

HANDE SARICAN VAYCAN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2020



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**SİSTEMİK KULLANILAN ZOLEDRONİK ASİTİN VAR
OLAN DENEYSEL PERİODONTİTİS ÜZERİNE
ETKİSİNİN HİSTOMORFOMETRİK OLARAK
İNCELENMESİ**

HANDE SARICAN VAYCAN

**DANIŞMAN
PROFESÖR DOKTOR KORKUD DEMİREL**

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2020

TEZ ONAYI

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Periodontoloji Programında Doktora öğrencisi Hande SARICAN VAYCAN tarafından Prof. Dr. Korkud DEMİREL'in danışmanlığında hazırlanan Sistemik Kullanılan Zoledronik Asitin Var Olan Deneysel Periodontitis Üzerine Etkisinin Histomorfometrik Olarak İncelenmesi." başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 20/01/2020 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Serdar ÇİNTAN,
İstanbul Üniversitesi- Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı

Jüri-Danışman

Prof. Dr. Korkud DEMİREL
İstanbul Üniversitesi- Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı

Jüri

Doç. Dr. Vakur OLGAC
İstanbul Üniversitesi- Tıp Fakültesi- Klinik
Onkoloji Anabilim Dalı

Jüri

Dr. Öğr. Üyesi Cenker Zeki
KOYUNCUOĞLU
Aydın Üniversitesi- Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı

Jüri

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YILMAZ
Biruni Üniversitesi- Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı

BEYAN

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

HANDE SARICAN VAYCAN



İTHAF

Annem ve Babam' a ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca bana emek veren, her zaman doğru yolu gösteren, tüm öğretmenlerime,

Doktora eğitimim süresince, iyi bir hekim olmanın mesleki yetkinlik ve erdemli bir insan olmaktan geçtiğini bana her gün yaşayarak öğreten, çok sevgili ve saygıdeğer yol göstericim aynı zamanda tez danışmanım Prof. Dr. Korkud DEMİREL'e,

Tez çalışmamda tecrübelerini ve bilgilerini benimle paylaşan Doç. Dr. Vakur OLGAC'a ve ikinci tez danışmanım Dr. Alpdoğan KANTARCI'ya,

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine, asistanlarına ve tüm çalışanlarına,

Doktora sayesinde tanıma şansını bulduğum klinik ve hayat tecrübelerini benimle paylaşan abim Doç. Dr. A. Burak ÇANKAYA'ya,

Çalışma ekibimiz ve çok kıymetli arkadaşlarım Doç. Dr. Duygu YAMAN, Uzm. Dt. Liubov KARAGÜLLE, Dt. Elif GÜNEYSU, Dt. Toyly HOJAGELDIYEW, Dt. Arash TIZRO, Dt. Arzu MORÇİÇEK ve Dt. Fatih ÇAPAN'a,

Çapa'nın bana en güzel katkılarından olan çok değerli arkadaşlarım Dr. Dt. Melis SOYTÜRK YURTBİLİR, Dt. Başak YILMAZ FEYİZOĞLU, Dt. Merve BİÇER, Dt. Yasemin ERSOY'a,

Zorlu diş hekimliği ve doktora eğitimimizi her an birbirimizi yüreklendirerek birlikte tamamladığımız değerli arkadaşlarım Dr. Dt. Şebnem YILBAŞ AKÇAKAYA ve Dt. Lebriz YALÇIN'a,

Hayatımdaki en büyük şansım Nezahat ve Rıdvan SARICAN'a

Destegini her zaman yanımda hissettiğim en değerlim ablam Nihan ve abim Sinan HOŞRİK'e,

Birlikte büyüdüğümüz ve birlikte yürüdüğümüz bu süreçte varlığı ile bana güç veren çok sevgili eşim Suat VAYCAN'a teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 29513



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	iii
BEYAN.....	iv
İTHAF.....	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xiv
ÖZET	xvi
ABSTRACT	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Periodontitis ve Periodontitisin Patogenezi	2
2.2. Bifosfonatlar	5
2.2.1. Bifosfonatların Tarihçesi	5
2.2.2. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı.....	7
2.2.3. Bifosfonat Türleri.....	8
2.2.3.1. Nitrojen içermeyenler.....	8
2.2.3.2. Nitrojen içerenler	9
2.2.4. Bifosfonatların Etki Mekanizması	10
2.2.5. Bifosfonatların Farmakokinetik Özellikleri	13
2.2.6. Bifosfonat Endikasyonları	14
2.2.7. Bifosfonat Kontraendikasyonları	15
2.2.8. Bifosfonat Klinik Kullanımları	16
2.2.9. Bifosfonatların Yan Etkileri.....	17
2.2.9.1. Atrial Fibrilasyon	17
2.2.9.2. Kemik Yapım-Yıkımının Aşırı Baskılanması.....	17
2.2.9.3. Hipokalsemi	18
2.2.9.4. Akut İnflamatuvar Yanıt	18
2.2.9.5. Diğer Yan Etkileri	18
2.2.9.6. İlaç Kullanımına Bağlı Kemiklerin Osteonekrozu.....	19

2.2.9.6.1. Osteonekrozun Patogenezine Yönelik Teoriler	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. GEREÇ	27
3.2. YÖNTEM	28
3.2.1. Deney hayvanları ve grupları.....	28
3.2.2. Bilgisayarlı Mikro Tomografi (BMT) ile Sıçan Çene Taraması ve Analizi	32
3.2.3. Histoloji.....	37
3.2.4. İstatistiksel Analiz.....	38
4. BULGULAR.....	40
4.1. Bilgisayarlı Mikro Tomografi Bulguları.....	40
4.1.1. Gruplar Arası Meziyobukkal Ölçüm Alanındaki Karşılaştırma	41
4.1.2. Meziyopalatinal Ölçüm Alanında Gruplar Arası Karşılaştırma	44
4.1.3. Septum-Alveol Kemik Arası Mesafe İçin Gruplar Arası Karşılaştırma	46
4.1.4. Kökler Arası Mesafe İçin Gruplar Arası Karşılaştırma	47
4.1.5. Distobukkal İçin Gruplar Arası Karşılaştırma	49
4.1.6. Distopalatinal Ölçüm Alanında Gruplar Arası Karşılaştırma	51
4.1.7. Septum-Alveol Kemiği Arası Mesafe 2 İçin Gruplar Arası Karşılaştırma	52
4.1.8. Kökler Arası Mesafe 2 İçin Gruplar Arası Karşılaştırma	54
4.1.9. Kemik Mineral Yoğunluğu İçin Gruplar Arası Karşılaştırma	55
4.1.10. Kemik Hacmi İçin Gruplar Arası Karşılaştırma	56
4.2. Histolojik Bulgular	58
4.2.1. İltihap Açısından Değerlendirme Bulguları.....	65
4.2.2. Nekroz Açısından Değerlendirme Bulguları.....	66
4.2.3. Epitel Proliferasyonu Açısından Bulgular	67
4.2.4. Periodontal Aralık Meziyal (M) Ve Periodontal Aralık Distal (D) Açısından Bulgular	69
5. TARTIŞMA.....	72
SONUÇLAR.....	81
KAYNAKLAR	82
HAM VERİLER	97
FORMLAR	99
ETİK KURUL KARARI	100
PATENT HAKKI İZNİ	101

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	102
ÖZGEÇMİŞ	103



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Bifosfonat Türleri.....	10
Tablo 2-2: Bifosfonat Türleri ve Kullanım Yöntemleri.....	17
Tablo 3-1: Deney sürecinde takip edilen akış, çizelgede gösterilmiştir.	29
Tablo 3-2: Değerlendirmeye alınacak gruplar gösterilmiştir.....	32
Tablo 3-3: Histolojik değerlendirmede esas alınan değerler	38
Tablo 4-1: BMT Meziyobukkal ölçüm değerleri.....	42
Tablo 4-2: BMT Meziyobukkal ölçüm değerleri çoklu karşılaştırılması	43
Tablo 4-3: BMT Meziyopalatinal ölçüm değerleri.....	44
Tablo 4-4: BMT Meziyopalatinal ölçüm değerleri çoklu karşılaştırılması	44
Tablo 4-5: BMT Septum- Alveol kemiği ölçüm değerleri	46
Tablo 4-6: BMT Kökler arası ölçüm değerleri	47
Tablo 4-7: BMT Kökler arası ölçüm değerleri çoklu karşılaştırılması.....	48
Tablo 4-8: BMT Distobukkal ölçüm değerleri	50
Tablo 4-9: BMT ölçüm değerleri- Distopalatinal	51
Tablo 4-10: BMT ölçümleri- Septum- Alveol kemik arası	53
Tablo 4-11: BMT ölçüm değerleri- Kökler arası.....	54
Tablo 4-12: BMT ölçümleri- Kemik Mineral Yoğunluğu.....	55
Tablo 4-13: Kemik mineral yoğunluğu için gruplar arası karşılaştırma.....	56
Tablo 4-14: BMT Ölçümleri- Kemik Hacmi.....	57
Tablo 4-15: Kayıp kemik hacmi açısından çoklu grup karşılaştırılması	58
Tablo 4-16: Histolojik bulgular- İltihap.....	65
Tablo 4-17. Histolojik bulgular- Nekroz	66
Tablo 4-18: Histolojik Bulgular- Epitel proliferasyonu	67
Tablo 4-19: Histolojik Bulgular: Periodontal aralık	69
Tablo 4-20: Periodontal aralık gruplar arası karşılaştırma	69

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Pirofosfatın genel yapısı, bifosfonatlar ve fonksiyonel alanları ile karşılaştırılmıştır.	8
Şekil 2-2: Osteoklast oluşumu ve fonksiyonu için prenatal edilmiş proteinler gereklidir.	12
Şekil 2-3: Bifosfonatların osteoklast kaynaklı kemik rezorpsiyonunu inhibe edebildiği yollar.	13
Şekil 2-4: Potansiyel osteonekroz teorilerinin birbirleri ile ilişkisi	26
Şekil 3-1: 5.0 ipek dikiş sol üst çene ikinci molar dişin mezial ve distalinden geçirilerek dişi çevreleyecek şekilde konumlandırılmıştır.	29
Şekil 3-2: 5.0 İpek dikiş sol üst çene 2. Molar dişin etrafında düğümlenerek mikrobiyal dental plak için tutucu alan oluşturmuştur.	30
Şekil 3-3: Sakrifikasyon sonrası üst çenenin görünümü.....	30
Şekil 3-4: Üst çene periodontal yıkım ve periodontal sağlık olarak ikiye ayrıldıktan sonra BMT işlemi sırasında hareket etmemesi için gazlı bezlerle sabitlenerek formaldehit çözeltisine konmuştur.	31
Şekil 3-5: Ham görüntü	33
Şekil 3-6: Kesit görüntüsü	33
Şekil 3-7: Çene kesitinde diş etrafında odak bölgesi belirlenmesi (ROI).....	34
Şekil 3-8: Çene kesitinde seçilen diş etrafında belirlenen ilgi alanı	35
Şekil 3-9: İlgili alan için eşik değeri belirlenmesi	36
Şekil 3-10: BMT ölçümlerinin yapıldığı bölgeler şematik olarak gösterilmiştir.....	36
Şekil 3-11: Sıçanın ağız içinin şematik olarak gösterilmesi	37
Şekil 4-1: BMT ölçümlerinin yapıldığı bölgeler şematik olarak gösterilmiştir.....	40
Şekil 4-2: Dişin enine kesiti.....	40
Şekil 4-3: A:KSP grubuna ait üç boyutlu modelleme B: KDP grubuna ait üç boyutlu modelleme C: DSP grubuna ait üç boyutlu modelleme D:DDP grubuna ait üç boyutlu modelleme.....	41
Şekil 4-4: BMT ölçümleri yapılan bölgeler oklar ile gösterilmiştir.	41
Şekil 4-5: Dişin enine kesiti- mezyobukkal kök.....	42
Şekil 4-6: Dişin enine kesiti- mezyopalatinal.....	44
Şekil 4-7: BMT ölçüm yerleri- Septum-Alveol kemik arası	46

Şekil 4-8: BMT ölçüm yerleri- Kökler arası.....	47
Şekil 4-9: Dişin enine kesiti- Distobukkal.....	50
Şekil 4-10: Dişin enine kesiti- Distopalatinal.....	51
Şekil 4-11: BMT ölçüm yerleri- Septum-Alveol kemik arası	52
Şekil 4-12: Dişin enine kesiti- Kökler arası.....	54
Şekil 4-13: Dişin boyuna kesiti- Kemik hacmi.....	57
Şekil 4-14: Doğal yapıda diş kökleri ve çevrelerinde sağlıklı periodontal dokular görülmemektedir (H&E X 100).....	58
Şekil 4-15: Normal fizyolojik görünümde diş kökleri ve periodontal dokular görülmemektedir. (H&E X 100).....	60
Şekil 4-16: İnterdental bölgede, alveol kemiği kaybı, bağ doku içine doğru epitel proliferasyonu ve defekt içinde nekrotik kemik fragmanı görülmektedir (H&E X 100).	61
Şekil 4-17: Furkasyon bölgesinde kemik kaybı, ve yüzeyi örten epitel proliferasyonu (H&E X 100)......	62
Şekil 4-18: Kök çevresinde, tümüyle kemik kaybı, bu bölgeyi döşer tarzda epitel proliferasyonu. Kök çevresinde iki taraflı nekrotik kemik görülmektedir (H&E X100).	63
Şekil 4-19: İnterdental bölgede derin periodontal hasar ve bu bölgeye uzanan ve yüzeyi döşeyen cep epiteli kaynaklı epitel proliferasyonu (H&E X 100)......	64
Şekil 4-20: Kök yüzeyi boyunca derinlere proliferasyon olan ve periodontal alana doğru parmaklı çıkıntılar oluşturan çok katlı epitel (H&E x 200).....	64

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Kısaltmalar, alfabetik sıraya göre dizilmiştir.

- AAOMS = Amerikan Çene-Yüz Cerrahları Birliği
 ATP = Adenozintrifosfat
 BMT = Bilgisayarlı Mikro Tomografi
 BP = Bifosfonat
 BRONJ = Bifosfonat ile ilişkili çenelerin osteonekrozu
 DB = Distobukkal
 DDP = Deney grubu deneysel periodontitis
 DOS = Dişeti Oluğu Sıvısı
 DP = Distopalatinal
 DRONJ = Denosumab ile ilişkili çenelerin osteonekrozu
 DSP = Deney grubu sağlıklı periodonsiyum
 E-Selectin = Endotelyal Adezyon Molekülü
 FDA = Food and Drug Administration
 H&E= Hematoksilen Eozin
 İ.Ü = İstanbul Üniversitesi
 ICAM-1 = İntersellüler Adezyon Molekülü-1
 IU = International Unit , Uluslararası Birim
 IV = Damar İçi
 KDP = Kontrol grubu deneysel periodontitis
 KSP = Kontrol grubu sağlıklı periodonsiyum
 MB = Meziyobukkal
 Micro-CT = Micro-Computed Tomography
 MP = Meziyopalatinal
 MRONJ = İlaç kullanımı ile ilişkili çenelerin osteonekrozu
 n = Örnek sayısı
 OI = Osteogenesis Imperfekta
 ONJ = Çenelerin Osteonekrozu
 OPG = Osteoprotegerin
 PMNL = Polimorf Nükleer Lökosit
 PPi = İnorganik Pirofosfat

PTH = Parathormon

R1 = Radikal 1

R2 = Radikal 2

RANKL = Monoklonal Antireseptör Aktivatörü Ligandı

ROI = Region of Interest, İlgi Alanı

SF = Serum Fizyolojik

UNC = University of North Carolina

VEGF = Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ZA = Zoledronik Asit



ÖZET

Sarican Vaycan, H. (2019) Sistemik Kullanılan Zoledronik Asitin Var Olan Deneysel Periodontitis Üzerine Etkisinin Histomorfometrik Olarak İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 29513

Günümüzde bilimsel araştırmalarda bifosfonatların normal sağlıklı kemik dokusu üzerine etkisi açıkça ortaya konmuş olsa da, kronik periodontal enflamasyon varlığında zoledronik asit ile enflamasyonun etkileşimi ve periodontal dokular üzerine etkisi yeni bir çalışma alanıdır.

Randomize kontrollü tek kör in-vivo çalışmamızda deneysel periodontitisle birlikte ZA kullanımının oral mukoza ve iltihabi sürece olan etkilerinin bilgisayarlı mikro tomografi (BMT) yöntemi ile ve histolojik olarak incelenmesi amaçlandı. Bu nedenle 20 adet Sprague-Dawley cinsi sıçan bifosfonat kullanan ve kullanmayan olarak 2 gruba ayrılarak çalışma yapılmıştır. Tüm deney hayvanlarının sol üst 2.molar dişlerine plak birikimini arttırmak amacıyla 5-0 cerrahi dikiş ipliği dişe çepeçevre uygulanmıştır. Sağ üst 2.molar dişlere ise herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Yirmibirinci günde periodontitis varlığı klinik olarak kontrol edilip, kanama ile belirlendikten sonra, birinci gruba nitrojen içeren bifosfonat (ZA), ikinci gruba ise serum fizyolojik 21, 28, 35, 42, 49 ve 56. günlerde enjekte edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm denekler enjeksiyonlar tamamlandıktan bir hafta sonra sakrifiye edilmiş ve elde edilen örnekler önce BMT , takiben de histolojik incelemeye tabi tutulmuştur.

BMT sonuçlarına göre dişlerin çevresindeki alveol kemik kayıpları, zoledronik asit kullanılmış ve deneysel periodontitis oluşturulan grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur($p<0.05$). Histolojik değerlendirme sonuçlarında zoledronik asit kullanılmış ve deneysel periodontitis oluşturulan grupta iltihap, nekroz ve epitel proliferasyonu istatistiksel anlamlı($p<0.05$) olarak daha fazla bulunmuştur. Zoledronik asit kullanımı, var olan periodontal hastalığın tedavisi yapılmadan kullanıldığında alveol kemik yıkımı ve nekroz üzerine olumsuz etki göstermiştir.

Anahtar Kelimeler : bifosfonat, deneysel periodontitis, hayvan deneyi, sıçan, tomografi

ABSTRACT

Sarican Vaycan, H (2019). Histomorphometric Investigation of the Effect of Zoledronic Acid on Existing Experimental Periodontitis İstanbul University, Institute of Health Science, Periodontology Department, PHD thesis İstanbul.

Key Words: bisphosphonate, experimental periodontitis, animal experiment, rat, tomography

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 29513

Although the effects of bisphosphonates on normal healthy bone has been extensively demonstrated in studies, the interaction of zoledronic acid and inflammation in chronic periodontal inflammation and its effect on periodontal tissues is a new field of study.

In our randomized controlled single-blind in-vivo study, we aimed to investigate the effects of repeated zoledronic acid (ZA) injections on oral mucosa and inflammatory process with experimental periodontitis by micro-CT (Computed Tomography) and histological observations. Twenty 20 Sprague-Dawley rats were randomly assigned to two groups based on drug use. To facilitate plaque deposition on the upper left second molar teeth of all experimental animals, 5-0 surgical thread was placed in the gingival sulcus. The upper right second molar teeth were used as periodontal disease free controls. The presence of periodontal disease was clinically checked on the 21st day and the animals assigned to drug test group was injected with nitrogen-containing bisphosphonate (ZA) and the second group was injected with saline on days 21, 28, 35, 42, 49 and 56. All subjects included in the study were sacrificed one week after the completion of the injections and the obtained samples were subjected to micro-CT followed by histological examination.

According to micro-CT results, alveolar bone loss around teeth was found to be significantly higher ($p < 0.05$) in zoledronic acid used group and experimental periodontitis group compared to other groups.

In histological evaluation results, inflammation, necrosis and epithelial proliferation were found to be significantly higher ($p < 0.05$) in zoledronic acid group and experimental periodontitis group.

The use of bisphosphonate-containing zoledronic acid had an adverse effect on alveolar bone destruction and necrosis when used without treatment of existing periodontal disease.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontitis dişetinde enflamasyon, periodontal destek doku yıkımı ile sonuçlanan patogeneğinde mikrobiyal dental plağın rol oynadığı kronik enfeksiyöz karakterde bir hastalıktır.

Bifosfonatlar fosfor-karbon-fosfor yapılı bileşiklerdir. Bifosfonatlar kalsiyum kristallerine olan afiniteleri sayesinde, sistemik olarak kullanıldıklarında kemiğin yapısındaki hidroksiapatit kristallerine tutunurlar ve osteoklastların yaptığı rezorpsiyonu yavaşlatır veya durdururlar. Bu etkileri sayesinde kemikte yıkıma neden olan osteopenik hastalık ve kemik metastazlı kanserlerin tedavisinde önerilen bu ilaç, dünyada giderek artan bir oranla kullanılmaktadır. Bifosfonatların uzun süre kullanımı kemikteki yenilenme metabolizmasını bozar ve iskelette önce mikrolezyonlar oluşur, zaman içerisinde osteonekrozlar görülmeye başlar. Literatürde bifosfonatların sağlıklı kemik dokusunun rezorpsiyon sürecine etkisi açıkça ortaya konmuştur. Yapılan sınırlı sayıda çalışma bifosfonatların etkinliğinin, güvenilirliğinin ve kullanım dozlarının belirlenmesi için yeterli değildir. Günümüzde periodontal dokuların enflamasyonu ve bifosfonat kullanımının çene kemiklerinde osteonekroz gelişimini arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Bu durum çenelerin bifosfonat ile ilişkili osteonekrozu olarak tanımlanır. Çene kemiği ile ilgili çok sayıda çalışma yapılarak bifosfonat türlerinin kemik dokudaki etkileri anlaşılmış olmasına karşın bifosfonatların periodontal dokudaki etkileri hakkında çalışma yetersizdir.

Çalışmamızda hayvan modelinde deneysel periodontitis oluşumundan sonra periodontitis etkeni ortadan kaldırılmadan kullandırılan bifosfonatın periodontal dokulardaki etkilerinin histomorfometrik olarak ve BMT ile incelenmesi planlanmıştır. Bu sayede var olan enflamasyonun bifosfonat kullanımı ile farklı yıkıma neden olup olmayacağının gözlenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontitis ve Periodontitisin Patogenezi

Periodontitis, diş ve diş çevresi dokuları etkileyen çok etkenli bir hastalıktır. Diş çevresinde ve özellikle dişeti oluğunda kümelenen biyofilm tabakası, etkene karşı gelişen konak yanıtı sonucunda periodontal dokularda; periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinde meydana gelen yıkım ile karakterize, tedavi edilmediğinde diş kaybının da görülebildiği kronik bir hastalıktır¹. Hastalığın temel özelliklerinin en başında destek periodontal dokularda yıkım ve klinik olarak ataşman kaybı ve radyografik olarak da kemik kaybının izlenmesi gelmektedir². Hastalığın histopatolojik olarak incelenmesinde elde edilen bulgular; periodontal cep oluşumu, birleşim epitelinin mine-sement sınırının apikaline doğru göçmesi, birleşim ve cep epitelinde polimorfonükleer lökosit (PMNL) birikiminin artması ve makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinin infiltrasyonudur³.

Son yirmi yılda periodontitisin, konağın savunma mekanizmasının *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* ve *Treponema denticola* komplekslerini içeren biyofilmler ile etkileşimi sonucu ortaya çıktığı anlaşılmıştır⁴. Aslında, birçok insanın hastalık oluşumu göstermeden organizmaları taşıdığı kabul edilmektedir⁵. Bu bağlamda, çoğu insanın çoğu zaman biyofilmiyle dengede olduğu ve sadece bu denge bozulduğunda hastalığın ortaya çıktığı açıktır. Bu durum organizma sayısında fırsatçı bir artışa neden olan çevresel etkiler veya konağın savunma mekanizmasının yetersiz kalması sonucu ortaya çıkabilir. Hastalığın oluşumu ve ilerlemesi bakteriler, konak yanıtı ve çevresel faktörler ile sıkı bir ilişki içerisinde ^{6,7}.

1965 yılında Brandtzaeg ve Kraus⁸ periodontitisli hastaların dişeti dokularında immünoglobulin üreten plazma hücrelerinin varlığını gösterdi. Bu, kazanılmış bağışıklık sistemi elemanlarının periodontal inflamasyonun patogenezinde rol oynadığının ilk doğrudan kanıtıydı. Ivanyi ve Lehner⁹, periferik kan lenfosit transformasyon analizlerini kullanarak, hastalığın patogenezinde hücrel bağışıklığın önemine dikkat çektiler.

Bununla birlikte, daha sonraki çalışmalar periodontitis lezyonunun ağırlıklı olarak B hücrelerini ve plazma hücrelerini içerdiğini göstermiştir ^{10,11, 12, 13}.

Bu bağlamda periodontitisin, baskın hücresi T hücresi olan bir gingivitis lezyonundan, çok sayıda B hücresi ve plazma hücresi içeren bir lezyona geçiş yapmasıyla gelişeceği öne sürülmüştür ^{12,14}.

Page ve Schroeder'in dönüm noktası çalışmaları, periodonsiyumda meydana gelen histolojik değişiklikleri, ilk, erken, yerleşik ve ileri diş eti lezyonları olarak tanımlar. Geniş anlamda, ilk lezyon klinik olarak sağlıklı (ancak hafif iltihaplı) dokulara karşılık gelir, erken lezyon (klinik olarak belirgin) dişeti iltihabının erken evrelerine karşılık gelir, yerleşik lezyon kronik dişeti iltihabına karşılık gelir ve ilerlemiş lezyon ataşman kaybı ve kemik yıkımı ile periodontitise geçişi işaret eder. Bunların sadece histolojik tanımlamalar olduğu ve klinik tanının bir parçasını oluşturmaması gerektiği unutulmamalıdır. Biyopsi alınmadan ve doku mikroskopik olarak incelenmeden, hastanın dokularının histolojik durumu hakkında herhangi bir yargıya varmak mümkün değildir.

Başlangıç lezyonu, plak içermeyen ve mikroskopik olarak enflamasyon olmayan bölgede 2-4 günlük mikrobiyal dental plak birikimi sonrasında görülen histolojik bulgudur. Gerçekte bu durum ile karşılaşılması pek mümkün değildir. Çünkü dişeti dokuları her zaman, subgingival biyofilmin varlığından dolayı düşük dereceli kronik enflamatuvar yanıtın özelliklerini taşırlar. Bu düşük dereceli enflamasyon, damarların genişlemesi ve damar geçirgenliğinin artması ile karakterizedir. Nötrofil ve monositler, dişeti oluğundaki bakterilerin kemotaktik uyarıcıları ile birleşim epiteli ve sulkusa göç ederler. Bu göç İntersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) , Endotelyal adezyon molekülü (E- selectin) tarafından kolaylaştırılır. Damarlardan artan sıvı sızıntısı, mikrosirkülasyonda hidrostatik basıncı artırır ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) akışı artar.

Artmış DOS bakterileri ve ürünlerini seyreltme ve yıkama özelliğine sahiptir. Ancak biyofilmin özellikleri gözönüne alındığında oluk için artan DOS ile temizlenmesi mümkün değildir. DOS sadece planktonik yani serbest yüzen, biyofilme tutunmamış bakterilerin ortadan kaldırılmasını sağlayabilir.

Erken lezyon yaklaşık 1 haftalık sürekli plak birikiminin ardından gelişir ve dişeti iltihabının erken klinik belirtilerine karşılık gelir. Diş eti, kılcal damarların çoğalması, mikrovasküler yatakların açılması ve sürekli vazodilatasyonun bir sonucu olarak eritemlidir. Artan vasküler geçirgenlik, DOS akışının artmasına neden olur ve göç eden

nötrofillerin sayısı önemli ölçüde artar. Baskın infiltrasyon hücre tipleri nötrofiller ve lenfositlerdir, (başlıca timik lenfositler [T-hücreleri]) ve nötrofiller dokulardan sulkusa göç ederek bakterileri fagosit ederler.

Fibroblastlar, temel olarak apoptoz (programlanmış hücre ölümü) yoluyla dejenere olur, bu da lökositlerin kullanılabilir alanını artırır. Kolajen yıkımı cep epiteli ve bağlantı epitelinin apikalinde görülür. Bu epitel yapılarının bazal hücreleri bakteri ve ürünlerine karşı sağlam bir bariyer oluşturmaya devam etmek için çoğalmaya başlar. Sonuç olarak bağ dokusunun kolajen yıkımı olan bölgelerinde epitel proliferasyonu gerçekleşir. Dişetindeki ödeme bağlı olarak, diş eti hafifçe şişmiş görünebilir ve buna göre diş eti sulkusu biraz daha derinleşir. Subgingival biyofilmi bu ekolojik nişi kullanır ve apikale doğru çoğalır. Etkin plak kontrolü böylece daha da zor bir hal alır. Erken lezyon süresiz devam edebilir veya daha da ilerleyebilir.

Yerleşmiş lezyon klinik olarak kronik dişeti iltihabı safhasıdır. Erken lezyondan yerleşik lezyona ilerleme, biyofilmin bileşimi ve miktarının değişimi, konağa ait faktörler ve bölgesel ve sistemik risk faktörleri dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Page ve Schroeder tarafından yapılan ilk çalışmada, yerleşmiş lezyonda plazma hücrelerinin egemen olduğu gösterilmiştir ¹⁵. Akut enflamasyonyerleşik hale gelir. Cep epiteli ülserasyona uğrar ve sondalamaya karşı daha dirençsiz hale gelir. Sondalamada kanama yerleşik lezyonun klinik belirtisidir. Etkin plak kontrolü yapıldığında tüm bu enflamasyona bağlı değişiklikler sağlıklı duruma geri dönebilir.

İlerlemiş lezyon, gingivitisten periodontitise geçiş safhasıdır. Bu geçiş, sebebi tam olarak bilinmese de biyofilm bileşimi ve miktarındaki değişim, konak yanıtı, çevresel ve genetik risk faktörleri de dahil olmak üzere birçok değişken tarafından belirlenir. histolojik inceleme, kolajen tahribatının devam ettiğini ve yıkımın periodontal ligament ve alveol kemiğe uzandığını gösterir. Cep epitelinde ve periodontal cepte nötrofiller baskındır. Bağ dokusunda ise plazma hücreleri baskındır. Bağlantı epiteli kök yüzeyi boyunca kolajenin yıkıldığı alanlarda sağlam bir epitel tabakası oluşturabilmek için apikale doğru göç eder. Osteoklastik kemik rezorpsiyonu başlar ve kemik, ilerleyen enflamasyondan kaçmak ve bakterilerin kemiğe yayılmasını önlemek için geri çekilir.

Cep derinleştikçe, biyofilmin içindeki bakteriler apikale doğru ilerler. Bu ortam periodontal patojenler için çoğalmaya elverişlidir. Cep bakterilere hazır bir besin kaynağına sahip, korumalı, ılık, nemli ve anaerobik bir ortam sunar. Bakteriler cep içinde iken konağın savunma yanıtından da çok etkilenmemiş olurlar. Böylece kronik

Bifosfonatların kemik kütlesini arttırma kabiliyeti 1966'da yapılan hayvan çalışmalarından sonra keşfedilmiştir, ancak düşük kemik kütlesi olan insanlarda bifosfonat kullanmanın potansiyel avantajı 1984'e kadar kabul edilmemiştir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi 1995'te osteoporoz için alendronat kullanımını onaylamıştır.¹⁹

Polifosfatların kalsiyum tuzlarının kalsifikasyonunu önleyerek suyu yumuşatmak amacıyla kullanıldığı 1930' lardan beri bilinmektedir. Fizyolojik olaylarda da bu yapıdaki bir bileşiğin doğal düzenleyici olduğunu düşünüp idrarda fosfataz labil inhibitörün varlığı bulunmuştur ²⁰ . İlerleyen çalışmalarda bu inhibitörün inorganik pirofosfat (PPi) olduğu belirlenmiştir²¹. Pirofosfatın vücudun su yumuşatıcısı olduğu, yumuşak dokuların kalsifikasyonunu engellediği ve kemik mineralizasyonunu dengelediği bildirilmiştir ²². Dengesinin bozulması durumunda vücudun kalsifikasyon metabolizması bozulur. Bu düzen hidrolitik enzimlerle yapım- yıkım dengesine bağlı olarak sağlanmaktadır.

1960'lı yıllarda yapılan çalışmalar PPi'nin hidroksiapatit kristallerine bağlanarak kireçlenmeyi önleyebildiğini ve PPi seviyelerinin düzenlenmesinin kemik mineralleşmesinin düzenlenmesi için gereken mekanizma olabileceği hipotezini ortaya koymuştur. Yapılan çalışmaları takiben 1969 ²³yılında Etidronat klinik olarak ilk kez kullanılmıştır. Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile etkileri daha net anlaşılmıştır. Takip eden zamanlarda klinik potansiyelinin artmasıyla osteoporoz, Paget hastalığı ve kemik onkolojisinde Pamidronat, Alendronat, Risedronat, Tiludronat, Zoledronat ve İbendronat gibi tipleri kullanılmaya başlanmıştır.

1970'lerde ve 1980'lerde klodronat ve etidronatın başarılı klinik kullanımını takiben, farklı R2 (radikal2) yan zincirlerine sahip olan ancak R1'in (radikal 1) değiştirilmediği daha güçlü antirezorptif bifosfonatlar incelenmiştir. Özellikle, bir alkil zincirinde (pamidronat ve alendronatta olduğu gibi) bir bazik primer azot atomu içeren bifosfonatların etidronat ve klodronattan 10 ila 100 kat daha etkili olduğu bulunmuştur.

Bundan sonra, 1980'lerde, birçok yeni bileşik sentezinin, kalsiyum metabolizması üzerindeki olası etkilerini belirlemeye yönelik özel olarak yapılmış ve bunun sonucunda kemik rezorpsiyonu inhibitörleri olarak oldukça etkili bileşikler saptanmıştır.

Kemik rezorpsiyonunu inhibe etmede güçlü olan BP'lerin örnekleri arasında, ibandronat ve olpadronat gibi üçüncül bir azot atomu içeren bazı pamidronat analogları vardır ²⁴. Daha da güçlü olanlar, heterosiklik halkalar içinde bir azot atomu içeren risedronat ²⁵, minodronat ve zoledronat ²⁶ gibi bileşiklerdir. Nitrojen içeren

bifosfonatların doğru isimlendirilmesi konusunda bazı karışıklıklar vardır; amino grupları olmadıkça, en iyi örnekler pamidronat ve alendronattır. 1980'li yıllardaki tıbbi kimyagerlerin yoğun çabalarına rağmen, ümit vaat eden bifosfonatların tanımlanmasının büyük ölçüde ampirik bir egzersiz olarak kalmıştır.

Herhangi bir yeni bifosfonat, tek başına yapısından tahmin edilemeyeceğinden biyolojik aktivitesini belirlemek için deney süreçleri uzun sürmüştür. Oldukça yakın yapısal analoglar bile biyolojik aktivitede çarpıcı farklılıklar gösterebilir. Sadece son on yılda, moleküler etki mekanizmaları daha netleştikten sonra, yapıyı daha bilimsel temelli etkinlikle ilişkilendirmek mümkün olmuştur.

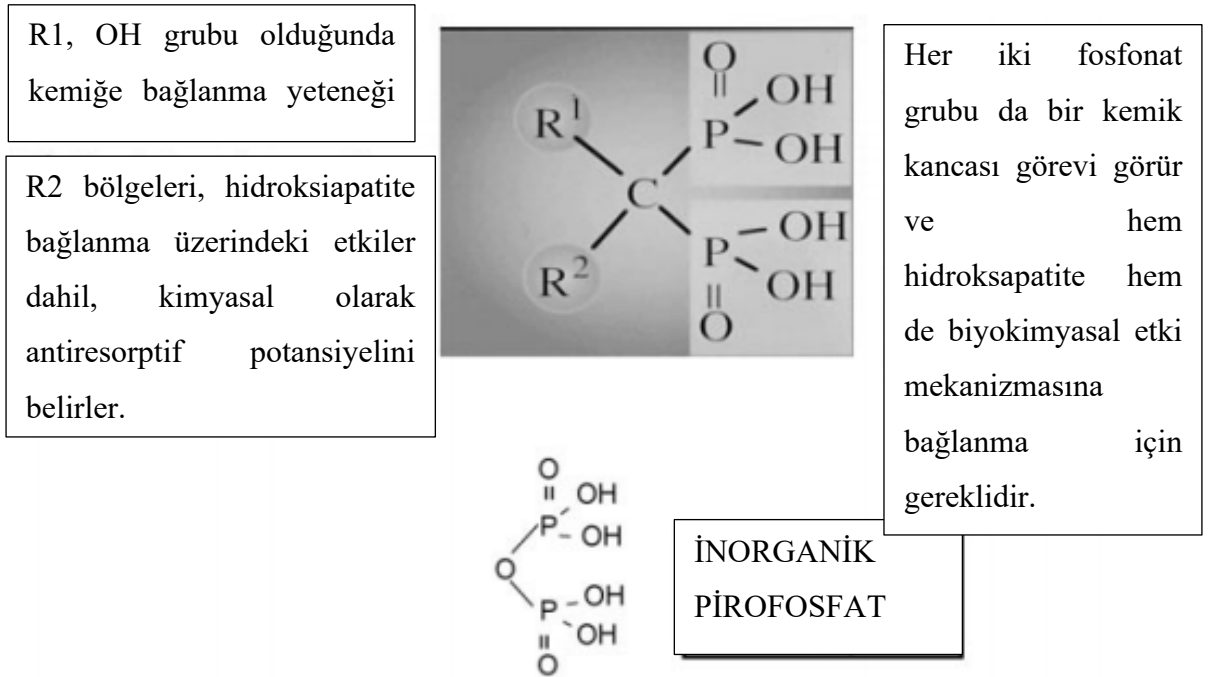
Bununla birlikte, 1990'ların ortalarına gelindiğinde, yapı-aktivite ilişkilerinin analizinin sağladığı ipuçları, aktif farmakoforun mekansal özelliklerinin daha ayrıntılı bir şekilde tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Farmakofor; bir ligandın biyolojik bir makromolekül tarafından moleküler olarak tanınması için gerekli olan moleküler özelliklerin soyut bir açıklamasıdır. Maksimum etki için, R2 yan zincirindeki azot atomunun $P \setminus C \setminus P$ grubundan uzakta ve spesifik bir mekansal konfigürasyonda kritik bir mesafe olması gerektiği açıktır²⁷. R2 yan zincirinin yapısı, rezorpsiyonu önleyici etkinin ana belirleyicisi olarak kabul edilmekle birlikte, ilaçların farmakolojik olarak aktif olması için her iki fosfonat grubunun da gerekli olduğu bilinmektedir. Bir fosfonat grubundaki veya her iki fosfonat grubundaki değişiklikler, kemik mineralinin etkinliğini azaltır ve bu, bu tür bifosfonat analoglarının daha az aktif olmasının bir nedeni olabileceği düşünülmektedir. Örneğin, fosfonat hidroksil gruplarından birinin bir metil grubuyla (bir fosfonofosfinat oluşturmak için) değiştirilmesi hem kemiğe afinitesini hem de antirezorpsiyon potansiyelini belirgin şekilde azaltır. Her iki fosfonat grubunun bir bisfosfinat oluşturmak için metilasyonu, kemik varlığı kaybına ve in vivo olarak antirezorptif aktivite kaybına yol açar²³.

2.2.2. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı

Bifosfonatın kimyasal yapısı, merkezi bir karbona kovalent olarak bağlanmış iki fosfat grubundan oluşur (Şekil 2-1). İki fosfat grubuna ek olarak, merkezi karbon ayrıca iki yan zincir olan R1 ve R2' ye sahiptir. (r : radikal grup yani oh grubu olabilir n yada p olabilir değişken gruplara r diye isim verilmektedir.) Hem kısa R1 yan zinciri hem de uzun R2 yan zinciri kimyasal özellikleri ve farmakokinetiği etkiler. Uzun R2 yan zinciri aynı zamanda etki şeklini, ilacın dayanıklılığını ve etki gücünü belirler. R1 zinciri

genellikle hidroksil grubundan oluşur. Hidroksiapatite bağlanmadan yani kemiğe olan afiniteden sorumludur. Bifosfonatlar, osteoklastları, R2 yan zincirinin azot içerip içermediğine bağlı iki mekanizma ile inhibe eder.

Aminobifosfonatlar, enerji üretimine müdahale eden ve osteoklast apoptozuna neden olan bir adenosin trifosfat analogu oluşturmak için osteoklastlar tarafından metabolize edilir. Aminobifosfonatlar (yani, risedronat, zoledronat, ibandronat ve alendronat) daha güçlüdür ve osteoklastlar üzerinde aşağıdakileri içeren çok sayıda etkiye sahiptir: (1) adenosin trifosfatın etkisizleştirilmesi; (2) osteoklastın hücre iskeletinin bozulması; (3) osteoklastın iyileştirilmesi mekanizmasının bozulması; ve (4) osteoklast inhibe edici faktör üretmek için osteoblastların uyarılması. Bifosfonatlar ayrıca anti-anjiyojenik aktivite ile kemik metabolizmasını da inhibe eder²⁸.



Şekil 2-1: Pirofosfatın genel yapısı, bifosfonatlar ve fonksiyonel alanları ile karşılaştırılmıştır.

2.2.3. Bifosfonat Türleri

2.2.3.1. Nitrojen içermeyenler

- Etidronat
- Tiludronat

- Medronat
- Klodronat

Azotlu olmayan bifosfonatlar (disfosfonatlar), hücre içinde, hücresel enerji metabolizmasında adenosin trifosfat (ATP) ile rekabet eden, fonksiyonel olmayan bir molekül oluşturan ATP'nin terminal pirofosfat kısmını değiştiren bileşiklere metabolize edilir. Osteoklast apoptozu başlatır ve ölür, bu da kemik parçalanmasında genel bir azalmaya yol açar. Bu tür bifosfonat, nitrojen içeren gruptan genel olarak daha olumsuz etkilere sahiptir ve çok daha az sıklıkla reçete edilir.

Bu bifosfonatlar 1. Jenerasyon olarak da isimlendirilir. Kimyasal yapılarında merkezi karbon atomuna bağlanan basit zincirlerden (etidronat, klodronat, medronat) veya klorofenil grubu içeren(tiludronat) zincirlerden oluşurlar. Etkinliği en düşük olan bifosfonatlardır. (Tablo 2-1)

2.2.3.2. Nitrojen içerenler

- Alendronat
- Risedronat
- Pamidronat
- Zolendronat
- İbandronat

Kimyasal yapısında tek bir nitrojen atomu içeren alendronat ve pamidronat

2. Jenerasyon bifosfonatlar olarak kabul edilir. (Şekil 2-2)

Kimyasal olarak daha karmaşık yapılı olup daha potent (güçlü) olan bifosfonatlar ise 3. Jenerasyon olarak isimlendirilir. Bunlardan risedronat heterosiklik (halka içi atomlardan en az biri O, N, S olan halkalı bileşiktir.) halka yapılıdır. Zolendronat ise iki nitrojen atomu içeren beş üyeli imidazol (2 N içeren doğal halka yapısı) halka yapılıdır.

Tablo 2-1: Bifosfonat Türleri

Nitrojen içermeyenler	BİFOSFONAT TİPİ	R ¹	R ²	GÖRECELİ ETKİ (ETİDRONAT=1)
	Etidronate (Didronel)	OH	CH ₃	1
	Clodronate (Bonafos, Loron)	Cl	Cl	10
	Tiludronate (Skelid)	H	p-Chlorophenylthio	10
Nitrojen içerenler	Pamidronate (APD, Aredia)	OH	(CH ₂) ₂ NH ₂	100
	Neridronate (Nerixia ^[a])	OH	(CH ₂) ₅ NH ₂	100
	Olpadronate	OH	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	500
	Alendronate (Fosamax)	OH	(CH ₂) ₃ NH ₂	500
	Ibandronate (Boniva - US, Bonviva - Asia)	OH	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₄ CH ₃	1000
	Risedronate (Actonel)	OH	3-Pyridylmethyl	2000
	Zoledronate (Zometa, Aclasta)	OH	1H-imidazol-1-ylmethyl	10000

2.2.4. Bifosfonatların Etki Mekanizması

Azot içermeyen bifosfonatlar, osteoklastlar tarafından metabolize edilirler. Adenozin trifosfat(ATP) analoglarını oluşturarak enerji üretim sürecini bozarlar. Bunun sonucunda osteoklastlar apoptoza uğrar.

Azotlu bifosfonatlar ise daha etkili olduklarından osteoklastlar üzerine çeşitli etkileri vardır. İlk olarak azot içermeyen bifosfonatlardaki gibi ATP' yi etkisizleştirirler. Osteoklastın hücre içi iskelet yapısını bozarlar, osteoklastların takviye ve iyileştirilme sistemini bozar²⁹. Son olarak da osteoklast önleyici faktörlerin üretimi için osteoblastları uyarır³⁰.

Son yapılan çalışmalar sonucunda bifosfonatların yumuşak doku iyileşmesini de etkilediğini gösteren kanıtlar mevcuttur³¹. Kim ve arkadaşları, bifosfonatların, ağız

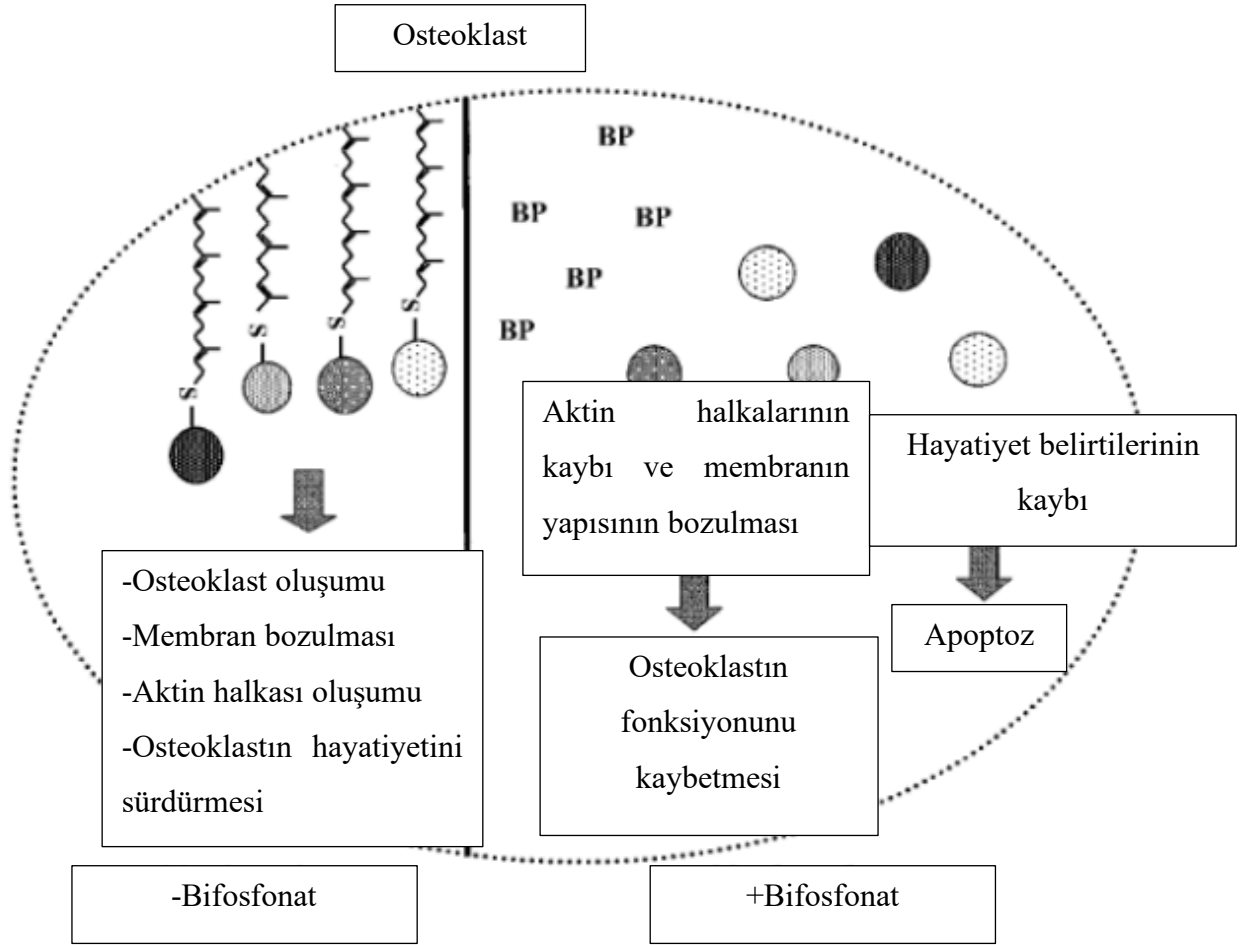
içindeki keratinositleri etkileyerek epitel göçü ve yara kapanmasını engelleyerek yara iyileşmesinin tamamlanamadığını sorgulamışlardır ³². Bifosfonatlar ortak olarak ağız mukozası hücreleri ve kemik hücrelerini mevalonat yolağının bozulmasına sebep olan ortak bir mekanizma ile etkiler.

Azotlu bifosfonatlar mevalonat yolu üzerinden antirezorptif etkilerini gösterirler.

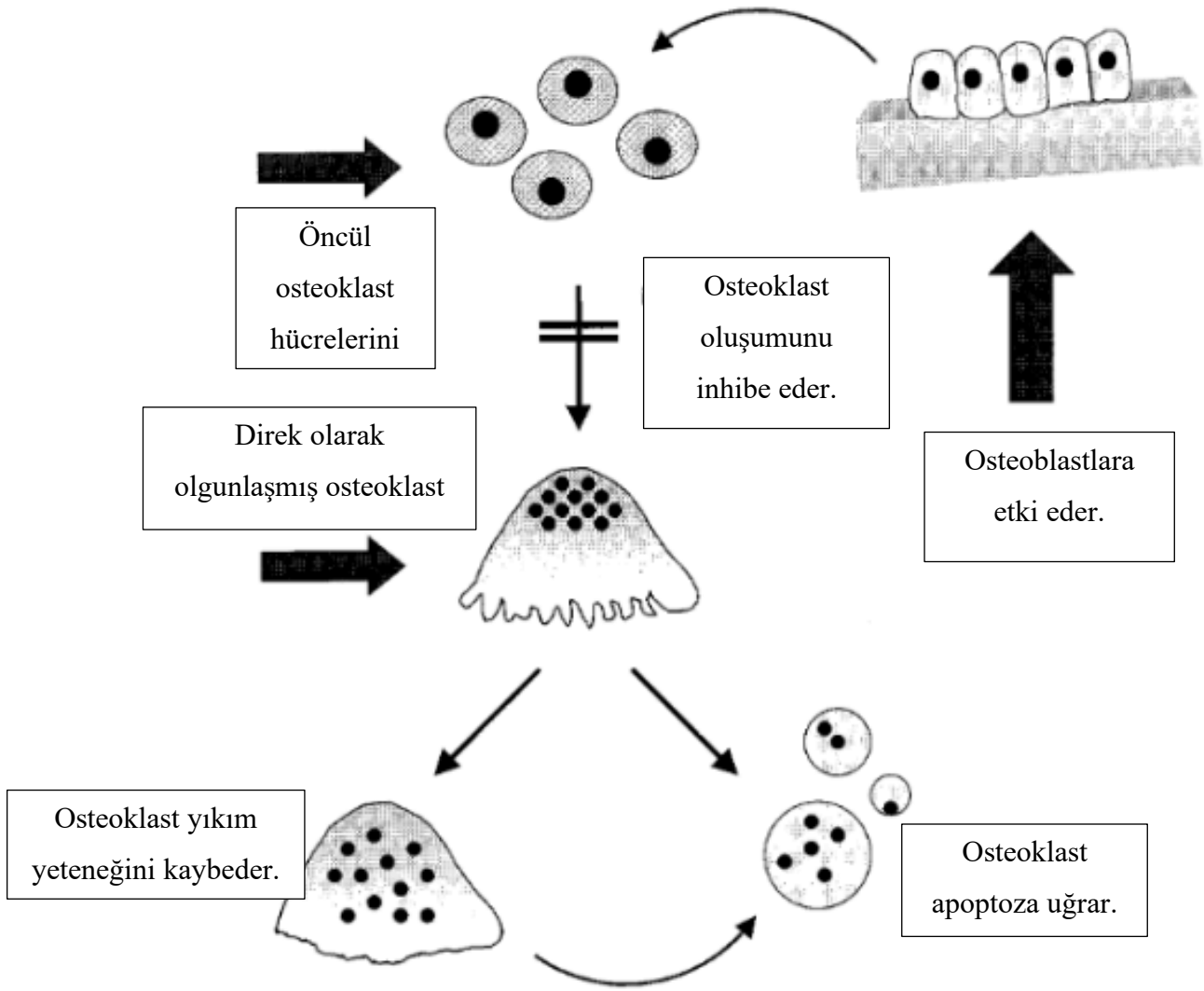
Farnezil pirofosfat sentazın inhibisyonu, mevalonat yolu son ürünü olan geranilgeranil pirofosfatın inhibisyonuna yol açar. Proteinin prenilasyonunun inhibe olması ve sinyal iletiminin bozulması sonucu osteoklast fonksiyon dışı kalır.

Prenilasyon, hidrofilik proteinlerin hidrofobik membrana bağlanmasını kolaylaştırır. Bazı proteinlerin C-uçlarındaki belirli sistein amino asitlerine farnesil, dolikol ve geranilgeranil gibi prenil moleküllerinin eklenmesidir³³. Sonuç olarak osteoklastın kemik rezorpsiyonunu başlatabilmesi için gereken yüzey özellikleri oluşamaz ve rezorpsiyon baskılanır. Bu bifosfonatla inhibe edilmiş yol, çeşitli dokularda birçok temel hücresel fonksiyon için gereklidir. Yumuşak dokular söz konusu olduğunda, insan oral keratinositlerinin bisfosfonatla indüklenen yaşlanması, en azından kısmen mevalonat yolunun inhibe edilmesine aracılık ettiği bulunmuştur. Benzer şekilde, Fisher ve arkadaşları, bifosfonatların, farnesil pirofosfat sentaz inhibisyonunun neden olduğu osteoklastlardaki protein prenilasyonunun önlenmesi yoluyla kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiğini ve rezorpsiyonun geranilgeranil pirofosfat üretimi ile ilintili olduğunu bildirmişlerdir ³⁴.

Sonuç olarak bifosfonatlar, kemik rezorpsiyonunu osteoklastlar üzerinden engellerken; osteoklastların kemik yüzeyinde toplanmasını engelleyerek, toplanmış osteoklastı etkisizleştirerek, osteoklastların yaşam süresini kısaltarak ve hidroksiapatite olan eğilimlerinden dolayı kemik mineralinin çözünüm hızını azaltarak etkilerler ^{35,36}. Osteoklast oluşumu ve fonksiyonu için prenil edilmiş proteinler gereklidir (Şekil 2-3). Azot içeren bifosfonatların (BP) hücresel olarak osteoklast tarafından alınması, mevalonat yolunun inhibe edilmesine ve prenilenmiş proteinlerin kaybına yol açarak osteoklast işlevinin kaybına ve apoptoz ile hücre ölümüne neden olur.³⁶



Şekil 2-2: Osteoklast oluşumu ve fonksiyonu için prenile edilmiş proteinler gereklidir.



Şekil 2-3: Bifosfonatların osteoklast kaynaklı kemik rezorpsiyonunu inhibe edebildiği yollar.

2.2.5. Bifosfonatların Farmakokinetik Özellikleri

Bifosfonatlar oral veya intravenöz olarak uygulanabilir. İnsanlarda emilimi azdır. Nitrojen içeren bifosfonatlar yaklaşık %0.7'lik bir emilime sahipken, nitrojen içermeyen bifosfonatlar % 2-2,5'lik biraz daha yüksek gastrointestinal emilime sahiptir. Nitrojen içermeyen bifosfonatlar genelde oral yolla alınır. İnce bağırsaktan emilen % 0,7 lik kısmın % 30-40' ı böbreklerde elimine edilir. Bu durumda alınan bifosfonatın sadece %0,50' si kemiğe ulaşabilir. Bifosfonatlar oral yolla alındığında yemek ile beraber alınması emilimi azaltır. Bu sebeple genelde yemekten iki saat önce alınması gerekir. Kalsiyum ve demir içeren besinlere eğilimleri olduğundan ilaç sonrasında bu tip besinlerin tüketilmemesi gerekir.

Oral yolla zayıf bir biyoyararlanım sergilediklerinden, çoğu bifosfonat genellikle intravenöz yolla uygulanır. Başlıca kemikten olmak üzere, karaciğer, böbrek ve dalak gibi yumuşak dokulardan vücuda dağılırlar. Bifosfonatlar tercihen yapım-yıkım oranlarının yüksek olduğu kemiklere bağlanır, bu nedenle kemiklerdeki dağılımı homojen değildir. Bifosfonatların iskelet tutulumu çok geniş bir aralık göstermektedir ^{37, 38}. Örneğin, osteoporoz hastalarında, pamidronatın iskelet tutulumu % 47 ile % 74 arasındadır ³⁹, meme kanseri ve kemik metastazları olanlarda % 12 ile 98 arasındadır ⁴⁰. Meme kanserine sahip hastalarda iskelet zoledronat tutulmasının % 25 ile 93 arasında değiştiği gösterilmiştir ⁴¹.

Kandaki ortalama ömürleri 30 dakika ile 2 saat arasında değişir. Oral kullanımda ilacın %0.5-1 'lik kısmı kemiğe ulaşırken, intravenöz kullanımda % 50'si kemiğe ulaşır⁴². Vücuttan atılımı böbrek yoluyla gerçekleşir⁴³. Molekülün temelinde oksijen yerine karbon gelmesinden dolayı, bifosfonatlar hidrolitik parçalanmaya karşı dirençlidir. Bu durum kemik matriksinde birikmelerini ve 11 yıldan daha uzun bir yarılanma ömrüne sahip olduklarını açıklamaktadır⁴⁴.

2.2.6. Bifosfonat Endikasyonları

Bifosfonatlar, aktif olarak kemik yüzeyindeki mineralin parçalanmasına katılan osteoklastların apoptozisini teşvik eder. Buna göre, bifosfonatlar, osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunun artması ile karakterize iskelet koşullarını yönetmek için birincil tedavi seçeneği olmuştur.

Bifosfonatlar, hem erkeklerde hem de kadınlarda osteoporozu tedavi etmek için 1990'lardan bu yana yaygın olarak belirtilen bir ilaç sınıfı tanımlar. Osteoporoz ve diğer koşulları tedavi etmedeki etkinlikleri kemik rezorpsiyonunu önleme yetenekleriyle ilişkilidir^{45, 46, 47}.

FDA (Food and Drug Administration) onaylı bifosfonat endikasyonları, menopoza sonrası kadınlarda osteoporozun tedavisi, erkeklerde osteoporoz, glukokortikoid kaynaklı osteoporoz, malignitenin hiperkalsemi, kemiğin Paget hastalığı ve kemiğe metastazlı malignitelerdir.

FDA onaylı olmayan endikasyonlar çocuklarda olduğu kadar yetişkinlerde de osteogenezis imperfekta tedavisini ve glukokortikoid kaynaklı osteoporozun önlenmesini içerir.

Kemik rezorpsiyonu ile karakterize osteoporoz formlarında, kemiğin Paget hastalığında, osteogenezis imperfektada (OI), hiperkalsemi durumunda ve kemiğe metastaz riski olan göğüs prostat ve akciğer kanserlerinin önleyici tedavisinde kullanılır.

Bisfosfonat tedavisinin kullanıldığı en yaygın klinik durum osteoporozdur, kemik kırılması ile karakterize bir iskelet hastalığıdır ve kırık riskinde artışa neden olur. Osteoporoz; hormon kaybı (menopoz sonrası ve androjen yoksunluğu), iyatrojenik (glukokortikoid kaynaklı ve transplant ile ilgili), fiziksel (hareketsizlik) ve genetik (örneğin, çocukluk çağı ve osteogenezis imperfecta ile ilişkili (OI)) dahil olmak üzere çeşitli kökenlere sahip klinik olarak heterojen bir hastalıktır.

Menopoz sonrası osteoporoz, osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonu ve osteoblast aracılı kemik oluşumu ile kemik rezorpsiyonunun arttığı bir denge ile karakterizedir. Bu dengenin bozulması, iskelet kütlelerinin azalmasına, kemik mikro yapısının bozulmasına ve kırık riskinin artmasına neden olur. Bisfosfonat tedavisi, menopoz sonrası osteoporozun, bisfosfonatların seçici bir şekilde osteoklast aktivitesini bastırma ve böylece kemik rezorpsiyonunu geciktirme kabiliyetine neden olmasının önündeki klinik müdahale haline gelmiştir.⁴⁸

Postmenopozal osteoporoz, artmış osteoklast aktivitesinden genelleşmiş kemik kaybı ile karakterize edilirken, kemiğin Paget hastalığı, osteoklastın aracılık ettiği hızlandırılmış kemik rezorpsiyon bölgelerinde, osteoblast aracılı kusurlu kemik birikiminin takip ettiği bir veya daha fazla düzensiz kemik yeniden şekillenme alanını içerir. Ortaya çıkan zayıf şekillendirilmiş süngerimsi ve lamellar kemik karışımı ağırlık taşıyan uzun kemiklerin eğrilmesi, kafatası genişlemesi veya çok sayıda diğer iskelet deformasyonları dahil olmak üzere sık sık ağrı, kırık ve ciddi deformasyonlara neden olur. Paget hastalığına yönelik tedavinin temel taşı olarak bifosfonatlar, hastalığın altında yatan artmış kemik rezorpsiyonunu baskılayarak, genellikle hastalık aktivitesini izlemek için kullanılan serum alkalen fosfataz seviyelerinin normalleşmesini sağlar.⁴⁸

2.2.7. Bifosfonat Kontraendikasyonları

Bifosfonata aşırı duyarlılık görülen hastalarda kontraendikedir. Hipokalsemi, akalazya (yemek borusunun peristaltik hareketinin bozulması ile karakterize bir hastalıktır.) gibi özofagus anomalileri, Barrett özofagusu, özofagus darlığı bifosfonatın kontraendikasyonlarındanndır.

En az 30 dakika ayakta duramayan ya da dik duramayan kişilerde kullanımı uygun değildir. Mide küçültme ameliyatı geçirenlerde kullanımı uygun değildir.

Glomerüler filtrasyon hızı 30-35 ml/ dk dan az olan kronik böbrek rahatsızlığı olan kişilerde kullanımı uygun değildir.

Gebeler üzerinde kullanımı ile ilgili yeterli çalışma olmadığından sadece görülmesi beklenen yararların, beklenen zararlardan üstün olduğu gebelerde kullanılmalıdır. Ürünün gebelik kategorisi C ‘ dir. Emzirme durumunda da yine aynı yaklaşım göz önünde bulundurulmalıdır. İlacın süte geçebileceği düşünülmeli ve yenidoğana verebileceği olası zararlar ve annenin ilacı kullanmasının önemi göz önünde bulundurularak, ilaç kullanımına ara verilmeli ya da anne sütü ile beslenmeye son verilmelidir.

2.2.8. Bifosfonat Klinik Kullanımları

Alendronat, risedronat ve ibandronat ağız yoluyla, en sık haftalık (alendronat, risedronat) veya aylık (risedronat ve ibandronat) aralıklarla verilir. zoledronik asit ve pamidronat damariçi (intravenöz) olarak uygulanır ve ayrıca kullanılabilecek bir intravenöz ibandronat preparatı da vardır(Tablo 2-2). İntravenöz preparatlar, oral bifosfonatları tolere edemeyen veya özofageal striktürün varlığı veya öyküsü gibi oral bifosfonatların kontrendike olduğu hastalarda kullanılabilir^{49, 50}.

Menopoz sonrası kadınlarda osteoporozun profilaksisi için haftada bir kez 35 mg, erkek ve kadınlarda osteoporoz tedavisi için haftada bir kez 70 mg Alendronat verilir. Erkeklerde ve kadınlarda kemiğin Paget hastalığı için, alendronat 6 ay boyunca günde bir kez 40 mg oral olarak ve risedronat 2 ay boyunca günde 30 mg oral olarak verilir. Risedronat haftada bir kez 35 mg, ayda bir kez 150 mg olarak verilir. İbandronat sodyum ayda bir kez oral olarak 150 mg veya her ay intravenöz olarak 3 mg verilir. zoledronik asit, osteoporoz tedavisi için her 12 ayda bir en az 15 ila 30 dakikada intravenöz 4 mg ila 5 mg olarak verilir.

Pamidronat, malignite hiperkalsemisi, Paget hastalığı ve kemik metastazının tedavisi için her 3 ila 6 ayda bir yavaş intravenöz infüzyon yoluyla 30 ila 60 mg olarak verilir^{49, 50}.

Diyetin yetersiz olması durumunda hastalar 1000 ila 1200 mg / gün ek kalsiyum ve günlük D vitaminini 800 ila 1000 IU(uluslararası birim) almalıdır.

Bisfosfonatlar sabahları ilk ilaç olarak ve ilk yiyecek alımından, içecekten (su hariç) veya diğer ilaçlardan 30 dakika önce alınmalıdır. Hastalara, özofagus tahrişini / ülserasyonunu azaltmak için en az otuz dakika yatmamaları veya günün ilk gıda alımına kadar dik durmaları söylenmelidir. Süt ve süt ürünleri, kahve, portakal suyu ve yiyecekler alendronatın emilimini azaltabilir.

Tablo 2-2: Bifosfonat Türleri ve Kullanım Yöntemleri

Marka adı	Etken madde	Teşhis	Uygulama yolu	Doz/ sıklık
Fosamax	Alendronat	Osteoporoz	Ağızdan (oral)	70mg/ hafta
Fosavance	Alendronat	Osteoporoz	Ağızdan (oral)	70mg/ hafta
Risesteostad	Risendronat	Osteoporoz	Ağızdan (oral)	35mg/ hafta
Promadronat	Risendronat	Osteoporoz	Ağızdan (oral)	35mg/ hafta
Bonviva	Ibandronat	Osteoporoz	Ağızdan (oral)	150mg/ ay
Bonviva	Ibandronat	Osteoporoz	Damar içi (iv)	3mg/ 6 ay
Bondronate	Ibandronat	Kanser	Ağızdan (oral)	50mg/ gün
Bondronate	Ibandronat	Kanser	Damar içi (iv)	6mg/ 3-4 hafta
Pamidronate Sodium	Pamidronat	Osteoporoz	Damar içi (iv)	5mg/ yıl
Pamidronate Hospira	Pamidronat	Kanser	Damar içi (iv)	90 mg/ 3-4 hafta
Aclasta	Zolendronat	Osteoporoz	Damar içi (iv)	5mg/ yıl
Zometa	Zolendronat	Kanser	Damar içi (iv)	4mg/ 3-4 hafta ⁵¹

2.2.9. Bifosfonatların Yan Etkileri

2.2.9.1. Atriyal Fibrilasyon

2.2.9.2. Kemik Yapım-Yıkımının Aşırı Baskılanması

Bisfosfonatlar osteoklast aktivitesini inhibe ettiği için, uzun süreli bisfosfonat tedavisinin, kemik yapım-yıkımının aşırı baskılama, iskelet mikrofraktürlerini tamir etme yeteneğinde azalma, ve iskelet kırılabilirliğinin artması ile karakterize olan donmuş kemiğe yol açtığı konusunda bazı endişeler vardır. Her ne kadar yüksek dozda bifosfonat ile tedavi edilmiş köpeklerde mikrofraktür oranları artmış bulunsada, bu bulgu oral veya IV bifosfonat tedavisi ile tedavi edilmiş osteoporozu olan postmenopozal kadınlar için kabul edilmemiştir⁵².

Ancak bu hastalarda ciddi şekilde baskılanmış kemik yapım-yıkım vakaları ve bunla ilişkili kırıklar bildirilmiştir^{53,54}. Bununla birlikte, menopoza sonrası osteoporoz için ve bifosfonatların kullanıldığı neredeyse tüm diğer koşullar için optimal bifosfonat tedavisi süresi belirsizdir^{55,56}. Bifosfonatların bir başka ciddi olumsuz etkisi, tipik olarak femurun diyafizi veya alt trokanterik bölgesini içeren atipik femur kırığıdır. Kemik kalitesinin patofizyolojik değişikliklerinden ve kemik onarımının aşırı baskılanmasından kaynaklanır.

2.2.9.3. Hipokalsemi

Bifosfonat uygulamasından sonra hipokalsemi, en sık IV infüzyonu takiben görülür. Daha önce tanısı konmamış hipoparatiroidizm, bozulmuş böbrek fonksiyonu gibi yüksek osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonu olan hastalarda (kemiğin Paget hastalığı veya önemli bir iskelet tümörü yükü olan hastalarda olduğu gibi), tedavi öncesinde D vitamini eksikliği olan hastalarda oluşabilir. Tedavi sırasında hasta uygun dozlara göre kalsiyum ve D vitamini takviyeleri ile desteklenmelidir.

2.2.9.4. Akut İnflamatuvar Yanıt

Azot içeren bifosfonat infüzyonunu alan ilk hastaların yaklaşık% 10 ila% 30'u, sıklıkla kas ağrıları, eklem ağrıları, baş ağrıları ve grip benzeri semptomları olan geçici vücut ısısının yükselmesi ile karakterize akut faz reaksiyonu yaşar. Bu oran sonraki her infüzyonda yarıdan fazla azalır, üçüncü infüzyondan sonra% 2.8'lik bir oranda azaldığı bilinmektedir⁵⁷.

Bifosfonat tedavisinin nispeten nadir bir yan etkisi oküler inflamasyondur (konjonktivit, üveit, episklerit ve sklerit). Bu komplikasyonun hem oral hem de IV bifosfonat tedavisi ile ortaya çıktığı bilinmektedir. Bugüne kadar yapılmış en geniş retrospektif çalışmada oral risedronat ile tedavi edilen hastalarda yaklaşık % 0.1'lik bir insidans bulunmuştur⁵⁸. Oküler semptomlar genellikle bifosfonatın kesilmesinden sonraki birkaç hafta içinde düzelir.

2.2.9.5. Diğer Yan Etkileri

Oral ve IV bifosfonatların kullanımı ile ilişkili diğer komplikasyonlar böbrek ve sindirim sistemi organlarını ilgilendirir. Özofagus tahrişi ve erozyonu, özellikle bilinen gastroözofageal reflü hastalığı veya özofageal darlığı olan hastalarda oral bifosfonat tedavisi sonucunda ortaya çıkabilir.

Dik pozisyonda duruşun, oral bifosfonatın bir bardak su ile alımından sonra 30 ila 60 dakika boyunca sıkı bir şekilde muhafaza edilmesi ve günlük doz yerine, haftalık dozların kullanılmasının, olumsuz etki riskini sınırlaması muhtemeldir. Oral bifosfonatları tolere edemeyen hastalar için, IV preparatları kullanılabilir ve bu kullanım tipi gastroözofageal tahrişle ilişkili değildir.

Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda bifosfonat dozları ve infüzyon oranları ayarlanmalıdır. Kreatin klirensi 30 mL / dak'ın altında olan hastalar yakın takip gerektiren hasta grubudur. Özellikle IV preparatları alan hastalarda, bifosfonatlar böbreklerde lokal birikiminden dolayı böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulmaya yol açabilir⁵⁹. IV bifosfonat tedavisi alan böbrek yetmezliği olan hastalar için, ilacın uygulanmasından önce ve sonra böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

2.2.9.6. İlaç Kullanımına Bağlı Kemiklerin Osteonekrozu.

Moleküler etki tarzları bu ilaçlar arasında oldukça farklı olmasına rağmen, bifosfonatlar ve denosumab gibi antiresorptif ajanlar osteoklast aktivitelerini kuvvetle bastırır.

Hidroksiapatitlere afinitesi yüksek olan bifosfonatlar, osteoklastlar kemik yüzeylerinde rezorpsiyon yaptığı sırada kemik tarafından emilir. Bu bifosfonatlar osteoklast apoptozisini mevalonat yolu ile indükler⁶⁰.

Sonuç olarak, kemik oluşumu kemik yüzeyindeki osteoblastlar / osteoklast dengesizliği nedeniyle kemik rezorpsiyonunu aşar ⁶⁰. Buna karşılık, denosumab, bir nükleer faktör kappa B'nin monoklonal anti-reseptör aktivatörü ligand (RANKL) antikoru, esas olarak osteoklast sağkalımını baskılar ve RANKL'ın bağlanmasını engelleyecek şekilde farklılaşmasına sebep olur⁶¹.

Her iki antiresorptif de, hastalarda osteoporoz sebebiyle kemik kırılmalarını önlemek için ve kanser vakalarında başarılı tedavi için yaygın olarak kullanılmaktadır.

Ancak 2003'te bifosfonat ile ilişkili çenelerin osteonekrozu (BRONJ) , damariçi bifosfonat kullanan bir onkoloji hastasında rapor edilmiştir⁶².

Denosumabın osteoporoz hastalarında kullanımını faz 3 klinik çalışmalarında tedavi sonrası herhangi bir belirti görülmemesine rağmen 2010 yılında denosumab ile ilişkili çenelerin osteonekrozu (DRONJ) durumu bir kanser hastasında rapor edilmiştir^{57,63}.

Anti vasküler endotelyal büyüme faktörü olan bevakizumabın da çenelerde osteonekroza sebep olduğu rapor edilmiştir. Farklı ilaçların ortak yan etkisinden dolayı bu durum Amerikan Ağız ve Çene-Yüz Cerrahları Birliği tarafından ilaç ile ilişkili çenelerin osteonekrozu (MRONJ) olarak adlandırılmıştır⁶⁴.

Amerikan Ağız ve Çene-Yüz Cerrahları Birliği'ne göre aşağıdaki kriterlerin tümü karşılandığında BRONJ teşhisi konulur:

- Bifosfonat kullanımı hikayesi olması ya da aktif olarak kullanılıyor olması
- Maksillofasiyal bölgede 8 haftadan uzun süredir dış ortama açık (ekspoze) kemik
- Baş- boyun bölgesinden radyoterapi görülmemiş olması

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği, çenenin bisfosfonat ile ilişkili osteonekroz aşamalarını (BRONJ) şöyle tanımlamıştır:

Aşama 0: Görünür bir kemikle değil spesifik olmayan semptomlarla belirtilir.

Yaygın tedavi: Semptomatik tedavi ve altta yatan diş sorunlarının konservatif tedavisini içerir; Enfeksiyon varsa antibiyotik önerilir.

Aşama 1: Bölgesel ya da sistemik belirtileri olmayan açığa çıkmış nekrotik kemik ile karakterizedir.

Yaygın tedavi, antimikrobiyal ağız gargaralarını içerir (enfeksiyon yoksa).

Aşama 2: Bölgesel enfeksiyon belirtileri gösteren açığa çıkan nekrotik kemik ile tanımlanır.

Yaygın tedavi, semptomatik tedavi, antimikrobiyal gargara ve sistemik antibiyotiktir.

Aşama 3: Ağrı ve enfeksiyonlu açığa çıkmış nekrotik kemik, patolojik kırık, ekstraoral fistül ve yaygın osteoliz ile tanımlanır.

Yaygın tedavi, semptomatik tedavi, sistemik antibiyotik ve nekrotik kemiğin yüzeysel cerrahi debridmanını içerir.

Doz modifikasyonu veya tercihen oral bifosfonat tedavisinin durdurulması, sistemik semptomlar sergileyen hastalarda yapılmalıdır, çünkü bifosfonatların çeneyi tamamen etkilediği bilinir ve BRONJ'in oluşumu ve ilerlemesine neden olabilir.

BRONJ ve atipik femur kırığının olası ciddi doğası nedeniyle, oral bifosfonatlar için 5 ila 10 yıl ve zoledronik asit için 3 ila 5 yıl sonra iki yıllık bir ilaç tatili önerilir.

2.2.9.6.1. Osteonekrozun Patogenezinine Yönelik Teoriler

Çenenin bifosfonatla ilişkili osteonekrozu (BRONJ) nitrojen içeren bifosfonatlarla tedavinin ciddi bir komplikasyonudur. Dentoalveolar cerrahi, özellikle diş çekimi, BRONJ ile ilişkili ana tetikleyici bölgesel faktör gibi görünmektedir. Bununla birlikte, periodontal hastalıklar, takma diş protezi travması ve lokal enfeksiyon gibi diğer faktörlerin de çene osteonekrozunu indüklediği gösterilmiştir^{65, 66, 67, 68}. BRONJ, herhangi bir bariz yerel risk faktörü olmadığında kendiliğinden gelişebilir.

Her ne kadar 2003 yılında Marx'ın ilk girişinden bu yana BRONJ konusunda geniş çapta bir araştırma yapılmış olmasına rağmen, hastalığın kesin patofizyolojisi hala belirsizdir^{69, 70}. BRONJ'in oluşum mekanizması ve ilerleyişiyle ilgili iki ana teori vardır.

İçten-dışa teorisi BRONJ'in öncelikle bir kemik hastalığı olduğunu öne sürmektedir. Bu teoriye göre, bifosfonatların çenenin osteonekrozunu indüklediği ana mekanizmalar; kemik dönüşümünü baskılamak, (osteoklast aktivitesini azaltarak ve osteoklastlarda apoptozu indükleyerek), yeni damar oluşumunun inhibisyonu ve muhtemelen lokal enfeksiyondur^{71, 72, 73, 74}. Mukozal tutulum ve kemikte tutulum geç evre belirtisidir.

Dıştan içe teorisi, bifosfonatların yumuşak dokuya toksisitesine odaklanır. Bu teoriye göre, bifosfonatların oral mukoza üzerinde, bu doğal bariyerin zarar görmesi veya bozulmasına neden olup ; sonraki mikrobiyal istila ve alttaki kemiğe penetrasyonu ile çene osteonekrozuna yol açmaktadır^{75, 31, 76, 77}.

İlk çenelerin osteonekrozu vakaları 2003 ve 2004'te bildirilmiştir. Bu nekrozlar ile ilgili önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, patofizyolojisini tamamen açıklamak için çok daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Tek bir hipotezin çenelerin osteonekrozu patolojisini açıklayabileceği pek olası olmadığı için, aslında durum çok faktörlü olduğu için, bir tedavi yönteminin tüm hastalarda başarılı olması muhtemel değildir.

Dahası, çenelerin osteonekrozu nispeten yeni tanımlanmış bir hastalık varlığı olduğundan, daha yeni yeni klinik ve preklinik kanıtlar elde edildiğinden, hipotezlerin ve tedavi yaklaşımlarının sürekli olarak değiştirilmesi gerekeceği açıktır⁷⁸.

Hipotez 1: Kemiğin Yeniden şekillenmesinin İnhibisyonu

Osteoklast aktivitesi, RANKL'de bir artışın veya OPG'deki azalmanın artmış kemik rezorpsiyonuna yol açtığı nükleer faktör kapp B (RANK) / RANK ligand (RANKL) / osteoprotegerin (OPG) sinyalinin reseptör aktivatörü tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Kanser durumlarında, tümör hücreleri, osteoblast RANKL salınımını uyaran, artmış kemik rezorpsiyonuna ve ardından tümör hücresi varlığını ve büyümesini arttıran büyüme faktörlerini veya sitokinleri salgılar. Osteoklastlar üzerindeki doğrudan etkileri nedeniyle, antirezorptifler iskelet ile ilgili komplikasyonları önemli ölçüde azaltır, Ciddi kemik ağrısını hafifletmek ve kötü huylu hastalıkları olan hastalarda hiperkalsemiyi düzeltmede etkilidirler.

Bisfosfonatların, kemiği önemli ölçüde hafifletmek için osteoklastlar üzerine doğrudan etkileri vardır.

Bisfosfonatlar osteoklastlar üzerinde kemiğin yeniden şekillenmesini önemli ölçüde hafifletmek ve malign hastalıkları veya osteoporozu olan hastalarda iskeletle ilgili komplikasyonları azaltmak için doğrudan etkilere sahiptir. Osteoklast farklılaşması ve fonksiyonu, tüm iskeletteki kemiklerde kemik iyileşmesinde ve yeniden şekillenmesinde hayati rol oynar. Ancak çenelerin osteonekrozu sadece maksilla ve mandibulanın alveoler kemiğinde meydana gelir⁷⁹. Alveolar kemikteki bu durum diğer iskelet kemiklerine göre artmış bir yeniden şekillenme oranı ile açıklanabilir^{80, 81}. Ancak diğer çalışmalar kemik sintigrafisi ile mandibula ve femur arasındaki kemik dönüşümündeki farklılıkları doğrulayamamıştır; maksillada kemik döngüsünde artış görülse de, BP veya denosumab uygulaması diğer kemiklerin döngü hızını değiştirmemiştir⁸².

Farelerde ilginç bir şekilde, floresan etiketli bifosfonatlar, kemik döngüsünün arttığı diş çekimi veya diş hastalığı alanlarında birikim göstermiştir. Bu nedenle artan alım, bu tür bölgeleri daha yüksek bifosfonat dozlarına yatkınlaştırabilir ve bifosfonat etkilerine yatkınlığı artırabilir. Her ne kadar bu, çenelerdeki kemik döngüsünde genel bir artış göstermese de, gelecekteki potansiyel osteonekroz bölgelerinde lokalize bir artış sergilemektedir.

İnce alveol mukoza ve dış çevreye bağlı periodontal ligament varlığında artmış kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanan periodontitis varlığında çeneler osteonekroz gelişmesi için uygun bir üreme zemini haline gelir.

Bifosfonatların ve denosumabın primer mekanizması osteoklast fonksiyonunu farklı mekanizmalar ile inhibe etmek olduğundan, değiştirilmiş kemiğin yeniden şekillendirilmesi ONJ gelişimi için önde gelen hipotez olması şaşırtıcı değildir.^{83, 84}

Önemli olan, denosumab ve BP alan hastalarda ONJ prevalansının istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemesidir^{85,86}.

Hayvan çalışmalarında periodontal ya da periapikal hastalığı olan veya diş çekimi yapıp zolendronat ya da RANKL inhibitörleri ile tedavi edilen kemirgenler , periosteal kemik yıkımı, histolojik nekroz ve açığa çıkan nekrotik kemik açısından değerlendirildiğinde benzer oranlar gösterilmektedir. Bu insan ve hayvan çalışmaları, kemik remodelinginin baskılanmasının önemli rolünü vurgulamaktadır. Kemik döngüsünün baskılanmasının etkileriyle mücadele etmek için, cerrahi prosedürlerin diş çekimi öncesinde antiresorptif ilaçların tatil edilmesi, genellikle çenelerin osteonekrozu riskini azaltmak için önerilmektedir⁶⁵. Bununla birlikte, kontrollü çalışmaların hiçbirisi, bir ilaç tatilinden sonra çenelerin osteonekrozunun azalmasını ya da durumun eskiye dönmesini onaylamaz. Sadece bir klinik rapor, denosumabın kesilmesinden sonra% 40, zoledronik asidin (ZA) kesilmesinden sonra% 30'luk bir çözünürlük göstermiştir.

BP veya denosumab ile tedavi edilen hastalarda çenelerin osteonekrozu prevalansı benzer gözükmemektedir^{87,88}. BP'ler maruz kalan hidroksiapatite bağlanır ve uzun yıllar yarı ömürle tutuldukları kemik matrisine katılır.

Çenelerin osteonekrozu patofizyolojisinde osteoklastik kemik rezorpsiyonunun merkezi rolüne işaret eden bir diğer faktör paratiroid hormonunun (PTH) etkisidir. Osteoporotik hastalarda yapılan ilk vaka raporları ve osteoporozu simüle eden gelişmiş çalışmalar, osteoblastik fonksiyonu doğrudan uyararak ve osteoklastik kemik yıkımını arttırarak, muhtemel kemik homeostazını iyileştirme kabiliyetine bağlı olarak PTH uygulamasıyla çekim soketlerini ve ONJ lezyonlarını iyileştirdiğini göstermektedir^{89,90}.

Hipotez 2: Enflamasyon ve Enfeksiyon

Diş çekimi genellikle ONJ ile ilgili en yaygın teşvik edici olaydır, ancak erişkinlerde dişler hemen hemen her zaman periapikal veya periodontal enfeksiyonlar veya iltihaplanma nedeniyle çekilmektedir. Enflamasyon ve enfeksiyon içeren hayvan modelleri diş hastalığı içeren klinik durumları taklit edebilmek için geliştirilmiştir ve neticesinde; enflamasyon / enfeksiyon ve de sistemik bir antirezorptifin ONJ gelişimi için yeterli olduğunu göstermiştir⁷⁹.

Enflamasyon / enfeksiyonun, ilerlemiş periodontal veya periapikal enfeksiyonu olan dişlerin çekimi sonrasında osteonekroz gelişimi osteonekrozda rol oynadığını düşündürmektedir⁶⁵. Multipl miyelom ve metastatik kanserli hastalarda ağız bakımı tedavisi, çenelerin osteonekrozu insidansını azaltır.

Histolojik örneklerin daha fazla değerlendirilmesi *Actinomyces* türleri de dahil olmak üzere nekrotik kemik üzerindeki bakterileri tespit etmiştir⁹¹. Bununla birlikte cevaplanması gereken soru: Bakteriler enfeksiyona ve nekrotik kemiğe neden oldu mu veya nekrotik kemik bakteriyel bir biyofilm geliştirdi mi? dir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar, bakteri türlerine ek olarak mantar ve virüsleri içeren biyofilmlerin varlığını da göstermiştir^{92,93}. Bu karmaşık biyofilmler, tedavi için zorluklar doğurur ve enfeksiyonu yok etmek için karmaşık stratejiler gerektirebilir^{94,95}.

Hipotez 3: Anjiyogenez İnhibisyonu

Anjiyogenez, yeni kan damarlarının oluşumunu içerir ve femur gibi kemiklerin nekrozu, genellikle vasküler etiyojiye sahiptir⁹⁶. Kemik, patolojik süreçlerde bile çoğu dokuda olduğu gibi, yeterli kanlanma olmadığında nekrotik hale gelir. Antianjiyogenik tedaviler artık, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) gibi vasküler sinyal moleküllerini hedef alan tümör istilasını ve metastazı inhibe etmek için yaygın şekilde kullanılmaktadır. ZA, dolaşımdaki VEGF seviyelerini ve damarlanmayı azaltan bir ajandır. ZA, damarsal proliferasyonu inhibe eder ve tümör istilasını ve metastazı kestiği düşünülen insan endotel hücrelerinin yapışmasını ve göçünü engeller.

Ayrıca, tüm BP'ler, özellikle azot içeren BP'ler, mikrodamar yoğunluğunda azalmayı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uyarır. Son zamanlarda, tirozin kinaz inhibitörleri ve anti-VEGF monoklonal antikorları gibi yeni antianjiyogenik tedaviler ONJ gelişimi ile ilişkilidir^{97,98}.

Bu nedenlerden dolayı, yeni AAOMS kılavuzları antianjiyogenikleri katkıda bulunan bir faktör olarak kabul etmiş ve hastalığın ismini ilaca bağlı ONJ (MRONJ) olarak değiştirmiştir. Bu nedenle, ONJ gelişiminde merkezi olması muhtemel olmasa da, antianjiyogenezin hastalık sürecinde önemli olduğu düşünülmektedir.

Hipotez 4: Yumuşak Doku Toksisitesi

ONJ patofizyolojisinde erken bir hipotez, bifosfonatların doğrudan yumuşak doku toksisitesiydi⁹⁹.

Bifosfonata maruz kalma, özellikle azot içeren BP'ler, apoptozu indükler veya in vitro olarak servikal, prostat ve oral epitel hücrelerin proliferasyonunun azalmasına neden olur^{100,99,101}. İn vitro çalışmalar, azot içeren BP'lerin kemiğin yanı sıra epitel dokusunda lokalize olduğunu da gösterir¹⁰².

Ek olarak, oral alendronat, uygulama sırasında hastalar için özel önlemler gerektiren özefagus tahrişi ile de ilişkilidir¹⁰³. Ancak, bu hipotez, denosumab ile bildirilen yumuşak doku toksisitesinin olmamasından dolayı daha az olası hale gelmiştir.

Hipotez 5: Doğal veya Edinilmiş Bağışıklık İşlev Bozukluğu

Değişen bağışıklığın ONJ gelişimi üzerindeki etkisi hakkında sürekli bir tartışma mevcuttur. Tümör patogenezi çoğu zaman bozulmuş bir bağışıklık fonksiyonuyla ilişkilidir¹⁰⁴. Hayvan çalışmaları sonucunda immün yetmezlik çenelerin osteonekrozuna neden olurken, mezenkimal kök hücrelerin veya T-düzenleyici hücrelerin infüzyonu, ONJ benzeri lezyonları önlediği ya da hafiflettiği görülmüştür¹⁰⁵. Kemoterapi rejimlerinin bir parçası olarak steroidler ve antianjiyogenetik alan multipl miyelomlu hastalardaki ONJ prevalansı, ONJ patogenezinde immün fonksiyon bozukluğu rolüne işaret etmektedir⁶³. Ayrıca, birçok ONJ hayvan modelinde, hastalığın insidansı ve şiddeti kemoterapi veya steroidlerin varlığı ile artar^{106,107,108,105,109}.

Oral bifosfonat hastalarında steroidler ayrıca ONJ için bir risk faktörüdür^{64,110}. Sonuç olarak immüno-modülatörlerin hastalığın patofizyolojisine potansiyel katkısı vardır¹¹¹.

Çenelerin osteonekrozu, patofizyolojisinin henüz tam olarak belirlenemediği, sistemik antiresorptif tedavi alan, primer veya metastatik kemik malignitesi veya osteoporozu olan hastalarda görülebilen çok faktörlü bir hastalıktır. İnsan ve hayvan çalışmaları, hastalığın gelişimini ve ciddiyetini açıklayabilmek için birbirleriyle etkileşime giren mekanizmaların kombinasyonuna işaret etmektedir. ONJ'nin karmaşıklığı ve çoklu yolların potansiyel sinerjisi, (Şekil 2-4) şematik diyagram üzerinde gösterilmektedir. Histolojik kemik nekrozu, hastalık sürecinin merkezindedir. Güçlü kanıtlar, antiresorptiflerin, travma ve / veya enflamasyon / enfeksiyon ile kombinasyon halinde ONJ gelişimi için gerekli ve yeterli anahtar faktörler olduğunu gösterir. Sadece antiresorptifler kemik nekrozuna neden olmaz, ancak diş çekimi veya periodontal veya periapikal hastalıktan kaynaklanan iltihaplanma / enfeksiyon travma ile kombine edildiğinde kemik nekrozları oluşabilir.

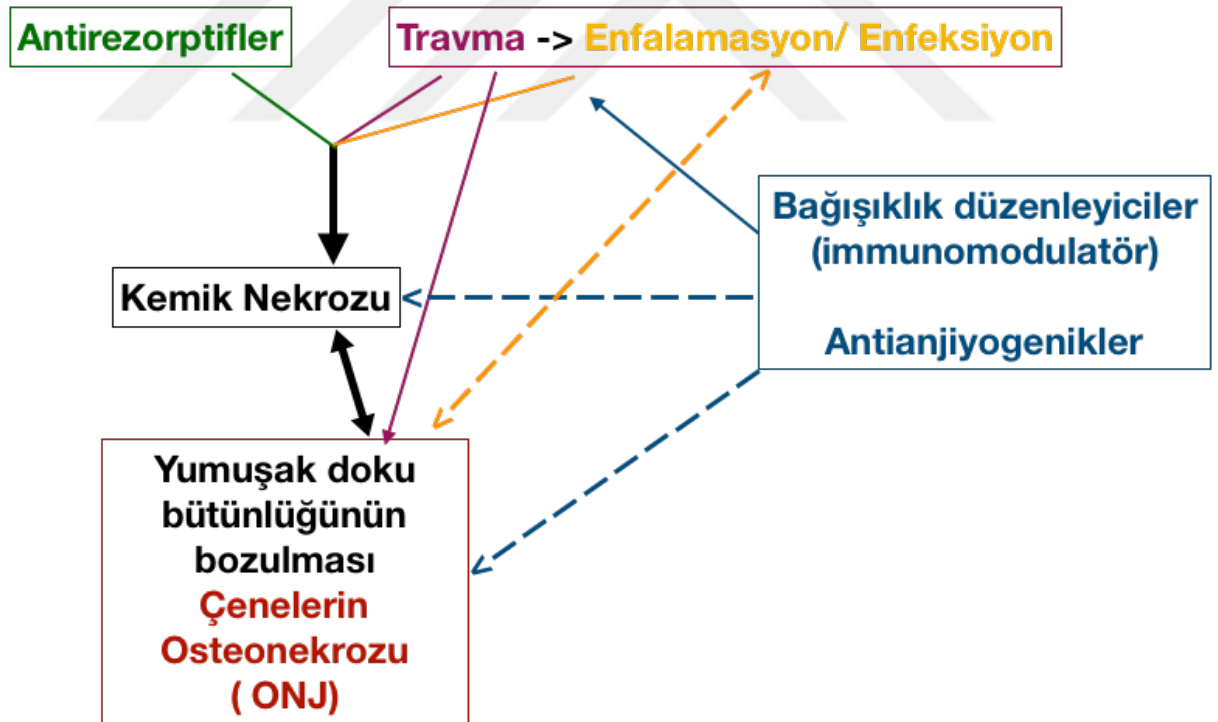
Nekrotik kemik sırayla yumuşak doku bütünlüğü kaybına veya klinik olarak çenelerin osteonekrozuna neden olabilir. Cerrahi müdahale ayrıca yumuşak dokuların doğrudan bozulmasına neden olur ve hastalığı daha da karmaşık hale getirir.

Ağız ortamına açılmış, nekrotik kemiğe ek olarak yumuşak doku bütünlüğü kaybı olan vaka raporları, yalnızca travma veya enfeksiyonla ilişkilendirilmiştir. Kemiğin ağız

ortamına açılması enfeksiyonu çoğaltır ve pozitif geri besleme döngüsündeki iltihaplanma hastalığın şiddetini veya derecesini artırır. Yumuşak doku bütünlüğünün daha da kaybı, kemik nekrozunun devam etmesine neden olur ve döngü devam eder.

Steroidler veya kemoterapi gibi immünomodülatörler, ayrıca diyabet gibi hastalıklardan immün sistemi baskılanmış durumlar ve antianjiyogenikler, antiresorptiflerin varlığında enflamasyon / enfeksiyon veya travma ile birleştirildiğinde hastalık prevalansını veya şiddetini artırabilen önemli değiştiricilerdir. Yine, yalnızca steroid, kemoterapi veya antianjiyogenetik ile ilişkili ONJ vakaları sayıca daha azdır. Kemik nekrozu her zaman kemiğin ağız ortamına açılmasına neden olmaz, bu nedenle aşama 0 ONJ son yıllarda büyük ilgi görmüştür. Yumuşak doku bütünlüğü kaybı veya ağız ortamına açılmış kemik olmadıkça evre 1, 2 veya 3 klinik ONJ teşhisi konulmaz.

Ön raporlar, evre 0 'ın sıklıkla kemiğin ağız ortamına açılması seviyesine ilerlediğini göstermektedir. ONJ'in patofizyolojik mekanizmalarının anlaşılması, gelişmekte olan hastalığın gelişimini azaltmak ve hasta yönetimini iyileştirmek için hedeflenen tedavi müdahalelerini keşfetmeye yardımcı olacaktır.



Şekil 2-4: Potansiyel osteonekroz teorilerinin birbirleri ile ilişkisi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın in-vivo bölümleri İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Laboratuvarı'nda, histolojik değerlendirmeleri İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi Bilim Dalı'nda, Bilgisayarlı Mikro Tomografi incelemeleri (BMT) ise İstanbul Üniversitesi 3B Tıbbi ve Endüstriyel Tasarım Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1. GEREÇ

In-vivo deneyin gerçekleştirilmesinde;

- 20 adet Sprague- Dawley cinsi 14 haftalık 350 ± 50 gr ağırlığında yetişkin erkek sıçan
- Ketanest® flakon (Ketamin hidroklorür, Parke Davis, Berlin, Almanya)
- Rhompun® flakon (Xylazine hydrochloride, Bayer Türk Kimya San. Ltd.Şti. İstanbul, Türkiye)
- 5.0 ipek dikiş (Doğsan, Türkiye)
- ZOMETA® - (Novartis, İsviçre)
- Serum fizyolojik
- Presel, Castroviejo iğne tutucu, Williams işaretli UNC periodontal sondası
- Standart insülin enjektörleri
- Formaldehit (% 10)

kullanılmıştır.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Deney hayvanları ve grupları

Deneylerde kullanılacak hayvan denekler için İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan 27.07.2017 tarihinde 2015/19 no'lu sayı ile gerekli izin alınmıştır.

Çalışmada kullanılan 20 adet Sprague-Dawley cinsi yetişkin erkek sıçan, deney süresi boyunca $21\pm 2^\circ\text{C}$ sıcaklıkta, bağıl nem oranı %40-60, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık koşulunu sağlayacak şekilde ortamda, dörder denek aynı metal kafesler içinde olacak şekilde muhafaza edilmiştir. Deney hayvanları, %21 protein içeren standart sıçan yemi ve musluk suyu ile beslenmiştir.

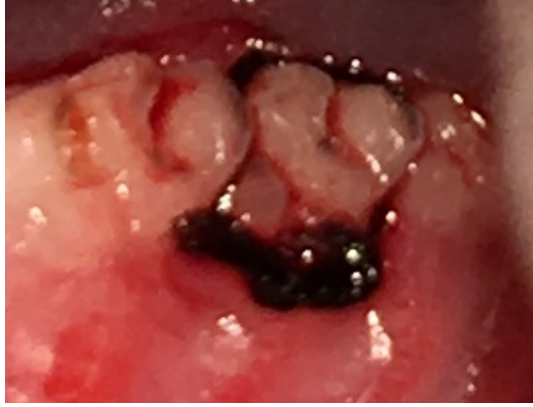
Deney ve kontrol grupları ilaç kullanımına göre oluşturulmuştur. Deney grubundaki hayvanlara 6 hafta boyunca haftada 1 kez, $7.5\ \mu\text{g/kg}$ konsantrasyonunda ZA içeren çözelti kas içi yolla enjekte edilmiştir. Kontrol grubundaki hayvanlara ise aynı sıklıkta steril serum fizyolojik çözeltisi aynı yöntemle verilmiştir. Deney ve kontrol gruplarındaki hayvanların üst çene sol ikinci büyük azı dişlerinde deneysel periodontitis oluşturulmuş, karşı taraf aynı dişleri ise sağlıklı periodonsiyum olarak kullanılmıştır. Detaylar Şekil 3-1, Şekil 3-2 ve Şekil 3-3 te gösterilmiştir. Deney sürecinde takip edilen çizelge Tablo 3-1 de gösterilmiştir.

Tablo 3-1: Deney sürecinde takip edilen akış, çizelgede gösterilmiştir.

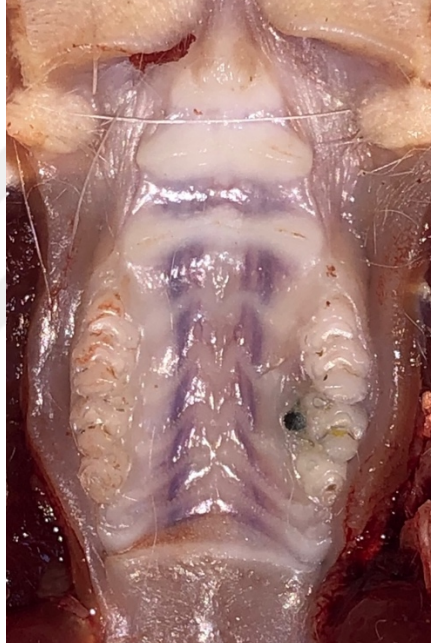
GÜN	DENEY	KONTROL
1	İpek dikiş bağlama (sol üst 2. molar)	İpek dikiş bağlama (sol üst 2. molar)
21	ZA enjeksiyonu	SF enjeksiyonu
28	ZA enjeksiyonu	SF enjeksiyonu
35	ZA enjeksiyonu	SF enjeksiyonu
42	ZA enjeksiyonu	SF enjeksiyonu
56	ZA enjeksiyonu	SF enjeksiyonu
63	Sakrifikasyon	Sakrifikasyon



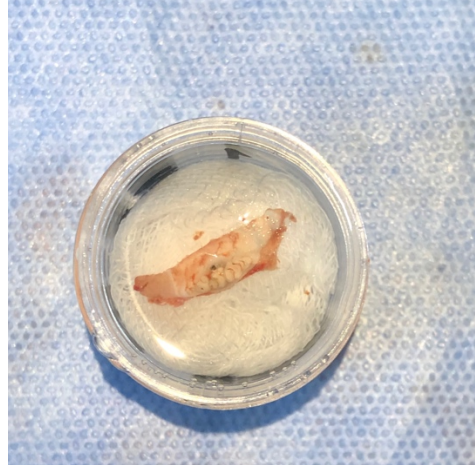
Şekil 3-1: 5.0 ipek dikiş sol üst çene ikinci molar dişin mezial ve ditalinden geçirilerek dişi çevreleyecek şekilde konumlandırılmıştır.



Şekil 3-2: 5.0 İpek dikiş sol üst çene 2. Molar dişin etrafında düğümlenerek mikrobiyal dental plak için tutucu alan oluşturmuştur.



Şekil 3-3: Sakrifikasyon sonrası üst çenenin görünümü.



Şekil 3-4: Üst çene periodontal yıkım ve periodontal sağlık olarak ikiye ayrıldıktan sonra BMT işlemi sırasında hareket etmemesi için gazlı bezlerle sabitlenerek formaldehit çözeltisine konmuştur.

1. Deney Grubu: Deney grubu hayvanlarına periodontitis oluşturulduktan sonra 0., 7., 14., 21., 28. ve 35. günlerde (6 hafta boyunca haftada 1 kez) kas içi olarak 7.5 µg/kg ZA uygulanmıştır. Bu gruptaki hayvanlara deney başlangıcında intraperitoneal 13mg/kg Xylazine HCl ve 70mg/kg ketamin HCl enjekte edilerek genel anestezi sağlanmıştır. Takiben, 5.0 ipek dikiş DDP bölgelerini oluşturmak üzere sol üst 2.molar dişin servikalinde konumlandırılmıştır. Bu yöntem ile birinci molar dişin distali ve üçüncü molar dişin mezialinde periodontal yıkım oluşması hedeflenmiştir. Aynı hayvan grubunda DSP bölgesi olarak sağ üst 2.molar diş olduğu gibi kullanılmıştır. İpek dikişin yerleştirilmesinden sonraki 21. günde deneysel periodontitis varlığı sondalamada kanama ile değerlendirilip bifosfanat enjeksiyon aşamasına geçilmiştir. Altı hafta boyunca, haftada 1 kez kas içi olarak 7.5 µg/kg ZA uygulanmıştır. Enjeksiyonlar tamamlandıktan bir hafta sonra (63.gün) deney hayvanları sakrifiye edilmiştir.

2. Kontrol Grubu: Kontrol grubu hayvanlarına periodontitis oluşturulduktan sonra 0., 7., 14., 21., 28. ve 35. günlerde (6 hafta boyunca haftada 1 kez) kas içi olarak serum fizyolojik uygulanmıştır. Bu gruptaki hayvanlara da deney başlangıcında intraperitoneal 13mg/kg Xylazine HCl ve 70mg/kg ketamin HCl enjekte edilerek genel anestezi sağlanmış sonrasında KDP bölgelerini oluşturmak üzere 5.0 ipek dikiş sol üst 2.molar dişin servikalinde konumlandırılmıştır. Aynı hayvan grubunda KSP bölgesini oluşturmak üzere sağ üst 2.molar diş olduğu gibi kullanılmıştır.

İpek dikişin yerleştirilmesinden sonraki 21. günde deneysel periodontitis varlığı sondalamada kanama ile değerlendirilip steril serum fizyolojik uygulama aşamasına geçilmiştir. Altı hafta boyunca haftada 1 kez kas içi olarak uygulanan enjeksiyonların tamamlanmasından bir hafta sonra deney hayvanları sakrifiye edilmiştir.

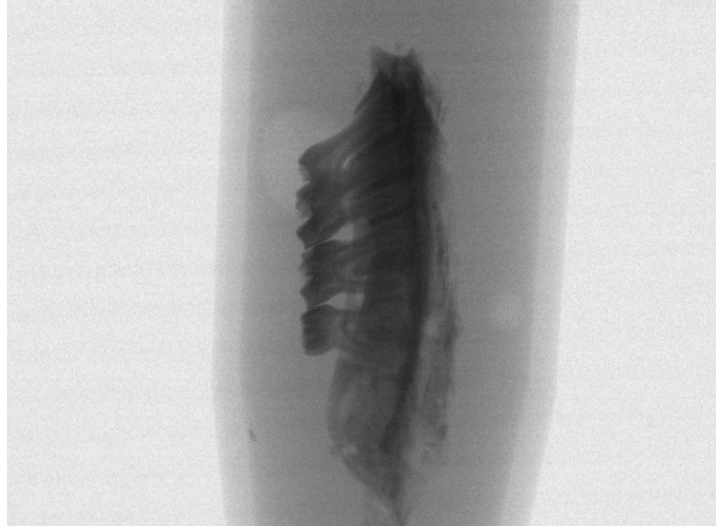
Deneyin sonlandırılması sonrasında değerlendirilmeye alınacak gruplar şekildeki gibi belirlenmiştir. (Tablo 3-2)

Tablo 3-2: Değerlendirmeye alınacak gruplar gösterilmiştir.

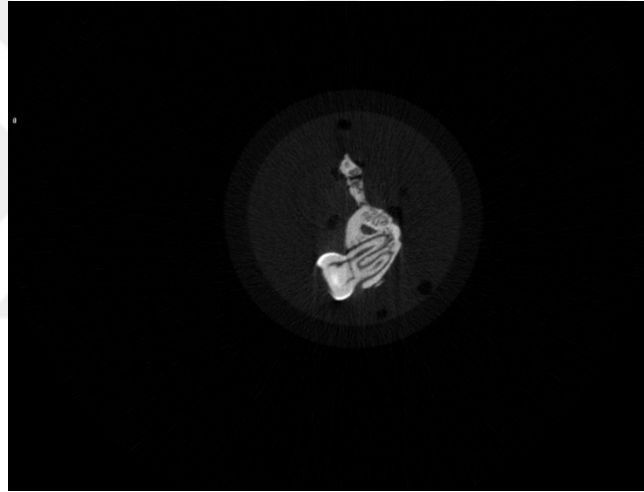
GRUP	SİSTEMİK UYGULAMA	YEREL UYGULAMA	KISALTMA
Deney	Zoledronik asit	Deneysel periodontitis (sol üst)	DDP
		Sağlıklı periyodosiyum (sağ üst)	DSP
Kontrol	Serum fizyolojik	Deneysel periodontitis (sol üst)	KDP
		Sağlıklı periyodosiyum (sağ üst)	KSP

3.2.2. Bilgisayarlı Mikro Tomografi (BMT) ile Sıçan Çene Taraması ve Analizi

Falcon tüpler içerisine sabitlenen numuneler bilgisayarlı tomografi cihazında taranmak üzere hazırlanmıştır. (SkyScan 1174v2 (Kontich- Belgium). Tarama haznesi içine sabitlenen her bir örneğin tarama işlemi 50 kVp voltaj, 800 µA akım ve 40 W güç değerlerinde 0.50 mm'lik Al filter kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tarama değerleri optimize edilerek 1500 ms ışın süresi, 1024x1304 çözünürlük ve 19.98 µm yakınlaştırma faktörü kullanılmıştır. Her bir örnek yaklaşık 50 dakikada 0.70 derecelik rotasyon ile 360 derece taranmıştır. Tarama sonrası elde edilen TIFF formatındaki 515 ham görüntü NRecon (Ver. 1.6.10.2) programı ile yeniden yapılandırılarak BMP formatında ortalama 858 adet yatay kesit elde edilmiştir. (Şekil 3-4)



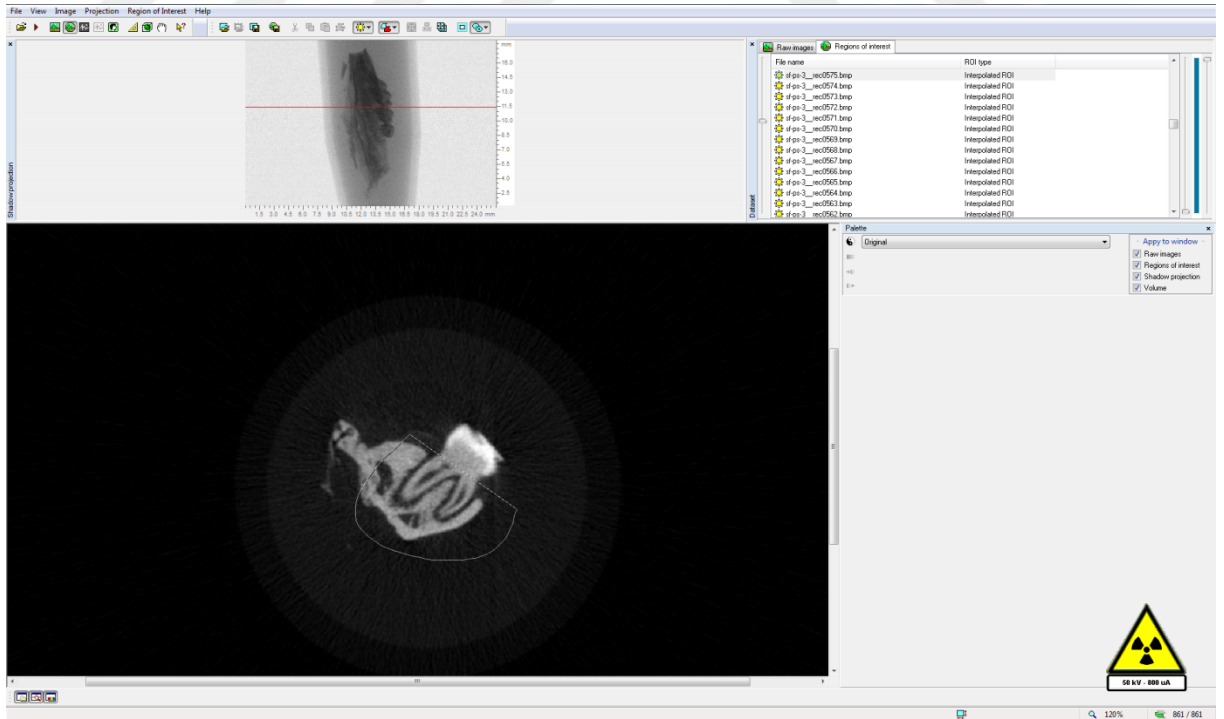
Şekil 3-5: Ham görüntü



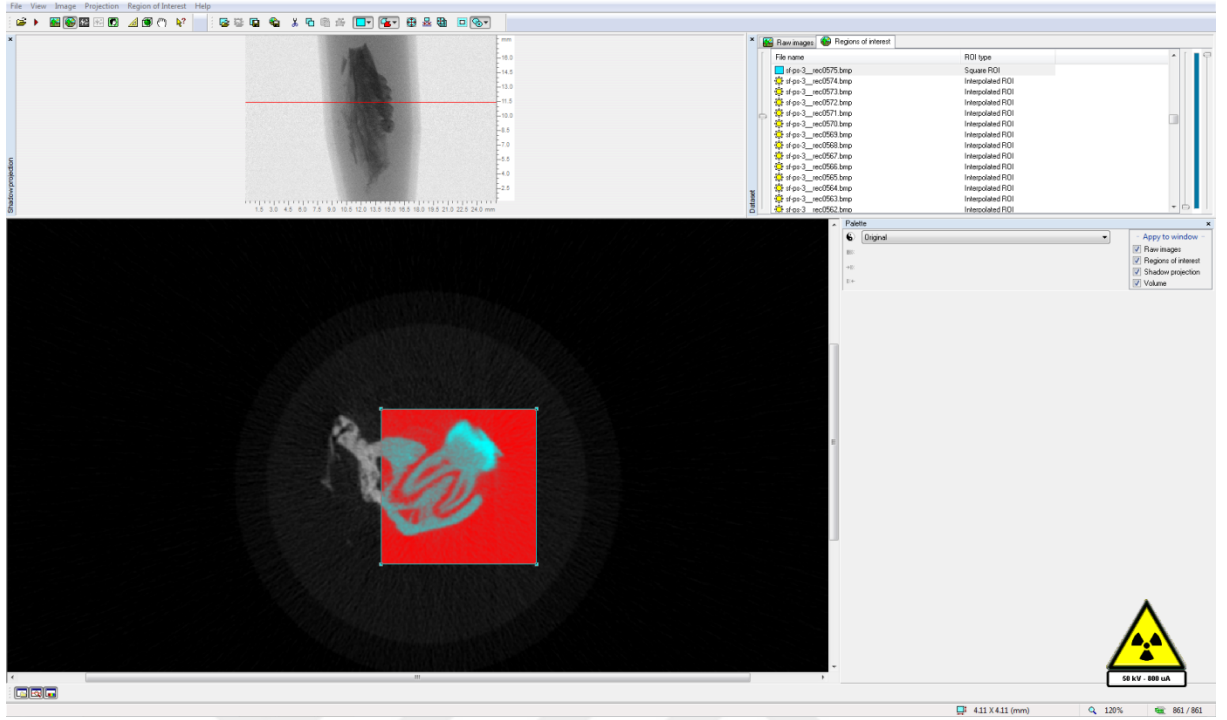
Şekil 3-6: Kesit görüntüsü

Rekonstrüksiyon sonucu elde edilen görüntüler BMP formatında kaydedilmiştir. Bu kesitler; kantitatif parametreler ve görsel modeller oluşturmak amacıyla kullanılan, densitometrik ve morfometrik ölçümlere olanak sağlayan CTAn (Ver. 1.16.4.1+) programına aktarılmıştır. Ölçüm yapılacak alanın sınırlarını belirlemek amacıyla; kesitler üzerinde yatay düzlemde yarı-otomatik olarak dairesel odaklanılacak bölge çizilmiştir. İncelenecek örneğe ait olan vokseller ile çevresinde bulunan havanın voksellerini ayırmak için histogramda bir eşik değeri belirlenmiştir. Siyah vokselin 0 ile belirtilip minimum yoğunluğu ifade ettiği, beyaz vokselin ise 255 ile belirtilip maksimum yoğunluğu gösterdiği histogram üzerinde eşik değeri belirlenmiştir.

Belirlenen odak bölgeleri eşik değer verileriyle hacimsel oranlar ayrı ayrı hesaplanmıştır. Örneklere ait veriler CTVol (Ver. 2.3.2.0) programına aktarılmıştır ve örneklere ait üç boyutlu modelleme görüntüleri elde edilmiştir. Voksel, bir pikselin 3 boyutlu karşılığıdır. Piksel, bir noktayı 2 boyutlu olarak tanımlarken voksel bir noktayı 3 boyutlu uzayda tanımlayan grafik bilgisini ifade etmektedir. Sözcük, hacim elemanının veya hacim pikselinin kısaltmasıdır. Voksel değerleri görüntünün kalitesi ile ilgili bir kavramdır. 2 boyutlu resimlerde bunun ölçütü pikseldir. 3 boyutlu görüntülerde ise bu kavram voksel olarak isimlendirilir. Voksel değeri artıkcça görüntünün detayları daha net bir şekilde incelenir. Kemik yoğunluğu hesaplamalarında fantom taraması yapılır ve iki veri (fantom ve numune taraması) karşılaştırılarak bir sonuç elde edilir. Eşik voksel değeri görüntüdeki voksel değerlerinin tespit edilerek analiz yapılması için gerekli alanın belirlenmesinde kullanılan bir kavramdır. Özellikle odaklanılacak bölgenin belirlenmesinde kullanılır. İlgili detaylar Şekil 3-5, Şekil 3-6, Şekil 3-7 Şekil 3-8, Şekil 3-9, Şekil 3-10 ve Şekil 3-11 de gösterilmiştir. Kökler arası sert doku kaybı bukkal kökler (kökler arası 1), palatinal kökler (kökler arası 2) olarak değerlendirilmiştir. Septum alveol kemik arası sert doku kaybı, bukkal için septum-alveol 1, palatinal için septum- alveol 2 olarak değerlendirilmiştir.

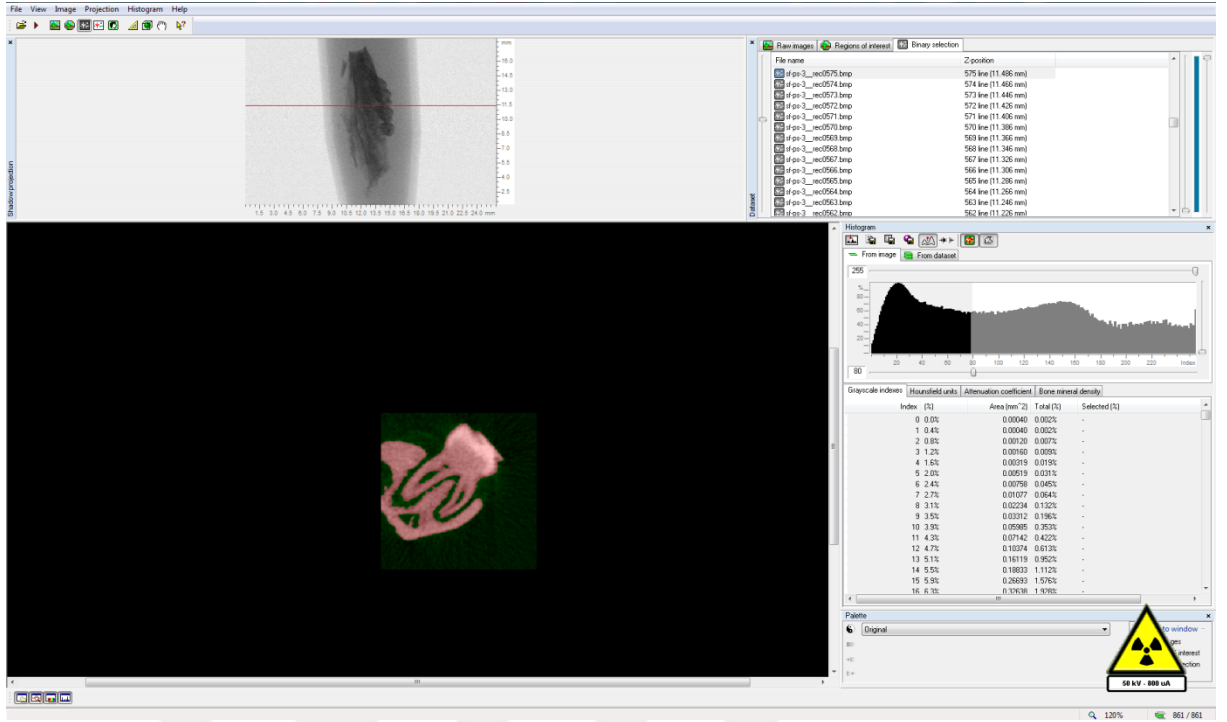


Şekil 3-7: Çene kesitinde diş etrafında odak bölgesi belirlenmesi (ROI)

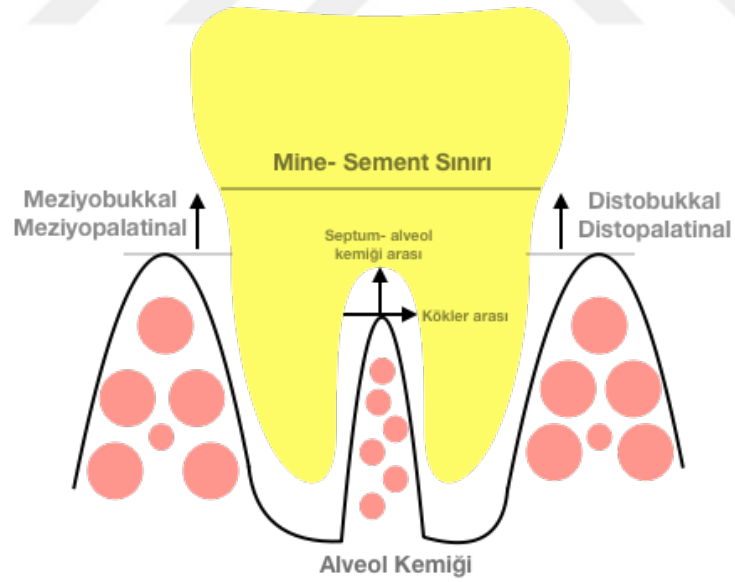


Şekil 3-8: Çene kesitinde seçilen diş etrafında belirlenen ilgi alanı

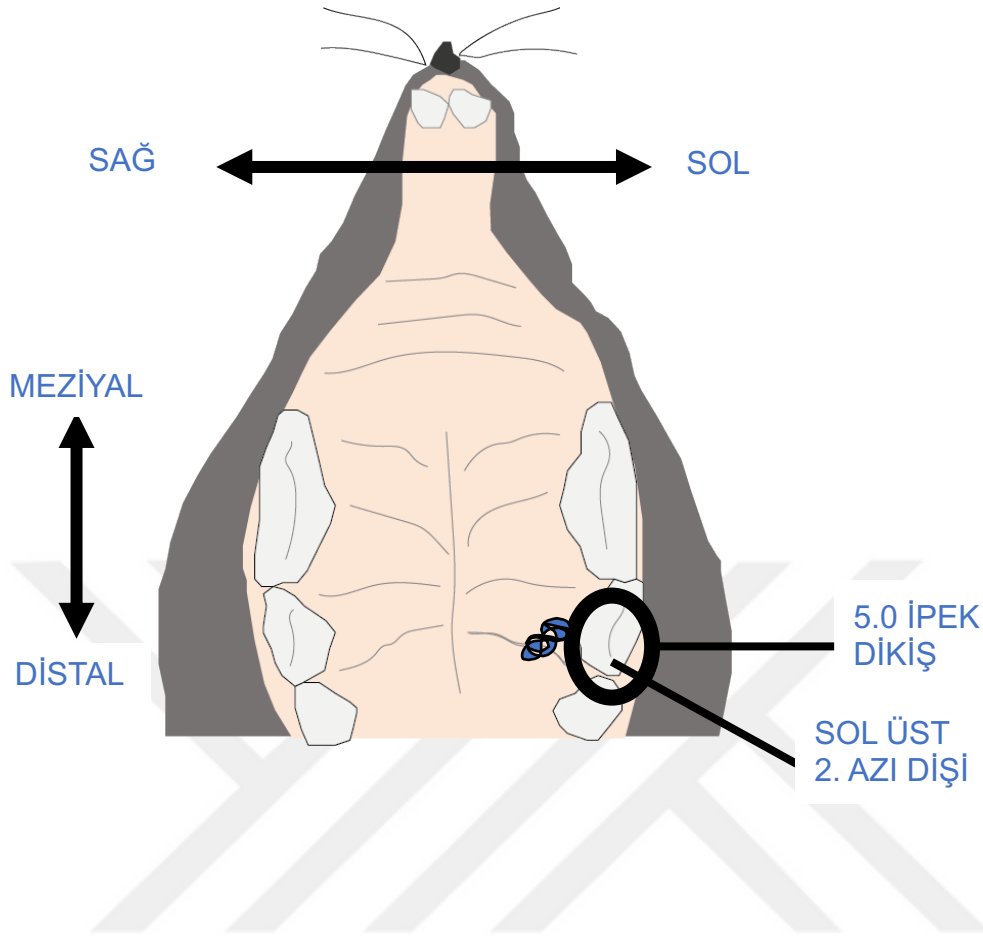
Meziyo Bukkal (mm), Meziyo Palatinal (mm), Septum-Alveol(mm), Kökler Arası(mm), Distal Bukkal(mm), Distal Palatinal(mm), Septum Alveol(mm), Kökler Arası(mm) ölçümleri CTAn (Ver. 1.16.4.1+) yazılımı ile hesaplanmıştır.



Şekil 3-9: İlgili alan için eşik değeri belirlenmesi



Şekil 3-10: BMT ölçümlerinin yapıldığı bölgeler şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 3-11: Sıçanın ağızının şematik olarak gösterilmesi

3.2.3. Histoloji

Gönderilen parçalar 1 hafta süreyle %10 luk tamponlanmış formalin solusyonunda fiks edilmiş, fiksasyonun ardından %20 sodyum sitrat ve %50 formik asit karışımlarından 1 er ölçek alınarak hazırlanan solusyonda dekalsifiye edilmiştir. Bu işlemin ardından tüm çenelerden molar dişlerin vestibül yüzeylerinden sert damağın ortasından geçen sagittal kesitler alınarak parçaların diseksiyonu yapılmıştır. Vestibül yüzler kesit yüzeyine gelecek biçimde yatırılarak hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 3 mikron kalınlığındaki kesitler hematoksilin – eozin ile boyanıp ışık mikroskopunda incelenmiştir.

İnceleme sırasında değişkenler tabloda (Tablo 3-3) belirtildiği gibi değerlendirilmiştir. İltihap değişkeninde ham verilerin işlenmesinde kullanılan 0-1-2-3 değerleri tabloda gösterildiği şekilde iltihabın seviyesini belirtmektedir.

Nekroz değişkeninde ham verilerin işlenmesinde kullanılan 0-1 değerleri tabloda gösterildiği gibi nekrozun varlığını belirtmektedir.

Epitel proliferasyonu değişkeninde ham verilerin işlenmesinde kullanılan 0-1-2-3 değerleri tabloda gösterildiği gibi epitel proliferasyonunun derecesini belirtmektedir.

Tablo 3-3: Histolojik değerlendirmede esas alınan değerler

Seviye	İLTİHAP	NEKROZ	EPİTEL PROLİFERASYONU
0	YOK	YOK	YOK - EPİTEL MİNE SEMENT SINIRINDA
1	HAFİF	VAR	EPİTEL MİNE SEMENT SINIRININ ALTIDA KÖKÜN 1/3 KORONALİNDE
2	ORTA		EPİTEL KÖK HİZASININ KORONAL 1/3'ÜNDEN DAHA AŞAĞIDA
3	AĞIR VE MİKROAPSE OLUŞUMU		FURKASYON BÖLGESİNDE EPİTEL VARLIĞI

Peridontal aralık: Kesitlerden elde edilen dijital fotoğraflar üzerinden Olympus analySIS 5 (Tokyo Japan) görüntü analiz programı kullanılarak mm cinsinden ölçülmüştür. Ölçümler köklerin mezial ve distallerinden 3 noktada yapılmış ve ortalamaları alınıp daha sonra mezial ve distal değerlerin de ortalamaları alınmıştır.

3.2.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın örnek sayısı G*Power 3.1.9.2 isimli program ile hesaplanmıştır. Li ve arkadaşlarının yaptığı⁶⁶ çalışmanın sonuçlarına dayanarak, 2 farklı grubun ZA ve kontrol kemik yıkımı değişimlerinin kıyaslanmasındaki ortalamalar dikkate alınarak , tek yönlü alternatif hipotez, %95 ve %5 Tip I hata payı ile her bir grup için örneklem sayısı n= 10 olacak şekilde hesaplanmıştır. (Toplamda 20)

Veriler bilgisayarda SPSS 25.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir.

Açıklayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değer şeklinde gösterilmiştir. Gruplar arası varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası normal dağılıma uyan ve varyansları homojen olan değişkenlerinin karşılaştırılmasında ANOVA testi, istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler için, post-hoc test olarak Tukey testi kullanılmıştır. Gruplar arası normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlerin karşılaştırılmasında post-hoc testi olarak Mann-whitney U testi uygulanmıştır. Sonuçlar Bonferroni düzeltmesi yapılarak yorumlanmıştır. $p < 0,05$ olması durumunda aradaki fark anlamlı kabul edilmiştir.

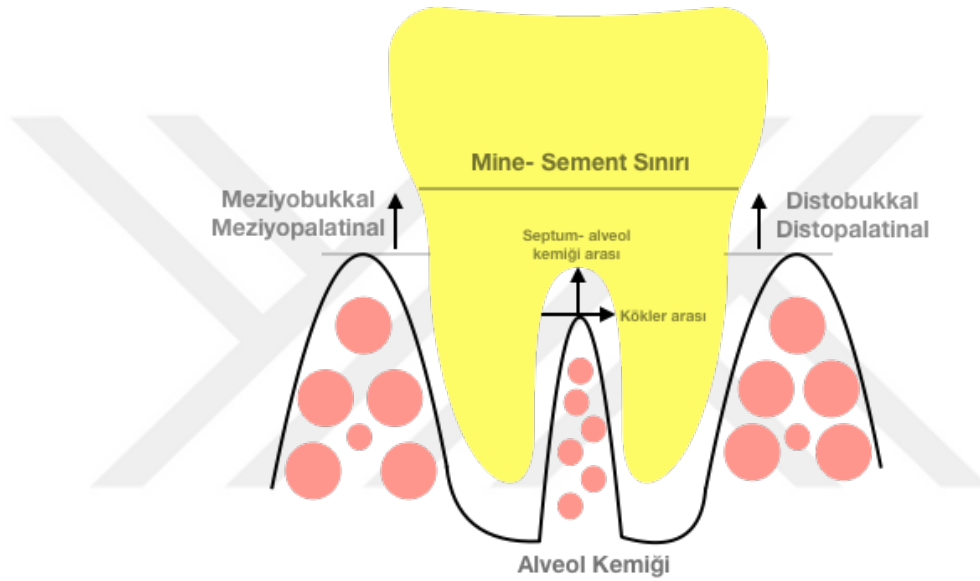


4. BULGULAR

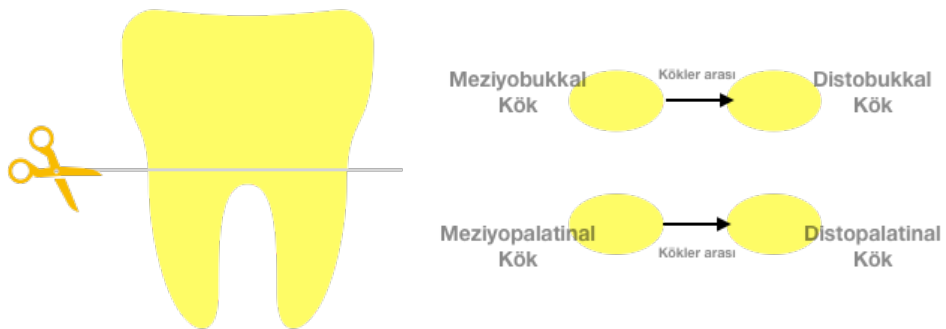
Deneysel çalışmanın in-vitro aşamasında deneysel periodontitis amacıyla ipek dikiş uygulanmasından 5 gün sonra kontrol grubundan bir hayvan kaybedildi, diğer deney hayvanlarında herhangi bir olumsuzluk gözlenmedi.

4.1. Bilgisayarlı Mikro Tomografi Bulguları

BMT değerlendirmelerinin yapıldığı alanlar (Şekil 4-1), (Şekil 4-2) de gösterilmiştir. Verilerdeki (-) ile belirtilen değerler kemik kaybı olduğu ile ilgili bilgi vermektedir.

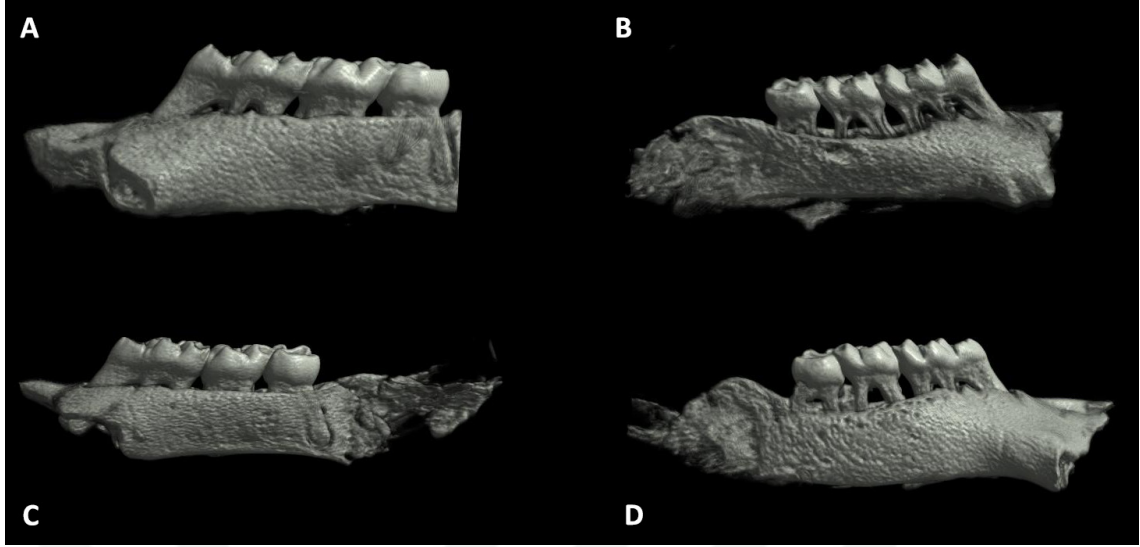


Şekil 4-1: BMT ölçümlerinin yapıldığı bölgeler şematik olarak gösterilmiştir.

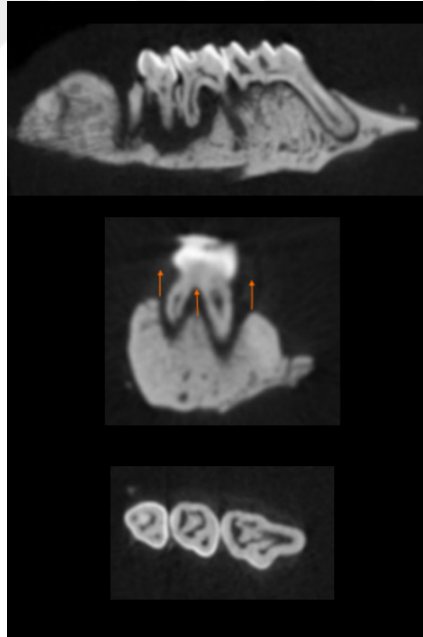


Şekil 4-2: Dişin enine kesiti.

Şemalara ek olarak BMT ölçümlerinin üç boyutlu modelleme görüntüleri Şekil 4-3 ve Şekil 4-4' te görülmektedir. Deney gruplarındaki periodontal yıkım modellerde de görülmektedir.



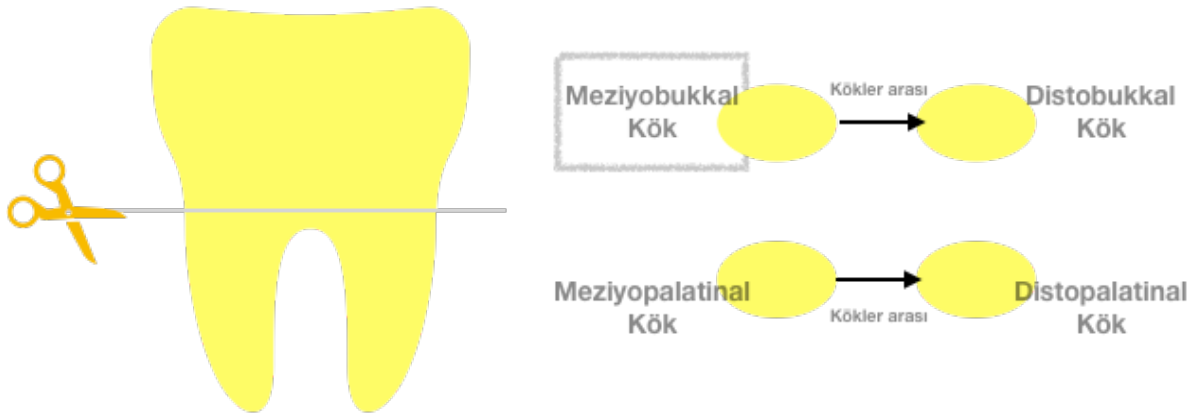
Şekil 4-3: A:KSP grubuna ait üç boyutlu modelleme B: KDP grubuna ait üç boyutlu modelleme C: DSP grubuna ait üç boyutlu modelleme D:DDP grubuna ait üç boyutlu modelleme



Şekil 4-4: BMT ölçümleri yapılan bölgeler oklar ile gösterilmiştir.

4.1.1. Gruplar Arası Meziyobukkal Ölçüm Alanındaki Karşılaştırma

Meziyobukkal ölçüm alanı (Şekil 4-5) de gösterilmektedir.



Şekil 4-5: Dişin enine kesiti- meziyobukkal kök

Tablo 4-1: BMT Meziyobukkal ölçüm değerleri

MEZİYOBUKKAL							
Grup	n	Ortalama	Standart Sapma	Medyan (ortanca)	Minimum	Maksimum	P değeri
KSP	9	0,69467	0,049669	0,68000	0,638	0,778	0,000*
KDP	9	0,90411	0,084231	0,88300	0,754	1,036	
DSP	10	0,55510	0,066486	0,57350	0,454	0,652	
DDP	10	0,87960	0,136081	0,92500	0,588	1,006	
Toplam	38	0,75621	0,170104	0,74400	0,454	1,036	

ANOVA p değeri, * $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı. (Tablo 4-1)

Gruplara göre meziyobukkal ölçüm ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur $p < 0,05$.

Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için pos-hoc testi olan Tukey testi yapılmıştır. Verilerdeki (–) ile belirtilen değerler kemik kaybı olduğu ile ilgili bilgi vermektedir.

Tablo 4-2: BMT Meziyobukkal ölçüm değerleri çoklu karşılaştırılması

Çoklu Karşılaştırma						
MEZİYOBUKKAL						
Tukey Honest Significant Difference						
		Ortalama Fark	Standart Sapma	P değeri	%95 Güven Aralıkları	
					Alt sınır	Üst Sınır
KSP	KDP	-0,209444*	0,043003	0,000*	-0,32559	-0,09330
	DSP	0,139567*	0,041914	0,011*	0,02636	0,25277
	DDP	-0,184933*	0,041914	0,001*	-0,29814	-0,07173
KDP	KSP	0,209444*	0,043003	0,000*	0,09330	0,32559
	DSP	0,349011*	0,041914	0,000*	0,23581	0,46221
	DDP	0,024511	0,041914	0,936	-0,08869	0,13771
DSP	KSP	-0,139567*	0,041914	0,011*	-0,25277	-0,02636
	KDP	-0,349011*	0,041914	0,000*	-0,46221	-0,23581
	DDP	-0,324500*	0,040796	0,000*	-0,43468	-0,21432
DDP	KSP	0,184933*	0,041914	0,001*	0,07173	0,29814
	KDP	-0,024511	0,041914	0,936	-0,13771	0,08869
	DSP	0,324500*	0,040796	0,000*	0,21432	0,43468

Tukey testi p değeri, * $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı (Tablo 4-2)

Elde edilen örneklerin meziyobukkalinde belirlenen değerlendirme bölgelerinde BMT ile belirlenen sert doku eksikliği KDP de KSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p < 0,05$) taşımaktadır.

Sert doku eksikliği KSP de DSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p < 0,05$) taşımaktadır.

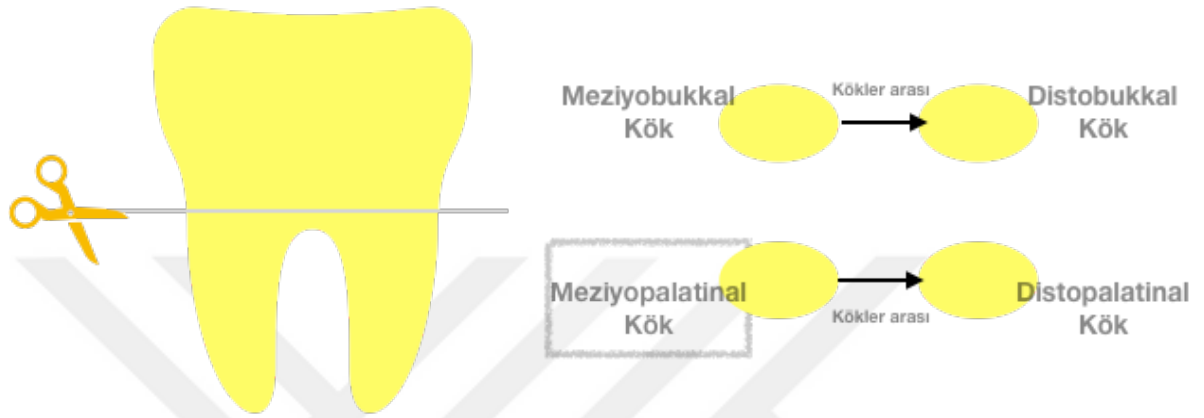
Sert doku eksikliği DDP de KDP ye göre daha yüksektir ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p = 0,936$) taşımamaktadır.

Sert doku eksikliği KDP de DSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p < 0,05$) taşımaktadır.

Sert doku eksikliği DDP de DSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p<0,05$) taşımaktadır.

4.1.2. Meziyopalatinal Ölçüm Alanında Gruplar Arası Karşılaştırma

Meziyopalatinal ölçüm alanı (Şekil 4-6) da gösterilmektedir.



Şekil 4-6: Dişin enine kesiti- meziyopalatinal

Tablo 4-3: BMT Meziyopalatinal ölçüm değerleri

MEZİYOPALATİNAL							
Grup	n	Ortalama	Standart Sapma	Medyan (ortanca)	Minimum	Maksimum	P değeri
KSP	9	0,66122	0,159100	0,65500	0,438	1,005	0,000*
KDP	9	0,88111	0,135676	0,89600	0,705	1,118	
DSP	10	0,55430	0,048763	0,55200	0,482	0,617	
DDP	10	0,93250	0,242891	0,88300	0,706	1,455	
Total	38	0,75655	0,223134	0,71500	0,438	1,455	

ANOVA p değeri, * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı. (Tablo 4-3)

Gruplara göre meziyopalatinal ölçüm ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur $p<0,05$.

Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için pos-hoc testi olan Tukey testi yapılmıştır. (Tablo 4-4)

Tablo 4-4: BMT Meziyopalatinal ölçüm değerleri çoklu karşılaştırılması

Çoklu Karşılaştırma

PALATİNAL

Tukey Honest Significant Difference

(A)	(B)	Ortalama	Standart	P	%95 Güven Aralıkları	
Grup	Grup	Fark (A-B)	Sapma	değeri	Alt sınır	Üst Sınır
KSP	KDP	-0,219889*	0,076787	0,034*	-0,42728	-0,01250
	DSP	0,106922	0,074843	0,491	-0,09521	0,30906
	DDP	-0,271278*	0,074843	0,005*	-0,47341	-0,06914
KDP	KSP	0,219889*	0,076787	0,034*	0,01250	0,42728
	DSP	0,326811*	0,074843	0,001*	0,12468	0,52895
	DDP	-0,051389	0,074843	0,901	-0,25352	0,15075
DSP	KSP	-0,106922	0,074843	0,491	-0,30906	0,09521
	KDP	-0,326811*	0,074843	0,001*	-0,52895	-0,12468
	DDP	-0,378200*	0,072847	0,000*	-0,57494	-0,18146
DDP	KSP	0,271278*	0,074843	0,005*	0,06914	0,47341
	KDP	0,051389	0,074843	0,901	-0,15075	0,25352
	DSP	0,378200*	0,072847	0,000*	0,18146	0,57494

Tukey testi p değeri, * $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Elde edilen örneklerin meziyopalatinalinde belirlenen değerlendirme bölgelerinde BMT ile belirlenen sert doku eksikliği KDP de KSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p < 0,05$) taşımaktadır.

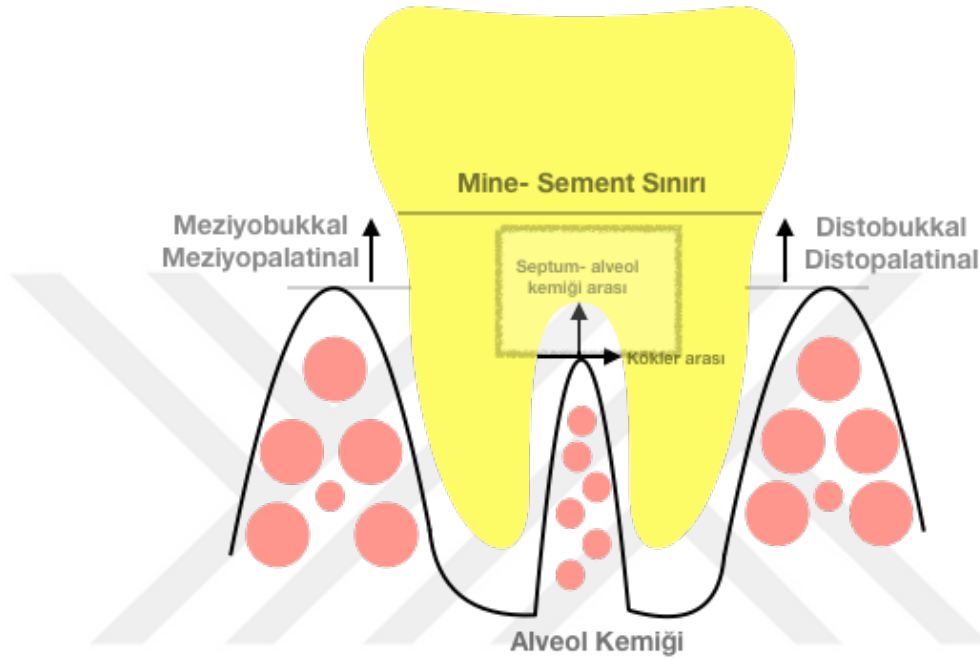
Sert doku eksikliği DDP de KDP ye göre daha yüksektir ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p = 0,901$) taşımamaktadır.

Sert doku eksikliği DDP de DSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p < 0,05$) taşımaktadır.

Sert doku eksikliği KDP de DSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p < 0,05$) taşımaktadır.

4.1.3. Septum-Alveol Kemik Arası Mesafe İçin Gruplar Arası Karşılaştırma

Septum- alveol kemik arası ölçüm alanı (Şekil 4-7) de gösterilmektedir. Septum alveol kemik arası sert doku kaybı, bukkal için septum-alveol 1, palatinal için septum-alveol 2 olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 4-7: BMT ölçüm yerleri- Septum-Alveol kemik arası

Tablo 4-5: BMT Septum- Alveol kemiği ölçüm değerleri

SEPTUM ALVEOL1							
Grup	n	Ortalama	Standart Sapma	Medyan (ortanca)	Minimum	Maksimum	P değeri
KSP	9	0,1989	0,066527	0,17500	0,140	0,335	0,003*
KDP	9	0,33711	0,120572	0,31500	0,136	0,564	
DSP	10	0,15090	0,035933	0,15750	0,101	0,192	
DDP	10	0,33860	0,162076	0,35400	0,130	0,659	
Total	38	0,25576	0,134265	0,19100	0,101	0,659	

Kruskal Wallis p değeri,* p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı. (Tablo 4-5)

Gruplara göre Septum Alveol1 ölçümleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur p<0,05.

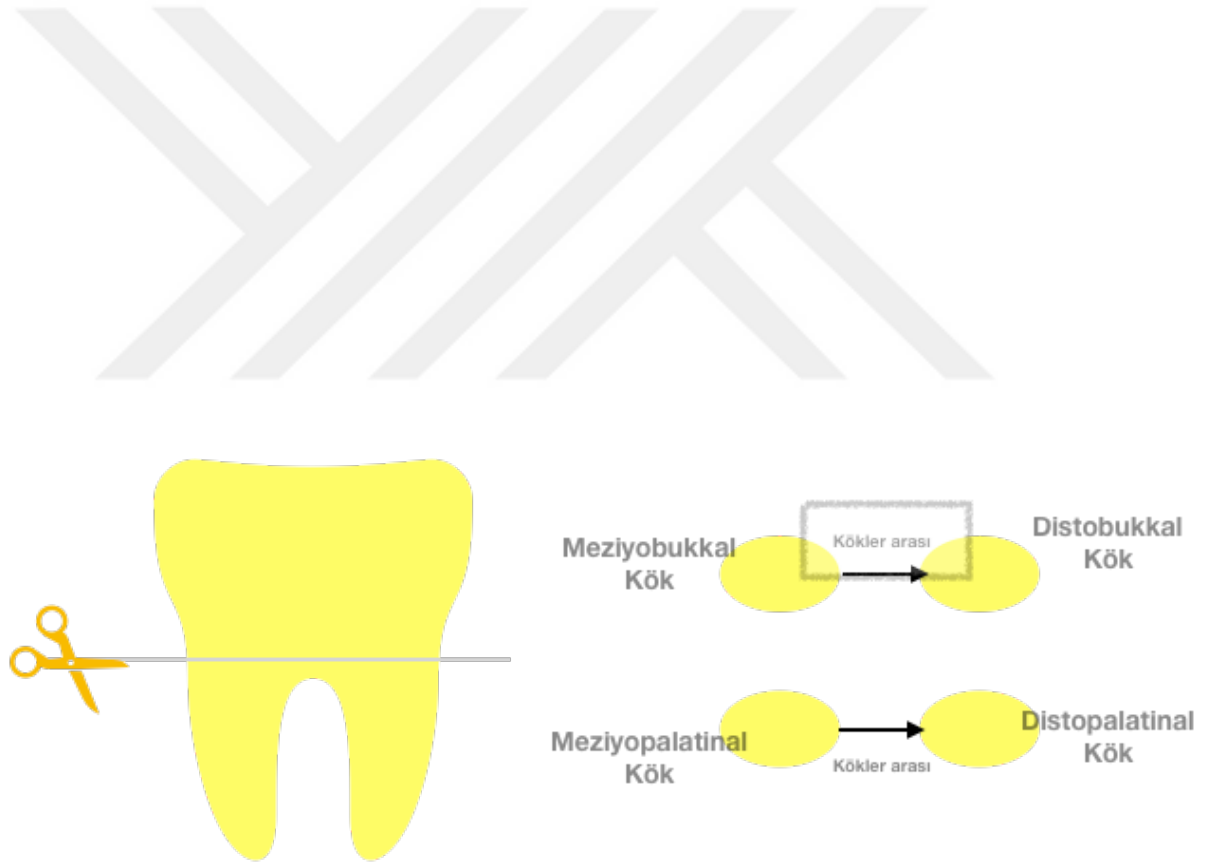
Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için pos-hoc testi olan Mann-Whitney u testi yapılmış p değerleri Bonferroni düzeltmesi yapılarak yapılmıştır.

Elde edilen örneklerin septum- alveol kemiği açısından belirlenen değerlendirme bölgelerinde BMT ile belirlenen sert doku eksikliği DDP de DSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p<0,05$) taşımaktadır.

Sert doku eksikliği DSP de KDP ye göre daha düşüktür ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p<0,05$) taşımaktadır.

4.1.4. Kökler Arası 1 Mesafe İçin Gruplar Arası Karşılaştırma

Kökler arası ölçüm alanı (Şekil 4-8) de gösterilmektedir. Kökler arası sert doku kaybı bukkal kökler (kökler arası 1) olarak nitelendirilmiştir.



Şekil 4-8: BMT ölçüm yerleri- Kökler arası

Tablo 4-6: BMT Kökler arası ölçüm değerleri

KÖKLER ARASI 1

Grup	n	Ortalama	Standart Sapma	Medyan (ortanca)	Minimum	Maksimum	P değeri
KSP	9	0,38178	0,062793	0,39800	0,254	0,455	0,004*
KDP	9	0,47733	0,162336	0,44400	0,286	0,797	
DSP	10	0,30790	0,075293	0,30000	0,207	0,465	
DDP	10	0,49830	0,147828	0,51200	0,235	0,736	
Total	38	0,41563	0,139405	0,39850	0,207	0,797	

ANOVA p değeri, * $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı. (Tablo 4-6)

Gruplara göre Kökler arası 1 ölçüm ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur $p < 0,05$. (Tablo 4-7)

Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için pos-hoc testi olan Tukey testi yapılmıştır.

Tablo 4-7: BMT Kökler arası ölçüm değerleri çoklu karşılaştırılması

Çoklu Karşılaştırma
KÖKLER ARASI I

Tukey Honest Significant Difference						
(A)	(B)	Ortalama Fark	Standart	P değeri	%95 Güven Aralıkları	
Grup	Grup	(A-B)	Sapma		Alt sınır	Üst Sınır
KSP	KDP	-0,095556	0,056595	0,345	-0,24841	0,05730
	DSP	0,073878	0,055162	0,545	-0,07511	0,22286
	DDP	-0,116522	0,055162	0,170	-0,26551	0,03246
KDP	KSP	0,095556	0,056595	0,345	-0,05730	0,24841
	DSP	0,169433*	0,055162	0,021*	0,02045	0,31842
	DDP	-0,020967	0,055162	0,981	-0,16995	0,12802
DSP	KSP	-0,073878	0,055162	0,545	-0,22286	0,07511
	KDP	-0,169433*	0,055162	0,021*	-0,31842	-0,02045
	DDP	-0,190400*	0,053691	0,006*	-0,33541	-0,04539
DDP	KSP	0,116522	0,055162	0,170	-0,03246	0,26551
	KDP	0,020967	0,055162	0,981	-0,12802	0,16995
	DSP	0,190400*	0,053691	0,006*	0,04539	0,33541

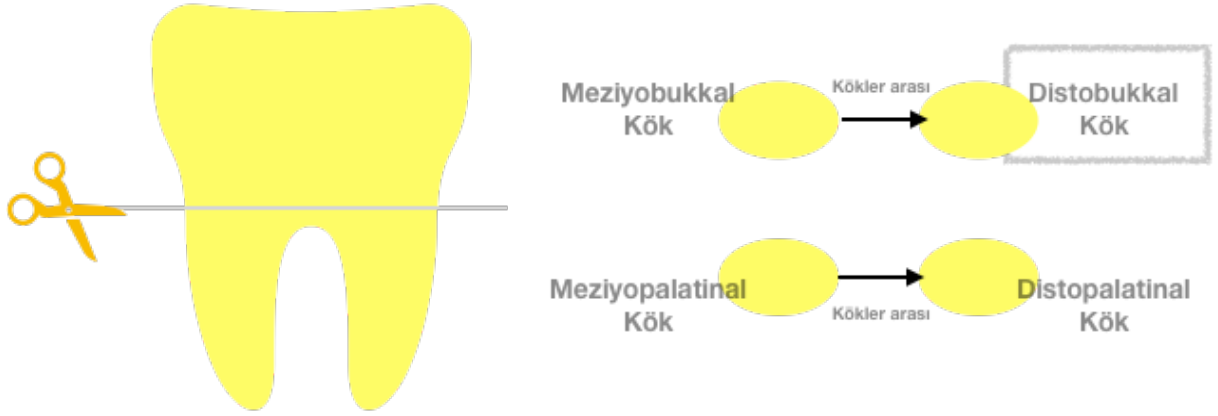
Tukey testi p değeri, * $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Elde edilen örneklerin köklerarası değerlendirme bölgelerinde BMT ile belirlenen sert doku eksikliği KDP de DSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p < 0,05$) taşımaktadır.

Sert doku eksikliği DDP de DSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p < 0,05$) taşımaktadır.

4.1.5. Distobukkal İçin Gruplar Arası Karşılaştırma

Distobukkal ölçüm alanı (Şekil 4-9) de gösterilmektedir.



Şekil 4-9: Dişin enine kesiti- Distobukkal

Tablo 4-8: BMT Distobukkal ölçüm değerleri

DİSTOBUKKAL							
Grup	n	Ortalama	Standart Sapma	Medyan (ortanca)	Minimum	Maksimum	P değeri
KSP	9	0,54467	0,107560	0,54300	0,367	0,714	0,000*
KDP	9	0,92911	0,187010	0,88500	0,640	1,332	
DSP	10	0,42760	0,047392	0,42100	0,365	0,528	
DDP	10	1,08300	0,347049	0,96250	0,741	1,609	
Total	38	0,74658	0,340611	0,68750	0,365	1,609	

Kruskal Wallis p değeri,* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı. (Tablo 4-8)

Gruplara göre distobukkal ölçümlerinin ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur $p < 0,05$.

Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için pos-hoc testi olan Mann-Whitney u testi yapılmış p değerleri Bonferroni düzeltmesi yapılarak yapılmıştır.

Elde edilen örneklerin distobukkalinde belirlenen değerlendirme bölgelerinde BMT ile belirlenen sert doku eksikliği KDP de KSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p < 0,05$) taşımaktadır.

Sert doku eksikliği DDP de DSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p < 0,05$) taşımaktadır.

Sert doku eksikliği KDP de DSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p < 0,05$) taşımaktadır.

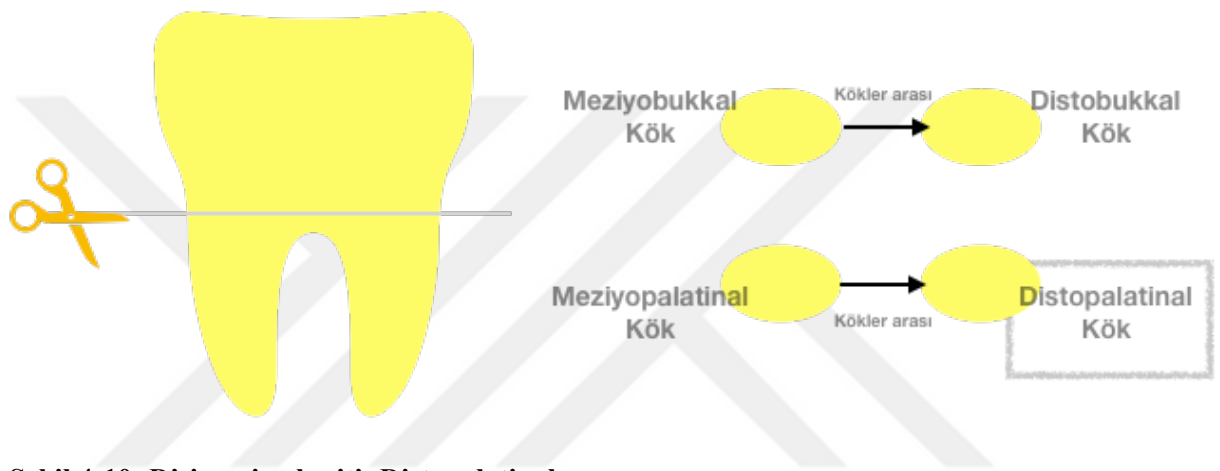
Sert doku eksikliği KDP de KSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p<0,05$) taşımaktadır.

Sert doku eksikliği DDP de KSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p<0,05$) taşımaktadır.

Düzeltilmiş anlamlılık değerleri için Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann-Whitney U testi p değeri, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.1.6. Distopalatinal Ölçüm Alanında Gruplar Arası Karşılaştırma

Distopalatinal ölçüm alanı (Şekil 4-10) de gösterilmektedir.



Şekil 4-10: Dişin enine kesiti- Distopalatinal

Tablo 4-9: BMT ölçüm değerleri- Distopalatinal

DİSTOPALATİNAL							
Grup	n	Ortalama	Standart Sapma	Medyan (ortanca)	Minimum	Maksimum	P değeri
KSP	9	0,60122	0,202195	0,53700	0,407	1,099	0,000*
KDP	9	0,90444	0,134932	0,89900	0,708	1,095	
DSP	10	0,57240	0,093201	0,55000	0,433	0,743	
DDP	10	1,21420	0,586686	1,08050	0,717	2,542	
Total	38	0,82676	0,412930	0,72800	0,407	2,542	

Kruskal Wallis p değeri,* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Gruplara göre distopalatinal ölçümlerinin ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur $p<0,05$. (Tablo 4-9)

Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için pos-hoc testi olan Mann-Whitney u testi yapılmış p değerleri Bonferroni düzeltmesi yapılarak yapılmıştır.

Elde edilen örneklerin distopalatinalinde belirlenen değerlendirme bölgelerinde BMT ile belirlenen sert doku eksikliği KDP de KSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p<0,05$) taşımaktadır.

Sert doku eksikliği DDP de KDP ye göre daha yüksektir ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p>0,05$) taşımamaktadır.

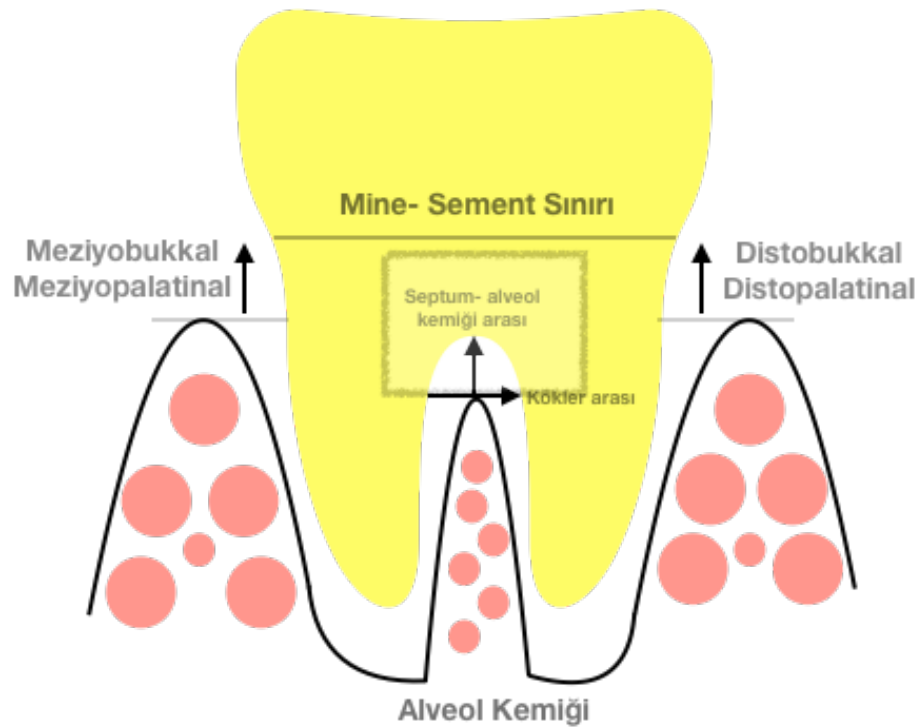
Sert doku eksikliği DDP de KSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p<0,05$) taşımaktadır.

Sert doku eksikliği DDP de DSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p<0,05$) taşımaktadır.

Düzeltilmiş anlamlılık değerleri için Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann-Whitney U testi p değeri, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.1.7. Septum-Alveol Kemiği Arası Mesafe 2 İçin Gruplar Arası Karşılaştırma

Septum- alveol kemiği arası mesafe için ölçüm alanı (Şekil 4-11) de gösterilmektedir. Septum alveol kemik arası sert doku kaybı, bukkal için septum-alveol 1 olarak nitelendirilmiştir.



Şekil 4-11: BMT ölçüm yerleri- Septum-Alveol kemik arası

Tablo 4-10: BMT ölçümleri- Septum- Alveol kemik arası

SEPTUM ALVEOL 2							
Grup	n	Ortalama	Standart Sapma	Medyan (ortanca)	Minimum	Maksimum	P değeri
KSP	9	0,1833	0,092585	0,15700	0,112	0,419	0,000*
KDP	9	0,29867	0,118144	0,25600	0,189	0,550	
DSP	10	0,16320	0,049184	0,15100	0,073	0,218	
DDP	10	0,79610	0,699797	0,36200	0,179	1,756	
Total	38	0,36661	0,441487	0,21200	0,073	1,756	

Kruskal Wallis p değeri, * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Gruplara göre Septum-Alveol2 ölçümlerinin ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur $p<0,05$. ((Tablo 4-10)

Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için pos-hoc testi olan Mann-Whitney u testi yapılmış p değerleri Bonferroni düzeltmesi yapılarak yorumlanmıştır.

Elde edilen örneklerin septum- alveol kemiği arası değerlendirme bölgelerinde BMT ile belirlenen sert doku eksikliği KDP de KSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p<0,05$) taşımaktadır.

Sert doku eksikliği KDP de DSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p<0,05$) taşımaktadır.

Sert doku eksikliği DDP de DSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p<0,05$) taşımaktadır.

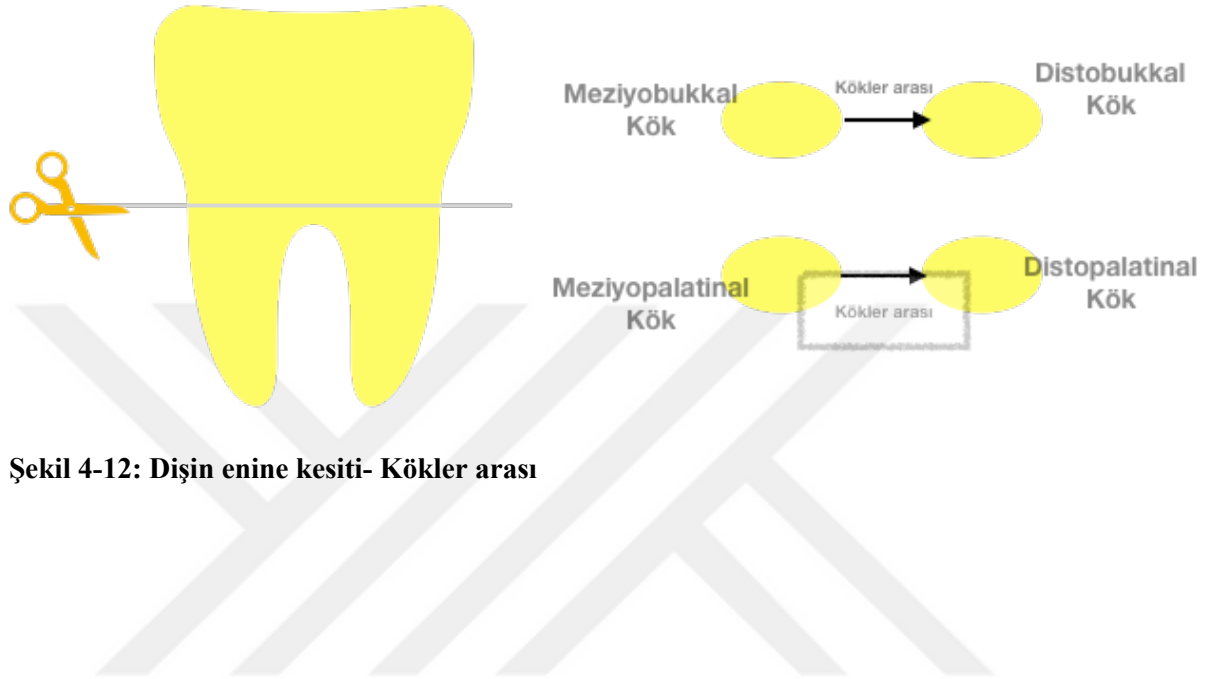
Sert doku eksikliği DDP de KSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p<0,05$) taşımaktadır.

Sert doku eksikliği DDP de KDP ye göre daha yüksektir ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p>0,05$) taşımamaktadır.

Düzeltilmiş anlamlılık değerleri için Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann-Whitney U testi p değeri, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.1.8. Kökler Arası Mesafe 2 İçin Gruplar Arası Karşılaştırma

Kökler arası mesafe için ölçüm alanı (Şekil 4-12) de gösterilmektedir. Kökler arası sert doku kaybı bukkal kökler (kökler arası 1), palatinal kökler (kökler arası 2) olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 4-12: Dişin enine kesiti- Kökler arası

Tablo 4-11: BMT ölçüm değerleri- Kökler arası

KÖKLER ARASI 2							
Grup	n	Ortalama	Standart Sapma	Medyan (ortanca)	Minimum	Maksimum	P değeri
KSP	9	0,37233	0,203206	0,29700	0,250	0,861	0,003*
KDP	9	0,38900	0,065652	0,37600	0,287	0,512	
DSP	10	0,27640	0,053637	0,28450	0,195	0,370	
DDP	10	0,46790	0,145220	0,45650	0,301	0,640	
Total	38	0,37618	0,143867	0,32200	0,195	0,861	

Kruskal Wallis p değeri,* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı. (Tablo 4-11)

Gruplara göre kökler arası 2 ölçümlerinin ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur $p<0,05$.

Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için pos-hoc testi olan Mann-Whitney u testi yapılmış p değerleri Bonferroni düzeltmesi yapılarak yapılmıştır.

Elde edilen örneklerin kökler arası değerlendirme bölgelerinde BMT ile belirlenen sert doku eksikliği KDP de DSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p<0,05$) taşımaktadır.

Sert doku eksikliği DDP de DSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p<0,05$) taşımaktadır.

Sert doku eksikliği DDP de KDP ye göre daha yüksektir ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p>0,05$) taşımamaktadır.

Düzeltilmiş anlamlılık değerleri için Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann-Whitney U testi p değeri, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Ortanca değerleri dikkate alınarak kıyaslamalar yapıldığında;

Meziyopalatinal ölçümler dışında tüm parametrelerde DDP grubu DSP grubuna ve KSP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.1.9. Kemik Mineral Yoğunluğu İçin Gruplar Arası Karşılaştırma

Tablo 4-12: BMT ölçümleri- Kemik Mineral Yoğunluğu

KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU							
Grup	n	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	P değeri
KSP	9	9	3,6138	,01260	3,6151	3,58	0,045*
KDP	9	9	3,6106	,00788	3,6122	3,60	
DSP	10	10	3,6244	,01001	3,6232	3,61	
DDP	10	10	3,6173	,00936	3,6187	3,60	
Toplam	38	38	3,6168	,01098	3,6169	3,58	

Kruskal Wallis p değeri, * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı. (Tablo 4-12)

Gruplara göre BMD ölçüm ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur $p<0,05$.

Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için pos-hoc testi olan Mann-Whitney u testi yapılmış p değerleri Bonferroni düzeltmesi yapılarak yapılmıştır.

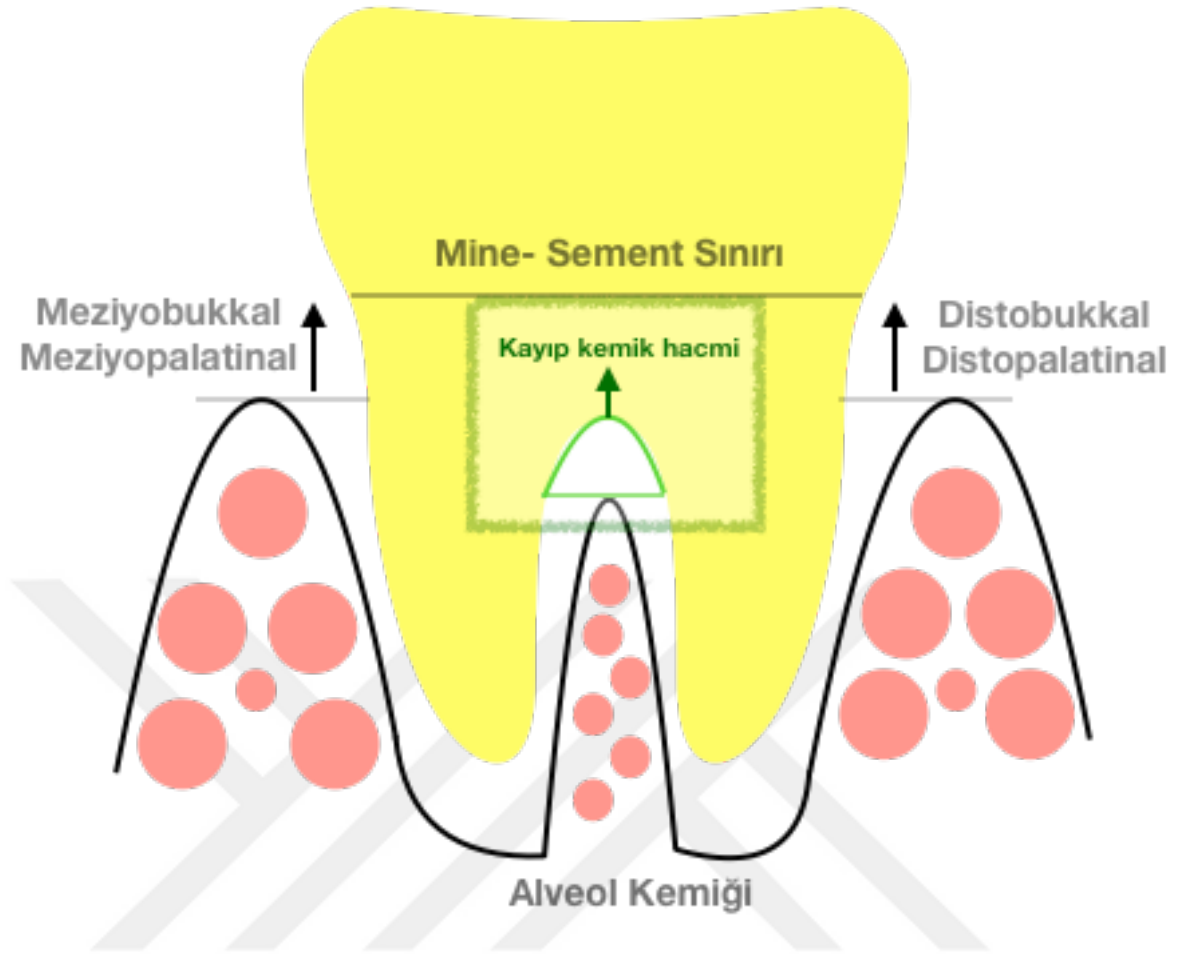
Tablo 4-13: Kemik mineral yoğunluğu için gruplar arası karşılaştırma

DEĞİŞKEN 1- DEĞİŞKEN 2	ANLAMLILIK DEĞERİ ($p<0,05$)
KDP-KSP	1
KDP-DDP	0,83
KDP-DSP	0,029 *
KSP-DDP	1
KSP-DSP	0,581
DDP-DSP	1

Elde edilen örneklerin kemik mineral yoğunluğu açısından değerlendirilmesinde BMT ile belirlenen durum KDP de DSP ye göre daha düşüktür ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p<0,05$) taşımaktadır. (Tablo 4-13)

4.1.10. Kemik Hacmi İçin Gruplar Arası Karşılaştırma

Kökler arasındaki alveol kemik ve septum arasında deneysel oluşturulan periodontitis sonrasındaki yıkım alanının hacmi ölçülmüştür. Kemik hacmi ölçüm alanı (Şekil 4-13) da gösterilmektedir.



Şekil 4-13: Dişin boyuna kesiti- Kemik hacmi

Tablo 4-14: BMT Ölçümleri- Kemik Hacmi

HACİM							
Grup	n	Ortalama	St. Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	P değeri
KSP	9	50,0165	12,68593	47,4903	36,96	78,19	0,000*
KDP	9	57,6848	9,41542	56,5161	43,13	74,55	
DSP	10	43,5616	6,24364	46,2048	32,33	50,42	

DDP	10	57,0808	11,08462	55,9124	40,03	77,83
Total	38	51,9931	11,33018	49,3813	32,33	78,19

Kruskal Wallis p değeri, * $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Gruplara göre hacim ölçüm ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur $p < 0,05$. (Tablo 4-14)

Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için pos-hoc testi olan Mann-Whitney u testi yapılmış p değerleri Bonferroni düzeltmesi yapılarak yapılmıştır.

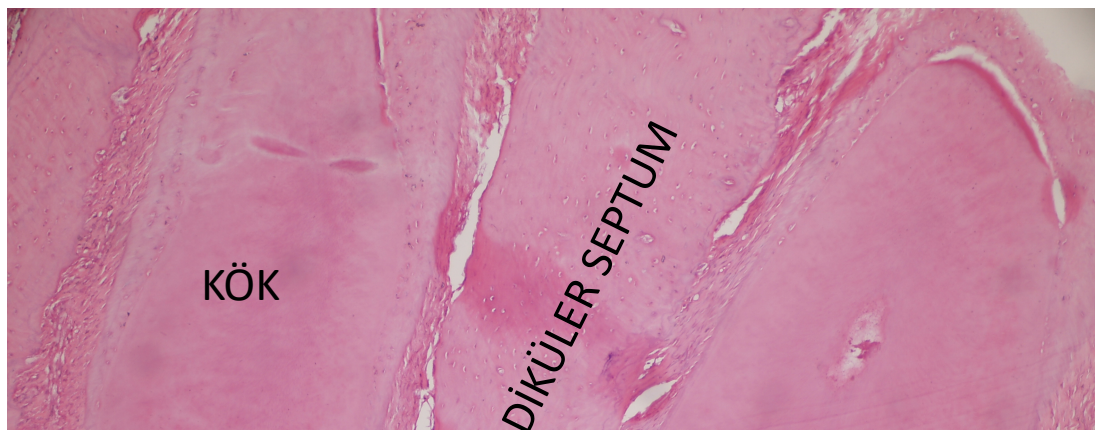
Tablo 4-15: Kayıp kemik hacmi açısından çoklu grup karşılaştırılması

DEĞİŞKEN DEĞİŞKEN 2	ANLAMLILIK 1- DEĞERİ ($p < 0,05$)
DSP-KSP	1
DSP-DDP	0,035 *
DSP-KDP	0,014 *
KSP-DDP	0,783
KSP-KDP	0,409
DDP- KDP	1

Elde edilen örneklerin kayıp kemik hacmi açısından BMT ile belirlenen sert doku eksikliği KDP de DSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p < 0,05$, $p = 0,014$) taşımaktadır. Sert doku eksikliği DDP de DSP ye göre daha yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ($p < 0,05$, $p = 0,035$) taşımaktadır. (Tablo 4-15)

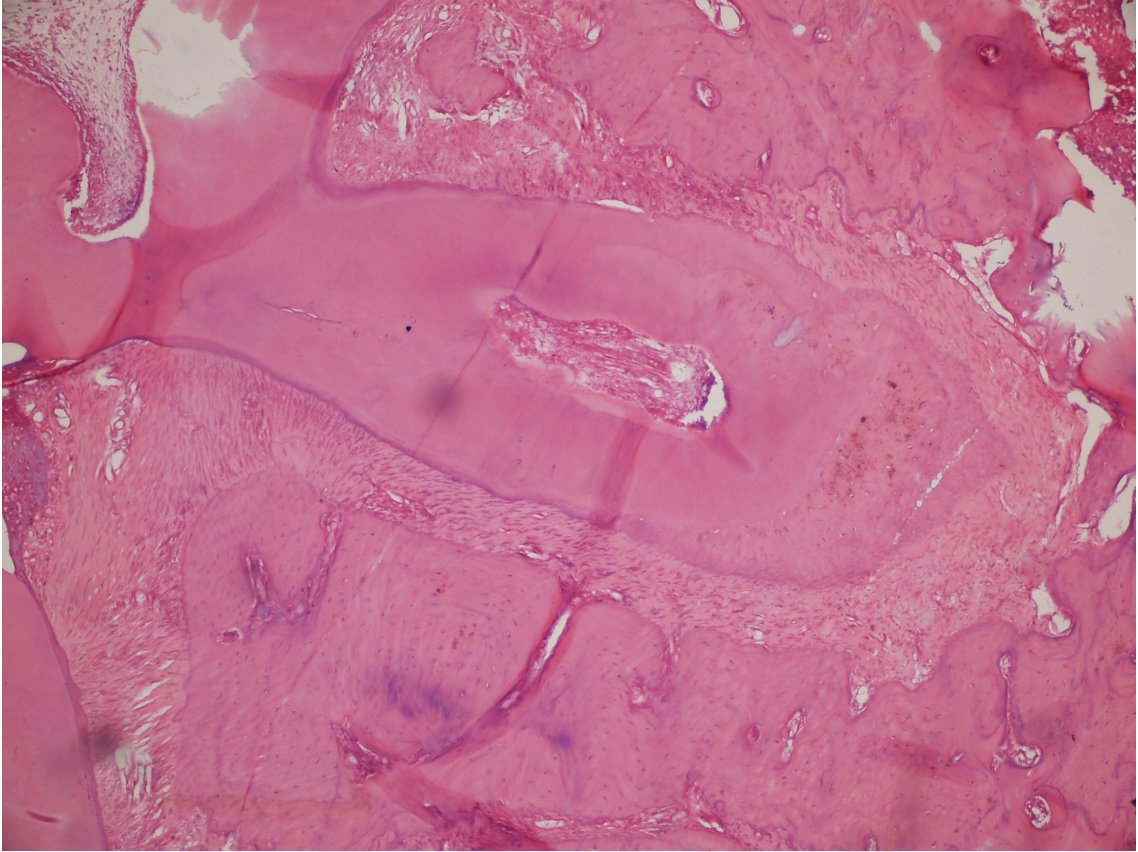
4.2. Histolojik Bulgular

KSP grubuna ait histolojik görüntüde (Şekil 4-14) doğal yapıda diş kökleri ve çevrelerinde sağlıklı periodontal dokular görülmektedir (H&E X 100).



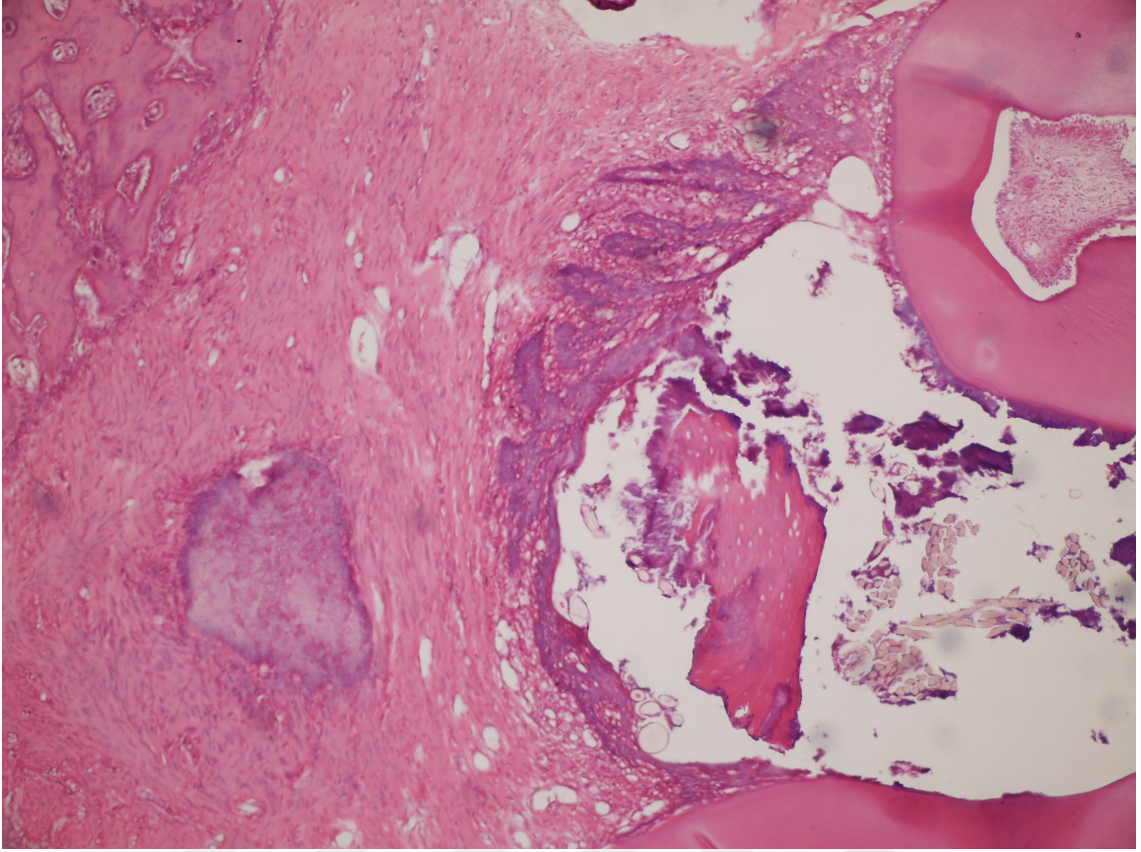


DSP grubuna ait histolojik görüntüde (Şekil 4-15) normal fizyolojik görünümde diş kökleri ve periodontal dokular görülmektedir. (H&E X 100).



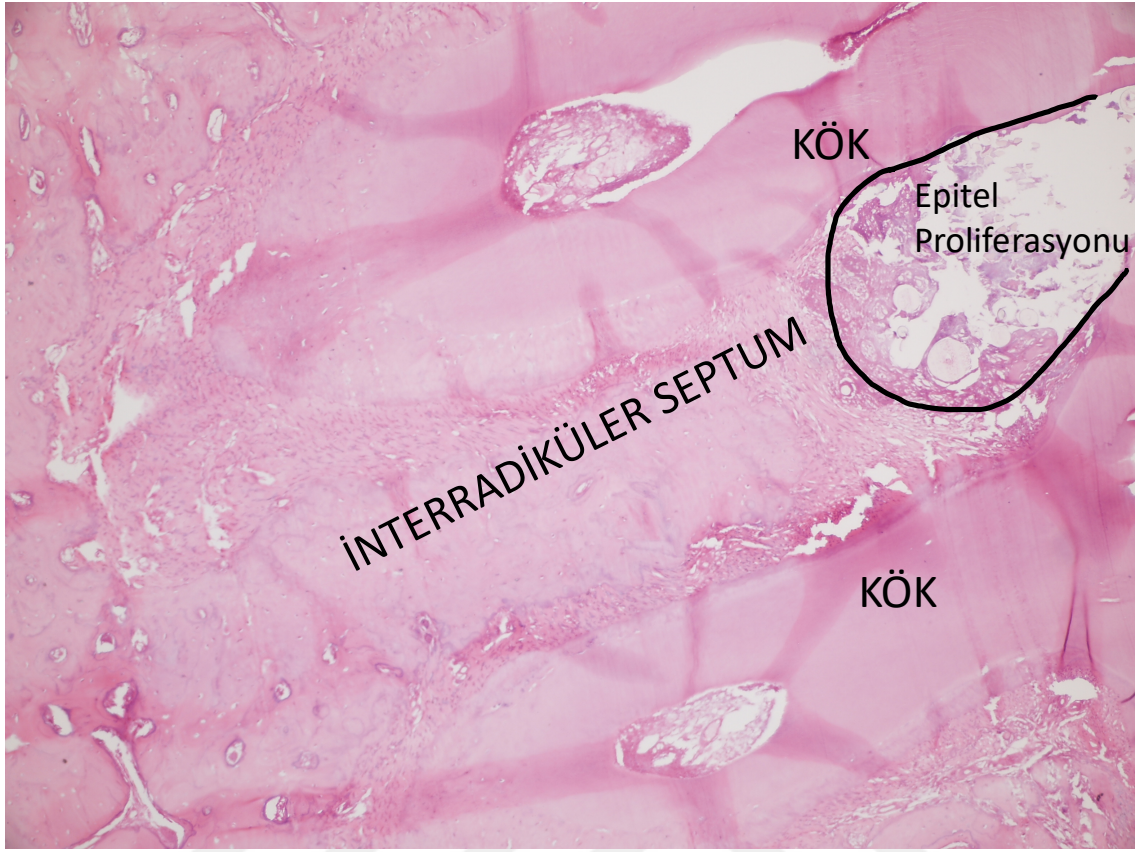
Şekil 4-15: Normal fizyolojik görünümde diş kökleri ve periodontal dokular görülmektedir. (H&E X 100).

DDP grubuna ait histolojik görüntüde (Şekil 4-16) interdental bölgede, alveol kemiği kaybı, bağ doku içine doğru epitel proliferasyonu ve defekt içinde nekrotik kemik fragmanı görülmektedir (H&E X 100).



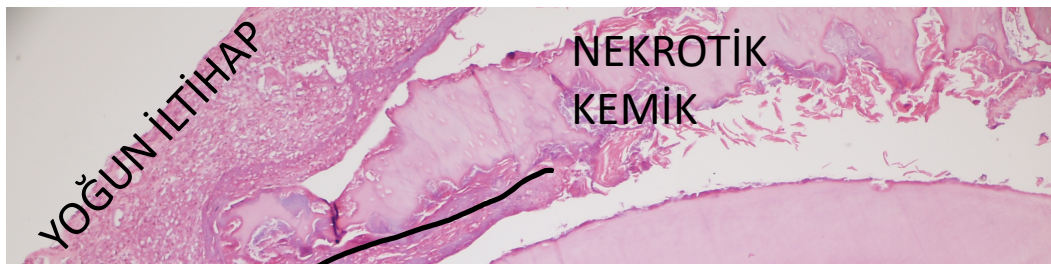
Şekil 4-16: İnterdental bölgede, alveol kemiği kaybı, bağ doku içine doğru epitel proliferasyonu ve defekt içinde nekrotik kemik fragmanı görülmektedir (H&E X 100).

DDP grubuna ait histolojik görüntüde (Şekil 4-17) furkasyon bölgesinde kemik kaybı, ve yüzeyi örten epitel proliferasyonu görülmektedir (H&E X 100).



Şekil 4-17: Furkasyon bölgesinde kemik kaybı, ve yüzeyi örten epitel proliferasyonu (H&E X 100).

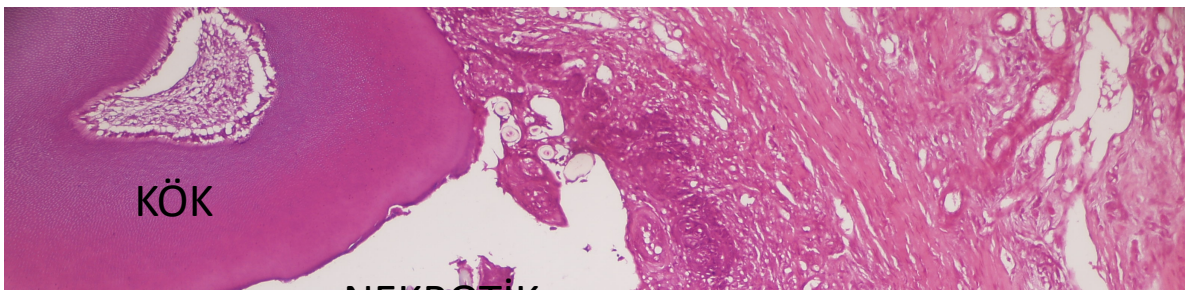
DDP grubuna ait histolojik görüntüde (Şekil 4-18) kök çevresinde, tümüyle kemik kaybı, bu bölgeyi döşer tarzda epitel proliferasyonu. Kök çevresinde iki taraflı nekrotik kemik görülmektedir (H&E X100).





Şekil 4-18: Kök çevresinde, tümüyle kemik kaybı, bu bölgeyi döşer tarzda epitel proliferasyonu. Kök çevresinde iki taraflı nekrotik kemik görülmektedir (H&E X100).

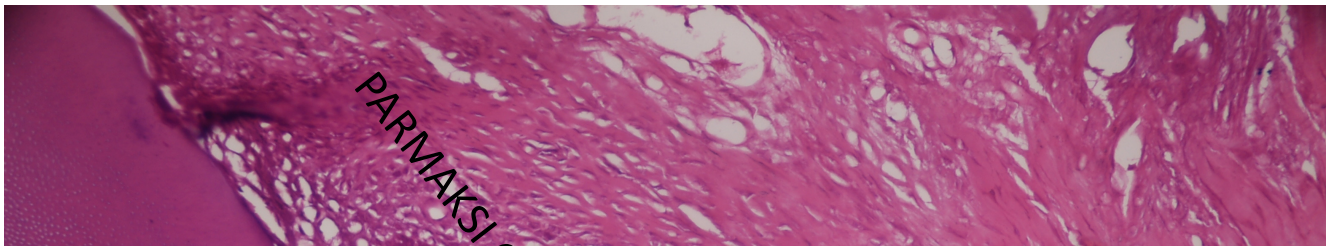
KDP grubuna ait histolojik görüntüde (Şekil 4-19) interdental bölgede derin periodontal hasar ve bu bölgeye uzanan ve yüzeyi döşeyen cep epiteli kaynaklı epitel proliferasyonu (H&E X 100).





Şekil 4-19: İnterdental bölgede derin periodontal hasar ve bu bölgeye uzanan ve yüzeyi döşeyen cep epiteli kaynaklı epitel proliferasyonu (H&E X 100).

KDP grubuna ait histolojik görüntüde (Şekil 4-20) kök yüzeyi boyunca derine proliferasyon olan ve periodonal alana doğru parmaklı çıkıntılar oluşturan çok katlı epitel (H&E X 200).





4.2.1. İltihap Açısından Değerlendirme Bulguları

Tablo 4-16: Histolojik bulgular- İltihap

grup	Total	P değeri
------	-------	----------

		KSP	KDP	DSP	DDP	
YOK	Görülme sıklığı	9a	0b	10a	1b	20
	İltihap İçinde %	45,0%	0,0%	50,0%	5,0%	100,0%
	Grup içinde %	100,0%	0,0%	100,0%	10,0%	51,3%
HAFİF	Görülme sıklığı	0a	7b	0a	5a,b	12
	İltihap. İçinde %	0,0%	58,3%	0,0%	41,7%	100,0%
	Grup içinde %	0,0%	70,0%	0,0%	50,0%	30,8%
ORTA	Görülme sıklığı	0a	3a	0a	3a	6
	İltihap. İçinde %	0,0%	50,0%	0,0%	50,0%	100,0%
	Grup içinde %	0,0%	30,0%	0,0%	30,0%	15,4%
AĞIR	Görülme sıklığı	0a	0a	0a	1a	1
	İltihap. İçinde %	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	Grup içinde %	0,0%	0,0%	0,0%	10,0%	2,6%
Total	Görülme sıklığı	9	10	10	10	39
	İltihap. İçinde %	23,1%	25,6%	25,6%	25,6%	100,0%
	Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

0,000*

Ki-kare testi sonucu. * $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Görülme sıklığı değişkenindeki farklı harfler gruplar arası $p = 0,05$ düzeyinde anlamlılık belirtir.

Gruplar arasında İltihap dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır $p < 0,05$. KSP ve DSP de iltihap bulunmamaktadır. İltihap hafif ve orta durumu sadece KDP ve DDP gruplarında görülmüştür. (Tablo 4-16)

4.2.2. Nekroz Açısından Değerlendirme Bulguları

Tablo 4-17. Histolojik bulgular- Nekroz

grup	Total	P değeri
------	-------	----------

		KSP	KDP	DSP	DDP		
NEKROZ	YOK	Görülme sıklığı	9a	4b	10a	4b	27
		Nekroz İçinde %	33,3%	14,8%	37,0%	14,8%	100,0%
		Grup içinde %	100,0%	40,0%	100,0%	40,0%	69,2%
	VAR	Görülme sıklığı	0a	6b	0a	6b	12
		Nekroz İçinde %	0,0%	50,0%	0,0%	50,0%	100,0%
		Grup içinde %	0,0%	60,0%	0,0%	60,0%	30,8%
	Total	Görülme sıklığı	9	10	10	10	39
		Nekroz İçinde %	23,1%	25,6%	25,6%	25,6%	100,0%
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

0,001*

Ki-kare testi sonucu.* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Görülme sıklığı değişkenindeki farklı harfler gruplar arası $p = 0,05$ düzeyinde anlamlılık belirtir. Gruplar arasında nekroz dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır $p < 0,05$. KSP ve DSP de nekroz hiç bulunmamaktadır. Nekroz varlığı sadece KDP ve DDP gruplarında görülmüştür. (Tablo 4-17)

4.2.3. Epitel Proliferasyonu Açısından Bulgular

Tablo 4-18: Histolojik Bulgular- Epitel proliferasyonu

				grup				Total	P değeri
				KSP	KDP	DSP	DDP		
EPİTE	L	0,0	Görülme sıklığı	9a	1b	10a	0b	20	0,000*

	Epitel proliferasyonu . İçinde %	45,0%	5,0%	50,0%	0,0%	100,0%
	Grup içinde %	100,0%	10,0%	100,0%	0,0%	51,3%
	Görülme sıklığı	0a	6b	0a	1a,b	7
	1,0 Epitel proliferasyonu . İçinde %	0,0%	85,7%	0,0%	14,3%	100,0%
	Grup içinde %	0,0%	60,0%	0,0%	10,0%	17,9%
	Görülme sıklığı	0a	3a,b	0a	7b	10
	2,0 Epitel proliferasyonu . İçinde %	0,0%	30,0%	0,0%	70,0%	100,0%
	Grup içinde %	0,0%	30,0%	0,0%	70,0%	25,6%
	Görülme sıklığı	0a	0a	0a	2a	2
	3,0 Epitel proliferasyonu . İçinde %	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	Grup içinde %	0,0%	0,0%	0,0%	20,0%	5,1%
	Görülme sıklığı	9	10	10	10	39
Total	Epitel proliferasyonu . İçinde %	23,1%	25,6%	25,6%	25,6%	100,0%
	Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Ki-kare testi sonucu.*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.

Görülme sıklığı değişkenindeki farklı harfler gruplar arası $p=0,05$ düzeyinde anlamlılık belirtir.

Gruplar arasında epitel proliferasyonu dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır $p<0,05$. KSP ve DSP de epitel proliferasyonu hiç bulunmamaktadır. epitel proliferasyonu varlığı sadece KDP ve DDP gruplarında görülmüştür. (Tablo 4-18)

4.2.4. Periodontal Aralık Meziyal (M) Ve Periodontal Aralık Distal (D) Açısından Bulgular

Tablo 4-19: Histolojik Bulgular: Periodontal aralık

	grup	n	Ortalama	St. Sapma	Medyan	Minimum	Maximum	P değeri
PERİODONTAL ARALIK M	KSP	10	0,0860	0,01838	0,0850	0,06	0,11	0,000*
	KDP	10	0,1630	0,02584	0,1650	0,13	0,20	
	DSP	10	0,0940	0,01265	0,0900	0,08	0,12	
	DDP	10	0,2090	0,06574	0,1950	0,13	0,31	
	Total	40	0,1380	0,06252	0,1250	0,06	0,31	
PERİODONTAL ARALIK D	KSP	10	0,0780	0,03084	0,0800	0,01	0,13	0,000*
	KDP	10	0,1540	0,01897	0,1600	0,12	0,18	
	DSP	10	0,1040	0,01776	0,0950	0,09	0,14	
	DDP	10	0,1950	0,06223	0,1800	0,12	0,33	
	Total	40	0,1328	0,05796	0,1250	0,01	0,33	

Kruskal-Wallis testi p değeri. * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Gruplar arasında periodontal aralık M ve periodontal aralık D değişkenleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur $p<0,05$.

(Tablo 4-19) Farkın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney u testi ile yapılmış olup p değerleri Bonferroni düzeltmesi yapılarak yorumlanmıştır. (Tablo 4-20)

Tablo 4-20: Periodontal aralık gruplar arası karşılaştırma

grup	P değeri
------	----------

PERİODONTAL ARALIK M	KSP	KDP	0,001*
	KSP	DSP	1,0000
	KSP	DDP	0,000*
	KDP	DSP	0,008*
	KDP	DDP	1,000
	DSP	DDP	0,000*
PERİODONTAL ARALIK D	KSP	KDP	0,001*
	KSP	DSP	1,000
	KSP	DDP	0,000*
	KDP	DSP	0,074
	KDP	DDP	1,000
	DSP	DDP	0,003*

Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann-Whitney u Test sonuçları.

Periodontal aralık M değişkeninde KSP ile KDP ve DDP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır. KSP grubunun medyan değeri diğer gruplara göre daha düşüktür.

Periodontal aralık M değişkeninde KDP ile DSP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır. KDP grubunun medyan değeri diğer gruba göre daha yüksektir.

Periodontal aralık M değişkeninde DSP ile DDP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır. DSP grubunun medyan değeri diğer gruba göre daha düşüktür.

Periodontal aralık D değişkeninde KSP ile KDP ve DDP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır. KSP grubunun medyan değeri diğer gruplara göre daha düşüktür.

Periodontal aralık D değişkeninde DSP ile DDP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır. DSP grubunun medyan değeri diğer gruba göre daha düşüktür.

BMT sonuçlarına göre deney grubunun sağlıklı periodonsiyuma sahip grubundaki (DSP) periodontal doku yıkımı, istatistiksel düzeyde anlamlı olarak deney grubunun deneysel periodontitis oluşturulan grubuna (DDP) göre azdır. Bu dişin meziyobukkal, meziyopalatinal, distobukkal, distopalatinal ve septal bölgeleri için geçerlidir. KSP grubu

ile KDP grubunun alveol kemik yıkımı kıyaslandığında KSP grubundaki alveol kemik yıkımı KDP grubundaki kemik yıkımından daha azdır.

Histolojik sonuçlar, iltihap, nekroz ve epitel proliferasyonu açısından değerlendirilmiştir. İltihap açısından sonuçlar değerlendirildiğinde sistemik ZA kullanılmayıp periodontitis oluşturulan KDP grubu, sistemik ZA alıp periodontitis oluşturulan DDP grubuna göre iltihap miktarı anlamlı olarak daha düşüktür. Nekroz varlığı açısından değerlendirildiğinde; sistemik ZA kullanılmayıp periodontitis oluşturulan KDP grubunda, sistemik ZA alıp periodontitis oluşturulan DDP grubuna göre nekroz miktarı anlamlı olarak daha düşüktür. epitel proliferasyonu açısından da durum paraleldir. Sistemik ZA kullanılmayıp periodontitis oluşturulan KDP grubu, sistemik ZA alıp periodontitis oluşturulan DDP grubuna göre epitel proliferasyonu açısından anlamlı olarak daha düşüktür.

5. TARTIŞMA

Bisfosfonatlar, osteoklast aktivitesini bozarak kemik yapım- yıkımını inhibe eden ajanlardır. Kesin etki mekanizması belirsizdir, ancak araştırmalar bifosfonatların osteoblast metabolizması ve lizozomal enzimlerin salgılanması ile etkileşime girdiğini göstermiştir¹¹². Daha yeni kanıtlar, bifosfonatların aynı zamanda antikollagenaz özelliklerine de sahip olduğunu göstermiştir¹¹³.

Amerikan Ağız ve Çene Yüz Cerrahları Derneği'nden (AAOMS) verilen bilgilere göre bir bifosfonat olan zoledronik asitin en önemli kullanım alanları maligniteler ile ilgili durumlardır. Bunlardan bazıları malignite durumlarındaki hiperkalsemiler, göğüs, prostat ve akciğer kanserlerindeki metastatik kemik tümörleridir¹¹⁴. Genellikle damar içi uygulama yoluyla verilir. Randomize çalışmalara göre zoledronik asit tedavisinin süresi osteonekrozun ana risklerinden biridir. Bir yılı geçen tedavilerde osteonekroz riski %0,5 iken iki yılı geçen tedavilerde %1,5 üç yılı geçen tedavilerde %1,3 tür¹¹⁵. Ağız boşluğuna gelebilecek tramvalar, diş çekimleri de çenede ilaç kullanımına bağlı osteonekroz oluşumu için risk yaratır^{69,116,117}.

2003 yılında ilk kez Marx ve Miglionati bifosfonat kullanımı sonrasında gelişen çene osteonekrozunu raporlamıştır^{62,118}. Cerrahların pamidronat veya zoledronik asit kullanan hastalarda gördüğü belirtiler mandibulada ya da maxillada ya da her ikisinde mevcut kemik yüzeyinin açığa çıkması ve buna bağlı aşırı ağrıdır¹¹⁹. Ruggiero ve arkadaşları 63 vakada iyileşmeyen çekim soketi ya da bölgesel şişlik ve abse oluşumu sonrası gelişen sökestr oluşumu ile ilerleyen açığa çıkmış çene kemiği olarak tanımlamıştır⁶⁵. Lezyonlar konservatif debridman işlemine ve antibiyotik tedavisine direnç göstermemiştir. Marx ve arkadaşları 36 vakadan 28'ini oluşturan mandibulada çene osteonekrozu vakalarının %80'inin başlatıcısının diş çekimi olduğunu göstermiştir¹²⁰.

AAOMS ilaca bağlı çene osteonekrozunu açılmış kemik yüzeyi çene yüz bölgesine radyasyon tedavisi almamış ya da çenelere metastaz öyküsü olmayan ve bifosfonat (zoledronik asit) ya da RANKL antibody (denosumab) içeren ilaç ya da damarlanmayı önleyen antianjiojenik ilaç tedavisi gören hastada çene yüz bölgesinde sekiz haftadan uzun süredir varolan sondalanabilen kemik içi fistül varlığı olarak tanımlar¹¹⁴.

Bu ilaçların, ilaç kullanımına bağlı çene osteonekrozundaki etyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir¹²¹. Randomize, prospektif insan çalışmaları yüksek doz ve uzun süreli ZA kullanımının MRONJ riskini arttırdığını bildirmektedir^{119,122}. MRONJ'un çenedeki lokalizasyonu hastalıkta var olan ağız içi risk faktörlerinin önemli bir rol oynadığına işaret eder. Çekim sonrası oluşan MRONJ de yani bir olaya bağlı MRONJ'de yapılacak işlemin stratejik zamanlaması hastanın tıp hekimine danışarak ayarlanmalıdır¹²³. Ancak kendiliğinden ani gelişen MRONJ'de varolan periodontitis ve periapikal enfeksiyon gibi ağız içi inflamasyon ya da enfeksiyonların bu durum ile ilişkili olduğu düşünülmektedir^{124, 79, 125}.

Periodontitis bakteri kökenli, birden çok etken ile ilişkilendirilebilen periodonsiyumun inflamatuvar hastalığıdır. Kendiliğinden gelişen ve olaya bağlı gelişen MRONJ'larda önemli bir risk faktörüdür^{126, 110, 64, 123, 127}. Buna rağmen ilacın doz ve kullanım süresini MRONJ açısından ve periodontitis gibi ağız içi enfeksiyon ve inflamasyon açısından birlikte değerlendiren prospektif hayvan çalışmaları yoktur. Dozdan ve kullanım süresinden bağımsız olarak sadece ilacın kullanımı ve enfeksiyon varlığı durumunu araştıran çalışmalar yapılmıştır. Önleyici dental tedavinin (gerekli periodontal ve cerrahi tedaviler) damar içi zoledronik asit kullanan hastalardaki önemi değerlendirildiğinde; damar içi zoledronik asit uygulama öncesi dental tedavi görenler ve damar içi zoledronik asit sonrası dental tedavi görenler olarak değerlendirmek gerekir. Damar içi zoledronik asit uygulama öncesi dental tedavilerini tamamlayan gruptaki BRONJ sıklığı 7,3% iken damar içi zoledronik asit tedavisi sonrasında dental tedavi gören gruptaki BRONJ sıklığı 36,5% olarak belirtilmiştir. 3 yıllık takipte BRONJ'dan arınmış sağ kalım miktarı damar içi zoledronik öncesi tedavi alan grupta 97% iken, damar içi zoledronik sonrası tedavi alan grupta 66%'dır¹²⁸. Bu sonuçlar bize bifosfonat kullanımı öncesinde periodontal hastalığın tedavi edilmesi ve çekim gereken dişlerin çekiminin yapılmasının sonradan oluşabilecek sorunlara önlem açısından önemini vurgulamaktadır.

Bisfosfonatların osteoklast aktivitesini net bir şekilde modüle etme kabiliyeti periodontitis tedavisinde faydalı olabilir. Araştırmalar, beagle cinsi köpeklerde kendiliğinden oluşmuş periodontitiste, bifosfonat çeşidi olan alendronat ile tedavinin, plaseboya kıyasla kemik yoğunluğunu önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir¹²⁹. Zoledronik asitin alveol kemik yıkım mekanizmasını önleyici ve uygun dozda periodontal hastalığın seyrini değiştirebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur¹²⁹.

Kuritoni ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada periodontitis modelinde alveol kemik yıkımının zoledronik asit (0,2mg/kg) tedavisinden olumlu etkilendiği gösterilmiştir¹³⁰. Okomoto ve arkadaşları, yüksek doz zoledronik asit kullanımının periodontal aralığı daralttığını göstermiştir. 3 farklı doz 10, 50, 500 mg/kg haftada 1 kez, 3 hafta süreyle zoledronik asit enjeksiyonu yapılan sıçanlarda 500mg/kg doz uygulanan grupta periodontal aralıkta daralmanın histolojik ölçümlerde yapılan kıyaslamalarda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur¹³¹. Lekic ve arkadaşları, bifosfonatların PDL hücrelerinin işleyişini değiştirerek periodontal aralığı daralttığını söylemişlerdir¹³². Bu çalışmalara göre bifosfonatın doz ayarı yapıldığında, periodontisteki alveol kemik yıkımının kontrol edilmesinde yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bazı bifosfonatların kemik kalsifikasyonunu inhibe etme ve beyaz kan hücresi sayımlarında değişikliklere neden olması gibi istenmeyen etkileri vardır. Ayrıca, diş çekimlerinin ardından ortaya çıkan kemik nekrozu riski ile bifosfonat tedavisini takiben çenelerin avasküler nekrozu rapor edilmiştir. Çenedeki bifosfonatla ilişkili osteonekrozun yakın zamandaki raporları, birincil olarak ağız yoluyla vermek yerine bifosfonatların damariçi uygulamasıyla ilişkili olmasına rağmen, periodontitisi yönetmek için konak yanıtını düzenleyecek bir tedavi yöntemi olarak bifosfonatların gelişmesini engellemiştir. Steroid içermeyen antienflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi, şu anda periodontal hastalıkların tedavisi için onaylanan ve belirtilen hiçbir bifosfonat ilacı yoktur¹³³.

Sistemik kullanılan ilaçlarla ve kontrollü oluşturulan deneysel hastalıkların insan üzerinde gerçekleştirilmesinin etik açıdan oluşturduğu sorunlar nedeni ile ileriye dönük, kontrol olgulu tek kör bu çalışma hayvan modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hayvan deneyinin bir diğer faydası hastalığın ilerlemesi ile ilgili daha kontrollü bir zaman çizelgesi vermesidir ¹³⁴. Bu nedenle plağa bağlı periodontitis oluşturulan hayvan modelleri, hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılmasında önemli bir rol oynar. Hem insan klinik çalışmalarını hem de etkili hayvan modellerini birleştirerek önemli miktarda bilgi toplanabilir ^{135, 136,137,138}.

Sıçanların keratinize dişeti cep epiteli varlığı,düzensiz ve sürekli kemik yapım yıkımı, bir çok bakteri çeşidine ve periodontal hastalığa karşı insana ve diğer memelilere kıyasla daha dirençli olması gibi insanla kıyaslandığında farklılık gösteren özellikleri mevcuttur¹³⁹.

Özellikle dentogingival bölgedeki dişeti oluşunun sık olması, birleşim epitelinin diş yüzeyine atışmanı gibi özelliklerin insan dişetine benzerlik göstermesi sebebiyle sıçanlar deneysel periodontitis çalışmalarında sıklıkla tercih edilmektedir¹⁴⁰. Sıçanların bahsedilen bu özellikleri, laboratuvarında yaşatılması ve bakımının diğer memeli türlerine göre daha uygun olması sebebiyle çalışmamızda sıçan tercih edilmiştir.

Deneysel periodontitis modelleri periodontitis mekanizmasının anlaşılması ve yeni tedavi yaklaşımlarının anlaşılabilmesi için verimli olarak kullanılmaktadır¹⁴¹. Deneysel periodontitis oluşturulmasında sıklıkla tercih edilen yöntemler; yüzeyel ya da enjeksiyon yoluyla lipopolisakkarit uygulamaları ve dişin etrafına cerrahi dikiş ipi veya ortodontik tel bağlanarak fiziksel olarak mikroorganizma birikimini sağlamak olarak sıralanabilir^{142,143,144,145}. Lipopolisakkarit uygulamasında bölgesel enfeksiyon oluşumu yerine bakterilerin oluşturduğu antijen yanıt hedef alınır^{146,147}. Hayvan modelinde periodontitis oluşturulmasındaki modellerden birisi sukroz ve kazeinden yüksek beslenme sağlanarak 12-18 haftada generalize periodontitis oluşturulmasıdır^{148,149}.

İpek dikiş ile tetiklenen periodontitis modellerinin önemli bir avantajı fare ve sıçanlarda birkaç günde, köpek ve primatlarda birkaç haftada öngörüldüğü gibi alveol kemik yıkımını başlatmasıdır^{150,151,152}. Daha önceki çalışmalara göre ipek dikiş veya dikiş ipi ile tetiklenmiş periodontal yıkım çalışmalarında yıkımın oluşma süreci 7 gün ile 13 hafta gibi sürelerde değişiklik göstermiştir^{153,154,155}. İpek dikişin bölgesel plak birikimini arttırarak bakteriye bağlı inflamasyon ortamı oluşturarak, alveol kemik yıkımına sebep olduğu bilinmektedir¹⁵⁶ İpek dikiş çıkarılması inflamasyonun çözünmesi ve iyileşme yanıtının oluşmasına sebep verir¹⁵⁷. Bu sebeple deney sonlandırılana kadar ipek dikişin ilgili bölgede kalması gerekmektedir. Çalışmamızda dikiş ipleri tüm deney süresince deneklerde yerleştirilen yerde kalmıştır. Yirmibirinci günde dişeti iltihabının klinik varlığı sondalamada kanama ile belirlenmiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda plak birikimini artıran unsurlar periodontal iltihap gözlemlendikten sonra ağızdan uzaklaştırılmamış, tüm deney süresince deneklerin ağzında tutulmuştur. Hayvan modelinde doğal olarak gelişen ve ilerleyen periodontitis olmaması nedeni ile lezyonun kendiliğinden iyileşmesine olanak tanımamak için tüm deney süresince deneklerin ağzında tutulmuştur¹⁵⁸.

Teknik prosedürde, plak birikimini kolaylaştırmak için posterior dişlerin etrafına ipek ya da pamuktan elde edilmiş çok katmanlı ipek dikiş yerleştirilir^{146,159}. İpek dikiş çıkarıldığında ve herhangi bir tedavi metodu uygulandığında çıkan sonuçlar iyileşen periodontal lezyondaki ilacın etkisidir¹⁶⁰.

Çalışmamızda bölgesel plak birikimini sağlayacak ipek dikişin yerleştirilmesi sırasında bazı sorunlar ile karşılaşmıştır. Molar dişlerin arasına ipek dikiş yerleştirilirken, dişlerin sıkı konumları, zaman zaman ipte kopma ya da ipin uygulanan basınçla yanağa ve damağa travma yaratmasına sebep olmuştur. Damak ve özellikle yanakta meydana gelen kanama durdurulmadan işleme devam edilemeyeceğinden bu durum işlem süresinin uzamasına sebep olmuştur. Bu durumda hayvanın kafası sabitlenirken eş zamanlı olarak dişlerin de birbirinden ayrılması gerekir. Marcheson ve arkadaşları bu sorunun çözümü için daha az kuvvet uygulanarak ipek dikiş yerleştirilebileceği bir düzenek önermişlerdir¹⁶¹. Bu sistem ile işlem süresi öngörülebileceği gibi her denek için kısalmıştır. Çevre dokuların zarar görme riski azalmıştır. İleriki çalışmalarda bu sistemin kullanılması işlemin standardizasyonu açısından gereklidir.

Sonis ve arkadaşları bifosfonat kullanımına bağlı çene osteonekrozu için bir hayvan modeli bildirdi¹⁶². Bu hayvan modelinde zoledronik asit ve deksametazondan faydalandılar. Cankaya ve arkadaşları da çalışmalarında önerilen dozda zoledronik asit kullanarak bifosfonat kullanımına bağlı çene osteonekrozunu oluşturdular¹⁶³.

Radyolojik incelemeler hastalığın teşhisinde ilk rutin araçtır. Çeşitli raporlar, bifosfonat kullanımına bağlı çene osteonekrozunda intraoral düz radyografiler, panoramik tomografi, BT, manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanarak çeşitli radyografik bulgular sunmuştur¹⁶⁴. Geleneksel ortopantomografi tüm çenenin mükemmel bir genel değerlendirmesini sağlar, ancak mineral kaybının görünür olması için toplamda %30-50 kadar yüksek kayıp olması gerekir. Ortopantomografi kemik yıkımını gösterir ancak nekrotik kemiği normal kemik veya osteolitik lezyonlardan, metastazlardan ayırt edilemez¹⁶⁴.

Kemik kalitesi ve kemik yoğunluğu, bifosfonat kullanımına bağlı çene osteonekrozunu görsel olarak nekrotik kemik olarak görmeden önce tespit etmede ana problemlerden biridir.

Hem kemik mineral yoğunluğu (BMD) hem de mikro mimari, kemiğin mekanik özelliklerini belirlemede en önemli faktör olarak işlev görür ve sadece histomorfometrik işlemler ve gelişmiş görüntüleme yöntemleri kullanılarak değerlendirilebilir¹⁶⁵. Çalışmamızda kemik ölçümleri için BMT yöntemleri kullanılmıştır.

Periodontitis hastalarının zoledronik asit tedavisi gerektiren durumlarda tıbbi öncelikler sebebiyle periodontiti tedavisi edilmeden genel sağlığı ilgilendiren tedavilerinin başlayabildiği bilinmektedir. Çalışmamızda uygulanan tıbbi durum periodontal sağlığı yerinde olmayan ancak tıbbi gereklilikler sebebiyle zoledronik asit tedavisi görmesi gereken hastaların periodontal değerlendirilmesidir.

Li ve arkadaşlarının⁶⁶ çalışmasında, ilerleyici periodontal hastalığın, çene (BRONJ) bifosfonat kullanımına bağlı çene osteonekrozunu uyarmasındaki rolü overektomi yapılan sıçanlar üzerinde intrakortikal remodeling mekanizması üzerinden araştırılmıştır. İntrakortikal remodeling basitçe mikrotravma ve enfeksiyona karşı kemiğin tamir yeteneği yanıtıdır. İntrakortikal remodelingin kemirgenlerde olmadığı bilinmektedir¹⁶⁶. Overektominin intrakortikal remodelingi indüklediği bilindiğinden overektomi yapılmıştır¹⁶⁷. Bizim çalışmamızdan farklı olarak deneklere önce zoledronik asit enjeksiyonu yapıp, sonra periodontal hastalığı oluşturmak için ipek dikişleme işlemi yapılmıştır. Çalışmada trabeküler yapıyı gözlemek için BMT ‘den yararlanılmıştır. Kemik mineral yoğunluğu, kemik hacmi, trabeküler kalınlık değerlerinin değerlendirilebileceği bu yöntemde¹⁶⁸ Li ve arkadaşları bu değerleri ve mine sement sınırı ile alveol kret arasındaki en geniş mesafeyi ölçmüştür. Alveol kemik kaybı zoledronik asit kullanılan grupta bir hayli azalmış ancak anlamlı bir fark ifade etmemiştir. Ancy alveol kemik kaybı, periodontal olarak yıkıma uğratılmış yani ipek dikişlenmiş grupta periodontal olarak sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha fazladır. Bizim çalışmamızda BMT ile değerlendirilen ilgi alanlarında kemik kaybında KSP-DSP gruplarının karşılaştırılmasında sadece mezioyobukkalde anlam taşıyan fark vardır. Değerlendirilen diğer bölgelerdeki farklar dikkate değer değildir ve anlam taşımamaktadır. Deney grubunda kullanılan ZA nın tek başına böyle bir etkisi bilinmediğinden bu farklılığın ölçüm kusurundan kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmanın histolojik değerlendirilmesinde zoledronik asit kullanılmış gruplarda yaygın osteosit kaybı ve kemik içinde boş lakünalar mevcuttur. Bu da o bölgelerdeki yıkımı ifade etmektedir.

Histolojik olarak kemikte nekroz, deney grubundaki hayvanların 6 ‘sında tespit edilmiştir. Li ve arkadaşlarının çalışmasında da ZA kullanan 15 hayvandan 2’ sinde

nekrotik kemik belirtisi olan boş lakünelara rastlanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak kontrol grubunda da zoledronik asit grubunda da alveol krette ipek dikiş kenarında, lakün çevrelerinde enfeksiyon bulgusuna rastlanmamıştır.

Tez çalışmamızda periodontal yıkım olan bölgelerde enfeksiyon bulgusu mevcuttur. Histolojik ölçümlerde de KSP-DSP karşılaştırmasında DSP de iltihabı sürecin daha belirgin olduğu ve istatistiksel açıdan bir anlam taşımadığı gözlenmiştir. Periodontal aralığın değerlendirilmesinde ise her iki grupta da benzer değerler elde edilmiştir.

Çalışmanın sonuçlarına göre periodontal yıkım ile ZA uygulanan gruptaki örneklerin alveol kemik ve kök çevresinde 60% oranında nekrotik kemik tespit edilmiştir. Bu deney grubu periodontal olarak sağlıklı olan deney ve kontrol grubu ve periodontal yıkım oluşturulmuş kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında nekrotik kemik varlığı anlamlı olarak fazladır Aghaloo ve arkadaşlarının ilaç kullanımına bağlı çene osteonekrozlarının patofizyolojisi ile ilgili enflamasyon ve enfeksiyon hipotezi dikkate alındığında çalışmamızın, periodontitis sonrası DDP grubundaki iltihap ve nekroz varlığı bu hipotez ile paralellik göstermektedir⁷⁹. BMT ile değerlendirilen ilgi alanlarında DDP-DSP grupları karşılaştırıldığında kemik yoğunluğu dışındaki tüm parametrelerde iltihabın varlığının yıkımı artırdığı gözlenmiştir. Çalışmamızın diğer ayağında karşılaştırdığımız ZA kullanmayan sağlıklı periodonsiyum grubu ile ZA kullanan sağlıklı periodonsiyum grubundan elde ettiğimiz BMT bulguları anımsanırsa ZA kullanımının iltihabın etkisini potansiyelize ettiği düşünülebilir. Histolojik bulgular bu yorumu teyit etmektedir, ancak her parametrede daha iltihabın daha belirkin olduğu ZA grubu istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşturmamıştır.

Bu sonuçlar, periodontal yıkımın öncüsü olan periodontal iltihabın bifosfonat kullanımına bağlı çene osteonekrozunda etken olduğunu gösteren Aghaloo⁷⁹ ve arkadaşlarının çalışmasıyla paralellik göstermektedir. Bu sonuçlar ışığında periodontal sağlık korunuyorken kullanılabilecek sistemik bir bifosfonatın dokuda oluşturabileceği nekroz ihtimalinin daha düşük olduğu görülmektedir.

BMT analizleri sonuçlarına göre gruplarda alveoler kemik morfolojisinde anlamlı değişiklikler görülmüştür. ZA kullanılan sağlıklı periodonsiyuma sahip gruptaki alveol kemik yıkımı miktarı, hem ZA kullanıp hem deneysel periodontitis oluşturulan gruptaki alveol kemik yıkım miktarından daha az olduğu görülmüştür. Aghaloo ve arkadaşlarının

sonuçlarına göre alveol kemik kaybı periodontitis oluşturulmuş ve ZA almayan grupta, ZA alan gruba göre daha fazladır. Deneklerin maruz kaldığı dozun (66 mikrogram/kg haftada 3 kere, 3 hafta süresince) farklılığı buna sebep olarak düşünülebilir.

Dişin septum bölgesindeki alveol kemik miktarı ölçülürken dişin furkasyonu ile kökleri arasındaki kemiğin en yüksek olduğu nokta arası mesafe ölçülerek değerlendirilmiştir.

Sadece ZA alan DSP grubu ile sadece deneysel periodontitis oluşturulan KDP grubu değerlendirildiğinde zoledronik asitin tek başına alveol kemiğinin yıkımına etki edemeyeceği gözlenmiştir. DSP grubundaki septoalveol bölgedeki kemik kaybı KDP grubundakinden anlamlı olarak daha düşüktür. Zoledronik asit uygulanan sağlıklı periodonsiyuma sahip grup (DSP) deneysel periodontitis oluşturulan (DDP) grup karşılaştırıldığında septoalveol bölgedeki kemik yıkımının DDP grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. Li ve arkadaşlarının çalışmasındaki ZA etkisi, azalmış kemik kaybını ve artmış kemik yoğunluğunu açıklar. Bizim çalışmamızda KSP-DSP gruplarında kemik yoğunluğu karşılaştırıldığında benzer değerler elde edilmiş olması dikkat çekicidir. Her iki gruptaki örneklerin iltihabi lezyon içermemelerinin ZA in etkisini maskeleyiği düşünülebilir. KDP-DDP gruplarında kemik yoğunluğu karşılaştırıldığında ZA'in yoğunluk üzerine etkisinin olabileceğinden şüphenilebilir ancak bizim çalışmamızda istatistiksel anlam bulunmamış olması tekniğin hassasiyetine veya örneklem sayısına bağlanılmalıdır. KSP-DSP gruplarında kemik yoğunluğu karşılaştırıldığında benzer değerler elde edilmiş olması dikkat çekicidir. Her iki gruptaki örneklerin iltihabi lezyon içermemelerinin ZA in etkisini maskeleyiği düşünülebilir.

Epitel proliferasyonuna açısından çalışmamızın sonuçlarına göre diş çevresinde oluşan iltihap varlığı, ZA verilen ve deneysel periodontitis oluşturulan grupta ZA verilmeyen ve deneysel periodontitis oluşturulan gruba göre daha fazladır. İpek dikiş uygulanmayan gruplarda hiçbir iltihabi dokuya rastlanmamıştır.

İpek dikiş uygulanmasının iltihap oluşumunu anlamlı derecede uyardığı ve deneysel periodontitis durumunda ZA kullanımının iltihabi odakların oluşumunu, Li ⁶⁶ ve arkadaşlarının çalışmalarındaki gibi anlamlı derecede arttırdığı gözlenmiştir. KSP- KDP karşılaştırması araştırmamızda seçtiğimiz deneysel periodontitis yönteminin uygulamasında beklenen periodontal yıkımın oluşturulabildiğini teyit eder niteliktedir. BMT ve histolojik yöntemle değerlendirilen parametrelerde deneysel periodontitis

grubundaki hastalık ile ilişkilendirilecek parametreler daha yüksektir, ancak bazılarında istatistiksel fark gözlenmemiştir. Bunun nedeni denek sayısının azlığında aranmalıdır.

BMT ile değerlendirilen ilgi alanlarında KDP-DDP karşılaştırmasında ZA grubunda yıkımın her bölgede daha fazla olmasına karşın gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

Diğer bir deyişle periodontal yıkımın ilerleme şeklinde ZA'in etkisinden şüphelenilebilir ancak bu etki bizim araştırmamızda istatistiksel açıdan anlamlı değildir. BMT tekniği bu küçük farkları ortaya çıkaracak kadar hassas olmayabilir ve bu nedenle daha yüksek örneklerle çalışılması gerekebilir. Daha hassas olduğu ancak sübjektif olabileceği düşünülen histolojik değerlendirmeler ise bir önceki kanımızı destekler niteliktedir. Peridontal yıkımın ilerlemesinin göstergesi olan parametrelerde anlamlı farklar elde edilmiştir fakat periodontal aralık genişliği ölçümlerinde ZA grubunda daha fazla olan aralık genişliği istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Bu sonuçlar ışığında periodontitis durumunda da bifosfonatların çene kemiğinde osteonekroza sebep olduğu düşünülebilir, periodontal sağlık korunuyorken kullanılacak sistemik bir bifosfonatın dokuda oluşturabileceği nekroz ihtimalinin daha düşük olduğu görülmektedir.

SONUÇLAR

DeneySEL periodontitis hayvan modelinde işlemin ve sonuçların güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği açısından kolaylaştırıcı bir sistem olan Marchesan ve arkadaşlarının sistemi kullanılabilir¹⁶¹.

Klinik durumun daha iyi canlandırılabilmesi için hayvan modellerinde periodontitis oluşumunu sağlayan ipek dikiş çıkarılmadan sistemik tedavi ile ilgili deneyler yapılmalıdır. Bu durum iltihabın sürekliliğini sağlayarak tedavi edilmemiş periodontitis halini taklit edecektir.

İpek dikiş ile oluşturulan deneySEL periodontitis sürecinde, mikrobiyal dental plak oluşumu sağlanmış ve periodontal doku yıkımı görülmesi sürecinde başarılı olunmuştur.

Oluşturulan periodontitis ve bifosfonat kullanımı sonrasındaki nekroz bulguları, ilaç kullanımına bağlı çene osteonekrozunda mikrobiyal yük, enflamasyon ve enfeksiyonun rolü olabileceği konusundaki görüşler ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda zoledronik asitin var olan periodontitisli deneklerde kullanılarak, alveolar kemik yıkımı ve nekroz üzerine etkileri gösterilmiştir. Bu durum klinik açıdan yorumlandığında bifosfonat türevi ilaçlar ile tedaviye başlanmadan önce varolan periodontitisin tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Klinisyen ve diş hekimleri tarafından periodontitis ve ilaç kullanımına bağlı çene osteonekrozları durumlarının birbirleriyle ilişkili olduğu ve doğacak sonuçların hasta için çözümsüz sorunlara yol açabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cao Z., Li C. ZG. MMP-1 promoter gene polymorphism and susceptibility to chronic periodontitis in a Chinese population, *Tissue Antigens*, 68(1): 38-43.
2. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(December 2017):S162-S170. doi:10.1111/jcpe.12946
3. Bartova J, Borilova Linhartova P, Podzimek S, et al. The Effect of IL-4 gene polymorphisms on cytokine production in patients with chronic periodontitis and in healthy controls. *Mediators Inflamm*. 2014. doi:10.1155/2014/185757
4. Haffajee SS, Cugini AD, Smith C, Jr K, Microbial RL. Microbial complexes in subgingival plaque. 1998:134-144.
5. Mp C, Sm H, Westerman B, Je P, Mj F, Gj S. Acquisition and loss of *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Prevotella intermedia* over a 5- year period: effect of a triclosan / copolymer dentifrice. 2003;(July 2002):532-541.
6. Mp C, Westerman B, Sm H, et al. A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population. 2001;1(1997):1137-1144.
7. S GJ, T JJ. Shouts and whispers: an introduction to immunoregulation in periodontal disease. 2004;35(3):9-13.
8. Brandtzaeg P KF. Autoimmunity and Periodontal Disease. *Odontol Tidskr*. 1965;30(73):281-393. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14317731>.
9. Medicine O, Medical H, Schools D. Stimulation Of Lymphocyte Transformation By Bacterial Antigens In Patients With Periodontal Disease. 1970;15:1089-1096.
10. Maceler BF, Robertson PB. Immunoglobulin bearing lymphocytes and plasma cells in human periodontal disease. 1977:37-45.
11. Seymour GJ, Dockrell HM. Enzyme differentiation of lymphocyte subpopulations in sections of human lymph nodes , tonsils and periodontal disease. 1978;00:169-178.

12. Hospital RD, Dentistry H, Francisco S. The phenotypic characterization of lymphocyte subpopulations in established human periodontal disease. 1979;39-46.
13. Berglundh T, Nu Z, Are DM. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions ? 2011;38:188-202. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01672.x
14. Seymour1979 The Phenotypic Characterization Of Lymphocyte Subpopulationin Established Human Periodontal Disease ,USA
15. RC P, He S. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Lab Invest. 1976;34(3):235-249.
16. Bijvoet O, Fleisch HA, Canfield RE, Russell RGG, LJMJ. B. Discovery and history of the non-medical uses of bisphosphonates. Chapter 7. In: Bijvoet O, Fleisch HA, Canfield RE, Russell RGG, editors. Bisphosphonates on bone. Elsevier Science B.V.; 1995. p. 111–24.
17. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas Sc, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. J Clin Invest. 1999;104:1363–1374.
18. Russell RGG, Russell RGG. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. 2014. doi:10.1542/peds.2006-2023H
19. Wade ML, Suzuki JB: Issues related to diagnosis and treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. Grand Rounds Oral Syst Med . 2:46-53 2007.
20. Neuman F. phosphatase for the local destruction in plasma. of the inhibitor(s) present. 2018.
21. Fleisch H, Departments SB. Isolation from urine of pyrophosphate a calcification inhibitor '?. 2018.
22. Fleisch H ,Effect Of Pyrophospate On Hydroxyapatite And Its Implications In Calcium Homeostasis 1966 Nature Publishing Group. 1966.
23. Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40 years. 2011;49:2-19. doi:10.1016/j.bone.2011.04.022
24. [113] Papapoulos SE, Hoekman K, Lowik CWGM, Vermeij P, Bijvoet OLM. Application of an in vitro model and a clinical protocol in the assessment of the potency of a new bisphosphonate. J Bone Miner Res 1988;4:775–81.
25. Goa KL, Balfour JA. Risedronate. Drugs Aging 1998;13:83–91.
26. Green JR, Mueller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. J Bone Miner Res 1994;9: 745–

- 51.
27. Ebetino FH, Bayless AV, Amburgey J, Ibbotson KJ, Dansereau S, Ebrahimpour A. Elucidation of a pharmacore for the bisphosphonate mechanism of bone antiresorptive activity. *Phosphorus Sulfur Silicon* 1996;109/110:217–20.
28. Brozoski MA¹, Traina AA, Deboni MC, Marques MM N-HMG. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Rev Bras Reum.* 2012;52(2):265-270.
29. Otomo-corgel J. Implants and Oral Bisphosphonates: Risky Business? 2007;(March):373-376. doi:10.1902/jop.2007.073001
30. Brozoski MA, Traina AA, Deboni MC, Marques MM N-HMG. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rev Bras Reum.* 2012;52(2):265-270.
31. Landesberg R, Cozin M. Inhibition of Oral Mucosal Cell Wound Healing by Bisphosphonates. 2008:839-847. doi:10.1016/j.joms.2008.01.026
32. Kim RH, Lee RS, Williams D, Bae S, Woo J, Lieberman M. Bisphosphonates Induce Senescence in Normal Human Oral Keratinocytes. 2011:810-816. doi:10.1177/0022034511402995
33. Abdullah Y. Posttranslasyonel Modifikasyon Ve Protein Fonksiyonu., Uluda Üni 2012
34. Fisher JE, Rosenberg E. In Vitro and In Vivo Responses to High and Low Doses of Nitrogen-Containing Bisphosphonates Suggest Engagement of Different Mechanisms for Inhibition of Osteoclastic Bone Resorption. 2013:531-538. doi:10.1007/s00223-013-9711-0
35. Fleisch H. Bisphosphonates : Mechanisms of Action. 1998;19(1):80-100.
36. Rogers MJ, Ph D, Gordon S, et al. Bisphosphonates, Cancer Supplement 2000, 88/12
37. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone.* 2011;49(1):42-49. doi:10.1016/j.bone.2011.01.014
38. Baroncelli GI, Bertelloni S. Hormone Research In The Use Of Bisphosphonates in Pediatrics. 2014:290-302. doi:10.1159/000365889
39. Cremers S, Sparidans ÆR, Hartigh ÆJ Den. A pharmacokinetic and pharmacodynamic model for intravenous bisphosphonate (pamidronate) in osteoporosis. 2002:883-890. doi:10.1007/s00228-001-0411-8
40. Vermeij P, Rijt CCD Van Der, Zuylen L Van. Skeletal Retention of Bisphosphonate (Pamidronate) and Its Relation to the Rate of Bone Resorption in

- Patients With Breast Cancer and Bone Metastases. 2005;20(9):1543-1547. doi:10.1359/JBMR.050522
41. Chen T, Berenson J, Vescio R. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Zoledronic Acid in Cancer Patients with Bone Metastases. 2002;m:1228-1236. doi:10.1177/0091270002238765
 42. Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(12):1674-1677. doi:10.14219/jada.archive.2008.0110
 43. Franchimont N, Canalis E. Management of glucocorticoid induced osteoporosis in premenopausal women with autoimmune disease. 2003;2:224-228. doi:10.1016/S1568-9972
 44. J. G. Bisphosphonates and bone. *Ortho J Harvard Med Sch.* 2005;7:64.
 45. Otto S, Pautke C, Wyngaert T Van Den, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw : Prevention , diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev.* 2018;69(June):177-187. doi:10.1016/j.ctrv.2018.06.007
 46. Farrell KB, Karpeisky A, Thamm DH, Zinnen S. Bone Reports Bisphosphonate conjugation for bone speci fi c drug targeting. *Bone Reports.* 2018;9(July):47-60. doi:10.1016/j.bonr.2018.06.007
 47. Miller K, Steger GG, Niepel D, Lüftner D, Miller K. Harnessing the potential of therapeutic agents to safeguard bone health in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018:461-472. doi:10.1038/s41391-018-0060-y
 48. Activity C. Bisphosphonates : Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. 2008;55905(September):1032-1045. doi:10.4065/83.9.1032
 49. Review C. Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures. 2020;52242(24):2521-2531. doi:10.1001/jama.2018.7498
 50. Sources D, Selection S, Extraction D, Outcomes M. Screening to Prevent Osteoporotic Fractures. 2018;27709(24):2532-2551. doi:10.1001/jama.2018.6537
 51. Compston J, Cooper C, Mccloskey E V, Jönsson B. Osteoporosis : burden , health care provision and opportunities in the EU. 2011:59-155. doi:10.1007/s11657-011-0060-1
 52. Burr DB, Miller L, Grynpas M, et al. Tissue mineralization is increased following 1-year treatment with high doses of bisphosphonates in dogs. *Bone.*

- 2003;33(6):960-969.
53. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone*. 2000;27(5):687-694.
 54. Chapurlat RD, Arlot M, Burt-Pichat B, et al. Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: a bone biopsy study. *J Bone Miner Res*. 2007;22(10):1502-1509.
 55. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1294-1301. Epub 2004 Dec 14.
 56. Armamento-Villareal R, Napoli N, Panwar V, Novack D. Suppressed bone turnover during alendronate therapy for high-turnover osteoporosis. *N Engl J Med*. 2006;355(19):2048-2050.
 57. Boonen S, Ph D, Cauley JA, et al. *new england journal*. 2007:1809-1822.
 58. Barrera BA, Wilton L, Harris S, Shakir SA. Prescription-event monitoring study on 13,164 patients prescribed risedronate in primary care in England. *Osteoporos Int*. 2005 Dec;16(12):1989-1998. Epub 2005 Aug 31.
 59. Smetana S, Michlin A, Rosenman E, Biro A, Boaz M, Katzir Z. Pamidronate-induced nephrotoxic tubular necrosis a case report. *Clin Nephrol*. 2004;61(1):63-67.
 60. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006;12:6222se30s.
 61. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011;48:677e92.
 62. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61: 1115e7.
 63. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:959e63.
 64. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938e56.

65. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 72: 1938e1956, 2014.
66. Li CL, Lu WW, Seneviratne CJ, Leung WK, Zwahlen RA, Zheng LW. Role of periodontal disease in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in ovariectomized rats. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(1):1-6. doi:10.1111/clr.12502
67. Li CL, Seneviratne CJ, Huo L, Lu WW, Zheng LW: Impact of *Actinomyces naeslundii* on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in ovariectomized rats with periodontitis. *J Craniomaxillofac Surg* 43: 1662e1669, 2015.
68. Lopes RN, Rabelo GD, Rocha AC, Carvalho PA, Alves FA: Surgical therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: six-year experience of a single institution. *J Oral Maxillofac Surg* 73: 1288e1295, 2015.
69. Barba-Recreo P, Del Castillo Pardo de Vera JL, Georgiev-Hristov T, Ruiz Bravo-Burguillos E, Abarrategi A, Burgueno M, et al: Adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma for preventive treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw .
70. Bodem JP, Kargus S, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C: Value of nonsurgical therapeutic management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 43: 1139e1143, 2015.
71. Russel RG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, et al: The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res* 14(Suppl. 2): 53e65, 1999.
72. Fournier P, Boissier F, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al: Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 62: 6538e6544, 2002.
73. Santini D, Vincenzi B, Avvisati G, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, et al: Pamidronate induces modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 8: 1080e1084, 2002.
74. Pichardo SE, van Merkesteyn JP: Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: spontaneous or dental origin? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*

116: 287e292, 2013.

75. Hansen T, Kunkel M, Weber A, Kirkpatrick CJ: Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates: histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 35: 155e160, 2006.
76. Cornish J, Bava U, Callon KE, Bai J, Naot D, Reid IR: Bone-bound bisphosphonate inhibits growth of adjacent non-bone cells. *Bone* 49: 710e716, 2011.
77. Touyz LZ: Bisphosphonate osteo-necrosis of the jaws [BONJ], from defective function of oral epithelial intercellular junctions? *Med Hypotheses* 84: 474e476, 2015.
78. Zandi M, Dehghan A, Janbaz P, Malekzadeh H. The starting point for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : Alveolar bone or oral mucosa ? A randomized , controlled experimental study. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2017;45(1):157-161. doi:10.1016/j.jcms.2016.10.015
79. Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1871-1882. doi:10.1002/jbmr.379
80. Reinwald S, Burr D. Review of nonprimate, large animal models for osteoporosis research. *J Bone Miner Res* 2008;23:1353.
81. Huja SS, Fernandez SA, Hill KJ, et al. Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2006; 288:1243.
82. Ristow O, Gerngross C, Schwaiger M, et al. Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;52:308.
83. Kimmel DB. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res* 2007;86:1022.
84. Ito M, Amizuka N, Nakajima T, et al. Ultrastructural and cytochemical studies on cell death of osteoclasts induced by bisphosphonate treatment. *Bone* 1999;25:447.
85. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:39.

86. Dranitsaris G, Hatzimichael E. Interpreting results from oncology clinical trials: a comparison of denosumab to zoledronic acid for the prevention of skeletal-related events in cancer patients. *Support Care Cancer* 2012;20:1353.
87. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012;48:3082.
88. Sinnigen K, Tsourdi E, Rauner M, et al. Skeletal and extraskeletal actions of denosumab. *Endocrine* 2012;42:52.
89. Kuroshima S, Kovacic BL, Kozloff KM, et al. Intraoral PTH administration promotes tooth extraction socket healing. *J Dent Res* 2013;92:553.
90. Duong LT, Rodan GA. Regulation of osteoclast formation and function. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2:95.
91. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C et al. Role of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *AO* 2009;20:117. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009;20:117.
92. Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, et al. The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8:40.
93. Pushalkar S, Li X, Kurago Z, et al. Oral microbiota and host innate immune response in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Sci* 2014; 6:219.
94. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, et al. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* 2009; 140:1259.
95. Wanger G, Gorby Y, El-Naggar MY, et al. Electrically conductive bacterial nanowires in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw biofilms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:71.
96. Zalavras CG, Lieberman JR. Osteonecrosis of the femoral head: evaluation and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 2014;22:455.
97. Guarneri V, Miles D, Robert N, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw:

- incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:181.
98. Santos-Silva AR, Belizario Rosa GA, Castro Junior G, et al. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:e32.
 99. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB (2007) Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 41: p.318-320.
 100. Pabst AM, Ziebart T, Ackermann M, et al. Bisphosphonates' antiangiogenic potency in the development of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: influence on microvessel sprouting in an in vivo 3D Matrigel assay. *Clin Oral Investig* 2014;18:
 101. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:839.
 102. Bae S, Sun S, Aghaloo T, et al. Development of oral osteomucosal tissue constructs in vitro and localization of fluorescently-labeled bisphosphonates to hard and soft tissue. *Int J Mol Med* 2014;34:559.
 103. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1555.
 104. Kabilova TO, Kovtonyuk LV, Zonov EV, et al. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma with small double-stranded RNA. *BMC Cancer* 2014;14:338.
 105. Kikuri T, Kim I, Yamaza T, et al. Cell-based immunotherapy with mesenchymal stem cells cures bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *J Bone Miner Res* 2010;25: 1668.
 106. Bi Y, Gao Y, Ehrichtou D, et al. Bisphosphonates cause osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *Am J Pathol* 2010;177:280.
 107. Kuroshima S, Entezami P, McCauley LK, et al. Early effects of parathyroid hormone on bisphosphonate/steroid-associated compromised osseous wound healing. *Osteoporos Int* 2014;25:1141.
 108. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Martinez-Canovas A, et al. Perioperative antibiotic regimen in rats treated with pamidronate plus dexamethasone and subjected to dental extraction: a study of the changes in the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:248.
 109. Ali-Erdem M, Burak-Cankaya A, Cemil-Isler S, et al. Extraction socket healing in

- rats treated with bisphosphonate: animal model for bisphosphonate related osteonecrosis of jaws in multiple myeloma patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16: e879.
110. 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;63:1567-75.
 111. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27(4):489-496. doi:10.1016/j.coms.2015.06.001
 112. Weinreb M, Quartuccio H, Seedor JG, et al.: Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontal Res* . 29:35 1994 8113951.
 113. Nakaya H, Osawa G, Iwasaki N, et al.: Effects of bisphosphonate on matrix metalloproteinase enzymes in human periodontal ligament cells. *J Periodontol* . 71:1158 2000 10960024.
 114. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19:558–67.
 115. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;2.
 116. Kolpakova ME, Zubarev AA, Artamonova TD, Lisovskaya EK, Chefu SG. Experimental model of osteonecrosis of the jaw in rats treated with zoledronic acid. 2016:6-9. doi:10.1016/j.bjoms.2016.10.006
 117. Jabbour Z, El-Hakim M, Henderson JE, et al. Bisphosphonates inhibit bone remodeling in the jaw bones of rats and delay healing following tooth extractions. *Oral Oncol* 2014;50:485–90.
 118. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;15:4253-4.
 119. Coleman R, Burkinshaw R, Winter M, et al. Zoledronic acid. 2011:133-145.
 120. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J*

- Oral Maxillofac Surg 2007;65:2397-410.
121. Messer JG, Calle JLM, Jiron JM, et al. US. *Bone*. 2017. doi:10.1016/j.bone.2017.12.025
 122. Rathbone EJ, Brown JE, Marshall HC, Collinson M, Liversedge V, Murden GA et al. Osteonecrosis of the jaw and oral health-related quality of life after adjuvant zoledronic acid: an adjuvant zoledronic acid to reduce recurrence trial subprotocol (BIG01/04).
 123. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D et al. 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;22:1479-91.
 124. Song M, Alshaikh A, Kim T, Kim S, Dang M, Mehrazarin S et al. Preexisting Periapical Inflammatory Condition Exacerbates Tooth Extraction-induced Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw Lesions in Mice. *J Endod* 2016;42:1641-6.
 125. Xiong H, Peng B, Wei L, Zhang X, Wang L. Effect of an estrogen-deficient state and alendronate therapy on bone loss resulting from experimental periapical lesions in rats. *J Endod* 2007;33:1304-8.
 126. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 2006;355:2278-81.
 127. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:2-12.
 128. Preventive dental management of osteonecrosis of the jaws related to zoledronic acid treatment :0-2. doi:10.1111/odi.12842
 129. Reddy MS, Weatherford TW, Smith CA, et al.: Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol* . 66:211 1995 7776166.
 130. Kuritani M, Sakai N, Karakawa A, et al. Anti-mouse RANKL Antibodies Inhibit Alveolar Bone Destruction in Periodontitis Model Mice. 2018;41(4):637-643.
 131. Okamoto Y, Hirota M, Monden Y, et al. High-dose zoledronic acid narrows the periodontal space in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013;42(5):627-631.

doi:10.1016/j.ijom.2012.11.011

132. Lekic P, Rubbino I, Kransnoshtein F, Cheifetz S, McCulloch CA, Tenebaum H. Bisphosphonate modulates proliferation and differentiation of rat periodontal ligament cells during wound healing. *Anat Rec* 1997;247:329–40.
133. Carter G, Goss AN, Doecke C: Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust* . 182 (8):413 2005 15850439.
134. Pikner S. Severity and pattern of periimplantitis-associated bone loss. 2010:442-448. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01537.x
135. Abrahamsson I, Soft Tissue Response To Plaque Formation At Different Implant Systems. A Comparative Study In The Dog *Clin Oral Imp Res* 1998;9:73-79 1998.
136. Berglundh T, Soft Tissue Reaction To De Novo Plaque Formation On Implants And Teeth, *Clin Oral Imp Res* 1992;3:1-8
137. Derks J, Schaller D, Håkansson J, Wennström JL, Tomasi C, Berglundh T. Effectiveness of Implant Therapy Analyzed in a Swedish Population : Prevalence of Peri-implantitis. 2016. doi:10.1177/0022034515608832
138. Cp M, Berglundh T, Ericsson I, Klinge B, Po G, Resolution LJ. Resolution of ligature-induced peri-implantitis lesions in the dog. 1995;(1992):1-6.
139. Weinberg MA, Bral M (1999) Laboratory animal models in periodontology. *J Clin Periodontol*, 26: p. 335-340.
140. Struillou X, Boutigny H, Soueidan A, Layrolle P (2010). Experimental animal models in periodontology: a review. *Open Dent J*, 4: p.37-47.
141. Manuscript A. NIH Public Access. 2014;394(0):49-54. doi:10.1016/j.jim.2013.05.002.Optimization
142. Kador PF, Hamada T, Reinhardt RA, Blessing K (2010) Effect of an aldose reductase inhibitor on alveolar bone loss associated with periodontitis in diabetic rats. *Postgraduate Medicine*, 122: p.138-144.
143. Demirer S, Kara MI, Erciyas K, Özdemir H, Ozer H, Ay S (2102) Effects of boric acid on experimental periodontitis and alveolar bone loss in rats. *Archives Oral Biology*, 57: p.60-65.
144. Vardar S, Buduneli E, Baylas H, Berdeli AH, Buduneli N, Atilla G (2005) Individual and combined effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor and

- omega-3 fatty acid on endotoxin-induced periodontitis in rats. *Journal of Periodontol* 76: p.99-106.
145. Ozdemir SP, Kurtiş B, Tüter G, Bozkurt S, Gültekin SE, Sengüven B, Watanabe K, Aydın S (2012) Effects of Low Dose Doxycycline and Bisphosphonate Clodronate on Gingival Levels of Matrix Metalloproteinase -9, Interleukin -1B and Alveolar Bone Loss in Di.
 146. Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol.* 1998; 160:403. [PubMed: 9551997].
 147. Wang PL, Oido-Mori M, Fujii T, Kowashi Y, Kikuchi M, Suetsugu Y, Tanaka J, Azuma Y, Shinohara M, Ohura K (2002) Effect of anti-CD14 antibody on experimental periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide. *The Japanese Journal of Pharm.*
 148. Auskaps A, Gupta O, Shaw J. Periodontal disease in the rice rat. III. Survey of dietary influences. *J Nutr* 1957;63:325-43.
 149. Ryder MI. Histological and ultrastructural characteristics of the periodontal syndrome in the rice rat. I. General light microscopic observations and ultrastructural observations of initial inflammatory changes. *J Periodontal Res* 1980;15:502-15.
 150. Abe T, Hosur KB, Hajishengallis E, Reis ES, Ricklin D, Lambris JD, Hajishengallis G. Local complement-targeted intervention in periodontitis: proof-of-concept using a C5a receptor (CD88) antagonist. *J Immunol.* 2012; 189:5442. [PubMed: 23089394].
 151. Li CH, Amar S. Morphometric, histomorphometric, and microcomputed tomographic analysis of periodontal inflammatory lesions in a murine model. *J Periodontol.* 2007; 78:1120. [PubMed: 17539727].
 152. Martuscelli G, Fiorellini JP, Crohin CC, Howell TH. The effect of interleukin-11 on the progression of ligature-induced periodontal disease in the beagle dog. *J Periodontol.* 2000; 71:573. [PubMed: 10807121].
 153. Seto H, Toba Y, Takada Y, et al. Milk basic protein increases alveolar bone formation in rat experimental periodontitis. 2007:85-89. doi:10.1111/j.1600-0765.2006.00919.x
 154. Fujishiro N, Anan H, Hamachi T, The MK. The role of macrophages in the

- periodontal regeneration using Emdogain ® gel. 2008:143-155. doi:10.1111/j.1600-0765.2007.01004.x
155. Gurav AN. Periodontitis and Insulin Resistance : Casual or Causal Relationship ? 2012:404-411.
 156. Graves DT, Fine D, Teng YT, Van Dyke TE, Hajishengallis G. The use of rodent models to investigate host-bacteria interactions related to periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 2008; 35:89. [PubMed: 18199146].
 157. Coimbra LS, Rossa C, Guimarães MR, et al. Influence of Antiplatelet Drugs in the Pathogenesis of Experimental Periodontitis and Periodontal Repair in Rats. *J Periodontol.* 2011;82(5):767-777. doi:10.1902/jop.2010.100555
 158. Özalp Ayaz Merve. Deneysel Olarak Oluşturulmuş Periodontitis İle Birlikte Zoledronik Asidin Oral Mukoza Üzerine Etkilerinin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi.
 159. Oz HS, Puleo DA. Animal models for periodontal disease. *J Biomed Biotech.* 2011; 2011:754857. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005; 366:1809. [PubMed: 16298220].
 160. G Y. Deneysel Olarak Oluşturulmuş Periodontal Yıkım İle Birlikte Zoledronik Asit Uygulamasının Oral Mukoza Üzerine Etkilerinin İmmunohistokimyasal Olarak İncelemesi. 2016.
 161. Marchesan J, Girnary MS, Jing L, et al. An experimental murine model to study periodontitis. doi:10.1038/s41596-018-0035-4
 162. Sonis ST, Watkins BA, Lyng GD, Lerman MA, Anderson KC. Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. *Oral Oncol.* 2009;45(2):164-172. doi:10.1016/j.oraloncology.2008.04.013
 163. Cankaya AB, Erdem MA, Isler SC, Demircan S, Soluk M, Oral CK. Use of Cone-Beam Computerized Tomography for Evaluation of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in an Experimental Rat Model. 2011;(3).
 164. Dore F, Filippi L, Biasotto M, Chiandussi S, Cavalli F, Di Lenarda R. Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med.* 2009; 50: 30–35.

165. Hohlweg-Majert B, Metzger MC, Kummer T, Schulze D. Morphometric analysis - Cone beam computed tomography to predict bone quality and quantity. J Craniomaxillofac Surg. 2011 Jul;39(5):330-4.
166. Clinic M. Studies of Haversian systems in man and some animals. 1966:857-864.
167. Article O. Ovariectomy stimulates and bisphosphonates inhibit intracortical remodeling in the mouse mandible. 2010.
168. Standardization BH, Chairman AMP, Drezner MK, et al. Bone Histomorphometry : Standardization. 1987;2(6).



HAM VERİLER

BMT VERİLERİ

Grup Adı	Numune No	MEZİYOBUKKAL	MEZİYOPALATİNAL	SEPTUM-ALVEOL	KÖKLER ARASI	DİSTOBUKKAL	DİSTOPALANTİNAL	SEPTUM-ALVEOL	KÖKLER ARASI	KEMİK MİNERAL YÜKÜNEKÜLÜ	HACİM
KSP	1	0,664	0,438	0,335	0,432	0,613	0,550	0,189	0,533	3,61448	46,57807
	2	0,719	0,519	0,160	0,340	0,714	1,099	0,419	0,861	3,61579	78,19121
	3	0,675	0,647	0,184	0,254	0,515	0,523	0,141	0,254	3,62408	36,96059
	4	0,638	0,698	0,140	0,340	0,543	0,699	0,180	0,260	3,58261	47,49034
	5	0,778	1,005	0,284	0,439	0,555	0,509	0,188	0,250	3,61508	49,15471
	6	0,680	0,655	0,142	0,455	0,367	0,499	0,112	0,261	3,62515	37,95371
	7	0,763	0,724	0,175	0,399	0,661	0,537	0,157	0,323	3,62108	60,97401
	8	0,642	0,573	0,196	0,379	0,490	0,588	0,140	0,297	3,61167	48,95677
	9	0,693	0,692	0,174	0,398	0,444	0,407	0,124	0,312	3,61405	43,88922
	Ort.	0,695	0,661	0,199	0,382	0,545	0,601	0,183	0,372	3,61378	50,01651
KDP	1	0,856	0,705	0,281	0,460	0,935	1,003	0,423	0,420	3,61867	56,51613
	2	0,977	1,118	0,564	0,797	0,861	1,095	0,550	0,512	3,61222	74,54612
	3	0,879	0,975	0,340	0,375	0,840	0,708	0,241	0,420	3,61895	53,36350
	4	0,883	0,787	0,325	0,331	0,885	0,919	0,189	0,287	3,60253	65,94307
	5	0,848	0,896	0,315	0,488	0,994	0,867	0,194	0,322	3,61257	43,13487
	6	0,938	0,743	0,471	0,671	1,024	0,839	0,256	0,376	3,61803	49,60791
	7	0,754	1,008	0,136	0,444	0,640	1,071	0,229	0,375	3,59670	52,54879
	8	0,966	0,899	0,306	0,444	0,851	0,739	0,300	0,362	3,60424	62,11648
	9	1,036	0,799	0,296	0,286	1,332	0,899	0,306	0,427	3,61189	61,38655
	Ort.	0,904	0,881	0,337	0,477	0,929	0,904	0,399	0,389	3,61064	57,68482
DSP	1	0,454	0,602	0,117	0,299	0,421	0,692	0,156	0,254	3,61194	45,96615
	2	0,456	0,509	0,180	0,263	0,388	0,615	0,212	0,240	3,62966	46,44346
	3	0,559	0,591	0,133	0,207	0,488	0,743	0,146	0,272	3,62346	47,87318
	4	0,588	0,528	0,192	0,311	0,402	0,560	0,212	0,370	3,63739	38,77041
	5	0,652	0,617	0,190	0,465	0,427	0,433	0,124	0,297	3,60651	47,41260
	6	0,519	0,609	0,178	0,337	0,421	0,537	0,215	0,309	3,62302	34,36688
	7	0,606	0,482	0,101	0,230	0,412	0,596	0,134	0,303	3,62066	32,33390
	8	0,595	0,501	0,142	0,279	0,424	0,480	0,142	0,195	3,63543	43,69915
	9	0,604	0,556	0,173	0,301	0,528	0,540	0,073	0,207	3,62196	48,33438
	10	0,518	0,548	0,103	0,387	0,365	0,528	0,218	0,317	3,63370	50,41596
DDP	Ort.	0,555	0,554	0,151	0,308	0,428	0,572	0,163	0,276	3,62437	43,56161
	1	0,893	0,921	0,154	0,437	0,972	1,129	1,298	0,462	3,61476	60,61928
	2	0,804	0,947	0,306	0,368	0,949	1,169	0,412	0,451	3,62904	55,33085
	3	0,734	0,725	0,173	0,235	0,741	0,832	0,179	0,303	3,62630	54,87752
	4	1,006	0,766	0,356	0,529	0,983	0,717	0,240	0,347	3,61074	43,66508
	5	0,990	1,455	0,659	0,736	1,591	2,542	1,685	0,585	3,62679	60,18240
	6	0,588	0,742	0,130	0,399	0,755	0,826	0,203	0,640	3,62348	52,37193
	7	0,957	0,706	0,414	0,551	0,953	1,032	0,238	0,301	3,60375	56,49402
	8	0,868	0,845	0,358	0,551	0,777	0,750	0,312	0,322	3,62261	40,02899
	9	0,957	0,988	0,352	0,682	1,500	1,944	1,756	0,631	3,60885	69,40692
DDP	10	0,999	1,230	0,484	0,495	1,609	1,201	1,638	0,637	3,60689	77,83087
	Ort.	0,880	0,933	0,339	0,498	1,083	1,214	0,796	0,468	3,61732	57,08079

HİSTOLOJİ VERİLERİ

	İlt.	Nek.	Ep. Pr.	Per. Ar. M	Per. Ar. D		İlt.	Nek.	Ep. Pr.	Per. Ar. M	Per. Ar. D
KSP 1	0	0	0	0,07	0,09	DSP 1	0	0	0	0,09	0,09
KSP 2	0	0	0	0,06	0,08	DSP 2	0	0	0	0,1	0,09
KSP 3	0	0	0	0,1	0,13	DSP 3	0	0	0	0,09	0,12
KSP 4	0	0	0	0,11	0,09	DSP 4	0	0	0	0,08	0,09
KSP 5	0	0	0	0,07	0,05	DSP 5	0	0	0	0,09	0,12
KSP 6	0	0	0	0,1	0,08	DSP 6	0	0	0	0,09	0,14
KSP 7	0	0	0	0,08	0,01	DSP 7	0	0	0	0,12	0,09
KSP 8	0	0	0	0,07	0,08	DSP 8	0	0	0	0,09	0,11
KSP 9	0	0	0	0,11	0,08	DSP 9	0	0	0	0,08	0,09
KSP 10				0,09	0,09	DSP 10	0	0	0	0,11	0,1
KDP 1	1	1	1	0,17	0,15	DDP 1	1	1	2	0,15	0,12
KDP 2	1	0	1	0,13	0,16	DDP 2	2	0	2	0,19	0,16
KDP 3	2	0	2	0,2	0,16	DDP 3	2	1	2	0,3	0,27
KDP 4	1	1	1	0,16	0,13	DDP 4	1	0	2	0,28	0,2
KDP 5	1	1	1	0,14	0,17	DDP 5	3	1	2	0,19	0,18
KDP 6	2	1	2	0,18	0,17	DDP 6	0	0	1	0,13	0,14
KDP 7	2	1	2	0,2	0,18	DDP 7	2	0	2	0,31	0,33
KDP 8	1	1	1	0,15	0,12	DDP 8	1	1	2	0,14	0,17
KDP 9	1	0	0	0,13	0,14	DDP 9	1	1	3	0,2	0,18
KDP 10	1	0	1	0,17	0,16	DDP 10	1	1	3	0,2	0,2

FORMLAR

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayın Prof. Dr. Korkud DEMİREL
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Başvuru : 21.07.2017

Toplantı Tarihi : 27.07.2017

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen **Doktora öğrencisi Hande SARICAN**'a ait Sistemik Kullanılan Zoledronik Asitin Var Olan Deneysel Periodontitis Üzerine Etkisinin Histomorfometrik Olarak İncelenmesi” isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	20
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi	11.09.2017/ 14.09.2018	

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN/KAYMAZ
İÜ HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK
Üye

Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY
Üye

Prof. Dr. İlhan İLKILIÇ
Üye

Doç. Dr. Alper OKYAR
Üye

Doç. Dr. Aygül EKİCİ
Üye

Doç. Dr. Uğur AKSU
Üye

Yard. Doç. Dr. Altan ARMUTAK
Üye

Yrd. Doç. Dr. Aydın ÇEVİK
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye

Dr. Burak OLGUN
Mak.Yük. Müh
Üye

Avukat Selma DEMİR
Üye

İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı İ.Ü. Veteriner Fakültesi Dekanlık katı A 221 nolu Oda Avcılar –İSTANBUL TEL : (0 212) 4737070/ 17031 E mail: hadyek@istanbul.edu.tr

PATENT HAKKI İZNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

SİSTEMİK KULLANILAN "ZOLEDRONİK ASİT"İN VAR OLAN
DENEYSEL "PERİODONTİTİS" ÜZERİNE ETKİSİNİN
HİSTOMORFOMETRİK OLARAK İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 11	% 8	% 4	% 8
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	mersin.mitosweb.com İnternet Kaynağı	% 2
2	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	% 2
3	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 2
4	angora.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	acikerisim.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	paperity.org İnternet Kaynağı	% 1
7	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<% 1
8	halksagligiokulu.org	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	HANDE	Soyadı	SARICAN VAYCAN
Doğ.Yeri	BURSA	Doğ.Tar.	09.04.1992
Email	saricanhande@gmail.com	Uyruğu	TC

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2020
Yük.Lis.	Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2015
Lisans	Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2015
Lise	Bursa Anadolu Lisesi	2010

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):