

RADYOTERAPİ SONRASINDA KRİTİK BOYUTLU KEMİK DEFEKTLERİNDE KSENOGREFT İLE KARIŞTIRILAN DOKSİSİKLİN, RİFAMİSİN, METRONİDAZOL VE KLİNDAMİSİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

ÖZET

Baş-boyun bölgesinde kanser tedavisi gören ve radyoterapi uygulanmış hastalar çenelerde osteoradyonekroz gelişimi açısından risk altındadır. İskemik ve sağlıklı bu bölgelerde kemik iyileşmesi gecikmektedir. Enfeksiyon, bu klinik durumu şiddetlendiren bir tablodur. Bu klinik tablonun önlenmesi ya da tedavisi için etkinliği olduğu bilinen antibiyotikler uzun dönemli kullanılmaktadır. Son dönemde, antibiyotiklerin bilinen antibakteriyel aktivitelerinden bağımsız olarak anti-enflamatuar etki gösterdikleri ve bu sayede kemik iyileşmesine katkı sağladıkları düşünülmektedir.

Çalışmamızda, radyasyona maruz kalmış alt çene kemiğinde cerrahi olarak oluşturulan kritik boyuttaki defektlerde klindamisin, metronidazol, rifamisin ve doksisisiklin grubu antibiyotiklerin kemik grefti ile uygulandığında kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerini inceledik. Anti-enflamatuar etkinliğin kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için, 50 adet Wistar cinsi albino türü, 250 ± 20 gr ağırlığında ve 10- 12 haftalık dişi sıçanlar kullanılmıştır. Tüm gruplara genel anestezi altında 30 Gy dozda radyoterapi uygulandıktan 4 hafta sonra sıçanların sağ mandibulasında 5 mm çapında bikortikal hazırlanan kemik defektlerine deney gruplarında ksenogreft ile karıştırılan antibiyotikler, kontrol gruplarında ise sadece ksenogreft partikülleri uygulanarak cerrahi saha iyileşmeye bırakılmıştır. Cerrahi sonrası 4. haftada sakrifikasyonlar gerçekleştirilerek, alınan örnekler enflamasyon, nekroz, fibrozis, yeni kemik yapım alanları, kalsifiye olmuş kemik alanları ve kapiller sayısı açısından histopatolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirildi.

İncelenen kesitlerde nekroz, enfeksiyon ya da fibrozis bulgusuna rastlanmamıştır. Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalarda metronidazol ve klindamisin gruplarında yeni kemik yapım alanlarının anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.01$, $p < 0.01$). Kalsifiye kemik trabekül alanları incelendiğinde kontrol grubu ile klindamisin grubu arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0.01$). Klindamisin ile diğer gruplar karşılaştırıldığında ise aradaki fark anlamlı ($p < 0.05$) bulunmuştur. Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalarda kapiller sayısı metronidazol grubunda anlamlı ($p < 0.05$), klindamisin grubunda ($p < 0.01$) ise ileri derecede anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

Antibiyotik uygulanan gruplarda iltihabi alanların sayısında azalma, yeni kemik yapım alanlarında ve damarlanmada artış gözlenmiştir. Çalışmada kullandığımız

antibiyotiklerin antibakteriyel aktiviteden bağımsız olarak anti- enflamatuar etkinliklerinin olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik, klindamisin, metronidazol, rifamisin, doksisisiklin osteoradyonekroz, radyasyon, sıçan, mandibula, kritik boyutta kemik defekti, kemik iyileşmesi

EXPERIMENTAL STUDY ON XENOGRAFT MIXED WITH DOXYCLINE, RIFAMYCIN, METRONIDAZOLE AND CLINDAMYCIN IN CRITICAL SIZE BONE DEFECTS AFTER RADIOTHERAPY

SUMMARY

Patients undergoing cancer treatment and radiotherapy in the head- neck region are at risk for the development of osteoradionecrosis of the jaws. In the ischemic regions, bone healing can be delayed. Infection exacerbates clinical manifestations. Antibiotics are clinically effective on the prevention or treatment of infections and have to be used for long- term. Recently, antibiotics have been thought to have anti-inflammatory effects independent of their antibacterial activities and thus contribute to bone healing.

We examined the effects of clindamycin, metronidazole, rifamycin and doxycycline mixed with xenograft on bone healing in critical-sized surgical defects in mandible which had been previously exposed to radiation. 50 Wistar albino rats were used. After radiotherapy to every, bicortical bony defects in 5 mm diameter was created in the right mandible of rats, filled with antibiotics and xenograft in the experimental groups, and with only xenograft particles in the control groups. After surgery, sacrifications were performed at fourth week and all specimens were evaluated histologically and histomorphometrically in terms of inflammation, necrosis, fibrosis, new bone formation areas, calcified trabecular bone areas and capillary count.

None of the specimens showed symptoms of necrosis, infection or fibrosis. The new bone formation areas were significantly higher in Metronidazole and Clindamycin groups when compared with control group ($p < 0.01$, $p < 0.01$). When the calcified bone trabecular areas were examined, there was a statistically significant difference between the control and Clindamycin group ($p < 0.01$). When Clindamycin was compared with other groups, the difference was also significant ($p < 0.05$). The capillary count was significantly different in the Metronidazole ($p < 0.05$) and Clindamycin groups when compared with the control group ($p < 0.01$).

Inflammatory reactions decreased in the groups treated with antibiotics, new bone formation areas and vascularity were increased. Antibiotics might have anti-inflammatory activities independent of their antibacterial properties.

Keywords: Antibiotics, clindamycin, metronidazole, rifamycin, doxycycline osteoradionecrosis, radiation, rat, mandible, critical size bone defect, bone healing