



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**OSTEOPOROTİK RAT MODELLERİNDEKİ KEMİK
DEFEKTLERİNİN İYİLEŞMESİNDE PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ
KULLANIMININ VE DÜŞÜK DÜZEYLİ LAZER TEDAVİSİNİN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

Nihat DEMİRTAŞ

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ahmet MİHMANLI

İSTANBUL-2016



T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**OSTEOPOROTİK RAT MODELLERİNDEKİ KEMİK
DEFEKTLERİNİN İYİLEŞMESİNDE PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ
KULLANIMININ VE DÜŞÜK DÜZEYLİ LAZER TEDAVİSİNİN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

Nihat DEMİRTAŞ

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ahmet MİHMANLI

Bu araştırma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi tarafından desteklenmiştir. (Karar Tarihi ve Sayısı:15/07/2015-10118)

İSTANBUL-2016



REPUBLIC OF TURKEY

BEZMIALEM VAKIF UNIVERSITY

FACULTY OF DENTISTRY

**INVESTIGATION OF THE EFFICACY OF LOW LEVEL LASER
THERAPY AND PROTON PUMP INHIBITORS USAGE ON THE
HEALING OF THE BONE DEFECTS IN OSTEOPOROTIC RATS**

Nihat DEMIRTAS

SPECIALIST THESIS

Department of Oral and Maxillofacial Surgery

SUPERVISOR

Assoc. Prof. Dr. Ahmet MIHMANLI

This study is supported by Scientific Researches, Department of Bezmialem Vakif University

ISTANBUL-2016

TEZ ONAY FORMU

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Program seviyesi : Uzmanlık

Anabilim Dalı : Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez sahibi : Nihat Demirtaş

Tez başlığı : Osteoporotik rat modelindeki kemik defektlerinin iyileşmesinde proton pompa inhibitörü kullanımının ve düşük düzeyli lazer tedavisinin etkilerinin araştırılması

Tez sunum tarihi : 20.04.2016

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Danışman : Doç. Dr. Ahmet Mihmanlı
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Gülsüm Ak
İstanbul Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Nergiz Yılmaz
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

YEDEK JÜRİ ÜYELERİ

Üye : Doç. Dr. Kıvanç Bektaş Kayhan
İstanbul Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Hakkı Oğuz Kazancıoğlu
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Bu tez, Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

ANABİLİM DALI BAŞKANI

Doç. Dr. Ahmet Mihmanlı

Tarih :

Onay :

DEKAN

Prof. Dr. Serdar Üşümez

Tarih :

Onay :

Beyan Formu

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

Tarih:

İsim ve soy isim

İmza

TEŞEKKÜR

Diş Hekimliğinde Uzmanlık tezimin deneysel kısmında bana destek olan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı çalıőanlarına; planlama, yazım ve düzeltme aőamalarında yardımlarını esirgemeyen başta tez danıőmanım Doç. Dr. Ahmet Mihmanlı olmak üzere Bezmialem Vakıf Üniversitesi Ağız Diş ve ene Cerrahisi Anabilim Dalı hocalarımıza; asistan arkadaşlarıma ve aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.



ÖZET

Osteoporotik rat modelindeki kemik defektlerinin iyileşmesinde proton pompa inhibitörü kullanımının ve düşük düzeyli lazer tedavisinin etkilerinin araştırılması

Bu deneysel çalışmada, Proton Pompa İnhibitörü (PPI) kullanımının ve Düşük Düzey Lazer Tedavisinin (DDLTL) osteoporotik rat modellerinde oluşturulan kritik büyüklükteki kalvaryal defektlerde, kemik iyileşmesi üzerindeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca çalışma gruplarında, kemiğin biyomekanik özellikleri de incelenmiştir. Çalışmada, 45 adet dişi Wistar rat kullanılmış ve kontrol grubu (A), overektomi grubu (B), overektomi ve PPI grubu (C), overektomi ve DDLTL grubu (D), overektomi, PPI ve DDLTL grubu (E) olmak üzere toplam beş grup yer almıştır. Tüm deneklerde, 5 mm çapta, kritik büyüklükte kalvaryal kemik defekti oluşturulmuştur. Kemik iyileşmesi, histomorfometrik ölçüm yöntemi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca gruplardaki hayvanların kemiklerinin biyomekanik özelliklerinin saptanması için, femurlar üzerinde çekme ve germe testleri uygulanmıştır. Çalışmada, E grubunda gözlemlenen ortalama yeni kemik alanının, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Çekme ve germe testlerinin sonuçlarına göre, çekme dayanımı, birim şekil değiştirme, fleksiyon modülüsü ile maksimum eğme, uzama ve gerilme momentlerinin ortalamalarının PPI ve overektomi gruplarında, kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Sonuç olarak, DDLTL kullanımının cerrahi sonrası yeni kemik oluşumunu uyardığı ve PPI kullanımı ile, kemiklerin çekme ve germe kuvvetleri karşısındaki mekanik direncinin zayıfladığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, proton pompa inhibitörleri, düşük düzeyli lazer tedavisi, kemik defektleri

ABSTRACT

Investigation of the efficacy of low level laser therapy and proton pump inhibitors usage on the healing of the bone defects in osteoporotic rats

In this experimental study, we aimed that the investigation of the efficacy of Low Level Laser Therapy (LLLT) and Proton Pump Inhibitors (PPIs) usage on the healing of critical size calvarial bone defects in osteoporotic rats. In addition, biomechanical features of the bones in experimental groups were analyzed. In the study, 45 female Wistar rats were used. The study included five groups; Control group (A), Ovariectomy Group (B), Ovariectomy and PPI Group (C), Ovariectomy and LLLT Group (D) and Ovariectomy and PPI and LLLT Group (E). A critical size defect, in 5 mm diameter, was created in all subjects. Bone healing is determined by using histomorphometric measurement method. In addition, biomechanical tests were used on rat femurs including tensile strength and three point bending tests. According to results, average new bone formation area is statistically significantly higher in Group E ($p < 0.05$). According to results of three point bending and tensile tests, average tensile strength, stiffness, flexural modulus, maximal bending, strength and strain values are significantly lower in the ovariectomized and PPI groups ($p < 0.05$).

In conclusion, it has been observed that LLLT usages stimulates bone healing after surgery and PPI usage reduce biomechanical properties of the bone against to tensile and bending forces.

Key words: Osteoporosis, proton pump inhibitors, low level laser therapy, bone defects

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar LİSTESİ	xi
RESİMLER LİSTESİ	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ	15
2. GENEL BİLGİLER	16
2.1. KEMİK DOKUSUNUN METABOLİK ÖZELLİKLERİ	16
2.1.1. Kemik Fizyolojisi	16
2.1.2. Kemik Histolojisi	17
2.1.3. Kemikte gerçekleşen yapım ve yıkım olayları	19
2.1.4. Kemik yapım ve yıkım olaylarında görev alan protein mediyatörler	19
<i>Osteoprotegerin,</i>	19
<i>Reseptör aktivator nükleer kappa B ve Reseptör aktivator nükleer kappa B Ligand</i> <i>(RANK/RANKL) :</i>	19
2.1.5. Osteoblastlar ve Kemik Yapımı	20
2.1.6. Osteoklastlar ve Kemik Yıkımı	20
2.1.7. Kemik Dokunun Protein ve Mineral İçeriği	22

2.1.8.	Kemik Yapımını Açıklayan Teoriler.....	26
2.1.9.	İntramembranöz ve Endokondral Kemikleşme.....	27
	<i>İntramembranöz (Mezenkimal) kemikleşme:</i>	27
	<i>İntrakartilajenöz (Endokondral) Kemikleşme:</i>	28
2.1.10.	Kemik Yapımında Rol Oynayan Genetik Faktörler	29
2.1.11.	Kemik Metabolizmasını etkileyen hormonlar	30
	<i>Parathormon:</i>	30
	<i>Kalsitonin:</i>	31
	<i>Büyüme hormonu:</i>	32
	<i>Glukokortikoidler:</i>	32
	<i>Cinsiyet hormonları:</i>	32
	<i>Kalsitriol:</i>	33
2.1.12.	Kemik metabolizmasını etkileyen büyüme faktörleri.....	34
2.1.13.	Kemik Metabolizmasını Etkileyen Diğer Faktörler	35
2.2.	İYİLEŞME VE ONARIM MEKANİZMASI.....	36
2.2.1.	Yara iyileşmesi	36
	<i>Primer yara iyileşmesi</i>	36
	<i>Sekonder yara iyileşmesi:</i>	37
2.2.2.	Yara iyileşmesini olumsuz etkileyen lokal faktörler	38
2.2.3.	Kemik İyileşmesi.....	39
	<i>İnflamatuar Faz:</i>	40
	<i>Fibroblastik Faz (Onarım Fazı):</i>	40

<i>Remodelling (Yeniden Şekillenme) Fazı:</i>	41
2.2.4. Kemik İyileşmesini Etkileyen Lokal Faktörler	42
2.2.5. Kemik İyileşmesini Etkileyen Sistemik Faktörler.....	42
<i>Diyabet:</i>	42
<i>İmmüsupresyon:</i>	43
<i>Radyoterapi ve Kemoterapi:</i>	44
2.3. OSTEOPOROZ	44
2.3.1. Tanım ve genel kavramlar	44
2.3.2. Osteoporoz etyopatolojisi.....	45
2.3.3. Kemik Mineral yoğunluğunun ölçülmesi ve yorumlanması	45
2.3.4. Postmenapozal Osteoporoz	47
2.4. Proton Pompa İnhibitörleri	47
2.4.1. Mide asitinin sekresyonu.....	48
2.4.2. GİS Mukozasının korunması.....	49
2.4.3. Proton Pompa İnhibitörlerinin Farmakolojisi	50
2.4.4. PPI Kullanım Endikasyonları.....	50
2.4.5. PPI kullanımı ve kemik metabolizması.....	51
2.5. LAZER	52
2.5.1. Tarihçe.....	52
2.5.2. Dış hekimliğinde kullanılan lazerler	52
Argon lazerler :.....	52
Karbondioksit (CO ₂)Lazerler:	52

Diyot lazerler:.....	53
Er:YAG Lazerler (Erbium-doped: Yttrium, Aluminum ve Garnet):	53
Nd:YAG Lazerler (Neodymium-doped: Yttrium-Aluminum ve Garnet):.....	54
2.5.3. Biyostümlasyon ve Düşük Düzey Lazer Tedavisi (DDLDT).....	54
3. MATERYAL VE METOD	56
3.1. Çalışma Dizaynı	56
3.2. Overektomi Tekniği.....	58
3.3. Kalvaryal Defekt Oluşturulması	60
3.4. DDLT Uygulaması	62
3.5. Histomorfometrik Analiz.....	63
3.6. Radyografik Değerlendirme	64
3.7. Femurların Biyomekanik Testlere Hazırlanması.....	65
3.8. Eğme Testi (Three Point Bending).....	66
3.9. Çekme Testi (Tensile Test).....	67
3.10. Kesit Alanlarının hesaplanması	67
3.11. Biyomekanik verilerin değerlendirilmesi.....	68
3.11.1. Çekme Testine İlişkin Veriler.....	68
3.11.2. Eğme Testine ilişkin verilerin hesaplanması	71
3.12. İstatistiksel Analiz.....	71
4. BULGULAR	73
4.1. Hayvanların Ağırlıklarına Ait Bulgular.....	73
4.2. Histomorfometrik Analiz Sonuçları	75

4.3. Radyografik Değerlendirme Sonuçları	80
4.4. Biyomekanik Test Sonuçları	81
5. TARTIŞMA	83
6. SONUÇLAR	95
7. KAYNAKLAR.....	97



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

RANKL: Reseptör aktivatör nükleer faktör K-B ligand

PTH: Paratiroit hormon

M-CSF: Makrofaj-koloni stimulan faktör

ALP: Alkalen Fosfataz

OPG: Osteoprotegrin

GİS: Gastrointestinal sistem

PPI: Proton pompa inhibitörü

NSAI: Non-steroid anti inflamatuvar

ATP: Adenozin trifosfat

cAMP: Siklik ademozin monofosfat

MEPE: Matriks ekstrasellüler fosfoglukoprotein

DDLTL: Düşük Düzey Lazer Tedavisi

GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı

H⁺/K⁺ - ATP: Hidrojen potasyum adenozin trifosfat

Er:YAG : Erbium-doped: Yttrium, Aluminum ve Garnet

Nd:YAG : Neodymium-doped: Yttrium-Aliminum ve Garnet

GaAlAs: Galyum Alüminyum Arsenik

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

KMİ : Kemik mineral içeriği

BMP: Kemik morfogenetik proteini

KİBT: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi

EAK: Enerji Absorbsiyon Kapasitesi

İ.P. : İntraperitonel



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Kemik dokusunun organik ve inorganik bileşenleri	23
Tablo 2: Kemik matriksinde yer alan önemli proteinler, başlıca görevleri ve eksikliğinde gözlemlenen	25
Tablo 3: Osteoblastik ve osteokalstik aktivite göstergeleri.....	26
Tablo 4: Kemik metabolizmasını etkileyen hormonlar ve büyüme faktörleri	30
Tablo 5: Bazı önemli hormonların kemik dokusu üzerindeki etkileri.....	33
Tablo 6: Büyüme faktörleri ve etki mekanizması. BMP, Kemik morfogenetik proteini; FGF, Fibroblast kaynaklı büyüme faktörü; IGF-I, İnsülin benzeri büyüme faktörü-1; PDGF, Platelet kaynaklı büyüme faktörü; VEGF, Vasküler endotelial büyüme faktörü.....	35
Tablo 7: Kemik iyileşme fazları ve gerçekleşme süreleri	41
Tablo 8: Osteoporoz tanısında kullanılan T ve Z skorları; SD: Standart Sapma	46
Tablo 9: Gastrik asit salgısının düzenlenmesi.....	48
Tablo 10: Araştırmada yer alan kontrol (A) ve çalışma grupları (B,C,D,E).....	57
Tablo 11: Çalışma boyunca uygulanan işlemlerin özet tablosu. OVX:Overektomi ; DDLT: Düşük Düzey Lazer Tedavisi; PPI: Proton Pompa İnhibitörü	57
Tablo 12: Deney hayvanlarının uyutulmasında ve post-operatif dönemde kullanılan ilaçlar [115, 116]	58
Tablo 13: Hayvanların çalışmanın başında ve sonunda ölçülen ağırlıkları (g).....	73
Tablo 14: Çalışmada kullanılan deney hayvanlarının ağırlık değişim miktarlarının gruplara göre dağılımı Δ : Her bir gruptaki ağırlık değişimi	74
Tablo 15: Grupların ortalama ağırlık değişimleri	75
Tablo 16: Her bir çalışma grubuna ait ortalama alan ölçüm değerleri.....	76
Tablo 17: Alan ölçümleri ortalamaları ve gruplar arası ilişkiler	77
Tablo 18: Mekanik testlerin ölçümleri ve grup ortalamaları PPI: Proton Pompa İnhibitörü ...	81

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Normal kemik histolojisi; W:Woven kemik (immatür kemik), B: Osteoblastlarla çevrili kemik, L:Lameller kemik, H:Haverst Kanalları	18
Resim 2: Çalışma süresince hayvanların barındırıldığı çelik kafesler	56
Resim 3: Overektomi ameliyatı, A: Batın lateralinin traşlanması, B:İnsizyon, C:Peritonun diseke edilmesi ve omentumun ekartasyonu	59
Resim 4: Overektomi işlemi A: Overlere ulaşılması, B: Tek taraflı over (beyaz ok), C: Overlerin ligatüre edilmesi, D: Eksize edilen over, E: Peritonun kapatılması, F: Cilt kapatılması	60
Resim 5: Kritik büyüklükte kalvaryal defekt oluşturulması; A: Kalvaryuum orta hat sagittal düzlemde oluşturulan insizyon hattı, B: Oluşturulan kemik defekti, C: Çıkartılan kemik parçası, D: Ameliyat bölgesinin kapatılması.....	61
Resim 6: Düşük Düzey Lazer Tedavisi (DDLTL) uygulaması A: Diyet lazer B: Biyositümülasyon probu C: DDLTL uygulanması.....	62
Resim 7: Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi (KIBT) görüntülerinin ve çapraz kesitlerin elde edilmesi	65
Resim 8A : Silikon ölçü kalıbının şekillendirilmesi 2X2X1 cm boyutlarında şekillendirilmesi ve orta hattın işaretlenmesi, B: Femurların yerleştirilmesi , C: Üç nokta germe testi , D : Çekme testi.....	66
Resim 9: Çekme ve germe testeleri sonrasında femurlarda oluşan transvers kesitlerin alanlarının hesaplanması A: Eksternal yüzeyin işaretlenmesi B: İnternal yüzeyin işaretlenmesi AB:Akrilik blok KY:Kemik Yüzeyi S: Spongiöz parça	68
Resim 10: İyileşmekte olan kemik defektinin histolojik görüntüsü (H&E); Kemikteki cerrahi sınır (siyah uzun ok), yeni oluşan kemik (siyah kısa ok), fibröz bağ doku (yıldız) Boyama:Hematoksilen Eozin (H&E).....	78

Resim 11: İyileşmekte olan kemik dokusu; cerrahi sınır (siyah ok), fibröz bağ doku ve yeni kemik formasyonu sınırı (beyaz ok) ve bağ doku (yıldız) Boyama: Eozin Azur II (E&A).....	78
Resim 12: Cerrahi defektlerin panoramik görüntüsü (A,B, C, D ve E grupları) Boyama: (H&E).....	79
Resim 13: Her bir grupta yer alan hayvanların Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KBIT) görüntülerinden elde edilen çapraz enkesitler ; defekt bölgesi radyografik olarak görülmektedir (beyaz oklar)	80



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Kemik dokusunda bulunan hücre tipleri, şekil ve lokalizasyonları	17
Şekil 2: Osteoblast ve osteoklastların buldukları bölgeler	21
Şekil 3: Osteoklastlar tarafından kemiğin rezorbe edilmesi.....	22
Şekil 4: Osteoprotegerin (OPG) tarafından, kemik rezorpsiyonunun inhibe edilmesi.....	22
Şekil 5: İntramembranöz kemikleşme mekanizmasının şematik olarak gösterilmesi.....	28
Şekil 6: Endokondral kemikleşme mekanizmasının şematik olarak gösterilmesi	29
Şekil 7: Kırık oluşumu ve risk faktörleri.....	45
Şekil 8: Hidroklorik asit (HCl) sekresyonunun mekanizması ATP: Adenozin Trifosfat, cAMP: Adenozin Mono Fosfat, M-1 Reseptör: Muskarinik Reseptör	49
Şekil 9: Sakrifikasyon sonrası alınan biyopsinin şematik gösterimi (A ve B) D:Defekt bölgesi	63
Şekil 10: Eğme testinin, gerilme ve sıkışma momentlerinin şematik olarak gösterilmesi L: Femur boyu F: Uygulanan kuvvet B: Femurun en uzun eksternal çapı D: Femurun en kısa eksternal çapı b: Femurun en uzun internal çapı d: Femurun en kısa internal çapı c: Nötral eksenin kesitin en uç noktasına mesafesi	67
Şekil 11: Çekme dayanımı ve orta hat defleksiyon grafiği	69
Şekil 12A: Şekil -yer değiştirme eğrisi F: Kuvvet u: Uzama miktarı Fmax: Maksimum kuvvet B: Stres-gerilme eğrisi.....	70
Şekil 13: Deformasyon ve yükleme grafiği.....	70
Şekil 14: Mikroskopik alan ölçümlerinin, gruplara göre dağılımını gösteren grafik.....	77
Şekil 15: Gruplara ait ortalama çekme dayanımı, birim şekil değiştirme, Elastisite (Young) modülüsü ve rijididite modülüsü (Stifness) değerlerini gösteren grafikler	82
Şekil 16: Fleksiyon modülüsü, maksimum eğme, uzama ve gerilme momentlerinin ortalama değerlerini gösteren grafikler	82

1. GİRİŞ

Diş hekimliğinde uygulanan dentoalveolar cerrahi, implant cerrahisi ve travma cerrahisi gibi birçok işlem, maksillofasiyal kompleksi oluşturan kemik dokuları ilgilendirmektedir. Yapılan bu işlemlerin hemen hepsinde, kemik dokunun cerrahi sonrası sağlıklı biçimde iyileşmesi ve minimal kayıplarla kemik remodelasyonunun gerçekleşmesi ve kemik defektlerinin, cerrahi başarısı açısından kritik öneme sahiptir. [1].

Cerrahi sonrası kemik dokuda gerçekleşen iyileşme periyodu, sistemik ve lokal birçok faktörle ilişkili olabilmektedir [2-4]. Hastanın genel sağlık durumu, yaşı, cinsiyeti ve kullandığı ilaçların yanı sıra; kemik dokusunun kalitatif ve kantitatif özellikleri de yapılan uygulamaların başarısı açısından oldukça önemlidir [5].

Osteoporoz, dünyada en sık karşılaşılan ve iskelet sistemini tümüyle etkileyen multifaktöriyel bir kemik hastalığıdır [6-8]. Düşük kemik mineral yoğunluğu ile karakterize olan osteoporozun, yaşla birlikte görülme sıklığı da artmaktadır. Diğer taraftan, özellikle yaşlı popülasyonda kullanım sıklığı giderek artan proton pompa inhibitörlerinin (PPI), özellikle osteoporotik hastalarda kemik iyileşmesi üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceği bildirilmiştir [9]. Sonuç olarak diş hekimlerinin, bu hastalarda, tedavi başarısını etkileyen kemik iyileşme ve remodelling fazlarını bilmeleri gerekmektedir.

Yapılan bu tez çalışmasında, osteoporotik dişi rat modelleri kullanılmıştır. Çalışmada, PPI kullanan ve/veya kullanmayan osteoporotik deneklerde gerçekleşen kemik iyileşme düzeyleri arasındaki farklılıklar araştırılmıştır. Aynı zamanda deneklerde gerçekleşen kemik iyileşmesinin, düşük düzey lazer tedavisi (DDLT) ile biyostimülasyonun sağlanıp sağlanamayacağı sorusuna da cevap aranmıştır. Bununla birlikte, çalışmada yer alan

hayvanlarda, PPI kullanımının ve osteoporozun kemiklerinin biyomekanik özelliklerine etkisini incelemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KEMİK DOKUSUNUN METABOLİK ÖZELLİKLERİ

2.1.1. Kemik Fizyolojisi

Kemik dokusu, iskelet sisteminin en önemli bölümünü oluşturan, vücudumuzdaki en sert yapıdır. Metabolik olarak sürekli aktif halde olan kemik dokusunun mekanik koruyucu ve fonksiyonel görevleri bulunmaktadır. Kemikler ayrıca, yaşam boyu biyomekanik kuvvetlerin etkisi altındadır. Bu nedenle kemikler, oldukça yüksek düzeylerde remodelasyon ve tamir yeteneğine sahiptir [10].

Kemik dokusunun organizmadaki başlıca görevleri şöyledir;

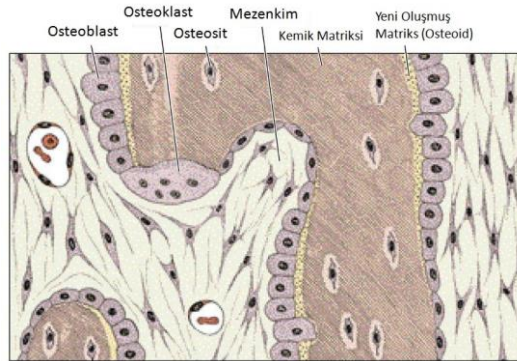
- *Mineral dengesinin sağlanması:* Kemikler, kalsiyum (Ca^{++}) ve fosfor (P) başta olmak üzere organizmada bulunan iyonların depolanmasını ve gerektiğinde kontrollü olarak kana salınmasını sağlar.
- *Büyüme Faktörleri ve sitokinlerin depolanması:* İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF), dönüştürücü büyüme faktörü – β (TGF- β) ve kemik morfogenetik proteini (BMP) başta olmak üzere birçok sitokin ve büyüme faktörlerinin depolanmaları ve gerekli durumlarda kana salınmaları, kemik doku tarafından gerçekleştirilir.
- *Koruma:* Bazı kemikler, vücudumuzda bulunan vital organların korunmasını sağlar. Kostalar ve kalvaryum kemikleri, vücudumuzdaki vital organları koruyan kemiklerdir.
- *Hematopoez:* Özellikle kemik iliğinde bulunan hematopoiyetik kök hücreler sayesinde kan yapımı (hematopoez) gerçekleşir. Diğer taraftan, hematopoiyetik büyüme faktörleri

(Koloni Stimüle Edici Faktör vb.) ve sitokinler (Interlökin, TNF: Tümör Nekrozitan Faktör vb.) sayesinde hematopoietik hücrelerin, eritrosit, lökosit, trombosit gibi kan hücrelerine farklılaşması yönlendirilir .

- *Hareket:* Ekstremitelerde bulunan kemikler sayesinde vücudun hareket etmesi sağlanmaktadır [11].

2.1.2. Kemik Histolojisi

Kemiklerde ve tüm iskelet sisteminde yapım ve yıkım olayları, yaşam süresince devam etmektedir. Kemik dokusunda dört tip hücre mevcuttur. Bunlar; osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır (Şekil 1). Kemiklerde, yaşam boyunca osteoblastlar tarafından yapım, osteoklastlar tarafından da yıkım gerçekleşmektedir. Kemik dokusuna histolojik olarak bakıldığında, kortikal ve trabeküler kemik olmak üzere iki ayrı bileşen görülecektir.



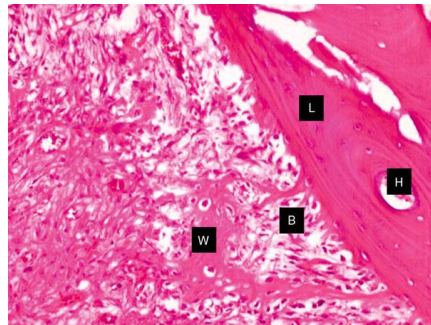
Şekil 1: Kemik dokusunda bulunan hücre tipleri, şekil ve lokalizasyonları [12]

Kemiklerde bulunan kortikal tabaka, trabeküler tabakaya oranla daha solid ve yoğundur. Kortikal tabaka, tüm iskelet sisteminin %80'ini oluşturur. Kortikal tabaka, makroskopik olarak incelendiğinde homojen ve boşluksuz görünmekle beraber, histolojik olarak kanaliküller yapıdadır. Bu yapı, kemiğin uzun eksenine paralel yerleşmiş silindirik

Havers kanalları bu kanalları birbirine bağlayan Volkmann kanallarından oluşmaktadır. Havers sistemi veya osteon olarak isimlendirilen bu kanallar, kortikal kemiğin beslenmesi için oldukça önemlidir. Özellikle kemik yüzeyinde bulunan beslenme kanalları (foremen nutrisyum) ; Volkman kanallarına, Havers kanallarına ve kemik içindeki boşluklara ilerleyerek kemiğin beslenmesini sağlar. Aynı zamanda, bu kanallarda bulunan damarlardaki ince ve gevşek bağ dokusu, sinir lifleri ve gerektiğinde kemik dokusuna farklılaşabilecek mezenşimal kök hücreler içermektedir [12].

Kemik dokusunda yer alan trabeküler bölge (spongiyöz kemik), boşluklu bir yapıya sahiptir. Spongiöz kemikteki bu boşluklar, büyüklükleri 40 – 400 nm arasında değişen trabekül çomakları ve plakalar arasında oluşmaktadır. Kemiğin bu bölgesinde, bal peteği veya ağsı bir görüntü (*network*) hakimdir. Spongiöz kemikte Volkman ve Havers kanallarına neredeyse hiç rastlanmamaktadır. Spongiöz kemik daha çok, boşlukların içerdiği damarsal yapılardan beslenmektedir (Resim 1).

Periost, kemik dokuda bulunan diğer bir önemli yapıdır. Bağ dokudan oluşan periost; kan damarları, sinir lifleri, osteoblastlar ve osteoklastlar içermekte ve kortikal kemik yüzeyini çepeçevre sarmaktadır. Periost, kırık iyileşmesi ve büyüme üzerinde de önemli rol oynamaktadır [13].



Resim 1: Normal kemik histolojisi; W:Woven kemik (immatur kemik), B: Osteoblastlarla çevrili kemik, L:Lameller kemik, H:Haverst Kanalları [12]

2.1.3. Kemikte gerçekleşen yapım ve yıkım olayları

Kemik yapımı temelde, osteoblastik hücrelerin aktivitesi sonucunda gerçekleşmektedir. Osteoblastik aktivitenin varlığı, kemik dokusunun canlılığını gösteren en önemli kriterdir [14]. Diğer taraftan kemik yapım ve yıkım olaylarında, hücreler arası bir dizi sinyal yollarının ve protein mediyatörlerin etkisi söz konusudur [15].

2.1.4. Kemik yapım ve yıkım olaylarında görev alan protein mediyatörler

Kemik yapım ve yıkımında görev alan protein mediyatörler, osteoprotegerin, Reseptör aktivator nükleer kappa B (RANK) ve Reseptör aktivator nükleer kappa B-Ligand (RANKL) dir.

Osteoprotegerin, 1997 yılında keşfedilmiş bir proteindir. Farklı araştırmacılar tarafından eş zamanlı olarak keşfedilen bu proteinin, kemik yıkımını engellediği görülmüştür [16, 17]. OPG, başlangıç aşamasında 401 aminoasitlik bir polipeptit zincir olarak sentezlenmektedir. Daha sonra bu zincirin 21 aminoasitlik kısmı kopmakta ve OPG 380 aminoasitten oluşan olgun bir glikoprotein yapıya dönüşmektedir.

OPG, osteoblastlar tarafından üretilen ve osteoklastojenez baskılayan önemli bir sitokindir. OPG' nin artması sonucu, preosteoklastların osteoklastlara farklılaşması da engellenmiş olur [18]. OPG artışı aynı zamanda PTH'nın osteorezorptif etkisini de azaltmaktadır [19]. Ayrıca östrojen hormonunun da, OPG yapımını arttırdığı ve böylece antirezorptif etki gösterdiği bilinmektedir [20, 21].

Reseptör aktivator nükleer kappa B ve Reseptör aktivator nükleer kappa B Ligand (RANK/RANKL) : 1997 yılında OPG' nin keşfedilmesinin ardından bu konudaki çalışmalar hız kazanmış ve kemik yapım ve yıkım olaylarını kontrol eden iki farklı protein daha tespit edilmiştir. Bunlardan birincisi, toplam 616 aminoasitten oluşan ve bir transmembran proteini olan Reseptör aktivator nükleer kappa B (RANK) dir. Diğer protein ise, 317 aminoasitten

oluşan fizyolojik ve patolojik kemik rezorpsiyonunun anahtar mediyatörü olan Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand'dır (RANKL) [22]. RANKL, preosteoklastların üzerinde yer alan reseptörü RANK'a bağlanarak, preosteoklastların osteoklastlara dönüşmesini uyararmakta ve kemik rezorpsiyonunu başlatmaktadır.

2.1.5. Osteoblastlar ve Kemik Yapımı

Osteoblastlar, mezenkim kökenli hücrelerdir. Osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen kemik yapımı ossifikasyon veya osteogenezis olarak isimlendirilir. Osteogenezisin gerçekleştiği bir bölgede meydana gelen olaylar aşağıdaki gibidir :

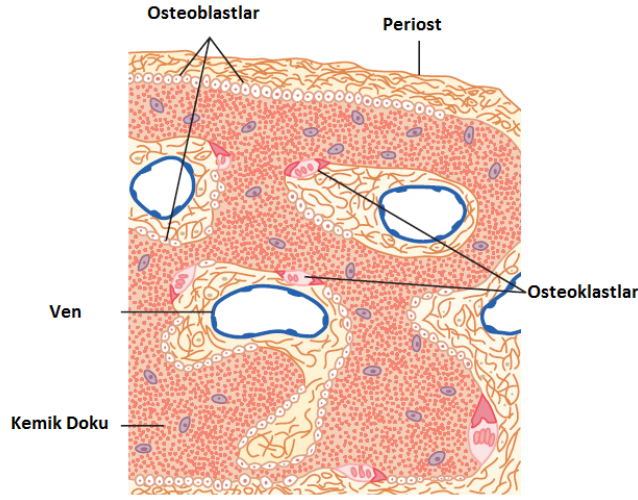
- Ekstrasellüler organik matriks sentezi (Osteoid sentezi)
- Matriks mineralizasyonu (Kemiğin şekillenmesi)
- Rezorpsiyon ve reformasyon süreçleri ile kemiğin remodelasyonu

Osteoblastların en önemli görevi, kemik matriksinin sentezlemek (osteoid sentezi) ve matriks mineralizasyonunu gerçekleştirmektir. Osteoidler, tüm kemik dokudaki hücresel elemanların %90'lık kısmını oluşturmaktadır. Osteoidlerin görevi tam olarak anlaşılammış olmakla beraber, matriks yapısının regülasyonundan sorumlu oldukları düşünülmektedir. Osteoid doku içerisinde gömülü kalan olgunlaşmış osteoblastlar, osteosit olarak isimlendirilir. Diğer taraftan osteoblastlar, kemikte üretilen alkalen fosfataz enziminin (ALP) de kaynağıdır. Kemik gelişiminin hızlandığı yaş gruplarında ve kemik iyileşmesinin gerçekleştiği dönemlerde, ALP seviyesinin yükseldiği bilinmektedir [23, 24].

2.1.6. Osteoklastlar ve Kemik Yıkımı

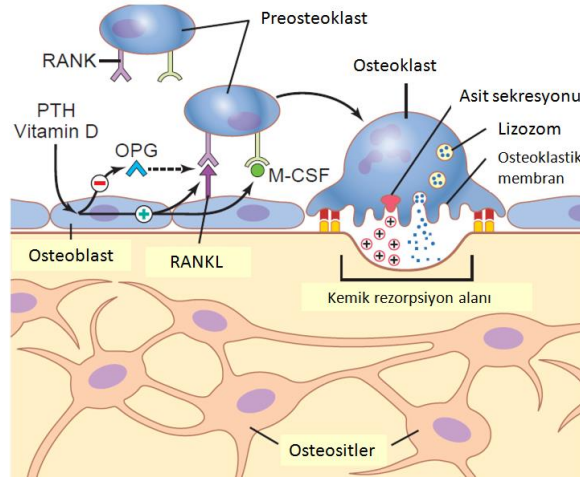
Osteoklastlar, çok çekirdekli (ortalama 40-50 adet çekirdek) büyük fagositik hücrelerdir. Kemik yıkımından sorumlu bu hücreler, hematopoietik kök hücrelerden oluşmuş

ve monosit makrofajlardan farklılaşmışlardır. Bu hücrelerin kemik dokuda sıklıkla bulunduğu bölgeler Şekil 2’de gösterilmiştir.



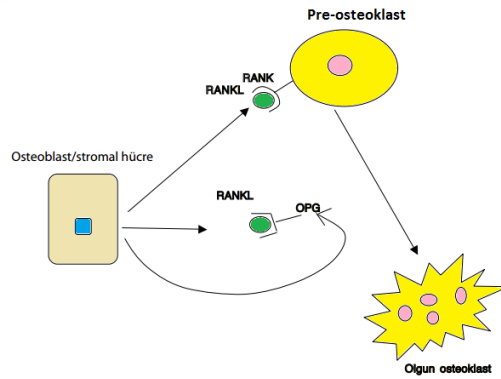
Şekil 2: Osteoblast ve osteoklastların bulunduğu bölgeler [12]

Kemiğin osteoklastlarla yıkımı genellikle paratroid hormon (PTH) kontrolünde gerçekleşir. PTH, osteoblastlar üzerindeki reseptöre bağlanır ve bu reseptörü RANKL'a dönüştürür. RANKL makrofaj-koloni stimulan faktör (M-CSF) salgılar. Ayrıca RANKL, preosteoklastların RANK ve M-CSF reseptörlerine bağlanarak preosteoklastların olgun osteoklastlara farklılaşmasını uyarır [19]. PTH ayrıca preosteoklastların osteoklastlara farklılaşmasını inhibe eden osteoprotegrin (OPG) yapımını da azaltır. Erişkin osteoklastlarda fırça yüzey oluşur ve bu yüzeyden salınan iki madde kemik yıkımını başlatır (Şekil 3) [25]. Bu maddeler, osteoklast tarafından üretilen asidik yapıdaki lizozomal enzimler ve mitokondri salgı vezikülleri üzerinin serbestlediği asitlerdir (Sitrik asit, laktik asit vb.).



Şekil 3: Osteoklastlar tarafından kemiğin rezorbe edilmesi [76]

Olgun osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu gerçekleştirilirken; OPG, RANKL için yalancı reseptör görevi görür. Bu etkisiyle de OPG, kemik rezorpsiyonunun inhibe edilmesini sağlar (Şekil 4) [26].



Şekil 4: Osteoprotegerin (OPG) tarafından, kemik rezorpsiyonunun inhibe edilmesi [15]

2.1.7. Kemik Dokunun Protein ve Mineral İçeriği

Kemikte bulunan hücreler arası matris, kemik dokusunun %98'lik önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Kemik matrisinde; su protein, mineral, tuz gibi birçok organik ve

inorganik madde yer almaktadır. Kemik matriksi genellikle mineralize veya demineralize formlarda bulunmaktadır (Tablo 1) [27].

Kemik Dokusunun Bileşeni	İçerik	Miktar
İnorganik Komponent (Kuru kemik ağırlığının %60'ı)	Hidroksiapatit [Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂]	%99
	Kalsiyum Fosfat	
Organik Komponent (Kuru kemik ağırlığının %40'ı)	Kollojen (Tip I)	%90
	Non kollojen matriks proteinleri	%10
	Faktörleri ve sitokinler	
	Proteoglikanlar	

Tablo 1: Kemik dokusunun organik ve inorganik bileşenleri

Kemik matriksinde yer alan proteinlerin birçok görevi bulunmaktadır. Bu proteinlerin başlıca görevleri ve eksikliğinde gelişen durumlar Tablo 2' de özetlenmiştir [10].

Protein	Alt Grup	Özellik	Eksikliğinde Gelişen Klinik Tablo
Kollojen yapıdaki proteinler			
	Tip I	En fazla bulunan matriks proteini (%90)	Osteogenezis İmperfekta
	Tip X	Hipertrofik kıkırdakta bulunmaktadır.	Bilinmiyor
	Tip III ve Tip V	Kollojen fibrillerin boyutlarını regüle	Ehlers-Danlos sendromu

etmektedir.

Kemik matriksinin serum proteinleri

Albümin	Hidroksiapatik kristallerinin büyümesinin inhibisyonu	Yok
---------	---	-----

α 2-HS glikoprotein	Kalsifikasyon inhibitörü	Yok
----------------------------	--------------------------	-----

Glikozaminoglikanlar

Tekrarlı proteoglikanlardan zengin küçük lösin(ler), dekorin, biglikan, fibromoludin,dekorin lumikan, hyaluronan	Matriks organizasyonu, kalsiyum ve fosforun retansiyonu	Dekorin ve biglikanın birlikte eksik olduğu durumlarda Ehlers-Danlos sendromu Biglikan eksikliğinde osteopeni
--	---	---

Glikoproteinler

Alkalen fosfataz (ALP)	Mineral deposizyon inhibitörlerinin hidrolizi	Hipofosfatazi
------------------------	---	---------------

Osteonektin	Kollojen fibrillerin boyutlarının regülasyonu	Osteoporoz
-------------	---	------------

SIBLING Proteinler

(*Small Integrin-Binding*

Ligand, N-Glikoproteinler)

Osteopontin	Mineralizasyon ve remodelingin inhibisyonu	PTH direnci
-------------	--	-------------

Kemik sialoproteini	Mineralizasyonu başlatmak	Yok
---------------------	---------------------------	-----

Matriks ekstrasellüler

fosfoglukoprotein

(MEPE)

Fosfat metabolismasının regülasyonu	Tümörlerin oluşmasına neden olabilen osteomalazi
-------------------------------------	--

(RGD) Arjinin-Glisin-

Asparajin içeren

glikoproteinler			
	Trombospondinler	Hücrelerin bir arada tutulması	Trabeküllerde yoğunlaşma
	Fibronektin	Osteoblast diferansiasyonu	Eksikliği yaşama bağdaşmaz
	Vitronektin	Hücrelerin bir arada tutulması	
	Fibrilin 1 ve 2	Elastik yapıların regülasyonu	Fibrilin 1 eksikliğinde Marfan Sendromu
γ-Karboksiglutamik asit içeren proteinler			
	Matriks GLA proteini	Mineralizasyonun inhibisyonu	Yok
	Osteokalsin	Osteoklastların regülasyonu ve mineralizasyonun inhibisyonu	Yok
	Protein S	Karaciğer tarafından üretilir ve osteoblastlar tarafından da yapılır	Osteopeni

Tablo 2: Kemik matriksinde yer alan önemli proteinler, başlıca görevleri ve eksikliğinde gözlemlenen durumlar [57-61]

Osteokalsin, kemikte en fazla bulunan non-kollojen proteindir. Osteokalsin, PTH tarafından inhibe edilen ve 1,25 dihidroksivitamin D tarafından da stimüle edilen bir proteindir. Serum ve idrarda ölçülen osteokalsin düzeyleri, kemik döngüsünün (*turn-over*) önemli göstergelerinden biridir. Aynı zamanda Paget hastalığı, renal osteodistrofi ve hiperparatroidizm gözlemlenen olgularda, osteokalsin düzeyinin de arttığı görülmüştür [10,

28]. Kemik yıkım ve yapım olayları hakkında bilgi veren diğer biyokimyasal göstergeler Tablo 3' te verilmiştir.

Osteoblastik Aktivite Göstergeleri	Osteoklastik Aktivite Göstergeleri
Osteokalsin	Kollojen çapraz bağlarının aminoasitleri (Pridinolin ve Deoksi pridinolin)
Kemik ve kan ALP düzeyleri	C-Terminal ve N-Terminal Telo peptitleri
Prokollojen 1	İdrar kalsiyumu
Osteonektin	İdrar hidroksiprolini
Osteopontin	İdrar Hidroksilizin Glikozidleri
Kemik sialoprotein	Plazma Tartara Dirençli Asit Fosfataz

Tablo 3: Osteoblastik ve osteoklastik aktivite göstergeleri

2.1.8. Kemik Yapımını Açıklayan Teoriler

Kemik yapımının nasıl gerçekleştiği ile ilgili günümüzde farklı teoriler öne sürülmüştür. Literatürde kemik yapımını açıklayan üç farklı teoriye yer verilmiştir. Bunlar;

- Wolff Kanunu
- Piezoelektrik kuralı
- Hueter-Volkmann kuralıdır [29-32].

Wolff Kanunu, kemiklerin üzerlerine gelen mekanik stresler doğrultusunda şekillenmesi esasına dayanmaktadır. Bu teoriye göre mekanik streslerin artması kemik yapımını hızlandırmaktadır. Eksternal kuvvetlerin ortadan kaldırılması sonucunda ise kemik yıkımı gerçekleşmektedir. Gerçekleşen bu kayıp, kuvvetlerin etkisi söz konusu olduğunda, yeniden geri kazanılabilmektedir[29, 30].

Piezoelektrik Kuralına göre; kemik oluşum mekanizmasında elektriksel değişikliklerin oluşması söz konusudur. Kemikte baskı kuvvetlerine maruz kalan bölgeler negatif elektrikle yüklenmekte ve bu bölgelerde osteoblastik aktivite uyarılmaktadır. Gerçekleşen bu durum, kemik yapımı ile sonuçlanmaktadır. Diğer taraftan kemiklerde çekme kuvvetlerine maruz kalan bölgeler, pozitif yüklenmektedir. Bu durum, osteoklastik aktiviteyi uyarmaktadır. Hem kortikal hem de kansellöz kemiklerde, yaşam boyu osteoblastik - osteoklastik aktiviteler devam etmektedir [31].

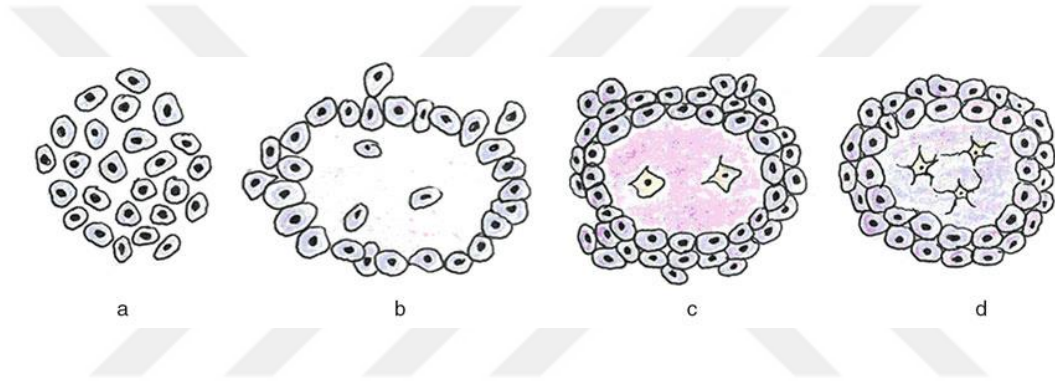
Hueter-Volkmann Kuralına göre, kemik yapımı hücresel düzeyde gerçekleşmektedir. Kemik yapımının uyarılması, hormonal aktivite ve lokal sitokinlerle sağlanmaktadır. Bu teoriye göre, mekanik kuvvetlerin etkisiyle kemikler uzunlamasına (longitudinal) büyümekte; kemik remodelingi ve kırık iyileşmesi de bu yolla gerçekleşmektedir. Baskı kuvvetleri (kompresyon) büyümeyi inhibe etmekte, çekme kuvvetleri ise (tensil) büyümeyi stimüle etmektedir. Bu teoriye kanıt olarak da skolyoz ve Blount hastalığı gösterilmektedir [29, 32].

2.1.9. İntramembranöz ve Endokondral Kemikleşme

İntramembranöz (Mezenkimal) kemikleşme: İntramembranöz kemikleşme genellikle kafatası iskeletinde yer alan yassı kemiklerde görülmektedir. Ayrıca maksilla ve mandibulanın önemli bir bölümünde ve klavikulada da intramembranöz kemikleşme görülebilmektedir. İntramembranöz kemikleşme, kırık iyileşmesinin gerçekleşmesinde de önemli rol oynamaktadır.

İntramembranöz kemikleşmede kemik, direkt olarak mezenkimal bağ dokudan farklılaşmaktadır (Şekil 5). Kemikleşme merkezlerinin oluşmasında mezenkimal kök hücreler ve süturalar başta olmak üzere primer kemikleşme merkezleri önemli rol oynamaktadır. İntramembranöz kemikleşmede gerçekleşen olaylar aşağıda sıralanmıştır:

- 1) Ossifikasyon merkezinin oluşması (Primer kemikleşme merkezi)
- 2) Mezenkimal hücrelerin osteoprogenitör hücrelere farklılaşması
- 3) Osteoprogenitör hücrelerin osteoblastlara farklılaşması
- 4) Osteoblastların matriksi sentezlemesi ve osteoid oluşumu
- 5) Osteoidlerde kalsifikasyonun gerçekleşmesi
- 6) Trabeküllerin oluşması ve kemik büyümesi
- 7) Periostun gelişmesi
- 8) Sırasıyla immatur (olgunlaşmamış) kemik ve lameller kemiğin oluşması



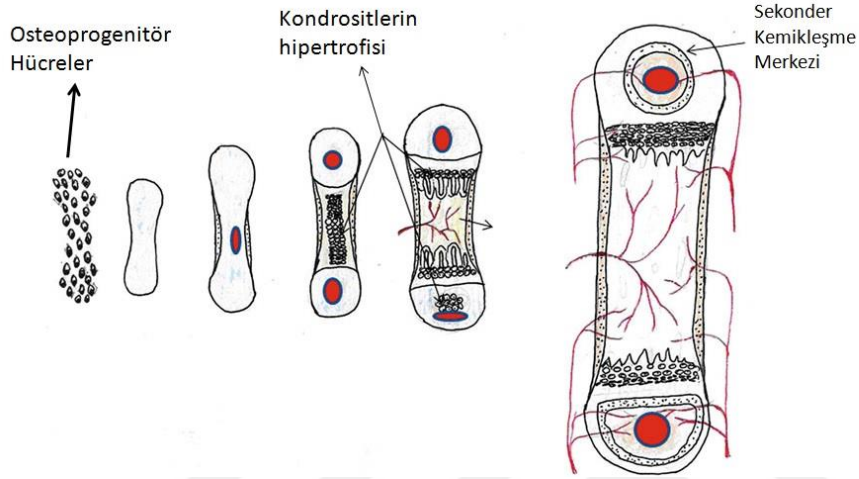
Şekil 5: İntramembranöz kemikleşme mekanizmasının şematik olarak gösterilmesi

İntrakartilajenöz (Endokondral) Kemikleşme: Endokondral kemikleşmede, kıkırdak dokunun kemik doku ile yer değiştirmesi söz konusudur. Endokondral kemikleşmeye genellikle uzun kemiklerde rastlanmaktadır (Şekil 6).

Endokondral kemikleşme, aşağıdaki sıralamada gerçekleşmektedir:

- 1) Osteoprogenitör hücrelerin bir araya gelmesi (Kondrositler)
- 2) Kıkırdak modelin (Hyalin kıkırdak) gelişmesi
- 3) Kıkırdak modelin büyümesi (Kondrositlerin hipertrofisi)
- 4) Primer kemikleşme merkezinin gelişmesi

- 5) Sekonder kemikleşme merkezinin gelişmesi
- 6) Artiküler kartilaj ve epifiziel plağın şekillenmesi
- 7) Kıkırdak dokunun kalsifikasyonu ve vasküler invazyon
- 8) Osteoid sentezi ve osteoidlerde kalsifikasyonun gerçekleşmesi
- 9) Sırasıyla immatur kemik ve lameller kemiğin oluşması



Şekil 6: Endokondral kemikleşme mekanizmasının şematik olarak gösterilmesi

2.1.10. Kemik Yapımında Rol Oynayan Genetik Faktörler

İskelet sisteminin gelişiminde ve kemik morfolojisinin oluşmasında, genetik faktörler etkili olmaktadır. Örneğin, kemik kitlesinin karakteristik özelliklerinin ırksal faktörlerle etkilendiği, siyah ırkta kemik kitlesinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda kemik şekillenmesinde ailesel geçiş de söz konusudur. [33, 34]. Özellikle osteoporoz gelişiminde, genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı bilinmektedir. Örneğin, annelerinde osteoporoz hikayesi olan kadınlarda, ileri yaşlarda osteoporoz riskinin artması söz konusudur. [35, 36].

2.1.11. Kemik Metabolizmasını etkileyen hormonlar

Kemik metabolizmasının düzenlenmesinde, lokal ve sistemik faktörler rol oynamaktadır. Kemik yapımını etkileyen faktörlerin en önemlileri ise hiç şüphesiz hormonlar ve büyüme faktörleridir (parakrin/otokrin faktörler). Kemik yapımını etkileyen önemli hormonlar ve büyüme faktörleri Tablo 4’te yer almaktadır.

HORMONLAR	PARAKRİN/OTOKRİN FAKTÖRLER
Parathormon (PTH)	İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)
Kalsitonin	Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)
Büyüme Hormonu	Sitokinler (IL-1-6-11-17, TNF α)
Glukokortikoidler	Koloni stimüle eden faktörler (M-CSF)
Cinsiyet hormonları	Prostanoidler (PGE2)
Kalsitriol (1,25 (OH) ₂ D)	TNF reseptörleri (Osteoprotegrin)

Tablo 4: Kemik metabolizmasını etkileyen hormonlar ve büyüme faktörleri

Parathormon: Oldukça güçlü bir mekanizmaya sahip Parathormon (PTH), polipeptit yapıda ekstrasellüler kalsiyum ve fosfat konsantrasyonunu regüle eden bir hormondur. Bu regülasyon vücutta PTH tarafından farklı yollarla gerçekleştirilmektedir. Bu yollar,

- Ekstrasellüler kalsiyum ve fosfatın gastrointestinal sistem (GİS) emiliminin artırılması,

- Böbrek atılımının engellenmesi
- Kemik dokuda osteoklastik aktivitenin artırılarak kalsiyum serbestlemesinin sağlanması olarak sıralanabilir.

Bu sayede PTH, serumdaki kalsiyum seviyesini, 6-10 mg/dl arasında tutmaktadır [37, 38].

Paratroid bezinin aşırı aktivitesi sonucunda, kalsiyum tuzlarının kemiklerden hızlı biçimde salınması ve ekstrasellüler sıvıda kalsiyum artışı ile karakterize hiperkalsemi tablosu görülür. Diğer taraftan, paratroid bezinin yavaş çalışmasına bağlı olarak hipokalsemi tablosu gelişir. Paratroid bezinin yavaş çalışması bazen de tetaniye neden olabilmektedir [39, 40].

PTH salgısı iki fazda kalsiyum ve fosfatı mobilize eder. Birinci faz hızlıdır ve PTH salınımından hemen sonra, saatler içinde, gerçekleşir. Bu fazda, başta osteositler olmak üzere, kemik hücrelerinden kalsiyum ve fosfat salınımı gerçekleşir. İkinci faz daha yavaştır ve günler, hatta haftalar sürmektedir. Bu fazda kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanan osteoklast proliferasyonu gerçekleşmektedir [41].

Osteoblastlarda, PTH bağlanması için reseptör bulunmaktadır. Osteoklastlar için böyle bir durum söz konusu değildir. PTH ile uyarılan osteoblastlar, osteoklastlara rezorpsiyon yapmaları için sinyaller göndermektedir. Literatürde ayrıca, PTH'nın etkisini, insüline bağlı büyüme faktörü (IGF) üzerinden gerçekleştirdiği de bildirilmiştir [42, 43].

Kalsitonin: Kalsitonin, tiroid dokusunda bulunan nöral krest kökenli parafoliküler C hücreleri tarafından sentezlenen ve yine aynı hücreler tarafından salgılanan peptid yapıda bir hormondur. Kalsitonin, plazmadaki kalsiyum konsantrasyonunu azaltmakta ve genellikle PTH ile antagonist çalışmaktadır. Bu nedenle kalsitonin hormonu, kemik yıkımını baskılamaktadır [44]. Plazmadaki kalsiyum konsantrasyonunun artışı ile birlikte kalsitonin sekresyonu, kalsiyum konsantrasyonunun azalması ile birlikte de PTH sekresyonunu uyarılmaktadır [45].

Osteoklastlar üzerinde kalsitonin reseptörleri bulunmaktadır [46]. Kalsitonin etkisini, ikincil habercil olarak kullandığı cAMP ve fosfoinozitol/ Ca^{+2} üzerinden gerçekleştirmektedir. Kalsitonin salınımı ile birlikte osteoklast içerisindeki sitozolik cAMP seviyesi ve kalsiyum konsantrasyonunu artmaktadır. Kalsitoninin tek başına kemik oluşumunu uyarıcı bir etkisi bulunmamaktadır [47].

Büyüme hormonu: Büyüme hormonu (*Growth Hormon*) direkt ve indirekt yollarla kemik yapımını etkilemektedir. Büyüme hormonu, osteoblastlarda bulunan hormon reseptörleri üzerinden kollojen, osteokalsin ve ALP sentezini arttırarak direkt olarak kemik yapımını uyarmaktadır. İndirekt yoldan etkisini ise osteoblastlar üzerinde IGF-I ve IGF-II sentezini arttırarak gerçekleştirmektedir [48, 49]. Gerçekleşen bu olaylar sayesinde, osteoblastların sayıca artmaları ve fonksiyonel hale gelmeleri sağlanmaktadır. Aynı zamanda büyüme hormonunun etkisiyle, osteoblastların proliferasyonu ve diferansiasyonu da hızlanmaktadır [50].

Glukokortikoidler: Glukokortikoidler, gelişim döneminde kemik hücrelerinin farklılaşmaları için gerekli olan hormonlardır. Ancak glukokortikoidlerin doğumdan sonra, kemik şekillenmesini inhibe ettiği bilinmektedir.

Glukokortikoidler, osteogenezisteki en önemli büyüme faktörlerden biri olan Kemik Morfogenetik Faktör-2 (BMP-2)'yi direkt olarak baskılamaktadır [51]. Ayrıca osteoblastlar tarafından sentezlenen IGF-I'in de yapımını azaltmaktadır. Glukokortikoidler tarafından indüklenen osteoporoz, bu mekanizma ile oluşmaktadır. Glukokortikoidler kemik üzerindeki indirekt etkilerini, kalsiyum metabolizması ve cinsiyet hormonları üzerinden göstermektedir [52].

Cinsiyet hormonları: Cinsiyet hormonlarının (androjenler), kemik yapımını arttırıcı özelliklerinin olduğu bilinmektedir. Bununla beraber androjenler, pubertal dönemde büyüme

hormonunun mediatörü olarak da görev yapmaktadır. Androjen hormonlarının eksikliğinde kemik dansitesinde azalma görülmekle beraber, aşırı salgılanmaları durumunda, özellikle kadın hastalarda, kemiklerde dansite artışı gözlenmektedir [53]. Androjenler, uzun kemiklerde radyal büyüme paternini uyarmakta ve böylece kortikal tabakanın kalınlaşmasında rol oynamaktadır. Dolayısıyla androjenler, osteoporöz oluşumuna karşı vücudun önemli bir korunma mekanizmasını oluşturmaktadır [54]. Ayrıca androjenler, pubertal dönemde epifiziyel plakların kapanmasında da rol oynamaktadır [55].

Kalsitriol: $1, 25 (OH)_2$ Vitamin D_3 olarak da bilinen kalsitriol, kalsiyum ve fosfat emiliminde ve kemik mineralizasyonunda rol oynayan oldukça önemli bir steroid hormondur. GİS'te kalsiyum emilimi, vitamin D aracılı aktif taşıma sayesinde gerçekleşir. Bu nedenle, iskelet sisteminin normal büyümesini ve gelişimini tamamlayabilmesi için mutlaka kalsitriol gerekmektedir. Postmenapozal dönemde ve ileri yaşlarda, kalsiyum absorpsiyon düzeyi düşmekte ve bu durum genellikle osteoporoz ile sonuçlanabilmektedir [56, 57].

Organizmada bulunan hormonların, kemik yapım ve yıkımını arttırıcı ve/veya azaltıcı özellikleri Tablo 5'te özet olarak verilmiştir.

Kemik Rezorbsiyonunu Azaltan Hormonlar	Kemik Rezorbsiyonu Arttıran Hormonlar	Kemik Yapımını Arttıran Hormonlar	Kemik Yapımını Arttıran Hormonlar
Kalsitonin	PTH/PTHrP	Büyüme hormonu	Glukokortikoidler
Östrojen	Glukokortikoidler	Vitamin D metabolitleri	
	Tiroid hormonları	Androjenler	
	Yüksek doz vitamin D	İnsülin	
		Düşük doz PTH/ PTHrP	
		Proöstrojenler	

Tablo 5: Bazı önemli hormonların kemik dokusu üzerindeki etkileri

2.1.12. Kemik metabolizmasını etkileyen büyüme faktörleri

Kemik dokusu, çok sayıda büyüme faktörü içermektedir. Polipeptit yapıya sahip bu büyüme faktörleri, bazen kemik hücrelerinde, bazen de çevre dokularda üretilmektedir. Büyüme faktörleri, kemikte gerçekleşen hücresel fonksiyonlarda, kemiğin büyümesini ve kemik hücrelerinin farklılaşmasını içeren birçok fizyolojik olayda görev almaktadır [58]. Büyüme faktörleri sadece kemik remodelingi üzerinde değil, aynı zamanda iskelet dokularının gelişmesi ve kemiklerin tamiri gibi birçok olayda da önemli roller üstlenmektedir [59]. Kemik dokuda yer alan başlıca büyüme faktörleri, bu faktörlerin kaynakları ve etki mekanizmaları Tablo 6’ da özetlenmiştir.

Büyüme Faktörü	Kaynak	Etki Mekanizması
BMP (Bone Morphogenetic Protein)	Kemik matriksi, periost ve ostiumdan elde edilen osteoprogenitör hücreler, fibroblastlar, proliferen kondrositler	Mezenkimal hücrelerin osteoblastların içerisine diferansiyasyonu olması, matriks depozisyonu
PDGF (Platelet Derived Growth Factor)	Plateletler, keratinositler, makrofajlar	Makrofaj ve fibroblastların kemotaksisi ve aktivasyonu, matriks depozisyonu, osteoblastların, sementoblastların ve periodontal ligamentlerin proliferasyonu ve migrasyonu,
VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)	Keratinositler, makrofajlar	Neovaskülarizasyon ve anjiyogenezis; indirekt olarak osteoprogenitör hücre diferansiyasyonu
	Makrofaj, platelet,	Keratinositlerin migrasyonu, proliferasyonu,

TGF-β	keratinositler	remodeling, kondrogenesis
IGF-1	Plazma, plateletler	Epitelyal hücre ve fibroblast proliferasyonu Ayrıca, kemikte en fazla bulunan büyüme faktörüdür [60].
FGF	Makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler	Anjiyogenesis, fibroblast proliferasyonu

Tablo 6: Büyüme faktörleri ve etki mekanizması. BMP, Kemik morfogenetik proteini; FGF, Fibroblast kaynaklı büyüme faktörü; IGF-I, İnsülin benzeri büyüme faktörü-1; PDGF, Platelet kaynaklı büyüme faktörü; VEGF, Vasküler endotelial büyüme faktörü

2.1.13. Kemik Metabolizmasını Etkileyen Diğer Faktörler

Mekanik kuvvetler, kemik remodelingini yönlendirmektedir. Fiziksel aktivite, düzgün kemik gelişimi için gerekli en önemli faktördür. Kas aktivitesinin oluşturduğu tensil kuvvetleri ve fizyolojik sınırlarda oluşan stresler, kemik dayanımını arttırmaktadır [61].

Vaskülarizasyon, kemik dokusunun beslenmesi için gereken en önemli faktördür. Aynı zamanda kırık iyileşmesinin başlaması için de revaskülarizasyon gerekmektedir. Kemiklerdeki kan desteği sayesinde; iyileşme için gerekli oksijen, iyon, mineral, glikoz, hormon ve büyüme faktörleri taşınmaktadır [62].

Kemik remodelingini etkileyen bir diğer faktör ise beslenmedir. Özellikle diyetle alınan kalsiyum miktarı oldukça önemlidir. Günlük minimum kalsiyum ihtiyacı 25 yaşına kadar 1200 mg'dır. 25-45 yaş aralığında da günlük kalsiyum alımı 1 gr'ın altına düşmemelidir. Postmenapozal dönemde ise günlük alım en az 1500 mg olmalıdır. Diğer taraftan, fazla miktarda kafein alınması, sigara, alkol, aşırı tuz tüketimi gibi beslenme alışkanlıkları da kemik remodelinginin azalmasına ve osteopeni oluşmasına neden olabilmektedir [63].

2.2. İYİLEŞME VE ONARIM MEKANİZMASI

Yara; fiziksel veya kimyasal herhangi bir etken sonucunda, cilt veya mukozada yer alan tabakaların tamamının veya bir bölümünün devamlılığının bozulması olarak tanımlanabilir. Organizmadaki tüm dokular, fiziksel veya kimyasal etkenlere maruz kalma sonucunda zarar görebilmektedir. Bu durum bazen sadece yumuşak dokuları, bazen de yumuşak doku ile beraber kemik dokusunu ilgilendirebilmektedir [64].

Kemik dokusunda yapılan cerrahi işlemlerde, post-operatif dönemde yumuşak dokuların ve kemik dokusunun sorunsuz biçimde iyileşmesi kritik öneme sahiptir [65]. Cerrahi sonrası sağlıklı bir değerlendirilmenin yapılabilmesi için, her iki dokuda da meydana gelen yara iyileşmesinde gözlemlenen fizyolojik olayların çok iyi bilinmesi gerekmektedir.

2.2.1. Yara iyileşmesi

Cerrahi sonrası veya diğer fiziksel/kimyasal etkenler sonucunda oluşan yaralar, primer veya sekonder olarak iyileşebilir.

Primer yara iyileşmesi: Primer yara iyileşmesi, keskin bir nesne ile oluşmuş basit yaralarda ve madde kaybının çok az olduğu durumlarda gerçekleşen iyileşme türüdür. Primer iyileşmede, çok az miktarda deri veya mukoza elemanlarının (epitel, yağ doku vb.) ölümü söz konusudur. Aynı zamanda primer iyileşen bir yara bölgesinde bakteri akümüasyonu gerçekleşmemektedir. Cilt ve mukozada yapılan insizyonlar, iyi onarılmış laserasyonlar ve sinir reanostomozlarının iyileşmesi, primer yara iyileşmesine örnek olarak verilebilir.

Primer yara iyileşmesinde, dar olan yara boşluğunda öncelikli olarak pıhtılaşma gerçekleşmekte ve iyileşme döneminde ince bir tamir dokusu oluşmaktadır. Primer iyileşme esnasında meydana gelen olaylar zamana bağlı olarak değişmekle beraber, ilk ve en hızlı gerçekleşen olay epitelizasyondur. Yara bölgesinde zamana bağlı gerçekleşen değişiklikler aşağıdaki gibi sıralanabilir :

- *İlk 24 saatlik dönemde*, subepitelyal bağ dokuda, inflamatuvar sitokinlerin salınması ile ortaya çıkan akut iltihabi cevabın özellikleri gözlemlenir. Yara bölgesinde ilk olarak nötrofillerin göç ettiği görülür. Ardından insizyon kenarlarındaki epitel tabakasında yer alan bazal hücrelerin mitotik aktivitelerinin arttığı ve bu tabakanın kalınlaştığı gözlemlenir.
- *24- 48 saatlik dönemde*, epitel hücrelerinin oluşturduğu çıkıntılar birbirlerine doğru yaklaşarak yara kenarları arasında devamlılık oluşturulur.
- *48 - 72 saatlik dönemde*, nötrofillerin ortamdan uzaklaştığı ve makrofajların (monositlerin) yara bölgesine göç ettiği gözlemlenir. Aynı zamanda yeni oluşan kapiller ağın yara bölgesini doldurduğu ve diğer taraftan epitel dokusunun kalınlaşarak hücre proliferasyonunun gerçekleştiği görülür.
- *5-7 günlük dönemde*, damarlanmanın arttığı ve yara bölgesinin fibroblastik bağ dokusu ile kaplandığı gözlemlenir. Ayrıca epitel kalınlığının normale döndüğü ve yüzey özelliklerinin geri kazanılmaya başlandığı görülür.
- *İlk 15 günlük dönemde*, kollojen ve fibroblastik aktivite devam etmektedir. Yara yüzeyinde oluşan tamir dokusunun normale döndüğü ve renk değişiminin başladığı görülür. Ancak, yara dudakları arasındaki tensil direncinin normal cilt veya mukozaya göre henüz düşük olduğu unutulmamalıdır. 15. günden sonraki günlerde de, fibroblast proliferasyonunun yavaşlayarak devam ettiği bilinmektedir.

Sekonder yara iyileşmesi: Sekonder yara iyileşmesi, madde kaybının fazla olduğu ve büyük doku defektlerinin olduğu yaralarda gerçekleşen yara iyileşme türüdür. Sekonder iyileşmede madde kaybının fazla olması nedeniyle, iyileşme dönemindeki iltihabi cevap primer iyileşmeye göre daha fazladır. Sekonder iyileşmede yara bölgesi, granülasyon dokusu olarak isimlendirilen, içerisinde lökositlerin yer aldığı, vaskülarize ve olgunlaşmamış bir bağ doku ile dolmaktadır. Sekonder iyileşmede epitelizasyonun yara kenarlarından başlayarak

ilerlediği ve fibroblastik aktivasyon sonucunda subepitelyal dokuların tamir edildiği görülür. Sekonder iyileşmede granülasyon dokusunda yer alan ve düz kas hücrelerini taklit eden fibroblastlar sayesinde, iyileşme döneminde yara kontraksiyonu gözlemlenir. Gözlemlenen bu kontraksiyon, sekonder iyileşmesinin gerçekleşmesinde oldukça önemli bir role sahiptir.

Sekonder iyileşme sonrasında; saç, kıl, ter bezleri gibi bazı mukoza eklentileri oluşmayabilir. Dolayısıyla, iyileşmenin gerçekleştiği bölgelerde bulunan cilt veya mukoza dokularının bazı özelliklerini kaybettiği görülebilir. Aynı zamanda sekonder iyileşme, primer iyileşmeye göre daha uzun sürede ve daha yavaş gerçekleşir. Diş çekim soketleri, kötü redükte edilmiş kırıklar, serbest dişeti grefti alınan palatinal mukoza sekonder yara iyileşmesinin görüldüğü alanlara örnek olarak verilebilir.

2.2.2. Yara iyileşmesini olumsuz etkileyen lokal faktörler

Yara bölgesinde bulunan yabancı cisimlerin varlığı, nekrotik dokular, iskemi, yara dudaklarının gerilimi yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Yabancı cisim varlığı: Yara bölgesinde yer alan bakteriler, suture materyalleri ve kontamine olmuş nesnelere organizma tarafından yabancı cisim olarak algılanmaktadır. Yara bölgesinde bulunan yabancı cisimler; bakterilerin proliferasyonunu ve enfeksiyon oluşturmaya veya antijen özellik gösterip kronik inflamatuvar olayları tetiklemesine neden olabilmektedir.

Nekrotik dokular: Yara bölgesinde iki önemli probleme neden olabilmektedir. İlk olarak nekrotik dokular tamir hücrelerinin geçişini engelleyen bir bariyer oluşturmaktadır. Bu aşamada nötrofil lökositlerin nekrotik dokuları fagosite etmeleri zaman alacağından, inflamatuvar fazın uzaması söz konusu olabilir. İkinci olarak da, nekrotik dokular bakteri akümüülasyonu için uygun bir alan oluştururlar. Aynı zamanda nekrotik dokularda gelişen hematoma, bakteriler için mükemmel bir besin kaynağı olmaktadır.

İskemi: Kanlanmanın bozulması sonucunda dokuların beslenememesi ile karakterize bir durumdur. Yara iyileşmesinde kan desteğinin azalması ve beslenmenin bozulması ile beraber birçok problem ortaya çıkabilir. İskemi sonucunda oluşan nekrotik dokular, bakteri infiltrasyonunu arttırarak enfeksiyona yol açabilir. Yara bölgesinin iskemisi, iyileşme için gerekli besin maddelerinin ve oksijenin bölgeye ulaşmasını engeller. Yanlış dizayn edilmiş flepler, gereğinden fazla ve sıkı yapılan sutureasyon, hematoma nedeniyle oluşan internal baskı, sistemik hipotansiyon, periferik vasküler hastalıklar ve anemi yara bölgesinde iskemiye neden olabilecek durumlar arasında yer almaktadır.

Yara dudaklarının gerilimi; iyileşmeyi bozabilen faktörler arasındadır. Yara dudaklarının aşırı kuvvetlerle gerdirilerek kapatılması, çekme kuvvetlerinin artmasına ve gerilim sonucu iskemik nekrozların gelişmesine neden olabilmektedir. Sutureların erken alınması ile yara dudaklarının maruz kaldığı çekme kuvvetleri de, yara bölgesinin açılmasına dolayısıyla da iyileşmenin gecikmesine neden olabilir.

2.2.3. Kemik İyileşmesi

Kemik iyileşmesi, cerrahi olarak replase edilen kırıklar, çeşitli amaçlarla yapılan osteotomiler, spontan iyileşen yeşil ağaç kırıkları gibi kemik dokusunu ilgilendiren birçok olguda gerçekleşen fizyolojik bir süreçtir. Kemik iyileşmesinde de tıpkı yumuşak doku iyileşmesinde olduğu gibi çok sayıda hücreli eleman rol almaktadır.

Kemik iyileşmesinde osteojenik aktivite gösteren osteoblastların kaynağı; periosteum, endosteum ve farklılaşma potansiyeline sahip mezenkimal kök hücrelerdir. İyileşmedeki temel görevi nekrotik kemik dokusunu rezorbe etmek olan osteoklastlar ise monosit makrofajlardan farklılaşmaktadır.

İyileşmekte olan kemik marjinleri arasındaki boşluk 1 mm'den den az ise kemiğin primer iyileştiği, 1 mm'den fazla ise kemiğin sekonder iyileştiği kabul edilmiştir. Yeşil ağaç kırıklarının iyileşmesi ve rijit fiksasyon yapılan olgularda primer iyileşme söz konusudur [59].

Sekonder iyileşmenin gerçekleştiği kemik dokusunda, fibroblastik faz daha uzundur. Çünkü bu fazda, kemikler arasındaki boşluğun (*gap*) kapatılabilmesi için doğal olarak daha fazla miktarda kollojen oluşması gerekmektedir. Sekonder iyileşmede aynı zamanda, fibroblast ve osteoblastların ortaklaşa sentezledikleri fibröz matriksin şekillenmesi ile oluşan kallus formasyonundan da bahsedilebilir.

Kemik iyileşmesi, yumuşak doku iyileşmesine benzer biçimde inflamatuvar faz, fibroblastik faz ve remodeling fazı olmak üzere toplamda üç aşamada incelenebilir. Ancak kemik iyileşmesinde gözlemlenen osteoblastik ve osteoklastik aktiviteler ve özelleşmiş kalsifiye kemik dokusunun oluşması, kemik iyileşmesini yumuşak doku iyileşmesinden ayırmaktadır.

İnflamatuvar Faz: Kemiği ilgilendiren cerrahi bir işlemin ardından ilk olarak akut inflamatuvar cevap gözlemlenir [64]. İnflamatuvar faz, kemik iyileşmesinin başlangıç fazı olarak kabul edilir ve kemik iyileşme sürecinin 7-10. günlerini kapsar. Yaralanma ile birlikte meydana gelen kanama sonrası, vasküler yapılarda spontan biçimde vazokonstrüksiyon gelişmektedir [65]. Pıhtılaşma kaskadının gerçekleşmesi sonrasında inflamatuvar faz başlamış olur. İnflamasyon fazının erken döneminde vazodilatasyon, hiperemi, prostoglandin sentezi, histamin salınımı ve kemotaksis gibi olaylar gözlemlenir. İnflamatuvar fazın ileri dönemlerinde ise kollojen ile birlikte fibrin ağ organize olur. Oluşan bu fibrin ağ, fibroblastların ve yeni kapiller ağların yerleşmesi için bir yatak görevi üstlenmektedir.

Fibroblastik Faz (Onarım Fazı): Osteoprogenitör hücrelerin kemotaktik sinyaller ile iyileşme bölgesine giderek, granülasyon dokusunda bulunan kollojene tutundukları fazdır.

Fibroblastik fazda aynı zamanda kondrositlerin osteoblastlara dönüşümü gerçekleşir. Onarım fazında ekstrasellüler matriksin olgunlaşması ve hücre farklılaşması ile gelişen kallus formasyonunun, olgunlaşmamış (immatur veya woven) kemik ile yer değiştirmesi söz konusudur. Osteoblastlara dönüşen hücreler, kemik trabeküllerini oluşturur. Bu sayede en dışta osteojenik hücreler, ortada kıkırdak doku, en içte ise kemik trabekülleri yerini alır.

Remodeling (Yeniden Şekillenme) Fazı: Bu aşamada immatur kemik ve kallus, trabeküler (olgun) kemiğe dönüşür. Kemiklerde yeniden şekillenme fazı (remodeling), yaşam boyunca devam etmektedir [66]. Kemik iyileşme fazları ve bu fazlarda gözlemlenen olaylar, Tablo 7’de yer almaktadır.

Kemik İyileşme Fazı		Gerçekleşen Olay	Gerçekleşme Süresi
İnflamatuvar Faz		Cerrahi veya travma sonrası kanama	İlk 10 dakika
		Koagülasyonun tamamlanması	İlk 48 saat
		Fibrinoliz ve iltihabi mediyatörlerin yara bölgesine migrasyonu	2-4 gün
		Granülasyon dokusunun oluşması	4-7 gün
Fibroblastik Faz (Onarım Fazı)		Kemik yapımının başlaması	4-5 gün ve 1-2 aylar
		Kallus formasyonunun oluşması	
		Kemik trabeküllerinin oluşması	
Yeniden Şekillenme Fazı (Remodeling Fazı)		Kallus formasyonunun olgun kemik ile yer değiştirmesi	
		Mekanik kuvvetlerin etkisi sonucu trabeküllerin şekillenmesi	1-2 ay ve yıllar boyu
		Kemik yapım ve yıkımının olayları	

Tablo 7: Kemik iyileşme fazları ve gerçekleşme süreleri

2.2.4. Kemik İyileşmesini Etkileyen Lokal Faktörler

Kemik iyileşmesini ve aynı zamanda kemik yapım ve yıkım olaylarını etkileyen çok sayıda lokal ve sistemik faktörlerden bahsedilebilir. Fakat öncelikle, kırıklar da dahil olmak üzere, kemik iyileşmesinin gerçekleşmesi için iki koşulun sağlanması zorunludur [59-64]. Bu koşullar :

- 1) Vaskülarizasyon: Kırık veya kemik defektlerinde iyileşmenin gerçekleşmesi için, yeterli besin ve oksijen içeriğine sahip kan desteğinin sağlanması gerekmektedir. İhtiyaç duyulan kanlanma, inflamatuvar faz sonrasında oluşan fibröz doku sayesinde sağlanmaktadır. Yetersiz beslenme ve oksijenizasyonun söz konusu olduğu kemik dokularının iyileşmesinde, kırık dokunun üretilmemekte ve ossifikasyon gerçekleşmemektedir.
- 2) İmmobilizasyon: Kırık veya iyileşme bölgesine etki eden fizyolojik sınırlardaki dikey kuvvetler, osteoblastik aktiviteyi arttırmakta ve kemik iyileşmesini stimüle etmektedir. Bu görüş, fonksiyonel matriks teorisinin de temelini oluşturmaktadır. Ancak kırık hattının yetersiz immobilizasyonu sonucu yara bölgesinde oluşan yüksek miktarda gerilme ve döndürme etkisine sahip kuvvetler, iyileşme dokularının organize olmasını engellemektedir. Bu durum, iyileşmenin gecikmesiyle beraber enfeksiyona da yol açabilmektedir.

Vaskülarizasyon ve immobilizasyon dışında, sistemik faktörler ve hormonal değişiklikler de kemik iyileşme sürecini etkileyebilmektedir.

2.2.5. Kemik İyileşmesini Etkileyen Sistemik Faktörler

Diyabet: Tip 1 diyabette azalan serum ALP ve osteokalsin düzeylerinin, kemik remodelingini de azaltacağı düşünülmüştür [67]. Çalışmalarda ayrıca diyabetik hayvan modellerinde, kan glikoz düzeyinin kontrol altında olmaması nedeniyle, serum IGF-I

düzeylerinin düştüğü, osteoblast formasyonunun bozulduğu ve mineralizasyon süresinin uzaması ile birlikte kırık iyileşmesinin geciktiği bildirilmiştir [68, 69].

Araştırmalara göre, diyabetik hayvanlarda oluşturulan yara iyileşme modellerinde, non-mineralize fibrotik ekstrasellüler matris miktarının artması söz konusudur. Artan fibrotik matrisin de, intramembranöz kemik iyileşmesini olumsuz etkilediği düşünülmektedir [70].

Ayrıca diyabet nedeniyle osteoklast sayısının arttığı ve osteoblast sayısının azaldığı, söz konusu durumun da kırık iyileşmesini geciktirdiği düşünülmüştür [71]. Ayrıca, Tip 2 diyabetli rat modellerine uygulanan dental implantlar da, implant çevresinde kemik iyileşmesinin bozulduğu literatürde rapor edilmiştir [4].

Diyabet ve kemik iyileşmesi ilişkisinin araştırıldığı klinik çalışmalar, travma sonrası kemik iyileşmesinin gecikeceğini, bu nedenle travma sonrası diyabetik hastaların tedavisinde kan glikoz seviyelerinin kontrol altında tutulması gerektiğini bildirmiştir [72]. Ayrıca insülin sayesinde, mineralizasyon süresinin kısaldığı ve kırık iyileşmesinin de hızlandığı bilinmektedir [73].

İmmünsupresyon: İmmün cevap dokunun direkt olarak iyileşmeye verdiği cevap olup yara bölgesini enfeksiyondan koruyan en önemli mekanizmadır [74, 75]. Kandaki lökosit sayısı üzerinden yola çıkılarak, konak savunması hakkında bilgi sahibi olunabilir.

Enfeksiyona yatkınlık düzeyinin belirlenebilmesi için kanda bulunan savunma hücrelerinin sayılarının bilinmesi gerekmektedir. Fizyolojik koşullarda, 1 mm³ kanda ortalama 7000 lökosit bulunmaktadır. Bu sayının 10000/mm³ üzerine çıkması lökositoz, 4000/mm³ altına düşmesi ise lökopeni olarak adlandırılmaktadır. Lökositlerin % 62'lik kısmını myeloid progenitörlerden köken alan polimorf nüveli nötrofiller, %30'luk kısmını ise lenfoid progenitörlerden köken alan lenfositler oluşturmaktadır. Nötrofillerin diğer monositlerle

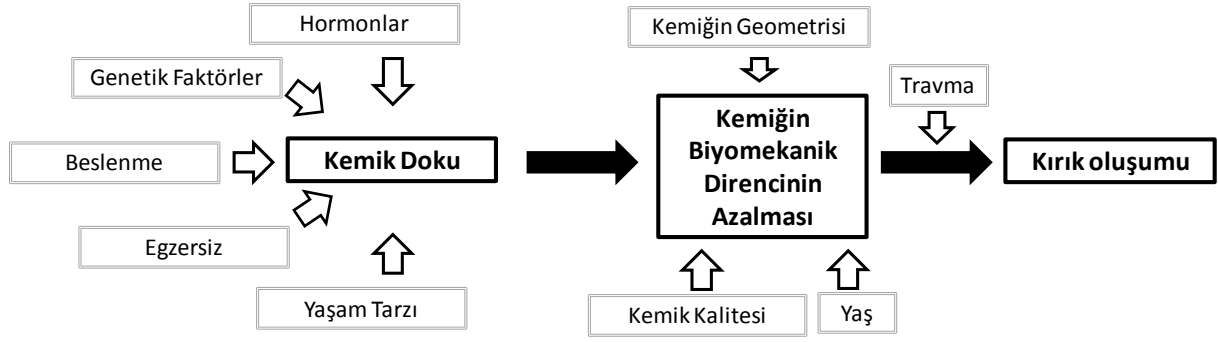
birlikte fagositoz yoluyla, lenfositlerin ise hücrel ve humoral immünite yoluyla inflamatuvar reaksiyonlarda rol oynadığı bilinmektedir. Kemik iliğinin lökosit yapımını durdurması durumunda agranülositoz, lökositlerin kontrolsüz üretilmesi durumunda ise lösemi tablosu oluşmaktadır [76]. İmmün cevabın yeterli düzeyde olmaması, cerrahi işlem sonrası yara iyileşmesinin beklenen biçimde iyileşmemesiyle sonuçlanabilmektedir.

Radyoterapi ve Kemoterapi: Vücuda alınan total radyasyonun epifiz ve metafizlerde polyoostatik veya generalize değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Literatürdeki çalışmalar, iyileşme süresince radyasyona maruz kalan kemiklere rejenerasyon kapasitesinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir [77].

2.3. OSTEOPOROZ

2.3.1. Tanım ve genel kavramlar

Osteoporoz, özellikle ileri yaşlardaki erişkinlerde sık görülen, kemik kırık riskini arttıran ve progresif karakterli sistemik bir iskelet hastalığıdır [6, 8]. Kemik kütlelerinin normalden daha az olduğu durumlar “osteopeni” olarak da ifade edilmektedir. Osteoporotik hastalarda, osteoblastik aktivitenin yavaşlaması, kemik kitlesinin azalması ve osteoid depozisyonunun deprese olması söz konusudur. Önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan osteoporozde, kemiklerin mikromorfolojik olarak da etkilendiği bilinmektedir. Osteoporoz sonucunda sıklıkla kalça kırıkları, vertebra kırıkları ve distal ön kol kırıkları da görülmektedir [7]. Osteoporoz sonucunda karşılaşılan kırık oluşum süreci Şekil 7’de görülmektedir.



Şekil 7: Kırık oluşumu ve risk faktörleri

2.3.2. Osteoporoz etyopatolojisi

Osteoporoz etyopatolojisine bakıldığında, kemik yüzeyinin kemik yapımını indükleyici kuvvetlerden yoksun olması (disfonksiyon) birinci sırada yer almaktadır. Diğer taraftan, bireylerde gözlemlenen beslenme bozukluklarına bağlı olarak da (malnütrisyon) kemik büyümesi ve şekillenmesi için gerekli matriks proteinlerinin sentezi azalmakta ve osteoporoz gerçekleşmektedir. Malnütrisyon sonucunda gelişen C vitamini eksikliğine bağlı olarak da intrasellüler yapıların, osteoblast ve osteoidlerin sentezi bozulabilir. Postmenopozal dönemde görülen östrojen eksikliği, ilerlemiş yaşla beraber protein anabolizmasının artması ve Cushing Sendromu gibi durumlar da osteoporozu neden olabilmektedir [78].

2.3.3. Kemik Mineral yoğunluğunun ölçülmesi ve yorumlanması

Kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesinde Dual enerji x-ray absorpsiyometri (DXA) yöntemi, tüm dünyada altın standart olarak kabul edilmektedir [79]. DXA ile taranan kemikte, birim alana düşen kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kemik mineral içeriği (KMI) g/cm^2 olarak ölçülebilmektedir.

DXA yöntemi ile elde edilen sonuçların ve hastaların osteoporoz riskinin yorumlanmasında, T ve Z skorları kullanılmaktadır. T skoru, hastanın KMY ölçüm değerinin kendi cinsiyetindeki genç erişkinlerin ortalama KMY değerlerinden kaç standart sapma

altında/üzerinde olduğunu belirtmektedir. Z skoru ise hastadan ölçülen değer hastanın kendi cinsiyetindeki ve aynı yaştaki bireylerin ortalama KMY değerlerinden kaç standart sapma altında/üzerinde olduğunu belirtmektedir [80].

DXA ölçümü sonuçlarına göre, Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan osteoporoz / osteoporoz riski sınıflaması Tablo 8’de yer almaktadır.

T-Skoru		Z – Skoru	
≥ -1 SD	Normal hasta	-2 SD ve altındaki değerler	Kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi
$-1 > T \text{ -skoru} < -2.5$	Osteopeni (Düşük kemik kütlesi)		
≤ -2.5 SD	Osteoporoz		
≤ -2.5 SD ; Kırıklarla birlikte	Şiddetli osteoporoz	-2 SD ve üstündeki değerler	Kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden
T-Skooru postmenapozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için		Z-Skoru premenapozal kadın, 50 yaş altı erkek ve çocuklarda osteoporoz tanısı için	

Tablo 8: Osteoporoz tanısında kullanılan T ve Z skorları; SD: Standart Sapma [80]

Kemik mineral yoğunluğunun genetik ve çevresel birçok faktörle ilişkili olduğu rapor edilmiştir [81]. Zamanla DXA ölçümlerinin kemik kırık riskini belirlemede tek başına yeterli olmayacağı görülmüş ve 2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından FRAX® (*Fracture Risk Assessment Tool*) algoritması geliştirilmiştir. Yayınlanan bu algoritma, hastaların beden kitle indeksi, aile bireylerinin geçmişteki kırık öyküsü ve ilaç kullanımı gibi çeşitli risk faktörlerini içermektedir [82].

Osteoporoz; yaşa (juvenil, erişkin), lokalizasyona (genel, bölgesel) , tutulan kemik dokuya (trabeküler, kortikal) , etyolojiye (primer, sekonder) ve histolojik görünümüne (hızlı ve yavaş döngülü) göre sınıflandırılmaktadır. Diğer taraftan Riggs ve Melton, osteoporozu Tip 1 ve Tip 2 olarak tanımlamışlardır. Buna göre Tip 1 osteoporoz 50-75 yaş arasında postmenapozal kadınlarda östrojen eksikliği ile karakterize osteoporozdur. Tip 2 osteoporoz ise 70 yaş üzerinde gözlemlenen ve her iki cinsiyette de görülen osteoporoz olarak tanımlanmıştır [83].

2.3.4. Postmenapozal Osteoporoz

Postmenapozal dönemde gelişen osteoporozun, östrojen eksikliğinden kaynaklandığı bilinmektedir. Östrojen, TNF ve IL-1 gibi sitokinlerin sentezini yavaşlatarak kemik rezorbsiyonunu önlemekte, TGF- β ve IGF-1 sentezini arttırarak da kemik formasyonunu stimüle etmektedir. Bilinen bu özelliklerinden dolayı, östrojen azlığına bağlı olarak kemik rezorbsiyonlarının arttığı düşünülmüştür [84].

Postmenapozal kadınlarda osteoporoz tanısı KMY ölçümü sonucunda elde edilen T-skoruna göre konulur. Buna göre T skoru -2.5 SD' den küçük olan kadınlarda osteoporoz, T skoru -1 ve -2.5 SD arasında olan kadınlarda ise osteopeni tanısı konulur. Ayrıca, ileri yaş, geçirilmiş kırık öyküsü, ebeveynde kalça kırığı hikayesi, glukokortikoid tedavisi alma gibi durumlar, postmenopozal osteoporoz için risk faktörleri arasında yer almaktadır [6].

2.4. Proton Pompa İnhibitörleri

Proton pompa inhibitörleri (PPI), başta gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olmak üzere birçok gastrointestinal sistem hastalığının tedavisinde ve önlenmesinde, tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ilaçlardır [85]. PPI'ların tarihsel gelişimi, ilk olarak 1972 yılında,

mide parietal hücrelerinde bulunan histamin-2 reseptörlerine (H₂ reseptörleri) karşı antagonist geliştirilmesi ile başlamıştır. Böylelikle, GİS mukozasının asit sekresyonuna bağlı gelişen hastalıkların tedavisinde önemli bir adım atılmıştır [86]. Zamanla geliştirilen bu ilaçlar, günümüze kadar pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol ve dekslansoprazol gibi çeşitli preparatlar halinde piyasaya sürülmüştür. PPI'lar hem Türkiye'de, hem de dünyada, en sık reçete edilen ilaçlar arasında yer almaktadır [87].

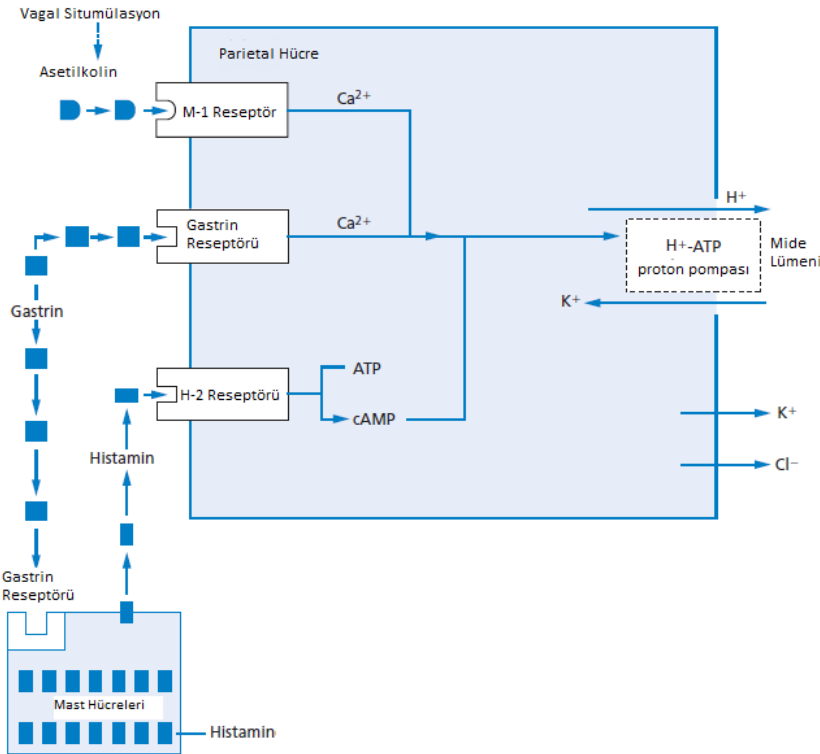
2.4.1. Mide asitinin sekresyonu

Gastrik asit (mide asiti); gerek midenin dinlenmesi, gerekse de beslenme esnasında, mide parietal hücrelerinin yüzeyinde yer alan, asetilkolin, gastrin ve histaminlerin, kendilerine ait reseptörlere bağlanmasıyla salınmaktadır (Şekil 7). Gastrik asit salgısının kontrolü, üç farklı mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bu mekanizmalar, Tablo 9'de verilmiştir.

Gastrik Asit Salgısının Düzenlenmesi			
Nöral Kontrol	Mukozal Pleksus	Salgı	fonksiyonlarının düzenlenmesi
	Myenterik pleksus	GİS	motilitesinin düzenlenmesi
Hormonal Kontrol	Gastrin	Asit salgısının uyarılması (En güçlü uyarıcı)	
	Sekretin/Somatostatin/Nörotensin	Asit salgısının azaltılması	
Parakrin Kontrol	Histamin , Asetilkolin	Asit Salgısının arttırılması	
	Somatostatin	Asit salgısının azaltılması	

Tablo 9: Gastrik asit salgısının düzenlenmesi

Görüldüğü üzere gastrik asit salınımı; asetilkolin, gastrin ve histamin ile stimüle dilmektedir. Diğer taraftan, PGE2 ve somatostatin; mide asiti salınımı üzerinde inhibitör etki oluşturmaktadır (Şekil 8).



Şekil 8: Hidroklorik asit (HCl) sekresyonunun mekanizması ATP: Adenozin Trifosfat, cAMP: Adenozin Mono Fosfat, M-1 Reseptör: Muskarinik Reseptör

2.4.2. GİS Mukozasının korunması

Mide lümeninde gerçekleşen asit salınımının olumsuz etkilerinden mide mukozasının korunması da oldukça önemlidir. Mukus tabakası, bikarbonat iyonları (HCO_3^-) mukozal kan akımı, mukozanın rejenerasyon kabiliyeti ve prostoglandinler (PGE_2) sayesinde GİS mukozasını korumaktadır. Diğer taraftan mide asit salgısının arttığı durumlarda *negatif feed back* mekanizması ile gastrin sekresyonu inhibe edilmekte ve mide pH'sı dengelenmektedir [88, 89].

2.4.3. Proton Pompa İnhibitörlerinin Farmakolojisi

PPI'ların tamamının etki mekanizması birbirlerine benzemektedir. PPI'lar mide parietal hücreleri üzerinde salgılanan ve hidroklorik asit oluşumuna aracılık eden H^+/K^+ - ATPaz (Hidrojen/Potasyon - adenozin trifosfataz=proton pompası) enzim sisteminin blokajı ile gastrik asit salınımını irreversible olarak inhibe etmektedir [90].

Çalışmalarda, uzun süreli PPI kullanımına ait çeşitli riskler bildirilmiştir. Bu risklerin genellikle absorpsiyon bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmüştür. Uzun süreli PPI kullanımında; B12, riboflavin, folik asit absorpsiyonunun azaldığı ve Ca^{++} absorpsiyonunun bozulduğu görülmüştür. Aynı zamanda gastrik parietal hücreler, östrojen sekresyonunda önemli rol oynamaktadır. Uzun süreli PPI kullanımları sonucunda gerçekleşen gastrik atrofiler, gastrik östrojen sekresyonunun da azalmasına neden olabilmektedir.

PPI'ların kullanımı ile ilgili bilinmesi gereken bir diğer konu da bu ilaçların biyoyararlanım mekanizmasıdır. Açlık esnasında midede bulunan proton pompalarının sadece %5'i aktif haldedir. Beslenmenin hemen ardından ise bu oranın %70'lere ulaştığı görülmüştür. Dolayısıyla PPI grubu ilaçların yemekten bir süre önce alınması önerilmektedir [91].

2.4.4. PPI Kullanım Endikasyonları

Tıbbın birçok alanında ve diş hekimliğinde de analjezi amacıyla sıklıkla Non-steroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlar kullanılmaktadır. NSAI ilaçlar, GIS mukozasında PgE_2 sentezinin inhibisyonuna bağlı olarak GIS mukozasında irritasyona neden olabilmektedir. Gerçekleşen bu irritasyon sonucunda GIS mukozasında ülserasyonlar görülebilmektedir [90]. Söz konusu ülserasyonların önlenmesi amacıyla da PPI'lar sıklıkla NSAI ilaçlarla birlikte reçete edilmektedir [92].

PPI klinik kullanım endikasyonları aşağıda belirtildiği gibidir [93-95]:

- Benign doedonal ve gastrik ülserasyonlar
- NSAİ ilaçlar ile ilişkili peptik ülser ve gastro-doedonal ülserasyonlar
- H. pylori tedavisinde kullanılan antibiyotikler ile kombinasyon
- Zollinger–Ellison Sendromu
- Genel anestezi işlemlerinde gastrik asit sekresyonunun azaltılması
- Gastroözofagal Reflü Hastalığı
- Eroziv özofajit tedavisi

PPI'lar, karaciğerde sitokrom P450 (CYP) enzimleri tarafından metabolize edilir. Özellikle de CYP2C19 enzimi, bu ilaçların önemli bir bölümünün metabolize edilmesinde rol oynar. PPI'ların gösterdikleri tedavi etkinlikleri ve farmakokinetik/farmakodinamik özellikleri, CYP2C19 genotipindeki bireysel varyasyonlara bağlı olarak değişebilmektedir [96].

2.4.5. PPI kullanımı ve kemik metabolizması

PPI kullanımının, osteoklastlarda bulunan H⁺/K⁺-ATPaz inhibisyonu yaptığı ve kemik rezorpsiyonunu azalttığı bilinmektedir [97]. Özellikle yaşlı bireylerde, kalsiyum emiliminin azalmasına bağlı olarak da kemik yoğunluğunu azaltarak kırık risklerini arttırdığı rapor edilmiştir[98] Literatürde ayrıca bu ilaçların, uzun dönem kullanımla birlikte kemik döngüsünü (*turnover*) azaltarak zararlı etki ortaya çıkartabileceği ve bazen de kırık iyileşmesini geciktirebileceği bildirilmiştir [9, 99].

2.5. LAZER

2.5.1. Tarihçe

Lazer, 'Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation' ifadesinde yer alan kelimelerin baş harflerinden oluşan bir kısaltmadır. Lazerin tarihçesi, Einstein tarafından öne sürülen fotoelektrik teoriye dayanmaktadır. Diş hekimliğinde ilk defa, 1960'lı yıllarda kullanılmaya başlanan lazerin, her geçen yıl popülaritesini arttırarak tıbbın birçok alanında kullanıldığı görülmektedir [100].

Lazer, diş hekimliğinde ilk defa 1964 yılında diş sert dokularında kullanılmıştır. 1985 ve sonrasında Nd: YAG lazerin çürük temizlenmesinde ve ayrıca yumuşak doku cerrahisinde kullanıldığı görülmüştür. 1997 yılından itibaren de sert doku lazerleri, diş hekimliğine kullanılmaya başlanmıştır [101].

Diş hekimliğinde lazerin birçok farklı alanda kullanım endikasyonu bulunmaktadır. Diş sert doku ile ilgili işlemler (çürük temizlenmesi, kavite preperasyonu vb.), periodontal işlemler (kök yüzeyi düzleştirilmesi, gingivitis, periodontitis, periimplantitis tedavisi vb.), ağız hastalıkları (oral mukozal lezyonların tedavisi), endodontik tedaviler (kök kanallarının sterilizasyonu vb.) bu endikasyonlardan bazılarıdır. Tüm bunların yanında lazer, ağız cerrahisini ilgilendiren pek çok işlemde de kullanılmaktadır [102, 103].

2.5.2. Diş hekimliğinde kullanılan lazerler

Argon lazerler : Argon lazerler, 488 nm ve 514 nm dalga boylarında üretilmiştir. Literatürde bu lazerlerin, kompozit rezinlerin uygulanmaları esnasında, mine ve dentin bonding işlemlerinde kullanıldığı bildirilmiştir [104].

Karbondioksit (CO₂) Lazerler: 10600 nm dalga boyuna sahip bu lazerlerin atımlı (pulsatif) ve devamlı modları bulunmaktadır. Bu lazerler, yumuşak dokuları ilgilendiren cerrahi işlemlerde tercih edilmektedir. CO₂ lazerler, ağız kanserleri de dahil olmak üzere

birçok oral mukozal lezyonun eksizyonunda veya vaporizasyonunda kullanılmaktadır [105]. Doku üzerinde hemostatik ve bakterisidal etki oluşturmaları ve cerrahi sonrası az miktarda skar bırakmaları, bu lazerleri oral cerrahide tercih edilebilir hale getirmiştir. CO₂ lazerler, 0.5 mm derinliğe kadar penetre olabilmekte ve 100-300 mikron kalınlıktaki tabakalarda koagülasyon yapabilmektedir [106].

Diyot lazerler: Cerrahi kullanımlarda 800 ve 1064 nm arasında değişen dalga boylarına sahip diyot lazerler, Aliminyum (Al) ve Galyum Arsenik (GaAs) içeren sert ve yarı iletken lazerlerdir. Diyot lazerler, başta hemoglobin olmak üzere dokularda yer alan pigmentler tarafından yüksek düzeyde absorbe edilebilmektedir. Bu nedenle diyot lazerler, daha çok yumuşak doku cerrahisinde kullanılmaktadır. Bu lazerlerin yumuşak dokuda başlıca insizyon, eksizyon, koagülasyon, periodontal ceplerin debridmanı ve enfeksiyon kontrolü gibi kullanım alanları bulunmaktadır [107].

500 mW ve altında enerji düzeyinde çalışan diyot lazerlerin en önemli kullanım alanı, düşük düzeyli lazer tedavisidir (DDLTL). DDLTL sayesinde cerrahi sonrası, biyomodülasyon, yara iyileşmesi ve ağrının azaltılması sağlanmaktadır [108].

Er:YAG Lazerler (Erbium-doped:Yttrium, Aluminum ve Garnet): 2940 nm dalga boyunda olan Er: YAG lazerler suda çok iyi absorbe olan lazerdir. Bu lazerler, hem yumuşak doku, hem de kemik cerrahisinde kullanılmaktadır. Er: YAG lazerin enerjisi, su bazlı organik moleküller tarafından absorbe edilmekte ve ardından fototermal buharlaşma gerçekleşmektedir. Gerçekleşen buharlaşmanın etkisiyle sert dokuda mikroeksplozyon olarak isimlendirilen patlayıcı genişlemeler meydana gelmektedir. Bu genişlemelerin sonucunda ise sert dokuda, termomekanik veya fotomekanik ablasyon gerçekleşmektedir [109]. Aynı zamanda erbium lazerler grubunda yer alan Er,Cr: YSGG (Erbium, Chromium-

doped:Yttrium, Scandium, Gallium ve Garnet) lazerler de 2780 nm dalga boyunda sert dokularda kullanılabilir [110].

Nd:YAG Lazerler (Neodymium-doped: Yttrium-Aluminum ve Garnet): Genellikle 1064 nm dalga boyunda kullanılan Nd: YAG lazerler, yumuşak doku cerrahisinde kullanılabilir. Bu lazerler de tıpkı diyod lazerler gibi hemoglobin içeren pigment dokularda çok iyi absorbe olabilmektedir. Aynı zamanda restoratif diş hekimliğinde yapılan diş beyazlatma işlemlerinde de bu lazerler kullanılmaktadır [111].

2.5.3. Biyostimülasyon ve Düşük Düzey Lazer Tedavisi (DDLTL)

Düşük düzey lazer tedavisi; 630 – 980 nm dalga boyundaki lazerlerin, 50-500 mW enerji düzeyinde, pulsatif veya devamlı moda çalıştırılmasıyla yapılan tedavidir. Bu yöntemde öncelikli olarak, uygulanan bölgede biyostimülasyon sağlanması amaçlanmaktadır. Bunun için genellikle Ga AlAs ve HeNe bileşiklerini içeren diyod lazerler kullanılmaktadır.

DDLTL mekanizması, lazer ışınlarının hücrelerde gerçekleşen oksidasyon ve redüksiyon olaylarını (redoks tepkimelerini) azaltması yoluyla doğal biyolojik iyileşmeyi stimüle etme esasına dayanmaktadır. Düşük redoks düzeyinde asidik halde bulunan hücre, lazer irradyasyonundan sonra alkali hale gelmektedir. Sağlıklı hücreler, normal şartlarda redoks düzeylerini değiştirmemekle beraber, lazer enerjisine güçlü bir yanıt vermektedir. Bu yanıt genellikle mitokondrilerde, hücrenin enerji kaynağı olan Adenozin Trifosfat (ATP) düzeyinin artırılması şeklinde olmaktadır [112].

Cerrahi sonrası sağlıklı bir yara iyileşmesinin sağlanabilmesi için, yara bölgesinde mikroorganizma inokülasyonunun azaltılması ve dolayısıyla da enfeksiyon oluşumunun önlenmesi gerekmektedir. Bu durum, gerek periodontal tedaviler, gerek kök kanal tedavileri gerekse de kemik dokusunu ilgilendiren oral cerrahi işlemler için de geçerlidir [113].

Lazerlerin kullanıldığı cerrahi işlemlerde dokulara verilen yüksek yoğunluklu lazer irradyasyonu, mikroorganizmalarda protein denatürasyonuna neden olarak cerrahi alanda dekontaminasyon sağlamaktadır. DDLT’de ise, dokularda sıcaklık artışı gerçekleşmemektedir. Dolayısıyla, yüksek yoğunluklu lazerler ile elde edilen yara dekontaminasyonunun, DDLT ile gerçekleştirilmesi mümkün değildir. Ancak, DDLT ile oluşan fotosensitizasyon sayesinde, fotodinamik antimikrobiyal kemoterapinin gerçekleştiği düşünülmektedir [114].



3. MATERYAL VE METOD

Yapılan bu deneysel çalışmanın etik kurulu izini, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Araştırma Laboratuvarı yerel etik kurulu tarafından verilmiştir. (Tarih:29.01.2015 Sayı: 2015/29)

3.1. Çalışma Dizayını

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Araştırma Laboratuvarında yapılan bu hayvan çalışmasında, sekiz haftalık 45 adet Norveç kökenli Wistar tipi dişi sıçan kullanılmıştır. Tüm denekler, her biri dokuz hayvandan oluşan beş gruba ayrılmıştır. Hayvanların tamamı çalışma boyunca standart içeriğe sahip hazır pelet yem (M.B.D. Yem Ticareti, Kocaeli, Türkiye) ve musluk suyu ile beslenmiştir. Çalışma süresinde hayvanların yem ve su ihtiyaçlarında herhangi bir kısıtlama yapılmamıştır. Laboratuvar koşulları 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda oluşacak şekilde dizayn edilmiştir.

Çalışma boyunca hayvanlar, 5'erli gruplar halinde çelik kapaklı sert plastik kafeslerde barındırılmıştır. Ameliyat sonrası iki günlük post-operatif dönemde ise, her bir hayvan ayrı kafeste tutulmuş, daha sonra gruplar kendi içinde birleştirilmiştir (Resim 2).



Resim 2: Çalışma süresince hayvanların barındırıldığı çelik kafesler

Çalışma grupları ve her bir gruba uygulanan işlemler Tablo 10' da özetlenmiştir.

Grup Adı	Uygulama
A	Kontrol grubu
B	Overektomi grubu
C	Overektomi + PPI grubu
D	Overektomi + DDLT grubu
E	Overektomi +PPI+DDLT grubu

PPI: Proton pompa inhibitörü DDLT: Düşük Düzeyli Lazer Tedavisi

Tablo 10: Araştırmada yer alan kontrol (A) ve çalışma grupları (B,C,D,E)

Araştırmamız toplam on haftada tamamlanmıştır. Araştırma periyodunda cerrahi olarak yapılan işlemler, bu işlemlerin zamanlaması ve verilen ilaçlar Tablo 11' de özetlenmiştir.

SÜRE	1.GÜN	1.H	2. H	3. H	4. H	5. H	6. H	7. H	8-9. H	10. H
GURUP	UYGULAMALAR									
A	-	-	-	-			KD			
B	-	-	-	OVX	-	-	KD			
C	PPI	PPI	PPI	OVX+ PPI	PPI	PPI	KD+PPI	PPI	PPI	
D	-	-	-	OVX	-	-	KD+DDLT	DDLT	DDLT	
E	PPI	PPI	PPI	OVX+PPI	PPI	PPI	KD+PPI+DDLT	PPI+DDLT	PPI+DDLT	
ÇALIŞMA PERİYOTLARI	PPI kullanım periyodu (C ve E) 1-9. Haftalar									
	Osteoporoz oluşum periyodu (B,C,D ve E) 3-5. Haftalar									
	DDLT uygulama periyodu (D ve E) 6-8. Haftalar									
	KD sonrası iyileşme periyodu (A,B,C,D ve E) 6-8. Haftalar									
H: Hafta , PPI: Proton Pompa İnhibitörü, OVX: Overektomi, KD: Kalvaryal Defekt										

Tablo 11: Çalışma boyunca uygulanan işlemlerin özet tablosu. OVX:Overektomi ; DDLT: Düşük Düzey Lazer Tedavisi; PPI: Proton Pompa İnhibitörü

Çalışmanın başlangıcından sonlandırılmasına kadar geçen sürede (1. Gün - 9. Hafta) C ve E gruplarına intraperitonel (i.p.) yolla 6 mg/kg dozda Pantoprazol (Pantpas® 40mg Flakon; Bayer Türk Kimya San. Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) verilmiştir.

Çalışmanın 3. haftasında, B,C,D ve E gruplarına bilateral total ovariectomi yapılmıştır.

Çalışmanın 6. haftasında, grupların tamamında (A,B,C,D ve E) kalvaryumda 5 mm çapında kemik defekti oluşturulmuştur.

Kemik defekti oluşturulması aşamasından çalışmanın sonlandırılmasına kadar geçen sürede (6-8. Hafta) D ve E gruplarına, cerrahi sonrası 1. 3. 5. 7. 10. ve 15. günlerde DDLT uygulanmıştır.

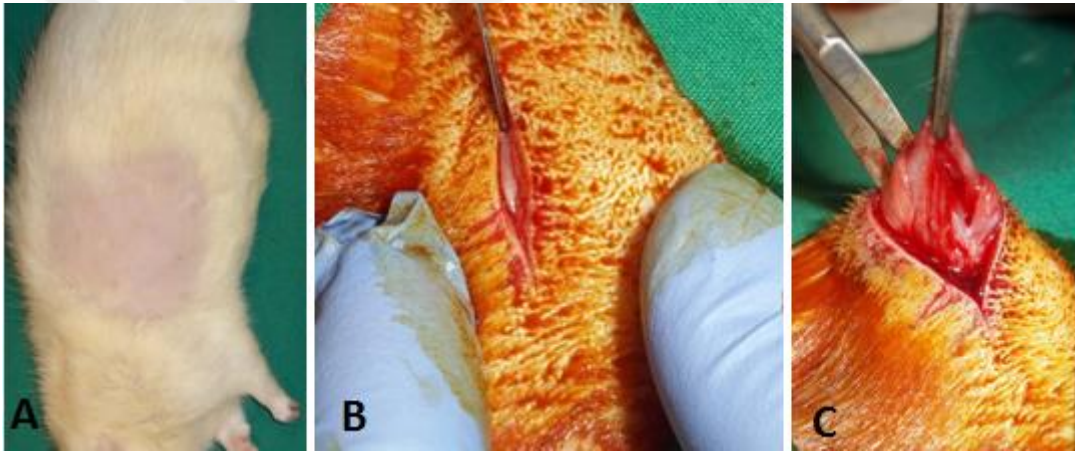
3.2. Ovariectomi Tekniği

Ovariectomi tekniğinin uygulanmasında, literatürde yer alan benzer çalışmalar göz önünde bulundurulmuştur [147, 155]. Ovariectomi planlanan B,C,D ve E gruplarının ameliyatları çalışmanın ikinci haftasında (n=36) genel anestezi altında yapılmıştır. Genel anestezi amacıyla ve postoperatif dönemde kullanılan ilaçlar Tablo 12’de özetlenmiştir.

No.	İlaç	Üretici Firma	Kullanım Amacı	Kullanım Dozu (Her bir hayvan için)	Veriliş Yolu	Uygulama Zamanı	Etki Süresi
1	Ksilazin HCl (Alfazyne)	Alfasan International B.V. Woerden, Hollanda	Sedasyon, analjezi ve miyorelaksan etki	5 mg /kg	i.p.	Ameliyat öncesi	1 saat
2	Ketamin HCl (Ketasol)	Richter Pharma AG, Wels, Avusturya	Genel anestezi	35 mg/kg	i.p.	Ameliyat öncesi	45 dk
3	Meloksikam (Anaflex)	Hektaş Tic. T.A.Ş. Gebze-Kocaeli	Post-operatif analjezi	4 mg/kg	Subkütan	Ameliyat sonrası 2 gün	5 saat

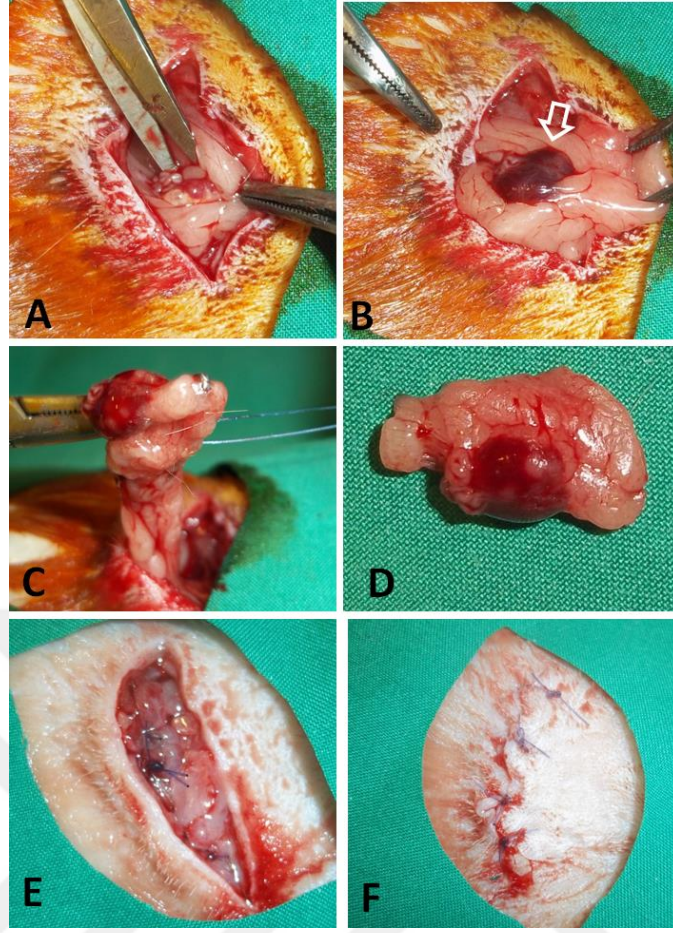
Tablo 12: Deney hayvanlarının uyutulmasında ve post-operatif dönemde kullanılan ilaçlar [115, 116]

Overektomi işlemi, genel anestezi altında yapılmıştır. Anestezinin sağlanmasının ardından her bir hayvanda, batın laterali tıraşlanmış ve %10'luk Povidon İyodin çözeltisi (Baticonol, Aktaş Sağlık Ürünleri, İstanbul, Türkiye) ile dezenfeksiyon sağlanmıştır. Steril koşullarda batın lateral yüzünden, 2 cm'lik vertikal insizyon yapılarak abdominal kaviteye ulaşılmıştır (Resim 3A). Künt diseksiyon yapılarak cilt altı dokular ayrılmış ve ardından periton açılmıştır (Resim 3B ve 3C). Omentumun ekarte edilmesinin ardından da ovaryuma ulaşılmıştır (Resim 4A ve 4B).



Resim 3: Overektomi ameliyatı, A: Batın lateralinin tıraşlanması, B:İnsizyon, C:Peritonun diseke edilmesi ve omentumun ekartasyonu

Proksimal ve distal taraflarda bulunan overler, bilateral olarak ayrı ayrı, rezorbe olabilen bir dikiş materyali ile (4-0 Ethicon) ligatüre edilmiştir (Resim 4C ve 4D). Ligatüre edilen overler, künt uçlu bir makas ile eksize edilmiş ve serum fizyolojik ile irrigasyon yapılmıştır. Overektomi işleminin ardından periton duvarı ve cilt Polidiaksanon içerikli suture ile (4-0 Ethicon) ayrı ayrı kapatılmıştır (Resim 4E ve 4F). Post-operatif olarak ameliyattan hemen sonra ve ameliyatı takip eden iki günde, tüm hayvanlara birer doz i.p. 0.1 mg analjezik verilmiştir (Tablo 12).



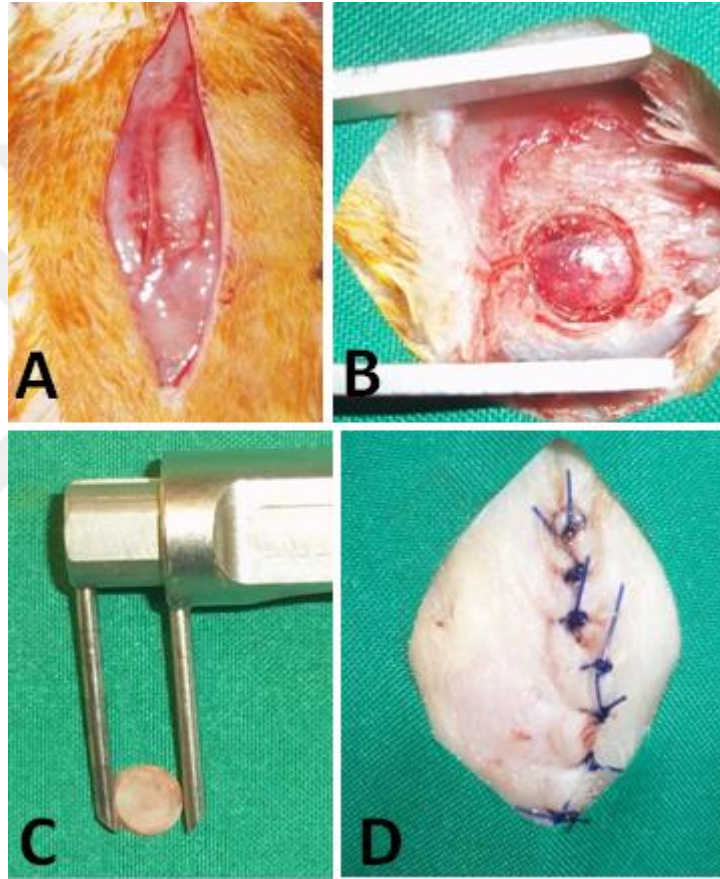
Resim 4: Overektomi işlemi A: Overlere ulaşılması, B: Tek taraflı over (beyaz ok), C: Overlerin ligatüre edilmesi, D: Eksize edilen over, E: Peritonun kapatılması, F: Cilt kapatılması

Çift taraflı total overektomi işleminin ardından iki hafta süreyle deneklerin iyileşmesi beklenmiştir. Ayrıca bu dönemde, sıçanların östrus siklusunun baskılanması sonucu osteoporotik hayvan modellerinin oluşması sağlanmıştır.

3.3. Kalvaryal Defekt Oluşturulması

Overektomi yapılan gruplarda, iki haftalık iyileşme ve osteoporotik model oluşumu periyodunun ardından, tüm gruplarda kalvaryal defekt oluşturulmuştur [117]. Kritik büyüklükteki (5 mm) kalvaryal kemik defektleri genel anestezi altında yapılmıştır. Genel

anestezi için Tablo 12’de verilen 1 ve 2 no.lu ilaçlar, tabloda belirtilen dozlarda kullanılmıştır. Hayvanların uyutulmalarının ardından, kalvaryum orta hattı uzunlamasına bir deri insizyonu yapılarak frontal ve parietal kemikler açığa çıkartılmıştır. Her bir hayvana, 5 mm çaplı trephan frez ile, 800 rpm hız ve 30N/cm² tork kuvvetinde çalışan döner enstrüman kullanılarak, sagittal suturayı içermeyen tek taraflı 5 mm çapında birer adet kemik defekti açılmıştır (Resim 5 A,B,C ve D) .



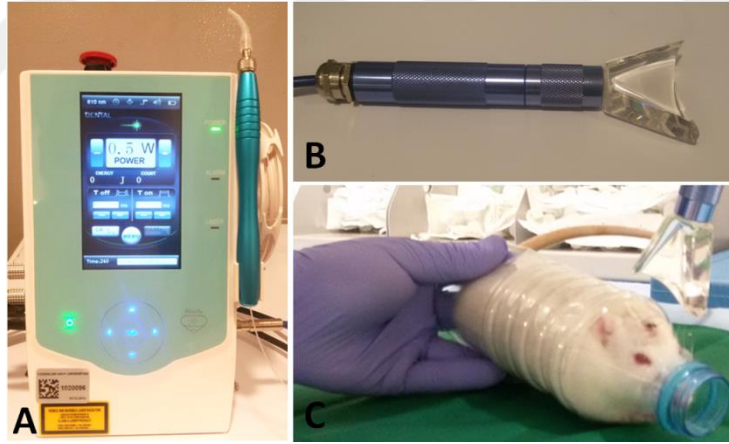
Resim 5: Kritik büyüklükte kalvaryal defekt oluşturulması; A: Kalvaryum orta hat sagittal düzlemde oluşturulan insizyon hattı, B: Oluşturulan kemik defekti, C: Çıkartılan kemik parçası, D: Ameliyat bölgesinin kapatılması

Kemik defektinin oluşturulması esnasında, dura mater başta olmak üzere serebral dokuların zarar görmemesine azami ölçüde dikkat edilmiştir. Osteotomi boyunca, serum fizyolojik ile irrigasyon yapılmıştır. Kemik doku çıkartıldıktan sonra kanama kontrolü sağlanmış ve pıhtı oluşumunun ardından cilt rezorbe olabilen bir suture materyali ile (4-0

Ethicon, Kent Medikal Tıbbi Malz. , Ankara, Türkiye) kapatılmıştır. Ameliyat sonrasında tüm hayvanlara, Tablo 12’de yer alan protokole göre analjezik verilmiştir.

3.4. DDLT Uygulaması

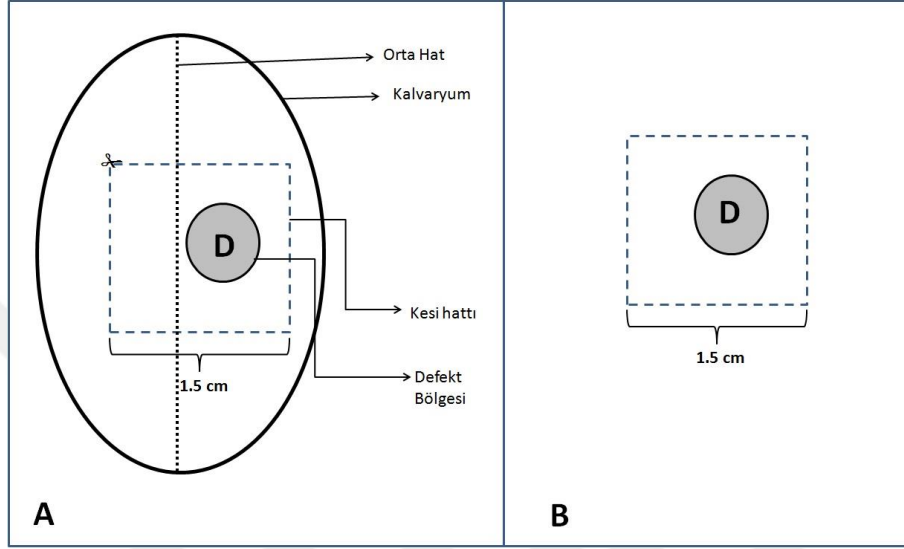
Düşük düzeyli lazer tedavisi (DDLT) için, 810 nm dalga boyunda, 0,5W çıkış gücünde GaAlAs diyot lazer (Cheese Dental Diyot Lazer Sistemi, İdealent Sağlık Ürünleri San. Tic. A.Ş. , İstanbul, Türkiye) kullanılmıştır. DDLT, çalışmada yer alan D ve E gruplarındaki hayvanlar, kalvaryal defektin oluşturulduğu ameliyat gününden itibaren 14. güne kadar, 1.3.5.7.10. ve 14. günlerde uygulanmıştır. DDLT uygulamasında, kafa derisi üzerinden ameliyat bölgesine 90 sn boyunca ışın verilmiştir. Böylelikle her seansta, 1 cm² olan ameliyat bölgesinin 45 J/cm² dozda enerji alması sağlanmıştır (Resim 6 A, B ve C) [118].



Resim 6: Düşük Düzey Lazer Tedavisi (DDLT) uygulaması A: Diyot lazer B: Biyositümülasyon probu C: DDLT uygulanması

Dokuzuncu haftanın sonunda, tüm hayvanlar tekrar rutin anestezi yöntemi ile uyutulmuş ve kalvaryal defektlerin radyografik incelenmesi amacıyla hayvanlardan Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT) görüntüleri elde edilmiştir. Görüntüleme işleminin ardından tüm hayvanlara servikal dislokasyon ile ötenazi uygulanmıştır. Sakrifiye edilen

hayvanların kalvaryumu, orta hatta paralel bir insizyonla genişçe açılmış ve kemik defektinin oluşturulduğu bölge açığa çıkartılmıştır. Kalvaryum çevresindeki dokular iyice diseke edilmiş ve ardından yüksek hızla çalışan enstrüman ve karbon separe kullanılarak, defekt bölgesini içine alan 1.5 X 1.5 cm boyutlarında kemik biyopsileri alınmıştır (Şekil 9).



Şekil 9: Sakrifikasyon sonrası alınan biyopsinin şematik gösterimi (A ve B) D:Defekt bölgesi

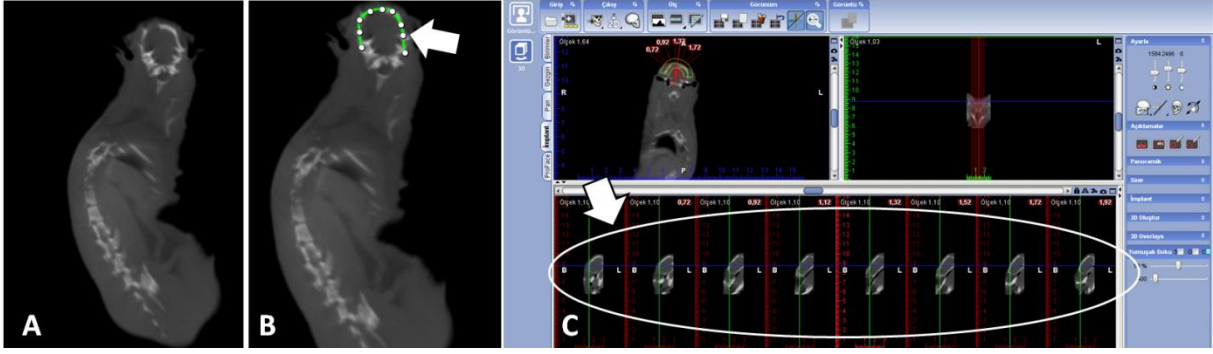
3.5. Histomorfometrik Analiz

Elde edilen kemik örnekleri, %10'luk nötral formalin (Merck Formaldehit, Molar Kimya Paz. Tic., Gaziantep, Türkiye) çözeltisinde fiske edilerek Bezmialem Vakıf Üniversitesi Histoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına histomorfometrik incelenme yapılmak üzere gönderilmiştir. Fikse edilen örnekler, 3 gün süreyle oda sıcaklığında Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) esaslı bir solüsyonda (Osteomoll[®], Merck KGaA, Darmstadt, Germany) bekletilerek dekalsifiye edilmiştir [119]. Dekalsifikasyon işleminin ardından örnekler, alkol ve saf etanol çözeltilerinden kademeli olarak geçirilmiştir. Daha sonra parafin bloklara gömülen bloklardan mikrotom ile 5 µm kalınlıkta çapraz kesitler alınmış ve hemotoksilen-eosin ile boyanmıştır. Tüm örnekler ışık mikroskobu altında (Leica DFC280, Leica Microsystems Inc., Buffalo Grove, United States) incelenmiş ve yeni kemik

formasyonunun gözlendiği alanlar, Leica Q Win Plus V3 imaj analiz programı (Leica Microsystems Inc., Buffalo Grove, United States) ile hesaplanmıştır. Alınan kesitlerdeki yeni oluşmuş kemik alanlarının ölçümlerinin ortalaması mikrometrekare (μm^2) cinsinden tespit edilmiştir. Histolojik incelemeyi yapan araştırmacıya, sadece grup isimleri bildirilmiş, gruplara yapılan uygulamalar hakkında bilgi verilmemiştir. Bu sayede, objektif bir değerlendirme yapılması amaçlanmıştır.

3.6. Radyografik Değerlendirme

Ameliyat bölgelerindeki kemik iyileşmesinin gözlemlenebilmesi için, 3-D Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KİBT) kullanılmıştır. Radyografların elde edilmesinde, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalında bulunan üç boyutlu görüntüleme sistemi (Planmeca ProMax® 3D Plus, Planmeca, Helsinki, Fillandiya) kullanılmıştır. Anestezi altındaki hayvanlar, ısırma çubuğunun yerleştirildiği bölgeye takılan 15 X 15 cm' lik bir platform üzerinde, postero-anterior yönde pozisyonlandırılmıştır. Bütün çekimler, 90 kV potansiyel fark ve 14 mA akım ile yaklaşık 18.3 s ışın verilerek gerçekleştirilmiştir. Elde edilen görüntüler, tomografi cihazının bağlı bulunduğu bilgisayar üzerinde yer alan Planmeca Romexis® Software Viewer programı ile değerlendirilmiştir. Görüntülerin incelenmesinde, program üzerinde, çapraz en kesit (*cross-section*) elde etmeye yarayan implant planlama ara yüzü kullanılmıştır. Aksiyel (Z) kesit üzerinde panoramik eğri çizilmiş ve her birinin kalınlığı 0.6 mm olan çapraz kesitler elde edilmiştir (Resim 7 A,B ve C).

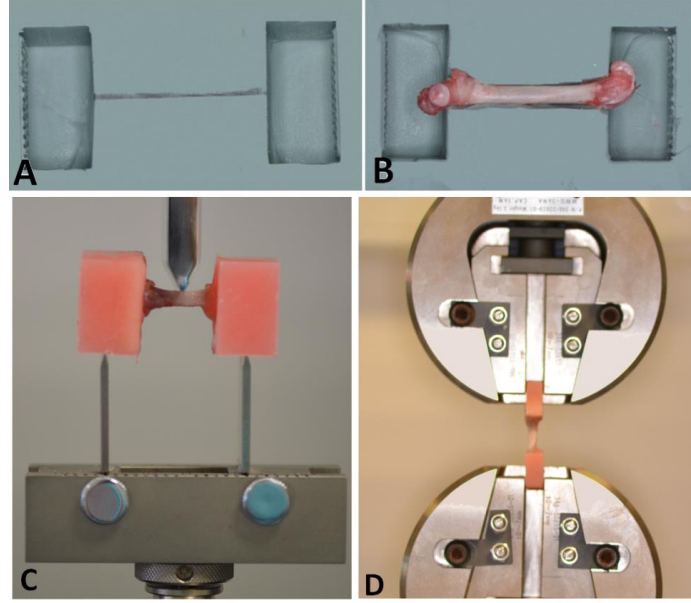


Resim 7: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT) görüntülerinin ve çapraz kesitlerin elde edilmesi

3.7. Femurların Biyomekanik Testlere Hazırlanması

Çalışmamızda sadece, A (kontrol), B (overektomi) ve C (overektomi ve PPI) gruplarında yer alan hayvanlardan elde edilen femurlar için biyomekanik testler yapılmıştır. Femurların hazırlanması ve yapılan tüm testlerde, Leppanen ve ark [120]. tarafından rapor edilen validasyon protokolünün yanı sıra, literatürde yer alan benzer çalışmalar dikkate alınmıştır [121, 122]. D ve E grupları, B ve C gruplarından, kemiklerin biyomekanik özellikleri açısından B ve C gruplarından farklı bir özellik içermedikleri için çalışmanın bu bölümüne dahil edilmemişlerdir.

Biyomekanik testler için öncelikle, sakfirikasyon sonrasında çıkartılan femurların çevresindeki yumuşak dokular tamamen uzaklaştırılmıştır. Bu işlemin ardından kemikler, biyomekanik testlerin yapılma zamanına kadar, izotonik solüsyon içerisinde -80 C^0 sıcaklıkta ışık almayacak şekilde dondurularak muhafaza edilmiştir. Biyomekanik test öncesinde femurlar, iki saat oda sıcaklığında bekletilerek çözünmeleri sağlanmıştır. Biyomekanik test öncesi femurlar, silikon esaslı bir ölçü maddesi (Zhermack Zetaplus C Slikon Ölçü, Güney Diş Deposu Tic. Ve San. A.Ş., İstanbul, Türkiye) ile hazırlanan kalıba yerleştirilmiştir (Resim 8 A ve B).



Resim 8A : Silikon ölçü kalıbının şekillendirilmesi 2X2X1 cm boyutlarında şekillendirilmesi ve orta hattın işaretlenmesi, B: Femurların yerleştirilmesi , C: Üç nokta germe testi , D : Çekme testi

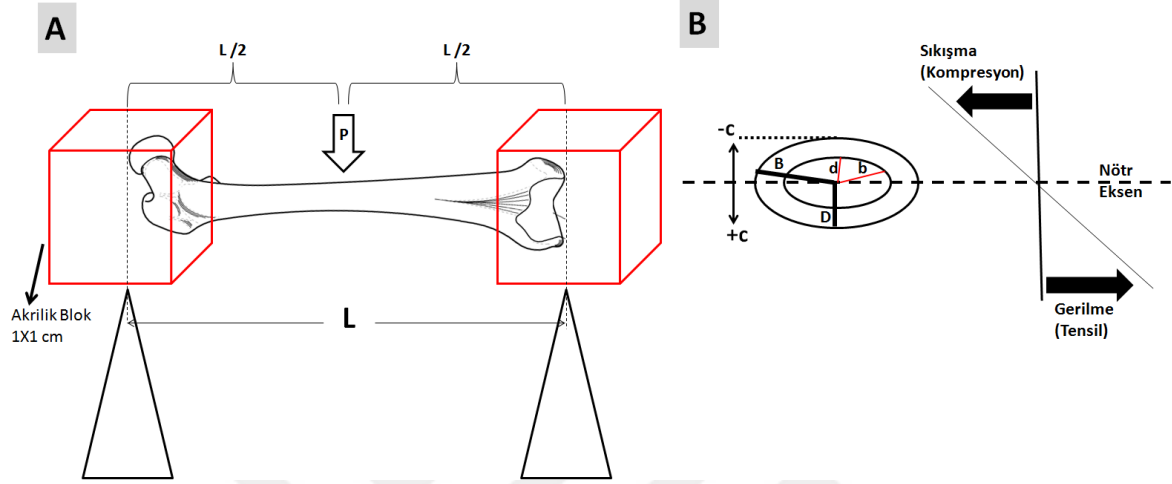
Yerleştirme işleminde femurun distal ve proksimal uçlarından 4 ‘er mm lik kısım akrilik bloğa gömülmüştür. İşlem sonrasında kemikler, biyomekanik özelliklerini kaybetmemeleri için tekrar $-80C^0$ ‘lik soğutucuya (Thermo Fisher Scientific LLC, Asheville, NC USA) alınmıştır.

Germe (*tensile*) ve üç nokta eğme (*three point bending*) testleri, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı Laboratuvarında, Autograph AGS-J500 (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japonya) universal mekanik test cihazında yapılmıştır. (Resim 8 C ve D).

3.8. Eğme Testi (Three Point Bending)

Destekler üzerine yerleştirilen kemikler, orta noktadan uygulanan kuvvet ile eğme testine alınmıştır. Destekler ve kuvvet uygulayan uç, kırık hattı femur orta noktasına gelecek şekilde konumlandırılmış ve daha sonra cihaz, 2mm/dk hızda çalıştırılmıştır. Uygulanan

kuvvet sonucunda kemik gövdesinde ortaya çıkan sıkışma ve gerilme kuvvetleri sonucunda, kemiğin kırılması gerçekleşmiştir (Şekil 10 A ve B).



Şekil 10: Eğme testinin, gerilme ve sıkışma momentlerinin şematik olarak gösterilmesi L: Femur boyu F: Uygulanan kuvvet B: Femurun en uzun eksternal çapı D: Femurun en kısa eksternal çapı b: Femurun en uzun internal çapı d: Femurun en kısa internal çapı c: Nötral eksenin kesitin en uç noktasına mesafesi

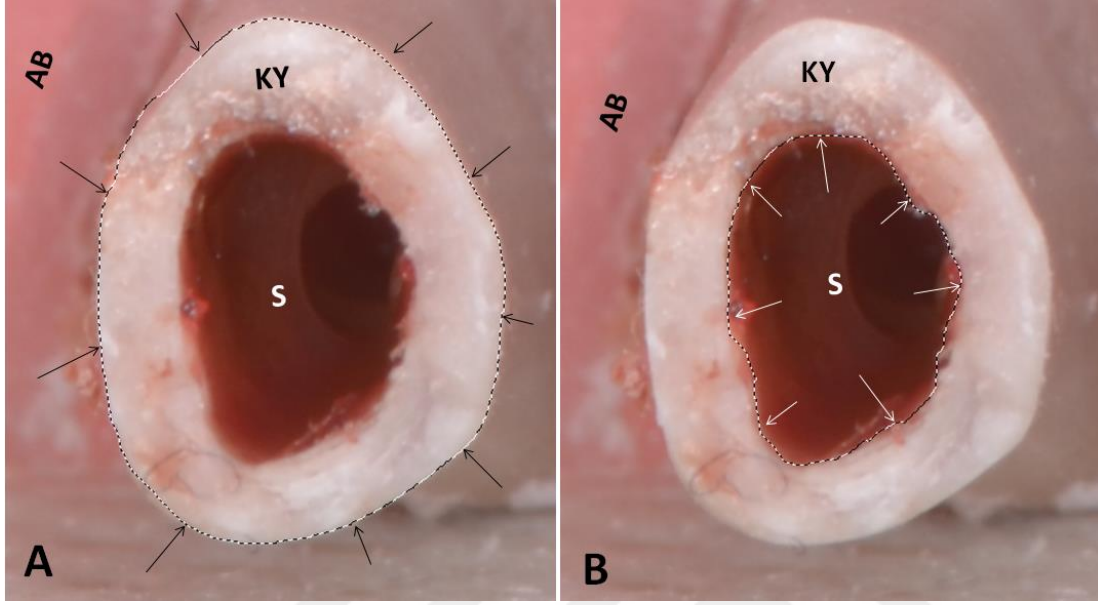
3.9. Çekme Testi (Tensile Test)

Cihaza yerleştirilen kemikler, distalden proksimale doğru 2 mm/dak hız ile kırılma gerçekleşene kadar çekilmiştir. Çekme işlemi esnasında, kemiklerin biyolojik özelliklerini kaybetmemeleri için, izotonik solüsyon ile perfüzyon yapılmıştır.

3.10. Kesit Alanlarının hesaplanması

Çekme ve germe testleri sonrasında femurlara ait çekme dayanımı ve fleksiyon momenti gibi verilerin hesaplanabilmesi için, transvers kesitte yüzey alanları hesaplanmıştır. Test sonrası elde edilen kesitler makro çekim özelliği olan bir fotoğraf makinesi makinesi (Nikon D3100, Tokyo, Japonya) ile görüntülenmiş ve Adobe Photoshop DS6 programı

yardımla alan ölçümleri yapılmıştır. Fotoğraflama esnasında ölçek kullanılmış ve alanlar öncelikli olarak piksel cinsinden hesaplanmış, ardından mm² ye çevrilmiştir (Resim 9 A ve B).

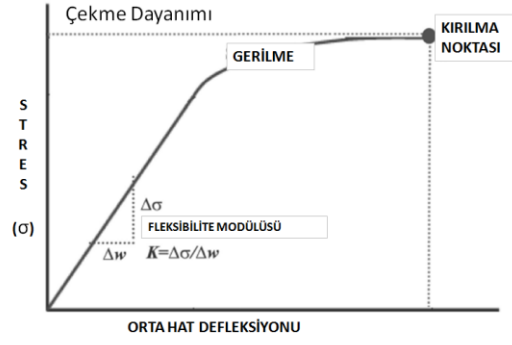


Resim 9: Çekme ve germe testleri sonrasında femurlarda oluşan transvers kesitlerin alanlarının hesaplanması
A: Eksternal yüzeyin işaretlenmesi B: İnternal yüzeyin işaretlenmesi AB:Akrilik blok KY:Kemik Yüzeyi
S: Spongiöz parça

3.11. Biyomekanik verilerin değerlendirilmesi

3.11.1. Çekme Testine İlişkin Veriler

- **Çekme dayanımı (tensile strength) (σ):** Femurun kopmadan dayanabileceği ve diyagramdaki en yüksek gerilme değeridir (Şekil 11). Çekme dayanımı: $\sigma = F/A$ formülü ile hesaplanır ve birimi mPa'dır. F, uygulanan kuvveti, A ise transvers kesitte mm² cinsinden femurun yüzey alanını ifade etmektedir.



Şekil 11: Çekme dayanımı ve orta hat defleksiyon grafiği

- **Elastisite Modülü (Young's modülüs) (E):** Femurun şekil değişikliğinin lineer elastik bölgede kalmak koşuluyla gerilme (σ) ve şekil değiştirme (ϵ) arasındaki ilişkiyi açıklayan büyüklüktür. Literatürde yer alan çalışmalarda, rat femurlarında yapılan biyomekanik testlerde elastisite modülü, internal moment (I), kuvvet (F) ve uzunluk (L) değerleri kullanılarak hesaplanmıştır[123]. İnternal momentin hesaplanabilmesi için;

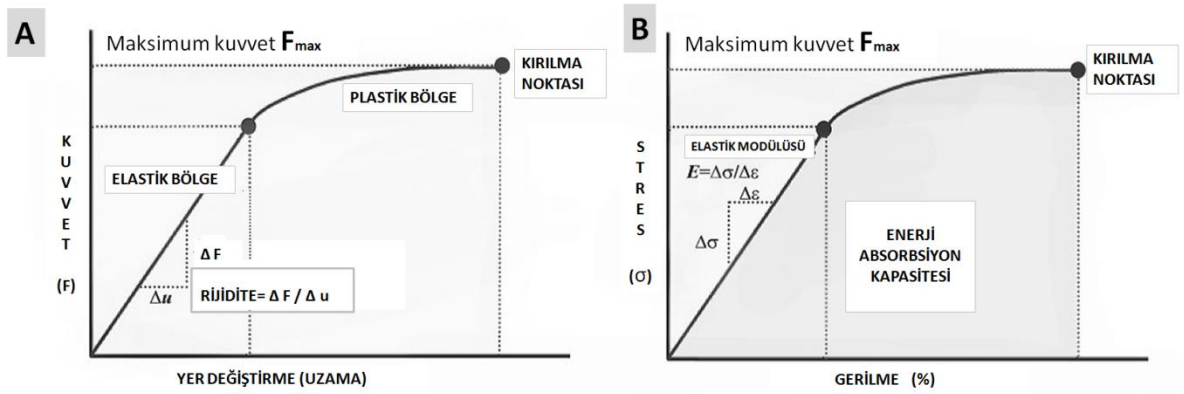
$$I = \frac{\pi (BD^3 - bd^3)}{64}$$

formülü kullanılmaktadır. Bu formülde B ve D sırasıyla femurun en uzun ve en kısa bölgesindeki eksternal çapını; b ve d ise sırasıyla femurun internal bölgedeki en uzun ve en kısa çapını vermektedir. İnternal momentin hesaplanmasının ardından elastisite modülü,

$$E = \frac{FL^3}{48If}$$

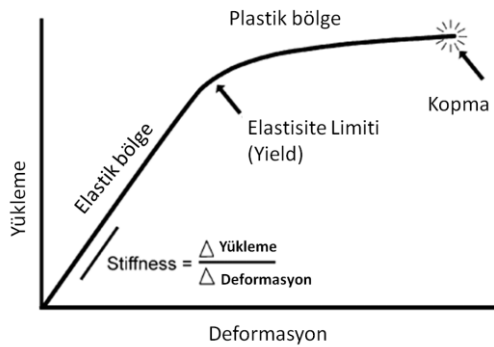
formülü üzerinden hesaplanabilmektedir [124]. Bu formülde ise, L; femur uzunluğunu, I ; internal momentini, f ise birim şekil değiştirme miktarını belirtmektedir.

- **Birim şekil değiştirme (strain) (%):** Çekme dayanımı testinde femurun, uygulanan kuvvet karşısında kırılma anındaki son uzunluğu ile ilk uzunluğunun farkının ilk uzunluğuna oranını yüzde olarak veren değerdir (Şekil 12 A ve B). Birim şekil değiştirme (strain) yüzdesi, $\epsilon (\%) = [(L - L_0) / L_0] \times 100$ formülü ile hesaplanmaktadır. Formülde yer alan L_0 değeri femurun ilk boyunu, L değeri ise uzama sonrasındaki boyunu ifade etmektedir.



Şekil 12A: Şekil -yer değiştirme eğrisi F: Kuvvet u: Uzama miktarı F_{max} : Maksimum kuvvet B: Stres-gerilme eğrisi

- **Rijidite Modülü (Stiffness) (K):** Rijidite modülü, yük ve deformasyon arasındaki ilişkiyi belirleyen ve malzemenin tokluğu hakkında fikir veren bir modül ölçümüdür (Şekil 13). Birimi N/mm dir. $K = \Delta F / \Delta L$ formülü ile hesaplanır.



Şekil 13: Deformasyon ve yükleme grafiği

3.11.2. Eğme Testine ilişkin verilerin hesaplanması

Maksimum Fleksiyon momenti: Çalışmamızda, femurlara uygulanan eğme testi (*three-point bending test*) verileri doğrultusunda, maksimum fleksiyon momenti hesaplanmıştır. Bu değer hesaplanmasında $M_{maks} = [F_{maks} \cdot L] / 4$ formülü kullanılmıştır. Formülde yer alan M_{maks} , maksimum fleksiyon momentini; F_{maks} , uygulanan maksimum kuvveti; L ise akrilik blokların oturduğu dayanaklar arasındaki mesafeyi tanımlamaktadır (Şekil 10 B).

- **Fleksiyon dayanımı:** Çalışmamızda değerlendirilen femurların fleksiyon dayanımları $\sigma_f = F_{maks} \cdot L \cdot c / 4I$ formülü ile hesaplanmıştır. Buna göre σ_f , fleksiyon dayanımını; F_{maks} , femurda kırılmanın meydana geldiği kuvvet değerini (Maksimum kuvvet); L, akrilik blokların oturduğu dayanaklar arasındaki mesafeyi; I, kesitin sıkışma momentini (mm^4) ve c ise nötral eksenin kesitin en uç noktasına mesafesini (mm) tanımlamaktadır (Şekil 10 B).

3.12. İstatistiksel Analiz

Çalışmada yer alan her bir grup için gereken minimum denek sayısı “Power and Sample Size V 3.0” programı ile hesaplanmıştır. Testin gücü 0.80 olacak şekilde belirlenmiş ve her bir grup için gerekli denek sayısının 7-10 adet arasında olması gerektiği hesaplanmıştır. İstatistiksel verilerin hesaplanmasında, SPSS programı (SPSS for Windows, Version 15.0. Chicago, SPSS Inc) kullanılmıştır. Gruplara ait sayısal verilerin tamamı, tanımlayıcı istatistikler üzerinden analiz edilerek ortalama, standart sapma (SD), minimum ve maksimum değerler hesaplanmıştır. Tek yönlü varyans analizi yapılarak verilerin dağılımı hesaplanmıştır. Verilerin tamamının parametrik (normal) dağılıma sahip olduğu görülmüştür. Hayvan ağırlıklarındaki değişimlerin ve histomorfometrik analiz sonrası elde edilen sayısal verilerin analizi için (yeni oluşan kemik dokusunun gruplar arası karşılaştırılması) One-Way ANOVA

ve Tukey Testleri kullanılmıştır. Çekme ve germe testlerine ait verilerde gruplar arası karşılaştırma için Duncan'ın çoklu aralık testi (*Duncan's multile range test*) kullanılmıştır. Tüm veriler %95 güven aralığında değerlendirilmiş ve $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Toplamda 45 adet Wistar tipi dişi sıçanın kullanıldığı çalışmada, 5 adet sıçan anestezi esnasında ölmüştür. Overektomi ameliyatı sonrası flep bölgesinde gerçekleşen nekroz ve inatçı yara enfeksiyonu nedeniyle de 2 hayvan çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma bitiminde, kontrol grubunda 9, diğer gruplarda ise 8'er hayvan mevcut idi. Histomorfometrik incelemede her bir çalışma grubuna ait birer örnekte görüntülerin net olmadığı saptandı. İstatistiksel hesaplamalar, her bir grup için 7 hayvan üzerinden yapılmıştır.

4.1. Hayvanların Ağırlıklarına Ait Bulgular

Çalışmada yer alan hayvanların çalışma başında ve çalışma sonunda ölçülen ağırlıkları Tablo 13'te verilmiştir.

No.	Başlangıç Ağırlıkları									
	A1	A2	B1	B2	C1	C2	D1	D2	E1	E2
1	286	306	306	321	304	352	280	352	285	305
2	280	300	300	318	276	322	274	348	282	327
3	280	297	297	313	267	308	270	332	275	300
4	276	285	285	302	262	298	269	325	274	298
5	274	283	283	301	250	296	265	318	268	293
6	261	279	279	300	250	270	262	309	262	280
7	260	276	276	291	244	263	260	303	261	278
Ort	273,9	289,4	264,6	306,5	264,7	301,3	268,6	326,7	272,4	297,3
SD	±9,87	±1,15	±7,3	±1,09	±2,05	±3,03	±6,97	±1,86	±9,29	±1,65
Medyan	276	285	265	302	262	298	269	325	274	298
Min	260	276	254	291	244	263	260	303	261	278
Max	286	306	275	321	304	352	280	352	285	305

Tablo 13: Hayvanların çalışmanın başında ve sonunda ölçülen ağırlıkları (g)

Çalışmanın başındaki ve sonundaki ağırlıklar dikkate alınarak, her bir gruptaki hayvanın ağırlık değişimi yüzde cinsinden hesaplanmıştır. Bu değişikliklerin gruplara göre dağılımı Tablo 14’te verilmiştir.

No.	Ağırlık Değişimleri				
	ΔA (%)	ΔB (%)	ΔC (%)	ΔD (%)	ΔE (%)
1	6,99	16,73	15,79	25,71	7,02
2	7,14	16,91	16,67	27,01	15,96
3	6,07	17,67	15,36	22,96	9,09
4	3,26	13,96	13,74	20,82	8,76
5	3,28	15,77	18,40	20,00	9,33
6	6,90	15,38	8,00	17,94	6,87
7	6,15	14,57	7,79	16,54	6,51
Ortalama	5,69	15,86	13,68	21,57	9,08
P	.000	.489	.092	.067	..683

Tablo 14: Çalışmada kullanılan deney hayvanlarının ağırlık değişim miktarlarının gruplara göre dağılımı Δ : Her bir gruptaki ağırlık değişimi

One way ANOVA testi üzerinden tek yönlü varyans analizi sonucunda varyansların homojen olarak dağıldığı görüldü. ($p=,77$) Ortalama ağırlık değişimleri ve gruplar arası ilişkiler Tablo 15’te gösterilmiştir.

Ağırlık Değişimleri		+p	Grup	n=Hayvan Sayısı	Ort. Ağırlık Değişimi (%)	
Tukey Test	A	B	,000	A	7	5,69
		C	,000	B	7	15,86
		D	,000	C	7	13,68
		E	,267	D	7	21,57
	B	C	,683	E	7	9,08
		D	,013	TOPLAM	35	13,18
		E	,002			
	C	D	,000	TOPLAM	35	13,18
		E	,065			
	D	E	,000			

Tablo 15: Grupların ortalama ağırlık değişimleri

4.2. Histomorfometrik Analiz Sonuçları

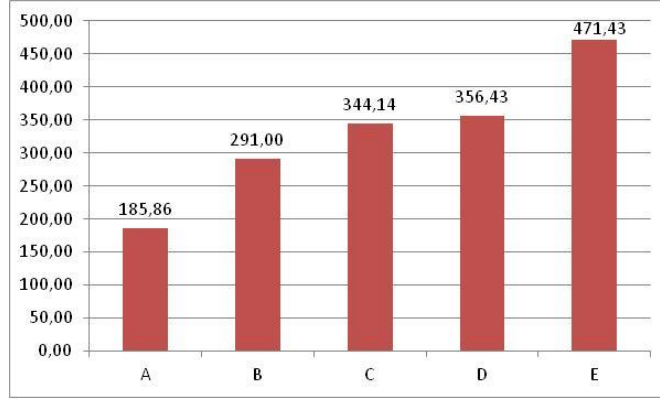
Histomorfometrik analiz sonucunda elde edilen, her bir örneğin yeni oluşmuş kemik alanlarını gösteren ölçümlerinin ortalaması, Tablo16' da verilmiştir.

No.	ÇALIŞMA GRUPLARI				
	A $\mu\text{m}^2 \times 10^3$	B $\mu\text{m}^2 \times 10^3$	C $\mu\text{m}^2 \times 10^3$	D $\mu\text{m}^2 \times 10^3$	E $\mu\text{m}^2 \times 10^3$
1	172	330	263	221	423
2	111	201	284	263	858
3	259	288	685	296	592
4	84	270	472	684	237
5	426	383	128	329	315
6	102	257	236	227	418
7	147	308	341	475	457
ORTALAMA+SD	185,9±17,7	291,0±15,6	344,1±55,2	356,4±179,6	471,4±24,0
Medyan (nim;maks)	147(84;426)	288(201;383)	284(128;685)	296(221;684)	423(237;858)

Tablo 16: Her bir çalışma grubuna ait ortalama alan ölçüm değerleri

Mikroskopik alan ölçümlerine göre gruplar arasındaki ilişkiler Tablo 17’ de verilmiştir. Kemik alan ölçümlerinin sonuçlarına göre, A grubunda (Kontrol grubu) ve E grubunda yapılan alan ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür. Ortalama kemik alanı, E grubunda daha fazla olduğu için bu grupta oluşan yeni kemik alanı, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > ,005$).

Mikroskopik alan ölçümlerinin, gruplara göre dağılımını gösteren grafik, şekil 14’te gösterilmiştir.



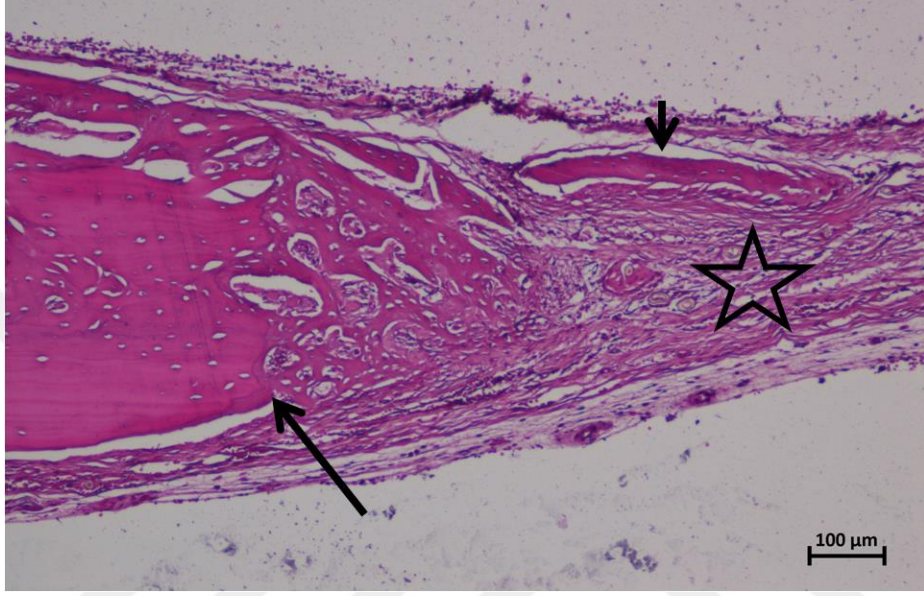
Şekil 14: Mikroskopik alan ölçümlerinin, gruplara göre dağılımını gösteren grafik

One way ANOVA testi seçilerek tek yönlü varyans analizinde, ortalama yeni kemik oluşum alanlarına ait varyansların homojen olarak dağıldığı görülmüştür. ($p=,270$) Sonuçların değerlendirilmesi için Tukey testi seçilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmaların yapıldığı istatistiksel analiz sonuçları, Tablo 17’ de verilmiştir

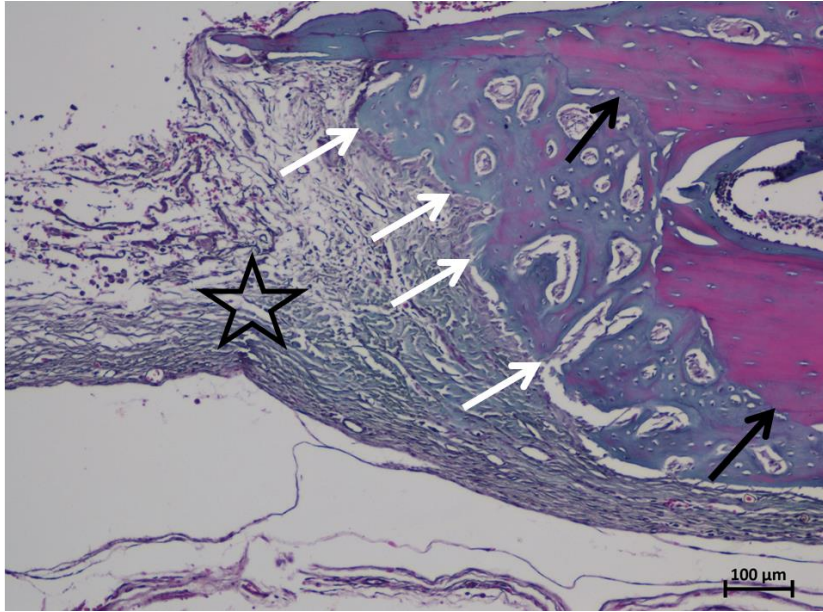
Alan Ölçümleri			+p	Grup	N=Örnek Sayısı	Ortalama Alan $\mu\text{m}^2 \times 10^3$
	Tukey Test	A	B	,715	A	7
		C	,338	B	7	291,0
		D	,268	C	7	344,1
		E	,014	D	7	356,4
	B	C	,967	E	7	471,4
		D	,933	Toplam	35	329,7
		E	,219			
	C	D	1,000			
		E	,552			
	D	E	,644			

Tablo 17: Alan ölçümleri ortalamaları ve gruplar arası ilişkiler

İyileşmekte olan kemik defektlerinden elde edilen bir histolojik kesit görüntüsü Resim 10 ve 11’de yer almaktadır.

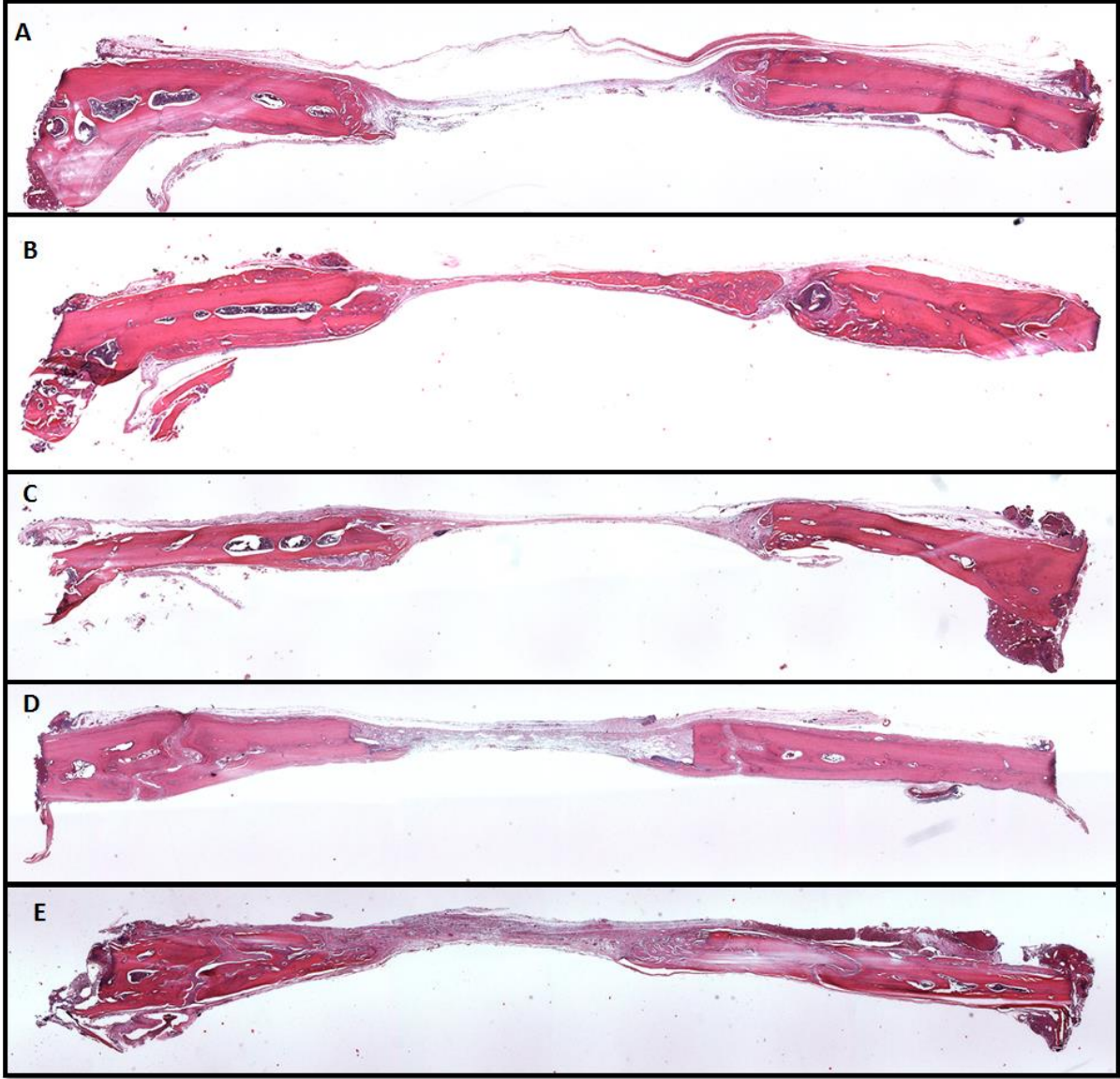


Resim 10: İyileşmekte olan kemik defektinin histolojik görüntüsü (H&E); Kemikteki cerrahi sınır (siyah uzun ok), yeni oluşan kemik (siyah kısa ok), fibröz bağ doku (yıldız) Boyama: Hematoksilen Eozin (H&E)



Resim 11: İyileşmekte olan kemik dokusu; cerrahi sınır (siyah ok), fibröz bağ doku ve yeni kemik formasyonu sınırı (beyaz ok) ve bağ doku (yıldız) Boyama: Eozin Azur II (E&A)

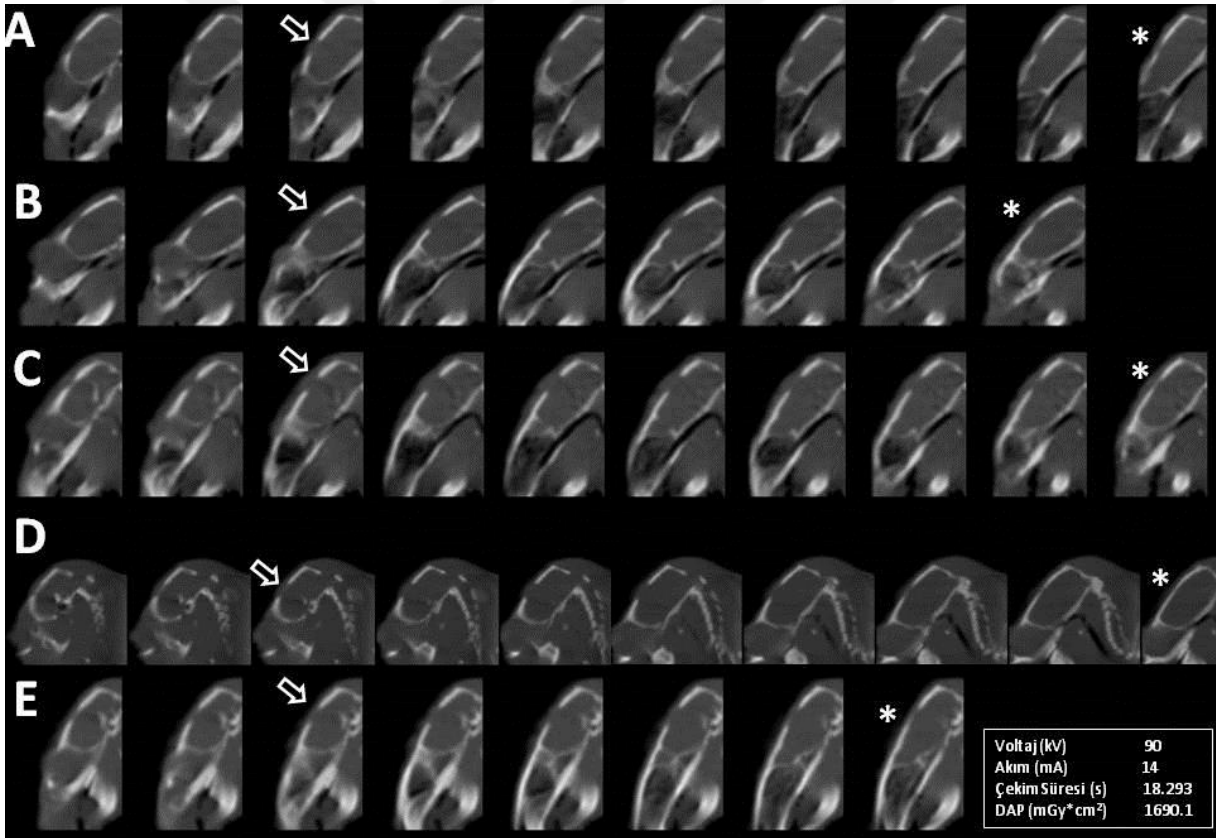
Elde edilen kesitlerde incelenen cerrahi defektlerin çapraz kesit görüntüleri, panoramik olarak elde edilmiştir (Resim 12).



Resim 12: Cerrahi defektlerin panoramik görüntüsü (A,B, C, D ve E grupları) Boyama: (H&E) X100

4.3. Radyografik Değerlendirme Sonuçları

Radyografik değerlendirme sonucuna elde edilen en kesitler, kalvaryumda oluşturulan kritik büyüklükteki kemik defektlerinin iyileşme düzeylerini gözlemlenmek amacıyla incelenmiştir. Her bir çapraz kesit 0.5 mm' lik kalınlıktadır. Çalışmada, bu kesitlerde kemik defektinin başlangıç ve bitiş kesitleri incelendiğinde, defekt bölgelerinin genellikle 8, 9 veya 10 kesit içerdiği görülmüştür. Kesit kalınlığı ile defektin gözlemlendiği kesit sayısının çarpımı sonucunda genellikle, 5 mm' lik kesit çapının uzunluğunu veren değerler elde edilmiştir (Resim 13).



Resim 13: Her bir grupta yer alan hayvanların Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KBIT) görüntülerinden elde edilen çapraz en kesitler ; defekt bölgesi radyografik olarak görülmektedir (beyaz oklar)

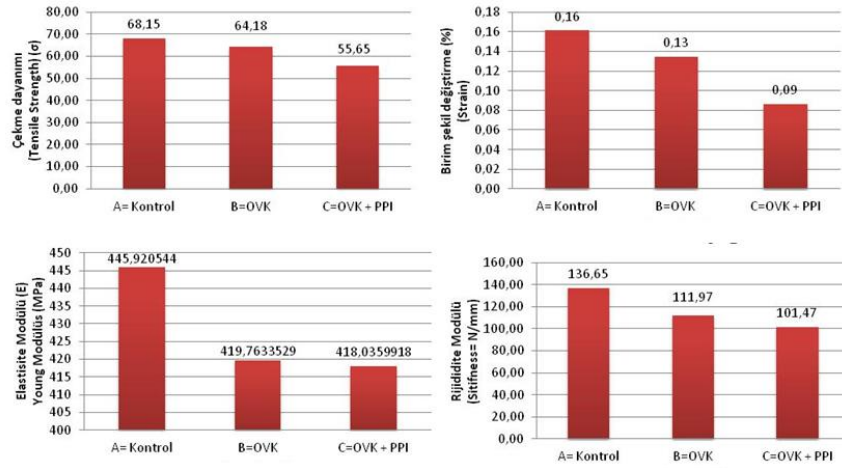
4.4. Biyomekanik Test Sonuçları

Çalışmada hayvanlardan elde edilen sağ femurlara çekme (tensil) testi, sol femurlara ise üç nokta germe testi (*three point bending test*) uygulanmıştır. Uygulama sonucunda elde edilen veriler ve bu verilere ait istatistiksel bulgular, Tablo 18’ de özetlenmiştir.

Biyomekanik Test ve Ölçülen		A	B Grubu	C Grubu	
Ortalama Değerler		Grubu	Overektomi	Overektomi +	+p
		Kontrol		PPI	
Çekme Testi (Tensile Test)	Çekme Dayanımı	16.02	13.55	11.55	.000
	Birim Şekil Değiştirme (%)	0.1611	0.1345	0.0865	.007
	Young modülüsü (MPa)	445.92	419.77	418.036	.768
	Stifness (N/mm)	136.35	111.97	101.47	.102
Germe Testi (Three Point Bending Test)	Fleksiyon modülüsü	16.02	13.55	11.55	.001
	Maksimum eğme momenti	127.89	102.17	96.80	.000
	Maksimum uzama	1.2355	1.1114	0.9683	.006
	Maksimum gerilme	19.97	16.4	14.75	.000

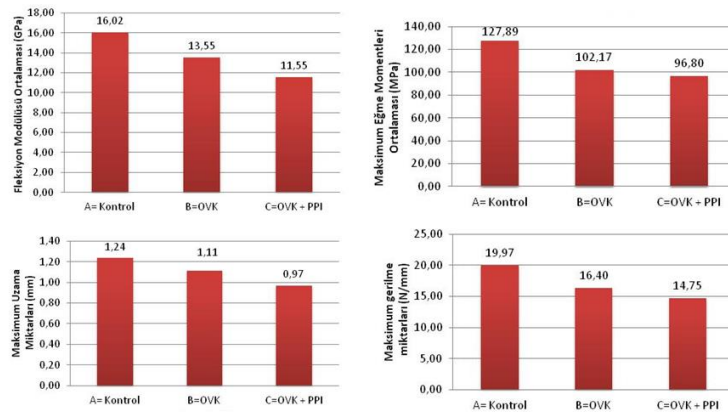
Tablo 18: Mekanik testlerin ölçümleri ve grup ortalamaları PPI: Proton Pompa İnhibitörü

Çekme testinden elde edilen sonuçlara göre, çekme dayanımı ve birim şekil değiştirme miktarlarında (strain), overektomili gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük değerler elde edilmiştir ($p < 0.05$). Young modülüsü ve Rijidite modülüsünde (stifness) ise gruplar arası herhangi bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Çekme testi sonuçlarının yer aldığı grafik Şekil 15’te gösterilmiştir.



Şekil 15: Gruplara ait ortalama çekme dayanımı, birim şekil değiştirme, Elastisite (Young) modülüsü ve rijidite modülüsü (Stiffness) değerlerini gösteren grafikler

Üç nokta germe testinde yer alan sonuçların tamamında, gruplar arası anlamlı farklılıkların olduğu görülmüştür. Buna göre fleksiyon modülüsü ile maksimum eğme, uzama ve gerilme momentlerinin ortalamalarının overektomi gruplarında, kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Aynı zamanda PPI kullanan overektomi yapılmış olan deneklerde de, PPI kullanmayan gruplara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Üç nokta germe testi sonuçlarının yer aldığı grafik Şekil 16’da gösterilmiştir.



Şekil 16: Fleksiyon modülüsü, maksimum eğme, uzama ve gerilme momentlerinin ortalama değerlerini gösteren grafikler

5. TARTIŞMA

Son yıllarda, özellikle ileri yaşlardaki hastalarda yaygınlaşan uzun süreli PPI kullanımının, kemik metabolizması üzerindeki etkileri henüz tam olarak açıklanamamıştır [91, 92, 125]. Ancak, PPI kullanan ve aynı zamanda osteoporoz gözlemlenen hastalarda, kemik metabolizmasının ve kemiğin biyomekanik özelliklerinin daha fazla etkilendiği literatürde yer almaktadır [126]. Yapılan bu tez çalışmasında, aşağıdaki soruların cevaplanması amaçlanmıştır:

- 1) Sağlıklı ve osteoporotik rat modellerinde gerçekleşen kemik iyileşme düzeyleri arasında herhangi bir farklılık var mıdır?
- 2) PPI kullanımının, osteoporotik rat modellerinde kemik iyileşmesine olumsuz bir etkisi var mıdır ?
- 3) PPI verilen osteoporotik ve/veya sağlıklı rat modellerinde oluşabilecek bir iyileşme bozukluğunun, düşük düzey lazer tedavisi ile biyostimüle edilmesi mümkün müdür ?
- 4) PPI kullanımı, osteoporotik ve sağlıklı hayvanlarda, kemiğin biyomekanik özelliklerini etkilemekte midir ?

Araştırmacılar, osteoporotik bireylerdeki çalışmalarını, genellikle kırık iyileşmesi ve fiksasyon problemleri üzerinde yoğunlaştırmışlardır. Strømsøe [127] , osteoporotik hastalarda kırık ve fiksasyon konusunda yaptığı derlemede, osteoporotik hastalarda metabolik olarak kemik iyileşmesinde herhangi bir problem görülmediğini rapor etmiştir. Diğer taraftan bu hastalardaki asıl problemi, azalan kemik kitlesi nedeniyle yeterli düzeyde fiksasyonun yapılamaması ve bu nedenle gerçekleşen tedavilerin başarısızlığı olarak bildirmiştir.

Tarantino ve ark. [128] osteoporoz ve kemik iyileşmesi başlığı altında yaptıkları derlemede, ideal kemik iyileşmesi için üç koşul öne sürmüşlerdir. Bunlar, iyileşme bölgesinde yeterli kan desteğinin olması, iyileşme bölgesindeki kemik kenarları arasında sıkı temas

kurulması ve iyi bir stabilitenin sağlanmasıdır. Osteoporotik bireylerde ise, kemik iyileşmesinin daha komplike hale geldiğini bildirmişler ve aynı zamanda, kemik dokusunda meydana gelen kalitatif ve kantitatif eksikliklerin, hücresel bazda kemik iyileşme yeteneğini bozduğunu ileri sürmüşlerdir.

He ve ark. [2] osteoporotik rat modellerinde frez ile oluşturdukları kortikal defektlerin iyileşme periyodunu inceleyen bir araştırma yapmışlardır. Çalışmada temporal kortikal kemikte oluşturdukları kemik defektlerini, 0, 3, 7, 10, 14 ve 21. günlerde mikro-CT yöntemi ile incelemişlerdir. Cerrahi sonrası 6. haftada sakrifiye ettikleri hayvanlardan osteoporotik grubun anlamlı düzeyde düşük kemik kütlesine sahip olduğunu, yine aynı gruplarda intramedullar bölgede daha az hacimde kemik oluştuğunu bildirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, osteoporotik rat modelinde kemik iyileşmesinin bozulduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca bozulan bu iyileşmenin daha iyi anlaşılabilmesi ve tedavisi için, osteoporoz ile ilgili spesifik genler üzerinde durulması gerektiğini bildirmişlerdir.

Liu ve ark. [129] yaptıkları hayvan çalışmasında, femur distalinde oluşturdukları kama şeklindeki kemik defektlerinde, osteoporozisin anjiyojenik ve osteojenik aktivite üzerinde etkilerini incelemişlerdir. Çalışmalarında yer alan osteoporotik rat modelleri, hayvanların kalsiyum ve D vitamininden düşük diyetle beslenmeleri sağlanarak oluşturulmuştur. Reperatif iyileşme aşamasında osteoporotik fenotipin osteojenik aktiviteyi etkilediğini ancak anjiyogenezis üzerinde herhangi bir etki oluşturmadığını rapor etmişlerdir.

Lindgren ve ark. [130] tavşanlarda steroid kullanımına bağlı gelişen osteoporozis ve kırık iyileşmesini ve D vitamini kullanımının iyileşme üzerindeki rolünü incelemişlerdir. D vitamini alımının kısıtlanması durumunda, osteoporotik hayvan modellerinde kırık iyileşmesinin geciktiğini bildirmişlerdir.

Geng ve ark. [131] 68 hayvanla yaptıkları deneysel çalışmada, overektomi sonrası oluşturulan cerrahi defektlerde, kemik matriks proteinlerinin düzeylerini ve kemik remodeling miktarlarını incelemiştir. Overektomi sonrasında 9 gün beklemişler ve daha sonra 8 mm büyüklükte kalvaryal defekt oluşturmuşlardır. Cerrahi sonrası 21. ve 56. Günlerde kemik matriks proteinlerinin miktarlarını incelemiştir. Çalışma sonucunda, overektomi yapılan grupta kemik matriks proteinlerinin azaldığını ve bu proteinlerin osteojenik etkinliğinin baskılandığını, bu nedenlerle de yeni kemik oluşumunun osteoporotik hayvanlarda kontrol grubuna göre daha az gerçekleştiğini rapor etmişlerdir.

Osteoporotik hastalarda kemik iyileşmesinin incelendiği klinik çalışma sayısı kısıtlıdır. Arlot ve ark. [132] aseptik osteonekroz gözlemledikleri 77 hastanın iliak kresta bölgelerinden biyopsi alarak histomorfometrik inceleme gerçekleştirmişlerdir. Çalışma sonucunda kemik kitlesinde gerçekleşen azalmadan kemik remodelinginin de etkilendiğini ve aseptik nekrozların görülmesinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.

Pesce ve ark. [3] osteoporotik hastalarda gerçekleşen kırık tedavisine cerrahi yaklaşımları incelemiştir. Bu hastalarda, kas desteğinin ve kemik kütesinin azalmasıyla beraber, kemik fragilitésinin arttığını bildirmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda, osteoporotik hastalarda fiksasyonun daha stabil biçimde yapılmasının, ağrıları azaltmada ve erken iyileşme sağlanmasında oldukça önemli olduğunu bildirmişlerdir.

Osteoporoz gözlemlenen bireyler, diş hekimliğinde, özellikle maksillofasiyal cerrahi öncesinde, dikkatle takip edilmesi gereken hastalardır. Bu bireylerde, alt ve üst çenenin kemik yoğunluğunda da azalma meydana geldiği bildirilmiştir. Maksillada trabeküllerin belirsizleştiği ve incelendiği, hatta bazen de tamamen silinebildiği görülmüştür. Ayrıca bu hastalarda; burun, maksiler sinüs gibi anatomik oluşumlarda, kortikal kemik sınırının daha az belirgin olduğu bilinmektedir. Osteoporotik hastalarda ek olarak, lamina dura silikleşebilir ve

tamamen kaybolabilir. Literatürde ayrıca, erken dönemde panoramik radyografiler üzerinden osteoporoz tanısının konulması konusu üzerinde de durulmuştur [133, 134].

Keller ve ark. [135] intramüsküler yolla glukokortikoid vererek oluşturdukları osteoporotik tavşan modellerinde yaptıkları implantların, erken dönemde osteointegrasyon başarısını incelemişlerdir. Çalışma sonucunda, osteoporotik grupta kemik implant arayüzünde daha az miktarda kemik oluştuğunu bildirmişlerdir. Bununla beraber, ileri dönemdeki biyomekanik stabilite hakkında implant başarısının hangi düzeyde etkileneceğinin bilinmediğini rapor etmişlerdir.

Mellado-Valero ve ark. [136] 2010 yılında yaptıkları literatür derlemesinde, erken dönemde osseointegrasyonu olumsuz etkilediğini, ancak ileri dönemdeki implant başarısında önemli ölçüde bir etki oluşturmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Sanfilippo ve ark. [137] osteoporotik hastalarda uygulanan dental implantlarda, implant çevresindeki kemikte, histolojik olarak herhangi farklılık gözlemediklerini rapor etmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada, osteoporotik grup (B grubu) ile kontrol grubu (A grubu) arasında 21 günlük iyileşme periyodunun sonunda yeni oluşan kemik alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu yönüyle çalışmamız, literatürde yer alan ve osteoporotik olgularda kemik remodelinginde normal bireylere göre herhangi bir farklılığın bulunmadığı çalışmaları desteklemektedir. Ancak çalışmamızda, cerrahi sonrası ileri dönemlerde (Örneğin 45-60. günler) gerçekleşen kemik oluşumu incelenmemiştir. Dolayısıyla, osteoporotik modellerde ileri dönemdeki yeni kemik oluşumunu inceleyen çalışmalar yapılmalıdır.

Çalışmamızda ayrıca, PPI kullanımının cerrahi sonrası kemik oluşumuna etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Pantoprazolün PPI'lar arasında en sık tercih edilen ilaç olduğu ve

etki düzeyinin, aynı grupta yer alan diğer ilaçlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir [138]. Bu nedenle çalışmada PPI grubu ilaçlardan pantoprazol verilmiştir.

Literatürde yer alan bilgiler, PPI kullanımının kemik metabolizmasını etkileyebileceği yönündedir. O'Connell ve ark. [139] bu ilaçların kalsiyum absorpsiyonunu inhibe edebileceğini, Mizunashi ve ark. [140] direkt olarak osteoklastlara etki ettiğini, Gagnemo-Persson ve ark. [141] ise hipogastrinemi ve hiperparatroidizm ile ilişkili olarak KMY' yi azalttığını ileri sürmüşlerdir. Pytlik ve ark. [142] çift taraflı overektomi uyguladıkları ratlara; omeprazol, pantoprazol ve aledronat içerikleri vererek kemik metabolizmasını değerlendirmişlerdir. Çalışmasının sonuçlarında, hayvanlardaki östrojen eksikliğinin önemli derecede osteopeniye neden olduğunu, aledronatın ise östrojen yokluğuna bağlı kemik dokuda gelişen bozuklukları kompanse edebildiğini rapor etmişlerdir. Çalışmada ayrıca, pantoprazolün kemik dokudaki biyomekanik özellikleri, ormeprazole göre daha fazla etkilediği sonucuna ulaşmışlardır.

Aynı araştırmacılar farklı bir araştırmada; aledronat, pantoprazol ve ormeprazol uyguladıkları çalışma gruplarında PPI verilen gruplarda kemik remodelinginde bozuklukların geliştiğini rapor etmiştir. Bu çalışmada pantoprazolün; aledronatın etkisini ormeprazole göre daha fazla azalttığını bildirmişlerdir[143].

Histing ve ark. [9] yaptıkları deneysel çalışmada, pantoprazolün kırık iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Çalışmalarında, kırık oluşturduktan sonraki 2. ve 5. haftalarda, radyografik, biyomekanik, histomorfometrik, inceleme yapmışlar ve protein biyokimyası değerlendirmişlerdir. Çalışmada, pantoprazol verilen gruplarda, osteoklast inhibisyonunun gerçekleştiğini rapor etmişlerdir. Ayrıca bu gruplarda yer alan örneklerin, eğilme kuvvetlerine daha az direnç gösterdiğini, kemik yapım göstergeleri olan morfogenetik

protein (BMP-2, BMP-4, osteonektin) düzeylerinin daha düşük olduğunu ve kemik remodelinginin daha az gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, sadece PPI kullandırılan (DDLDT) C grubu ile kontrol grubu arasında gerçekleşen kemik iyileşmeleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Elde edilen bu sonuç, PPI kullanımının cerrahi sonrası kemik defektlerinin iyileşmesinde anlamlı bir etkisinin söz konusu olmayacağını göstermiştir.

Çalışmamızın planlanma aşamasında, literatürde karşılaştığımız PPI kullanımında kemik iyileşmesinin bozulabileceği yönündeki hipotezler, bizleri biyostimülasyon amacıyla DDLDT kullanmaya yönlendirmiştir. Ancak çalışmamızın sonuçları, PPI kullanımının kemik iyileşmesini etkilemediği yönündedir. Ancak, overektomi yapılmış, PPI kullandırılan ve aynı zamanda DDLDT uygulanan ratlarda (E grubu) kemik remodelinginin kontrol grubuna göre daha fazla gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Elde edilen bu sonucun, uygulanan DDLDT ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Literatürde yer alan birçok çalışma, DDLDT' nin biyostimülasyon yoluyla kemik iyileşmesinde olumlu katkılarının olduğu yönündedir. Nascimento ve ark. [144] diyabetik ratlarda oluşturdukları kemik defektlerine, iyileşme fazında 780 nm dalga boyunda DDLDT uygulamışlardır. Çalışmanın 18 ve 30. günlerinde hayvanları sakrifiye ederek serum ALP seviyelerini ve kemik iyileşmesini incelemişlerdir. 18. Günde sakrifiye edilen gruplarda serum ALP seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğunu ($p<0.001$) ve kemik iyileşmesinin de daha iyi olduğunu rapor etmişlerdir.

Akyol ve ark. [145] ratlarda oluşturdukları kemik defektlerine, aledronat irrigasyonu uygulamışlar ve ardından DDLDT' nin kemik iyileşmesi üzerindeki etkisini incelemişlerdir. 808 nm dalga boyunda (10 J/cm^2) uyguladıkları GaAlAs lazerin, Aledronat irrigasyonu yapılan bölgelerde daha iyi bir iyileşmesi sağladığını gözlemlemişlerdir.

Aleksic ve ark.[146] yaptığı in-vitro çalışmada, Düşük Düzey ER:YAG lazerin sinyal proteinleri üzerindeki etkisini incelemiştir. Mitokjen Aktiveli Protein Kinaz (MAPK) ve ekstraselüler sinyal-regüle kinaz (ERK) yolları üzerinden Düşük Düzey ER:YAG lazer kullanımının, MAPK/ERK aktivasyonu sağlayarak osteoblast proliferasyonunu arttırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca periodontal ve peri-implant bölgeleri içeren tedavilerde yararlı olacağını rapor etmişlerdir.

de Vasconcellos ve ark. [147] titanyum implant yerleştirdikleri osteoporotik rat femurlarında, Düşük Düzey GaAlAs Lazer'in kemik iyileşmesi üzerindeki etkinliğini incelemiştir. Çalışmalarında, implant yerleştirecekleri bölgeye uyguladıkları DDLT' nin hem osteoporotik hem de normal kemik dokusunda iyileşmeyi özellikle kemik iyileşmesinin ilk aşamasında olumlu etkilerinin olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Farklı dalga boylarında uygulanan DDLT 'nin, biyostimülasyon düzeyini ve tedavi sonuçlarını etkilediği bilinmektedir [148]. Üşümez ve ark. [149] oral mukozit iyileşmesini izledikleri hayvan modellerinde, 660, 810, 980 ve 1,064 nm dalga boylarında Nd:YAG ve diyot lazerler kullanılmışlardır. Çalışmada, mukozit oluşturulan bölgede DDLT uygulaması sonrasında; yara bölgesinden salınan PDGF, TGF- β ve bFGF düzeylerini incelemiştir. Çalışma sonucunda hem diyot hem de Nd:YAG lazer ile yapılan DDLT'nin hücre proliferasyonunda ve fibroblastların büyümesinde etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca çalışmada farklı dalga boylarının TGF- β düzeyini etkilemediğini ancak, PDGF ve bFGF düzeylerinin 980 nm dalga boyunda anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, DDLT amacıyla en sık tercih edilen dalga boylarından biri olan 810 nm dalga boyu seçilmiştir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, DDLT amacıyla farklı dalga boylarında uygulamaların yapılabileceği düşünülmüştür.

Yapılan bu çalışmada aynı zamanda, PPI kullanımının osteoporotik ve sağlıklı deney gruplarında, kemiğin biyomekanik özelliklerini nasıl etkilediği araştırmak amaçlanmıştır. Literatüre bakıldığında, PPI kullanımı ve kemik kırıklarının oluşması ile ilgili sonuçların tartışmalı olduğu görülmektedir. Targownik ve ark. [150] PPI kullanımının KMY'yi ve osteoporozü tetikleyici herhangi bir yan etkisinin olmadığını, osteoporotik dönemde gerçekleşen spontan kırıkların farklı nedenlere bağlı olarak gelişebileceğini rapor etmişlerdir. Aynı zamanda Leontiadis ve ark [151] da yaptıkları literatür derlemesinde yer alan 34 farklı çalışmada, kırık gelişimi ve PPI kullanımı arasında herhangi bir ilişki olmadığını rapor etmişlerdir. Diğer taraftan, Kaye ve ark. [152] 50-79 yaş aralığında 4414 vakada yaptıkları retrospektif çalışmada, kırık açısından major bir riski bulunmayan hastalarda, PPI kullanımının kalça kırığı riskini arttırmadığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda, PPI kullanılan osteoporotik grupta (C grubu) ilacın kullanılmadığı osteoporotik gruba göre, çekme dayanımı, birim şekil değiştirme, fleksiyon modülüsü ile maksimum eğme, uzama ve gerilme momentlerinin ortalamalarının düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durum, PPI kullanımı sonrasında, kemiklerin daha kırılğan hale geldiği sonucunu düşündürmüştür.

Literatürde, kemik biyomekanik özelliklerinin incelenmesinde, uluslararası geçerliliğe sahip üç nokta germe (*three point bending*) ve çekme (*tensile*) testleri uygulanmaktadır [120, 124]. Araştırmacılar, rat femurunu ilgilendiren testlerde, test cihazlarının kuvvet uygulama hızılarını genellikle 2 mm /dakika olarak seçmişlerdir [121, 153]. Bu nedenle de çalışmamızda test cihazlarımız, 2 mm/dakika hızda çalıştırılmıştır.

Literatürde yer alan ve kemik dokunun biyomekanik özelliklerini inceleyen çalışmalarında, kemik mineral içeriği hakkında bilgi sahibi olabilmek için KMY ve KMİ ölçümleri yapılmaktadır. Ancak bu ölçümlerin yapılabilmesi için, standart DXA cihazlarında

“*Small Animal Research Mode*” özelliğinin yer alması gerekmektedir [154]. Çalışmamız süresince, araştırdığımız DXA cihazlarının, rat femurları üzerinde ölçüm yapabilecek teknik donanıma sahip olmamaları nedeniyle KMY ve KMİ ölçümleri yapılamamıştır. Bununla beraber, üç nokta germe ve çekme testlerinin, daha kolay ve düşük maliyetlerde yapılabildiği görülmüştür.

Literatürde yer alan birçok çalışmada, osteoporoz ve obeziteye aynı başlık altında yer verilmiştir [155-157]. Nguyen ve ark. [158] fiziksel olarak aktif yaşam tarzına sahip hastalarda, femur proksimalinde daha az kemik kaybı saptamışlardır. Bu bireylerde aynı zamanda osteoporoz nedeniyle gelişebilen patolojik kırık riskinin azaldığını bildirmişlerdir. Osteoporotik dönemde gerçekleşen kilo alımının sebebi, vücut dokularında depolanan yağ miktarının artışı ile açıklanmıştır [159]. Jiang ve ark. overektomi sonrası 14 hafta süre ile gözlemledikleri Sprague-Dawley türü dişi ratlarda, kemik mineral dansitesinin ve kemiklerin biyomekanik direncinin, kilo alımına bağlı olarak değişmediğini öne sürmüşlerdir [160].

Bizim çalışmamızda, kontrol grubu dışındaki tüm gruplarda, overektomi işlemi uygulanmıştır. Ayrıca, çalışma başlangıcı ve sonunda hayvanların ağırlıkları ölçülmüş ve overektomi yapılan grupların tamamında, hayvanlarda gerçekleşen ağırlık artışının, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p>0.05$). Gözlemlenen bu durumun, hayvanlarda osteoporoz oluşumunun gerçekleştiğini kanıtlar niteliktedir.

Ratlarla yapılan çalışmalarda, kemik iyileşmesinin incelenmesinde, genellikle kalvaryal defektler kullanılmaktadır. Araştırmacılar, rat modellerinde kemik rejenerasyonunun ve greft materyallerinin incelenmesinde, 5 mm'lik büyüklüğün ideal olduğunu savunmuşlardır [161]. Bu nedenle de, literatürde yer alan birçok çalışmada, ratlarda oluşturulan defekt büyüklüğü 5 mm olarak seçilmiştir [162]. Porto ve ark [163]. ratlarda oluşturdukları 5 mm'lik kritik defekleri 15. 30. ve 60. günlerde incelemişlerdir. Her bir güne

ait 6'şar hayvanın bulunduğu çalışmalarında, defektlerin 15. gün sonucunda tamamen fibröz doku ile dolduğunu bildirmişlerdir. 30. Günde sakrifiye ettikleri grupta ise, üç hayvanda defektin bir bölümünün kemik dolduğunu, bir hayvanda ise defektin tamamının kemik dolduğunu rapor etmişlerdir. Bu grupta yer alan iki hayvanda ise kemik büyüme ve rejenerasyonunun devam ettiğini bildirmişlerdir. 60. Günde sakrifiye ettikleri grupta ise iki hayvandaki defektlerin tamamen kemik dolduğunu, diğer dört hayvandaki defektlerin ise bir bölümünün kemikleştiğini bildirmişlerdir.

Literatürde, tartışmalı olmakla beraber, dışarıdan müdahale edilmeksizin tamamen iyileşemeyen kemik defektleri, “kritik bükükte defekt” olarak tanımlanmıştır [164]. Benzer çalışmaların büyük bir kısmında olduğu gibi bizim çalışmamızda da kalvaryal defektler 5 mm çapta oluşturulmuştur. Defektlerin çift taraflı olacak şekilde oluşturulmasının hayvan sayısını azaltabileceği ancak histolojik incelemeyi zorlaştıracığı düşünülmüştür. Bu nedenle defektler tek taraflı ve sagittal suturadan uzakta konumlanacak şekilde oluşturulmuştur. Ayrıca, defekt büyüklüklerinin standardizasyonu için çapı bilinen bir trephan frez kullanımının oldukça önemli olduğu gözlemlenmiştir. Diğer taraftan literatürdeki benzer çalışmalar da göz önüne alınmış, üç haftalık bekleme süresinin, erken dönemde kemik remodelinginin gözlemlenmesi için yeterli olacağı görülmüştür [165].

DeneySEL çalışmalarda osteoporotik modeller oluşturmak için genellikle overektomi işlemi uygulanmaktadır [129, 143, 160]. Bununla beraber, deney hayvanlarında osteoporoz oluşturmak için çok sayıda metot geliştirilmiştir. Lelovas ve ark [166]. bu yöntemleri, hormonal müdahale, diyet düzenlemesi ve immobilizasyon başlıkları altında toplamışlardır.

Osteoporoz oluşturmak için uygulanan hormonal müdahale, cerrahi veya farmakolojik olarak yapılmaktadır. Cerrahi olarak yapılan hormonal düzenlemede, gonad eksizyonu (overektomi), paratroidektomi veya hipofizektomi yapılabilmektedir. Farmakolojik olarak

gerçekleştirilen hormonal müdahalede ise GnRH agonisti, östrojen reseptör agonisti veya kortikosteroidler verilmektedir [167].

Osteoporoz oluşturmak için uygulanan diyet düzenlemesinde, hayvanların farklı rasyonlarda beslenmesi sağlanmaktadır. Bu yöntem en sık, kalsiyumdan fakir diyet veya fazla miktarda alkol verilmesi şeklinde uygulanmaktadır.

Osteoporoz oluşturmak için kullanılan immobilizasyon yönteminde de konservatif veya cerrahi yaklaşımlar söz konusudur. Konservatif olarak bacak bandajı ve kuyruktan askıya alma yöntemleri uygulanmaktadır. Cerrahi olarak da sinir rezeksiyonu, tendon rezeksiyonu veya spinal kord rezeksiyonu uygulanabilmektedir.

Osteoporoz, overektomi işleminden sonra gerçekleşen östrojen miktarının azalmasına bağlı olarak, östrojenin anti-rezortif etkisinin ortadan kalkmasıyla meydana gelmektedir. Li ve ark. [168] rat femurunda overektomiden dört hafta sonra osteoporozün gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Literatürde, ratlarda yapılan overektomi sonrası proksimal tibia metafizinde 90 günde, lomber vertebralarda ise 60 günde osteoporoz geliştiği; bununla beraber uzun kemiklerin epifizlerinde, distal tibia metafizinde ve sakral vertebralarda osteoporoz oluşturmadığı bildirilmiştir [169].

Bizim çalışmamızda cerrahi defekt, parietal kemik üzerinde oluşturulmuştur. Literatürde, overektomi sonrası parietal kemikte osteoporoz oluşma zamanını bildiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, parietal kemik bölgesi ratlarda, cerrahi işlemlerin kolay yapılabilirdiği ve iyileşmenin izlenebilmesi için yeterli kemik yüzeyinin sağlanabildiği bir bölgedir. Ayrıca, daha önce yapılmış birçok çalışmada da bu bölge kullanılmıştır. Bu nedenle de çalışmamızda bu bölge seçilmiştir. Gelecekte, overektomi sonrasında rat kalvaryumunu oluşturan kemiklerde osteoporozün oluşma zamanı ile ilgili çalışmalar planlanmalıdır. Aynı zamanda, overektomi ve cerrahi işlem arasındaki bekleme

süremiz (14 gün) ve overektomi işleminden sakrifikasyon zamanına kadar geçen süre (50 gün) ve kalvaryal defekt oluşturulmasından sakrifikasyon zamanına kadar geçen süre (28) gün, literatürdeki diğer çalışmalar gözetilerek seçilmiştir [42, 162, 163, 170]. Ancak, gerek osteoporoz oluşumu, gerekse kalvaryal defekt iyileşmesi için ileri dönem (4-8 hafta sonrası) verilerinin olmaması, çalışmamızın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

Kemik defektlerinin oluşturulmasının ardından, iyileşmenin değerlendirilmesi için, histolojik yöntemlere ek olarak mikro-CT yöntemini de kullanılmaktadır [171]. Mikro-CT yönteminin, cerrahi sonrası iyileşme ve yeni kemik oluşan bölgelerle ilgili konvensiyonel yöntemlere göre daha sensitif olduğu bildirilmiştir [172] Ancak, bu yöntemin, diğer yöntemlere göre pahalı ve zor olması, önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır.

Bizim çalışmamızda mikro-CT yöntemi ile inceleme yapılmamış olması da çalışmamızın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Ancak defeklerin radyolojik olarak görüntülenmesi için KIBT kullanılmıştır. Mikro-CT yöntemine göre daha ucuz bir yöntem olan KIBT yönteminde elde edilen verilerin, erken dönemdeki kemikleşme hakkında fikir vermediği gözlemlenmiştir. Ancak, KIBT ile elde edilen çapraz ve frontal kesitler sayesinde, ileri dönemde ve bizim çalışmamıza göre daha fazla miktarda yeni kemik oluşumunun gerçekleştiği olgularda, değerlendirme yapılabileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızın bulguları göz önüne alındığında, osteoporozün, kemik iyileşme mekanizması üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu durumun maksillofasiyal bölgede yapılan cerrahi işlemlerin planlanmasında dikkate alınmalıdır.
- Yeterli düzeyde kemik oluşumunun gerçekleştiği osteoporotik modeller göz önünde bulundurulduğunda, osteoporozün görüldüğü bireylerde yapılan cerrahi işlemler sonrasında, kemik oluşumunu olumsuz etkilenmesinin söz konusu olmayacağı düşünülmüştür. Dolayısıyla, yeni kemik oluşumu ile bire bir ilişkili olan implant osseointegrasyon başarısının da, osteoporotik bireylerde sağlıklı bireylerden farklı olmayacağı sonucuna ulaşılabilir. Ancak implant cerrahisi, osseointegrasyon ve marjinal kemik kaybı ile ilgili, daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir.
- PPI kullanan bireyler için de durum osteoporözden farklı değildir. Bu hastalarda da maksillofasiyal bölgede uygulanacak cerrahi işlemlerin ardından, kemik dokunun remodelasyonunda sağlıklı bireylere göre herhangi bir farklılık oluşmayacağı düşünülmüştür. Ancak bu ilaçların kullanımı sonucunda, kemik mineral metabolizmasının etkilendiği unutulmamalıdır.
- Cerrahi sonrası, biyostimülasyon amacıyla uygulanan 810 nm dalga boyunda DDLT'nin kemik remodelingin üzerindeki olumlu etkisi, diğer çalışmalarını destekler niteliktedir.
- PPI kullanımının, kemik dokunun biyomekanik özelliklerini zayıflattığı gözlenmiştir. Bu nedenle, uzun dönem PPI kullanan hastalarda, mandibula kırıklarının gözlenme sıklığının da artabileceği, bu hastalarda yapılan cerrahi işlemlerde daha atravmatik çalışmanın gerekliliği düşünülmüştür.

- Gelecekte yapılacak çalışmalarda, PPI uygulanması sonrasında, kırıkların sık görüldüğü mandibulanın biyomekanik özelliklerinin araştırılması da literatüre katkı sağlayacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Bains, J.W. and J.P. Elia, *The role of facial skeletal augmentation and dental restoration in facial rejuvenation*. *Aesthetic Plast Surg*, 1994. **18**(3): p. 243-6.
2. He, Y.X., et al., *Impaired bone healing pattern in mice with ovariectomy-induced osteoporosis: A drill-hole defect model*. *Bone*, 2011. **48**(6): p. 1388-400.
3. Pesce, V., et al., *Surgical approach to bone healing in osteoporosis*. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2009. **6**(2): p. 131-5.
4. Wang, F., et al., *Type 2 diabetes mellitus impairs bone healing of dental implants in GK rats*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010. **88**(1): p. e7-9.
5. Alsaadi, G., et al., *Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures, up to abutment connection*. *J Clin Periodontol*, 2007. **34**(7): p. 610-7.
6. Glaser, D.L. and F.S. Kaplan, *Osteoporosis. Definition and clinical presentation*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1997. **22**(24 Suppl): p. 12S-16S.
7. Cosman, F., et al., *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. *Osteoporos Int*, 2014. **25**(10): p. 2359-81.
8. Nih Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, D. and Therapy, *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy*. *JAMA*, 2001. **285**(6): p. 785-95.
9. Histing, T., et al., *Pantoprazole, a proton pump inhibitor, delays fracture healing in mice*. *Calcif Tissue Int*, 2012. **90**(6): p. 507-14.
10. Clarke, B., *Normal bone anatomy and physiology*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. **3 Suppl 3**: p. S131-9.
11. Taichman, R.S., *Blood and bone: two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem-cell niche*. *Blood*, 2005. **105**(7): p. 2631-9.
12. Eriksen EF, A.D., Melsen F., *Bone Histomorphometry*. 1994, New York: Raven Press. 1-12.
13. Schweiberer, L., R. Baumgart, and S. Deiler, *[The biological reaction in atrophic and hypertrophic pseudarthrosis of diaphysis of long bone. Causes and forms of appearance]*. *Chirurg*, 1999. **70**(11): p. 1193-201.
14. Arthur R. Hand, M.E.F., *Fundamentals of Oral Histology and Physiology*. 2014, India: Wiley Blackwell.
15. Kurban S., M.İ., *Osteoprotegerin, Rank ve Rank Ligandi*. *Turk J Biochem*, 2007. **32** (4): p. 178–184.

16. Tsuda, E., et al., *Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997. **234**(1): p. 137-42.
17. Simonet, W.S., et al., *Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density*. *Cell*, 1997. **89**(2): p. 309-19.
18. Marie, P., et al., *New factors controlling bone remodeling*. *Joint Bone Spine*, 2000. **67**(3): p. 150-6.
19. Hofbauer, L.C., et al., *The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption*. *J Bone Miner Res*, 2000. **15**(1): p. 2-12.
20. Hofbauer, L.C., et al., *Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells*. *Endocrinology*, 1999. **140**(9): p. 4367-70.
21. Aubin, J.E. and E. Bonnelye, *Osteoprotegerin and its ligand: A new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption*. *Medscape Womens Health*, 2000. **5**(2): p. 5.
22. Boyce, B.F. and L. Xing, *Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin*. *Arthritis Res Ther*, 2007. **9 Suppl 1**: p. S1.
23. Muljagic, A., R. Poljak-Guberina, and O. Zivkovic, *Prognostic significance of BsALP in healing of long bone fractures*. *Coll Antropol*, 2008. **32**(2): p. 551-6.
24. Foldes, J., et al., *Osteogenic response to marrow aspiration: increased serum osteocalcin and alkaline phosphatase in human bone marrow donors*. *J Bone Miner Res*, 1989. **4**(4): p. 643-6.
25. Hall, J.E., *Parathyroid Hormone, Calcitonin, Calcium and Phosphate Metabolism, Vitamin D, Bone, and Teeth*, in *13 th Edition Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 2016. p. 1007.
26. Gravallese, E.M., et al., *The role of TNF-receptor family members and other TRAF-dependent receptors in bone resorption*. *Arthritis Res*, 2001. **3**(1): p. 6-12.
27. Mark R Brinker, D.P. O'Connor, and J.A. HArt, *Review of Orthopedics 5th Edition*. Vol. 5. 2008: Elsevier Saunders.
28. Haas, M., et al., *Osteoprotegerin and parathyroid hormone as markers of high-turnover osteodystrophy and decreased bone mineralization in hemodialysis patients*. *Am J Kidney Dis*, 2002. **39**(3): p. 580-6.
29. Hert, J., *[Wolff's law of transformation after 100 years]*. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 1990. **57**(6): p. 465-76.

30. Pazzaglia, U.E., L. Andriani, and A. Di Nucci, *The effects of mechanical forces on bones and joints. Experimental study on the rat tail.* J Bone Joint Surg Br, 1997. **79**(6): p. 1024-30.
31. Fernandez, J.R., J.M. Garcia-Aznar, and R. Martinez, *Piezoelectricity could predict sites of formation/resorption in bone remodelling and modelling.* J Theor Biol, 2012. **292**: p. 86-92.
32. Stokes, I.A., et al., *Mechanical modulation of vertebral body growth. Implications for scoliosis progression.* Spine (Phila Pa 1976), 1996. **21**(10): p. 1162-7.
33. Livshits, G., *Genetic epidemiology of skeletal system aging in apparently healthy human population.* Mech Ageing Dev, 2005. **126**(2): p. 269-79.
34. Karsenty, G., *Genetic control of skeletal development.* Novartis Found Symp, 2001. **232**: p. 6-17; discussion 17-22.
35. Ozbas, H., S. Tutgun Onrat, and K. Ozdamar, *Genetic and environmental factors in human osteoporosis.* Mol Biol Rep, 2012. **39**(12): p. 11289-96.
36. Eisman, J.A., et al., *Exercise and its interaction with genetic influences in the determination of bone mineral density.* Am J Med, 1991. **91**(5B): p. 5S-9S.
37. Benitez, J., et al., *Role of parathormone-related protein and 1,25-dihydroxyvitamin D in the hypercalcemia of Walker 256 tumor-host rats.* Horm Metab Res, 1994. **26**(6): p. 309-10.
38. *[Role of parathormone in the physiopathology of renal metabolic activity].* Pediatria (Napoli), 1977. **85**(3): p. 504-13.
39. Quarles, L.D., *Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation.* J Clin Invest, 2008. **118**(12): p. 3820-8.
40. Shoback, D., *Clinical practice. Hypoparathyroidism.* N Engl J Med, 2008. **359**(4): p. 391-403.
41. Nussey S, W.S., *The parathyroid glands and vitamin D,* in *Endocrinology: An Integrated Approach.* 2001, Oxford.
42. Kream, B.E., D.N. Petersen, and L.G. Raisz, *Parathyroid hormone blocks the stimulatory effect of insulin-like growth factor-I on collagen synthesis in cultured 21-day fetal rat calvariae.* Bone, 1990. **11**(6): p. 411-5.
43. Lombardi, G., et al., *The roles of parathyroid hormone in bone remodeling: prospects for novel therapeutics.* J Endocrinol Invest, 2011. **34**(7 Suppl): p. 18-22.
44. Silverman, S.L., *Calcitonin.* Rheum Dis Clin North Am, 2001. **27**(1): p. 187-96.

45. Yasutomo, Y. and N. Nagata, [*Parathyroid hormone and calcitonin*]. *Nihon Rinsho*, 1992. **50**(12): p. 2925-30.
46. Phelps, E., et al., *Parathyroid hormone induces receptor activity modifying protein-3 (RAMP3) expression primarily via 3',5'-cyclic adenosine monophosphate signaling in osteoblasts*. *Calcif Tissue Int*, 2005. **77**(2): p. 96-103.
47. Zaidi, M., et al., *Regulation of extracellular calcium sensing in rat osteoclasts by femtomolar calcitonin concentrations*. *Am J Physiol*, 1996. **271**(3 Pt 2): p. F637-44.
48. Ernst, M. and E.R. Froesch, *Growth hormone dependent stimulation of osteoblast-like cells in serum-free cultures via local synthesis of insulin-like growth factor I*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1988. **151**(1): p. 142-7.
49. Chevalley, T., et al., *Evidence for a role for insulin-like growth factor binding proteins in glucocorticoid inhibition of normal human osteoblast-like cell proliferation*. *Eur J Endocrinol*, 1996. **134**(5): p. 591-601.
50. Brenner, R.E., et al., *Proliferation and collagen biosynthesis of osteoblasts and chondrocytes in short rib syndrome type beemer*. *Am J Med Genet*, 1993. **46**(5): p. 584-91.
51. Luppen, C.A., et al., *BMP-2 vs. BMP-4 expression and activity in glucocorticoid-arrested MC3T3-E1 osteoblasts: Smad signaling, not alkaline phosphatase activity, predicts rescue of mineralization*. *Growth Factors*, 2008. **26**(4): p. 226-37.
52. Grundberg, E., et al., *Systematic assessment of the human osteoblast transcriptome in resting and induced primary cells*. *Physiol Genomics*, 2008. **33**(3): p. 301-11.
53. Balasch, J., *Sex steroids and bone: current perspectives*. *Hum Reprod Update*, 2003. **9**(3): p. 207-22.
54. Seeman, E., *Osteoporosis in men*. *Baillieres Clin Rheumatol*, 1997. **11**(3): p. 613-29.
55. Katznelson, L., *Therapeutic role of androgens in the treatment of osteoporosis in men*. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1998. **12**(3): p. 453-70.
56. Khaw, K.T., M.J. Sneyd, and J. Compston, *Bone density parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women*. *BMJ*, 1992. **305**(6848): p. 273-7.
57. Hartwell, D., et al., *Vitamin D metabolites--relation to age, menopause and endometriosis*. *Scand J Clin Lab Invest*, 1990. **50**(2): p. 115-21.
58. Kukoschke, K.G. and H. Mayer, [*The importance of protein growth factors for the local regulation of bone growth*]. *Dtsch Med Wochenschr*, 1990. **115**(50): p. 1921-6.

59. Devescovi, V., et al., *Growth factors in bone repair*. Chir Organi Mov, 2008. **92**(3): p. 161-8.
60. Rosen, C.J., L.R. Donahue, and S.J. Hunter, *Insulin-like growth factors and bone: the osteoporosis connection*. Proc Soc Exp Biol Med, 1994. **206**(2): p. 83-102.
61. Lang, D.H., et al., *Bone, muscle, and physical activity: structural equation modeling of relationships and genetic influence with age*. J Bone Miner Res, 2009. **24**(9): p. 1608-17.
62. Hert, J., [*Importance of vascular and mechanical factors for bone healing*]. Acta Chir Orthop Traumatol Cech, 1992. **59**(5): p. 259-67.
63. Rennie, J.S., et al., *Studies on effects of nutritional factors on bone structure and osteoporosis in laying hens*. Br Poult Sci, 1997. **38**(4): p. 417-24.
64. J., H., *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*, ed. S. Louis. 2003. 49.
65. Schmidt-Bleek, K., et al., *Inflammatory phase of bone healing initiates the regenerative healing cascade*. Cell Tissue Res, 2012. **347**(3): p. 567-73.
66. Parfitt, A.M., *Targeted and nontargeted bone remodeling: relationship to basic multicellular unit origination and progression*. Bone, 2002. **30**(1): p. 5-7.
67. Jehle, P.M., et al., *Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients*. J Endocrinol, 1998. **159**(2): p. 297-306.
68. Follak, N., I. Kloting, and H. Merk, *Influence of diabetic metabolic state on fracture healing in spontaneously diabetic rats*. Diabetes Metab Res Rev, 2005. **21**(3): p. 288-96.
69. Lu, H., et al., *Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation*. Endocrinology, 2003. **144**(1): p. 346-52.
70. Khosravi, R. and P.C. Trackman, *Diabetes-induced fibrotic matrix inhibits intramembranous bone healing*. J Cell Commun Signal, 2015. **9**(1): p. 19-26.
71. Jiao, H., E. Xiao, and D.T. Graves, *Diabetes and Its Effect on Bone and Fracture Healing*. Curr Osteoporos Rep, 2015. **13**(5): p. 327-35.
72. Simpson, C., et al., *The effects of diabetes medications on post-operative long bone fracture healing*. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2015.
73. Gandhi, A., et al., *The effects of local insulin delivery on diabetic fracture healing*. Bone, 2005. **37**(4): p. 482-90.

74. Lee, J.C., et al., *Modulation of the local neutrophil response by a novel hyaluronic acid-binding peptide reduces bacterial burden during staphylococcal wound infection*. Infect Immun, 2010. **78**(10): p. 4176-86.
75. Vivek Shetty, C.N.B., *Part 1: Principles of Medicine, Surgery, and Anesthesia*, in *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery Second Edition*, M. Miloro, Editor. 2004. p. 3-15.
76. Hall, J.E., *Resistance of the Body to Infection: Leukocytes, Granulocytes, the Monocyte-Macrophage System, and Inflammation*, in *13 th Edition Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 2016. p. 455-457.
77. Takahashi, S., et al., *The effects of intraoperative radiotherapy on bone-healing ability in relation to different doses and postradiotherapy intervals*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. **30**(5): p. 1147-52.
78. Lane, N.E., *Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **194**(2 Suppl): p. S3-11.
79. Baim, S., et al., *Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference*. J Clin Densitom, 2008. **11**(1): p. 6-21.
80. Blake, G.M. and I. Fogelman, *The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis*. Postgrad Med J, 2007. **83**(982): p. 509-17.
81. Lau, H.H., et al., *Genetic and environmental determinants of bone mineral density in Chinese women*. Bone, 2005. **36**(4): p. 700-9.
82. Siris, E.S., S. Baim, and A. Nattiv, *Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men*. Postgrad Med, 2010. **122**(1): p. 82-90.
83. Riggs, B.L., S. Khosla, and L.J. Melton, 3rd, *A unitary model for involutinal osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men*. J Bone Miner Res, 1998. **13**(5): p. 763-73.
84. Raisz, L.G., *Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects*. J Clin Invest, 2005. **115**(12): p. 3318-25.
85. Sandler, R.S., et al., *The burden of selected digestive diseases in the United States*. Gastroenterology, 2002. **122**(5): p. 1500-11.
86. Black, J.W., et al., *Definition and antagonism of histamine H₂ -receptors*. Nature, 1972. **236**(5347): p. 385-90.

87. Yonem, O., et al., *Gastroesophageal reflux disease prevalence in the city of Sivas*. Turk J Gastroenterol, 2013. **24**(4): p. 303-10.
88. Szabo, S. and G. Pihan, *Mechanisms of gastric cytoprotection*. J Clin Gastroenterol, 1987. **9 Suppl 1**: p. 8-13.
89. Allen, A., et al., *Gastroduodenal mucosal protection*. Physiol Rev, 1993. **73**(4): p. 823-57.
90. James M Ritter, L.D.L., Timothy GK Mant, Albert Ferro, *A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics Fifth Edition*. Alimentary System and Liver, ed. J.M. Ritter. Vol. Fifth Edition. 2008, Italy: A Macmillan Company. 251-255.
91. Heidelbaugh, J.J., D.C. Metz, and Y.X. Yang, *Proton pump inhibitors: are they overutilised in clinical practice and do they pose significant risk?* Int J Clin Pract, 2012. **66**(6): p. 582-91.
92. Scheiman, J.M., *The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage*. Arthritis Res Ther, 2013. **15 Suppl 3**: p. S5.
93. Allescher, H.D., *[Reflux disease therapy]*. Praxis (Bern 1994), 2004. **93**(47): p. 1963-9.
94. Voutilainen, M., *[Gastro-oesophageal reflux disease--a common and benign but costly disease]*. Duodecim, 2014. **130**(8): p. 801-7.
95. Olafsson, S. and A. Berstad, *Therapy and diagnostic tests used for Helicobacter pylori infection in the Scandinavian countries in 1998*. Scand J Gastroenterol, 1999. **34**(9): p. 849-55.
96. Tseng, P.H., et al., *A comparative study of proton-pump inhibitor tests for Chinese reflux patients in relation to the CYP2C19 genotypes*. J Clin Gastroenterol, 2009. **43**(10): p. 920-5.
97. Yao, J., et al., *Protein kinase C inhibitor, GF109203X attenuates osteoclastogenesis, bone resorption and RANKL-induced NF-kappaB and NFAT activity*. J Cell Physiol, 2015. **230**(6): p. 1235-42.
98. Mello, M., et al., *Proton pump inhibitors increase the incidence of bone fractures in hepatitis C patients*. Dig Dis Sci, 2012. **57**(9): p. 2416-22.
99. Costa-Rodrigues, J., et al., *Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity*. FEBS J, 2013. **280**(20): p. 5052-64.

100. Graudenz, K. and C. Raulin, [*From Einstein's Quantum Theory to modern laser therapy. The history of lasers in dermatology and aesthetic medicine*]. Hautarzt, 2003. **54**(7): p. 575-82.
101. Sulewski, J.G., *Historical survey of laser dentistry*. Dent Clin North Am, 2000. **44**(4): p. 717-52.
102. Asnaashari, M. and S. Zadsirjan, *Application of laser in oral surgery*. J Lasers Med Sci, 2014. **5**(3): p. 97-107.
103. Adams, T.C. and P.K. Pang, *Lasers in aesthetic dentistry*. Dent Clin North Am, 2004. **48**(4): p. 833-60, vi.
104. Kelsey, W.P., 3rd, R.J. Blankenau, and G.L. Powell, *Application of the argon laser to dentistry*. Lasers Surg Med, 1991. **11**(6): p. 495-8.
105. Jerjes, W., Z. Hamdoon, and C. Hopper, *CO2 lasers in the management of potentially malignant and malignant oral disorders*. Head Neck Oncol, 2012. **4**: p. 17.
106. Deppe, H., et al., *Different CO2 laser vaporization protocols for the therapy of oral precancerous lesions and precancerous conditions: a 10-year follow-up*. Lasers Med Sci, 2012. **27**(1): p. 59-63.
107. Nussbaum, E.L., L. Lilge, and T. Mazzulli, *Effects of low-level laser therapy (LLLT) of 810 nm upon in vitro growth of bacteria: relevance of irradiance and radiant exposure*. J Clin Laser Med Surg, 2003. **21**(5): p. 283-90.
108. Whelan, H.T., et al., *Effect of NASA light-emitting diode irradiation on molecular changes for wound healing in diabetic mice*. J Clin Laser Med Surg, 2003. **21**(2): p. 67-74.
109. Nahen, K. and A. Vogel, *Plume dynamics and shielding by the ablation plume during Er:YAG laser ablation*. J Biomed Opt, 2002. **7**(2): p. 165-78.
110. Bader, C. and I. Krejci, *Indications and limitations of Er:YAG laser applications in dentistry*. Am J Dent, 2006. **19**(3): p. 178-86.
111. Marcondes, M., et al., *The influence of the Nd:YAG laser bleaching on physical and mechanical properties of the dental enamel*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2009. **90**(1): p. 388-95.
112. Yamamoto, Y., et al., *Effect of low-power laser irradiation on procollagen synthesis in human fibroblasts*. J Clin Laser Med Surg, 1996. **14**(3): p. 129-32.
113. Hopkins, J.T., et al., *Low-Level Laser Therapy Facilitates Superficial Wound Healing in Humans: A Triple-Blind, Sham-Controlled Study*. J Athl Train, 2004. **39**(3): p. 223-229.

114. Wainwright, M., *Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT)*. J Antimicrob Chemother, 1998. **42**(1): p. 13-28.
115. Bourque, S.L., et al., *Comparison of buprenorphine and meloxicam for postsurgical analgesia in rats: effects on body weight, locomotor activity, and hemodynamic parameters*. J Am Assoc Lab Anim Sci, 2010. **49**(5): p. 617-22.
116. Van Pelt, L.F., *Ketamine and xylazine for surgical anesthesia in rats*. J Am Vet Med Assoc, 1977. **171**(9): p. 842-4.
117. Spicer, P.P., et al., *Evaluation of bone regeneration using the rat critical size calvarial defect*. Nat Protoc, 2012. **7**(10): p. 1918-29.
118. Hashmi, J.T., et al., *Effect of pulsing in low-level light therapy*. Lasers Surg Med, 2010. **42**(6): p. 450-66.
119. Wickham, C.L., et al., *Formic acid decalcification of bone marrow trephines degrades DNA: alternative use of EDTA allows the amplification and sequencing of relatively long PCR products*. Mol Pathol, 2000. **53**(6): p. 336.
120. Leppanen, O., et al., *Three-point bending of rat femur in the mediolateral direction: introduction and validation of a novel biomechanical testing protocol*. J Bone Miner Res, 2006. **21**(8): p. 1231-7.
121. Sarpera, H.B., C.; De Palmac J., *Simulated weightlessness and synbiotic diet effects on rat bone mechanical strength*. Life Sciences in Space Research, 2014. **3**: p. 45–54.
122. Nazarian, A.A., FJ.; Rosso, C., *Tensile properties of rat femoral bone as functions of bone volume fraction, apparent density and volumetric bone mineral density*. Journal of Biomechanics, 2011(44): p. 2482–2488.
123. Sarper H, B.C., DePalma J, *Simulated weightlessness and synbiotic diet effects on rat bone mechanical strength*. Life Sciences in Space Research, 2014. **3**: p. 45-54.
124. Vashishth, D., *Small animal bone biomechanics*. Bone, 2008. **43**(5): p. 794-7.
125. Sugiyama, T., et al., *Proton pump inhibitors and fracture: they impair bone quality and increase fall risk?* Osteoporos Int, 2016.
126. Targownik, L.E., et al., *Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures*. CMAJ, 2008. **179**(4): p. 319-26.
127. Stromsoe, K., *Fracture fixation problems in osteoporosis*. Injury, 2004. **35**(2): p. 107-13.
128. Tarantino, U., et al., *Bone healing and osteoporosis*. Aging Clin Exp Res, 2011. **23**(2 Suppl): p. 62-4.

129. Liu, Y., et al., *Osteoporosis influences osteogenic but not angiogenic response during bone defect healing in a rat model*. *Injury*, 2013. **44**(7): p. 923-9.
130. Lindgren, J.U., H.F. DeLuca, and R.B. Mazess, *Effects of 1,25(OH)₂D₃ on bone tissue in the rabbit: studies on fracture healing, disuse osteoporosis, and prednisone osteoporosis*. *Calcif Tissue Int*, 1984. **36**(5): p. 591-5.
131. Geng, H.O., et al., *[An experimental study on the influence of osteoporosis to bone repairing with bone matrix gelatin in ovariectomized rats]*. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*, 2005. **21**(1): p. 24-8.
132. Arlot, M.E., et al., *Bone histology in adults with aseptic necrosis. Histomorphometric evaluation of iliac biopsies in seventy-seven patients*. *J Bone Joint Surg Am*, 1983. **65**(9): p. 1319-27.
133. Ledgerton, D., et al., *Panoramic mandibular index as a radiomorphometric tool: an assessment of precision*. *Dentomaxillofac Radiol*, 1997. **26**(2): p. 95-100.
134. Mohajery, M. and S.L. Brooks, *Oral radiographs in the detection of early signs of osteoporosis*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1992. **73**(1): p. 112-7.
135. Keller, J.C., et al., *Osteoporosis-like bone conditions affect osseointegration of implants*. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2004. **19**(5): p. 687-94.
136. Mellado-Valero, A., et al., *Implant treatment in patients with osteoporosis*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2010. **15**(1): p. e52-7.
137. Sanfilippo, F. and A.E. Bianchi, *Osteoporosis: the effect on maxillary bone resorption and therapeutic possibilities by means of implant prostheses--a literature review and clinical considerations*. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2003. **23**(5): p. 447-57.
138. Garcia Gonzalez, F., E. Soler Company, and G. Hedo Aparicio, *[Cost-minimization study on the prescription of intravenous proton pump inhibitors: pantoprazole versus omeprazole]*. *Farm Hosp*, 2003. **27**(6): p. 339-45.
139. O'Connell, M.B., et al., *Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial*. *Am J Med*, 2005. **118**(7): p. 778-81.
140. Mizunashi, K., et al., *Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺,K⁽⁺⁾-ATPase, on bone resorption in humans*. *Calcif Tissue Int*, 1993. **53**(1): p. 21-5.
141. Gagnemo-Persson, R., et al., *Chicken parathyroid hormone gene expression in response to gastrin, omeprazole, ergocalciferol, and restricted food intake*. *Calcif Tissue Int*, 1997. **61**(3): p. 210-5.

142. Pytlik, M., et al., *Proton pump (H⁺/K⁺-ATPase) inhibitors weaken the protective effect of alendronate on bone mechanical properties in estrogen-deficient rats.* Pharmacol Rep, 2012. **64**(3): p. 625-34.
143. Pytlik, M., et al., *Bone remodeling after administration of proton pump (H⁺/K⁺-ATPase) inhibitors and alendronate in ovariectomized rats.* Acta Pol Pharm, 2012. **69**(1): p. 113-20.
144. Nascimento, M.F., et al., *Improvement of bone repair in diabetic rats subjected to 780 nm low-level laser therapy.* Acta Cir Bras, 2015. **30**(10): p. 660-7.
145. Akyol, U.K., et al., *The influence of low-level laser therapy with alendronate irrigation on healing of bone defects in rats.* Lasers Med Sci, 2015. **30**(3): p. 1141-6.
146. Aleksic, V., et al., *Low-level Er:YAG laser irradiation enhances osteoblast proliferation through activation of MAPK/ERK.* Lasers Med Sci, 2010. **25**(4): p. 559-69.
147. de Vasconcellos, L.M., et al., *Healing of normal and osteopenic bone with titanium implant and low-level laser therapy (GaAlAs): a histomorphometric study in rats.* Lasers Med Sci, 2014. **29**(2): p. 575-80.
148. Barbosa, D., et al., *Laser therapy in bone repair in rats: analysis of bone optical density.* Acta Ortop Bras, 2014. **22**(2): p. 71-4.
149. Usumez, A., et al., *Effects of laser irradiation at different wavelengths (660, 810, 980, and 1,064 nm) on mucositis in an animal model of wound healing.* Lasers Med Sci, 2014. **29**(6): p. 1807-13.
150. Targownik, L.E., et al., *Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss.* Gastroenterology, 2010. **138**(3): p. 896-904.
151. Leontiadis, G.I. and P. Moayyedi, *Proton pump inhibitors and risk of bone fractures.* Curr Treat Options Gastroenterol, 2014. **12**(4): p. 414-23.
152. Kaye, J.A. and H. Jick, *Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors.* Pharmacotherapy, 2008. **28**(8): p. 951-9.
153. Matsumoto, T., et al., *Therapeutic potential of vasculogenesis and osteogenesis promoted by peripheral blood CD34-positive cells for functional bone healing.* Am J Pathol, 2006. **169**(4): p. 1440-57.
154. Holdsworth, D.W., et al., *Rapid small-animal dual-energy X-ray absorptiometry using digital radiography.* J Bone Miner Res, 2000. **15**(12): p. 2451-7.
155. Valtuena Martinez, S., *[Obesity and osteoporosis: effect of weight variation on bone mass].* Nutr Hosp, 2002. **17 Suppl 1**: p. 49-54.

156. Saville, P.D. and B.E. Nilsson, *Height and weight in symptomatic postmenopausal osteoporosis*. Clin Orthop Relat Res, 1966. **45**: p. 49-54.
157. Shanb, A.A. and E.F. Youssef, *The impact of adding weight-bearing exercise versus nonweight bearing programs to the medical treatment of elderly patients with osteoporosis*. J Family Community Med, 2014. **21**(3): p. 176-81.
158. Nguyen, T.V., P.N. Sambrook, and J.A. Eisman, *Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study*. J Bone Miner Res, 1998. **13**(9): p. 1458-67.
159. *High fat levels in muscles, liver, blood, and bone marrow linked to poor bone health. But a healthy weight and healthy diet can help stave off bone loss, osteoporosis*. Duke Med Health News, 2013. **19**(10): p. 4-5.
160. Jiang, J.M., S.M. Sacco, and W.E. Ward, *Ovariectomy-induced hyperphagia does not modulate bone mineral density or bone strength in rats*. J Nutr, 2008. **138**(11): p. 2106-10.
161. Bosch, C., B. Melsen, and K. Vargervik, *Importance of the critical-size bone defect in testing bone-regenerating materials*. J Craniofac Surg, 1998. **9**(4): p. 310-6.
162. Ortolan, X.R., et al., *Osteogenic potential of a chalcone in a critical-size defect in rat calvaria bone*. J Craniomaxillofac Surg, 2014. **42**(5): p. 520-4.
163. Porto GG, d.E.V.B., de Souza Andrade ES, de Aguiar Soares Carneiro SC, Matias Frote MS. , *Is a 5 mm rat calvarium defect really critical?* Acta Cirurgica Brasileira, 2012. **27**(11): p. 1-5.
164. Schmitz, J.P. and J.O. Hollinger, *The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions*. Clin Orthop Relat Res, 1986(205): p. 299-308.
165. Jin, Q. and W.V. Giannobile, *SDF-1 enhances wound healing of critical-sized calvarial defects beyond self-repair capacity*. PLoS One, 2014. **9**(5): p. e97035.
166. Lelovas, P.P., et al., *The laboratory rat as an animal model for osteoporosis research*. Comp Med, 2008. **58**(5): p. 424-30.
167. Filipovic, B., et al., *The effects of sex steroids on thyroid C cells and trabecular bone structure in the rat model of male osteoporosis*. J Anat, 2013. **222**(3): p. 313-20.
168. Li, M., Y. Shen, and T.J. Wronski, *Time course of femoral neck osteopenia in ovariectomized rats*. Bone, 1997. **20**(1): p. 55-61.
169. Wronski, T.J., et al., *Long-term effects of ovariectomy and aging on the rat skeleton*. Calcif Tissue Int, 1989. **45**(6): p. 360-6.

170. Donovan, M.G., N.C. Dickerson, and J.C. Mitchell, *Calvarial bone harvest and grafting techniques for maxillary and mandibular implant surgery*. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 1994. **2**(2): p. 109-22.
171. Ebina, H., et al., *Micro-CT analysis of alveolar bone healing using a rat experimental model of critical-size defects*. Oral Dis, 2009. **15**(4): p. 273-80.
172. Lienemann, P.S., et al., *Longitudinal in vivo evaluation of bone regeneration by combined measurement of multi-pinhole SPECT and micro-CT for tissue engineering*. Sci Rep, 2015. **5**: p. 10238.



EK:1 Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı Etik Kurulu Kararı



T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARAR METNİ

SAYI: 2015/ 29

29.01.2015

KONU: Sn. Doç. Dr. Ahmet MİHMANLI

Sayın, Doç. Dr. Ahmet MİHMANLI

“Osteoporotik Rat Modelindeki Kemik Defektlerinin İyileşmesinde Proton Pompa İnhibitörü Kullanımının ve Düşük Düzeyli Lazer Tedavisinin Etkilerinin Araştırılması” başlıklı projeniz 29.01.2015 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve onanmıştır.

Yrd. Doç. Dr. Fahri AKBAŞ
Etik Kurul Başkan Vek.

Prof. Dr. Ahmet BELCE
Üye

Prof. Dr. Erhan AYŞAN
Üye

Prof. Dr. İsmail MERAL
Üye

Prof. Dr. Serdar UŞUMUZ
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ömer UYSAL
Üye

Vet. Hek. Mert ÇELİKTEN
Üye

Nasuhi GÜNAY
Üye

Hakan AKTÜRK
Üye

KATILMADI

- Etik kurulumuzdan onam alan her proje için, çalışma başlamadan üç ay önce çalışılacak hayvan rezervinin uygunluğunu (tür, yaş, cinsiyet) belirlemek amacıyla Deney Hayvanları Laboratuvarına başvurulmalıdır.

EK: 2 Bezmialem Vakıf Üniversitesi BAP Birimi Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 15/07/2015-10118



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi

Sayı : 18245212-108.99-
Konu : Diğer

Sayın Doç.Dr. Ahmet MİHMANLI
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

30.06.2015 tarihinde yapılan BAP Birimi toplantısında ‘Osteoporotik rat modelindeki kemik defektlerinin iyileşmesinde proton pompa inhibitörü kullanımının ve düşük düzeyli lazer tedavisinin etkilerinin araştırılması isimli projeniz değerlendirilmiş olup, aşağıdaki düzeltmelerin yapılması ve 10 gün içerisinde kurul sekreteryasına teslim edilmesi kaydıyla onanmasına karar verilmiştir.

- BAP kurulu kararları gereği tez projelerinde tez sahibinin proje yürütücüsü olması gerekmektedir. Bu bağlamda gerekli değişimlerin yapılması kaydıyla onanmıştır.

Bilginizi ve gereğini rica ederim

Prof.Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU
Rektör V.

15/07/2015 Mem. : H.E.DAĞ

Mevcut Elektronik İmzalar

RÜMEYZA KAZANCIOĞLU (Rektörlük Makamı - Rektör V.) 15/07/2015 17:47

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi)
Fatih / İstanbul
Tel: 0 (212) 523 22 88
E-Posta: info@bezmialem.edu.tr

Ayrıntılı bilgi için irtibat: Havva Ezgi DAĞ
Faks: 0 (212) 533 23 26
Elektronik ağ: www.bezmialem.edu.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

1. **Adı Soyadı** : Nihat DEMİRTAŞ
2. **Doğum Tarihi** : 1986
3. **Unvanı** : Diş Hekimi
4. **Öğrenim Durumu** :

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Y. Lisans	Diş Hekimliği	İstanbul Üniversitesi	2009

5. **Akademik Ünvanlar**
6. **Uzmanlık Tezi**
7. **Yayınlar**

7.1. Uluslar arası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

A.1	Kazancıoğlu HO, Ezirganlı S, Demirtas N. Comparison of the influence of ozone and laser therapies on pain, swelling, and trismus following impacted third-molar surgery. Lasers Med Sci. 2014; 29(4):1313-9.
A.2	Demirtas N , Kazancıoğlu HO, Ezirganlı S. Ectopic tooth in the maxillary sinus diagnosed with an ophthalmic complication. J Craniofac Surg. 2014;25 (4):e351-2.
A.3	Demirtas N , Barut O, Ozcan I, Bayer S, Kazancıoğlu HO. Recurrent cherubism in an adult patient. J Craniofac Surg. 2015;26(3):e225-7.
A.4	Kazancıoğlu HO, Tek M, Ezirganlı S, Demirtas N. Does a third molar operation video increase patients' anxiety level? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2015;119(3): 272-7
A.5	Kose TE, Demirtas N , Karabas Cakir H, Ozcan I.Evaluation of dental panoramic radiographic findings in edentulous jaws: A retrospective study of 743 patients "Radiographic features in edentulous jaws" J Adv Prosthodont. 2015 Oct;7(5):380-385
A.6	Ozgur Ozyanat G, Kazancıoğlu HO, Demirtas N , Deger S, Ak G. Risk Factors Associated to Implant Marginal Bone Loss: A Retrospective 6-Year Follow-up Study Implant Dent. 2016 Feb;25(1):122-7.

7.2. Uluslar arası Bilimsel Toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler

B.1	Demirtas N , Kazancıoğlu HO, Mihmanlı A, Ozalp S, Ezirganlı S. Is enucleation always necessary for treatment of dentigerous cysts in the mixed dentition? I.U. Faculty of Dentistry 6 th International Scientific Congress, 21-23 November 2013, Istanbul, Turkey P:88-89 (Poster presentation)
B.2	Demirtas N , Ezirganlı S, Kazancıoğlu HO, Mihmanlı A, Bilateral compound odontoma together with supernumerary teeth: Case report. I.U. Faculty of Dentistry 6 th International Scientific Congress, 21-23 November 2013, Istanbul, Turkey P:109 (Poster presentation)
B.3	Demirtas N , Ezirganlı S, Kazancıoğlu HO .A radicular cyst involving maxillary sinus and anterior teeth: Case report Case report. I.U. Faculty of Dentistry 6 th International Scientific Congress 21-23 November 2013, Istanbul, Turkey P:110 (Poster presentation)
B.4	Demirtas N , Ezirganlı S, Sarkbay OF, Kazancıoğlu HO The existence of foreign body in mandible: A case report Case report. I.U. Faculty of Dentistry 6 th International Scientific Congress, 21-23 November 2013, Istanbul, Turkey P:112 (Poster presentation)
B.5	Demirtas N , Kazancıoğlu HO, Ezirganlı S, Sarkbay OF. A case of dentigerous cyst and ectopic tooth in maxillary sinus. I.U. Faculty of Dentistry 6 th International Scientific Congress, 21-23 November 2013, Istanbul, Turkey P: 112 Poster presentation
B.6	Demirtas N , Aytugar E. Kazancıoğlu HO. Multiple myeloma and dental surgical procedures: A case report. I.U. Faculty of Dentistry 6 th International Scientific Congress, 21-23 November 2013, Istanbul, Turkey P:114 (Poster presentation)
B.7	Mihmanlı A, Suzan Bayer S, Demirtas N , Kazancıoğlu HO. Fracture of the mandibular ramus during third molar removal: Case Report 21 th International Congress of the Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 18-22 May, 2014 Bodrum, Turkey P:54 (Poster presentation)
B.8	Mihamnli A, Aytugar E, Demirtas N , Bayer S, Alatli FC. Calcifiye epithelial odontogenic tumor (Pidborg's Tumor): Case report 17 th International Congress on Oral Pathology and Medicine Istanbul, Turkey (Poster presentation)
B.9	Aytugar E, Bayer S, Demirtas N , Kazancıoğlu HO. Squamous cell carcinoma of the tongue: Report of two cases 21 th International Congress of the Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 18-22 May, 2014 Bodrum, Turkey P:54 (Poster presentation)
B.10	Demirtas N , Bayer S, Kazancıoğlu HO. An unusual edentulous patient: Case report 21 th International Congress of the Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 18-22 May, 2014 Bodrum, Turkey P:53 (Poster presentation)
B.11	Bayer S. Demirtas N , Kazancıoğlu HO. Non- syndromic supernumerary impacted teeth: A Case Report. 21 th International Congress of the Turkish Association of Oral

	and Maxillofacial Surgeons 18-22 May, 2014 Bodrum, Turkey P:53 (Poster presentation)
B.12	Bayer S, Demirtas N , Kazancioglu HO. An Inverted eruption of maxillary canine: A case Report. 21 th International Congress of the Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 18-22 May, 2014 Bodrum, Turkey p:53 (Poster presentation)
B.13	Demirtas N , Bayer S, Kazancioglu HO, Mihmanli A. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: Case report. 21 th International Congress of the Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 18-22 May, 2014 Bodrum, Turkey p: 54 (Poster presentation)
B.14	Demirtas N , Bayer S, Kazancioglu HO, Senturk E. Occurrence of chronic osteomyelitis in a patient with oral squamous cell carcinoma: A case report. 21 th International Congress of the Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 18-22 May, 2014 Bodrum, Turkey p: 54(Poster presentation)
B.15	Demirtas N , Bayer S, Kazancioglu HO, Aytugar E. A case of antrolith within the maxillary sinus. 21 th International Congress of the Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 18-22 May, 2014 Bodrum, Turkey p: 54 (Poster presentation)
B.16	Kazancioglu HO, Demirtas N , Bayer S. Gorlin- Goltz Syndrome: Case report. 21 th International Congress of the Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 18-22 May, 2014 Bodrum, Turkey p: 57 (Poster presentation)
B.17	Demirtas N , Bayer S, Mihmanli A, Arslan D, Donmez N. Evaluation of the failed root-filled teeth before extraction or retreatment in Turkish people: A prospective study. 8 th ACBID International Congress of the Oral and Maxillofacial Surgery Society 28 May-1 June, 2014 Antalya, Turkey p:20 (Oral Presentation)
B.18	Aytugar E, Demirtas N , Kazancioglu HO, Guler B. Management of anterior maxillary cyst by conservative and aesthetic approach: Report of two cases. 8 th ACBID International Congress of the Oral and Maxillofacial Surgery Society 28 May-1 June, 2014 Antalya, Turkey p:21 (Oral presentation)
B.19	Demirtas N . Ezirganli S, Mihmanli A, Kazancioglu HO, Bayer S. Conservative approaches to the treatment of keratocystic odontogenic tumors: Report of 4 cases. 8 th ACBID International Congress of the Oral and Maxillofacial Surgery Society 28 May-1 June, 2014 Antalya, Turkey p:46 (Poster presentation)
B.20	Bayer S, Mihmanli A, Demirtas N . An Unicystic ameloblastoma confused with dentigerous cyst on the radiography: A case report. 8 th ACBID International Congress of the Oral and Maxillofacial Surgery Society 28 May-1 June, 2014 Antalya, Turkey p:59 (Poster presentation)
B.21	Sarkbay OF, Demirtas N . Immediate implant placement after a radicular cyst enucleation: A case report 8 th ACBID International Congress of the Oral and Maxillofacial Surgery Society 28 May-1 June, 2014 Antalya, Turkey p:140 (Poster presentation)
B.22	Demirtas N , Mihmanli A. Olgac V. Odontogenic fibromyxoma: Case report. 8 th ACBID International Congress of the Oral and Maxillofacial Surgery Society 28 May-1 June, 2014 Antalya, Turkey p:113 (Poster presentation)
	Sarkbay OF, Demirtas N . Kazancioglu HO, Aytugar E. Transmigrated canine and

B.23	multiple inverted supernumerary teeth : Report of an unusual case. 8 th ACBID International Congress of the Oral and Maxillofacial Surgery Society 28 May-1 June, 2014 Antalya, Turkey p:98 (Poster presentation)
B.24	Demirtas N , Mihmannli A, Aytugar E. Limitations of panoramic radiographs: Report of two cases. 8 th ACBID International Congress of the Oral and Maxillofacial Surgery Society 28 May-1 June, 2014 Antalya, Turkey p:98 (Poster presentation)
B.25	Yilmaz N, Mihmanli A, Acar AH, Bayer S, Demirtas N . A Case of transmigrated mandibular canine with compound odontoma 4 th Conference of BAMFS 5-8 November , 2014 Istanbul, Turkey p:134-135 (Poster Presentation)
B.26	Demirtas N , Bayer S, Donmez N. Evaluation of demographic features and oral hygiene habits in the patients referred to oral and maxillofacial surgery clinic 4 th Conference of BAMFS 5-8 November , 2014 Istanbul, Turkey p:134 (Poster Presentation)
B.27	Acar AH, Demirtas N , Bayer S, Yılmaz N, Kazancioglu HO. Giant peripheral osteoma related with mandibular angle: Case report 4 th Conference of BAMFS 5-8 November , 2014 Istanbul, Turkey p:109-110 (Poster Presentation)
B.28	Bayer S, Demirtas N , Acar AH. Damage to the inferior alveolar nerve after pulp extirpation: Case report with 2-Years Follow-up. 4 th Conference of BAMFS 5-8 November , 2014 Istanbul, Turkey p:135-136 (Poster Presentation)
B.29	Acar AH, Demirtas N , Bayer S. Non-syndromic keratocystic odontogenic tumor: A rare case report. 4 th Conference of BAMFS 5-8 November , 2014 Istanbul, Turkey p:120 (Poster Presentation)
B.30	Acar AH, Demirtas N , Bayer S, Erdem NF. A Case of Polymorphous low-grade adenocarcinoma in the hard plate. I.U. Faculty of Dentistry 7 th International Scientific Congress 19-22 November, 2014 Istanbul, Turkey (Poster presentation)
B.31	Demirtas N , Bayer S, Acar AH. A case of oral lichen planus misdiagnosed as traumatic ulcerative granuloma. I.U. Faculty of Dentistry 7 th International Scientific Congress 19-22 November, 2014 Istanbul, Turkey (Poster presentation)
B.32	Demirtas N , Kazancioglu HO, Bayer S. Polyostotic fibrous dysplasia in an elderly patient: A Case Report. I.U. Faculty of Dentistry 7 th International Scientific Congress 19-22 November, 2014 Istanbul, Turkey (Poster presentation)
B.33	Acar AH, Demirtas N , Bayer S, Erdem NF. The spontaneous removal of a root at the maxillary sinus: An unusual case . I.U. Faculty of Dentistry 7 th International Scientific Congress 19-22 November, 2014 Istanbul, Turkey (Poster presentation)

7.3. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

C.1	H. Oğuz Kazancıoğlu, Merve Erişen, Nihat Demirtaş , Aydın Türkmen, Gülsüm Ak. Dişeti büyümesi meydana getiren ilaçlar ve tedavileri İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2012; 47(1): 66-72
	Şeref Ezirganlı, Hakkı Oğuz Kazancıoğlu, Ahmet Mihmanlı, Nihat Demirtaş .

C.2	Çenelerdeki patolojilerin belirlenmesi için panoramik radyograflerin kullanılması her zaman yeterli midir? ADO Klinik Bilimler Dergisi 2012; 6(1):1105-1108
C.3	Nihat Demirtaş , Emre Aytuğar, Hakkı Oğuz Kazancıoğlu, Ezgi Başak Erdoğan. Multiple myelomalı hastada dental yaklaşım: Olgu sunumu. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2015; Sup. 10 : 46-50
C.4	Taha Emre Köse, Hülya Çakır Karabaş, Nihat Demirtaş , Erhan Çene, Tamer Lutfi Erdem. The occurrence frequency of Hepatitis B, Hepatitis C and HIV in patients applying to Istanbul University Faculty of Dentistry. Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2014;20(1):20-3
C.5	H. Oğuz Kazancıoğlu, Suzan Bayer, Nihat Demirtaş . Maksillofasiyal cerrahide kullanılan dikiş materyalleri: Derleme. Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg. 2015;Sup-11,105-113
C.6	Selahattin Tuğrul, Erol Şentürk, Nihat Demirtaş , Pelin Yıldız. Oral mukozal malign melanoma: Olgu sunumu. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2015; 25(1):85-89
C.7	Suzan Bayer, Nihat Demirtaş , Hakkı Oğuz Kazancıoğlu. Traumatic bone cyst: Case report. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2015;25(2)226-228
C.8	Nihat Demirtaş , Ahmet Mihmanlı, Emre Aytugar, Suzan Bayer. Limitations of panoramic radiographs: Report of two cases. Bezmialem Science . Bezmialem Science 2014; 2: 82-5
C.9	Ahmet Mihmanlı, Suzan Bayer, Nihat Demirtaş , Hakkı Oğuz Kazancıoğlu. Üçüncü büyük azı çekiminde karşılaşılan mandibular ramus kırığı: Olgu sunumu. Bezmialem Science 2014; 2: 98-100
C.10	Nihat Demirtaş , Şeref Ezirganlı, Hakkı Oğuz Kazancıoğlu, Ahmet Mihmanlı, Suzan Bayer Çift taraflı kompond odontoma: Bir olgu raporu ADO Klinik Bilimler Dergisi 2012;(6) Sayı:3 Sayfa:1280-1283
C.11	Nihat Demirtaş , Ferda Doğan, Nazmiye Dönmez. Çürük Risk Gruplarının Belirlenmesinde Beslenme Alışkanlıklar ve Diyet Kayıt Analizlerinin Rolü. 2014; 22 (91) ; 128-133
C.12	Suzan Bayer, Nihat Demirtaş , Ahmet Mihmanlı, Canan Alatl. Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor (Pindborgs' Tumor) Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi (Kabul)
C.13	Nihat Demirtaş , Erol Şentürk, Hakkı Oğuz Kazancıoğlu, Emre Aytugar. Identification of mucosal malignant melanoma on the root; A rare case. J Dent App 2015;2(4): 202-4.
C.14	Nihat Demirtaş , Ahmet Mihmanlı, Suzan Bayer, Şerife Özalp. Karışık dişlenme döneminde görülen dentigeröz kistler: Üç olgu sunumu. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi (Kabul)
C.15	Mihmanlı A, Demirtaş Inferior alveolar sinir lateralizasyonu ve transpozisyonu. Türkiye Klinikleri (Kabul)