Eklem Hastalıkları ve Cerrahisi
Joint Diseases and Related Surgery

Deneysel Çalışma / *Experimental Study*

Eklem Hastalık Cerrahisi
2011;22(2):94-99

Alendronate sodyum uygulama zamanı, ovariyektomi yapılmış sıçanlarda spinal füzyon üzerine etkili midir?

Does application time of alendronate sodium effect the spinal fusion in ovariectomized rats?

Hüseyin Balkarlı,[1] Özgür Barış Dönmez,[2] Özlem Özbey,[3] Nuray Acar,[3] Yetkin Söyüncü,[1] İsmail Üstünel[3]

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi [1]Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, [3]Histoloji ve Embrioloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye; [2]Antalya Sağlık Yüksek Okulu Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya, Türkiye

Amaç: Bu deneysel çalışmada, cerrahi öncesi veya cerrahi sonrası verilen alendronate (Aln) sodyumun spinal füzyon üzerine olan etkisi mekanik ve histolojik olarak ovariyektomi yapılmış sıçanlarda karşılaştırıldı. Araştırma sorusu "Alendronate sodyum uygulama zamanı, ovariyektomi yapılmış sıçanlarda spinal füzyon üzerine etkili midir?'' şeklindeydi.

Gereç ve yöntemler: Ağırlıkları yaklaşık 200 gr ve ortalama yaşları 12 haftalık olan 50 adet dişi Wistar cinsi sıçana standart yöntemle ovariyektomi yapıldı. Sıçanlar, ovariyektomiyi takiben dokuz hafta sonra randomize olarak üç gruba ayrıldı. Grup 1: spinal füzyon ve ameliyat sonrası altı hafta süre ile haftalık serum fizyolojik; grup 2: spinal füzyon ve ameliyat sonrası altı hafta süre ile Aln sodyum (1 μgr/kg/hafta); grup 3: ameliyat öncesi altı hafta süreyle Aln sodyum (1 μgr/kg/hafta) ve bir hafta sonra spinal füzyon uygulandı. Sıçanlar, füzyon cerrahisini takiben altı hafta sonra sakrifiye edildi ve omurgaları elle yapılan muayene, mekanik test makinesi ve histomorfometrik analizlerle değerlendirildi.

Bulgular: Elle yapılan muayenede füzyon oranları grup 1, grup 2 ve grup 3'te sırasıyla %50, %17.6 ve %55.5 idi (p>0.05). Mekanik değerlendirmede, füzyon dokularının ortalama değerleri grup 1'de 498±20.7, grup 2'de 481±23.7 ve grup 3'de 480.4±26.2 (MPa) idi (p>0.05). Histolojik değerlendirmede grup 1 ile karşılaştırıldığında, grup 2 ve 3'te kemik greftleri arasında daha çok kıkırdak matriks ve enkondral kemik oluşumunda gecikme gözlendi.

Sonuç: Ovariyektomi uygulanmış sıçanlarda Aln sodyumun uygulama zamanı, lomber spinal füzyon oranlarını önemli derecede etkilemedi. Histolojik değerlendirmede ise, Aln sodyum ile tedavi edilen gruplarda enkondral ossifikasyonda gecikme ortaya çıktığı gözlendi.

Anahtar sözcükler: Alendronat sodyum; osteoporoz; spinal füzyon; omurga.

Objectives: In this experimental study the effect of alendronate (Aln) sodium on spinal fusion, that was given preoperatively or postoperatively, was compared both mechanically and histologically in ovariectomized rats. The research question was "Does application time of alendronate sodium effect the spinal fusion in ovariectomized rats?''.

Materials and methods: Fifty female Wistar rats with a mean weight of 200 g and an average age of 12 weeks were ovariectomized according to the standard procedure. The rats were randomized into three groups nine weeks after ovariectomy. Group 1: spinal arthrodesis and saline weekly for six weeks postoperatively; group 2: spinal arthrodesis and Aln sodium 1 μgr/kg/week for six weeks postoperatively; group 3: Aln sodium 1 μgr/kg/week for six weeks preoperatively, then one week later spinal arthrodesis was done. The rats were sacrificed six weeks after fusion surgery and their vertebrae were evaluated by manual palpation, mechanical testing machine and histomorphometric analysis.

Results: Fusion rates obtained by manual palpation were 50%, 17.6% and 55.5% in group 1, 2 and 3, respectively (p>0.05). Mean values of fusion tissues in mechanical evaluation were 498±20.7, 481±23.7 and 480±26.2 (MPa) accordingly (p>0.05). Compared with group 1, delayed endochondral ossification and more cartilage matrix among bone grafts were seen in group 2 and 3 in histological evaluation.

Conclusion: Application time of the Aln sodium didn't significantly affect the lumbar spinal fusion rates in ovariectomized rats. In histological evaluation, delayed endochondral ossification was seen in Aln sodium-treated groups.

Key words: Alendronate sodium; osteoporosis; spinal fusion; spine.

- *Geliş tarihi: 25 Ocak 2011 Kabul tarihi: 29 Nisan 2011*
- *İletişim adresi:* Dr. Yetkin Söyüncü. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 07059 Antalya, Türkiye. Tel: 0242 - 249 61 51 Faks: 0242 - 249 61 51 e-posta: ysoyuncu@hotmail.com

Osteoporozu önleyebilmek ya da tedavi edebilmek için ilaç kullanımı her geçen gün artmakta ve osteoporoz tedavisinde rezorpsiyonu engelleyici ilaç olarak bifosfonatlar sıklıkla tercih edilmektedir.[1-3] Osteoporoz nedeniyle tedavi gören ileri yaş hastaların önemli bir kısmı aynı zamanda dejeneratif omurga rahatsızlıkları, travma ya da tümör gibi farklı nedenlerden dolayı spinal füzyon ameliyatlarına gereksinim duyabilmektedir.

Alendronat (Aln) sodyum'un kemik dokusu üzerindeki biyolojik etkilerine yönelik kırık iyileşmesi, partiküllerin neden olduğu osteoliz, protez içine kemiğin büyümesi ve omurga cisimleri arasında füzyon oluşumu gibi konular araştırılmıştır.[4-7] Literatürde, Aln sodyumun posteriyor/posterolateral spinal füzyon üzerine etkileri konusunda sınırlı sayıda çalışma vardır ve farklı sonuçlar elde edilmiştir.[8-12]

Klinik uygulamada karşılaşılan önemli bir sorun, spinal füzyon cerrahisi öncesi antirezorptif ilaç kullanılan hastalarda tedaviye devam edilip edilmeyeceğidir. Antirezorptif ilaçlar, çalışmaların bir tanesi hariç tamamında hayvanlara cerrahiden sonra verilmiştir ve bu nedenle elde edilen sonuçların cerrahi öncesi ilaç kullanılan hayvan modellerine uyarlanması mümkün olamamıştır.[10] Bu çalışmadaki hipotezimiz, ovariyektomi uygulanmış sıçanlarda spinal füzyon cerrahisi öncesi Aln sodyum tedavisini sonlandırmanın cerrahi sonrası Aln sodyum kullanımına göre füzyon oranını ve dayanıklılığını değiştirmeyeceği şeklindedir.

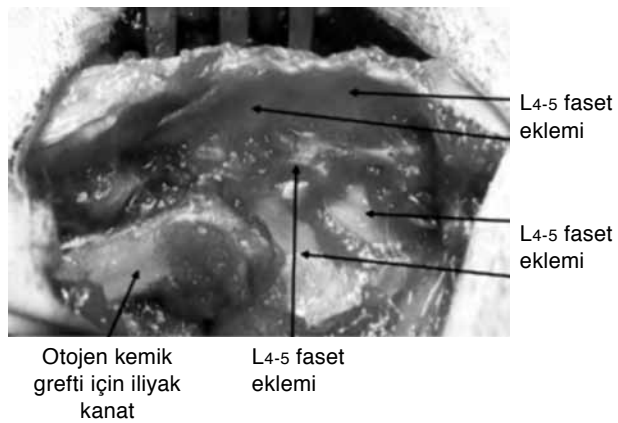
GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu deneysel çalışma, Akdeniz Üniversitesi Etik ve Araştırma Kurulu'nun onayını takiben üç aylık ve ortalama 200±20 gr ağırlığında 50 adet dişi Wistar cinsi sıçan ile gerçekleştirildi. Sıçanlar ovariyektomi ameliyatından sonra dokuz hafta takip edildi ve ilk beş sıçan, cerrahi deneyim nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 45 sıçan randomize olarak ve her grupta 15 sıçan olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Grup 1: Spinal füzyon ameliyatını takiben ameliyattan 24 saat sonra başlanmak üzere altı hafta süre ile haftada bir kez subkütan serum fizyolojik enjekte edildi. Grup 2: Spinal füzyon ameliyatını takiben ameliyattan 24 saat sonra başlamak üzere, altı hafta süreyle haftalık olarak sıçanların sırt bölgesinden subkütan olarak Aln sodyum verildi. Grup 3: Ovariyektomi işleminden dokuz hafta sonra başlamak üzere altı hafta süreyle haftalık olarak sıçanların sırt bölgesinden subkütan olarak Aln sodyum verildi. Alendronate sodium tedavisinin sonlandırılmasını takiben bir hafta sonra spinal füzyon ameliyatı uygulandı. Grup 3'deki sıçanlara, füzyon ameliyatından sonra Aln sodyum verilmedi.

Spinal füzyon ameliyatı, tüm sıçanlara ketamin 100 mg/kg + ksilazin 10 mg/kg intraperitoneal yolla verilerek genel anestezi altında yapıldı. Çift kesi ile fasiya açılarak L3-L6 arasındaki paraspinal kaslar koter yardımı ile spinöz çıkıntı ve lamina üzerinden yapışma yerlerinden kaldırıldı. Kesinin tamamlanması ile iliyak kanat ve L6-S1 disk hareketi değerlendirilmesi ile seviye tespiti yapıldı. L4-5 faset eklemi eksize edildi. Yüksek dönüşlü bir bur yardımı ile L4-5'e dekortikasyon işlemi uygulandı. Her iki iliyak kanattan alınan yaklaşık 0.2-0.4 cc'lik kortiko-spongiöz otojen kemik grefti L4-L5 laminalar, transvers çıkıntılar ve faset eklemlere yerleştirildi (Şekil 1). Fasiya ve kas dokuları 3/0 emilebilen, cilt 3/0 emilmeyen dikişler ile kapatılarak ameliyata son verildi.

Alendronate sodiumun 1 μg/kg/hafta dozu, (Fosamax®; Merck Pharmaceuticals, West Point, PA) osteoporozun klinik olarak tedavisi için kullanılan dozun sıçanlara uygulanacak eşdeğer miktarına karşılık gelir.[11,13] Alendronate sodiumun subkütan yolla verilecek formu, tablet formunun steril serum fizyolojik içinde mililitrede (ml) 1 mikrogram (μg) ilaç içerecek şekilde çözülmesiyle hazırlandı (70 mg molar eşdeğere sahip 91.37 mg alendronate monosodium trihydrate içeren Fosamax® tablet). Sıçanlar, uygun ilaç dozunu saptayabilmek için haftalık olarak tartıldı ve hazırlanan ilaç 1 μg/kg dozunda yiyeceklerle etkileşimi azaltmak ve biyolojik yararlanımı artırmak amacıyla subkütan olarak verildi.[14]

Sıçanlar, spinal füzyon cerrahisi uygulamasını takiben ameliyat sonrası 6. haftada yüksek doz anestetik madde verilerek sakrifiye edildi. Sıçanlar sakrifikasyon sonrasında dorsaldaki eski insizyon yeri kullanılarak cilt cilt-altı geçildi füzyon dokusu üzerindeki ve L3-L6 arasındaki yumuşak dokular kemik dokudan sıyrıldı ve L3-L6 arası vertebral kolon elde edildi.



Şekil 1. Sıçanlarda, iliyak kanattan kemik grefti alınan ve spinal füzyon uygulanan alanlar.

Füzyon dokusu elle muayene, biyomekanik ve histolojik yöntemlerle değerlendirildi.

Elle değerlendirme

Füzyon dokusunun elle değerlendirilmesi, L4-L5 seviyesinin komşuluğunun altında L5-L6 ve üstündeki L3-L4 vertebralar seviyesine hassas bir şekilde lateraldan bükme kuvveti uygulanarak yapıldı. Bu işlem sonrasında füzyon dokusunun laminalar, transvers çıkıntılar ve disk mesafesindeki hareketler dikkate alındı. Bu işlem sakrifiye edilen hayvanın vertebral kolonu çıkarıldıktan hemen sonra çift kör iki gözlemci tarafından uygulandı. Hareket izlenmesi kaynamama ve hareket olmaması kaynama olarak tanımlandı.

Biyomekanik testin uygulanışı

Füzyon geliştiği saptanan dokular biyomekanik testler uygulanana kadar –20 ºC'de saklandı. Dokular laboratuvar sıcaklığına geldikten sonra cihaza uygun olarak hazırlanan eğme aparatına yerleştirildi. Eğme aparatında iki mesnet arası mesafe L4-L5 vertebra cisimlerinin arasındaki mesafeye eşit olacak şekilde 11 mm olarak ayarlandı. Eğme aparatına yerleştirilen omurga dokusunun spinöz çıkıntılar alta gelecek şekilde yerleştirildikten sonra yükleme hücresi (load cell)'nin üstten L4-L5 disk mesafesinin orta noktasına basması sağlandı. Bu şekilde başlanan eğme testine doku kırılana kadar 2 mm/dak hızında devam edildi. Eğme testi esnasında cihazın yazılımı ile veri kaydı işlemi yapıldı. Dokular kırılana kadar elde edilen zaman yüklenme verileri ham veri olarak kaydedildi. Bu ham verilerden her bir örnek için eğilme dayanımı değerleri hesaplandı.

Histolojik değerlendirme

Işık mikroskobu çalışması için alınan örnekler histokimyasal incelemeler için rutin parafin takibine alındı; kesit alınacak üç grup örnekleri %10'luk formalin'e alınarak bir hafta boyunca fiksasyon işlemi gerçekleştirildi. Bir haftanın sonunda 24 saat boyunca akarsu ile yıkandı. Ardından üç gün süre ile %25'lik formik asit ile dekalsifiye edildi ve ardından 24 saat akarsu ile yıkanarak üç gün süreyle 0.35M sodyum sülfat solüsyonunda nötralize edildi. Tekrar 24 saat akarsu ile yıkandı ve ardından yükselen alkol serilerinden geçirilerek dehidratasyon işlemi gerçekleştirildi. Ksilol ile saflaştırıldıktan sonra parafin ile bloklandı. Üç gruba ait füzyon kitleleri örneklerinden 5 μm kalınlığında kesitler alındı ve rutin ışık mikroskobik incelemeleri için hematoksilen-eozin ile boyandı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler Windows için SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 10.0 versiyon programı ile ki-kare test (Fisher's exact test), Mann-Whitney U-test, Kruskal-Wallis testleri kullanılarak yapıldı, $p<0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Elle değerlendirme

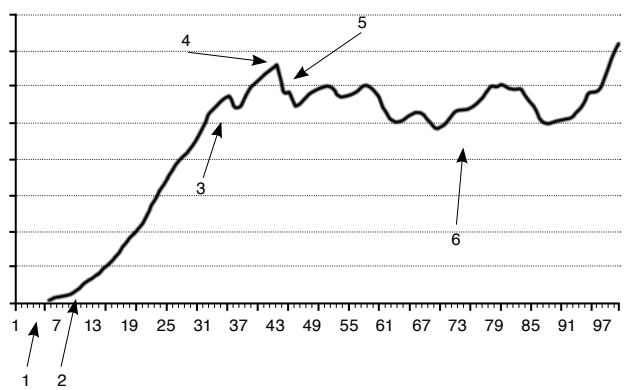
Grup 1'de füzyon oranı %50, grup 2'de %17.6 ve grup 3'te ise %55.5 olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Biyomekanik bulguları

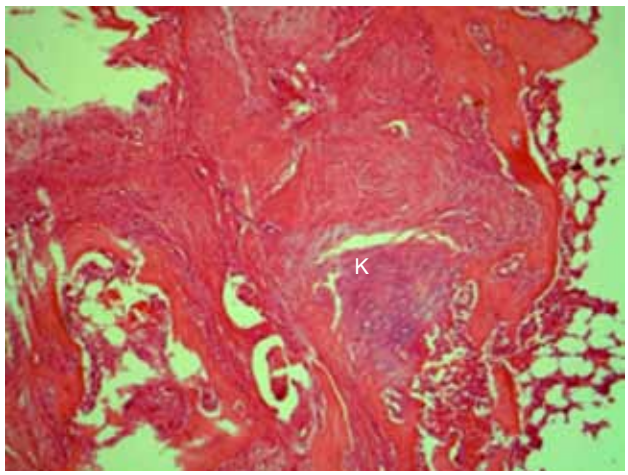
Biyomekanik olarak füzyon dokusu değerlendirildiğinde yüklenme-zaman eğrisi elde edildi (Şekil 2). Bu çizelgeye göre 4. ok ile gösterilen pik, füzyon dokusunun maksimum dayanıklılık noktasıdır. Pik sonrasında keskin ve sert bir düşme ortaya çıkmaktadır. Bu füzyon dokusunun kırıldığı ana denk gelmektedir. Eğer gerçek bir füzyon dokusu var ise tam bu anda füzyon dokusunun kırılma sesi duyulabilmektedir. Mekanik test için, elle değerlendirme ile kaynama olan füzyon dokularından, grup 1'den beş, grup 2'den üç ve grup 3'den beş preparatın sonuçları değerlendirilmeye alındı. Ortanca değerler arasında fark olmasına rağmen füzyon dokularının eğilme dayanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Histolojik bulgular

Histolojik kesitler her grup için ayrı ayrı incelendi. Grup 1'de uygulanan kemik greft fragmanları arasında çok az kıkırdak ve enkondral kemik oluşumu gözlendi. Füzyon kitlesi içinde matür trabeküler kemik yapıları ve kemik iliği oluşmuştu (Şekil 3). Bununla birlikte grup 3'de daha fazla olmak üzere grup 2 ve 3'de hiyalin kıkırdak içeren bölgeler daha yoğun izlendi ve bu da enkondral ossifikasyonda bir gecikme olarak yorumlandı. Kemik fragmanların rezorbsiyonu daha azdı ve füzyon kitlesiyle birleşmeleri tamamlanmamıştı (Şekil 4, 5). Alendronate sodium tedavisi uygulanan



Şekil 2. Elle palpasyon ile füzyon olarak değerlendirilen dokunun "Yüklenme-Zaman" çizelgesi.



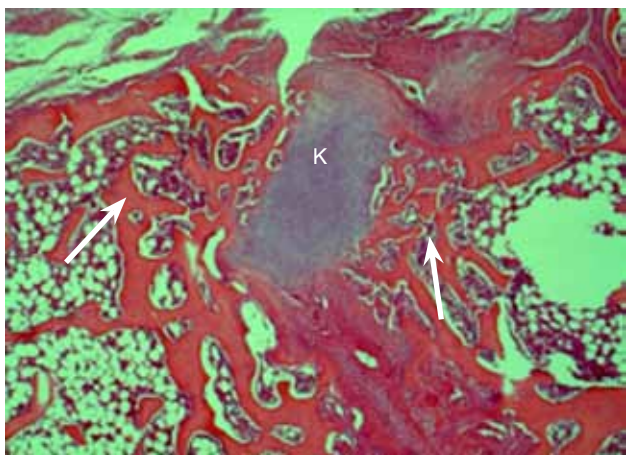
Şekil 3. Kemik trabekülleri arasında kıkırdak doku (K) ve enkondral ossifikasyon gözlenmektedir (Grup 1, H-E x 10).

grupta füzyon kitlesinde fibröz dokunun arttığı ve keçemsi kemik yapının daha yoğun olduğu görüldü. Füzyon kitlesi çok daha immatür idi. Sonuçlarımız, Aln sodyumun kemiğin yeniden şekillenme sürecini yavaşlattığının bir göstergesi olarak yorumlandı.

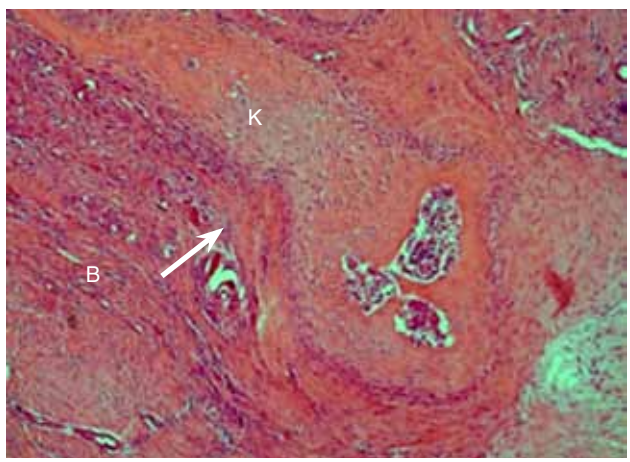
TARTIŞMA

Ovarektomi yapılmamış sıçanlarda otojen kemik grefti uygulaması ile elde edilen füzyon oranları %0-45 arasında değişmektedir.[15,16] Çalışmamızda, elle muayene sonucu füzyon oranları kontrol grubunda %50, Aln sodyum verilen sıçan gruplarında ise sırasıyla %17.6 ve %55.5 olarak bulundu. Her ne kadar rakamsal olarak grup 2 ile grup 1 ve 3 arasında bir fark var gibi görünse de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). Bunun nedeni çalışma grubundaki hayvan sayısının yetersiz olmasına bağlanabilir. Mekanik değerlendirmede sonuçlarının ortalama değerleri ise; grup 1'de 498±20.7, grup 2'de 481±23,7 ve grup 3'de 480.4±26.2 (MPa) olarak bulundu ve istatistiksel olarak arada anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Bu verilerimize göre, ovariyektomi uygulanmış sıçanlardaki spinal-füzyon oranları ovariyektomi uygulanmamış sıçanlarla benzerlik gösterir iken, omurga ameliyatı öncesi ya da sonrası Aln sodyum kullanılmasının füzyon oranlarını değiştirmediği görüldü.

Literatürde kontrol grupları, füzyon ameliyatı yapılmış ve ameliyattan hemen sonra bifosfonat grubu ilaç uygulanmış gruplarla karşılaştırılmıştır. Spinal füzyon ameliyatı öncesi Aln sodyum tedavisini sonlandırmanın füzyon dokusu üzerine olan etkisi bilinmemektedir. Buradaki temel sorun Aln sodyumun kemik dokuda yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle ilerleyen dönemlerde kemik dokudan salınmaya devam etmesi, otojen kemik greftlerinde birikmesi ve bu nedenle füzyon oluşumunu olumsuz yönde etkileyebileceği görüşüdür. Literatürde bildirilen az sayıdaki çalışmada, Aln sodyum tedavisi sonrası otojen kemik grefti kullanılmasının füzyon oluşumunu olumsuz yönde etkilemediği gösterilmiştir.[12] Kemik dokuda yarılanma ömrü insanlarda yaklaşık 12 yıl olan Aln sodyumun etkinliği, sıçan ve farelerin kemik dokusunda uygulandıktan sonra ancak altı ila 49. güne kadar devam etmektedir. Bu nedenle ilaç tedavisinin sıçanlarda uygulanacak füzyon ameliyatından bir hafta önce kesilmesi ile ilacın gerek kemik gerekse de otogreft üzerindeki etkilerinin ortadan kalkabileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda da ovariyektomi yapılmış sıçan modellerinde altı haftalık Aln sodyum uygulamasını takiben füzyon cerrahisi için bir hafta beklenerek ilacın etkisinin ortadan kalkması sağlandı. Bu dönemde yapılan ameliyat girişiminde füzyon oranı %55.5 idi ve bu durum kontrol grubundaki füzyon oranından (%50) farklı bulunmadı.



Şekil 4. Grup 2'ye ait görünümde, grup 1'e göre kemik trabekülleri (oklar) arasında artmış kıkırdak doku (K) gözlenmektedir (H-E x 10).



Şekil 5. Grup 3'e ait görünümde; grup 1'e göre artmış bağ (B) ve kıkırdak doku (K) ile çevrelenmiş kemik trabekülleri (ok) gözlenmektedir (H-E x 10).

Histolojik değerlendirme sonuçları her ne kadar önemli olsa da spinal füzyon ameliyatı sırasında en önemli parametre füzyon kitlesinin stabilitesidir. Histolojik olarak, Aln sodyum verilen grup 2 ve 3'te kontrol grubuna göre enkondral ossifikasyonda gecikme saptamamıza rağmen yaptığımız mekanik testte füzyon oluşum oranlarında ve füzyon kitlesinin dayanıklılığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptayamadık. Alendronate sodium, ovariyektomi uygulanmış sıçan modelinde spinal füzyon oranlarını değiştirmez ancak kemik greftinin iyileşmesini farklı şekilde etkiler. Enkondral ossifikasyon ve kemik greft rezorpsiyonunu inhibe eder ancak osteoklastik aktiviteyi baskılayarak kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında daha yoğun ve büyük füzyon kitlesinin oluşmasını indükler.[8] Bu bulgular yeni kemik oluşumu sonrası bifosfonatların kemiğin yeniden şekillenmesi üzerinde pozitif bir etkisinin olduğu fikrini verir.

Çalışmamızın bazı kısıtlı tarafları vardır. Ovariyektomi yaparak oluşturduğumuz osteoporotik sıçan modellerinde, dual-emission X-ray absorptiometry (DXA, previously DEXA) yöntemi ile osteoporoz geliştiği doğrulanmadı. Ovariyektomiyi takiben sıçanlarda hızla kansellöz kemik kütlesi ve gücünde kayıp meydana geldiği ve bu kaybın insanlardaki postmenapozal dönemde görülen kemik değişikliklerine benzediği gösterildi.[17] Literatürde, ovariyektomi yapılmış osteoporotik sıçan modeli ile çalışmaya başlama süreleri 1-3 ay arasında değişmektedir.[13,18] Bu nedenle çalışmamızda ovariyektomi sonrası dokuz haftanın osteoporoz gelişimi için yeterli olacağı düşünüldü.

Çalışma sırasında, sıçanların direkt radyografileri çekilmiş olmakla beraber elde edilen sonuçlar değerlendirmeye ve tartışmaya alınmadı. Hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalarda füzyon kitlesinin değerlendirilmesinde direkt radyografilerin çok fazla değerli olmadığı, elle muayene ve mekanik testlerin duyarlılığı (sensitivity) ve özgüllüğünün (specificity) daha yüksek olduğu ifade edilmiştir.[19,20] Ayrıca bu ajanların antirezorptif etkileri nedeniyle, füzyon oluşumunu önlerken ya da inhibe ederken bile greftlerin yoğunluğunu yanlış şekilde artmış olarak gösterebilir. Mikro-bilgisayarlı tomografi (BT), klasik BT'den daha duyarlıdır ve araştırma projelerinde kullanılabilir.[21] Çalışmamızda, teknik nedenlerden dolayı BT ve mikro-BT görüntüleme yöntemleri kullanılamadı.

Bir diğer kısıtlama ise, kesit sayımızın yeterli olmaması nedeniyle histolojik değerlendirme sırasında kantitatif ölçümleri yapamamamız oldu. Çalışmamız kemik oluşumu ve karakteristik özelliklerini ortaya koymada oldukça faydalı olsa da az sayıdaki verinin analizi ile elde edilen bu sonuçlarımız üzerinde derinlemesine yorum getirebilmek yeterli olmayacaktır.

Sonuç olarak, çalışmamız Aln sodyum verilen ovariyektomi uygulanmış sıçanlarda füzyon cerrahisi öncesi ilacın kesilmesinin füzyon oluşumu üzerine olan etkisini değerlendiren bilinen ilk çalışmadır. Alendronate sodiumun spinal füzyon ameliyatı öncesi ya da sonrası kullanılmasının oluşan füzyon dokusu ve bunun dayanıklılığı üzerine anlamlı bir inhibisyon etkisinin olmadığı gözlendi. Bununla birlikte daha fazla sayıda deney hayvanından oluşan ve farklı zaman dilimlerinde meydana gelen değişiklikleri ortaya koyan daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır.

Teşekkür

Dr. Selen Bozkurt'a, verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi aşamasındaki yardımlarından dolayı teşekkür ederiz.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Atik OS, Suluova F, Görmeli G, Yildirim A, Ali AKh. Insufficiency femoral fractures in patients undergoing prolonged alendronate therapy. Eklem Hastalik Cerrahisi 2010;21:56-9.
2. Atik OS, Gunal I, Korkusuz F. Burden of osteoporosis. Clin Orthop Relat Res 2006;443:19-24.
3. Atik OS. What do we know about the ocular adverse effects associated with intravenous bisphosphonates? Eklem Hastalik Cerrahisi 2011;22:1.
4. Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, Provost MT, Seedor JG, Rodan GA. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. J Orthop Res 1996;14:74-9.
5. Millett PJ, Allen MJ, Bostrom MP. Effects of alendronate on particle-induced osteolysis in a rat model. J Bone Joint Surg [Am] 2002;84:236-49.
6. Mochida Y, Bauer TW, Akisue T, Brown PR. Alendronate does not inhibit early bone apposition to hydroxyapatite-coated total joint implants: a preliminary study. J Bone Joint Surg [Am] 2002;84:226-35.
7. Zou X, Xue Q, Li H, Bünger M, Lind M, Bünge C. Effect of alendronate on bone ingrowth into porous tantalum and carbon fiber interbody devices: an experimental study on spinal fusion in pigs. Acta Orthop Scand 2003;74:596-603.
8. Huang RC, Khan SN, Sandhu HS, Metzl JA, Cammisa FP Jr, Zheng F, et al. Alendronate inhibits spine fusion in a rat model. Spine (Phila Pa 1976) 2005;30:2516-22.

9. Babat LB, McLain R, Milks R, Ferrara L, Sohn MJ. The effects of the antiresorptive agents calcitonin and pamidronate on spine fusion in a rabbit model. Spine J 2005;5:542-7.
10. Lehman RA Jr, Kuklo TR, Freedman BA, Cowart JR, Mense MG, Riew KD. The effect of alendronate sodium on spinal fusion: a rabbit model. Spine J 2004;4:36-43.
11. Sama AA, Khan SN, Myers ER, Huang RC, Cammisa FP Jr, Sandhu HS, et al. High-dose alendronate uncouples osteoclast and osteoblast function: a study in a rat spine pseudarthrosis model. Clin Orthop Relat Res 2004;135-42.
12. Xue Q, Li H, Zou X, Bünger M, Egund N, Lind M, et al. The influence of alendronate treatment and bone graft volume on posterior lateral spine fusion in a porcine model. Spine (Phila Pa 1976) 2005;30:1116-21.
13. Takahata M, Ito M, Abe Y, Abumi K, Minami A. The effect of anti-resorptive therapies on bone graft healing in an ovariectomized rat spinal arthrodesis model. Bone 2008;43:1057-66.
14. Uludag H. Bisphosphonates as a foundation of drug delivery to bone. Curr Pharm Des 2002;8:1929-44.
15. Dimar JR 2nd, Ante WA, Zhang YP, Glassman SD. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on posterior spinal fusions in the rat. Spine (Phila Pa 1976) 1996;21:1870-6.
16. Grauer JN, Bomback DA, Lugo R, Troiano NW, Patel TC, Friedlaender GE. Posterolateral lumbar fusions in athymic rats: characterization of a model. Spine J 2004;4:281-6.
17. Jee WS, Yao W. Overview: animal models of osteopenia and osteoporosis. J Musculoskelet Neuronal Interact 2001;1:193-207.
18. Hao YJ, Zhang G, Wang YS, Qin L, Hung WY, Leung K, et al. Changes of microstructure and mineralized tissue in the middle and late phase of osteoporotic fracture healing in rats. Bone 2007;41:631-8.
19. Boden SD, Schimandle JH, Hutton WC. An experimental lumbar intertransverse process spinal fusion model. Radiographic, histologic, and biomechanical healing characteristics. Spine (Phila Pa 1976) 1995;20:412-20.
20. Kanayama M, Cunningham BW, Sefter JC, Goldstein JA, Stewart G, Kaneda K, et al. Does spinal instrumentation influence the healing process of posterolateral spinal fusion? An in vivo animal model. Spine (Phila Pa 1976) 1999;24:1058-65.
21. Baramki HG, Steffen T, Lander P, Chang M, Marchesi D. The efficacy of interconnected porous hydroxyapatite in achieving posterolateral lumbar fusion in sheep. Spine (Phila Pa 1976) 2000;25:1053-60.