

ALENDRONATIN DIŞ ÇEKİMİ SONRASI RATLARDA PLAZMA BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİNE VE OKSİDATİF STRESE ETKİSİ

THE EFFECT OF ALENDRONATE ON PLASMA BIOCHEMICAL PARAMETERS AND OXIDATIVE STRESS FOLLOWING TOOTH EXTRACTION IN RATS

Azize ŞENER¹

Hatice ALTUNDAL²

Bahar GÖKER³

Ertuğrul YURTSEVER³

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kemik rezorpsiyonunu önlemek amacıyla büyük ağız dişi çekimi sonrası sistemik olarak alendronat uygulanmasının bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi araştırılmıştır. İlave olarak diş çekiminin plazmada oksidatif değişikliklere etkisi olup olmadığı ve alendronat uygulanmasının bu değişiklikleri etkileyip etkilemediği incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Erkek Wistar albino ratlar başlangıç, serum fizyolojik (kontrol) ve alendronat grubu olarak üçe ayrıldı. Ratların genel anestezi altında sağ alt çene birinci büyük ağız dişleri çekildikten sonra alendronat grubuna 0.25 mg/kg alendronat kontrol grubuna serum fizyolojik subkutan olarak uygulandı. Kontrol ve deney grubundaki ratlar 14. ve 28. günlerde öldürülmeden önce kan ve idrar örnekleri alındı. Plazmalarında biyokimyasal parametreler, lipid peroksit ve indirgenmiş glutatyon (GSH) düzeyleri ile idrar kalsiyum ve kreatinin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, alendronat uygulanan grupların plazma kalsiyum düzeylerinde kontrol ve başlangıç gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüş görüldü ($p<0.001$). Alendronat diğer plazma biyokimyasal parametrelerinde anlamlı değişikliklere neden olmadı. Alendronat uygulanan gruplarda idrar kalsiyum ve idrar kreatinin düzeyleri kontrol ve başlangıç gruplarına göre anlamlı olarak azaldı ($p<0.001$, $p<0.05$). Diş çekimi sonrası oluşan mukoza hasarına bağlı plazmada gözlenen oksidatif değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu zaman dilimlerinde alendronat uygulanmasının mukozal yaranın iyileşme sürecinde plazmadaki oksidatif stres parametreleri üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.

Sonuç: Alendronat kullanılan dozda ve zaman dilimlerinde plazma parametrelerinde değişikliğe neden olmadan plazma ve idrar kalsiyum düzeylerini azaltır. Ayrıca mukozal yaranın iyileşme sürecinde plazmadaki oksidatif değişikliklere alendronatın etkisi yoktur.

Anahtar Kelimeler: Alendronat, diş çekimi, biyokimyasal parametreler

SUMMARY

Objective: In this study, the effect of systemic alendronate to prevent alveolar bone resorption on several biochemical parameters following molar tooth extraction was evaluated. In addition, the study was designed to verify if tooth extraction induces changes in plasma oxidative stress levels and administration of alendronate does counteract these changes.

Material and Methods: Male Wistar albino rats were divided into three groups: baseline group, saline-treated group (control) and alendronate-treated group. Following the right mandibular first molar extraction in rats under general anaesthesia, the saline-treated group was administered with daily saline solution for 14 and 28 days respectively while alendronate-treated group was given a daily amount of 0.25 mg/kg alendronate subcutaneously for the same periods. Prior to sacrifice on day 14 and 28, blood and urine samples were collected in control and alendronate groups. Several biochemical parameters such as lipid peroxide, reduced glutathione (GSH) levels of plasma, urinary calcium and creatinine levels were measured.

Results: Our study revealed that plasma calcium levels were significantly decreased in the alendronate treated groups compared to control and baseline groups ($p<0.001$). However, alendronate did not cause any significant changes in other plasma biochemical parameters. Moreover, the level of urinary calcium and urinary creatinine were significantly decreased in 14 and 28 days following the extractions compared to control and baseline groups ($p<0.001$, $p<0.05$). Following tooth extraction, mucosal damage induced oxidative changes in plasma were not significant during the mucosal wound healing.

Conclusion: Alendronate reduces the calcium level in both plasma and urine without causing any changes in biochemical plasma parameters. In addition, it has no effect on oxidative differences occurs in plasma during mucosal wound healing.

Key Words: Alendronate, tooth extraction, biochemical parameters

Makale Gönderiliş Tarihi : 02.02.2009

Yayına Kabul Tarihi : 22.06.2009

*13. Balkan Biochemical Biophysical & Meeting on Metabolic Disorders ve 17. Ulusal Biyokimya Kongrelerinde poster olarak sunulmuştur.

¹Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Doç.Dr.

²Serbest Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Uzmanı, Doç.Dr.

³Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Yrd. Doç.Dr.

GİRİŞ

Bifosfanatlar son 20 yılda klinik kullanıma girer, çeşitli kemik hastalıklarında ve kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinde kullanılan yeni bir ilaç grubudur. Bifosfanatların geliştirilmesine Fleisch ve arkadaşları¹¹ tarafından başlanmıştır. Pirofosfatın, kalsiyum fosfata sıkıca bağlanarak sadece kalsiyum fosfat kristallerinin çözünmesini önlediğini göstermişlerdir. Bifosfanatlar kısa plazma yarılanma ömrü sayesinde düşük toksisite gösterirler. En belirgin yan etki özellikle amino türevlerine karşı gelişen sindirim sistemi rahatsızlıklarıdır^{17,28}.

Diş çekiminden sonra ortaya çıkan kemik rezorbsiyonuna bağlı olarak kaybedilen dokunun yerine konma ihtiyacı büyük problemdir. Kemik rezorbsiyonunun etkili biçimde bifosfanat tedavisiyle önlenmesi, bifosfanatları oral cerrahi alanında uygulamaya yöneltmiştir³. Çalışmamızda kullanılan alendronat, patolojik kemik rezorbsiyonunu önlediği *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla gösterilmiş güçlü bir bifosfanat türevidir^{12,16,19,20,21,24}. Diş çekimleri sonrası meydana gelen kemik rezorbsiyonunu önlemede etkin olduğu gösterilmiştir³.

Diş çekimi sonrası oluşan çekim yaralarında da istenilen, yaranın hızlı bir şekilde iyileşmesidir. Yara iyileşmesi ve bu olayı etkileyen faktörlerle ilgili çalışmalar bugüne kadar bilimsel güncelliğini ve önemini sürdürmüştür³⁰.

Yara iyileşmesi yaranın büyüklüğü, beslenme durumu ve hipovolemi gibi lokal faktörlerle ilişkilidir¹⁵. İyileşme sürecinde eğer hipoksi meydana gelirse doku onarımı gecikir. Fagositik hücreler tarafından mikroorganizmaları öldürmek için üretilen reaktif oksijen bileşikleri (ROB) doku hasarının artışına neden olabilirler. Bazen orjinal yaranımdan daha fazla hasar meydana getirebilirler⁵. Ancak hücreler bu oksidatif hasarı önleyen veya onaran koruyucu mekanizmalara da sahiptir. Bu koruyucu mekanizmaların miktarı hasarın az veya çok etkili olmasında rol oynar¹.

Çeşitli mukozal yaralarda ilk 1-2 haftalık süre periyodunda mukozal dokunun lipid peroksit düzeylerinin arttığı ve antioksidan uygulanması ile lipid peroksidasyonu artışına engel olunabileceği gösterilmiştir¹⁴. Antioksidan etkili *Ocimum sanctum*

ekstratının da çeşitli yaraların iyileşmesini hızlandırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir²². Bu çalışmaların gösterdiği gibi yaralı dokuda oluşan ROB'ların eliminasyonu yaraların iyileşmesinde önemli bir stratejiyi oluşturabilir⁹.

Bu çalışmada öncelikle; alveol kemik rezorbsiyonunu önlemek amacıyla ratlarda diş çekimi sonrası uygulanan ve literatürde yan etkisi az olduğu bildirilen alendronatın bazı karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine, plazma ve idrar kalsiyum düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Ayrıca diş çekim yarasının iyileşmesi sürecinde mukozal dokuda oluşan oksidatif değişikliklerin plazma malondialdehit (MDA, lipid peroksidasyonunun son ürünü) ve indirgenmiş glutatyon (GSH) düzeylerinde değişikliğe neden olup olmadığı ve alveol kemik rezorbsiyonunu önleme etkisi oldukça dikkat çeken alendronatın bu parametrelere olan etkisi incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 7-8 haftalık Wistar albino erkek sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar başlangıç (n:14), kontrol grubu (n:14) ve alendronat (Fosamax®, Merck Sharp & Dohme, Fransa) grubu (n:14) olmak üzere 3 gruba ayrıldılar. Kontrol ve deney grupları ise 14. gün ve 28. gün olmak üzere iki alt gruba ayrıldılar. Başlangıç grubu sıçanlardan diş çekimi yapılmaksızın kan örnekleri ve 24 saatlik idrar örnekleri alındı. Kontrol ve deney grubundaki sıçanların sağ alt birinci büyük azı dişleri Ketamin hidroklorür (100mg/kg) + Klorpromazin (25 mg/kg) ile genel anestezi ve cerrahi disiplin altında çekildi. Deney grubundaki sıçanlara diş çekiminden sonra 14 ve 28 gün süre ile 0.25 mg/kg alendronat, kontrol grubundakilere ise serum fizyolojik subkutan olarak uygulandı.

Örneklerin toplanması: Diş çekimini takiben 14. ve 28. gün sonunda hem kontrol hem de deney grubundaki sıçanların 24 saatlik idrar örnekleri toplandı ve hayvanlar sakrifiye edilmeden önce heparinli tüplere kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra plazmaları ayrıldı. Plazma ve idrar örnekleri kullanılmaya kadar -80 °C' de saklandı.

Biyokimyasal parametrelerin tayini: Plazma glukoz, üre, kreatinin, urik asit, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama-

glutamilttransferaz (GGT), protein, total bilirubin, kalsiyum, sodyum, klorür ve idrar kalsiyum düzeyleri Hitachi 717 (Boehringer Mannheim, GmbH Diagnostica, Almanya) otoanalizör kullanılarak tayin edildi.

Plazma lipid peroksit düzeylerinin ölçülmesi:

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA düzeyleri tiyobarbiturik asit (TBA) testi ile ölçüldü²⁹. TBA ile 90-95 °C de 1 saat reaksiyona giren malondialdehit, pembe renkli kromojen oluşturmaktadır. Soğutulan numunelerin absorbanları 532 nm'de spektrofotometrik olarak okunmuş ve sonuçlar nmol/ml olarak ifade edilmiştir.

Plazma GSH düzeyleri: Ellman çözeltisi kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü¹⁰. Sonuçlar µmol/ml olarak ifade edildi.

İstatiksel Analiz: İstatiksel analiz için “ SPSS 9.05 for Windows” istatistik programı kullanıldı. Değerlerin karşılaştırılmasında ANOVA ve post hoc testlerden Tukey kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Diş çekimi sonrası kontrol grubunun 14. gün ve 28. gün biyokimyasal testlerinde başlangıca oranla ve kendi içindeki zamana bağlı değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo I). Alendronat uygulanan grupta da başlangıç, 14. gün ve 28. gün değerleri arasında plazma kalsiyum değerleri dışında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Kontrol grubu ve alendronat grubu arasında da kalsiyum düzeyleri dışında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Tablo I. Kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri.

Parametre	Başlangıç	Kontrol 14. gün	Kontrol 28. gün
Glukoz (mg/dl)	109.00±15.70	95.00±23.00	98.00±32.00
Üre (mg/dl)	42.57±8.50	48.80±23.00	45.70±12.50
Urik asit (mg/dl)	1.48±0.64	1.47±0.38	1.83±1.17
Kreatinin (mg/dl)	0.52±0.04	0.51±0.03	0.51±0.08
AST (U/L)	136.60±20.10	134.30±20.60	132.30±25.10
ALT (U/L)	38.60±4.70	34.50±5.90	36.00±9.09
GGT (U/L)	1.60±0.70	1.60±1.40	1.40±0.90
T. Protein (g/dl)	6.10±0.45	6.50±0.60	6.40±1.30
T. Bilirubin (mg/dl)	0.06±0.01	0.05±0.01	0.07±0.03
Ca ⁺⁺ (mg/dl)	10.50±0.40	10.40±0.50	10.60±0.80
Na ⁺ (mg/dl)	138.70±9.60	135.80±10.50	134.70±20.30
K ⁺ (mg/dl)	4.40±0.90	4.53±0.48	4.09±0.74
Cl ⁻ (mg/dl)	97.60±12.40	96.90±8.00	96.30±15.50

Tablo II. Deney grubunun biyokimyasal parametreleri.

Parametre	Başlangıç	Deney 14. gün	Deney 28. gün
Glukoz (mg/dl)	109.00±15.70	92.00±32.00	102.00±39.00
Üre (mg/dl)	42.57±8.50	45.33±10.00	45.50±8.21
Urik Asit (mg/dl)	1.48±0.64	1.36±0.44	1.77±0.46
Kreatinin (mg/dl)	0.52±0.04	0.48±0.09	0.50±0.07
AST (U/L)	136.60±20.10	143.00±12.30	144.00±38.56
ALT(U/L)	38.60±4.70	42.40±12.30	40.57±38.56
GGT (U/L)	1.60±0.70	1.85±1.77	1.71±1.49
T. Protein (g/dl)	6.10±0.45	5.78±0.86	5.80±0.50
T. Bilirubin (mg/dl)	0.06±0.01	0.07±0.03	0.05±0.02
Ca ⁺⁺ (mg/dl)	10.50±0.40	8.20±1.00**	7.80±0.40**
Na ⁺ (mg/dl)	138.70±9.60	129.45±28.51	130.32±12.83
K ⁺ (mg/dl)	4.40±0.90	4.76±1.24	4.60±0.60
Cl ⁻ (mg/dl)	97.60±12.40	96.11±11.20	94.65±11.07

*p<0.001 Başlangıç grubuna göre

**p<0.001 Tablo I'deki kontrol gruplarına göre

Tablo III. İdrar kalsiyum ve kreatinin düzeyleri.

Gruplar	Ca ⁺⁺ (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)
Başlangıç	7.12±3.12	38.30±14.60
Kontrol 14. gün	6.50±1.70	43.00±27.30
Kontrol 28. gün	6.60±2.60	39.40±9.10
Deney 14. gün	3.00±0.90**	22.20±5.80*
Deney 28. gün	2.10±0.90**	16.80±6.80*

**p<0.001 Başlangıç ve kontrol gruplarına göre

*p<0.05 Başlangıç ve kontrol gruplarına göre

tır. Alendronat uygulanan grubun plazma kalsiyum düzeyleri başlangıç grubuna göre (p<0.001) ve kontrol grubuna göre anlamlı (p<0.001) olarak azalmıştır. Alendronat uygulanan grubun 14. gün ve 28. gün değerleri arasında ise anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo II).

İdrar kalsiyum ve kreatinin düzeyleri Tablo III'te görüldüğü gibi başlangıç grubuna göre kontrol grubunda değişiklik göstermezken, alendronat uygulanan grupta ölçüm yapılan her iki zaman diliminde başlangıç ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0.001, p<0.05). Alendronat uygulanan grupta 14. ile 28. gün idrar kalsiyum ve kreatinin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0.05).

Plazma MDA düzeyleri hem kontrol hem de alendronat grubunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 14. günde sırasıyla % 30, % 34 artmış, 28 gün kontrol ve alendronat grubunda 14. günlerine göre % 25 azalarak başlangıç düzeylerine yaklaşmıştır (Şekil 1).

Plazma GSH düzeyleri plazma MDA düzeyleriyle ters orantılı olarak kontrol ve deney gruplarının 14. gününde azalmış (Kontrol: % 30, alendronat: % 26), 28. günde başlangıç değerlerine geri dönmüştür. Ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir (Şekil 2).

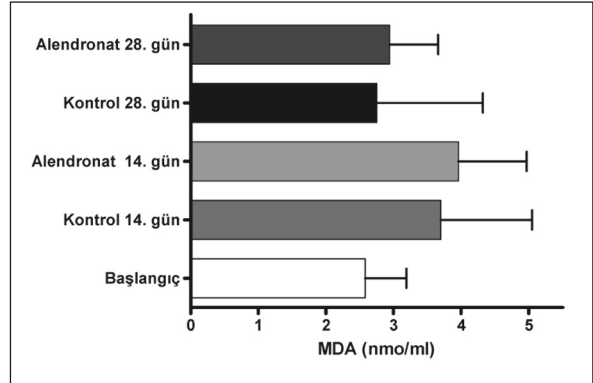
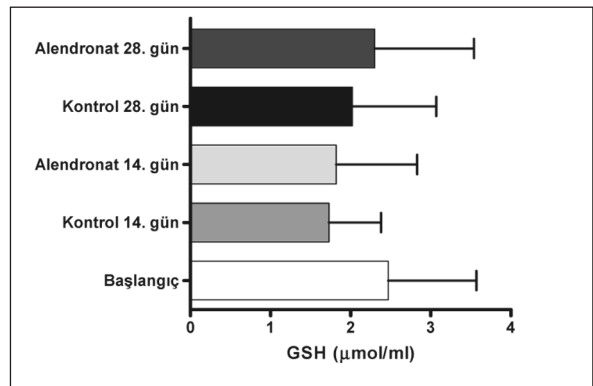
TARTIŞMA

Son yıllarda kemik rezorbsiyonunun belirgin olduğu osteoporoz, paget, fibröz displazi hastalıklarında başarıyla kullanılan bifosfanatların kemik rezorbsiyonunu önleme etkisi oldukça dikkat çekmektedir. Bifosfanatlar osteoblastlara etki ederken²⁷

alendronat osteoklast oluşumunu ve olgun osteoklastlardan kaynaklanan kemik rezorbsiyonunu önleyerek antirezorptif etki göstermektedir⁴. Bu olumlu etkilerinden dolayı bifosfanatların diş hekimliğinde kullanımı ile ilgili çalışmalar dikkat çekmektedir.

Kemik rezorbsiyonu ve yapımını incelemek amacıyla birçok biyokimyasal kemik yapım ve rezorbsiyon "marker"ları kullanılmaktadır. Bu "marker"lar içerisinde serum alkalin fosfataz ve osteokalsinin kemik yapımıyla ilgili, idrar deoksi piritidinolin (DPD), Tip I kollajen N Telopeptid (NTx), Tip I Kollajen C polipeptid (CTx), kalsiyum, kreatinin ve serum kalsiyumunun ise kemik rezorbsiyonuyla ilgili olduğu ifade edilmektedir^{17,24}.

Bifosfanatlar oldukça az yan etkiye sahiptir. En belirgin yan etki sindirim sistemi rahatsızlıklarıdır¹¹. Bifosfanat grubundan pamidronatın arka arkaya tekrarlanan intravenöz infüzyonlarından sonra renal hasarın söz konusu olabileceği bildirilmektedir²⁵. Toksik etkileri ilaçtan ilaca değişmesine rağmen yu-

**ŞEKİL 1:** Plazma lipid peroksit düzeyleri.**ŞEKİL 2:** Plazma GSH düzeyleri.

muşak dokular ve plazmadan hızlı bir şekilde uzaklaştırılmasına ve ekstraselüler sıvıda kısa sürede bulunmasına rağmen toksisiteyi oldukça azdır. Hipokalsemiye bağlı akut toksisite oluşabilmektedir. Kronik toksisite ise böbrekte görülmektedir^{12,17,26}. Diş çekiminden sonra uygulanan alendronatın serum kalsiyum, serum alkalen fosfataz, idrar kalsiyum ve kreatinin düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürdüğü bildirilmiştir². Alendronatın literatürde farklı dozlarda ve farklı uygulama yolları ile etkileri gösterilmiştir^{2,7}. Bifosfanatların gastrointestinal sistemden emilimlerinin zayıf olması ve özellikle aminobifosfanatların özafajit yapıcı etkilerinden dolayı çalışmamızda alendronat 0.25 mg/kg dozda subkutan olarak uygulanmıştır¹¹. Diş çekiminden sonra uyguladığımız alendronatın 14. gün ve 28. gün sonunda karaciğer (ALT, AST, GGT, total bilirubin, total protein) ve böbrek (üre, urik asit, kreatinin) fonksiyon testlerinde, plazma elektrolit (K^+ , Na^+ , Cl^-) ve glukoz düzeyleri üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür. Alendronatın karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde artışa neden olmaması bu zaman diliminde ve bu dozda ilacın karaciğer ve böbrek hasarına neden olmadığına göstergesidir. İlaçların karaciğer ve böbrek hasarına neden olması plazmadaki oksidatif stresi etkileyebileceğinden alendronatın bu yönde etkisinin olmaması çalışmamızın ikinci bölümü için de önemlidir¹⁸. Alendronat grubunda plazma kalsiyum, idrar kalsiyum ve idrar kreatinin düzeylerinin kontrol grubuna göre 14. gün ve 28. günde anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir. Alendronat kullanılan dozda ve zaman dilimlerinde plazma parametrelerinde değişikliğe neden olmadan kalsiyum düzeyleri üzerinde etkili olmuştur.

Diş çekimi sonrası oluşan yarada meydana gelen oksidatif değişimler yaranın iyileşme sürecini etkileyebilir. Reaktif oksijen bileşiklerinin aşırı üretimi yara iyileşmesini geciktirir. Bu nedenle reaktif oksijen türlerinin eliminasyonu kronik yaraların iyileştirilmesine katkıda bulunabilir^{9,22}. Shukla ve arkadaşları²³, 2- 4-7 ve 14 günlük kutanöz yaralarda enzimatik ve non enzimatik antioksidanların düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir.

Ratlarda palatal mukozada oluşturulan defektin mukozal MDA düzeylerinin artmasına neden olduğu

bildirilmektedir. Bu çalışmada E vitamini ve E vitamini+Se kombinasyonunun yaranın 3. ve 7. gününde MDA düzeylerindeki artışı azalttığı bildirilmiştir¹⁴.

Kim ve Shklar¹³ da gingival bölgede defekt oluşturulduktan 24 saat, 48 saat, 4 gün, 14 gün sonra vitamin E'nin yara iyileşmesi üzerine etkisini incelemişler ve 2. ve 7. günlerde yara iyileşmesini hızlandırdığını belirtmişlerdir. Deney hayvanlarında 14. gün sonunda gingivektomi yaralarının önemli oranda iyileştiğini göstermişlerdir. Her iki çalışmada da diş çekimi sonrası mukozal yaralarda lipid peroksid düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Köpeklerde yapılan bir çalışmada diş çekimi sonrası yalnız mukozada değil plazmada ve eritrositlerde de oksidatif stres göstergesi olan lipid peroksid düzeyleri, nitrit metabolitleri ve GSSG/GSH oranının arttığı gösterilmiştir⁸. Ağızda oluşturulan mukozal yaralara bağlı olarak da plazmada oksidatif değişiklikler oluştuğu gözlenmiştir⁶. Çalışmamızda ratlarda diş çekimi sonrası oluşan çekim yarasına bağlı mukozada oluşan oksidatif değişikliklerin plazmaya yansıyor yansımadığını ve alendronatın bu parametrelere etkisi araştırıldı.

Yara iyileşmesi sürecinde alendronat uygulanmayan kontrol grubunda MDA düzeyleri 14. günde başlangıca oranla istatistiksel olarak anlamlı olmakla beraber bir miktar artarken, GSH düzeyleri başlangıç değerlerine göre azalmıştır. Kontrol grubunun 28. gün örneklerinde plazma MDA ve GSH düzeylerinin başlangıç düzeylerine geldiği gözlenmiştir. Alendronat uygulanan grupta da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber plazma MDA düzeyi başlangıç düzeyine göre artarken GSH düzeyleri azalmıştır. Bu değerler 28. günde başlangıç düzeyine inmiştir. Kontrol grubu ile alendronat uygulanan grubun plazma MDA ve GSH düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Literatürde alendronatın plazma lipid peroksidasyonu ve GSH düzeyine etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmadı. Bizim çalışmamızda alendronatın bu parametreler üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir. MDA düzeylerinde 14. günde gözlenen artış yara iyileşmesi sürecinde yara dokusunda artan oksidatif değişikliklerin plazmaya yansımından kaynaklanabilir. 28. günde bu değerler normal düzeylere inmiştir. Tüm gruplarda 14. günde plazma MDA düzeylerindeki ar-

tışın yanı sıra 14. gün glutatyon düzeyinin başlangıç grubuna göre yara iyileşmesi sürecinde giderek az miktarda da olsa azalması serbest radikal üretimine karşı antioksidanların kullanıldığını göstermektedir. MDA düzeylerinin 28. günde düşmesi ile birlikte glutatyon düzeylerinin de başlangıç düzeylerine yaklaştığı görülmüştür. Ancak bu bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak alendronatın 14 gün ve 28 gün süreyle 0.25 mg/kg dozda subkutan uygulanması karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde, plazma elektrolit ve glukoz düzeylerinde değişikliğe neden olmaksızın plazma ve idrar kalsiyum düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız dozda ve sürede alendronatın kemik rezorbsiyonunu önlemek için terapötik amaçlı kullanımı hayvan çalışmalarında güvenli bulunmuştur. Ayrıca alendronatın mukozal yaranın iyileşme sürecinde plazmadaki oksidatif stresi artırıcı veya önleyici bir etkisinin olmadığı da gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Aksoy Y. Antioksidan mekanizmada glutatyonun rolü. T Klin J Med Sci 22:442-448, 2002.
2. Altundal H, Güvener O. The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. Int J Oral Maxillofac Surg 33:286-293, 2004.
3. Altundal H, Sayrak H, Yurtsever E, Göker K. Inhibitory effect of alendronate on bone resorption of autogenous free bone grafts in rats. J Oral Maxillofac Surg 65:508-516, 2007.
4. Ashworth L. Focus on alendronate: A nonhormonal option for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. Formulary 31:23-24, 1996.
5. Barber AD, Harris RS. Oxygen free radicals and antioxidants: A review. American Pharmacy NS 9:26-35, 1994.
6. Coşkun Ş, Karataş F, Acartürk F, Olmuş H, Selvi M, Erbaş D. The effect of L-NAME administrations after oral mucosal incision on wound NO level in rabbit. Mol Cell Biochem 278:65-69, 2005
7. Cryer B, Binkley N, Simonelli C, Lewiecki EM, Lanza F, Chen E, Petruschke RA, Mullen C, de Papp AE. A randomized, placebo-controlled, 6-month study of once-weekly alendronate oral solution for postmenopausal osteoporosis. Am J Geriatr Pharmacother 3:127-136, 2005.
8. Cutando A, Arana C, Gomez-Moreno G, Escames G, Lopez A, Ferrara MJ, Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D. Local application of melatonin into alveolar sockets of beagle dogs reduces tooth removal-induced oxidative stress. J Periodontol 78:576-583, 2007.
9. Dissemmond J, Goos M, Wagner SN. The role of oxidative stress in the pathogenesis and therapy of chronic wound. Hautarzt 53:718-723, 2002.
10. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. Arch Biochem Biophys 82:70-77, 1959.
11. Fleisch H. Bisphosphonate in osteoporosis: An introduction. Osteoporosis Int 3 (Suppl 3):S3-5, 1993.
12. Jeal W, Barredell LB, Mctavish D. Alendronate: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in postmenopausal osteoporosis. Drugs 348:1535-1541, 1997.
13. Kim JE, Shklar G. The effect of vitamin E on the healing of gingival wounds in rats. J Periodontol 54:305-308, 1983.
14. Köşkeröğlu İŞ. Oral mukozada oluşturulmuş yumuşak doku defektinin iyileşmesi ve oksidatif stres üzerine E vitamini ve selenyumun etkisinin deneysel olarak araştırılması. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 1998.
15. Kühne HH, Ullmann U, Kühne FW. New aspects on the pathophysiology of wound infection and wound healing- The problem of lowered oxygen pressure in tissue. Infection 13:52-56, 1985.
16. Lafage MH, Balene R, Battle MA, Shea M, Seedor JG, Klein H, Hayes WC, Rodan GA. Comparison of alendronate and sodium fluoride effect on cancellous and cortical bone in minipigs. A one-year study. J Clin Invest 95:2127-2133, 1995.
17. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. Bone 18:75-85, 1996.
18. Mazzon E, Britti D, De Sarro A, Caputi AP, Cuzzocrea S. Effect of N-acetylcysteine on gentamicin-mediated nephropathy in rats. Eur J Pharmacol 424:75-83, 2001.
19. Nancollas GH, Mangood AH, Gaafar EM, Wu W, Ebeting FH, Phipps RJ, Russell RGG. Mineral binding affinities of bisphosphonates. Bone 30:42-42, 2002.
20. Sass DA, Bowman AR, Yuan Z, Jee WSS, Epstein S. Alendronate prevents cyclosporin A-induced osteopenia in the rat. Bone 21:65-70, 1997.
21. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, Golub E, Rodan GA. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. J Clin Invest 88:2095-2105, 1991.
22. Shetty S, Udupa S, Udupa L. Evaluation of antioxidant and wound healing effects of alcoholic and aqueous extract of Ocimum sanctum Linn in rats. eCAM 5:95-101, 2008.
23. Shukla A, Rasik AM, Patnaik GK. Depletion of reduced glutathione, ascorbic acid, Vitamin E and antioxidant defence enzymes in healing cutaneous wound. Free Radic Res 26:93-101, 1997.
24. Siris E, Weinstein RS, Altman JR, Conte JM, Favus M, Lombardi A, Lyles K, McIlwain H, Murphy Jr WA, Reda C, Rude R, Seton M, Tiegs R, Thompson D, Tucci JR, Yates AJ, Zimering M. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. J Clin Endocrinol Metab 81:961-967, 1996.
25. Tyrell CJ, Collinson M, Madsen EL, Ford JM, Coleman T. Intravenous pamidronate: Infusion rate and safety. Ann Oncol 5 (Suppl 7):S27-29, 1994.
26. van Beek ER, Lowik CW, Papapoulos SE. Effect of alendronate treatment on the osteoclastogenic potential of bone marrow cells in mice. Bone 20:335-340, 1997.
27. Werbitz MJ, Goldberg PV. The immediate implant: Bone preservation and bone regeneration. Int J Periodont Rest Dent 12:206-217, 1992.

28. Yaffe A, Iztkovich M, Earon Y, Alt I, Lilov R, Binderman I. Local delivery of an amino bisphosphonates prevents the resorptive phase of alveolar bone following mucoperiosteal flap surgery in rats. *J Periodontol* 68:884–889, 1997.
29. Yagi K. Assay for blood plasma or serum. *Methods Enzymol* 105:328-331, 1984.
30. Yeler H, Yüçetaş Ş, Yılmaz D, Öztürk M, Arıcı S. Epidermal büyüme faktörü (EGF)'nün diş çekim yarası iyileşmesi üzerine etkisinin incelenmesi. *CÜ Dişhek Fak Derg* 2:1-4, 1999.

Yazışma Adresi

Doç.Dr. Azize ŞENER
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı, Tıbbiye Cad. 34668,
Haydarpaşa-İstanbul
azizesener@hotmail.com