

ARAŞTIRMA / RESEARCH ARTICLE

Osteoporotik tavşan orta kulak kemikçiklerine zoledronik asidin etkisi

L.B. Aydoğan, Ö. Sürmelioglu, A. Uğuz, E. Çekiç, K. Tüzün, L. Soylu

Özet

Amaç: İşitme fonksiyonu özellikle yaşlı hastalarda kemik yapısı ile ilişkili olabilir ve işitme düzeyi osteoporotik kemik kaybı ile bağlantılı olabilir. İleri yaştaki hastalarda ortaya çıkan işitme azlığının en sık sebebi presbiakuzi olup etyolojik faktörlerden birinin osteoporotik kemik kaybı olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada osteoporozun orta kulak kemikçikleri üzerine etkisini ve zoledronik asidin bu etkiyi kaldırmada etkili olup olamayacağını ışık mikroskopu ile araştırmayı planladık.

Yöntem: Bu çalışmada 13 adet dişi Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Tavşanlar iki gruba ayrıldı; osteoporotik grup ve zoledronik asit verilen osteoporotik grup. Tüm deneklere 6 aylarında ooferektomi yapıldı. Altı denekten oluşan 2. gruba ooferektomiden 6 hafta sonra zoledronik asit verildi. Bu uygulamadan 6 hafta sonra tüm denekler sakrifiye edildi. Osteoporotik gruptaki 14 ve zoledronik asit verilen osteoporotik gruptaki 12 orta kulak kemikçik zincirleri ışık mikroskopunda incelendi. Mevcut osteoporotik kemik kaybı derecelendirildi. Osteoporoz saptanmayanlar 0 olarak değerlendirilirken +1, +2, +3 hafif, orta, ağır düzeyde osteoporoz olarak kabul edildi.

Bulgular: Deneklerin mikroskopik incelemede osteoporotik gruptaki 14 orta kulak kemikçik zincirinde fokal veya yaygın kemik kaybı saptandı, ortalama olarak 2.0714 (+/- 0.73005) değeri bulundu ve orta-ağır düzeyde osteoporoz olarak kabul edildi. Zoledronik asit verilen gruptaki 12 orta kulak kemikçik zincirinde ise ortalama osteoporoz derecesi 0.3333 (+/- 0.49237) olarak saptandı ve hafif derecede osteoporoz olarak kabul edildi.

Sonuç: Orta kulak kemikçik zincirindeki kemik kaybı özellikle ileri yaştaki hastalarda işitme kaybı ile ilişkili olabilir. Osteoporozu durdurabilecek önlemler gelecekte işitme kaybının önlenmesinde etkili olabilir.

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2008; 46(3): 276-279

Giriş

İşitme fonksiyonu özellikle yaşlı hastalarda kemik yapısı ile ilişkili olabilir ve işitme kaybı osteoporotik kemik kaybı ile ilişkilendirilebilir. Presbiakuzi etyolojisinde multifaktöryel nedenler suçlanmaktadır bunlardan bir tanesi de osteoporotik kemik kaybı olabilir.¹ Osteoporoz kişinin yaşam kalitesini etkileyen kronik, sistemik bir iskelet sistemi hastalığıdır. Genel olarak trabeküler ve kortikal kemikte kütleli kayba yol açan hastalık, günümüz halk sağlığı açısından giderek önem kazanan bir sorun haline almıştır.² İnsanlarda osteoporotik kemik kırıklarının sıklığı yaş ile birlikte artış göstermektedir. Kemik mineral dansitesi, osteoklastik resorpsiyon ve osteoblastik formasyon arasındaki dengeyi belirler. Koklear kapsülün ve internal akustik kanalın demineralizasyonu işitme kaybı ile ilişkili olabilir. Bunu destekleyen bir bulgu işitme azlığının derecesi ile otik kapsüldeki demineralizasyon derecesi arasındaki ilişkidir.⁴ Clark, düşük kemik dansitesi

Dr. Lütfi Barlas Aydoğan, Dr. Özgür Sürmelioglu, Dr. Erdinç Çekiç, Dr. Kemal Tüzün, Dr. Levent Soylu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Bogaz Anabilim Dalı, Adana

Dr. Aysun Uğuz

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Adana

olanlarda işitme kaybı insidansının daha yüksek olduğunu bulmuştur.⁵ Osteoporozu yönelik tedavi yaklaşımları esas olarak azalmış kemik yoğunluğunun arttırılarak kırık riskinin azaltılmasına dayanır. Bu amaçla kalsiyum ve aktif D vitamini, hormon replasman tedavisi, östrojen modölatörleri, bifosfonatlar, parathormon ve kalsitonin gibi ajanlar kullanılabilir. Günümüzde en sık kullanılan ilaç grubu bifosfonatlardır.⁶ Zoledronik asit (ZA) bifosfonat ilaç ailesinin yeni nesil bir alt grubudur. ZA, daha potent farmakolojik yapısı nedeniyle daha uzun aralıklarla ve parenteral yol ile uygulanmaktadır.⁷ Biz bu çalışmada ZA uygulanan osteoporotik deneklerde orta kulak kemikçiklerindeki osteoporoz düzeyini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 13 dişi tavşan kullanıldı. Tavşanlar osteoporotik grup ve ZA verilen osteoporotik grup olarak iki gruba ayrıldı. ZA grubuna, zoledronik asit 0.1 mg/kg olacak şekilde 10 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak İV olarak verildi. Tüm deneklere genel anestezi altında ooferektomi yapıldı ve ilk operasyondan 16 hafta sonra deneklere sakrifikasyon yapıldı. Ameliyat masasında uygun pozisyon verilerek retroaurikuler insizyon yapıldı. Dış kulak yoluna girildi. Timpanomeatal flep eleve edildi ve orta kulağa girildi. Orta kulak kemikçikleri usulüne uygun olarak çıkarıldı. Kemikler parafin bloklarda 12 mikronluk seri kesitler alınarak hematoksilen eozin boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi. Kulak kemikçiklerindeki rezorpsiyon, osteoblastik ve artmış osteoklastik aktivite derecelendirildi; hiç gözlenmemesi/yok (0), ince bir alanda osteoklastik aktivite/hafif (1), kalın bir alanda osteoklastik aktivite ve hipersellülarite/orta (2) ve kalın osteoklastik alan, hipersellülarite ve çeşitli derecelerde osteoblastlar/ağır (3) olarak derecelendi.

Bulgular

Osteoporotik grup

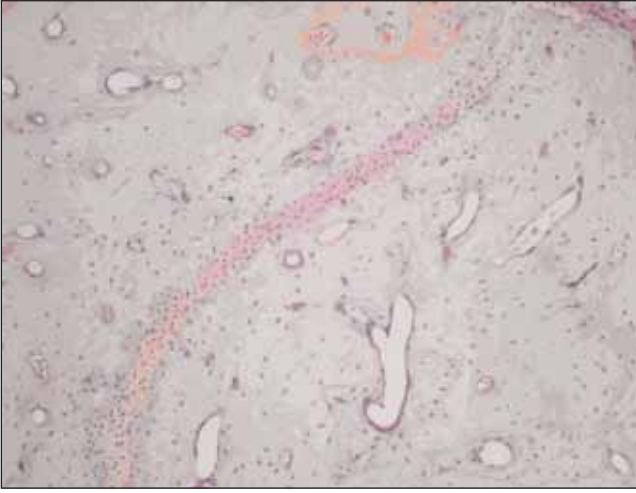
Bu grupta 7 denek, her denek için sağ ve sol olmak üzere toplam 14 kulak kemikçigi ışık mikroskopunda değerlendirildi. Bu kulak kemikçiklerinden 13'ünde fokal ve yer yer generalize kemik kaybı gözlenirken, kemik kenarlarında hipersellülarite gözlendi ve bu remodeling göstergesi olarak kabul edildi. Ek olarak aktif osteoklastlar, osteoblastlar ve kan damarı kesitleri gözlendi. Kesitler içerisinde nadir osteoblastlar da gözlendi. Hemotoksilen-eozin kesitlerinde osteoblastik kenarda eozinofilik yapılar gözlendi. Kemigin bazı alanlarında kaviter yapılar gözlendi. Orta kulak kemikçiklerinin çoğunda eklem yüzeylerinde erozyon gözlendi. Deneklerin mikroskopik incelenmesinde osteoporotik gruptaki 14 kemikçikte fokal veya yaygın kemik kaybı saptandı, ortalama olarak 2.07(+/- 0.73) değeri bulundu ve orta-ağır düzeyde osteoporoz olarak kabul edildi (Resim 1-3).

ZA verilen osteoporotik grup

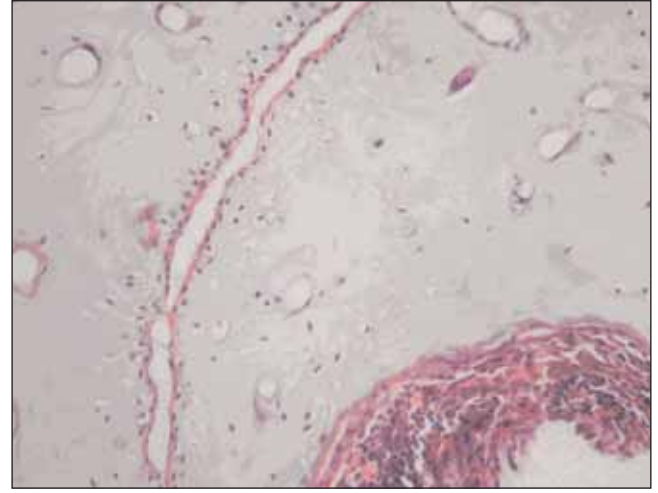
Bu grupta 6 denek, her denek için sağ ve sol kulak olmak üzere toplam 12 kemikçik mikroskopta değerlendirildi. Dört kemikçik haricinde tüm kemikçiklerde normal kemik yapısı içerisinde artmış kan damarı kesitleri, kemik kenarlarında osteoblastlar gözdeydi. Sadece 4 kulak kemikçiginde kemik içerisinde yer yer osteoklastlar, kemik kenarlarında osteoblastlar izlendi. Zoledronik asit verilen gruptaki 12 kemikçikte ortalama osteoporoz derecesi 0.33(+/- 0.49) olarak saptandı ve hafif derecede osteoporoz olarak kabul edildi. Sonuç olarak osteoporotik gruptaki osteoporoz derecesi ortalama orta-ağır düzeyde saptanırken, ZA verilen grupta osteoporoz derecesi hafif derecede saptandı (Resim 4-6).

Tartışma

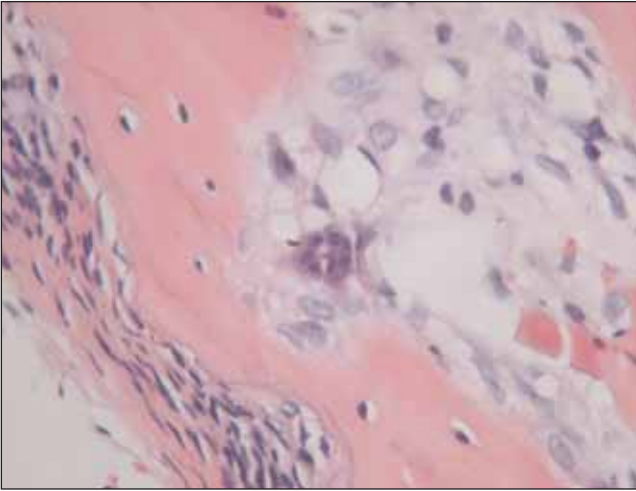
Bu çalışmada ooferektomi yapılan deneklerdeki kulak kemikçiklerinde mikroskopik olarak trabekü-



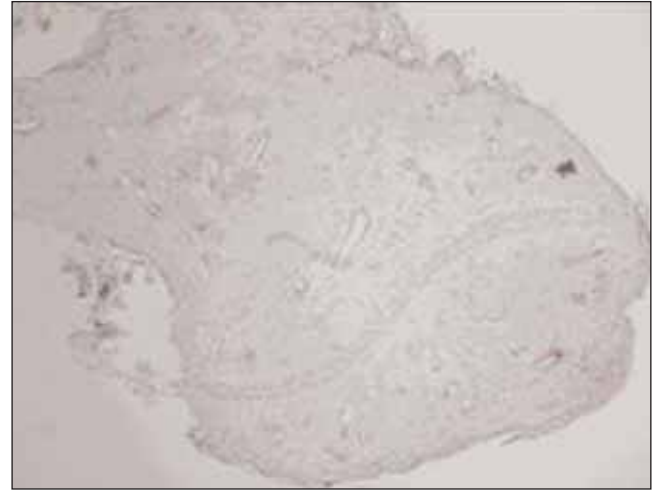
Resim 1. Aktif osteoblastlar, osteoklastlar ve artmış kan damarı kesitleri (HE X200). [Bu resim, derginin www.turkarchotolaryngol.org adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]



Resim 2. Kemik kenarında hiperselülarite, yeni kemik gelişiminin göstergesi olarak kabul edildi (HE X40). [Bu resim, derginin www.turkarchotolaryngol.org adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]



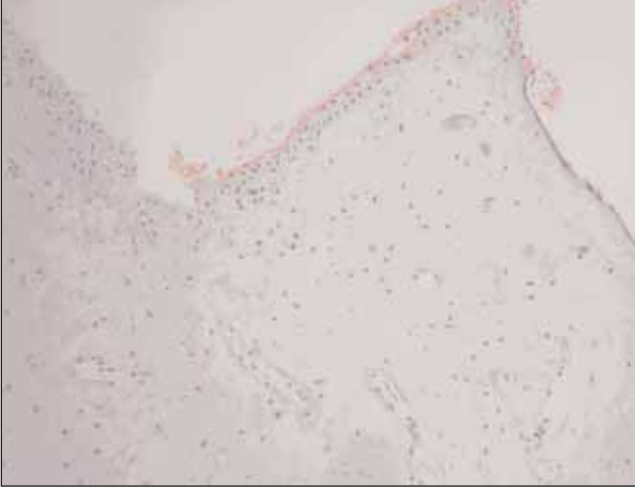
Resim 3. Multinükleer osteoklastlar (HE X400). [Bu resim, derginin www.turkarchotolaryngol.org adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]



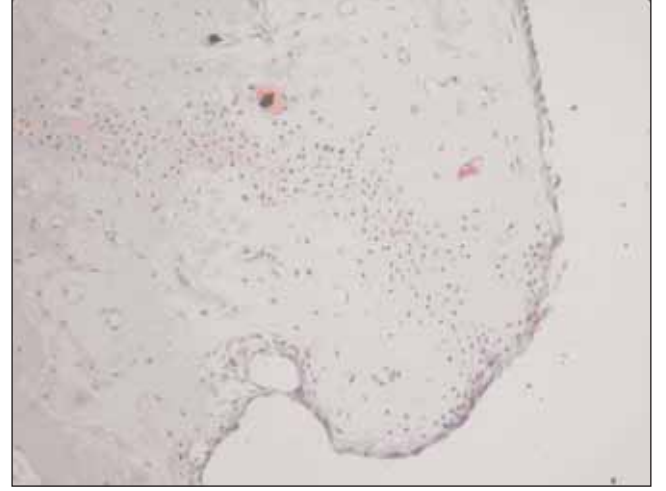
Resim 4. Zoledronik asit verilen grupta normal osteoblastik kenar (HE X400).

ler kemik kaybı ve anormal remodelling kanıtlandı. Kemikçiklerde görülen fokal ve generalize hiperselüler alanların varlığı aktif otosklerozdaki lezyonlarla benzeşmektedir.⁸ Bu benzerlik artmış kemik remodelling sonucu olabilir. Purchase-Helzner 'in yapmış olduğu bir çalışmada işitme kayıplı kadınlarda, normal işitmesi olanlara göre daha düşük kemik

dansitesi saptanmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.¹⁰ İşitme kaybının varlığında artmış düşük femoral kemik dansitesinde düşme daha fazladır.³ Günümüzde osteoporoz tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç bifosfonat ilaç grubudur. Bifosfonatlar kemikte yeniden şekillenmeyi azaltmaları sonucunda klinik olarak kemik döngüsü belirteçle-



Resim 5. Zoledronik asit verilen grupta normal eklem yüzü (HE X200). [Bu resim, derginin www.turkarchotolaryngol.org adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]



Resim 6. Normal kemik (HE X40). [Bu resim, derginin www.turkarchotolaryngol.org adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]

rinde baskılanmaya neden olurlar ve düzenli kullanımları sonucunda kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olmaktadır. ZA yeni bir bifosfonat molekülü olarak osteoklastik aktiviteyi ve kemik rezorpsiyonunu engeller. İşitme kaybı ile zoledronik asit kullanımı ile ilgili literatürde henüz raporlanan bir çalışma olamamakla birlikte, zoledronik asit, presbiakuzinin etyolojik faktörlerinden biri olarak düşünülen osteoporozun tedavisinde etkin bir ajandır.

Kaynaklar

1. **Cooper C.** Epidemiology of osteoporosis. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. The American Society for Bone and Mineral Research 2003. p. 307-13.
2. **Rizzoli R.** Long-term strategy in the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 540-3.
3. **Mallo M.** Formation of the middle ear: recent progress on the developmental and molecular mechanism. *Trends Mol Med* 2005; 11: 76-81.

4. **Huizing EH, de Groot JA.** Densitometry of cochlear capsule and correlation between bone density loss and bone conduction hearing loss in otosclerosis. *Acta Otolaryngol* 1987; 103: 464-8.
5. **Clark K, Sowers MR, Wallace RB, Jannausch ML, Lemke J, Anderson CV.** Age-related hearing loss and bone mass in a population of rural women aged 60 to 85 years. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 8-14.
6. **Keen R.** Osteoporosis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 109-22.
7. **Martinez H, Davarpanah M, Missika P, Celletti R, Lazzara R.** Optimal implant stabilization in low density bone. *Clin Oral Implants Res* 2001; 12: 423-32.
8. **Parahy C, Linthicum FH Jr.** Otosclerosis and otospongiosis: clinical and histological comparisons. *Laryngoscope* 1984; 94: 508-12.
9. **Helzner EP, Cauley JA, Pratt SR, et al.** Hearing sensitivity and bone mineral density in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1675-82.
10. **Purchase-Helzner EL, Cauley JA, Faulkner KA, et al.** Hearing sensitivity and the risk of incident falls and fracture in older women. *Ann Epidemiol* 2004; 14: 311-8.

Bağlantı Çakışması:

Bağlantı çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

İletişim Adresi: Dr. Özgür Sürmelioğlu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kulak Burun Bogaz Anabilim Dalı

ADANA

GSM: (0537) 651 15 01

e-posta: surmeli2004@yahoo.com