**;67:1076–1084.
41. **Heersche J, Bellows CG, Ishida Y.** The decrease in bone mass associated with aging and menopause. *J Prosthet Dent*, **1998**;79:14–16.
42. **Bord S, Ireland DC, Beavan SR, Compston JE.** The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL, and estrogen receptor expression in human osteoblasts. *Bone*, **2003**; 32: 136–141.
43. **Fuller K, Wong B, Choi Y, Chambers TJ.** TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption. *J Exp Med*, **1998**;188:997–1001.
44. **Hughes DE, Dai A, Tiff ee JC, Li HH, Mundy GR, Boyce BF.** Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF- β . *Nat Med*, **1996**; 2: 1131–1136.
45. **Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S.** A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med*, **1990**;323(13):878-883.
46. **Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ.** Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med*, **1993**; 328:460–464.
47. **Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.** Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, **2002**;288:321–333.
48. **Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR.** Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3 year randomized clinical trial. *JAMA*, **1999**;282:637–645.
49. **Akarırmak Ü, Özkul İ.** Osteoporoz Tedavisinde Paratiroid Hormon. *Osteoporoz Dünyasından*, **2002**;8: 42- 48.
50. **Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH.** Effect of parathyroid hormone

- (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, **2001**;344:1434-1441.
51. **Özdemir F, Esen E.** Stronsiyum ve osteoporoz. *Osteoporoz Dünyasından*, **2004**;10(2): 77–79
 52. **Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY.** The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, **2004**; 350: 459–468.
 53. **Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ.** Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*, **2005**;90(5):2816–2822.
 54. **Chesnut CH 3rd, Azria M, Silverman S, Engelhardt M, Olson M, Mindeholm L.** A randomised trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fracture study. *American Journal of Medicine*, **2000**; 109: 267–276.
 55. **Owens G, Jackson R, Lewiecki EM.** An integrated approach: Bisphosphonate Management for the Treatment of Osteoporosis. *Am J Manag Care*, **2007**;13:290-308.
 56. **Reszka AA, Rodan GA.** Mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep*, **2003**;1:45-52.
 57. **Tıraş B, Taşkıran Ç.** Postmenopozal Osteoporozda tedavi Modaliteleri. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* (Elektronik Dergi), **2005**; 2(5): 21–30.
 58. **Epstein S.** Update of Current Therapeutic Options for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Clin Ther*, **2006**;28:151-173.
 59. **Green JR.** Bisphosphonates: Preclinical Review. *The Oncologist*, **2004**;9(Supp 4), 3-13.
 60. **Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group.** Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*, **2004**;350: 1189-1199.
 61. **Guglielmi G, Diacinti D, van Kuijk C, Aparisi F, Krestan C, Adams JE, Link TM.** Vertebral morphometry: current methods and recent advances. *Eur Radiol*. 2008 Mar 20. (Baskıda)
 62. **Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M.** Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med*. **1994**;333:1437-1443.
 63. **Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoeslyni MS, Axelrod DW, Miller PD.** Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized control trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*, **1999**;282:1344-1352.
 64. **Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE).** Effects of oral ibandronate

administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, **2004**;19:1241-1249.

65. **Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR; Fracture Intervention Trial.** Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*, **2000**;85:4118-4124.
66. **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; HORIZON Pivotal Fracture Trial.** Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, **2007**;356:1809-1822.
67. **Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A, Barton I, Boonen S.** Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, **2004**;74:129-135.
68. **Li EC, Davis LE.** Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate. *Clin Ther*. **2003**;25(11):2669-2708.
69. **Reclast® (Full prescribing information)**
Erişim: (<http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/reclast.pdf>) 2007, Erişim Tarihi: 10.05.2008.
70. **Green JR.** Chemical and biological prerequisites for novel bisphosphonate molecules: Results of comparative preclinical studies. *Semin Oncol*, **2001**;28(Suppl 6):4-10.
71. **Benford HL, McGowan NW, Helfrich MH, Nuttall ME, Rogers MJ.** Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone*, **2001**;28:465-473.
72. **Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, Ebetino FH, Rogers MJ.** Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther*, **2001**;296:235-242.
73. **Evans CE, Braidman IP.** Effects of two novel bisphosphonates on bone cells, in vitro. *Bone Miner*, **1994**;26: 95-107.
74. **Aparicio A, Gardner A, Tu Y, Savage A, Berenson J, Lichtenstein A.** In vitro cytoreductive effects on multiple myeloma cells induced by bisphosphonates. *Leukemia*, **1998**;12:220-229.
75. **Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, Mignetto S, Ebetino FH, Colombel M.** Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res*, **2000**;60:2949-2954.
76. **Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR.** Novel antiangiogenic effects of bisphosphonate compound zoledronic acid. *J pharmacol Exp Ther*, **2002**; 302:1055-1061.
77. **Coxon FP, Helfrich MH, Van't Hof R, Sehti S, Ralston SH, Hamilton A, Rogers MJ.** Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function, and survival: Inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. *J Bone Miner Res*, **2000**;15:1467-1476.
78. **Reinholz GG, Getz B, Pederson L, Sanders ES, Subramaniam M, Ingle JN, Spelsberg TC.** Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res*, **2000**;60:6001-6007.

79. **Hornby SB, Evans GP, Hornby SL, Pataki A, Glatt M, Green JR.** Long-term zoledronic acid treatment increases bone structure and mechanical strength of long bones of ovariectomized adult rats. *Calcif Tissue Int*, **2003**;72:519–527.
80. **Binkley N, Kimmel D, Bruner J, Haffa A, Davidowitz B, Meng C, Schaffer V, Green J.** Zoledronate prevents the development of absolute osteopenia following ovariectomy in adult rhesus monkeys. *J Bone Miner Res*, **1998**;13:1775–1782.
81. **Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, Widmer A, Devogelaer JP, Kaufman JM, Jaeger P, Body JJ, Brandi ML, Broell J, Di Micco R, Genazzani AR, Felsenberg D, Happ J, Hooper MJ, Ittner J, Leeb G, Mallmin H, Murray T, Ortolani S, Rubinacci A, Saaf M, Samsioe G, Verbruggen L, Meunier PJ.** Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*, **2002**;28;346(9):653-661.
82. **Kanis JA.** Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*, **2002**;359: 1929–1936.
83. **Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W.** A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone*, **2007** May;40(5):1238-1243.
84. **McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, Zhou W, Adera M, Davis J.** Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone*, **2007** Jul;41(1):122-128.
85. **Devogelaer JP, Brown JP, Burckhardt P, Meunier PJ, Goemaere S, Lippuner K, Body JJ, Samsioe G, Felsenberg D, Fashola T, Sanna L, Ortmann CE, Trechsel U, Krasnow J, Eriksen EF, Garnero P.** Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, **2007** Sep;18(9):1211-1218.
86. **Şahin S.** Onkolojide Bifosfonat Kullanımının Renal Güvenilirliği-Bifosfonatlar Gerçekten Masum Mu? *Meme Sağlığı Dergisi*, **2007**;3(3):120-124.
87. **Diel IJ, Bergner R, Grötz KA.** Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol*, **2007**;5(10):475-482.
88. **Marx RE.** Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic [Letter]. *J Oral Maxillofac Surg*, **2003**;61:1115-1118.
89. **Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff S.** Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, **2004**;62:527-534.
90. **Woo S.B, Hellstein J.W, Kamlar J.R.** Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis *Ann Intern Med*, **2006**;144:753-761.
91. **Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V.** Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, **2005**;63:1567-1575.
92. **Capsoni F, Longhi M, Weinstein R.** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: the rheumatologist's role. *Arthritis Res Ther*, **2006**;8(5):219-224.
93. **Abu-Id HM, H Warnke P, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, Aj Russo P, Kreusch T.** “Bis-phossy jaws”: High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw *J Craniomaxillofac Surg*, **2008**;36:95-103.

94. **Groetz KA, Al-Nawas B.** Persisting alveolar sockets-a radiologic symptom of BP-ONJ? [Letter]. *J Oral Maxillofac Surg*, **2006**;64:1571-1572.
95. **Milillo P, Garribba AP, Favia G, Ettorre GC.** Jaw osteonecrosis in patients treated with bisphosphonates: MDCT evaluation. *Radiol Med (Torino)*, **2007**;112(4):603-611.
96. **NaseJB, SuzukiJB.** Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *JADA*, **2006**;137: 1115-1119.
97. **Durie BG, Katz M, Crowley J.** Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*, **2005**;353(1):99-102.
98. **Purcell PM, Boyd IW.** Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust*, **2005**;182:417-418.
99. **Carter G, Goss AN, Doecke C.** Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust*, **2005**;182:413-415.
100. **Yeo AC, Lye KW, Poon CY.** Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Singapore Dent J*, **2005**;27:36-40.
101. **Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.** American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, **2007**;65(3):369-376
102. **Bamias A, Kastiritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA.** Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*, **2005**;23:8580-8587.
103. **Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ.** Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*, **2007**;65(7):1328-31.
104. **Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E; American Society for Bone and Mineral Research.** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*, **2007**;22(10):1479-1491.
105. **Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ, Mesenbrink P, Reid IR, Leung PC, Casas N, Recknor CP, Hua Y, Delmas PD, Eriksen EF; Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial Research Group.** Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J Am Dent Assoc*, **2008**;139(1):32-40.
106. **Sawatari Y, Marx RE.** Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. **2007**;19(4):487-498.
107. **Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ.** Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, **2007**;65:2397-2410.

108. **Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, Piantadosi CA.** Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg*, 2007;65(7):1321-1327.
109. **Adornato MC, Morcos I, Rozanski J.** The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc*, 2007;138(7), 971-977.
110. **Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, Rocca JP, Nammour S.** Nd:YAG Laser Biostimulation in the Treatment of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Clinical Experience in 28 Cases. *Photomed Laser Surg*, 2008;26(1):37-46.
111. **Petrucchi MT, Gallucci C, Agrillo A, Mustazza MC, Foà R.** Role of ozone therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Haematologica*, 2007;92(9):1289-1290.
112. **Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G.** Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *Craniofac Surg*, 2007;18(5):1071-1075.
113. **Scully C, Madrid C, Bagan J.** Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. *Implant Dent*, 2006;15(3):212–218.
114. **Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A.** Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol*, 2007;78(9):1664-1669.
115. **Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA.** Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008;66(2):223-230.
116. **Linder L, Obrant K, Boivin G.** Osseointegration of metallic implants. II. Transmission electron microscopy in the rabbit. *Acta orthopædica Scandinavica*, 1989;60,135–139.
117. **Hayashi K, Uenoyama N, Matsuguchi S, Nagakawa S, Sugioka Y.** The affinity of bone to hydroxyapatite and alumina in experimentally induced osteoporosis. *The Journal of Arthroplasty*, 1989;4:257–262.
118. **Fini M, Nicoli Aldini N, Gandolfi MG, Mattioli Belmonte M, Giavaresi G Zucchini C, De Benedittis A, Amati S, Ravaglioli A, Krayewski A, Rocca M, Guzzardella GA, Biagini G, Giardino R.** Biomaterials for orthopedic surgery in osteoporotic bone: a comparative study in osteoporotic rats. *The International Journal of Artificial Organs*, 1997; 20, 291–297.
119. **Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, Corsari V, Giardino R, Nicolini A, Carpi A.** Osteoporosis and biomaterial osteointegration. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2004;58, 487–493.
120. **Pan J, Shirota T, Ohno K, Michi K.** Effect of ovariectomy on bone remodeling adjacent to hydroxyapatite-coated implants in the tibia of mature rats. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2000;58, 877–882.
121. **Rocca M, Fini M, Giavaresi G, Nicoli Aldini N, Giardino R.** Tibial implants: biomechanical and histomorphometric studies on stainless steel and titanium screws hydroxyapatite-coated and uncoated in long-term ovariectomized sheep. *The International Journal of Artificial Organs*, 2001;24, 649–654.

122. **Nicoli Aldini N, Fini M, Giavaresi G, Giardino R, Greggi T, Parigini P.** Pedicular fixation in the osteoporotic spine: A pilot in vivo study on long-term ovariectomized sheep. *Journal of Orthopaedic Related Research*, **2002**;20, 1217–1224.
123. **Duarte PM, Cesar Neto JB, Goncalves PF, Sallum EA, Nociti FH.** Estrogen deficiency affects bone healing around titanium implants: a histometric study in rats. *Implant Dentistry*, **2003**;12, 340–346.
124. **Qi MC, Zhou XQ, Hu J, Du ZJ, Yang JH, Liu M, Li XM.** Estrogen replacement therapy promotes bone healing around dental implants in osteoporotic rats. *Int Journal of Oral Maxillofac Surg*, **2004**;33, 279–285.
125. **Futami T, Fujii N, Ohnishi H, Taguchi N, Kusakari H, Ohshima H, Maeda T.** Tissue response to titanium implants in the rat maxilla: ultrastructural and histochemical observations of the bonetitanium interface. *Journal of Periodontology*, **2000**;71, 287–298.
126. **Listgarten MA.** Soft and hard tissue response to endosseous dental implants. *Anatomical Record*, **1996**;245, 410–425.
127. **Nanci A, Wuest JD, Peru L, Brunet P, Sharma V, Zalzal S, McKee MD.** Chemical modification of titanium surfaces for covalent attachment of biological molecules. *The Journal of Biomedical Material Research*, **1998**;40, 324–335.
128. **Linder, L.** High-resolution microscopy of the implant-tissue interface. *Acta Orthopædica Scandinavica*, **1985**;56, 269–272.
129. **Shen, X., Roberts, E., Peel, S.A.F., Davies, J.E.,** Organic extracellular matrix components at the bone cell/substratum interface. *Cells Materials* **1993**;3, 257–272.
130. **Butler WT, Ritchie H.** The nature and functional significance of dentin extracellular matrix proteins. *The International Journal of Developmental Biology*, **1995**;39, 169–179.
131. **Murai K, Takeshita F, Ayukawa Y, Kiyoshima T, Suetsugu T, Tanaka T.** Light and electron microscopic studies of bonetitanium interface in the tibiae of young and mature rats. *The Journal of Biomedical Material Research*, **1996**;30, 523–533.
132. **Rosengren A, Johanson BR, Danielsen N, Thomsen P, Ericson LE.** Immunohistochemical studies on the distribution of albumin, fibrinogen, fibronectin, IgG and collagen around PTFE and titanium implants. *Biomaterials*, **1996**;17, 1779–1786.
133. **Franchi M, Orsini E, Trire` A, Quaranta M, Martini D, Giuliani Piccari G, Ruggeri A, Ottani V.** Osteogenesis and morphology of the peri-implant bone facing dental implants. *The Scientific World Journal*, **2004**;4, 1083–1095.
134. **Probst A, Spiegel HU.** Cellular mechanisms of bone repair. *Journal of Investigative Surgery*, **1997**;10, 77–86.
135. **Chappard D, Aguado E, Hure´ G, Grizon F, Basle MF.** The early remodeling phases around titanium implants: a histomorphometric assessment of bone quality in a 3- and 6-month study in sheep. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, **1999**;14, 189–196.
136. **Pilliar RM, Lee JM, Maniopoulos C.** Observations on the effect of movement on bone ingrowth into porous surfaced implants. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **1986**;208:108–113.
137. **Martinez H, Davarpanah M, Missika P, Celletti R, Lazzara R.** Optimal implant stabilization in low density bone. *Clin Oral Implants Res*, **2001**;12(5):423–432.

138. **Zarb G, Lekholm U, Albrektsson T, Tenenbaum H.** Aging, Osteoporosis and dental implants. Quintessence Publishing Co. Inc, **2002**.
139. **Marie PJ, Sabbagh A, de Vernejoul MC, Lomri A.** Osteocalcin and deoxyribonucleic acid synthesis in vitro and histomorphometric indices of bone formation in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol*, **1989**;69:272–279.
140. **D'Ippolito G, Schiller PC, Ricordi C, Roos BA, Howard GA.** Agerelated osteogenic potential of mesenchymal stromal stem cells from human vertebral bone marrow. *J Bone Miner Res*, **1999**;14(7):1115–1122.
141. **Wong MM, Rao LG, Ly H, Hamilton L, Ish-Shalom S, Sturtridge W, Tong J, McBroom R, Josse RG, Murray TM.** In vitro study of osteoblastic cells from patients with idiopathic osteoporosis and comparison with cells from nonosteoporotic controls. *Osteoporos Int*, **1994**;4:21–31.
142. **McKane WR, Khosla S, Peterson JM, Egan K, Riggs BL.** Circulating level of cytokines that modulate bone resorption: effects of age and menopause in women. *J Bone Min Res*, **1994**;9(8):1313–1318.
143. **Jilka RL.** Cytokines, bone remodelling, and estrogen deficiency. A 1998 update. *Bone*, **1998**;23(2):75–81.
144. **Lomri A, Marie PJ.** Bone cell responsiveness to TGF-beta 1, parathyroid hormone, and prostaglandin E2 in normal and osteoporotic women. *J Bone Miner Res*, **1990**;5(11):1149–1155.
145. **Yang J, Farnell D, Devlin H, Horner K, Graham J.** The effect of ovariectomy on mandibular cortical thickness in the rat. *J Dent*, **2005**;33(2):123-129.
146. **Cao T, Shirota T, Yamazaki M, Ohno K, Michi KI.** Bone mineral density in mandibles of ovariectomized rabbits. *Clin Oral Implants Res*, **2001**;12(6):604-648.
147. **Kuroda S, Mukohyama H, Kondo H, Aoki K, Ohya K, Ohyama T, et al.** Bone mineral density of the mandible in ovariectomized rats: analyses using dual energy X-ray absorptiometry and peripheral quantitative computed tomography. *Oral Dis*, **2003**;9(1):24-28.
148. **Jiang G, Matsumoto H, Fujii A.** Mandible bone loss in osteoporosis rats. *J Bone Miner Metab*, **2003**;21(6):388-395.
149. **Tanaka M, Toyooka E, Kohno S, Ozawa H, Ejiri S.** Long-term changes in trabecular structure of aged rat alveolar bone after ovariectomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **2003**;95(4):495-502.
150. **Jonasson G, Bankvall G, Kiliaridis S.** Estimation of skeletal bone mineral density by means of the trabecular pattern of the alveolar bone, its interdental thickness, and the bone mass of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **2001**;92(3):346-352.
151. **Jahangiri L, Kim A, Nishimura I.** Effect of ovariectomy on the local residual ridge remodeling. *J Prosthet Dent*, **1997**;77(4): 435-443.
152. **Shimizu M, Furuya R, Kawawa T, Sasaki T.** Bone wound healing after maxillary molar extraction in ovariectomized aged rats: Quantitative backscattered electron image analysis. *Anat. Rec*, **2000**;259:76-85.

153. **Tanaka S, Shimizu M, Debari K, Furuya R, Kawawa T, Sasaki T.** Acute effects of ovariectomy on wound healing of alveolar bone after maxillary molar extraction in aged rats. *Anat. Rec*, **2001**;262:203-212.
154. **von Wowern N, Kollerup G.** Symptomatic osteoporosis: a risk factor for residual ridge reduction of the jaws. *J Prosthet Dent*, **1992**;67(5):656-660.
155. **Egermann M, Goldhahn J, Schneider E.** Animal models for fracture treatment in osteoporosis. *Osteoporos Int*, **2005**;16(Suppl 2): 129-138.
156. **Jee WSS, Yao W.** Overview: animal models of osteopenia and osteoporosis. *J Musculoskel Neuron Interact*, **2001**; 1(3):193-207.
157. **Kimmel DB.** Animal models osteoporosis research. In: Bilezikian JP, Risz LG, Rodan GA. Principles of bone biology. 2th ed. Academic Pres. San Diego, 1635-1655, **2002**.
158. **Arslan H, Ketani A, Gezici A, Kapukaya A, Necmioğlu S, Kesemenli C, Subaşı M.** The effects of osteoporosis on distraction osteogenesis an experimental study in an ovariectomized rabbit model. *Acta Orthop Belg*, **2003**;69(1):67-73.
159. **Mori H, Manabe M, Kurachi Y, Nagumo M.** Osseointegration of dental implants in rabbit bone with low mineral density. *J Oral Maxillofac Surg*, **1997**;55(4):351-361.
160. **Castaneda S, Largo R, Calco E, Rodriguez-Salvanes F, Marcos M, Diaz-Curiel ME, Herrer-Beaumont G.** Bone mineral measurements of subchondral and trabecular bone in healthy and osteoporotic rabbits. *Skeletal Radiol*, **2006**;35(1):34-41.
161. **Fujimoto T, Niimi A, Sawai T, Ueda M.** Effects of steroid-induced osteoporosis on osseointegration of titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **1998**;13(2):183-189.
162. **Nasu M, Amano Y, Kurita A, Yosue T.** Osseointegration in implant-embedded mandible in rats fed calcium-deficient diet: a radiological study. *Oral Dis*, **1998**;4(2):84-89.
163. **Lugero GG, de Falco Caparbo V, Guzzo ML, König B Jr, Jorgetti V.** Histomorphometric evaluation of titanium implants in osteoporotic rabbits. *Implant Dent*, **2000**;9(4):303-309.
164. **Ozawa S, Ogawa T, Iida K, Sukotjo C, Hasegawa H, Nishimura RD, Nishimura I.** Ovariectomy hinders the early stage of bone-implant integration: histomorphometric, biomechanical, and molecular analyses. *Bone*, **2002**;30(1):137-143.
165. **Duarte PM, Goncalves PF, Casati MZ, Sallum EA, Nociti FH Jr.** Age-related and surgically induced estrogen deficiencies may differently affect bone around titanium implants in rats. *J Periodontol*, **2005**;76(9):1496-1501.
166. **Becker W, Hujoel PP, Becker BE, Willingham H.** Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study. *J Periodontol*, **2000**;71(4):625-631.
167. **Van Steenberghe D, Jacobs R, Desnyder M, Maffei G, Quirynen M.** The relative impact of local and endogenous patient-related factors on implant failure up to the abutment stage. *Clin Oral Implants Res*, **2002**;13(6):617-622.
168. **August M, Chung K, Chang Y, Glowacki J.** Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. *J Oral Maxillofac Surg*, **2001**;59(11):1285-1289.
169. **Friberg B, Ekestubbe A, Mellstrom D, Sennerby L.** Branemark implants and osteoporosis: a clinical exploratory study. *Clin Implant Dent Relat Res*, **2001**;3(1):50-56.

170. **Dao TT, Anderson JD, Zarb GA.** Is osteoporosis a risk factor for osseointegration of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **1993**;8(2):137-144.
171. **Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL.** Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **2005**;20(4):569-577.
172. **Friberg B.** Treatment with dental implants in patients with severe osteoporosis: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*, **1994**;14(4):348-353.
173. **Fujimoto T, Niimi A, Nakai H, Ueda M.** Osseointegrated implants in a patient with osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **1996**;11(4):539-542.
174. **Eder A, Watzek G.** Treatment of a patient with severe osteoporosis and chronic polyarthritis with fixed implant-supported prosthesis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **1999**;14(4):587-590.
175. **Degidi M, Piattelli A.** Immediately loaded bar-connected implants with an anodized surface inserted in the anterior mandible in a patient treated with diphosphonates for osteoporosis: a case report with a 12-month follow-up. *Clin Implant Dent Relat Res*, **2003**;5(4):269-272.
176. **Borsari V, Fini M, Giavaresi G, Rimondini L, Consolo U, Chiusoli L, Salito A, Volpert A, Chiesa R, Giardino R.** Osteointegration of titanium and hydroxyapatite rough surfaces in healthy and compromised cortical and trabecular bone: in vivo comparative study on young, aged, and estrogen-deficient sheep. *J Orthop Res*, **2007**;25(9):1250-1260.
177. **Jung YC, Han CH, Lee IS, Kim HE.** Effects of ion beam-assisted deposition of hydroxyapatite on the osseointegration of endosseous implants in rabbit tibiae. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **2001**;16(6):809-818.
178. **Akca K, Sarac E, Baysal U, Fanuscu M, Chang TL, Cehreli M.** Micro-morphologic changes around biophysically-stimulated titanium implants in ovariectomized rats. *Head Face Med*, **2007**;3:28.
179. **Tresguerres IF, Clemente C, Donado M, Gómez-Pellico L, Blanco L, Alobera MA, Tresguerres JA.** Local administration of growth hormone enhances periimplant bone reaction in an osteoporotic rabbit model. *Clin Oral Implants Res*. **2002**;13(6):631-636.
180. **Sachse A, Wagner A, Keller M, Wagner O, Wetzel WD, Layher F, Venbrocks RA, Hortschansky P, Pietraszczyk M, Wiederanders B, Hempel HJ, Bossert J, Horn J, Schmuck K, Mollenhauer J.** Osteointegration of hydroxyapatite-titanium implants coated with nonglycosylated recombinant human bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) in aged sheep. *Bone*, **2005**;37(5):699-710.
181. **Hayashi K, Fotovati A, Ali SA, Oda K, Oida H, Naito M.** Prostaglandin EP4 receptor agonist augments fixation of hydroxyapatite-coated implants in a rat model of osteoporosis. *Bone Joint Surg Br*, **2005**;87(8):1150-1156.
182. **Duarte PM, de Vasconcelos Gurgel BC, Sallum AW, Filho GR, Sallum EA, Nociti FH Jr.** Alendronate therapy may be effective in the prevention of bone loss around titanium implants inserted in estrogen-deficient rats. *J Periodontol*, **2005**;76(1):107-114.
183. **Giro G, Sakakura CE, Gonçalves D, Pereira RM, Marcantonio E Jr, Orrico SR.** Effect of 17beta-estradiol and alendronate on the removal torque of osseointegrated titanium implants in ovariectomized rats. *J Periodontol*, **2007**;78(7):1316-1321.
184. **Nociti FH Jr, Sallum AW, Sallum EA, Duarte PM.** Effect of estrogen replacement and calcitonin therapies on bone around titanium implants placed in ovariectomized rats: a histometric study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **2002**;17(6):786-792.

185. **Shirotu T, Tashiro M, Ohno K, Yamaguchi A.** Effect of intermittent parathyroid hormone (1-34) treatment on the bone response after placement of titanium implants into the tibia of ovariectomized rats. *J Oral Maxillofac Surg*, **2003**;61(4):471-480.
186. **Gabet Y, Müller R, Levy J, Dimarchi R, Chorev M, Bab I, Kohavi D.** Parathyroid hormone 1-34 enhances titanium implant anchorage in low-density trabecular bone: a correlative micro-computed tomographic and biomechanical analysis. *Bone*, **2006** ;39(2):276-282.
187. **Narai S, Nagahata S.** Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **2003** ;18(2):218-223.
188. **Kurth AH, Eberhardt C, Müller S, Steinacker M, Schwarz M, Bauss F.** The bisphosphonate ibandronate improves implant integration in osteopenic ovariectomized rats. *Bone*, **2005** ;37(2):204-210.
189. **Peter B, Gauthier O, Laïb S, Bujoli B, Guicheux J, Janvier P, van Lenthe GH, Müller R, Zambelli PY, Boulter JM, Pioletti DP.** Local delivery of bisphosphonate from coated orthopedic implants increases implants mechanical stability in osteoporotic rats. *J Biomed Mater Res A*, **2006**;76(1):133-43.
190. **Kürkçü M, Benlidayı ME.** Biyomateryal İçeren Sert Dokulardan Histolojik Kesit Hazırlanmasına İlişkin Yöntem. *Türk Oral Maksillofas Cer Derg.* **2008** (Baskıda)
191. **Donath K, Breuner G.** A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. *J Oral Pathol*, **1982**;11:318-326.
192. **Pearce AI, Richards RG, Milz S, Schneider E, Pearce SG.** Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur Cell Mater*, **2007** ;13:1-10.
193. **Balatsouka D, Gotfredsen K, Lindh CH, Berglundh T.** The impact of nicotine on osseointegration. An experimental study in the femur and tibia of rabbits. *Clin Oral Implants Res*, **2005**;16(4):389-95.
194. **Suh JY, Jeung OC, Choi BJ, Park JW.** Effects of a novel calcium titanate coating on the osseointegration of blasted endosseous implants in rabbit tibiae. *Clin Oral Implants Res*, **2007**;18(3):362-9.
195. **Park YS, Yi KY, Lee IS, Jung YC.** Correlation between microtomography and histomorphometry for assessment of implant osseointegration. *Clin Oral Implants Res*, **2005**;16(2):156-60.
196. **O'Sullivan D, Sennerby L, Meredith N.** Influence of implant taper on the primary and secondary stability of osseointegrated titanium implants. *Clin Oral Implants Res*, **2004**;15(4):474-80.
197. **Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR.** Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res*, **1987**;2:595-610.
198. **Kürkçü M, Oz IA, Benlidayı ME.** Effects of vitamin K(1) on fluoride-induced bone changes in growing rats: a histomorphometric and radiodensitometric study. *Arch Oral Biol*, **2005**;50(10):889-95.
199. **Cosman F, Herrington B, Himmelstein S, Lindsay R.** Radiographic absorptiometry: a simple method for determination of bone mass. *Osteoporos Int*, **1991**;2:34-38.

200. **Grampp S, Genant HK, Mathur A.** Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res*, **1997**;12:697-711.
201. **Gulam M, Thornton MM, Hodsmen AB, Holdsworth DW.** Bone mineral measurement of phalanges: comparison of radiographic absorptiometry and area dual X-ray absorptiometry. *Radiology*, **2000**;216:586-591.
202. **Meredith N, Shagaldi F, Alleyne D, Sennerby L, Cawley P.** The application of resonance frequency measurements to study the implant stability of titanium implants during healing of the rabbit tibiae. *Clin Oral Implants Res*, **1997**;8:234-243.
203. **Rasmusson L, Meredith N, Sennerby L.** Measurements of stability changes of titanium implants with exposed threads subjected to barrier membrane induced bone augmentation. An experimental study in the rabbit tibia. *Clin Oral Implants Res*, **1997**;8(4):316-322.
204. **Huang HM, Chiu CL, Yeh CY, Lin CT, Lin LH, Lee SY.** Early detection of implant healing process using resonance frequency analysis. *Clin Oral Implants Res*, **2003**;14(4):437-443.
205. **Sul YT, Johansson CB, Jeong Y, Wennerberg A, Albrektsson T.** Resonance frequency and removal torque analysis of implants with turned and anodized surface oxides. *Clin Oral Implants Res*, **2002**;13(3):252-259.
206. **Favero LG, Pisoni A, Paganelli C.** Removal torque of osseointegrated mini-implants: an *in vivo* evaluation. *European Journal of Orthodontics* **2007**;29: 443-448
207. **Cho S-A, Jung S-K.** A removal torque of the laser-treated titanium implants in rabbit tibia. *Biomaterials*, **2003**;24:4859-4863.
208. **O'Sullivan D, Sennerby L, Meredith N.** Influence of implant taper on the primary and secondary stability of osseointegrated titanium implants. *Clin Oral Implants Res*, **2004**;15(4):474-480.
209. **Im GI, Qureshi SA, Kenney J, Rubash HE, Shanbhag AS.** Osteoblast proliferation and maturation by bisphosphonates. *Biomaterials*, **2004**;25(18):4105-4115.
210. **Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosch KH, Blaschke S, Gründker C, Hofbauer LC.** Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*, **2002**;291(3):680-686
211. **Fromigué O, Body JJ.** Bisphosphonates influence the proliferation and the maturation of normal human osteoblasts. *J Endocrinol Invest*, **2002**;25(6):539-546.
212. **Reinholz GG, Getz B, Pederson L, Sanders ES, Subramaniam M, Ingle JN, Spelsberg TC.** Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res*, **2000**;60(21):6001-6007.
213. **Välimäki VV, Moritz N, Yrjans JJ, Vuorio E, Aro HT.** Effect of zoledronic acid on incorporation of a bioceramic bone graft substitute. *Bone*, **2006**;38(3):432-443.
214. **Tägil M, Aspenberg P, Astrand J.** Systemic zoledronate precoating of a bone graft reduces bone resorption during remodeling. *Acta Orthop*, **2006**;77(1):23-26.
215. **Pampu AA, Dolanmaz D, Tüz HH, Karabacakoglu A.** Experimental evaluation of the effects of zoledronic acid on regenerate bone formation and osteoporosis in mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg*, **2006**;64(8):1232-1236.

216. **Tokugawa Y, Shiota T, Ohno K, Yamaguchi A.** Effects of bisphosphonate on bone reaction after placement of titanium implants in tibiae of ovariectomized rats. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **2003** ;18(1):66-74.

ÖZGEÇMİŞ

07.10.1979' da Antalya'da doğdu. İlköğrenimini 1990'da Namık Kemal İlkokulu'nda, ortaöğrenimini 1997'de Antalya Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2002'de Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden mezun oldu. Mezuniyetinden sonra bir süre özel bir klinikte çalıştıktan sonra, 2003 Şubat ayında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Cerrahisi Doktora Programına başladı. Ekim 2005'de Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi kadrosuna atandı. Diş Hekimliği Fakültesi'nde görevli olduğu dönemde akademik ve klinik çalışmalarını yürüttü.