

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

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

DOKTORA TEZİ

Özgün GÜNAY

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Doktora Programı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Özge DOĞANAY

OCAK 2019

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

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

DOKTORA TEZİ

Özgün GÜNAY
(150206114)

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Doktora Programı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Özge DOĞANAY

OCAK 2019

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 150206114 numaralı Doktora Öğrencisi Özgün GÜNAY, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "Radyoterapi Sonrasında Kritik Boyutlu Kemik Defektlerinde Ksenograft İle Karıştırılan Doksisisiklin, Rifamisin, Metronidazol Ve Klindamisin'in Deneysel Olarak İncelenmesi" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: **Dr. Öğr. Üyesi Özge Doğanay**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri: **Prof. Dr. Doğan Dolanmaz**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Berza Yılmaz
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Belir Atalay
İstanbul Üniversitesi

Doç. Dr. Sırmahan Çakarer
İstanbul Üniversitesi

Teslim Tarihi: 22 Şubat 2019

Savunma Tarihi: 24 Ocak 2019



Aileme,

ÖNSÖZ

Çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve hep daha iyiye yönlendirmeye çalışan çok değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Özge DOĞANAY' a, her konuda desteğini üzerimde hissettiğim hocam Dr. Öğr. Görevlisi Türker YÜCESOY' a, doktora eğitimim sırasında yardımlarını esirgemeyen ve her zaman destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Alper ALKAN, Prof. Dr. Doğan DOLANMAZ, Prof. Dr. Erdem KILIÇ ve Doç. Dr. Nükhet KÜTÜK' e, tez çalışmamın histopatolojik incelemelerini gerçekleştiren Olgu Enis TOK' a, manevi desteğini her zaman hissettiren, doktora eğitimim süresince önemli bir motivasyon kaynağı olan sevgili arkadaşım Dt. Yusuf YUCA ve Uzm. Dt. Suzan BAYER ALINCA' ya, her zaman desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Dt. Musa KAYA ve Dt. Mehmet AKBUL' a, lisans eğitimimden itibaren sürekli desteğini hissettiğim, her konuda bana destek olan dostum Dt. Halit ÇÖMEZ' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ocak 2019

Dt. Özgün GÜNAY
(Diş Hekimi)

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütun bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütun 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.

Dt. Özgün GÜNAY

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	v
BEYAN	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
ÖZET	xiii
SUMMARY	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kemik Dokusunun Yapısı ve Özellikleri	3
2.1.1 Kemik hücreleri.....	4
2.1.2 Kemik matriksi.....	6
2.1.3 Kemik oluşumu	7
2.1.4 Kemik iyileşmesi.....	9
2.1.4.1 Pıhtı oluşumu.....	10
2.1.4.2 Hücre göçü	11
2.1.4.3 Yeni kemik oluşumu	11
2.1.4.4 Oluşan yeni dokuda şekillenme ve yeniden şekillenme.....	12
2.1.5 Kritik boyutta kemik defekti	12
2.2 Kemik Greftleri	13
2.2.1 Otojen greftler	13
2.2.2 Homojen greftler	14
2.2.3 Heterojen greftler (ksenogreftler).....	15
2.2.4 Alloplastik greftler	15
2.2.5 Kemik greftinin iyileşme sürecine etki eden faktörler	15
2.2.5.1 Osteogenezis, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon	16
2.3 Radyasyonun tanımı ve çeşitleri	16
2.3.1 Radyoaktif Element ve Radyoaktivite.....	18
2.3.2 İyonize radyasyon	18
2.3.2.1 Alfa radyasyonu (α).....	18
2.3.2.2 Beta radyasyonu (β).....	18
2.3.2.3 Gama ışınları (γ).....	19
2.3.2.4 X-ışınları.....	19
2.3.2.5 Nötronlar	19

2.3.3	Radyasyonun tıp alanında kullanımı	19
2.3.4	Baş Boyun Bölgesine Uygulanan Radyasyonun Oral Kavitedeki Etkileri	21
2.3.4.1	Radyasyonun Ağız Mukozasındaki Etkileri	21
2.3.4.2	Radyasyonun Tükürük Bezleri Üzerindeki Etkileri	22
2.3.4.3	Radyasyonun Çene Kemikleri Üzerindeki Etkileri	22
2.3.4.4	Radyasyonun Çene Eklemi Üzerindeki Etkileri	23
2.3.5	Osteoradyonekroz (ORN)	23
2.3.5.1	Osteoradyonekroz gelişiminde risk faktörleri	23
2.3.5.2	Osteoradyonekroz tedavisi	24
2.4	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisinde Antibiyotik Kullanımı	27
2.4.1	Doksisiklin	29
2.4.2	Rifamisin	30
2.4.3	Metronidazol	32
2.4.4	Klindamisin	33
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1	Gereç	35
3.2	Yöntem	38
3.2.1	Radyoterapi Uygulaması	39
3.2.2	Cerrahi Uygulamalar	42
3.2.3	Deney Hayvanları ve Grupları	45
3.3	Histolojik ve Histomorfometrik Değerlendirme	46
3.4	İstatistiksel Değerlendirme Yöntemi	46
4.	BULGULAR	47
4.1	Makroskopik Bulgular	47
4.2	Mikroskopik Bulgular	47
4.2.1	Histopatolojik İnceleme	47
4.2.1.1	Kontrol Grubu	47
4.2.1.2	Doksisiklin Grubu	47
4.2.1.3	Rifamisin Grubu	48
4.2.1.4	Metronidazol Grubu	48
4.2.1.5	Klindamisin Grubu	48
4.3	Işık Mikroskobu Değerlendirmeleri	49
4.4	Histomorfometrik İnceleme	51
4.4.1	Yeni Kemik Yapımı Alanları	51
4.4.2	Kalsifiye Olmuş Kemik Trabekül Alanları	52
4.4.3	Kapiller Sayısı	53
5.	TARTIŞMA	55
6.	SONUÇLAR	64
	KAYNAKLAR	65
	EKLER	78
	ÖZGEÇMİŞ	80

KISALTMALAR

RT	: Radyoterapi
İV	: İntravenöz
ORN	: Osteoradyonekroz



TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1 : Deney hayvanlarının gruplandırılması.....	46
Tablo 4.1 : Tüm grupların histopatolojik ve histomorfometrik değerlendirme sonuçları.....	54



ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 3.1** : Ksenogreft..... 36
- Şekil 3.2** : Tetrasiklin kapsül..... 37
- Şekil 3.3** : Rifamisin ampul..... 37
- Şekil 3.4** : Metronidazol serum. 38
- Şekil 3.5** : Klindamisin ampul..... 38
- Şekil 3.6** : Genel anestezi altında radyoterapi uygulaması öncesi hazırlık. 39
- Şekil 3.7** : Sıçanda radyoterapi uygulaması öncesinde mandibulanın pozisyonlandırılması. 40
- Şekil 3.8** : Sıçan mandibulasına radyasyon uygulaması. 40
- Şekil 3.9** : Cobalt- 60 cihazı kontrol paneli..... 41
- Şekil 3.10** : Cobalt- 60 cihazı..... 41
- Şekil 3.11** : Mandibulada 5 mm çapında trefin frezle oluşturulan kritik boyutlu kemik defekti. 43
- Şekil 3.12** : Ksenogreft ile doksisisiklinin karıştırılması. 44
- Şekil 3.13** : Ksenogreft ile rifamisinin karıştırılması. 44
- Şekil 3.14** : Ksenogreft ile klindamisinin karıştırılması..... 44
- Şekil 3.15** : Ksenogreft ile metronidazolün karıştırılması. 44
- Şekil 3.16** : Defekt alanının ksenogreft ile doldurulması..... 45
- Şekil 4.1** : Kontrol grubunda defekt bölgesindeki kemik iyileşmesinin histolojik olarak incelenmesi. Greft partikülleri (ok), defekt bölgesinde yoğun enflamatuar bağ dokusu hücreleri (*) görülmektedir (H&E x 100). 49
- Şekil 4.2** : Doksisisiklin grubunda defekt bölgesindeki kemik rejenerasyonunun histolojik olarak incelenmesi. Periferde oluşmaya başlayan kemik trabekülleri (ok başı), defektin merkezinde ve kenarlarda greft partikülleri (ok), defekt içerisinde ise yaygın olarak enflamatuar bağ dokusu hücreleri (*) izlenmektedir (H&E x 100). 49
- Şekil 4.3** : Rifamisin grubunda kemik rejenerasyonunun histolojik olarak incelenmesi. Periferde ve merkezde oluşan kemik trabekülleri (ok başı),

	greft partikülleri (ok) ve yoğun enflamatuar hücrelerden zengin bağ dokusu (*) alanları izlenmektedir (H&E x 100).	50
Şekil 4.4	: Metronidazol grubunda kemik rejenerasyonunun histolojik olarak incelenmesi. Kemik defektinin her yerinde eşit miktarlarda kemik trabekülleri (ok başı), greft partikülleri (ok) ve enflamatuar hücrelerden zengin bağ dokusu (*) alanları görülmektedir (H&E x 100).	50
Şekil 4.5	: Klindamisin grubunda kemik rejenerasyonunun histolojik olarak incelenmesi. Yeni oluşan kemik trabekül miktarının (ok başı) defekt bölgesinde kapladığı alanın artışı, greft partiküllerinin (ok) dağılımı ve paralel olarak enflamatuar hücrelerden zengin bağ dokusu (*) miktarında belirgin azalma olduğu görülmektedir (H&E x 100).	51
Şekil 4.6	: Kesitlerde kapiller yapının gösterilmesi (H&E x 200).	51
Şekil 4.7	: Yeni Kemik Yapımı Alanlarının Grafik Gösterimi (** p < 0.01).	52
Şekil 4.8	: Kalsifiye Kemik Trabekül Alanlarının Grafik Gösterimi.....	53
Şekil 4.9	: Kapiller Sayısının Grafik Gösterimi (* p < 0.05, ** p < 0.01).	54

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

ÖZET

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

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

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

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

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

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



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

SUMMARY

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

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

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

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

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

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Radyoterapi, sıklıkla malign tümörlerin tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Yüksek enerjili parçacıklar ya da elektromanyetik dalgalar sayesinde tümör hücreleri üzerinde DNA hasarı oluşturması hedeflenmektedir [1]. Ancak sağlam dokuların da etkilenmesi sonucunda cilt/ mukoza ve/ veya kemikte radyasyona bağlı yan etkiler görülmektedir [2]. Radyasyon, deride akut doku enflamasyonuna (ödem, vazodilatasyon ve lökosit infiltrasyonu), bunu takiben progresif kan damarlarının azalmasına ve intersitisyel alanda fibrosiz neden olur [3, 4]. Radyasyonlu sahada endarteritis obliterans, aşırı fibrozis, azalmış kan akımı, yetersiz hücre döngüsü gibi değişiklikler izlenir. Radyoterapinin damarlar üzerindeki etkisi sonucu hipovasküler ve hiposellüler doku oluşumu gözlenmektedir [5].

Özellikle baş- boyun bölgesinde kanser tedavisi gören ve radyoterapi uygulanmış hastalar çenelerde osteoradyonekroz (ORN) gelişimi açısından risk altındadır. İskemik ve sağlıklı bu bölgelerde spontan olarak ya da travma sonucunda ekspoz kemik dokusu görülmektedir [5]. Çenelerde görülen osteonekroz patofizyolojisi pek çok faktör ile ilişkilendirilebilir. Bu sebeple, tümör rekürrensünün, metastazının, osteomyelit ya da çenelerin ilaca bağlı osteonekroz bulgusunun elimine edildiği, klinik müdahale ile ya da müdahalesiz 1 ay ya da daha uzun sürede iyileşme göstermeyen, klinik/ radyolojik olarak cansız kemiğin gösterilmesi ile tanı konulmaktadır. Çenelerde görülen ORN gelişimini engellemek ya da nekrotik tabloyu tedavi etmek amacıyla birçok yöntem geliştirilmiş ve ajanlar denenmiştir [6]. Enfeksiyon, osteonekroz döngüsüne katkı sağlayan ve klinik durumu daha da şiddetlendiren bir tablodur. Bu klinik tablonun önlenmesi için etkinliği olduğu bilinen antibiyotikler uzun dönemli koruma sağlamak için kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin bilinen antibakteriyel aktivitelerine ek olarak anti- enflamatuar etkinliklerinin olduğu yönünde de çalışmalar yapılmıştır. Bu özelliğin, iyileşme süreci ve döngüsü bozulan kemik dokudaki enflamasyon sürecinin azaltılmasına ve böylelikle kemik iyileşme fazının hızlandırılmasına katkı sağladığı düşünülmektedir [7]. Kaynaklarda iki tip defekt boyutundan bahsedilmektedir. ‘‘Kritik boyutta defekt’’ tanımı deneğin yaşamı boyunca tamamen iyileşemeyen, olabilecek en küçük boyuttaki defektler için

kullanılmaktadır [8]. Konağa ve kemiğe göre değişiklik göstermekle birlikte kaynaklarda hangi çalışma için hangi boyutta defektlerin oluşturulması gerektiği ile ilgili kesin bir bilgi yoktur. Ancak, kendiliğinden iyileşme şansı olmayan kemik defektlerinde araştırılan materyal ya da tedavi yönteminin daha iyi değerlendirilebilmesi ve etkinliğinin kıyaslanması için kritik boyuttaki defekt modelinin kullanılması gerektiği önerilmektedir [9].

Çene cerrahisi pratiğinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklerin enflamasyon ve enflamasyonla ilişkili kemik iyileşme süreçleri üzerindeki etkileri henüz bilinmemektedir. Bu sebeple, çalışmamızda, radyasyona maruz kalmış alt çene kemiğinde cerrahi olarak oluşturulan kritik boyuttaki defektlerde doksisisiklin, rifamisin, metronidazol ve klindamisin grubu antibiyotiklerin kemik grefti ile karıştırlarak lokal olarak uygulandığında kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kemik Dokusunun Yapısı ve Özellikleri

Kemik dokusu özelleşmiş bir bağ dokusudur ve iskelet sisteminin en önemli yapı taşını oluşturmaktadır. Yapısında bulundurduğu farklı hücrelerin ve ara maddenin üzerine organik ve inorganik tuzlar çöker, bu sayede sağlamlık ve esneklik gibi fiziksel özellikler kazanır [10, 11]. Kemik, vücudun iskelet yapısını oluşturarak dokulara destek olan, yüzeyine tutunan kaslarla birlikte vücudun hareketliliğini sağlayan, beyin, omurilik ve iç organları koruyan, vücuttaki başlıca kan yapıcı doku olan kemik iliğini barındıran ve vücuttaki birçok süreç için gerekli olan kalsiyum, fosfor, sodyum, magnezyumu depolayan sert bir dokudur [12]. Kemikğin en önemli özelliklerinden biri de dışarıdan gelen mekanik uyarılar doğrultusunda hacmini, şeklini ve içeriğini yönlendirebilen, yapısal olarak kendini yenileyebilen bir doku olmasıdır [13, 14].

Kemik dokusu kortikal (kompakt) ve kansellöz (süngerimsi, spongioz, trabeküler) olmak üzere ikiye ayrılır. Kortikal kemik yassı kemiklerin iç ve dış yüzeylerini, uzun kemiklerin ise dış yüzeylerini oluşturur. Kortikal kemikğin ana yapısını “osteon” denen bir sistem oluşturur. Osteon; vertikal dizili vasküler kanalları (havers kanalları) saran silindirik şekilli kemik dizisidir. Horizontal dizilimli kanallar (volkmann kanalları) ise komşu osteonları birleştirir. Kortikal kemikğin mekanik dayanımı bu osteonların sıkı dizilimine bağlıdır [15-17]. Kortikal kemik çok serttir ve dış kuvvetlere dayanıklıdır. Kansellöz kemik ise kortikal kemik yüzeylerinin arasını doldurur. Bal peteği görümlü, hematopoetik elemanlar içeren kemik iliğini barındırır. Kansellöz kemik daha yumuşaktır. Kortikal kemiğe göre daha zayıf olmakla birlikte strese ve gerilimlere karşı kortikal kemiğe göre daha dayanıklıdır [18].

Kemikğin mekanik özelliklerini belirleyici unsurlar arasında kemikğin gözenekli yapısı, mineral içeriği ve kollajen dokusu önemlidir. Oldukça sert ve dayanıklı bir yapıya sahip olan kemik dokusunun % 70'i inorganik, % 30'u organik yapıdadır. Organik kısım çoğunlukla Tip I kollajenden ve daha az oranda glikoproteinler ve

glikozaminoglikanlardan oluşmaktadır. İnorganik kısmının çoğunluğunu kalsiyum ve fosfat oluşturmakla birlikte, bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum da inorganik kısmında bulunmaktadır [12, 19]

Bütün kemiklerin iç ve dış yüzeyleri, kemik yapan ve tamir eden hücreler içeren, dış yüzeylerde “periyosteum” ve iç yüzeylerde “endosteum” olarak adlandırılan doku tabakaları ile örtülüdür [12, 20, 21]. Periyosteum, eklem yüzeyleri hariç kemiği dıştan saran sıkı bağ dokusudur. Kemiğe sıkıca bağlantısı “sharpey lifleri” denen, dik veya oblik yönde uzanarak dış esas lamellere kadar kemiğe sokulan periyostal kollajen lifler ile sağlanmıştır. Periyosteum; dışta sıkı fibröz, içte gevşek ve hücreden zengin (kambiyum tabakası) olmak üzere iki tabakadan oluşur. Kemik progenitör hücreleri ve büyüme faktörleri periyosteumun kambiyum tabakasında bulunur [20]. Endosteum, kemik iliğini barındıran iç kemik boşluklarının yüzeyini örten ince retiküler bağ dokusu tabakasıdır. Hem kemik hem de kan hücreleri yapma potansiyeline sahiptir [12]. Kemiğin hücresel elemanlarını, osteoblastlar, osteositler, osteoklastlar ve mezenkimal osteoprogenitör hücreler oluşturmaktadır [16].

2.1.1 Kemik hücreleri

Osteoblastlar, olgun, metabolik olarak aktif, kemik oluşturan hücrelerdir. Kemiğe güç ve dayanıklılığını kazandıran “osteoid” adlı organik matriksi salgırlar. Osteoblastlar özellikle kemik yüzeylerinde, yan yana, tek katlı epiteli andıracak şekilde bulunurlar. Aktif olarak matriks sentezi ile uğraşırken osteoblastlar kübik şekilden prizmatığe kadar değişen şekle ve bazofilik sitoplazmaya sahiptirler. Üretim işlevleri azalmaya başladığında, yassılaşırlar ve sitoplazmalarındaki bazofilik özellik azalmaya başlar [22]. Kemikleşme bölgelerinde ve gelişmekte olan kemiklerin periyostunun kemiğe temas eden derin bölgelerinde bulunurlar. Yüksek seviyede alkalin fosfataz aktivitesi göstermeleri nedeniyle kemik matriksinde kalsiyum depolanmasını osteoblastların düzenlediği düşünülmektedir [10, 23].

Osteoblastlar kemik matriksinin organik bileşenlerinin (Tip I kollajen, proteoglikanlar ve glikoproteinler) sentezinden sorumludurlar. Kemik inorganik kısımlarının çökebilmesi, yaşayabilecek durumda olan osteoblastların varlığına bağlıdır [12]. Embriyonel yaşamda mezenkim hücrelerinden, daha sonraları da bağ dokusunun genç fibrositlerinden (fibroblastlar) farklılaşırlar, etraflarına kemik doku matriksini salgılayarak doku içerisinde kalırlar ve mineralizasyondan sonra osteositlere

dönüşürler [15, 20]. Osteoblast tabakasının ürettiği matriks ile eski kemik matriksi temasa geçer ve arada yeni matriks tabakası oluşur. Buna “kemik apozisyonu” denir ve zamanla kalsiyum tuzlarının çökmesi ile tamamlanır [12].

Kemik matriks içerisinde laküna olarak adlandırılan küçük boşluklarda yerleşmiş olgun osteoblastlar vardır. Her boşluk (laküna) içinde bir osteosit bulunur [12]. Şekil olarak içinde buldukları laküna adı verilen boşluklara uyan osteositler sitoplazmik uzantılara sahiptirler ve kanalikuli adı verilen küçük kanalcıklar sayesinde diğer osteositlerle ve kan damarlarıyla ilişkiindedirler [10, 23, 24]. Lokal çevre faktörlerinden etkilenirler ve kemiğe etki eden kuvvetler karşısında siklik adenosin monofosfat (cAMP), osteokalsin ve IGF salgırlar. Bu faktörlerin salgılanmasını takiben, öncül osteoblastların sayısı artarak kemikte yeniden şekillenme ve kemik apozisyonu görülür. Ayrıca osteositler ekstrasellüler kalsiyum ve fosfor konsantrasyonun düzenlenmesinde de önemli rol alırlar [12, 20, 25, 26].

Osteoklastlar monositlerden oluşan makrofajlardır. Çok büyük, dallanmış, hareket edebilen ve kemik rezorbsiyonundan sorumlu hücrelerdir [12, 16]. Osteoklastlar normal kemik remodelizasyonu sırasında azalan, kemik rezorbsiyonunun arttığı patolojik durumlarda ise artan hücrelerdir. Genişlemiş hücre gövdesinde 5 ila 50 (veya daha fazla) arasında çekirdeği vardır. Osteoklastlar, kemiğin eritilerek emildiği yerlerinde Howship lakünası adı verilen, enzimler ile oyulmuş çukurlara yayılırlar. Osteoklastlar kemik iliğinden elde edilen hücrelerin kaynaşması sonucu oluşurlar [27].

Osteoklastların sitoplazmalarında asit fosfataz içeren granüller bulunur. Aktif osteoklastlarda kemik matriksine bakan yüzey düzensizce katlanıp fırçamsı bir kenar oluşturur. Bu kenarın etrafında organel içermeyen sitoplazmik bir bölge oluşur. Bu bölge aktin flamanlarından zengindir. Burası osteoklastın kemik matriksine tutunduğu alandır ve rezorbsiyon için mikroçevre oluşturur [12, 28]. Hidrojen iyonları, serbest radikaller, asit fosfatazlar ve katepsin gibi lizozomal proteazlar kıvrımlı kenardan salınırlar. Bu ajanlar alttaki kemiğin rezorbe olmasına neden olur. Rezorbsiyon alanı osteoklastlar ile sınırlandırılır. Bu kuşakta integrin, vitronektin ve osteopontin bulunmaktadır. Aktif kemik rezorbsiyonu, kemik yüzeyindeki Howship lakünalarında osteoklast varlığı ile tanımlanır. Bu şekildeki rezorbsiyon alanı düzensiz görünümde ve osteoid içermez. Bu durum osteoklastların sadece mineralize kemik matriksinin bulunduğu alanlarda aktif olduğu düşüncesini akla getirir [29].

Osteoklastlar bölgesel kollajen sindirimini ve kalsiyum tuz kristallerinin eritilerek emilmesini başlatan kollajenaz ve diğer enzimleri salgılar ve protonları hücre altındaki cebe pompalar. Osteoklastların işlevi sitokinler (yerel arabuluculuk rolünü yapan küçük sinyal proteinleri) ve hormonlar ile kontrol edilir. Osteoklastların tiroitten salgılanan bir hormon olan kalsitonin için reseptörleri vardır, ancak paratiroid hormonu reseptörlerine sahip değildirler. Bununla birlikte, osteoblastlarda paratiroid hormon reseptörü vardır ve bu hormon ile uyarıldıklarında osteoklast uyarıcı faktör deneni sitokini üretirler [12].

Hüresel yapı, kemiğin esas yapısal bütünlüğünü sağlayan matriksin üretilmesini, dönüşümünü ve yenilenmesini sağlamaktadır. Osteoklastlar mineralize kemik matriksini rezorbe ederken, osteoblastlar kemik üretimini yapar ve hayat boyu bu işlevlerini devam ettirerek dengeli bir bütün oluşturmaktadırlar [13, 30].

Osteoprogenitör hücreler mitozla çoğalabilen kemik yapıcı öncü hücreler olup, periyostun iç tabakasında, havers kanallarında ve endosteumda bulunurlar. Embriyojenik mezektimden köken alırlar, osteoblastlara veya düşük oksijen konsantrasyonunda kondrojenik hücelere farklılaşabilirler. Osteoprogenitör hücreler iğ şeklinde ve oval çekirdekli dirler. Sitoplazmaları açık pembe boyanır. Endoplazmik retikulumları gelişmiştir. Golgi kompleksi az gelişmiştir. Buna karşın çok sayıda serbest ribozoma sahiptirler. Bu hücreler kemik büyümesi sırasında son derece aktif olurlar [31].

2.1.2 Kemik matriksi

Organik ve inorganik elemanlardan oluşur. Kemiğin organizmadaki gerekli işlevlerini tam olarak yerine getirebilmesi ancak dokudaki organik ve inorganik matriks elemanlarının uyumlu birlikteliğine bağlıdır. Kemik ağırlığının yaklaşık %20'si sudur. Hacminin ise çoğunu kollajen oluştururken, kuru kemik ağırlığının %60- 70' ini inorganik kalsiyum fosfat, %30- 35' ini ise organik fibröz protein ve kollajen oluşturur. Kemik iliğine kıyasla, kemikteki hücre sayısı daha azdır [12, 20, 25].

Kemik organik matriksi osteoid adı verilen, osteoblastlar tarafından salgılanan mineralize olmamış organik yapıdan oluşur ve inorganik tuzların depolanıp kristalleşmesi için kemiğe formunu verir. Matriksin % 90'ı Tip I kollajen, geri kalanı proteindir. En sık rastlanılan proteinler; osteonektin, osteokalsin, osteopontin ve kemik siyaloproteindir. Bu proteinlerin işlevleri tam olarak bilinmemekle birlikte

mineralizasyonda rol oynadıkları düşünülmektedir. Gelişmiş bir kemik dokuda lifler birbirlerine paralel ve porlar bırakacak şekilde dizilmiş olup, aralarında hidroksiapatit kristalleri yerleşiktir [26].

Minerallerin kollajen liflerle ilişkisi, kemik dokusunun sertliği ve direncinden sorumlu olmalarından kaynaklanır. Kemik, dekalsifiye edildiğinde şeklini korur ancak bir tendon kadar esnek hale gelir. Çoğunluğunu kollajenin oluşturduğu organik matriks kemikten uzaklaştırıldığında ise yine şeklini korur ancak kırılabilir hale gelir [12, 20, 25, 26].

Kemik inorganik elemanlarının başında kalsiyum, fosfat, sitrat, magnezyum, sodyum gibi maddeler gelir. Hidroksiapatit kristallerinin kollajen lifler ile yaptığı özel dizilimde kemik kristallerinin, kollajen lifler arasındaki mikroskobik boşluklara, uzun eksenleri kollajen liflerin uzun eksenlerine paralel olacak şekilde yerleştiği görülür. Hidroksiapatit kristallerinin kemikteki önemi, osteoid mineralizasyonu sayesinde, kollajenlerle beraber kemik sertliğini ve dayanıklılığını sağlamasıdır [12, 20, 25, 26].

Kemiğin iç ve dış yüzeyleri, periyost ve endosteum diye adlandırılan, tabakalar halinde, kemik yapan hücreler ve bağ dokusu ile örtülüdür. Dış tarafa periyost, iç tarafa endosteum denir. Periyost kollajen lifler ve fibroblastlardan oluşan dış tabakaya sahiptir. Periyostun kollajen lif demetlerinden oluşan Sharpey lifleri, matriks içine girerek periyostu kemiğe bağlar. Periyostun içteki hücreden daha zengin tabakası, fibroblastlara benzeyen, bölünüp farklılaşarak osteoblastları meydana getirme potansiyeline sahip, osteoprogenitör hücrelerden oluşmaktadır. Endosteum kemik içindeki bütün boşlukları çevreler ve tek tabaka halinde yassılaştırmış osteoprogenitör hücreler ile çok az miktardaki bağ dokusundan oluşur. Periyostun ve endosteumun ana işlevi kemiksi dokunun beslenmesi ve devamlı olarak yeni osteoblastlar sağlayıp, kemik büyüme ve onarımı için önlemler almasıdır [12].

2.1.3 Kemik oluşumu

Kemik yapımı ve yıkımı büyüme hormonu, paratiroid hormonu, kalsitonin ve cinsiyet hormonlarının kontrolünde uyumlu bir şekilde olmaktadır. Kemikte gelişim ve büyüme embriyonik dönemde başlayıp, genç erişkin döneme kadar devam eder. Kemik oluşumu intramembranöz ve endokondral kemikleşme şeklinde iki farklı mekanizma sonucu meydana gelmektedir. İntramembranöz kemikleşme bağ dokunun, endokondral kemikleşme ise kıkırdak dokunun katılımıyla oluşmaktadır. Kemikleşme

hangi türde olursa olsun, ilk oluşan kemik dokusu birincil kemik olarak adlandırılan olgunlaşmamış kemiktir. Oluşan bu birincil kemik kalıcı olmayıp yerini olgun lamelli kemik dokuya bırakmaktadır [11, 32].

İntramembranöz kemik oluşumunda mezenkim kökenli yoğun bağ dokusu yeni kemik oluşumuna yardımcı olmaktadır. Kafatasının frontal ve pariyetal kemiklerinin yanı sıra oksipital, temporal, mandibula ve maksilladaki kemiklerin bazı kısımları da intramembranöz kemikleşme ile oluşur. Bu yöntemin, kısa kemiklerin büyümesine ve kalınlaşmasına da katkısı bulunmaktadır [12].

Mezenkim hücreleri önce hızlı bölünme gösterir ve osteoprogenitör hücreye farklılaşırlar, daha sonra da osteoblastlara dönüşerek kemik matriksini şekillendirirler. Bu dokuda çok sayıda kılcak damar gözlenir. Bu damarlar osteoid dokuya kalsiyum ve fosfor iyonlarını taşır. İyonlar, osteoblastların salgıladığı alkalen fosfataz aracılığıyla kalsiyum fosfat moleküllerine dönüşerek kalsifikasyonu sağlarlar. Oluşan dokuya kemik trabekülleri denir. Trabeküller içinde kalan osteoblastlar aktivitesi azalmış osteositlere dönüşür. Şekillenen trabeküllerin yüzeyine osteoprogenitör hücrelerden farklılaşan osteoblastlar tek sıra halinde dizilir ve kemik lamellerini oluştururlar. Bu olayın ardı ardına tekrarlanması sonucu birincil kemik trabeküllerinin yüzeylerinde ve kenarlarında lamelli ikincil kemik yapısında katmanlar meydana gelir ve trabeküller kalınlaşıp uzarlar. Bu sırada osteoklastlar kemikleri iç yüzeylerinden rezorbe ederken, osteoblastlar da bir taraftan yeni kemik lamelleri eklerler. Böylece birincil kemik dokusu içeren trabeküller tamamen ortadan kalkar, geriye sadece ikincil kemik yapısındaki trabeküller kalır. Komşu trabeküller birbirleriyle kaynaşarak spongiyoz kemiği şekillendirirler. Bu kemiklerin iç ve dış yüzeylerinde yine intramembranöz yolla bir miktar kompakt kemik eklenir ve kemikleşme sona erer. Trabeküllerin aralarında kalan mezenkim dokusundan da kemik iliği şekillenir [12, 20, 25, 26, 33, 34].

Klavikula dışında kalan uzun kemiklerin, kalça kemiklerinin, omurganın ve kafa tabanının kemikleşmesi bu yolla gerçekleşir. Uzun kemiklerin gelişiminde, önce bu kemiğin mezenkim doku kaynaklı hyalin kıkırdak yapıda küçük bir taslağı oluşur. Daha sonra bu kıkırdak taslak apozisyonel büyüme yoluyla daha uzun bir şekil alır. Perikondriumla sarılı olan diyafiz ve epifizler oluşur. Kıkırdak modelin ortasında yer alan kondrositler büyüyerek onları çevreleyen kıkırdağı rezorbe ederler ve geride trabeküllü bir kıkırdak matriks kalır. Daha sonra bu kıkırdak matriks kalsifiye olur.

Kondrosit hücreleri dejenere olduktan sonra geniş boşluklar meydana gelir. Periyost, kıkırdak taslağın üzerinde ince bir tabaka yeni kemik dokusu oluşturur. Aynı anda ilkel mezenkim dokusu ve kan damarları kıkırdak taslağın içindeki boşlukları istila ederler. Bu mezenkim dokusu daha sonra osteoblastlara ve kemik iliği hücrelerine farklılaşır. Osteoblastlar kıkırdak matriksin kalıntılarının yüzeyinde bir hücre tabakası meydana getirerek ağsı kemiği oluşturmaya başlarlar [10].

Bu olaylar sonucunda ilk kıkırdak taslağının uç kısımları orta kısımdan primer kemikleşme merkezi adı verilen geniş bir alanla ayrılır. Buna karşılık kıkırdağın her iki ucunun çapı büyümeye devam eder. Bu sırada orta kısmın uç bölümlerindeki kıkırdak değişime uğramaya ve kemikleşmeye başlar. Bu aşamada gelişmekte olan kemik uzun bir diyafiz ve bunun her iki ucunda yarım ay biçiminde halen kıkırdak dokudan meydana gelen epifizlerden oluşur. Diyafiz ile her iki epifiz arasında yer alan bölgelere büyüme plağı ya da epifiz plağı adı verilir. Bunların içinde kıkırdak doku çoğalmaya devam ederek kemiğin boyunun uzamasını sağlar. Benzer şekilde, plakların diyafiz tarafında kondrositler olgunlaşır ve kaybolur, dejenere olan kısımlara ise yeni kemik dokusu yerleşir. Bu sayede diyafiz kısmı da uzar ve büyüme plakları daha uzağa itilir. Genel iskelet sisteminin olgunlaşmasıyla beraber hormonal etkenler daha fazla kıkırdak oluşumunu engelleyerek büyüme plaklarının kemikleşmesini ve diyafiz ile epifizlerin birleşmesini sağlar [17].

Bu sırada gelişmekte olan epifizlerin içindeki kıkırdak dokusunun merkezinde diyafize benzer şekilde yeni kemik oluşumu meydana gelir. Bunun gerçekleştiği bölgeye sekonder kemikleşme merkezi adı verilir. Sonradan eklem kıkırdağına dönüşecek olan ince bir hiyalin kıkırdak doku epifizlerinin yüzeyini örtmeye devam eder. Fonksiyonel streslerin etkisiyle, kalsifiye kıkırdak dokusu ve bunu çevreleyen düzensiz ağsı kemik yeniden şekillenerek kemiğin kompakt yapıda bir dış tabaka ve ortasında boşluk bulunan kansellöz yapıda bir iç tabakanın oluşmasını sağlar. Yaşlanma ile birlikte orta kısım rezorbe olarak kemik iliği ile dolu geniş bir boşluk haline gelir [10, 17].

2.1.4 Kemik iyileşmesi

İyileşme; yaralanmanın ardından birbirine bağlantılı hücresel, hümoral ve vasküler olayların sonucunda hücre yapı ve fonksiyonunu kazandıran doku cevabıdır. Kemiğin iyileşme kapasitesi, içindeki ve etrafındaki mezenkimal dokuların latent pozisyonu ile

ilgilidir. Bu durum defekte karşı bölgesel bir tepkidir. Bu geçici osteojenik tepkinin başlayıp ilerlemesi ile defekt iyileşmesi ivme kazanır. Kötü iyileşme (non-union) ya da geciken iyileşme vakalarında bile tekrar aktivasyon sağlanabilir [35]. İskelet sisteminin tüm sert doku elemanlarında kist, tümör operasyonları, travma, iç ve dış stresler gibi nedenlerle kemiğin anatomik bütünlüğünün bozulmasına “kemik defektleri” denir. Kemik, rejenerasyon özelliğine sahip bir dokudur. Fizyolojik reaksiyonlar bozulan kemik bütünlüğünün yeniden sağlanmasına yöneliktir. Kemik iyileşmesi defekt olduğu andan itibaren başlar ve düzenli kemik doku ile defekt tamamen kapanıncaya kadar devam eder [29, 36]. Kemik dokudaki iyileşme, yaralanmanın karakterine göre rejenerasyon veya tamir olgularını içerir. Örneğin stabilize bir yeşil ağaç kırığında iyileşme rejenerasyon şeklinde olurken, kemikteki daha geniş bir defekt tamir ile iyileşir. Kemik iyileşmesi, temelde bir bağ dokusu iyileşmesidir. Yumuşak doku yaralanmalarının iyileşme sürecinde meydana gelen olaylar; enflamasyon, fibroplazi ve yeniden şekillenme fazları, kemik defektlerinin onarımı sürecinde de devam eder. Fakat yumuşak dokulardaki iyileşme sürecinden farklı olarak hasar gören ossifiye dokunun remodelasyon ve rekonstrüksiyonunda osteoblast ve osteoklastlar rol oynamaktadır [33].

Kemik dokudaki iyileşme de tüm bağ doku iyileşmelerinde olduğu gibi 4 safhada gerçekleşmektedir [28, 37, 38]:

1. Pıhtı oluşumu
2. Hücre göçü
3. Yeni kemik oluşumu
4. Oluşan yeni dokuda şekillenme ve yeniden şekillenme

2.1.4.1 Pıhtı oluşumu

Yaralanmanın hemen ardından bölgedeki hasar gören damarlardan gelen kan, defekt alanını doldurur. Damarlardan ve hasar görmüş hücrelerden ortaya çıkan proteinler, fibrinojenden fibrin ağı oluşumunu sağlayan bir dizi mekanizmayı başlatır. Plateletler, agregatları oluşturur ve fibrin ağı ile etkileşimde bulunarak kan pıhtısı oluşturur. Oluşan pıhtı yaralanan damarları etkili bir şekilde tıkayarak kanamayı durdurur. Aynı zamanda fibrinopeptit, platelet aktive eden faktör (PAF) ve çeşitli büyüme faktörleri gibi mediyatörlerin de ortaya çıkmasını sağlar. Bu mediyatörlerin vasküler

geçirgenliği artırmak, mezenkimal hücrelere etki ederek farklılaşmalarını sağlamak ve lökositlerin kemotaksisini kontrol etmek gibi görevleri vardır [28].

2.1.4.2 Hücre göçü

Doku yaralanmalarını takiben makrofajlar fagositik aktiviteyi başlatarak ilk savunma hattını oluştururlar. Enflamasyon alanında serbestleşen lökosit indükleyici faktör ya da granüosit serbestleyici faktörler öncelikle kana sonra da kemik iliğine geçerek burada daha önce yapılmış ve depolanmış lökositleri ve nötrofilleri mobilize ederler. Bu şekilde nötrofiller dolaşıma katılmış olur. Aynı zamanda bölgedeki enflamasyon lökosit yapımını da hızlandırmıştır. Bu hücreler defekt alanında yeni doku oluşumu başlamadan önce yaranın temizliğinden sorumludurlar. Makrofajların görevi sadece yara alanındaki artıkların uzaklaştırılmasıyla sınırlı değildir. Ayrıca defekt alanında, yeni doku oluşumu safhasında mezenkimal hücre göçü ve farklılaşmasını sağlayacak olan büyüme faktörleri ve sitokinin salınımını da sağlar. Nötrofiller yara alanındaki görevlerini tamamladıktan sonra programlı hücre ölümü (apoptozis) denen süreç girer ve makrofajların fagositik aktiviteleri ile ortamdan uzaklaştırılırlar. Daha sonra makrofajlar yara yerinden uzaklaşırlar [38, 39].

2.1.4.3 Yeni kemik oluşumu

Kemik iliği gibi yerlerden yara alanına göç eden mezenkimal hücreler ve fibroblastlara öncü hücreler, ekstraselüler alanda çoğalmaya ve matriks proteinlerini depo etmeye başlarlar. Bu şekilde oluşan dokuya “granülasyon dokusu” denir. Oluşan bu yeni doku kan pıhtısının yerini almaya başlar. Granülasyon dokusunun erken oluşum evresinde çok sayıda makrofaj, daha az sayıda mezenkimal hücre, kollajen lif demetleri ve yeni damar tomurcukları bulunur. Sonraki aşamada makrofaj sayısı giderek azalır, fibroblast benzeri hücreler ve matriks içerisinde oluşan kan damarları giderek artar. Bu aşamadaki doku granülasyon dokusunun geç evresidir. Fibroblast benzeri hücreler büyüme faktörleri salmaya, çoğalmaya, çoğalan hücrelerin büyümesine rehberlik edecek ekstraselüler matriks depolamaya ve böylece dokunun daha fazla farklılaşmasını sağlamaya devam eder. Yeni oluşan kan damarları, giderek artan hücrelerin besin ve oksijen ihtiyacını karşılar. Mezenkimal hücreler tarafından gerçekleştirilen yeni matriks sentezi işlemine “fibroplazi”, bol miktarda yeni kan damarı oluşumuna da “anjyogenez” adı verilir. Yeni kemik dokusuna öncülük edecek bağ dokusu fibroplazi ve anjiogenez işlemleri neticesinde oluşur [38, 39].

Öncü bağ dokudan kemik yapıya geçiş, oluşan kan damarları boyunca gerçekleşir. Osteoprogenitör hücreler, kan damarları etrafında toplanırlar. Bu hücreler, osteoblastlara dönüşerek kollajen liflerle örülü ağsı bir kalıp oluştururlar. Böylece osteoid oluşur ve merkezden itibaren mineralizasyon başlar. Osteoblastlar osteoid yığmaya devam ettiklerinden hücreler mineralize yapı içinde hapsolür ve osteoid halini alırlar. Oluşan bu kemiğe “ağsı kemik” adı verilir. Ağsı kemiğin trabekülleri, kan damarlarını çevreler ve giderek kalınlaşır. Böylece stabil bir kemik iskeleti oluşmuş olur [38, 39].

2.1.4.4 Oluşan yeni dokuda şekillenme ve yeniden şekillenme

İlk kemik oluşumu süreci hızlı bir süreçtir. Kısa bir zaman içinde tüm defekt ağsı kemik ile dolar. Ağsı kemik, defekt için stabil bir iskelet oluşturmuş olur. Bu yapı bol miktarda osteoprogenitör hücre kaynağıdır [40].

Osteoklastik aktivite ile ağsı kemik yıkılmaya başlar ve primer osteonlar kademeli bir şekilde yerini lamellar kemiğe ve kemik iliğine bırakır. Böylece sekonder osteonlar oluşur. Primer kemik oluşumu birkaç hafta gibi kısa bir süreçtir ancak bu kemiğin yerini lamellar kemiğe bırakması aylar alır [38, 39, 41].

2.1.5 Kritik boyutta kemik defekti

Kemik dokusu rejenerasyon özelliğine sahiptir ve yaralanan kemik dokusu şeklini ve fonksiyonunu yeniden kazanabilmektedir. Fakat yaralanma boyutu büyük olduğu zaman iyileşme sınırlı kalabilmektedir [42]. Kemik dokuda, canlılığın yaşamı boyunca şekil ve fonksiyon olarak kendiliğinden tamamen iyileşmesinin mümkün olamayacağı boyuttaki defekte, kritik boyutta kemik defekti adı verilir. Bu tip defektler, kemik dokudan çok fibröz bağ dokusuyla dolarak iyileşme göstermektedir [42-44].

Takagi ve Urist, 6 aylık Sprague Dawley ratlarında 8 mm’lik defekt oluşturup iyileşmeyi histolojik yönden incelemişlerdir. Defektin kemik iyileşmesiyle çapının 5 mm’ ye kadar küçüldüğünü gözlemlemişlerdir [45].

Kemik defektlerinde tedavi için otojen greft uygulamaları altın standart olarak kabul edilmektedir [42]. Ancak otojen kemik greftlerinin bazı dezavantajları, diğer greft türlerinin veya kombinasyonlarının kullanılmasını gerekli kılar. Günümüzde araştırmacılar kritik boyutta kemik defektinin en üst düzeyde iyileşmesini

desteklemek için bazı greft kombinasyonlarıyla beraber çeşitli büyüme faktörlerini ya da farmakolojik ajanları da tedavi protokolüne eklemiştir [46-48].

2.2 Kemik Greftleri

Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan greftler 4 gruba ayrılmaktadır. Bunlar, otojen greftler, homojen greftler, heterojen greftler (ksenogreftler), alloplastik greftlerdir [49].

2.2.1 Otojen greftler

Otojen greft, aynı kişide bir yerden alınarak başka bir yere transfer edilen kemik dokusudur. Çene ve yüz cerrahisindeki kist ve tümör operasyonlarında, konjenital alveol yarıklarda, implant uygulamalarında, alveolar yetersizlik durumlarında ve kanser cerrahisi sonrası oluşan kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda en sık otojen kemik greftleri kullanılmaktadır ve “altın standart” teknik olarak tanımlanmaktadır. Çünkü otojen kemik greftlerdeki kemik oluşum hızı, kemik kalitesi ve iyileşme, kullanılan diğer rekonstrüktif materyallere göre daha başarılıdır [31, 50-53].

İçerdiği kemik tipine göre otojen kemik greftleri kortikal, kansellöz ve kortikokansellöz olmak üzere üç tiptir. Otojen kemik greft tipi yapılacak rekonstrüktif işlem için önemlilik arz etmektedir çünkü bazı işlemlerde stabilizasyon ve temel desteklik görevi en önemli unsur iken bazı işlemlerde de kemik oluşumu, hızı, miktarı ve kalitesi en önemli unsur olabilmektedir. Alınacak kemik greftinin tipini; rekonstrüksiyon yapılacak alan, oluşan defektin büyüklüğü, kemik greftinin rezorbsiyon miktarı, greft alınacak bölgenin durumu ve bölgedeki önemli anatomik oluşumlar, hasta morbidite ve mortalitesini etkilemektedir [54, 55].

Kortikal kemikler, form sağlayıp dayanıklı ve sert bir yapı oluştururken osteogenezi artırıcı yeteneğe sahip değildirler. Kansellöz kemik ve kemik iliğinin primer avantajı, belirgin bir şekilde osteogenezi artırma yetenekleridir. Bu yetenekleri, osteogeniteyi indükleme kapasitelerinin olması kadar, osteoblastlara dönüşebilen canlı hücrelere sahip olmalarına bağlıdır. Bu greftlerin bilinen tek dezavantajı; mekanik desteği sağlayamamalarıdır [55, 56].

Kortikal ve kansellöz kemik greftlerde kemik oluşumu ve vaskülarizasyon farklılık oluşturmaktadır. Bu farklar, otojen greftlerin sahip olduğu hücrelerden ve yapısal

farklardan kaynaklanmaktadır. Kortikal greftler kansellöz greftlere göre daha az canlı osteojenik hücre içermektedir. Ayrıca kortikal greftlerde vaskülarizasyon kansellöz kemiklere göre daha geç olmaktadır. Kansellöz greftlerde önce osteoblastik aktivite daha sonra osteoklastik aktivite meydana gelirken kortikal greftlerde ise önce osteoklastik aktivite daha sonra osteoblastik aktivite meydana gelmektedir [55].

Otojen greftler hızlı revaskülarize olmaları ve immünolojik reaksiyona yol açmamaları açısından avantaj sağlarken, hastada ikinci bir operasyon sahası oluşturulması, buna bağlı olarak operasyon süresinin uzaması, donör bölgedeki morbidite, büyük defektler için yeterli miktarda elde edilememesi, nekroz, sınırlı damarlanma, greftin alıcı bölgesine yerleştirilmesindeki güçlükler, yüksek enfeksiyon riski, hospitalizasyon zorunluluğu ve en önemlisi iyileşme döneminde ve sonrasında, önceden tahmin edilemeyen, bazı vakalarda % 60- 70 oranına ulaşan rezorpsiyonlar olmak üzere çeşitli dezavantajları vardır. Öyle ki bazı durumlarda postoperatif iyileşme çok ağırlı ve uzun süreli olmaktadır. Bu gibi durumlarda diğer kemik greft materyalleri başarı ile kullanılabilir [16, 57-59].

2.2.2 Homojen greftler

Homojen greftler aynı tür bireyden alınanlardır. Genetik benzerlik gösterip göstermemesine göre homojen greftler ikiye ayrılır. Genetik benzerlik bulunmayan canlılardan alınan greftlere allojen greftler (allogreftler), genetik benzerlik bulunan canlıdan alınan homogreftlere, izojen greftler (izogreftler) denir [60].

Son yıllarda allogreftler oldukça geniş kullanım alanı bulmaktadır. Allogreftler, otogreftlerin donör saha zararı ve sınırlı elde edilimi gibi dezavantajları içermezler. Bu greftler yaşayan insanlardan veya kadavralardan elde edilmekte ve kemik bankalarında saklanmaktadır. Bunlar hazırlanma yöntemlerine göre, dondurulmuş kemik (deep- freezing), dondurulmuş kurutulmuş kemik (freeze- drying), demineralize kemik, deproteinize kemik, taze dondurulmuş ve solventlerle dehidrate edilmiş kemik olarak gruplandırılabilir [61].

Allogreftler, altın standart kabul edilen otojen greftler ile karşılaştırıldığında kötü biyomekanik özellik ve düşük kaynama oranları gösterirler. Biyolojik olarak zayıf özellikte olup enfeksiyon ve enflamasyon riskleri taşımaktadırlar [36, 62-65].

2.2.3 Heterojen greftler (ksenogreftler)

Ksenogreftler farklı tür canlılardan alınan greftlerdir. Memeli hayvanların kemiklerinden veya mercan kabuklarından elde edilirler. At, domuz ve sığır kemikleri de uygun olmasına karşın, sığır kemikleri daha çok tercih edilmektedir [66, 67].

Kortikal ve kansellöz kemiğe benzer mekanik özellikler gösterirler ve sentetik hidroksiapatitlere göre daha iyi rezorbe olma özelliğine sahiptirler [44, 49, 68, 69].

Ksenogreftler genelde sığır kemiklerinin tam olarak deproteinize edilmesi ile elde edilirler. Doğal sığır kemiğinin organik bileşenleri tümüyle elimine edilir. Geri kalan inorganik bölüm, poröz hidroksiapatit partikülleridir ve yapısal olarak insan kansellöz kemiğine benzer. Alıcı doku tarafından iyi tolere edilirler. İyileşmeye osteokondüktif katkı gösterirler [70].

Ksenogreftlerin ve allogreftlerin önemli avantajlarından biri, otojen kemik ile birlikte kullanılabilirler, defekt hacmini uzun süreli korumak için sık tercih edilirler [71].

2.2.4 Alloplastik greftler

Allogreft ve ksenogreftlerin dezavantajlarından kaçınmak için son yirmi yıldır biyoyumlu sentetik greft materyalleri kullanılmaktadır. Rezorbe olan ya da olmayan, mikropöröz (350 µm'den küçük), makropöröz (350 µm'den büyük) veya pöröz olmayan yapıda olabilirler. Osteokondüktif özellik taşıyan bu materyallerin avantajları, çapraz enfeksiyon riskini ortadan kaldırması, kolay elde edilebilmesi, steril edilebilmesi ve saklanabilmesi, biyoyumlu olmasıdır [72].

2.2.5 Kemik greftinin iyileşme sürecine etki eden faktörler

Çene ve yüz cerrahisinde enfeksiyon, operasyonun başarısını etkileyen önemli bir faktördür. Çünkü enfeksiyon varlığında ortamın asit ve bazlık derecesi pH 2' nin altına düşmektedir. Tüm greft materyalleri düşük pH'da hızlı rezorbsiyon gösterirler. Bakteriler greft içerisine girerek lokal enflamasyona ve kemik oluşumunun azalmasına neden olurlar. Bundan dolayı greftlenecek bölgede oluşan enfeksiyon, operasyon esnasında ya da operasyondan sonra greftin enfekte olmasına, yetersiz hacimde kemik formasyonunun oluşmasına ve kemik kaybına neden olur [27].

2.2.5.1 Osteogenezis, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon

Greft materyalleri osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon olmak üzere üç farklı mekanizma ile kemik iyileşmesine katkıda bulunurlar. Bu işlemler alıcı bölgenin durumu ve greftin tipine bağlıdır [73].

Osteogenezis bir greft materyalinin doğrudan osteoblastlar ile yeni kemik oluşturabilmesi durumudur. Osteogenezisde greft materyalinin içinde yeni kemik oluşturma yeteneğine sahip olan öncül hücreler (osteoprogenitör hücreleri) mevcuttur [73].

Osteoindüksiyon, osteogenezis mekanizmasını uyarma işlemidir. Bazı greft maddelerinin içindeki büyüme faktörlerinin ve diğer sinyal proteinlerinin, alıcı dokudaki mezenkimal kök hücrelerinin osteogenez yönünde farklılaşmalarına neden olmaktadır. Osteoindüktif greftler yeni kemik oluşumunu hızlandırmak için kullanılabilirler ve kemiğin normalde bulunmadığı alanlara doğru büyümesini sağlayabilirler [73].

Osteokondüksiyon ise, yeni kemiğin oluşabilmesi için fiziksel bir matris veya iskeletsel bir çatı oluşturulmasıdır. Greft materyalleri, defektin kenarlarından oluşacak yeni kemik dokusu için bir yapı iskeleti görevi görürler. Bu tür greft maddelerinin bazıları yeni kemik oluşumuyla rezorbe olarak tümüyle ortamdan uzaklaşırken, bazıları ise rezorbe olmazlar ve yeni oluşan kemik greft parçacıkları arasındaki boşlukları doldurarak defektin iyileşmesini sağlarlar. Osteokondüksiyon sürecinde, greft maddesi kemik oluşumunu aktive etmez [25, 31, 47, 74, 75].

2.3 Radyasyonun tanımı ve çeşitleri

Doğal ya da yapay radyoaktif çekirdeklerin kararlı yapıya geçebilmek için dışarıya saldıkları hızlı parçacıklar ve elektromanyetik dalgalar şeklinde taşınan fazla enerjilere "radyasyon" denir. Temel olarak radyasyon, parçacık ve dalga tipi olarak sınıflandırılmaktadır [76].

Parçacık tipi radyasyon; belli bir kütle ve enerjiye sahip çok hızlı hareket eden küçük parçacıkları ifade eder. Bunlar hızla giden mermilere benzerler, gözle görülemeyecek kadar küçüktürler. Alfa, beta ve nötron parçacık tipi radyasyonlardır. Dalga tipi radyasyon; belli bir enerjiye sahip ancak kütsüz radyasyon çeşididir. Bunlar, titreşim yaparak ilerleyen elektrik ve manyetik enerji dalgaları gibidir. X- ışınları, gama

ışınları, radyo dalgaları, mikrodalgalar, morötesi, kızılötesi, görünür ışık dalga tipi radyasyon çeşididir. Bütün dalga tipi radyasyonlar ışık hızıyla (3×10^8 m/ saniye) hareket ederler [76].

İyonlaştırıcı olmayan radyasyonlar, maddeden geçerken iyonlaşma meydana getiren X ve Gama ışınlarına göre daha düşük enerjili ve dalga boyları 100 nm' den daha büyük radyasyonlar olduğundan, maddede iyonlaşma meydana getirmezler [77].

1953 yılında Gray ve arkadaşlarının oksijenin canlıları radyasyona karşı duyarlı hale getirici etkisini saptamaları, 1959 yılında Elkind ve Sutton'un radyasyon etkisi ile meydana gelen subletal hasarlar ve bunların onarımı ile ilgili bulguları da radyobiyolojide yeni ufukların açılmasını sağlamıştır. Günümüzde baş- boyun, meme, kolorektal, ve jinekolojik kanserler başta olmak üzere birçok malignitenin tedavisinde, ekstremitte koruyucu cerrahilerde ve palyatif tedavide radyoterapi, multidisipliner prensipler doğrultusunda uygulanmaktadır. Radyasyon miktarı, uygulandığı dokunun ağırlık başına absorbe ettiği enerjiye göre belirlenir. Buna göre 1 kg dokuya 1 jul enerji veren radyasyon miktarı 1 Gray (Gy)'dir. 1 Gray'da 100 rad radyasyon dozu olarak tanımlanır [1, 3, 78].

Radyoterapi eksternal, internal ve brakiterapi olmak üzere üç yoldan uygulanabilir. Eksternal tedavide kaynak ile hasta cildi arasındaki uzaklık 5-350 cm arasındadır. X-ışınları, Co- 60 (Kobalt- 60), y ışınları ve parçacık şeklindeki (genellikle elektronlar) radyasyonlar kullanılır. Radyoaktif maddelerin, cilt üzerine, doku arasına veya doku boşluklarına yerleştirilerek uygulanmasına brakiterapi adı verilir. İnternal tedavi ise P parçacıkları ve y ışınları veren açık kaynakların sıvı ve koloidal radyoizotopların uygulanması ile sağlanır. Günümüzde en yaygın kullanılan eksternal tedavi cihazları lineer hızlandırıcılarıdır. Lineer hızlandırıcılar, doğrusal bir tüp sayesinde elektronlar gibi yüksek enerji yüklü parçacıkları hızlandırmak için yüksek frekanslı elektromanyetik dalgalardan yararlanan cihazlardır. Yüksek enerjili elektron demetinin kendisi yüzeysel tümörlerin tedavisi için kullanılabilirken, bir hedefe çarpıtılmaları sonucu elde edilen yüksek enerjili X ışınları ile derin yerleşimli tümörlerin tedavisinde de kullanılabilir. Radyoterapinin temel hedefi, tümörde yüksek doz sağlanırken normal dokularda mümkün olduğu kadar düşük doz oluşturmaktır. Özellikle ciltte oluşturduğu akut ve kronik etkiler, yara iyileşmesini olumsuz olarak etkilemesi nedeniyle kullanımını kısıtlamaktadır [79].

2.3.1 Radyoaktif Element ve Radyoaktivite

Atom, proton ve nötronların oluşturduğu bir çekirdek ve bu çekirdeğin etrafındaki elektronlardan meydana gelir. Radyasyon da genellikle bir atomun çekirdeğinden yayılır. Ağır elementler (çekirdeğinde 83' den fazla proton barındıranlar), kararsız oldukları için daha küçük atomlara dönüşürler. Bu parçalanma sırasında, çekirdekten parçacıklar ve enerji dalgaları (radyasyon) ortaya çıkar. Bu yolla enerji veren elementlere radyoaktif element adı verilir [76].

Kararsız elementler fazla enerjilerinden kurtulmaya ve kararlı duruma geçmeye çalışırlar. Bu olaya radyoaktivite denir. Radyoaktivite olayı doğal ve yapay olarak iki farklı şekilde meydana gelebilir. Doğada mevcut bulunan kararsız elementlerin kararlı yapıya geçmeye çalışırken, hiçbir dış müdahale olmadan, sahip oldukları fazla enerjilerini çekirdeklerinden dışarı salmalarına doğal radyoaktivite denir. Doğada kararlı olarak bulunan elementlerin yapay yollarla kararsız (radyoaktif) hale getirilerek çekirdeklerinde meydana gelen parçalanmalara yapay radyoaktivite denir [76].

2.3.2 İyonize radyasyon

İyonize radyasyon, çarptığı maddelerde yüklü parçacıklar (iyonlar) oluşturabilen radyasyondur. Başlıca beş iyonize radyasyon çeşidi vardır. Bunlar, Alfa parçacıkları, Beta parçacıkları, Gama ışınları, X ışınları ve Nötronlardır [3].

2.3.2.1 Alfa radyasyonu (α)

Atom çekirdeğinden yayılır ve iki proton ile iki nötron içerirler. Bu parçacıklar Helyum atomu çekirdeği ile aynıdır ve pozitif (+2) yüklüdürler. Madde içerisinde enerjilerini çabuk kaybetmelerinin nedeni ağır yüklü olmalarıdır. Alfa parçacıklarını bir kağıt tabakası veya insan vücudundaki ölü deri tabakası gibi az bir kalınlıktaki maddelerle durdurmak mümkündür. Alfa parçacıkları, doğrudan hassas hücrelerle temas edeceği için sadece ağız yolu ile vücuda alındığı ve teneffüs edildiği zaman insan sağlığı açısından tehlikeli olurlar [76].

2.3.2.2 Beta radyasyonu (β)

Atom çekirdeğinden yayılan elektronlardır ve sadece bir negatif yüke sahiptirler. Alfa parçacıklarına göre madde ile daha az etkileşime girdiklerinden dolayı maddenin içine

nüfuz etmeleri daha kolaydır. Plastik veya metal gibi ince nesnelere durdurulabilirler ve alfa parçacıklarında olduğu gibi ağız yoluyla vücuda alındığı veya bulunduğu zaman tehlikelidirler. Deriye radyasyon hasarı vermeleri ışınlamanın büyüklüğüne bağlıdır [76].

2.3.2.3 Gama ışınları (γ)

Kaynağını atomun çekirdeğinden alırlar. Çekirdek bir alfa veya bir beta parçacığı çıkarttıktan sonra genellikle kararsız duruma geçer. Kararsız atom çekirdeğinden çıkan, ışığa benzeyen elektromanyetik dalga şeklindeki fotonlar, gama radyasyonu olarak adlandırılır. Yüksüz olduklarından elektrik ve manyetik alanda sapma göstermezler [76].

2.3.2.4 X-ışınları

Bir atoma dışarıdan gelen veya gönderilen yüksek enerjili elektronlar o atomun ilk halkalarından elektronlar koparılır. Atomdan kopan bu elektronun yerine daha yüksek seviyelerden (üst halkalardan) elektronlar geçiş yaparak kopan elektronun yerindeki boşluğu doldururlar. Bu sırada ortaya çıkan enerji fazlalığı X-ışını şeklinde dışarı salınır. Dalga şeklindedirler ve yapay olarak röntgen tüplerinde elde edilirler. Gama ve X-ışınlarının ikisi de yüksek enerjili elektromanyetik radyasyon formunda olduklarından madde ile daha az etkileşime girerler. Kalın kurşun tabakası veya yoğun malzemelerle en iyi şekilde durdurulabilirler [76].

2.3.2.5 Nötronlar

Atomun çekirdeğinde bulunurlar ve çarpışma veya füzyon ile açığa çıkarlar. Proton ile yaklaşık aynı kütleyle sahip, elektriksel olarak yüksüz parçacıklardır. Yüksüz oldukları için madde ile zayıf etkileşime girerler ve dolayısıyla madde içerisine kolaylıkla nüfuz edebilirler ve kolayca durdurulamazlar. Kalın beton tabakası veya hidrojen atomları açısından zengin (su veya yağ gibi) bir madde ile durdurulabilirler [80].

2.3.3 Radyasyonun tıp alanında kullanımı

Radyasyon, keşfedildiğinden beri tıp bilminde oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Tıp alanındaki radyasyon uygulamaları, radyasyonla görüntü elde edebilme ve radyasyonun hücre ve tümörleri yok edebilme yeteneğine sahip olması

temeline dayanır. Bu iki özelliğinden dolayı radyasyon, hastalıkların teşhis ve tedavisinde önemli rol oynar. Radyasyonun tıbbi alanda halen kullanılmakta olan ve gün geçtikçe geliştirilen en eski çeşidi X- ışınlarıdır. Genellikle hastalıkların teşhisi amacıyla kullanılan X- ışınları, kullanılarak ilgili bölgenin görüntüsü radyografi şeklinde elde edilir. Tıpta Radyoloji olarak adlandırılan bu yöntem hastalıkların teşhisinde son derece yaygın bir şekilde kullanılmakta ve her yıl X ışınlarıyla milyonlarca kişi muayene edilmektedir Bilgisayarlı tomografi, mamografi gibi yöntemlerde tanı amaçlı radyasyonun kullanıldığı en yaygın örneklerdir [81].

Nükleer tıp bazı radyoaktif maddelerin hastaya sindirim, solunum veya enjeksiyon yolu ile verildiği bir tetkik yöntemidir. Bu tür çalışmalarda radyoaktif madde, vücuda enjekte edildiği zaman incelenecek dokuda toplanmasını ve geçici bir süre buraya yerleşmesini sağlayacak bir kimyasal madde ile birleştirilir [76].

Radyoaktif maddenin vücuttaki dağılımı veya akışı Gama Kamera adı verilen cihazlarla gözlenir. Bu cihaz vücuda enjekte edilen radyoaktif maddeden salınan gama ışınlarını algılayarak incelenen dokunun görüntüsünü oluşturur. Bu görüntünün incelenmesi sonucunda organın fonksiyonu hakkında bilgi edinilir. Bu tür teşhislerde maruz kalınan doz, radyoizotopun cinsine ve miktarına göre değişir. Tanısal amaçla Teknesyum- 99m radyonükliti yaygın olarak kullanılmaktadır. Radyonüklitlerin tedavi amacı ile kullanılmasında verilen aktivite miktarı tanısal yöntemlere göre çok daha yüksektir. Radyoaktif maddenin vücuda verilerek incelenecek organların görüntülenmesine genel olarak sintigrafi adı verilir. Radyasyon, tümör hücrelerini yok edebilmesi nedeniyle kanser tedavisinde de kullanılmaktadır [76].

Radyoterapi olarak adlandırılan bu tedavi yöntemi kanser vakalarının %50'sinde uygulanmakta olup kanserli hücreleri yok etmek veya ilerlemeyi yavaşlatmak üzere tedavi edilecek bölgeye verilecek yüksek doz uygulamalardır. Uygulanacak yer ve tedaviye göre tedavi dozu 20 Gy - 70 Gy düzeyindedir [82]. Baş ve boyun kanser türlerinde ise bu tedavi dozu ortalama 60 Gy' dir. Sağlıklı hücrelerin kanserli hücrelere verilecek dozun tamamını almasını önlemek için kanserli doku birkaç farklı yönden ışınlanır. Radyasyonun tıbbi uygulamaları halk için en çok radyasyon dozuna maruz kalınan yapay radyasyon kaynağını oluşturur. Tıbbi uygulamalar sonucu halkın maruz kaldığı yıllık radyasyon dozunun ortalaması ülkemizde 0,4 mSv' dir [83].

2.3.4 Baş Boyun Bölgesine Uygulanan Radyasyonun Oral Kavitedeki Etkileri

Baş ve boyun bölgesinden radyoterapi gören hastaların maruz kaldıkları radyasyon tedavi dozu ortalama 60 Gy düzeyindedir. Radyasyon alanı oral kaviteyi ve tükürük bezlerini içerdiğinden bu bölgelerde radyasyonun akut ve kronik yan etkileri görülür. Akut reaksiyonlar genelde reversibldir. Radyoterapi esnasında ve hemen sonrasında görülen yan etkilerdir. Kronik reaksiyonlar ise irreversibl olup, hastanın hayat standartlarını düşüren etkiler gösterir. Bu reaksiyonlar radyasyonun dozuna ve radyoterapi alan bölgede etkilenen yapılara göre değişir [84, 85].

İyonize radyasyon bir çok kanser türünün tedavisinde kullanılmaktadır. Radyoterapinin etkisi sadece kanser hücreleriyle sınırlı olmayıp, kanserli hücrelerin çevresinde bulunan normal dokular üzerinde de toksik etki göstermektedir [86]. Radyoterapinin normal dokular üzerine etkileri erken ve geç dönem etkiler olmak üzere iki gruba ayrılır [87]. Erken dönem etkiler radyoterapi uygulanması sırasında ya da radyoterapi bitiminden hemen sonra ortaya çıkar. Bu etkilere özellikle hızlı bölünüp çoğalabilen hücrelerin (gastrointestinal sistem mukoza, kemik iliği, deri) bulunduğu doku ve organlarda rastlanır. Etkinin şiddeti hücrelerin radyasyona duyarlılığının yanısıra uygulanan toplam radyasyon dozu ve dozun ne kadar bölünerek verildiğine bağlıdır [75]. Geç dönem etkiler radyoterapi tedavisinin tamamlanmasından aylar sonra ortaya çıkan etkilerdir. Genellikle yavaş bölünen ve çoğalan hücrelerdeki (sinir, kas, kemik) hasarlar sonucu oluşur. Geç dönem etkilerin oluşma oranı bölünmüş doz ve toplam doz miktarına bağlıdır. Erken dönem etkilerin tersine geç dönemde görülen etkiler genellikle kalıcı özellik taşımaktadır [75, 88].

2.3.4.1 Radyasyonun Ağız Mukozasındaki Etkileri

Radyoterapinin ağız mukozası üzerindeki başlangıç etkisi hiperemi ve ödemdir. Hiperemi genellikle birinci haftadan itibaren başlar ve ülserasyonların da görülebileceği mukozit denilen ağız yaralarına dönüşebilir. Ağrı ve yutkunma güçlüğü şiddetli olabilir ve yeterli beslenmeyi engelleyebilir Mukozada sekonder enfeksiyonlar (Candida albicans, funguslar) gelişebilir. Radyoterapinin ağız mukozasına uzun dönemdeki etkileri, ufak bir irritasyonla bile dokulardaki yıkımın artması ve iyileşmenin gecikmesi ile karakterizedir. Epitel ince ve daha az keratinizedir. Submukoza daha az damarlanmaya sahiptir. Radyoterapi submukozal fibrozise neden olur ve mukoza esnekliğini kaybeder. Küçük travmalar ülserasyonlar

oluşturabilir. Bu mukozal reaksiyonlar radyoterapi bitiminden sonra gerilemeye başlar. İyileşme ise 2 ay kadar sürer. Tat alma duyusunun kaybı radyoterapinin erken döneminde görülen önemli bir şikayettir. Tat duyusu kaybı radyoterapiyi takiben 3- 6 ay sonra normale döner [89].

2.3.4.2 Radyasyonun Tükürük Bezleri Üzerindeki Etkileri

Tükürük bezi epiteli çok yavaş bir yenilenme oranına sahiptir. Bu nedenle radyasyona dirençli olmaları beklenir. Ancak radyasyon nedeniyle kan damarlarının zarar görmesine bağlı tükürük bezlerinde belirgin hasarlar gözlenir. Bu süreç atrofi, fibrozis ve dejenerasyonla sonuçlanır. Bunlar klinik olarak tükürük miktarının azalmasına bağlı ortaya çıkan ağız kuruluğu (xerostomia) ile kendini belli eder. Hastada ağız kuruluğuna bağlı olarak yanma hissi, tat almada değişme, konuşmada zorlanma, çiğneme ve yutkunma zorluğu ortaya çıkabilir. Tükürüğün ağız ve dişleri temizleme fonksiyonu ve remineralizasyon kapasitesi azalır. Karyojenik mikroorganizmaların artışına bağlı olarak hızlı ve yaygın çürükler (rampant caries) ortaya çıkar. Periodontitis gelişimi hızlanır. Protez toleransı azalır. Ağız kuruluğunu önlemek amaçlı kullanılan en basit yöntem, gün boyu azar azar su içmektir. Hazır yapay tükürük preparatları, şekersiz sakız çiğneme ve Pilocarpin HCl kullanımı da diğer alternatiflerdir [89].

2.3.4.3 Radyasyonun Çene Kemikleri Üzerindeki Etkileri

Olgun kemiğin radyasyon etkisine maruz kalmasının kemikte vasküler ve hücrel değişikliğe yol açtığı, travmalara duyarlılığın arttığı gösterilmiştir [88]. Radyasyon kemik dokuda nekroz ve kan akımının azalmasına neden olur. Bu duruma yol açan sebepler damar nekrozu, tromboz veya vasküler lümenin tıkanması olabilmektedir. Radyasyon venöz endotelde daha belirgin olmak üzere damar endotelinde bozulma ve ayrılmalara, bazal membranın kan ile dolmasına yol açabilmektedir. Hemokonsantrasyonla birlikte kan akımının yavaşlaması ve vazomotor fonksiyonun bozulması radyasyona bağlı perfüzyon bozukluğunu ortaya çıkarmaktadır [90]. Ayrıca kemik dokusunda radyasyon, kemik matriksinin kalsiyum ve fosfor miktarlarının azalmasına neden olmaktadır. Bu durumlar, kemik ve endotel hücrelerinde apoptozu tetikleyerek kemik nekrozuna yol açmaktadır [91]. Bu sebeplerle radyoterapi gören hastalarda cerrahi olarak yapılan tüm işlemlerden sonra kemik iyileşmesi gecikmekte ve enfeksiyona açık hale gelmektedir [92].

2.3.4.4 Radyasyonun Çene Eklemi Üzerindeki Etkileri

Temporomandibular eklem ve çiğneme kaslarını içerecek şekilde radyoterapi gören hastalarda radyoterapiyi takiben kasların fibrozisine bağlı olarak trismus görülmektedir. Tedavi bitiminden üç veya altı hafta sonra ortaya çıkar [93]. Ağız açılmasındaki zorluk hastanın ağız bakımını güçleştirdiğinden bazı komplikasyonların şiddetlenmesinde etkili olur. Ankiloz gelişebilir [89].

2.3.5 Osteoradyonekroz (ORN)

Radyoterapi büyük ölçüde baş- boyun kanserlerinin tedavisinde primer tedavi, cerrahi uygulamaları destekleyici olarak, kemoterapi ile birlikte veya geç dönem ve rezeke edilemeyen baş ve boyun maligniteleri için palyatif tedavi olarak kullanılmaktadır. Eğer radyasyon tedavisi altında bulunan mukozada diş çekimi ya da protez basısına bağlı gibi bir travma meydana gelirse kemikte uzayan enflamasyon, enfeksiyon ve nekroz gelişme ihtimali artar [89]. Diğer bir deyişle radyasyona maruz kalmış kemikte hücre sayısının azalması ve oksijen yetersizliği nedeniyle gerekli iyileşmenin olmaması sonucu kemik dokusunun canlılığını kaybetmesine ORN denir [94, 95].

ORN, radyasyon uygulamasından kaynaklanan devitalizasyon ve kemiğin devaskülarizasyonu ile karakterize bir tablodur. Obliteratif endarterit, hiperemi, hyalinizasyon, hücresel kayıp, hipovaskülarizasyon, tromboz ve fibrozis ORN' de en sık görülen histolojik bulgulardır [96, 97]. ORN hastalarından alınan biyopsi örneklerinde avaskülarize yapılar gösterilmiştir.

Klinik olarak ise, dokularda atrofi ve endurasyon, çenelerde trismus, yutmada güçlük ve osteonekroz gelişimi gözlenmektedir. Radyoterapiden yıllar sonra dahi diş çekimi sırasında oluşan travma, bu dokuda ORN gelişimine sebep olabilmektedir [98].

2.3.5.1 Osteoradyonekroz gelişiminde risk faktörleri

Radyoterapi sonrasında kötü ağız hijyeni ve sigara kullanımına bağlı olarak gelişen periodontal hastalıklar ORN için temel bir risk faktörüdür [99]. Bir çok araştırmacı iyi bir ağız bakımı ile birlikte gerekli dental tedavilerin yapılmasının ORN insidansını önemli ölçüde azalttığını belirtmişlerdir [100]. Bu nedenle baş boyun kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda preradyoterapi döneminde tüm dental tedavilerin yapılması ağız hijyeninin üst düzeyde idame edilmesi önem taşır [101, 102].

ORN riskini azaltmak için bazı durumlarda konservatif diş tedavileri yapılmasına rağmen kötü ağız hijyeni durumunda ve prognozu tahmin edilemeyen dişlerde daha radikal tedaviler tercih edilmektedir [103]. Yapılan çalışmalarda, total dişsiz hasta gruplarında radyoterapi sonrasında ORN gelişme riskinin azaldığı bildirilmiştir. Bu nedenle radyoterapi sonrasında ağız içinde yapılacak dental işlemler minimale indirilmeli ve travma azaltılmalı, sık aralıklarla ağız hijyeni kontrolü yapılmalıdır [104, 105].

Radyasyonun büyük bir kısmı kemik dokusu tarafından absorbe edilmektedir. Maxilla ve mandibula karşılaştırıldığında mandibula daha kompakt bir yapı içerdiği için daha fazla radyasyon absorbe etmektedir. Mandibulada damarlanma daha azdır ve mandibular ORN görülme riski daha fazladır [106]. Bununla birlikte, alt çenede mylohyoid kasının bağlantı noktasını aşan diş köklerinin varlığında, atravmatik çekimin güç olduğu dişlerde, ORN gelişme riski artar [107].

ORN' de doz bağımlı etkilerin görülme sıklığı artar. Yüksek dozda radyasyona bağlı olarak kemikte ve yumuşak dokuda hipoksik ve fibrotik tablo gelişmektedir. [108].

2.3.5.2 Osteoradyonekroz tedavisi

ORN uzun soluklu ve sık takip gerektiren, morbiditesi fazla, yüksek maliyetli bir tedavi olmasına rağmen prognozunu tahmin etmek zordur. Bundan dolayı çenelerde ORN gelişme ihtimali olan radyoterapi görece hastaların tedavi öncesinde tüm dental işlemlerinin bitirilmesi ve ağız hijyen düzeyinin en üst seviyede tutulması gerekir [109].

Çoğu ORN vakası radyoterapi öncesinde dental problemleri olan ve tedavi edilmemiş hastalarda görüldüğünden radyoterapi öncesinde tüm diş tedavilerinin yapılması ORN gelişiminin önlenmesinde önemli bir faktördür. Geçmişte ORN' yi önlemek için radyasyon alanına yakın ve problem yaratma ihtimali olan tüm dişlerin çekimi yapılmış ancak takiplerde diş kayıplarına bağlı olarak hastalarda fonksiyonel, estetik, ve ruhsal bozukluklar meydana getirdiği fark edilmiştir [109].

Bu sebeple bu tedavi yaklaşımı terk edilmiş, radyoterapi uygulanacak alandaki bütün dişlerin çekimine gerek olmadığı sadece mevcut enfeksiyonu olan veya prognozu şüpheli olan dişlerin (tedavi edilemeyen çürük ve orta- ağır derecede periodontal hastalık) radyasyon tedavisinden 2- 3 hafta öncesinde çekilmesi gerektiği

bildirilmiştir. Tüm dental tedaviler bittikten sonra düzenli takip edilmeli ve ağız hijyen eğitimi yapılmalıdır [103, 110].

Radyoterapinin uygulandığı dönemde hastaların, düzenli fırçalama ve diş ipi kullanımı, topikal florid profilaksisi ve düzenli olarak klorheksidin ağız çalkalamaları ile ağız hijyenine dikkat etmeleri gerekir [111].

Koruyucu önlemler alınmasına rağmen radyoterapi sonrasında çene kemiklerinde ORN ile karşılaşılabilir. Bazı olgular konservatif tedavi yöntemleri ile iyileşme gösterirken [125–130], bazı olgular ise sadece invaziv cerrahi girişimler ya da hiperbarik oksijen ile tedavi edilebilmektedir [112, 113].

Geçmişten günümüze, ORN tedavisinde farklı protokoller uygulanmıştır. Önceleri, radyoterapi sonrasında gelişen enfeksiyonun tedavisinde uzun süreli antibiyotik kullanımı ve debridman yapılması önerilirken, tedavinin başarısız olduğu durumlarda mandibulektomi yapılabileceği bildirilmiştir [114]. Radyasyona bağlı çenelerde gelişen osteonekrozların güncel patofizyolojisine bakarak, yeni tedavi protokolleri geliştirilmiştir [115]. Yeni tedavi protokolleri arasında pentoksifilin, tokoferol ve klodronat yer alır [116].

Konservatif tedavi; Radyoterapi uygulamasından sonra ağız bakımına titizlikle devam edilmelidir. Hastaların dişetlerini zedelenmeden düzenli diş fırçalaması gerekir. Sıcak, yapışkan, sert ve tahriş edici yiyeceklerden kaçınılmalıdır. Topikal flor uygulaması da bu hastalarda önerilmektedir. İyi bir ağız hijyeni sağlamak için % 0.02 oranında sulandırılmış klorheksidin gargara kullanımı ve tuzlu su ile ağız çalkama bu hastalarda önemlidir. Nekrotik kemik alanlarının düzenli bir şekilde temizlenmesi ve cerrahi işlem gerekliliği olmadan sekestrasyonun tamamlanması sağlanmalıdır. Sekestr, iyileşme süreci içerisinde çene kemiğinden atılan kemik parçasıdır. Sekestrasyon ise granülasyon dokusunu takiben oluşan skar dokusunun enfekte bir bölgeyi kapladığı savunma yanıtıdır. Sekestr oluşması sekonder epitelizasyonu ve yara iyileşmesini hızlandırmaktadır [117].

Periodontal hastalığa bağlı olarak gelişen ORN vakalarında klorheksidin gargara ve hiperbarik oksijen kullanımını önerilmiştir [118].

Antibiyotik kullanımı; ORN patofizyolojisinde esas etken olarak anjiyogenezin bozulması ve kemiğin avasküler, fibrotik bir yapı haline dönüşerek şekillenmenin bozulma sürecini kapsayan, kemiğin hipoksik ve avasküler olması sonucu sistemik

antimikrobiyal ajanların başarısı sınırlıdır. Bunu yanı sıra, ORN' de lokal antibiyotiklerin kullanımı ile ilgili olumlu görüş bildiren çalışmalar bulunmaktadır [6].

Lokal antibiyotik uygulamaları kronik osteomyelitte kullanılmış ve tedavi yöntemi olarak denenmiştir. Bu konuda Buchholz ve Engelbrecht ilk olarak kemik greftleri içerisine antibiyotikleri ekleyerek uzun süreli yüksek konsantrasyonda salınım yapacağını belirtmişlerdir [119, 140].

Lokal olarak antibiyotik kullanımı literatürde önemli bir yer teşkil etmektedir. Laktik asit polimerleri ampisilin, polimiksin B, kloramfenikol, tobramisin, klindamisin, vankomisin, florokinolonlar, fusidik asit, moksifloksasin, rifampin ve gentamisin ile kullanımı bildirilmiştir [120].

Tetrasiklinler, kemik yayılımları iyi olması sebebiyle önerilmektedir. Osteoklastların aktivitesini azaltarak alveol kemikteki rezorpsiyonu engeller [121]. Metronidazol, şiddetli enfeksiyon vakalarında eklenebilir veya anaerobların rol oynadığı durumlarda tedavide kullanılabilir [118, 122, 123]. Yapılan hayvan deneylerinde kemiğe en iyi geçiş yapan ajanın klindamisin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca mukozal yüzeylerdeki epitelyal hücrelere bakterilerin tutunmasını engelleyip virülans faktörlerini inhibe ettiği bildirilmiştir [124]. Rifamisin uzun yıllardır açık ve kapalı yaraların irrigasyonunda, enfekte olmuş cerrahi işlemlerde kullanılmaktadır. Yara iyileşmesi diğer antibiyotiklere göre daha iyi bulunmuş ve bu nedenle enfekte kütanöz yaraların tedavisinde kullanılması önerilmiştir [66].

Hiperbarik oksijen tedavisi; ORN, nekroz ve hipoksinin birleştiği kronik bir yara olarak kabul edilmektedir. Aerobik ve anaerobik mikroorganizmalarla kontaminasyon, hipoksiyi arttırarak daha fazla nekroza yol açmaktadır. Hiperbarik oksijen tedavisi anjiogenezi uyarıp dokuların oksijenizasyonunu ve makrofaj üretimini arttırarak enfeksiyonu kontrol eder ve fibroblastları stimüle edip kollajen matriks oluştur [125].

Hiperbarik oksijen tedavisi, deniz seviyesinde iken solunan oksijen miktarıyla karşılaştırıldığında arteriyel kandan dokulara geçen oksijen miktarını en az üç kat arttırır. Böylelikle hiperbarik oksijen tedavisi sırasında daha fazla oksijen dokulara taşınır [126, 127]. Ayrıca aerobik ve anaerobik bakteriler de inhibe edilmiş olur [128].

Tüm bunların yanı sıra, hiperbarik oksijen tedavisinin birtakım dezavantajları vardır. Hastaların % 15'inin klostrofobi sebebiyle hiperbarik oksijen tedavisini tamamlayamadığını bildirilmiştir [129]. Hiperbarik oksijen tedavisinin uzun süreli ve pahalı bir tedavi olması dezavantajları arasındadır [130]. Bununla birlikte hiperbarik oksijen tedavisinin kontredike olduğu durumlar da çalışmalarda yer almaktadır. Toksik etkileri genelde merkezi sinir sistemi üzerinde görülür. Hiperbarik oksijen tedavisinin ana kontrendikasyonlarını, tedavi edilmemiş pnömotoraks, nörit, bazı pulmoner hastalıklar, sigara içenler ve aktif viral enfeksiyon varlığı oluşturmalarına rağmen mutlak kontrendikasyon optik nörit ve mevcut neoplazi varlığıdır [131, 132].

Ultrasonografi tedavisi; Yapılan çalışmalarda ultrason, doku rejenerasyonunu arttırmada etkili bir tedavi yöntemi olarak önerilmiştir. Mandibular ORN tedavisinde ultrasonografi ilk defa Harris ve ark. [118, 133] tarafından kullanılmıştır. Telfah ve ark. [134], ultrasonografi ile tedavi edilen ORN' li hastaların metabolik aktivitelerinde, kanda deoksi- hemoglobin konsantrasyonunu arttırarak önemli gelişmeler olduğunu göstermiştir.

Cerrahi tedavi; Cerrahi tedavinin endikasyonları arasında büyük intraoral ülserasyonların ve/ veya fistül oluşumunun varlığı, mandibula alt kenarında kırık gibi durumlar yer almaktadır. ORN tedavisinde cerrahi yöntemler genellikle antibiyotik, ağız gargaraları, hiperbarik oksijen tedavisi ve ultrasonografi ile kombine olarak kullanılmaktadır [135].

Lazer tedavisi; Lazer tedavisinin deri ve mukozanın beslenmesi üzerine etkinliği bir çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmalar lazer ile biyostimülasyon tedavisinin ORN olgularında kullanılabileceğini göstermektedir [136, 137].

2.4 Ağız, Diş ve Çene Cerrahisinde Antibiyotik Kullanımı

Antimikrobiyal ilaçlar ülkemizde de en çok tükettiğimiz ilaç grupları arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Tüketimin küçük bir bölümünü oluşturmalarına karşın antibiyotikler diş hekimliğinde en sık reçete edilen ilaçlar arasında yer almaktadır. Diş hekimliğini ilgilendiren enfeksiyonların pek çoğu için tek başına antibiyotik kullanımı bir çözüm sağlamasa da bu alanda antibiyotik tüketimi gittikçe artmaktadır. Uzun dönemli sistemik antibiyotik kullanımı fırsatçı mikroorganizmaların gelişimine ve

süper enfeksiyonlara neden olabilir. Ayrıca diğ er yan etkiler de bildirilmiştir [138, 139].

Antibiyotiklerin kullanılması sırasında tedavinin yarıda kesilmesi, dozun atlanması ya da kullanılmayan antibiyotiklerin sonraki bir dönemde tekrar kullanılması genel bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların tedaviyi yarıda kesmeleri ile artık kalan antibiyotiklerin başka bir dönemde tekrardan yetersiz dozlarda kullanılarak tedavinin yarıda kesilmesi dirençli mikroorganizmaların gelişimine neden olmaktadır. Antibiyotik rejimine uyulmamasına bağlı olarak gelişebilecek direncin ileriki dönemlerde daha ciddi sorunlar teşkil etmesi beklenmektedir [140].

Bakteriyel patojenlerin konakçı ile etkileşimi birkaç basamaktan oluşur.

1. Bakteriler epitel yüzeylerine yapışır, makroorganizma içine nüfuz eder ve yayılırlar. Genellikle, enfeksiyonun erken aşamaları antibakteriyel tedaviye gerek olmadan geçirilir. Bakteriyel enfeksiyon teşhisi konulduktan sonra bulaşıcı hastalıklar antibiyotik tedavisi ile kontrol altına alınır. Antimikrobiyal ajanlar bakteri ve enfeksiyonla etkileşime geçer, ancak bunlar bakteri ve konakçı hücre arasındaki etkileşimi değiştirebilir [24].

2. Enfeksiyon, enflamatuar tepkilere neden olan sitokinleri tetikleyen immün yanıtın güçlü bir aktivatörüdür. Bakteriyel ekzoenzimler, ekzotoksinler, polisakkarit, lipoteikoik asit ve teikoik asit, peptidoglikan ve hatta bakteriler tarafından salınan bakteriyel DNA' lar bağışıklık sistemini etkiler ve sitokinlerin salınımını uyarır. Bakteriyel ürünler ayrıca B lenfositlerin çoğalmasını indükleyebilir veya kompleman yollarını aktive edebilir. Antimikrobiyal ajanlar sadece bakteriyel sayıları azaltmakla kalmaz aynı zamanda bu bakteriyel ürünleri de azaltır. Sonuç olarak, antibiyotikler, proenflamatuar bakteriyel bileşiklerin salınımını modüle ederler. Hem doğrudan antibakteriyel etki hem de çeşitli antibiyotiklerin bakteri ürünlerinin salınımı ile gösterdiği diferansiyel etkileşim, tedavi sonucu üzerinde önemli bir rol oynar [141, 142].

3. Mikroflora immün sisteminin korunmasında önemli bir role sahiptir. Bağırsak florasının bozulması immün sistem üzerinde önemli bir etki yaratır [143]. Ayrıca, bakteriyel translokasyon, antikor tepkisini önemli ölçüde etkileyebilir. Bağırsakta önemli immünolojik tepkiler mevcut olsa da, bu mekanizma tam olarak açıklanamamıştır [144, 145].

4. Antibakteriyel maddeler dolaylı olarak konak ve bakteri arasındaki etkileşimi bozabilir. Bakterilerin yüzey morfolojisi ve yapısını değiştirerek fagositozu artırabilir ve bakterileri daha savunmasız hale getirebilir [67, 146].
5. Antibakteriyel ajanlar dolaylı olarak fagositlerin fonksiyonlarını arttırmırlar. Özellikle de kinolonlar ve makrolidler, fagositlere kolaylıkla nüfuz ederler ve bakterisid ya da bakteriyostatik etkinlik gösterirler [147-149].
6. Antibiyotikler, antijenik olarak immünofarmakolojik etkilere neden olabilir. Penisilin, sefalosporin ve rifampin, antijenik antibiyotik türevleridir.
7. Antibakteriyel maddeler, bağışıklık sistemi ile doğrudan etkileşime geçebilir [150, 151].

2.4.1 Doksisisiklin

Uzun etki süreli bir tetrasiklidir. Mide- barsak kanalından neredeyse tümü absorbe edilir. Besinler antibiyotiğin emilimini azaltmazlar. Dokularda ve vücut sıvılarında diğer tetrasiklin türlerinden daha fazla birikim gösterirler. Karaciğerden atıldığı için bu ilaçlar böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenli bir şekilde kullanılabilir. Barsak mikroflorasını çok fazla etkilemezler ve buna bağlı olarak diyareye sebep olma ihtimali düşüktür [152].

Erişkinlerde ve 12 yaş ve üstündeki, vücut ağırlığı 45 kg veya daha fazla olan çocuklarda, ilk gün 12 saat ara ile 100 mg ve daha sonraki günlerde günde bir kez 100 mg ağızdan verilir. 8 yaşından büyük fakat 45 kg' dan düşük vücut ağırlıklı çocuklarda 2.2 mg/kg dozunda ilk gün 12 saat ara ile 2 kez ve daha sonraki günlerde günde tek doz verilir. Tableti veya kapsülü bol su ile yutulmalıdır [65].

Tetrasiklinler ortamdaki hipokloröz asidi azaltmaktadır. Aynı zamanda tetrasiklinlerin periodontitis ve diğer hastalıklarda birkaç farklı mekanizma ile patolojik kollajen yıkımını durdurdukları için terapötik potansiyele sahip oldukları bildirilmiştir [152].

Aynı zamanda tetrasiklinlerin *Porphyromonas gingivalis* ile enfekte edilmiş diyabetik sıçanlarda bakterilerin kollajenaz aktivitesini ve periodontal yıkımın şiddetini azalttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte tetrasiklinlerin, paratiroid hormon tarafından indüklenen kemik rezorbsiyonunu inhibe ettiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [153].

Alveolar kemikte doksisisiklin;

- Kemik rezorpsiyonunu azaltır (özellikle IL-10 seviyesinin artmasını sağlayarak osteoklastogenezisi azaltır).
- Osteoklastik aktiviteyi bloke eder.
- Osteoblast aktivitesini ve kemik formasyonunu stimule eder.

Doksisiklinlerin bifosfonatlar ile birlikte kullanılmasının sıçanlarda kemik rezorpsiyonunu ve enflamatuar mediyatörleri inhibe ederek alveoler kemik yıkımını daha fazla engellediği bildirilmiştir. Doksisiklin ile nonsteroidal antienflamatuar ilaçların kombine kullanımı ile matris metalloproteinaz ve nötral proteinazların baskılanması periodontal tedavi etkinliğini arttırmıştır [154-157].

2.4.2 Rifamisin

Rifamisinler, *Streptomyces mediterranei*' den üretilmiştir ve Rifamisin A, B, C, D ve E diye adlandırılan beş antibiyotik elde edilmiştir. Rifamisin B' den de üç yarı-sentetik antibiyotik türetilmiştir. Rifamid, rifamisin sodyum ve rifampisin (rifampin) adı verilmiş olan bu antibiyotikler, duyarlı bakterilerde DNA kontrolü altında yapılan mRNA sentezini, RNA polimeraz enzimini inhibe ederek bozarlar. Bakterisid etki gösterirler. Rifamid, kullanımı terkedilmiş bir ilaçtır. Rifamisin sodyum ise parenteral veya topikal olarak seyrek kullanılan bir ilaçtır [158]. Rifampin tüberküloz tedavisinde izoniazidden sonra ikinci önemli ilaçtır. M. Tüberkülozis'den başka M. Leprae, gram (+) ve gram (-) kokuslara, koliform basillere, klamidia grubu mikroorganizmalara ve poks virüslerine karşı da etkilidir. Mikobakterilerde rifamisine karşı direnç gelişimi, diğer bakterilerde olduğundan daha yavaştır. Fakat yine de tüberküloz tedavisinde tek başına kullanılmaz. Rezistans gelişimini önlemek için izoniazid, etambutol veya başka bir ilaçla kombine kullanılır [159].

İn vitro deneylerde rifampin'in 0.005- 0.2 µg/ml konsantrasyonlarında M. Tüberkülozis'i inhibe ettiği gösterilmiştir [159].

Rifamisin sodyum suda fazla çözünen kırmızı renkli bir maddedir. Kırmızı rengi nedeniyle vücut sıvılarını, idrar ve salgıları (salya, gözyaşı ve balgam gibi) kırmızımtırak bir renge boyayabilir [159].

Rifamisin sodyum gastrointestinal kanaldan çok az absorbe edildiği için ağızdan kullanılmaz; sadece parenteral kullanılır. Buna karşılık rifampin, gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir ve esas olarak ağızdan kullanılır. Rifampin' in vücut

sıvılarına dağılımı iyidir, serebrospinal sıvıya da yeterli derecede geçer. Plazmada % 60- 90 oranında proteine bağlanır. Her iki ilaç da büyük kısımları itibariyle karaciğerden safra içine itrah edilir. Safradaki konsantrasyonları, plazmadakinden çok daha yüksektir [160, 161].

Rifamisinler 1963' den itibaren sıklıkla açık ve kapalı yaraların irrigasyonunda, enfekte olmuş cerrahi işlemlerde ya da kütanöz yaraların tedavisinde kullanılmaktadır. Rifamisinin ilk lokal kullanımı, tüberkülozlu hastalarda akciğer kavitelerinin temizlenmesinde görülür. Rifamisinlerdeki yara iyileşmesi diğer lokal antibiyotiklere göre daha iyi olmakta ve bu nedenle enfekte kütanöz yaraların tedavisinde kullanılmaktadır [162].

Rifamisinin yan etkileri oldukça azdır. Genellikle ilacı aralıklı alan kişilerde grip benzeri semptomlar görülmektedir. Rapor edilen diğer yan etkiler interstisyel nefrit, trombositopeni ve hemolitik anemidir. Rifamisinin lokal uygulanmasıyla nadir olarak alerjik kontak dermatitis görüldüğü ve yine çok nadir olarak rifamisinin cerrahi yaralarda uygulanmasıyla anaflaktik reaksiyon geliştiği söylenmektedir [162, 163]. Rifampin' in ise hepatotoksik etki potansiyeli vardır. Karaciğer hücrelerinden bilirubin itrahını azaltabilir ve bilirubin seviyesini yükseltir. Ayrıca bilirubin ölçüm yöntemlerini bozduğu için yanlış olarak hiperbilirubinemi teşhisine yol açabilir. Hepatoselüler zedelenme yapar ve serum transaminazların düzeyini yükseltir. Hepatit oluşturabilir. Rifampin ve izoniazid birlikte kullanıldığında hepatotoksik etkileri birbirine eklenir (aditif toksik etkileşme) [163].

Rifampin karaciğerde bazı mikrozomal enzimleri güçlü ve selektif bir şekilde indükler. Buna bağlı olarak klinik önemi bulunan şu etkileşimleri yapar;

- a. Oral antikoagölan bir ilaç olan varfarin' in yıkımını azaltır. Rifampin tedavisi sırasında varfarin dozunun ayarlanması gerekir.
- b. Östrojenlerin yıkımını artırır. Oral kontraseptiflerin etkinliğini azalttığından bu ilacı kullananlarda istenmeyen gebeliklere ve ara kanamalara neden olabilir.
- c. Oral antibiyotiklerin ve kortikosteroidlerin de yıkımını arttırarak etkinliğini azaltır.

- d. Metadon' un yıkılmasını artırdığından metadon ikamesi yapılan opioid bağımlılarında rifampin tedavisi sırasında yoksunluk sendromu ortaya çıkabilir [161].

El yaralanmalarında topikal rifamisin kullanımının yararlı olduğunu, Rifamisin'in hem enfeksiyonu kontrol altına aldığını hem de yara iyileşmesini kontrol grubuna göre hızlandırdığı ve yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi olmadığı rapor edilmiştir [164].

Rifamisin'in gram (+) ve gram (-) patojenlere karşı etkili olduğu için polimikrobik enfeksiyonların tedavisinde etkili olduğu ve ortopedik protezlerle ilişkili kemik doku içerisine yayılmış enfeksiyonlar ile osteomyelit tedavisinde sıklıkla kullanıldığı rapor edilmiştir [162].

2.4.3 Metronidazol

Metronidazol 1950 yılında Fransa' da protozoa enfeksiyonlarının tedavisi için geliştirilmiş, nitroimidazol grubu bir antibiyotiktir. İlk bulunduğu dönemlerde anaerobik bakterilere olan etkisi farkedilememiş olup, amibiazis, trikomoniazis, giardiazis, tedavilerinde tercih edilmiştir. 1962 yılında Schinn, ilacı Trichomonas vaginalis tedavisi için kullanırken, hastadaki akut ülseratif gingivitisin de hızla iyileştiğini gözlemlemiştir. Bu olay sonucunda araştırmacılar metronidazolün anaerob bakterilere etkisini araştırmaya yönelmişler ve 1970' lerin başlarında, zorunlu anaeroblar için bakterisit etkili olduğunu bildirmişlerdir. Periodontal hastalıklara genellikle anaerobik bakteriler sebep olduğundan, tek başına ve kombine tedavilerle metronidazolun ağız ortamındaki etki mekanizması araştırılmıştır. Sistemik uygulamadan sonraki 1-2 saat içerisinde metronidazolun plazma konsantrasyonunda ani bir yükseliş görülmüştür. Diş eti oluşu sıvısında ölçülen yoğunluğu ise plazmaya oranla bir miktar daha düşüktür [165-167].

Metronidazol, bakterisit etkisini DNA sentezini inhibe ederek gösterir ve anaerobik organizma içerisine girdikten sonra çeşitli kısa ömürlü ara ürünlere dönüşür. Bu ürünler bakterilerin ölümüne DNA ve diğer makromoleküllerle ters etkileşerek sebep olur. Metronidazol, fakültatif bir anaerob olan Aggregatibacter actinomycetemcomitans hariç, içerisinde Porphyromonas gingivalis ve diğer siyah pigmentli gram negatif organizmaların bulunduğu ağız florasının zorunlu anaerobik bölümüne özel olarak etkilidir. Metronidazolün antimikrobiyal aktivitesi,

Selenomonas ve Fusobacterium enfeksiyonlarında seçkin, Peptostreptococcus enfeksiyonlarında en iyi, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia ve Campylobacter rektus enfeksiyonlarında anlamlı, fakat Aggregatibacter actinomycetemcomitans ve Eikenella corrodens enfeksiyonları tedavisinde kötü bir seçim olduğunu ortaya koymuştur. 20 yıllık klinik test sonuçlarına göre genellikle insanlar için güvenli olduğu kabul edilmiştir [165, 168, 169].

Metronidazol kullanımına bağlı olarak görülen en sık yan etki, sindirim sistemi üzerinedir. Bulantı, iştah eksikliği, diyare, kusma, abdominal kramplar görülebilir. Oral olarak kullanımında sıklıkla ağızda metal bir tat oluşturur. İdrarda kahverengikırmızı bir renk belirir. Metronidazol kullanımı sırasında alkol tüketilmesi yan etkilerde belirgin bir artış oluşturur. Metronidazol, antikoagülan, lityum ve disülfram alan hastalarda ilaçların etkisini arttırdığından dikkatli kullanımı önerilir. Bilinen kontrendikasyon durumu hamilelik ve laktasyon dönemleridir [166, 168, 169].

2.4.4 Klindamisin

Klindamisin antimikrobiyal bir ajan olarak dünyada otuz yıldan fazla süredir kullanılmaktadır. Geniş spektrumludur, fakültatif ve zorunlu anaerobik bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [170].

Klindamisin bakterilerin 50S ribozomal alt ünitesindeki protein sentezini engelleyerek etkinliğini gösterir. Böylece bakterinin peptid zinciri oluşturmasını engeller. Aynı zamanda bakterilerde mRNA'ya ve aminoasit taşıyan tRNA'ya da bağlanarak protein sentezinin inhibisyonuna yardımcı olur [155, 156]. Klindamisin çeşitli fakültatif ve zorunlu anaerobik bakterilere karşı yüksek derecede in vitro aktiviteye sahiptir. Etki spektrumuna giren gram-pozitif mikroorganizmalar, Actinomyces, Eubacterium, Lactobacillus, Peptostreptokokus, Propionibakterium, Stafilokok türleri ve bu türlerin penisiline dirençli olan suşlarıdır. Klindamisin aynı zamanda β -hemolitik streptokokus (A, B, C, ve G grupları), Streptokokus viridans grubu ve Streptokokus milleri grubuna etkilidir. Zorunlu anaeroblar içerisinde gram-negatif türlere karşı Porphyromonas türleri, Prevotella türleri, Bakteroides fragilis grubu, Veillonella grubu ve Fusobakterium grubu ve β -laktamaz üreten suşlar dahil olmak üzere etkilidir. Eikenella corrodens, Haemophilus türleri, Moraxella türleri, ve Escherichia coli gibi gram negatif fakültatif organizmalara karşı bu antibiyotik çok etkili

olmamasına rağmen bu organizmalar dental enfeksiyonlarda major patojenler olarak gözlenmemektedir [171].

Klindamisin direkt ribozomal ünitelerdeki antibakteriyel etkisinin yanı sıra kendine özgü çok önemli farmakolojik etkilere sahiptir. Klindamisin mukozal yüzeylerdeki epitelyal hücrelere bakterilerin tutunmasını engellediği ve virulans faktörlerini inhibe ettiği ispatlanmış tek antibiyotiktir. Buna ilaveten A grubu β -hemolitik streptokokus'un ürettiği M proteini inhibe ederek fakültatif gram-pozitif Streptokokus türlerinin kapsül oluşturmasını engeller. Clostridium türlerinin Staphylokokus aureus'un ürettikleri toksinleri inhibe eder. Bununla birlikte bakteri hedef dokunun içinde iken oluşturduğu bakteriyel proteinleri, toksinleri, enzimleri ve sitokinleri inhibe eder. Klindamisin bakterinin yüzeyinde morfolojik değişikliklere sebep olarak bakteriyi öldürülmeye daha yatkın bir hale getirir. Aynı zamanda kemotaksisi stimule eder ve polimorfonükleer lökositlerin enfeksiyon alanına mobilizasyonu sağlar ve böylece bakterinin öldürülmesi sağlanır [172].

Klindamisin genellikle ağız yoluyla verilir ve kemiğe, bağ dokusuna çok iyi penetre olur. Son yıllarda penisiline alerjisi olan hastalar için sık tercih edilen bir ilaçtır. Ayrıca psödomembranöz kolite neden olduğu bilinmektedir [172-174]. Anafilaksi ya da diğer ciddi yan etkilerin Klindamisin kullanımı sonrasında görülme ihtimali düşüktür. Ayrıca, eritromisin ile klindamisin arasındaki antagonizma in vitro olarak gösterilmiştir. Bu nedenle iki ilacın birlikte hastalara verilmemesi gereklidir [174].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu proje kapsamındaki hayvan deneyleri için, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulu' nun 20/07/2017 tarih ve 2017/194 sayılı kararı ile onay alınmıştır. Deneysel hayvanlarının ameliyatlarını ve sakrifikasyonlarını içeren deneysel kısmı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarları'nda, elde edilen kesitlerin histopatolojik incelemeleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.1 Gereç

Çalışmamız, 50 adet wistar cinsi albino türü, 250± 20 gr ağırlığında ve 10-12 haftalık dişi sıçanlar üzerinde yürütüldü. Deneylerde kullanılan materyaller aşağıda belirtilmiştir.

- I. Ketalar® flakon (Ketamin HCL, Pfizer İlaçları Limited Şirketi, Türkiye)
- II. Rompun® flakon (Xylazin hidroklorid, Bayer Türk Kimya Sanayi Limited Şirketi, Türkiye)
- III. Cobalt 60 (Teletherapy Equipments ALCYON CIRUS, FRANCE)
- IV. Jetokain 2 ml ampul (Lidokain HCL; Adeka, Türkiye)
- V. Steril ameliyat takımı
- VI. Tork ayarlı fizyodispenser ve piyasemen (Saeshin Co, Uysal Medikal Dişçilik ve Gıda Ürünleri San. Tic. Ltd. Şti, Türkiye)
- VII. 5 mm çapında trefin frez (HM 71 021, Meisinger, Hager&Meisinger GmbH, Almanya)
- VIII. Povidon İyodin Çözeltisi (%10) (Kimpa® İlaç Lab. Ve Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye)
- IX. Steril enjektörler (5 cc)
- X. Serum fizyolojik izotonik %0.9
- XI. Sığır kaynaklı demineralize kemik grefti (ksenogreft, BioOss (Geistlich Söhne AG, Wolhusen, İsviçre, Resim 1)
- XII. Doksisisiklin (TETRADOX kapsül 100 mg, Actavis – ABD, Resim 2)

- XIII. Rifamisin (RİFETEM 250 mg IM ampul, İ.E. ulagay İlaç Sanayi-İstanbul, Resim 3)
- XIV. Metronidazol (Neofleks % 0.5 Metronidazol çözelti, Türktıpsan-Türkiye, Resim 4)
- XV. Klindamisin (KLİNDAN ampul 600 mg, Bilim İlaç-Türkiye, Resim 5)
- XVI. 5/0 yarım yuvarlak 20 mm vikril dikiş ipliği (Doğsan Tıbbi Malzeme Sanayi A.Ş., Türkiye)
- XVII. 3/0 yarım yuvarlak 20 mm ipek dikiş ipliği (Doğsan Tıbbi Malzeme Sanayi A.Ş., Türkiye)



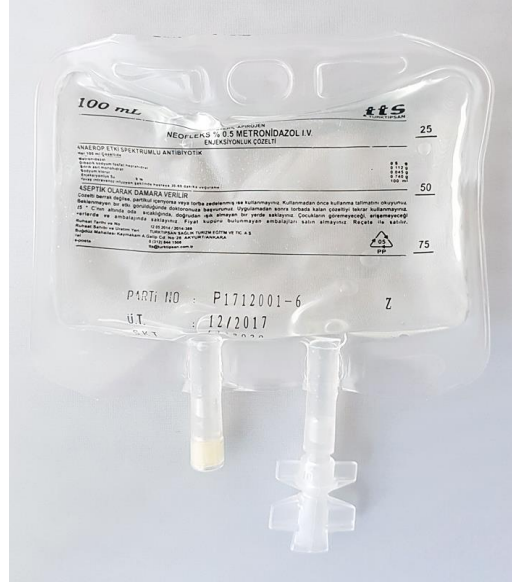
Şekil 3.1 : Ksenogreft.



Şekil 3.2 : Tetrasiklin kapsül.



Şekil 3.3 : Rifamisin ampul.



Şekil 3.4 : Metronidazol serum.



Şekil 3.5 : Klindamisin ampul.

3.2 Yöntem

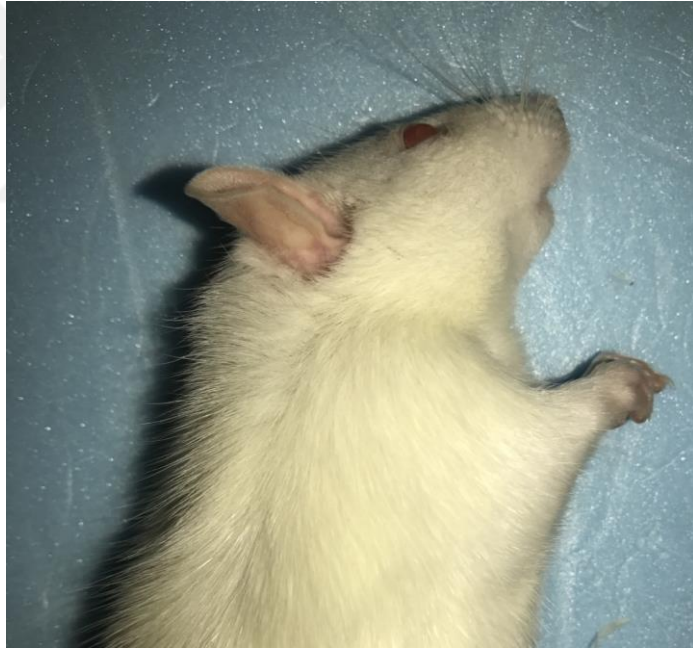
Bu proje kapsamındaki hayvan deneyleri için, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan 20/07/2017 tarih ve 2017/194 sayılı kararı ile onay alınmıştır. Deneysel hayvanlarının ameliyatlarını ve sakrificasyonlarını içeren deneysel kısmı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarları'nda, elde edilen kesitlerin histopatolojik incelemeleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Deneysel hayvanları, $22 \pm 1^\circ\text{C}$ sıcaklıkta, bağıl nem oranı %40- 60 olan ortamda, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamı sağlayacak ve her metal kafes içerisinde 5 deneysel hayvanı olacak şekilde muhafaza edilmişlerdir. Denekler, %21 oranında protein içeren standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslenmişlerdir.

Hayvanların post-operatif bakımları ve yaşam kaliteleri düşünülerek her bir sıçanda tek mandibulada, tek kemik defekti açılarak işlemler gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla sıçanların sağ mandibulaları çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2.1 Radyoterapi Uygulaması

Sıçanlara Bezmialem Vakıf Üniversitesi Onkoloji biriminde Cobalt 60 cihazı kullanılarak radyoterapi uygulandı. Literatür çalışmalarına uygun olarak ratlar genel anestezi altında (Resim 6) tek doz 30 Gy ışınlandı. Daha önce kullanılan yöntemlere uygun olarak sıçanların, genel anesteziye birçok defa alınıp strese girmelerini önlemek amacıyla tek doz radyoterapi tercih edildi. Tek fraksiyonda ve teker teker sıçanların ışınlanması planlandı. Sıçanlar, doz dağılımına olumsuz etki yansımayan bir köpük üzerinde ışınlandı. X- ışınlarının masadan geri saçılmasını engellemek amacıyla köpük altında 5 cm kalınlıkta dokuya eşdeğer fantom kullanıldı (Resim 7, 8).



Şekil 3.6 : Genel anestezi altında radyoterapi uygulaması öncesi hazırlık.



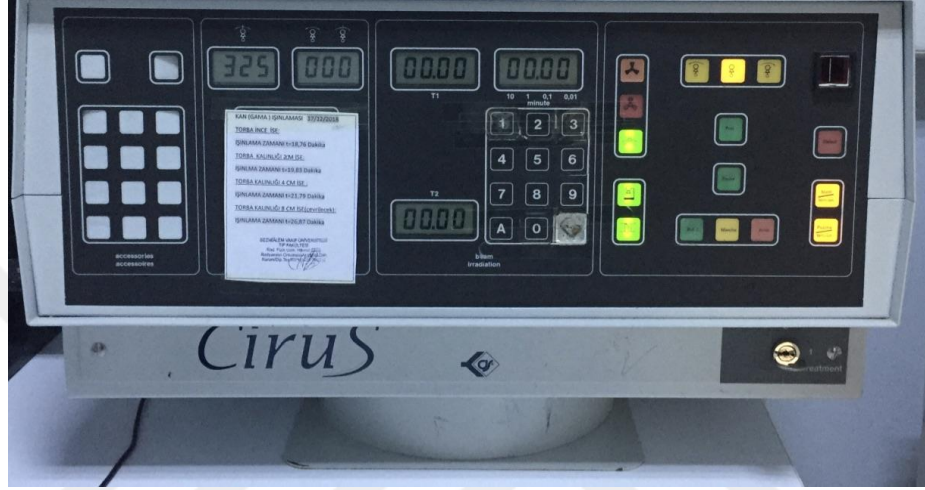
Şekil 3.7 : Sıçanda radyoterapi uygulaması öncesinde mandibulanın pozisyonlandırılması.



Şekil 3.8 : Sıçan mandibulasına radyasyon uygulaması.

Anestezi altındaki sıçanlar, Cobalt 60 (Teletherapy Equipments ALCYON CIRUS, Resim 9,10) cihazının tedavi masasına yerleştirildi ve sıçanların üzerine 1,5 cm kalınlığındaki Bolus materyali koyuldu. Kaynak- cilt mesafesi (SSD), 98,5 cm olacak şekilde masa yüksekliği ayarlandı. Işın alanı izosentrdä 30x4 cm² olacak şekilde açıldı ve sıçanların ışınlama pozisyonları ayarlandı. Lineer hızlandırıcı, 6 MV enerjili

X-ışınlan ile planlama sonucu 30 Gy' e karşılık gelen 1900 MU (Monitor Unit) verecek şekilde ayarlandı. Anestezi etkisinin azalmasına bağlı hareket etme riski olan sıçanlar bu süre içinde kameradan takip edildi. Tıraşlanma nedeniyle vücut ısıları düşen sıçanlar, anestezi süresi geçene kadar (yaklaşık 4 saat) ışık kaynağı altında ısıtılarak hipotermiden korundu. Anestezi etkisinin geçmesi ardından sıçanlar laboratuvardaki ortamlarına yerleştirildi. Radyoterapiden sonra, cerrahi işlem yapılmadan önce sıçanlar 4 hafta süresince bekletildi.



Şekil 3.9 : Cobalt- 60 cihazı kontrol paneli.

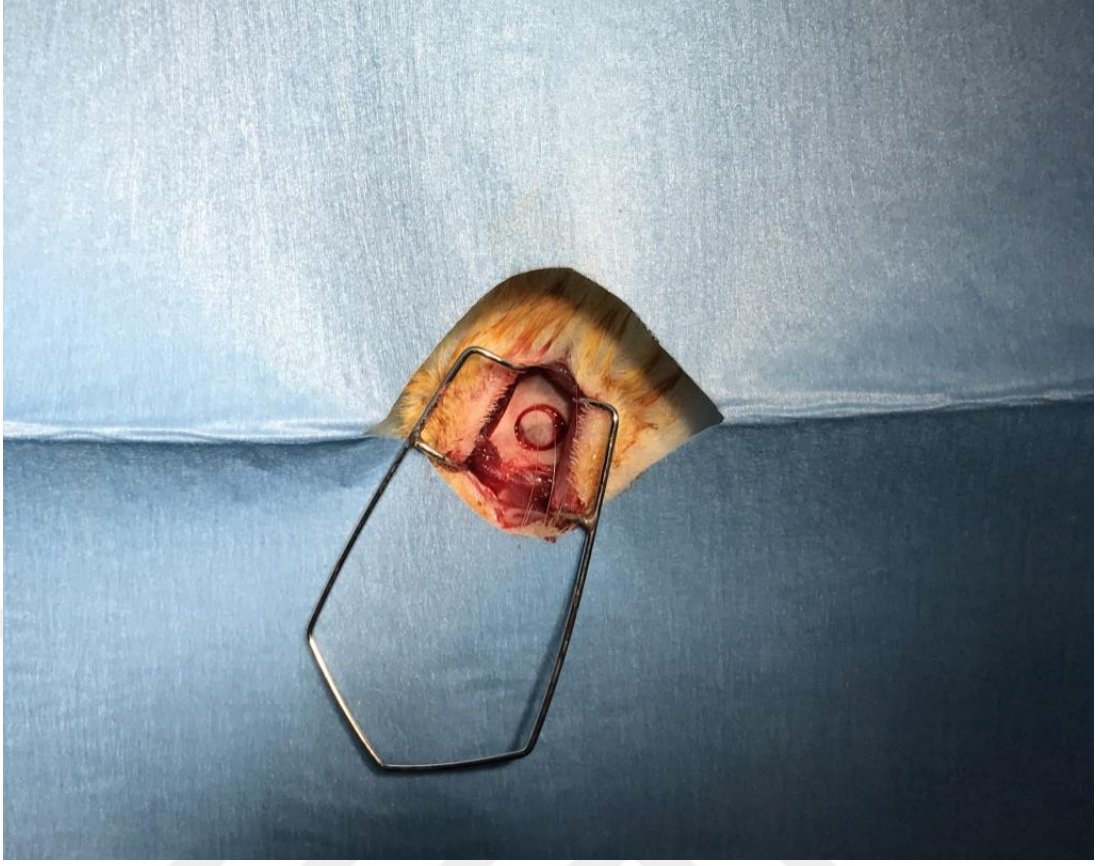


Şekil 3.10 : Cobalt- 60 cihazı.

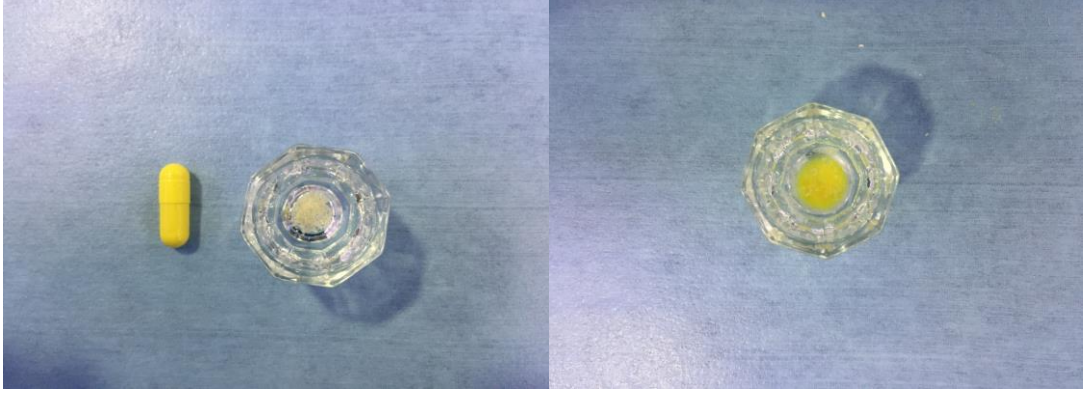
3.2.2 Cerrahi Uygulamalar

Deney Hayvanlarına 50 mg/kg Ketamin HCL ve 10 mg/kg i.m. Xylazin HCL karışımının periton içine uygulanması ile genel anestezi sağlandı. Sıçanlar ısıtıcı lamba altında masaya yatırıldı. Yeterli bir anestezi derinliği için göz kapağı refleksinin kaybolması beklenerek, mandibula angulus bölgesi traş edildi. Povidon iyot kullanılarak mandibula çevresi boyanmış ve steril örtüler kullanılarak sıçanların üstü ve yüzü örtülerek operasyona hazır hale getirildi. Kullanılacak olan el aletleri dahil olmak üzere bütün malzemeler otoklavda sterilize edilerek, operasyonda asepti ve antisepsi kurallarına uygun olarak çalışıldı. Lidokain, lokal anestezi amacıyla 0.5 cc subkutan olarak uygulandı. Mandibula angulus bölgesinde bazis mandibulanın 1 cm altından olacak şekilde ve 1 cm uzunluğunda deri, subkutan doku ve periyostu içine alacak şekilde insizyon yapıp, mandibula açığa çıkartıldı. Standart kritik boyutta 5 mm çapında bikortikal kemik fragmanı trefin frez kullanılarak irrigasyon altında mandibuladan uzaklaştırıldı (Resim 11). Daha sonra deri flebi sırasıyla; önce kas ve cilt altı fasyalar 5-0 poliglaktin suture kullanılarak, deri ise 5-0 ipek suture kullanılarak orjinal pozisyonunda kapatıldı. Denekler kontrol edilip yara bakımı yapıldıktan sonra kafeslere yerleştirildi.

Deneklerin genel sağlık durumları, belirlenmiş sakrifikasyon dönemlerine kadar her gün kontrol edildi. Sıçanlar, 28. günde yüksek doz anestezi madde (Sodyum pentotal 120mg/kg) enjeksiyonu ile sakrifiye edildi. Sakrifikasyon işlemleri sonrasında deney hayvanlarının sağ mandibulaları çıkartılarak %10'luk nötral formaldehit (ph=7.4) çözeltisi bulunan, önceden etiketlenerek belirlenmiş biyopsi kaplarına yerleştirildi.



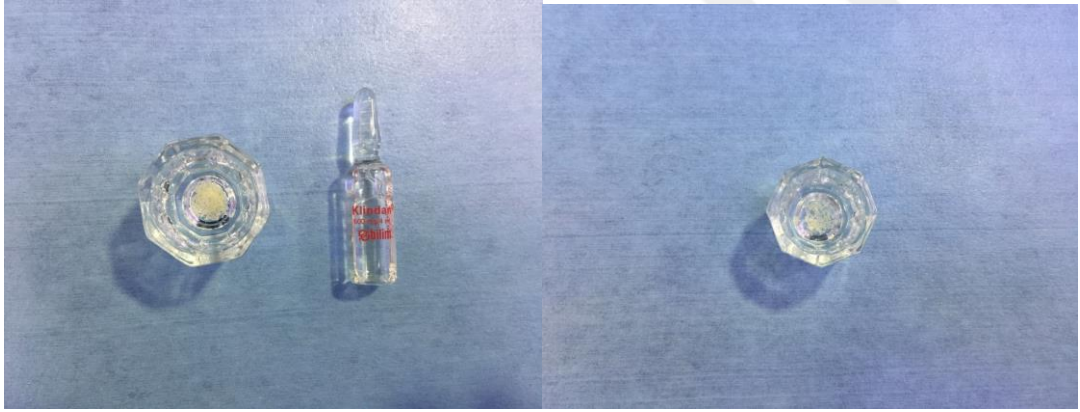
Şekil 3.11 : Mandibulada 5 mm çapında trefin frezle oluşturulan kritik boyutlu kemik defekti.



Şekil 3.12 : Ksenogreft ile doksisisiklinin karıştırılması.



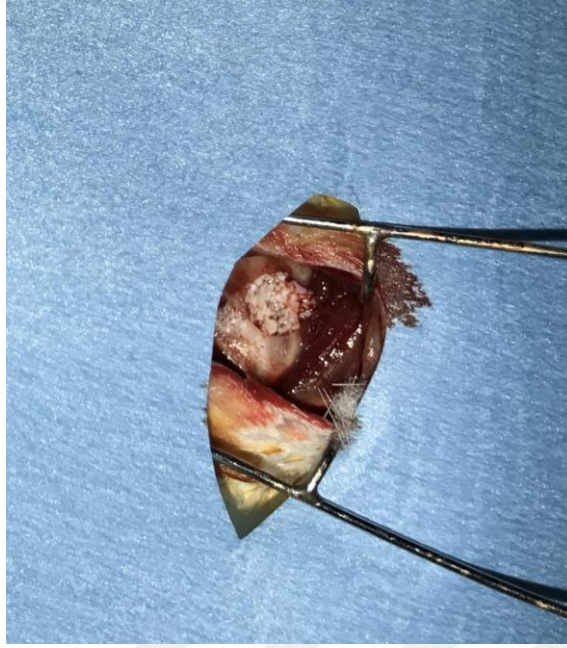
Şekil 3.13 : Ksenogreft ile rifamisinin karıştırılması.



Şekil 3.14 : Ksenogreft ile klindamisinin karıştırılması.



Şekil 3.15 : Ksenogreft ile metronidazolün karıştırılması.



Şekil 3.16 : Defekt alanının ksenogreft ile doldurulması.

3.2.3 Deney Hayvanları ve Grupları

Çalışmaya dahil edilen 50 adet wistar cinsi albino sıçanlar rastgele 4 adet deney ve 1 adet kontrol olmak üzere 5 ana gruba ayrıldı (Tablo 1).

- I. Klindamisin grubu:** 10 adet sıçandan oluşan bu grupta, deneklerin sağ mandibulalarında defekt açıldı. Bölgede hemostaz sağlandıktan sonra defektlerin üzerleri sığır kaynaklı demineralize kemik grefti, klindamisin ile karıştırılarak kaplandı.
- II. Doksisisiklin grubu:** 10 adet sıçandan oluşan bu grupta, deneklerin sağ mandibulalarında defekt açıldı. Bölgede hemostaz sağlandıktan sonra defektlerin üzerleri sığır kaynaklı demineralize kemik grefti, doksisisiklin ile karıştırılarak kaplandı.
- III. Rifamisin grubu:** 10 adet sıçandan oluşan bu grupta, deneklerin sağ mandibulalarında defekt açıldı. Bölgede hemostaz sağlandıktan sonra defektlerin üzerleri sığır kaynaklı demineralize kemik grefti, rifamisin ile karıştırılarak kaplandı.
- IV. Metronidazol grubu:** 10 adet sıçandan oluşan bu grupta, deneklerin sağ mandibulalarında defekt açıldı. Bölgede hemostaz sağlandıktan sonra defektlerin üzerleri sığır kaynaklı demineralize kemik grefti, metronidazol ile karıştırılarak kaplandı.

- V. Kontrol grubu:** 10 adet sıçandan oluşan bu grupta, deneklerin sağ mandibulalarında defekt açıldı. Bölgede hemostaz sağlandıktan sonra defektlerin üzerleri sadece sığır kaynaklı demineralize kemik grefti ile karıştırılarak kaplandı.

Tablo 3.1 : Deney hayvanlarının gruplandırılması.

Grup Adı	Hayvan Adedi
Kontrol grubu	10
Doksisiklin grubu	10
Rifamisin grubu	10
Metronidazol grubu	10
Klindamisin grubu	10
Toplam Hayvan Sayısı	50

3.3 Histolojik ve Histomorfometrik Değerlendirme

Sıçanların alt çenesinden alınan kemik örnekleri %10 nötral tamponlu formalin içerisinde fikse edildi. Fiksasyon sonrası dokular 10% EDTA (pH 7.4) dekalsifikasyon solüsyonuna alınarak dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyon sonrası dokular distile su ile yıkayıp yükselen alkol serisi (70%, 90%, 96% ve 100%) ve ksilenden geçirilerek parafin içerisinde gömülerek bloklandı. Hazırlanan bloklardan mikrotom ile 5 µm kalınlıkta kesitler pozitif şarjlı lamalar üzerine alındı. Kesitler histolojik ve histomorfometrik analizler için hematoksilin ve eosin (H&E) ile boyandı. Boyanan kesitler Nikon DS-Fi1c (Tokyo, Japonya) kamera ataçmanlı Nikon Eclipse i5 (Tokyo, Japonya) ışık mikroskobu ve NIS Elements sürüm 4.0 görüntü analiz sistemi (Nikon Instruments Inc, Tokyo, Japonya) ile incelenip görüntülendi. Tüm gruplarda defekt bölgesindeki enflamasyon, nekroz, fibrozis, yeni kemik yapım alanları, kapiller sayımı, kalsifiye kemik yapımı alanları histopatolojik ve histomorfometrik olarak incelendi. Histomorfometrik ölçümler her örnekten 200 µm aralıklarla alınan 3 seri kesitte yapılarak ortalamaları alınarak hesaplandı.

3.4 İstatistiksel Değerlendirme Yöntemi

İstatistiksel analizler Graph-Pad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Makroskopik Bulgular

Sıçanlarda operasyona ikincil gelişen yara yeri enfeksiyonu, deri nekrozu, ülserasyon, kıl dönmesi ya da başka bir komplikasyon görülmedi.

4.2 Mikroskopik Bulgular

4.2.1 Histopatolojik İnceleme

Kesitlerde nekroz, enfeksiyon ya da fibrozis oluşumuna ait herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

Mandibula angulus bölgesinde oluşturulan bikortikal kemik defektlerinde greft uygulaması sonrasında hemen hemen tüm gruplara ait örneklerde defektin enflamatuar hücrelerden zengin bağ dokusu içerdiği görülmüştür. Kesitlerin çoğunda defektin üzerinde fibröz bağ dokusu alanları izlenmiştir. Sadece greft uygulanan kontrol ve greft+doksisiklin uygulanan gruplarda 3 örnekte ve rifamisin grubunda 2 örnekte defekt alanın yaklaşık %70' nin kapandığı gözlenmiştir.

4.2.1.1 Kontrol Grubu

Kontrol grubu incelendiğinde defekt bölgesinin yoğun enflamatuar hücrelerden zengin bağ dokusu ile kaplandığı görülmüştür. Defekt bölgesinde az sayıda geniş lümenli kapiller alanlar tespit edilmiştir. Defekt bölgesinde çok sayıda greft partikülleri bulunmakla birlikte defektin periferinde az sayıda kalsifiye olmuş kemik trabekülleri gözlenmiştir. Kontrol grubunda kemik rejenerasyonunun az olduğu ve sadece defektin çevresinde az miktarda yeni kemik yapımı alanlarının olduğu görülmüştür (Şekil 1).

4.2.1.2 Doksisiklin Grubu

Doksisiklin grubunda defekt bölgesinde benzer olarak yoğun enflamatuar hücrelerden zengin bağ dokusu ve defekt bölgesinin periferinden başlayıp merkeze doğru uzanan

greft partikülleri görülmektedir. Kalsifiye olmuş kemik trabekülleri ise az oranda defekt bölgesinin periferinde yer almakta ve az sayıda kapiller içermektedir (Şekil 2).

4.2.1.3 Rifamisin Grubu

Rifamisin grubunda kemik rejenerasyonu bulgularında çok hafif artış gözlenmiştir. Kalsifiye olan kemik trabeküllerinin yoğunluğu düşük olmakla birlikte kalsifiye olmamış kemik miktarında çok az artış bulunmaktadır. Defekt bölgesinde greft partikülleri izlenmektedir. Kalsifiye olmuş kemik trabekülleri ise genellikle defekt bölgesinin periferinde olmakla birlikte bazı kesitlerde merkeze yakın yerlerde de gözlenmiştir. Kalan bölgelerde ise yoğun enflamatuar hücrelerden zengin bağ dokusu alanları görülmektedir. Bağ dokusu içerisinde gözlenen kapiller sayısında ise az miktarda artış tespit edilmiştir. Doksisisiklin grubu ile kıyaslandığında enflamatuar hücrelerden zengin bağ dokusu yoğunluğunda az miktarda azalma ve beraberinde kemik rejenerasyonunda çok hafif artış gözlenmiştir (Şekil 3).

4.2.1.4 Metronidazol Grubu

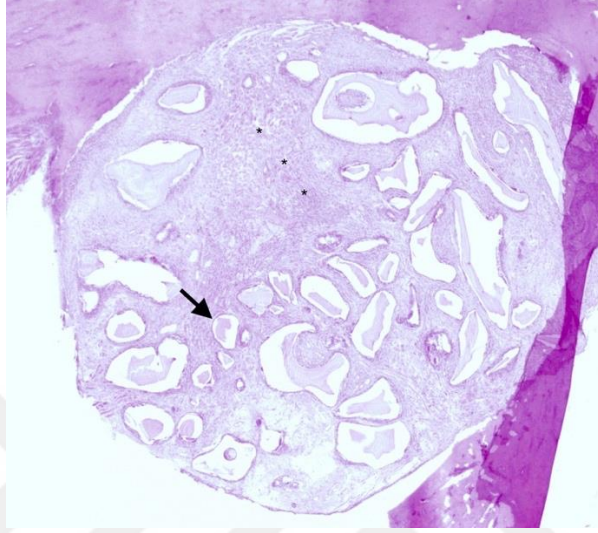
Metronidazol grubunda defekt bölgesinin periferinde yeni oluşan kemik trabekülleri yoğun olarak, defektin merkezinde ise az miktarlarda, greft partikülleri ise defekt alanının her bölgesinde yoğun olarak izlenmektedir. Kemik rejenerasyonun artışı ile birlikte enflamatuar hücrelerden zengin bağ dokusunun yoğunluğunda azalma görülmüştür. Kemikteki iyileşme oranıyla paralel olarak kapiller sayısında artış gözlenmiştir. Kalsifiye trabeküllerin yoğunluğundaki artış az olmasına rağmen total kemik rejenerasyonu alanlarının, kontrol ve doksisisiklin gruplarına göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4).

4.2.1.5 Klindamisin Grubu

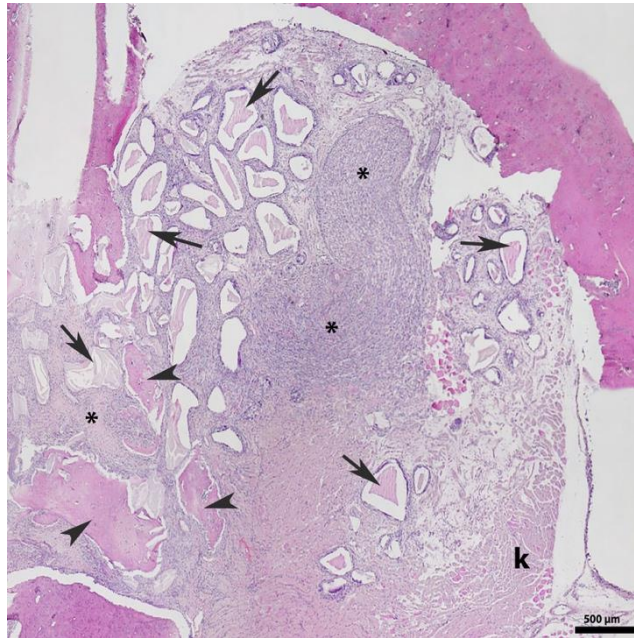
Klindamisin grubunda total kemik rejenerasyon alanları rifamisin ve metronidazol grubu ile benzerdir ancak kalsifiye olmuş trabeküllerin yoğunluğunda ciddi bir artış bulunmaktadır. Kalsifiye olmuş kemik trabeküllerinin oluşturduğu alanlar çoğunlukla perifer, az miktarda merkezde olmak üzere diğer grupların neredeyse iki katı kadar artmıştır. Yeni kemikleşen bölgelerin etrafında ise greft partikülleri ve greftin çevresinde ise enflamatuar hücrelerden zengin bağ dokusu alanları görülmektedir. Ancak, kemik rejenerasyonunun artması ile birlikte enflamatuar hücrelerden zengin bağ dokusunun yoğunluğunda azalma gözlenmiştir. Defekt bölgesinde ki kapiller

sayısında da ciddi artış dikkati çekmektedir. Total kemik rejenerasyon alanları rifamisin ve metronidazol grubu ile aynı oranlarda olmasına rağmen kalsifiye kemik trabekülü alanlarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Şekil 5).

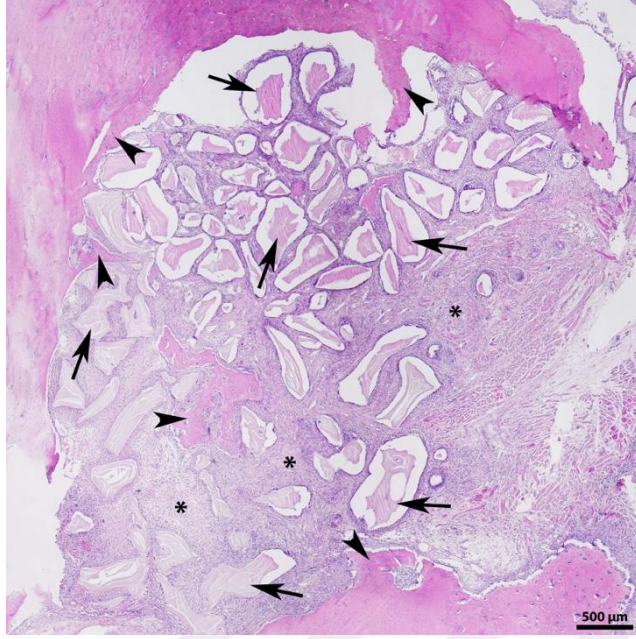
4.3 Işık Mikroskobu Değerlendirmeleri



Şekil 4.1 : Kontrol grubunda defekt bölgesindeki kemik iyileşmesinin histolojik olarak incelenmesi. Greft partikülleri (ok), defekt bölgesinde yoğun enflamatuar bağ dokusu hücreleri (*) görülmektedir (**H&E x 100**).



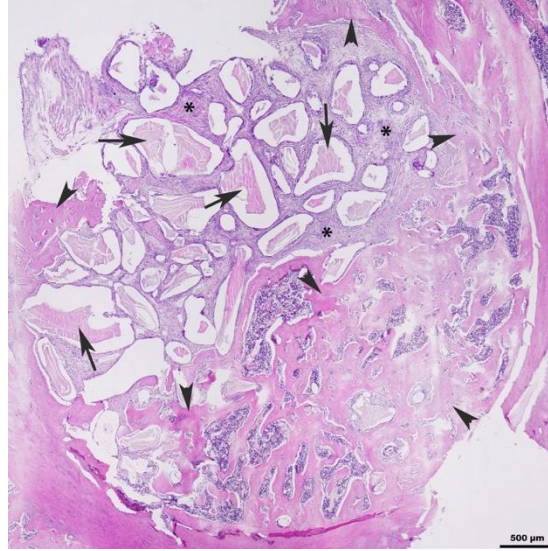
Şekil 4.2 : Doksisisiklin grubunda defekt bölgesindeki kemik rejenerasyonunun histolojik olarak incelenmesi. Periferde oluşmaya başlayan kemik trabekülleri (ok başı), defektin merkezinde ve kenarlarda greft partikülleri (ok), defekt içerisinde ise yaygın olarak enflamatuar bağ dokusu hücreleri (*) izlenmektedir (**H&E x 100**).



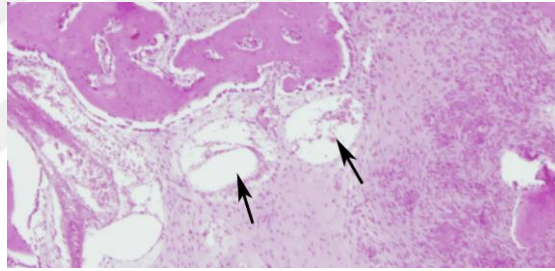
Şekil 4.3 : Rifamisin grubunda kemik rejenerasyonunun histolojik olarak incelenmesi. Periferde ve merkezde oluşan kemik trabekülleri (ok başı), greft partikülleri (ok) ve yoğun enflamatuar hücrelerden zengin bağ dokusu (*) alanları izlenmektedir (**H&E x 100**).



Şekil 4.4 : Metronidazol grubunda kemik rejenerasyonunun histolojik olarak incelenmesi. Kemik defektinin her yerinde eşit miktarlarda kemik trabekülleri (ok başı), greft partikülleri (ok) ve enflamatuar hücrelerden zengin bağ dokusu (*) alanları görülmektedir (**H&E x 100**).



Şekil 4.5 : Klindamisin grubunda kemik rejenerasyonunun histolojik olarak incelenmesi. Yeni oluşan kemik trabekül miktarının (**ok başı**) defekt bölgesinde kapladığı alanın artışı, greft partiküllerinin (**ok**) dağılımı ve paralel olarak enflamatuar hücrelerden zengin bağ dokusu (*) miktarında belirgin azalma olduğu görülmektedir (**H&E x 100**).

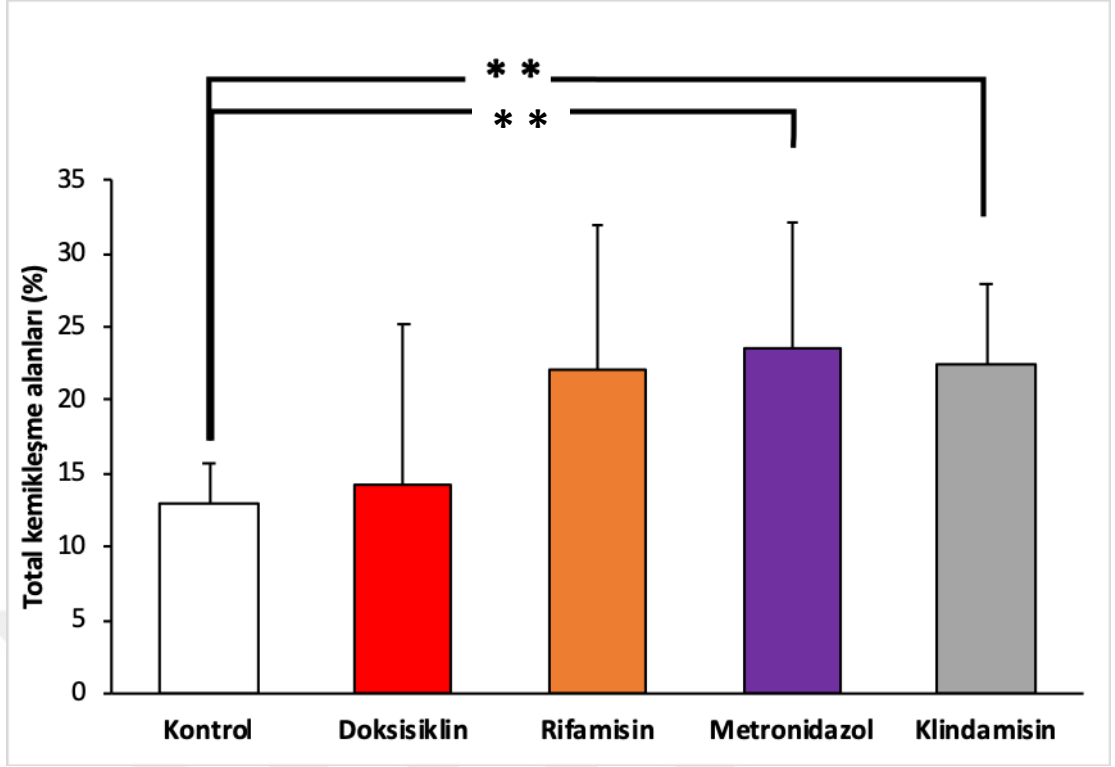


Şekil 4.6 : Kesitlerde kapiller yapının gösterilmesi (H&E x 200).

4.4 Histomorfometrik İnceleme

4.4.1 Yeni Kemik Yapımı Alanları

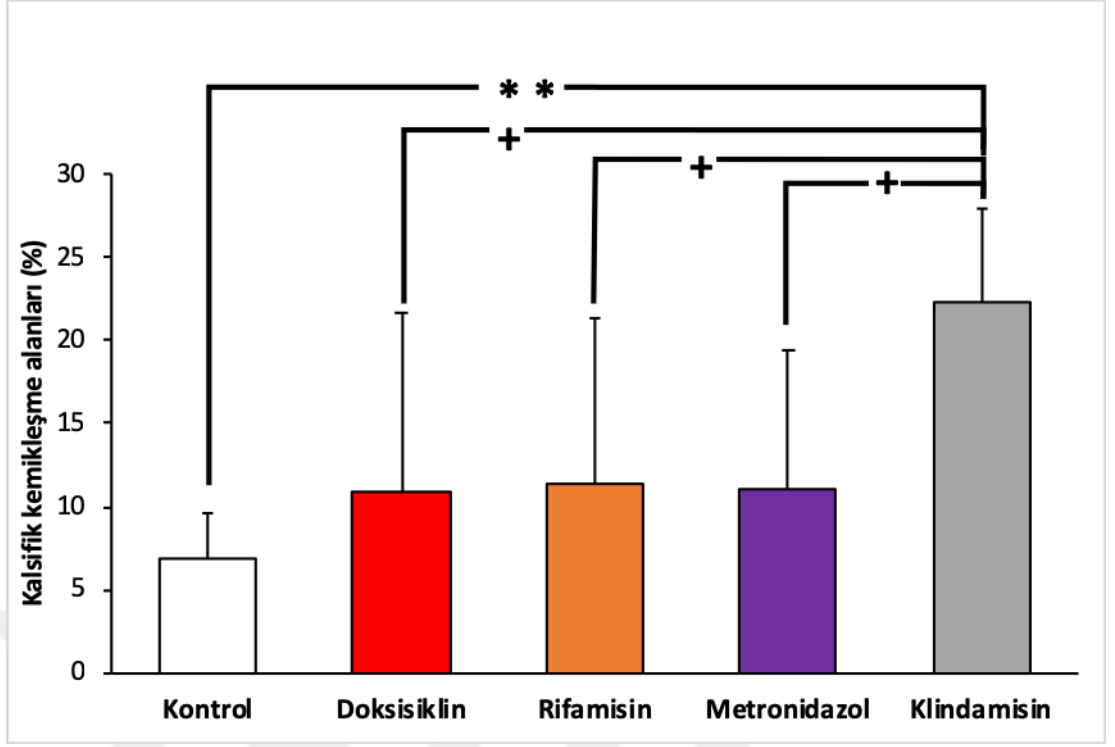
Yeni oluşan kemik yapımı alan ölçümü yüzdesel olarak değerlendirildiğinde Kontrol grubu $13 \pm 2,7$; Doksisiklin grubu $14,3 \pm 10,8$; Rifamisin grubu 22 ± 10 ; Metronidazol grubu $23,6 \pm 8,5$ ve Klindamisin grubu $22,4 \pm 5,5$ olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Metronidazol ve Klindamisin gruplarının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,01$, $p < 0,01$) (**Şekil 7**) (**Tablo 2**).



Şekil 4.7 : Yeni Kemik Yapımı Alanlarının Grafik Gösterimi (** p < 0.01).

4.4.2 Kalsifiye Olmuş Kemik Trabekül Alanları

Defekt bölgesinde kalsifiye olmuş kemik trabeküllerinin alan ölçümü yüzdesel olarak incelendiğinde kontrol grubu $6,9 \pm 4$; Doksisiklin grubu $10,9 \pm 10,9$; Rifamisin grubu $11,3 \pm 8,1$; Metronidazol grubu $11 \pm 9,5$ ve Klindamisin grubu $19,6 \pm 4,6$ olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında kalsifiye kemik trabeküllerinin alanı Doksisiklin, Rifamisin ve Metronidazol gruplarında artmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Klindamisin grubunu kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda aradaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ($p < 0.01$), diğer gruplar ile karşılaştırıldığında ise anlamlı ($p < 0.05$) bulunmuştur (Şekil 8) (Tablo 2).

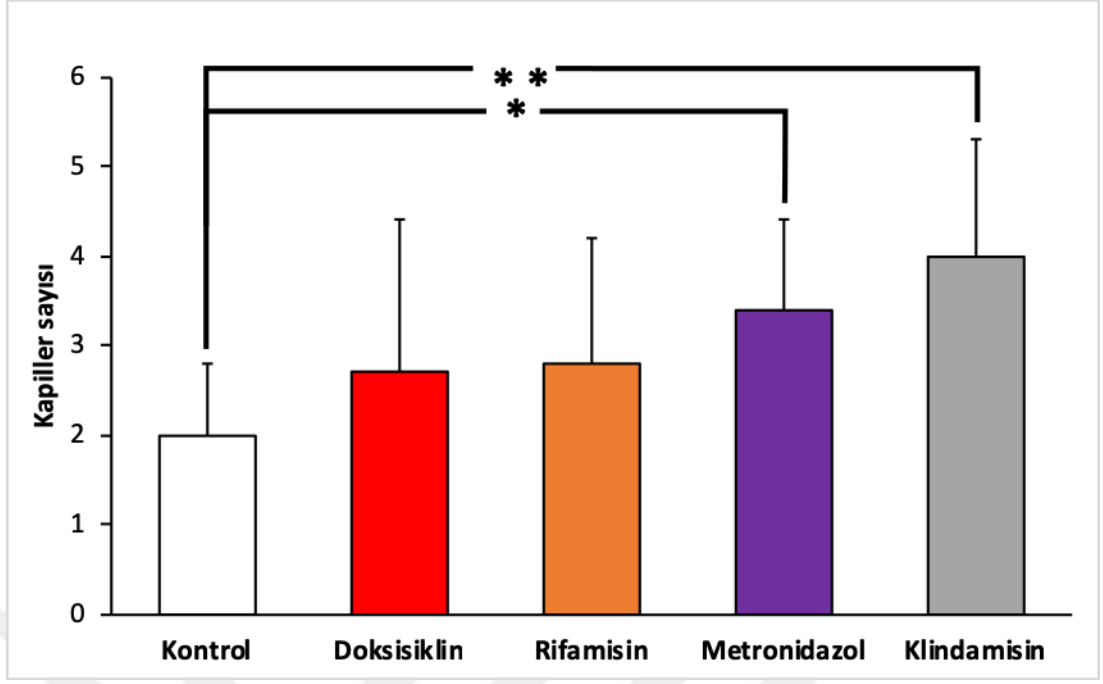


Şekil 4.8 : Kalsifiye Kemik Trabekül Alanlarının Grafik Gösterimi

(** $p < 0.01$, + $p < 0.05$).

4.4.3 Kapiller Sayısı

Kapiller sayısı ise; kontrol grubunda $2 \pm 0,8$; Doksisiklin grubunda $2,7 \pm 1,7$; Rifamisin grubunda $2,8 \pm 1,4$; Metronidazol grubunda $3,4 \pm 1$ ve Klindamisin grubunda $4 \pm 1,3$ olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalarda kapiller sayısı Metronidazol grubunda anlamlı ($p < 0.05$) ve Klindamisin grubunda ($p < 0.01$) ise ileri derecede anlamlı olarak farklı bulunmuştur (Şekil 6 ve 9) (Tablo 2).



Şekil 4.9 : Kapiller Sayısının Grafik Gösterimi (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

Tablo 4.1 : Tüm grupların histopatolojik ve histomorfometrik değerlendirme sonuçları.

	Kontrol	Doksisiklin	Rifamisin	Metronidazol	Klindamisin
Total kemikleşme alanları (%)	13 ± 2,7	14,3 ± 10,8	22 ± 10	23,6 ± 8,5 **	22,4 ± 5,5 **
Kalsifik kemikleşme alanları (%)	6,9 ± 4	10,9 ± 10,9 +	11,3 ± 8,1 +	11 ± 9,5 +	19,6 ± 4,6 **
Kapiller sayısı	2 ± 0,8	2,7 ± 1,7	2,8 ± 1,4	3,4 ± 1 *	4 ± 1,3 **

* kontrol grubu ile karşılaştırılınca $p < 0.05$

** kontrol grubu ile karşılaştırılınca $p < 0.01$

+ klindamisin grubu ile karşılaştırılınca $p < 0.05$

5. TARTIŞMA

Çene ve yüz bölgesinde enfeksiyöz, dejeneratif, patolojik, travmatik ya da metabolik bozukluklara bağlı olarak gelişen kemik kayıplarının onarımı maksillofasiyal cerrahinin en önde gelen uğraş alanlarından biridir [175]. Yeni kemikle dolması gereken bölgeler sağlıklı kemik dokunun kendini yenileme ve yeniden şekillendirme özelliğiyle tekrar iyileşmektedir. Ancak, yapı ve fonksiyonları bozulmuş kemik dokunun, işlevini tekrar kazandırmak ve doğal anatomiye uygun olarak tekrar oluşturulması amacıyla çalışmalar devam etmektedir [50].

Baş- boyun bölgesi kanserlerinde en sık kullanılan tedavi yöntemi cerrahi ile kombine edilen radyoterapi uygulamasıdır. Çenelere uygulanan radyoterapi sonrası ışınlanmış bölgede hipovaskülarizasyon ve yetersiz kollajen üretimi nedeniyle yara iyileşmesinde gecikme ve beraberinde çeşitli komplikasyonlar görülmektedir. Post-radyoterapi döneminde fonksiyonları ve tamir mekanizması bozulmuş kemik dokusuna uygulanacak herhangi bir cerrahi müdahale yapılan tedavinin başarısızlığıyla sonuçlanacak ve mevcut durumu kötüleştirecektir [176].

Çenelerde görülen osteoradyonekroz tablosu 1930'lu yılların başından beri çene cerrahisi pratiğinin en uğraştırıcı konularından birini oluşturmaktadır. Tanımı, altında yatan sebepler, klinik teşhis, predispozan faktörler, klinik sınıflama ve tedavi protokolleri halen tartışmalıdır [176]. Çenelerde görülen osteoradyonekroz, radyoterapinin kraniyofasiyal bölgedeki uzun dönemli en ciddi komplikasyonlarından biri olarak görülmekte ve sıklığı %0- %37.5 arasında değişkenlik göstermektedir [177]. Bu oran, son dönemde yapılan çalışmaların sonuçlarında, radyoterapi tekniklerinin geliştirilmesi, ağız hijyen düzeyinin yükseltilmesi, enfeksiyonun ve enflamasyonun kontrol altına alınması ile %5'den az olarak verilmektedir [176]. Ağız içerisindeki yaraların iyileşme süreleri takip edildiğinde; travma, enfeksiyon ya da enflamasyon kontrol altına alınır, klinik olarak 2 hafta içerisinde iyileşme ve onarım bulgularının görülmeye başlayacağı belirtilmektedir [178]. Bu yaklaşımın, post-radyoterapi döneminde cerrahi uygulamalar için de kullanıldığında komplikasyon gelişme ihtimalini azaltacağı düşünülmektedir [118].

Baş-boyun bölgesinden radyoterapi almış hastalarda çenelerde osteoradyonekroz gelişimini önlemek, enfeksiyona olan yatkınlığı azaltmak, non-vaskularize dokuyu onarmak ya da semptomları azaltmak için farklı yaklaşımlar ve tedavi protokolleri önerilmiştir. Radyoterapi sonrasında dokunun rejenerasyon kapasitesini arttırmak amacıyla enflamasyonu baskılayarak iyileşmeyi destekleyen ve/ veya enfeksiyöz tablonun gelişimini önlemek için kullanılan tedavi protokolleri tıbbın her alanında olduğu gibi ağız diş ve çene cerrahisi pratiğinde de giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır [179].

Çenelerde görülen osteoradyonekroz gelişiminde tedavi amacıyla HBO, antibiyoterapi ve cerrahi yöntemler sıklıkla kullanılmaktadır. Enflamasyonun baskılanması kemikteki iyileşme sürecini kısaltmakta, dokuda sağlanan vazokonstriksiyona bağlı olarak ödem gerilemekte yara iyileşme fazı hızlanmaktadır [180]. İnflamasyonu baskılamak ya da azaltmak için çeşitli tedavi yöntemleri ve ajanlar kullanılmaktadır. Bunlardan hiperbarik oksijen tedavisi potansiyel bir vazokonstriktör olması sebebiyle enflamasyonu azaltmakta ve buna bağlı olarak kemik iyileşme sürecini kısaltmaktadır [175]. Ancak, HBO'nun birtakım dezavantajlar içermesi, her hasta grubunda uygulanamaması alternatif tedavi yöntemlerini gündeme getirmektedir. Aynı amaca yönelik, anti-enflamatuar etki gösteren ajanların kullanılabilirlikleri araştırılmaktadır.

Son dönemde, osteonekroz gibi progresif kemik hastalıklarında kullanımı yaygınlaşan pentoksifilin enflamasyonu baskılayarak kemik iyileşmesini desteklediği gösterilmiştir [181].

Günümüzde antibiyotikler terapötik ya da profilaktik nedenlerle mikroorganizmaları inaktive etmek ya da ortadan kaldırmak için kullanılan ajanlardır. Ancak, bilinen bakterisit ve bakteriyostatik etkilerine ek olarak, diğer biyolojik, fizyolojik ve çeşitli konak savunma mekanizmaları üzerinde önemli immünolojik özellikleri de bulunmaktadır [7].

Antibiyotiklerin anti-enflamatuar etkinlikleri ile ilgili yapılan çalışmalarda makrolid grubu antibiyotiklerin ve tetrasiklinlerin antibakteriyel etkinliklerinden bağımsız olarak iyileşmeyi arttırdığı yönünde veriler bulunmaktadır [182, 183].

Ianaro ve ark. [184], makrolid grubu antibiyotiklerin, pro- enflamatuar mediatörlerin ve sitokinlerin salınımını önleme yetenekleri ile bağlantılı olarak anti-enflamatuar

aktiviteye sahip olduğunu ve bu ajanlardan, özellikle roksitromisinin, anti-bakteriyel aktiviteden bağımsız olarak terapötik etkiler sergilediğini göstermiştir. Roksitromisin kullanımıyla ilgili anti-enflamatuar bronşiyal etkiler de bildirilmiştir [185].

Tetrasiklinlerin anti-enflamatuar etkisi antibakteriyel olmayan bir mekanizma ile ilişkilendirilmektedir. Siklin grubunun fagosit fonksiyonları üzerindeki inhibitör etkileri klinik önemi olan ve yaygın bilinen bir konudur. Tetrasiklinlerin propionibacterium acnes proliferasyonunu inhibe ederek ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) poli morf nüveli lökositlerden salınmasını engelleyerek anti- enflamatuar etkinliklerinin olduğu yönünde veriler vardır. Bu nedenle, enflamatuar akne tedavisinde yaygın olarak tercih edilmektedir [186].

Antikanserojen etki gösteren ve benzokinon ansamisin grubunda yer alan diğer bir ajan geldanamisin ise in vivo modellerde, akciğer enflamasyonunu ve akut akciğer hasarını hafiflettiği ve anti-enflamatuar etkilerinin olduğu gösterilmiştir [182].

Antibiyotiklerin antibakteriyel etkinliklerinden bağımsız olarak gösterdikleri anti-enflamatuar etki ile kemik iyileşmesini olumlu yönde destekleyeceği düşünülmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda bazı antibiyotiklerin anti-enflamatuar etkinliklerinin olduğu ve kemik iyileşmesini hızlandırdıkları yönünde veriler bulunmasına rağmen mekanizması ve antibiyotik türevleri ile ilgili somut bilgilere rastlanmamıştır [6]. Bu bilgilerden yola çıkarak, çalışmamızda, çene cerrahisi pratiğinde kemiğe yönelik enfeksiyonların tedavisi ya da profilaksisi için sık kullanılan klindamisin, doksisisiklin, metronidazol ve rifamisin türevi antibiyotiklerin, radyoterapi sonrasında kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendirdik.

Çalışmamızda; basit, cerrahi olarak tekrarlanabilen ve iyileşmenin farklı safhalarının değerlendirilebildiği bir model oluşturmayı amaçladık. Araştırmamızda sıçanları tercih etmemizin nedenleri; kemik metabolizmalarının hızlı olması, iyileşmenin çabuk gerçekleşmesi, deneylerin kısa sürede tamamlanabilmesi, deney hayvanlarının elde edilmesinin, barınma ve beslenme koşullarının kolay, maliyetinin düşük olması ve çalışılacak bölgede denekler için hayati önem taşıyan anatomik oluşumların bulunmamasıdır [187-189].

Literatürde, erkek veya dişi sıçanlar üzerinde yapılmış ve sonuçları bildirilmiş pek çok çalışma vardır [190-192]. Sıçanlardaki cinsiyete bağlı görülecek değişikliklerin kemik iyileşmesi üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığını bildiren ve dişi sıçanlar

üzerindeki kemik iyileşme bulgularını gösteren çalışmaları dikkate alarak deneylerimizi dişi sıçanlar üzerinde yürütmeyi tercih ettik.

Kaynaklarda iki tip defekt boyutundan bahsedilmektedir. ‘‘Kritik boyutta defekt’’ tanımı deneğin yaşamı boyunca tamamen iyileşemeyen, olabilecek en küçük boyuttaki defektler için kullanılmaktadır [9]. Konağa ve kemiğe göre değişiklik göstermekle birlikte kaynaklarda hangi çalışma için hangi boyutta defektlerin oluşturulması gerektiği ile ilgili kesin bir bilgi yoktur [193]. Ancak, kendiliğinden iyileşme şansı olmayan kemik defektlerinde araştırılan materyal ya da tedavi yönteminin daha iyi değerlendirilebilmesi ve etkinliğinin kıyaslanması için kritik boyuttaki defekt modelinin kullanılması gerektiği önerilmektedir [194, 195]. Kritik boyutta defekt büyüklüğüyle ilgili farklı bilgiler yer almaktadır. Takagi ve Urist, kritik boyutlu defekt büyüklüğünü sıçanda 8 mm, tavşanda 15 mm olarak bildirmiştir [45, 196]. Ancak son dönemde yapılan çalışmalarda sıçanlarda baş boyun bölgesinde 5 mm çaplı defekt, kritik boyutta defekt olarak kabul görmektedir [197-199]. Benzer olarak çalışmamızda tercih ettiğimiz defekt modeli, tek taraflı mandibular angulus bölgesinde oluşturulan, iki kortikal tabaka içeren 5 mm çapında, kaynaklarda yapılmış tanımlamalara göre kritik boyuttaki defekt sınıflamasında yer almaktadır. Bu model, hem karşılaştırmalı analizlerin yapılması için gereken veriyi sağlayacak şekilde hem de klinik senaryoyu yansıtarak ve sıçanların hayat kalitelerini de göz önünde bulundurarak gerçeğe yakın sonuçlar elde etmek amacıyla tasarlanmıştır. Kritik boyutta defekt modeliyle yapılan deneysel çalışmalarda kontrol gruplarında kemik iyileşmesinin tamamen gerçekleşmediği bildirilmekte ve kullanılan yöntemler ya da materyaller ile kontrol grubuna kıyasla daha iyi bir iyileşme göstermesi beklenmektedir [200, 201].

Literatürde, antibiyotiklerin uygulanma şekli ile ilgili farklı öneriler yer almakta ancak çenelerde görülen osteoradyonekroz gelişim profilaksisi ya da tedavisi amacıyla hangi yöntemin daha etkili ve uzun dönemli koruma sağlayacağı hakkında net bilgiler bulunmamaktadır. Sistemik antibiyotiklerle yapılan tedavilerde, uzun süreli ve yüksek konsantrasyonda kullanım sonucunda sistemik toksisite, miyelosüpresyon, nefrotoksisite, ilaca bağlı hepatit ve gastrointestinal yan etkiler görülmektedir. Bunların yanı sıra çenelerde osteomyelit, radyoterapi ya da ilaca bağlı osteonekroz tablosunun geliştiği durumlarda ölü kemik dokularına zayıf penetrasyon göstermesi ve nekrotik kemikteki enfeksiyonun yayılımını engelleyememesi gibi

dezavantajlar içerir [202]. Magremanne ve ark. [203], osteoradyonekroz gelişen bir hastada 6 hafta süreyle sistemik olarak antibiyotik tedavisi uygulamış ve uzun dönem kullanım sonrasında sistemik yan etkiler bildirmiştir. Buchholz ve Engelbrecht [204], uzun süreli antimikrobiyal etki elde etmek ve enfeksiyonu baskılamak için kemik dolgu maddeleri içine lokal antibiyotik uygulamasını ilk kez gerçekleştirmiş ve olumlu sonuç aldıklarını bildirmiştir.

Çalışmamızda, uzun dönemli sistemik antibiyotik kullanımı sonrasında görülecek komplikasyonların giderilmesi, enfeksiyon gelişiminin önlenmesi, yara bölgesinde uzun süre salınım yaparak enfeksiyon ve enflamasyon sürecinin baskılanması amacıyla 4 farklı antibiyotiği cerrahi olarak oluşturduğumuz kemik defektlerine lokal olarak uyguladık. Antibiyotiklerin kemik kavitesinde uzun süreli etki göstermesini sağlamak amacıyla klinikte sıklıkla kullanılan, biyouyumlu olduğu bilinen ve sentetik greftlere göre daha hızlı rezorbe olan ksenogreftleri hem antibiyotiklerle karıştırarak hem de tek başına defekt bölgesine uyguladık.

Çenelerde görülen osteoradyonekroz gelişiminde tek belirleyici faktörün radyoterapi ile cerrahi arasındaki süre olmadığı, uygulanan dozun ve diğer hazırlayıcı faktörlerin birarada bulunmasının osteonekroz insidansını arttırdığı bildirilmiştir. Reuther ve ark. [205] hastaların aldıkları toplam radyasyon dozunun ortalama 65.8 Gy olduğu durumlarda çenelerde görülen osteoradyonekroz geliştiğini ancak 66 Gy üzerinde osteonekroz bulgusuna rastlamadıklarını rapor etmiş, sebebini osteonekroz gelişimine yol açabilecek diabetes mellitus, sigara, alkol kullanımı, kemoterapi, ağız içerisinde yer alan irritasyon bölgeleri, dentoalveolar cerrahi, kötü ağız hijyeni gibi predispozan faktörler ile açıklamışlardır [206, 207].

Baş boyun bölgesinde radyoterapinin etkilerinin incelendiği in vivo ve in vitro çalışmalarda, çeşitli dozlarda ve sürelerde ışınlamalar yapılmıştır [208, 209]. Radyoterapi, baş-boyun kanserinin tedavi protokollerinde genellikle tek fraksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Çenelerde görülen osteoradyonekroz, travma oluşturulan, başka nedenlerle lokal damarlanması bozulan, komorbid hastalığı olan ve özellikle ileri yaş gruplarında, en az 60 Gy, genellikle 65- 80 Gy radyasyon dozlarında ortaya çıkmaktadır. Sıçan modelinde, sınırlı alan ışınlaması ile tek fraksiyonda 16-19 Gy radyasyon dozunda geri dönüşümsüz hasar ya da osteonekroz tablosu geliştiği bildirilmiştir [210]. Lerouksel ve ark. [211], tek aşamalı 30 Gy radyasyon uyguladıkları sıçan modelinde kemik defektlerinin normal ya da fibröz iyileşme

paterni izlediklerini göstermiştir. Radyasyon dozunun 45 Gy' e yükseltildiği durumlarda kemik iliği alanlarında belirgin bir küçülme ve avasküler alanlarda artış bildirilmiştir [211]. Biz de benzer olarak, sıçan modelinde tek seferde 30 Gy radyasyon dozunda ışınlama yaparak kemikteki yapısal değişikliğin görüldüğü modeli çalışmamıza uyarladık.

Sathasivam ve ark. [176], 59 hastanın 56'sında mandibulada, 3'ünde maxillada osteoradyonekroz geliştiğini bildirmiş ve nekrotik kemiğin yerleşimlerinin 33 olguda rezeksiyon sahası çevresinde, 8 olguda dentoalveoler cerrahi yapılan bölgede ve 18'inde herhangi bir cerrahi müdahale yapılmamış, sivri, çıkıntılı kemik bölgelerinde olduğunu göstermiştir. Store ve Boysen [212], osteoradyonekrozun maksilla ya da diğer yüz bölgesindeki kemik yapılarına göre mandibulada gelişme sıklığının daha fazla olduğunu bildirmiştir. Radyoterapi uygulaması sonrasında mandibulada osteoradyonekroz gelişme ihtimali %2- 22 arasında bildirilirken, mandibula gövdesinin en sık etkilenen bölge olduğu da eklenmiştir. Osteonekroz gelişimine en yatkın bölge olması sebebiyle mandibula angulus bölgesinde cerrahi defekt oluşturarak tedavi sonrasında kemikte gözlenecek değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladık.

Kemik iyileşmesinin histolojik olarak incelendiği çalışmalarda farklı sakrifikasyon zamanları tercih edilmiştir. Hayvan modellerinde, yeni kemik oluşumu ve anjiogenezisin gözlemlenmesi için 4 haftalık sürenin yeterli olduğu bildirilmiştir [213]. Frota ve ark. [214], sıçan modelinde β -TKF'in kemik üzerindeki etkilerini 7., 15. ve 30. günlerde incelemiştir. Calvo ve ark. [215], β -TKF'in kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerini 15., 30., 45. ve 60. günlerde değerlendirmiştir. Klinik çalışmalarda radyoterapi uygulamasından sonra çenelerde görülen osteoradyonekrozun en erken 6 ay, genellikle 2-3 yıl sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında ise bu sürenin 6-10 hafta arasında olduğu belirtilmiştir [210].

Benzer olarak çalışmamızda radyoterapiye bağlı lokal hasar oluşumunun yarattığı etkileri gözlemek ve iyileşme kapasitesi bozulan kemikte oluşturduğumuz tedavi protokolünü test etmek için radyoterapi uyguladıktan 8 hafta sonra sakrifikasyon gerçekleştirerek kemik iyileşmesini enflamasyon, nekroz, fibrozis, yeni kemik yapım alanları, kapiller sayısı, kalsifiye olmuş kemik trabekül alanları açısından inceledik. Diğer deneysel çalışmaların sonuçları dikkate alınarak, post-radyoterapi döneminde 8

haftalık süreç sonunda gerçekleştirilen sakrifikasyonun kemikteki vasküler ve yapısal değişikliklerin gözlemlenmesi için yeterli bir süre olduğu düşünülmektedir.

Kluth ve ark. [216], osteoradyonekroz gelişimini arttıran faktörleri, radyasyon dozu, mandibular defektin genişliği, enfeksiyon, yetersiz ağız hijyeni olarak bildirmiştir. Ek olarak, radyoterapi ile cerrahi arasında geçen sürenin az olması hastayı çenelerde görülen osteoradyonekroz açısından riskli gruba taşımaktadır. Uygun tüm şartlar sağlansa dahi uzun dönemli takipler sonucunda radyoterapinin etkilerine bağlı olarak geç dönemde osteonekroz bulguları bildirilmiştir.

Sathasivam ve ark. [176], çalışmasında 52 olguda radyoterapi sonrası 1 yıl içinde, sadece 3 olguda radyoterapi bitiminden 2 yıl sonra, 2 olguda 2. yılda ve 1 olguda 3.5 yıl sonra çenelerde osteoradyonekroz geliştiği rapor edilmiştir. Ancak, buradaki en önemli risk faktörünün radyoterapi sonrasında yapılacak dentoalveoler cerrahi girişim olduğu belirtilmiştir. Radyoterapi sonrasında kemik ve yumuşak dokuda meydana gelecek yapısal değişiklikler doğrudan postradyoterapi döneminde oluşturulacak cerrahi yaranın iyileşme sürecini de etkilemektedir. Aynı çalışmada, post-radyoterapi döneminde cerrahi girişim yapılan hastalarda osteoradyonekroz komplikasyonunun daha yüksek olduğunu bildirilmiştir. Çalışmamızda ön görülenin aksine, post-radyoterapi dönemi boyunca operasyon bölgesine ait nekroz, ülserasyon, enfeksiyon, pü ya da kistik bir oluşum bulgusuna rastlanmadı. Bu durum, sıçanlardaki metabolizmanın ve yara iyileşme süreçlerinin insanlardan farklı olması, çevresel etkenlere daha az duyarlı olması, sıçanların yaşam kaliteleri düşünülerek kısa dönemli takibin yapılması ve bölgenin post- operatif süreçte lokal antibiyotik ile temasta bırakılmasıyla açıklanabilir.

Çalışmada seçtiğimiz deney modeli literatürle uyumlu olarak osteonekroz gelişimine yol açan radyasyon dozunu ve süreleri içermektedir. Çalışmalarda osteonekroz gelişimine sebep olan esas faktörün post-radyoterapi döneminde yapılan müdahaleler olduğu vurgulanmasına rağmen, çalışmamızda 8 haftalık iyileşme süreci sonunda histopatolojik incelemelerde osteonekroz ya da enfeksiyon bulgusuna rastlanmamıştır. Ancak, tüm gruplardaki kesitler incelendiğinde değişen yoğunluklarda iltihabi bağ dokusu alanları dikkat çekmektedir. Bu durum, radyoterapiye bağlı yapısal değişikliklerin meydana geldiği kemikte onarım devam ederken cerrahi müdahale ile ek bir travmanın yaratılması ve sakrifikasyon döneminde elde edilen kesitlerde halen iyileşmekte olan yara dokusuna ait bulguların görülmesiyle açıklanabilir. Ek olarak,

kontrol grubunda, antibiyotik uygulanan gruplara göre enflamasyon bulgularının daha yoğun olarak seyredilmesi, antibiyotiklerin enflamasyonu azaltan yönde etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda kemik iyileşmesinin sağlıklı kontrol gruplarında 28. günde tamamlandığı, ksenogreft kullanılan gruplarda ise büyük oranda kemikleşmenin gerçekleştiği bildirilmiştir [55, 94]. Benzer model kullanan çalışmaların yöntemleriyle uyumlu olarak kemik iyileşmesinin takibi için cerrahi sonrasında 4 haftalık iyileşme süresini tercih etmemize rağmen, histopatolojik inceleme sonuçlarına göre tüm gruplarda değişen miktarlarda ksenogreft partiküllerinin bulunması ve buna bağlı olarak kemik oluşumunun gecikmesini radyoterapiye bağlı kemik rejenerasyon kapasitesinin bozulmasıyla açıklamaktayız. Hem kemik döngüsünün bozulması hem de ksenogreft partiküllerin rezorpsiyonunda görülen gecikme defektin yeni kemik dokusuyla dolumunu azaltmıştır.

Özer ve ark. [42], sıçan mandibulasında kritik boyutta defekt oluşturarak ksenogreft ile rifamisin ve doksisisiklini lokal uygulayarak yeni kemik yapımını karşılaştırdıkları bir çalışmada, rifamisin grubunun doksisisiklinden daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Benzer olarak çalışmamızda rifamisin grubunda yeni kemik yapım alanları doksisisiklin grubundan daha yüksek bulunmuştur ancak aradaki fark anlamlı değildir. Bu durum, çalışmada uyguladığımız radyasyonun her iki grupta da kemik iyileşmesini geciktirdiğini ve anti-enflamatuar etkinliğin belirgin olmadığını düşündürmektedir.

Summerskill ve ark. [217], sıçanlarda sistemik antibiyotiklerin kemik ve kandaki konsantrasyonlarını inceledikleri bir çalışmada, sakrifikasyon sonrasında kan, skapula ve femur kemiğinden aldıkları örneklerde klindamisin konsantrasyonunun diğer antibiyotiklere oranla daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Benzer olarak, Norden ve ark. [160], tavşanlar üzerinde deneysel olarak oluşturdukları osteomyelit modelinde antibiyotiklerin etkinliklerini incelemişler, sonuçta klindamisin grubu antibiyotiklerin daha etkili, kan ve kemikteki konsantrasyonlarının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ek olarak ortopedi alanında yapılan çalışmalarda, diş hekimliği pratiğinde kemiğe yönelik enfeksiyonlarda sık tercih edilen antibiyotiklerden klindamisin'in, kemikten izole edilen konsantrasyonlarının diğer antibiyotiklere oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir [218].

Yeni kemik yapım alanları ve kapiller sayısı incelendiğinde klindamisin grubunda enflamasyon bulgularının belirgin olarak azaldığı ve beraberinde kemikleşmenin arttığı tespit edilmiştir. Çalışmada kullandığımız klindamisin grubu antibiyotik, enflamasyonu azaltma ve iyileşme sürecini hızlandırmada daha etkili bulunmuştur. Antibiyotiklerin antibakteriyel olma dışındaki özellikleri ile kemik iyileşmesi arasındaki ilişki henüz bilinmemektedir. Ancak, farklı modellerde farklı tekniklerin uygulandığı çalışmalarda kemiğe en iyi geçiş yapan ajanın klindamisin olması ve kemik iyileşmesini hızlandırdığının gösterilmesi çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir.

Antibiyotik uygulanan gruplarda iltihabi alanların sayısında azalma, yeni kemik yapım alanlarında ve damarlanmada artış gözlenmiştir. Çalışmada kullandığımız antibiyotikler içerisinde en iyi sonuç klindamisin uygulanan grupta elde edilmiştir.

6. SONUÇLAR

Çalışmada kullandığımız antibiyotiklerin antibakteriyel aktiviteden bağımsız olarak anti- enflamatuar etkinliklerinin olabileceği sonucu çıkarılabilir. Literatürde radyoterapi sonrasında lokal antibiyotik uygulamasının etkilerini araştıran başka bir çalışma bulunmaması ve antibiyotiklerin anti-enflamatuar etkilerine yönelik hipotezlerin halen tartışılıyor olması sonuçlarımızı karşılaştırmamızı güçleştirmektedir. Antibiyotiklerin anti-enflamatuar etkinliğinin doğrulanması ve hangi ajanın kemik iyileşmesini en fazla desteklediğinin belirlenmesi için farklı yöntemlerle yapılacak in vitro, in vivo ve uzun dönemli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] **Özalpan, A.**, Temel radyobioloji. 2001: Haliç Üniversitesi.
- [2] **Beyzadeoglu, M., G. Ozyigit, ve C. Ebruli**, Clinical Radiation Oncology, in Basic Radiation Oncology. 2010, Springer. p. 145-173.
- [3] **Coşkun, Ö.**, İyonize Radyasyonun Biyolojik Etkileri. SDU Teknik Bilimler Dergisi, 2011. 1(2).
- [4] **Siemionow, M., ark.**, Effects of 8-Gy radiation on the microcirculation of muscle flaps in the rat. Plastic and reconstructive surgery, 1999. 104(5): p. 1372-1378.
- [5] **Salama, J. ve S. Chmura**. Surgery or ablative radiotherapy for breast cancer oligometastases. in American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Meeting. 2015.
- [6] **Al-Bazie, S.A., ark.**, Antibiotic protocol for the prevention of osteoradionecrosis following dental extractions in irradiated head and neck cancer patients: A 10 years prospective study. Journal of cancer research and therapeutics, 2016. 12(2): p. 565.
- [7] **Rubin, B.K. ve J. Tamaoki**, Antibiotics as anti-inflammatory and immunomodulatory agents. Vol. 48. 2005: Springer Science & Business Media.
- [8] **Issa, J.P., ark.**, Bone repair of critical size defects treated with autogenic, allogenic, or xenogenic bone grafts alone or in combination with rh BMP-2. Clinical oral implants research, 2016. 27(5): p. 558-566.
- [9] **Hadjidakis, D.J. ve I.I. Androulakis**, Bone remodeling. Annals of the New York Academy of Sciences, 2006. 1092(1): p. 385-396.
- [10] **Sikavitsas, V.I., J.S. Temenoff, ve A.G. Mikos**, Biomaterials and bone mechanotransduction. Biomaterials, 2001. 22(19): p. 2581-2593.
- [11] **Webb, J. ve J. Tricker**, A review of fracture healing. Current Orthopaedics, 2000. 14(6): p. 457-463.
- [12] **Junqueira, L., J. Carneiro, and I. Kelly**, Basic Histology, McGraw-Hill Co. 2007, Medical Publishing Division, NY, Chicago.
- [13] **Ezirganli, Ş., ve ark.**, Comparative investigation of the effects of different materials used with a titanium barrier on new bone formation. Clinical oral implants research, 2013. 24(3): p. 312-319.
- [14] **Bernard, G.**, Healing and repair of osseous defects. Dental Clinics of North America, 1991. 35(3): p. 469-477.
- [15] **Gorski, J.P.**, Is all bone the same? Distinctive distributions and properties of non-collagenous matrix proteins in lamellar vs. woven bone imply the existence of different underlying osteogenic mechanisms. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 1998. 9(2): p. 201-223.
- [16] **Kalfas, I.H.**, Principles of bone healing. Neurosurgical focus, 2001. 10(4): p. 1-4.

- [17] **Young, B. ve J. Heath**, Cell structure and function. Wheather's Functional histology. 4th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh-London-New York-Philadelphia-St. Louis-Sydney-Toronto, 2000: p. 2-32.
- [18] **Tanaka, E., ve ark.**, Changes in the biomechanical properties of the rat interparietal suture incident to continuous tensile force application. Archives of Oral Biology, 2000. 45(12): p. 1059-1064.
- [19] **Etcheson, A.W., D.D. Miley, ve M.J. Gillespie**, Osseous coagulum collected in bone traps: potential for bacterial contamination and methods for decontamination. Journal of Oral Implantology, 2007. 33(3): p. 109-115.
- [20] **Kierszenbaum, A.**, Histoloji ve Hücre Hücre Biyolojisi-Patolojiye Giriş. Palme Yayıncılık, Çev. Ed: Prof. Dr. Ramazan Demir. Mosby Inc., 618s, 2006.
- [21] **Bronzino, J.D. ve J.B. Park**, Biomaterials: principles and applications. 2002: crc press.
- [22] **Roos, R.P.**, Controlling new prion diseases. 2001, Mass Medical Soc.
- [23] **Amsellem, M., J. Masson, ve B. Negui**, Endotelon in the treatment of venolymphatic problems in premenstrual syndrome; Multicenter study on 165 patients. Tempo Medical, 1987. 282: p. 46-51.
- [24] **Christensen, S.B., ve ark.**, An antileishmanial chalcone from Chinese licorice roots. Planta medica, 1994. 60(02): p. 121-123.
- [25] **Bancroft, J., A. Stevens, ve D. Turner**, Theory and practice of histological techniques: Churchill Livingstone New York. the text, 1996: p. 766.
- [26] **Altuntaş, Z., ve ark.**, Trombositten zengin plazma, trombositlen fakir plazma, trombositlen zengin fibrin kavramları, yara iyileşmesindeki biyolojik rolleri ve plastik cerrahide kullanım alanları. Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi (Turk J Plast Surg), 2014. 22(2): p. 49-53.
- [27] **Boyce, B., Z. Yao, ve L. Xing**, Osteoclasts have multiple roles in bone in addition to bone resorption. Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression, 2009. 19(3).
- [28] **Patton, K.T.**, Anatomy and Physiology-E-Book. 2015: Elsevier Health Sciences.
- [29] **Kılıçoğlu, S.S.**, Mikroskobi düzeyinde kırık iyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2002. 55(02).
- [30] **Manolagas, S.C.**, Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocrine reviews, 2000. 21(2): p. 115-137.
- [31] **Tezulas, E. ve O.C. Dilek**, Decontamination of autogenous bone grafts collected from dental implant sites via osteotomy: a review. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2008. 106(5): p. 679-684.
- [32] **Miller, M.D., S.R. Thompson, and J. Hart**, Review of orthopaedics. 2012: Elsevier Health Sciences.
- [33] **Cotran, S., ve ark.**, Pathologic Basis of Disease. ed. Philadelphia: Saunders Co, 1999.
- [34] **Garg, A.K.**, Bone biology, harvesting, and grafting for dental implants: rationale and clinical applications. 2004: Quintessence Publishing Company.

- [35] Dahlin, C., ve ark., Healing of bone defects by guided tissue regeneration. Plastic and reconstructive surgery, 1988. 81(5): p. 672-676.
- [36] AK, A., Ortopedik travmatoloji. Akalın Y. Genel bilgiler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: p. 10-5.
- [37] Fonseca, R.J., ve ark., Oral and Maxillofacial Trauma-E-Book. 2013: Elsevier Health Sciences.
- [38] Najjar, T. ve D. Kahn, Comparative study of healing and remodeling in various bones. Journal of oral surgery (American Dental Association: 1965), 1977. 35(5): p. 375-379.
- [39] Lindhe, J., T. Karring, ve M. Araújo, Anatomy of the periodontium, in Clinical periodontology and implant dentistry. 2003, Blackwell Publishing Ltd. p. 3-49.
- [40] Talley, A.D., ve ark., Effects of recombinant human bone morphogenetic protein-2 dose and ceramic composition on new bone formation and space maintenance in a canine mandibular ridge saddle defect model. Tissue Engineering Part A, 2016. 22(5-6): p. 469-479.
- [41] Donos, N., ve ark., The use of human hypertrophic chondrocytes-derived extracellular matrix for the treatment of critical-size calvarial defects. Clinical oral implants research, 2011. 22(12): p. 1346-1353.
- [42] Özer, T., Deneysel Kemik Defektlerinde Lokal Olarak Uygulanan Alendronatın İyileşme Üzerine Etkilerinin Histomorfometrik ve Radyolojik Yöntemler İle İncelenmesi. 2017.
- [43] Develioğlu, H., Kritik boyutlu ve kritik boyutlu olmayan defektler. Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hek. Fak. Derg, 2003. 6(1): p. 60-63.
- [44] Schmidmaier, G., ve ark., Bone morphogenetic proteins in critical-size bone defects: what are the options? Injury, 2009. 40: p. S39-S43.
- [45] Takagi, K. ve M.R. Urist, The reaction of the dura to bone morphogenetic protein (BMP) in repair of skull defects. Annals of surgery, 1982. 196(1): p. 100.
- [46] Gómez, G., ve ark., Effect of FGF and polylactide scaffolds on calvarial bone healing with growth factor on biodegradable polymer scaffolds. Journal of Craniofacial Surgery, 2006. 17(5): p. 935-942.
- [47] Santana, R.B. ve P.C. Trackman, Controlled release of fibroblast growth factor 2 stimulates bone healing in an animal model of diabetes mellitus. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 2006. 21(5).
- [48] Srouji, S., ve ark., Mandibular defect repair by TGF- β and IGF-1 released from a biodegradable osteoconductive hydrogel. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2005. 33(2): p. 79-84.
- [49] Bauer, T.W. ve G.F. Muschler, Bone graft materials: an overview of the basic science. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 2000. 371: p. 10-27.
- [50] Alfaro, F.H., Bone grafting in oral implantology: techniques and clinical applications. 2006: Quintessence.
- [51] Kahnberg, K.-E., Bone grafting techniques for maxillary implants. 2008: John Wiley & Sons.
- [52] Kökden, A. ve M. Türker, Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan kemik greftleri ve biyomateryaller. Cumhuriyet Üni Dişhek Fak Derg, 1999. 2: p. 134-140.

- [53] Ellis, E., Surgical reconstruction of defects of the jaws. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. St. Louis: CV Mosby, 1998.
- [54] Einhorn, T.A., Current concepts review. Enhancement of fracture-healing. JBJS, 1995. 77(6): p. 940-956.
- [55] Marx, R.E., Bone and bone graft healing. Oral and maxillofacial surgery clinics of North America, 2007. 19(4): p. 455-466.
- [56] Aktaş, Ü.K.A., Dental İmplantlarda Greft Kullanımı. Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences Special Topics, 2010. 1(1): p. 23-30.
- [57] Güngör, N. ve M. Türker, Mandibulada Oluşturulan Kemik Defekti ve Yumuşak Doku Yaralanması Sonrası Dalak ve Kemik İliği Dokusunda Hücresel Aktivitenin Deneysel Olarak İncelenmesi. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2(1): p. 15-34.
- [58] Ripamonti, U., The induction of bone in osteogenic composites of bone matrix and porous hydroxyapatite replicas: an experimental study on the baboon (*Papio ursinus*). Journal of oral and maxillofacial surgery, 1991. 49(8): p. 817-830.
- [59] Arıcıoğlu, C., Tavşanlardaki sinüs membran hasarında trombosit zengin fibrin'in iyileşme üzerine olan etkinliğinin deneysel olarak değerlendirilmesi. 2015, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [60] Špiček, V., Primjena krioprezerviranih arterijskih homograftova u vaskularnoj kirurgiji. 2016, University of Zagreb. School of Medicine. Chair of Surgery.
- [61] Coutinho, L.F., ve ark., Presence of cells in fresh-frozen allogeneic bone grafts from different tissue banks. Brazilian dental journal, 2017. 28(2): p. 152-157.
- [62] Başarır, K., ve ark., Ortopedik onkolojide kemik defektlerinin onarımında vaskularize olmayan fibula greftleri. Acta Orthop Traumatol Turc, 2005. 39: p. 300-6.
- [63] Cheng, E. ve M. Gebhardt, Allograft reconstructions of the shoulder after bone tumor resections. The Orthopedic clinics of North America, 1991. 22(1): p. 37-48.
- [64] Kekilli, E., ve ark., Kemik greftlerinde nükleer tıp uygulamaları. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2005. 25(2): p. 261-279.
- [65] Loty, B., ve ark., Bone allografts sterilised by irradiation. International orthopaedics, 1990. 14(3): p. 237-242.
- [66] Marx, R.E., R.P. Johnson, ve S.N. Kline, Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. Journal of the American Dental Association (1939), 1985. 111(1): p. 49-54.
- [67] Milatovic, D., Antibiotics and phagocytosis. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 1983. 2(5): p. 414-425.
- [68] Nasr, H.F., M.E. Aichelmann-Reidy, and R.A. Yukna, Bone and bone substitutes. Periodontology 2000, 1999. 19(1): p. 74-86.
- [69] Okumuş, Z. ve Ö.S. Yildirim, The cuttlefish backbone: a new bone xenograft material? Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences, 2005. 29(5): p. 1177-1184.
- [70] Mayer, Y., ve ark., Biocompatibility and osteoconductivity of PLCL coated and noncoated xenografts: An in vitro and preclinical trial. Clinical implant dentistry and related research, 2018.

- [71] **Revell, P.A.**, Pathology of bone. 2012: Springer Science & Business Media.
- [72] **Garg, K., ve ark.**, Clinical evaluation of platelet rich plasma when combined with an alloplastic bone graft material in the treatment of intrabony periodontal defects. Saudi Journal of Oral Sciences, 2017. 4(1): p. 33.
- [73] **Durmuş, A.S.**, Kemik grefti yerine doğal bir biyoseramik: Deniz mercanı. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi, 2015. 29(2): p. 145-150.
- [74] **Kyle, J.**, Scientific foundations of surgery. 1989: Heinemann Medical Books.
- [75] **Çömelekoğlu, Ü., ve ark.**, Radyoterapinin Normal Kortikal Kemik Biyomekaniği Üzerine Etkileri. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 4(1): p. 12-16.
- [76] **Attwood, D. ve A. Sakdinawat**, X-rays and Extreme Ultraviolet Radiation: Principles and Applications. 2017: Cambridge university press.
- [77] **Yülek, G.G.**, Radyasyon fiziği (iyonlayıcı ve iyonlayıcı olmayan) ve radyasyondan korunma. 1992: Sek yayınları.
- [78] **Halperin, E.C., ve ark.**, Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology. 2013: Lippincott Williams & Wilkins.
- [79] **Meisberger, L.L., R.J. Keller, ve R.J. Shalek**, The effective attenuation in water of the gamma rays of gold 198, iridium 192, cesium 137, radium 226, and cobalt 60. Radiology, 1968. 90(5): p. 953-957.
- [80] **Yeyin, N.**, Biological Effects of Radiation/Radyasyonun Biyolojik Etkileri. in Nuclear Medicine Seminars. 2015. Galenos Yayınevi Tic. Ltd.
- [81] **Köklü, N.**, Radyasyonun insan sağlığı üzerindeki etkileri ve tıpta uygulama alanları. 2006, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [82] **Berk, F. ve Ö. AY**, Radyasyonla sterilizasyon I: Radyasyonla sterilizasyonun tıbbi aletlerde kullanımı. Fabad J Pharm Sci, 1999. 24: p. 223-231.
- [83] **Arslanoğlu, A., ve ark.**, Radyolojik görüntüleme yöntemleri sırasında hastaların maruz kaldıkları iyonizan radyasyon dozu hakkında doktor ve intern doktorların bilgi düzeyi. Diagn Interv Radiol, 2007. 13: p. 53-5.
- [84] **Chan, S., ve ark.**, Does the time of radiotherapy affect treatment outcomes? A review of the literature. Clinical Oncology, 2017. 29(4): p. 231-238.
- [85] **Holt, E.R., ve ark.**, Oral Manifestations of Cancer Therapies: Advice for the Medical Team. The Journal for Nurse Practitioners, 2015. 11(2): p. 253-257.
- [86] **Claro, S., ve ark.**, γ -Radiation induces apoptosis via sarcoplasmic reticulum in guinea pig ileum smooth muscle cells. European journal of pharmacology, 2008. 590(1-3): p. 20-28.
- [87] **Jurdana, M.**, Radiation effects on skeletal muscle. Radiology and Oncology, 2008. 42(1): p. 15-22.
- [88] **Hendry, J.H., B. Jeremic, ve E.H. Zubizarreta**, Normal tissue complications after radiation therapy. Revista Panamericana de Salud Pública, 2006. 20: p. 151-160.
- [89] **Çakur, B., A.G.D.Ö. Miloğlu, ve A. Harorlu**, Radyoterapi VE Kemoterapi Gören Hastalarda Oral Bakım. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2006. (3).
- [90] **Zhuang, Q., ve ark.**, Does radiation-induced fibrosis have an important role in pathophysiology of the osteoradionecrosis of jaw? Medical hypotheses, 2011. 77(1): p. 63-65.

- [91] **Da Cunha, S.S., ve ark.,** Effect of laser therapy on bone tissue submitted to radiotherapy: experimental study in rats. *Photomedicine and laser surgery*, 2007. 25(3): p. 197-204.
- [92] **Monnier, Y., ve ark.,** Mandibular osteoradionecrosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: incidence and risk factors. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, 2011. 144(5): p. 726-732.
- [93] **Özyar, E., ve ark.,** Nazofarenks kanserli hastalarda geç yan etki olarak ortaya çıkan trismus gelişimine etkili faktörler. *Türk Onkoloji Dergisi*, 2006. 21(2): p. 57-62.
- [94] **Chrcanovic, B.R., ve ark.,** Osteoradionecrosis of the jaws—a current overview—part 1. *Oral and maxillofacial surgery*, 2010. 14(1): p. 3-16.
- [95] **Chrcanovic, B.R., ve ark.,** Osteoradionecrosis of the jaws—a current overview—part 2: dental management and therapeutic options for treatment. *Oral and maxillofacial surgery*, 2010. 14(2): p. 81-95.
- [96] **Marx, R.E.,** A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1983. 41(6): p. 351-357.
- [97] **Marx, R.E. ve R.P. Johnson,** Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 1987. 64(4): p. 379-390.
- [98] **Hayward, J.R., ve ark.,** The management of teeth related to the treatment of oral cancer. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1969. 44(3): p. 321.
- [99] **Katsura, K., ve ark.,** Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: a retrospective longitudinal study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2008. 105(6): p. 731-738.
- [100] **Scully C,** (2001) Oral cancer, *West J Med* 2001; 174:348-351.
- [101] **Beumer, J. ve F.A. Brady,** Dental management of the irradiated patient. *International journal of oral surgery*, 1978. 7(3): p. 208-220.
- [102] **Murray, C.G., T.E. Daly, and S.O. Zimmerman,** The relationship between dental disease and radiation necrosis of the mandible. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 1980. 49(2): p. 99-104.
- [103] **Epstein, J.B. ve P. Stevenson-Moore,** Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. *Oral oncology*, 2001. 37(8): p. 613-619.
- [104] **Makkonen, T., ve ark.,** Dental extractions in relation to radiation therapy of 224 patients. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 1987. 16(1): p. 56-64.
- [105] **Widmark, G., S. Sagne, ve P. Heikel,** Osteoradionecrosis of the jaws. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 1989. 18(5): p. 302-306.
- [106] **Morrish Jr, R.B., ve ark.,** Osteonecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma. *Cancer*, 1981. 47(8): p. 1980-1983.
- [107] **Teng, M., Futran ND.** Osteoradionecrosis of the mandible. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005. 13(4): p. 217-221.
- [108] **Marx, R.,** Radiation injury to tissue. *Hyperbaric medicine practice.*, 1994: p. 448-459.
- [109] **Kolokythas, A., ve ark.,** Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline–tocopherol: a systematic review of the literature and

- meta-analysis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2018.
- [110] **Schiødt, M. ve N. Hermund**, Management of oral disease prior to radiation therapy. *Supportive care in cancer*, 2002. 10(1): p. 40-43.
- [111] **Calman, F. ve J. Langdon**, Oral complications of cancer. *BMJ: British Medical Journal*, 1991. 302(6775): p. 485.
- [112] **Morton, M. ve W. Simpson**, The management of osteoradionecrosis of the jaws. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1986. 24(5): p. 332-341.
- [113] **Mounsey, R., ve ark.**, Role of hyperbaric oxygen therapy in the management of mandibular osteoradionecrosis. *The Laryngoscope*, 1993. 103(6): p. 605-608.
- [114] **Meyer, I.**, Infectious diseases of the jaws. *Journal of oral surgery (American Dental Association: 1965)*, 1970. 28(1): p. 17-26.
- [115] **Lyons, A. ve N. Ghazali**, Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *British Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2008. 46(8): p. 653-660.
- [116] **Delanian, S. ve J.-L. Lefaix**, The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiotherapy and oncology*, 2004. 73(2): p. 119-131.
- [117] **Galler, C., ve ark.**, The development of osteoradionecrosis from sites of periodontal disease activity: report of 3 cases. *Journal of periodontology*, 1992. 63(4): p. 310-316.
- [118] **Harris, M.**, The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1992. 30(5): p. 313-318.
- [119] **Yaman, F., ve ark.**, Microbiologic and histologic assessment of intentional bacterial contamination of bone grafts. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2007. 65(8): p. 1490-1494.
- [120] **Rushton, N.**, Applications of local antibiotic therapy. *The European journal of surgery. Supplement.:= Acta chirurgica. Supplement*, 1997(578): p. 27.
- [121] **Coffin, F.**, The incidence and management of osteoradionecrosis of the jaws following head and neck radiotherapy. *The British journal of radiology*, 1983. 56(671): p. 851-857.
- [122] **Beumer III, J., ve ark.**, Postradiation dental extractions: a review of the literature and a report of 72 episodes. *Head & neck surgery*, 1983. 6(1): p. 581-586.
- [123] **Marx, R.**, Osteoradionecrosis of the jaws: Review and update. *Hyperbaric Oxygen Rev*, 1984. 12(5): p. 78-128.
- [124] **Mader, J.T., ve ark.**, A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *Journal of Infectious Diseases*, 1980. 142(6): p. 915-922.
- [125] **Sultan, A., ve ark.**, The Use of Hyperbaric Oxygen for the Prevention and Management of Osteoradionecrosis of the Jaw: A Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center Multidisciplinary Guideline. *The oncologist*, 2017. 22(3): p. 343-350.
- [126] **Aitasalo, K., ve ark.**, A modified protocol to treat early osteoradionecrosis of the mandible. *Undersea & hyperbaric medicine: journal of the*

- Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc, 1995. 22(2): p. 161-170.
- [127] **Dieleman, F., ve ark.,** The efficacy of hyperbaric oxygen therapy related to the clinical stage of osteoradionecrosis of the mandible. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2017. 46(4): p. 428-433.
- [128] **Mader, J.T.,** Animal models of osteomyelitis. *The American journal of medicine*, 1985. 78(6): p. 213-217.
- [129] **McKenzie, M.R., ve ark.,** Hyperbaric oxygen and postradiation osteonecrosis of the mandible. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*, 1993. 29(3): p. 201-207.
- [130] **Maxymiw, W., R. Wood, ve F.-F. Liu,** Postradiation dental extractions without hyperbaric oxygen. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 1991. 72(3): p. 270-274.
- [131] **Epstein, J.B ve ark.,** Osteonecrosis: study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. *Head & neck surgery*, 1987. 10(1): p. 48-54.
- [132] **Marx, R.E. ve J.R. Ames,** The use of hyperbaric oxygen therapy in bony reconstruction of the irradiated and tissue-deficient patient. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1982. 40(7): p. 412-420.
- [133] **Young, S. ve M. Dyson,** The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. *Ultrasound in medicine & biology*, 1990. 16(3): p. 261-269.
- [134] **Telfah, H.,** Changes in blood flow, tissue metabolism and fat content in the irradiated mandible detected by means of near infrared spectroscopy (NIRS). University of London, 1995.
- [135] **Koga, D., J. Salvajoli, ve F.d.A. Alves,** Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature. *Oral diseases*, 2008. 14(1): p. 40-44.
- [136] **Folwaczny, M., ve ark.,** Antibacterial effects of pulsed Nd: YAG laser radiation at different energy settings in root canals. *Journal of endodontics*, 2002. 28(1): p. 24-29.
- [137] **Neiburger, E.,** Rapid healing of gingival incisions by the helium-neon diode laser. *Journal of the Massachusetts Dental Society*, 1999. 48(1): p. 8-13, 40.
- [138] **Socransky, S.S. ve A.D. Haffajee,** Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontology 2000*, 2002. 28(1): p. 12-55.
- [139] **Bidault, P., F. Chandad, ve D. Grenier,** Risk of bacterial resistance associated with systemic antibiotic therapy in periodontology. *Journal of the Canadian Dental Association*, 2007. 73(8).
- [140] **Kardas, P., ve ark,** A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *International journal of antimicrobial agents*, 2005. 26(2): p. 106-113.
- [141] **Nau, R. ve H. Eiffert,** Modulation of release of proinflammatory bacterial compounds by antibacterials: potential impact on course of inflammation and outcome in sepsis and meningitis. *Clinical microbiology reviews*, 2002. 15(1): p. 95-110.
- [142] **Martínez, J.L. ve F. Baquero,** Interactions among strategies associated with bacterial infection: pathogenicity, epidemicity, and antibiotic resistance. *Clinical microbiology reviews*, 2002. 15(4): p. 647-679.

- [143] **Edlund, C. ve C.E. Nord**, Effect of quinolones on intestinal ecology. *Drugs*, 1999. 58(2): p. 65-70.
- [144] **Dugas, B., ve ark.**, Immunity and probiotics. *Immunology today*, 1999. 20(9): p. 387-390.
- [145] **Pulverer, G., H. Ko, ve J. Beuth**, Immunomodulating effects of antibiotics influencing digestive flora. *Pathologie-biologie*, 1993. 41(8 Pt 2): p. 753-758.
- [146] **Bergeron, Y., ve ark.**, Influence of cefodizime on pulmonary inflammatory response to heat-killed *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1999. 43(9): p. 2291-2294.
- [147] **Carlier, M.-B., ve ark.**, Cellular uptake, localization and activity of fluoroquinolones in uninfected and infected macrophages. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1990. 26(suppl_B): p. 27-39.
- [148] **Tulkens, P.M.**, Intracellular distribution and activity of antibiotics. *European journal of clinical microbiology and infectious diseases*, 1991. 10(2): p. 100-106.
- [149] **Tulkens, P.M.**, Intracellular pharmacokinetics and localization of antibiotics as predictors of their efficacy against intraphagocytic infections. *Scand J Infect Dis Suppl*, 1990. 74: p. 209-217.
- [150] **Neftel, K.A., ve ark.**, Beta-lactam antibiotics inhibit human in vitro granulopoiesis and proliferation of some other cell types. *Cell biology and toxicology*, 1986. 2(4): p. 513-521.
- [151] **Lubran, M.M.**, Hematologic side effects of drugs. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 1989. 19(2): p. 114-121.
- [152] **Chang, P., ve ark.**, Antibiotic tetracycline in the environments-a review. *Research & Reviews: Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2015.
- [153] **Golub, L.M., ve ark.**, Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown: new therapeutic implications for an old family of drugs. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 1991. 2(3): p. 297-321.
- [154] **Kraus, J.F., R.S. Riggins, ve C.E. Franti**, Some epidemiologic features of motorcycle collision injuries: II. Factors associated with severity of injuries. *American journal of epidemiology*, 1975. 102(1): p. 99-109.
- [155] **Buduneli, E., ve ark.**, Systemic low-dose doxycycline and alendronate administration and serum interleukin-1beta, osteocalcin, and C-reactive protein levels in rats. *Journal of periodontology*, 2005. 76(11): p. 1927-1933.
- [156] **Buduneli, E., ve ark.**, Effects of combined systemic administration of low-dose doxycycline and alendronate on endotoxin-induced periodontitis in rats. *Journal of periodontology*, 2004. 75(11): p. 1516-1523.
- [157] **Llavaneras, A., ve ark.**, A combination of a chemically modified doxycycline and a bisphosphonate synergistically inhibits endotoxin-induced periodontal breakdown in rats. *Journal of periodontology*, 2001. 72(8): p. 1069-1077.
- [158] **Oktay, Ş. ve K. SO**, Reçete yazma kuralları ve rasyonel ilaç kullanımı. İçinde: Kayaalp SO, editör. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. On ikinci baskı. Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Ltd. Şti, 2009: p. 132-143.
- [159] **Simmons, K.B., ve ark.**, Drug interactions between non-rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2018. 218(1): p. 88-97. e14.

- [160] **Norden, C.W., H. Wentzel, ve E. Keleti**, Comparison of techniques for measurement of in vitro antibiotic synergism. *Journal of Infectious Diseases*, 1979. 140(4): p. 629-633.
- [161] **Norden, C.W. ve E. Keleti**, Treatment of experimental staphylococcal osteomyelitis with rifampin and trimethoprim, alone and in combination. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1980. 17(4): p. 591-594.
- [162] **Köşüş, A., ve ark.**, Rifamycin SV Application to Subcutaneous Tissue for Prevention of Post-Cesarean Surgical Site Infection. *European Journal of General Medicine*, 2010. 7(3).
- [163] **O'Reilly, T., ve ark.**, Relationship between antibiotic concentration in bone and efficacy of treatment of staphylococcal osteomyelitis in rats: azithromycin compared with clindamycin and rifampin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1992. 36(12): p. 2693-2697.
- [164] **Louardi, N., ve ark.**, Renal Pedicle Avulsion in a Hemodynamically Stable Patient: A Case Report. *World Journal of Nephrology and Urology*, 2018. 7(3-4): p. 82-84.
- [165] **Mitchell, D.**, Metronidazole: its use in clinical dentistry. *Journal of clinical periodontology*, 1984. 11(3): p. 145-158.
- [166] **Chikindas, M.L.**, The Natural Antimicrobial Subtilosin A Synergizes with Lauramide Arginine Ethyl Ester (LAE), e-Poly-L-lysine (Polylysine), Clindamycin Phosphate and Metronidazole, Against the Vaginal Pathogen *Gardnerella vaginalis*. 2015.
- [167] **Greenstein, G.**, The role of metronidazole in the treatment of periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 1993. 64(1): p. 1-15.
- [168] **Ortiz, V., ve ark.**, Evaluating the effect of metronidazole plus amoxicillin-clavulanate versus amoxicillin-clavulanate alone in canine haemorrhagic diarrhoea: a randomised controlled trial in primary care practice. *Journal of Small Animal Practice*, 2018.
- [169] **Lewis, B.B., ve ark.**, Loss of microbiota-mediated colonization resistance to *Clostridium difficile* infection with oral vancomycin compared with metronidazole. *The Journal of infectious diseases*, 2015. 212(10): p. 1656-1665.
- [170] **Brook, I., ve ark.**, Clindamycin in dentistry: more than just effective prophylaxis for endocarditis? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2005. 100(5): p. 550-558.
- [171] **Moole, H., ve ark.**, Oral clindamycin causing acute cholestatic hepatitis without ductopenia: a brief review of idiosyncratic drug-induced liver injury and a case report. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, 2015. 5(5): p. 28746.
- [172] **Addy, L. ve M. Martin**, Clindamycin and dentistry. *British dental journal*, 2005. 199(1): p. 23.
- [173] **Walker, C.B., K. Karpinia, ve P. Baehni**, Chemotherapeutics: antibiotics and other antimicrobials. *Periodontology 2000*, 2004. 36(1): p. 146-165.
- [174] **Roberts, M.C.**, Antibiotic toxicity, interactions and resistance development. *Periodontology 2000*, 2002. 28(1): p. 280-297.

- [175] **Al Ruhaimi, K.A.**, Bone graft substitutes: a comparative qualitative histologic review of current osteoconductive grafting materials. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 2001. 16(1).
- [176] **Sathasivam, H.P., G.R. Davies, ve N.M. Boyd**, Predictive factors for osteoradionecrosis of the jaws: A retrospective study. *Head & neck*, 2018. 40(1): p. 46-54.
- [177] **Sciubba, J.J. ve D. Goldenberg**, Oral complications of radiotherapy. *The lancet oncology*, 2006. 7(2): p. 175-183.
- [178] **Wong, J.W., ve ark.**, Wound healing in oral mucosa results in reduced scar formation as compared with skin: evidence from the red Duroc pig model and humans. *Wound repair and regeneration*, 2009. 17(5): p. 717-729.
- [179] **Cherix, K.C., T.H. Nijhuis, ve M.A. Mureau**, Osteoradionecrosis of the jaws: a review of conservative and surgical treatment options. *Journal of reconstructive microsurgery*, 2013. 29(02): p. 069-076.
- [180] **Ogawa, K., ve ark.**, Old but new methods in radiation oncology: hyperbaric oxygen therapy. *International journal of clinical oncology*, 2013. 18(3): p. 364-370.
- [181] **Ward, A. ve S.P. Clissold**, Pentoxifylline. *Drugs*, 1987. 34(1): p. 50-97.
- [182] **Wax, S., ve ark.**, Geldanamycin inhibits the production of inflammatory cytokines in activated macrophages by reducing the stability and translation of cytokine transcripts. *Arthritis & Rheumatism*, 2003. 48(2): p. 541-550.
- [183] **Bisht, K.S., ve ark.**, Geldanamycin and 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin potentiate the in vitro and in vivo radiation response of cervical tumor cells via the heat shock protein 90-mediated intracellular signaling and cytotoxicity. *Cancer research*, 2003. 63(24): p. 8984-8995.
- [184] **Ianaro, A., ve ark.**, Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2000. 292(1): p. 156-163.
- [185] **Yrjänheikki, J., ve ark.**, A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1999. 96(23): p. 13496-13500.
- [186] **Shapira, L., ve ark.**, Protection against endotoxic shock and lipopolysaccharide-induced local inflammation by tetracycline: correlation with inhibition of cytokine secretion. *Infection and Immunity*, 1996. 64(3): p. 825-828.
- [187] **Macey, L.R., ve ark.**, Defects of early fracture-healing in experimental diabetes. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 1989. 71(5): p. 722-733.
- [188] **Harvey, E.J., ve ark.**, Preclinical animal models in trauma research. *Journal of orthopaedic trauma*, 2011. 25(8): p. 488-493.
- [189] **Funk, J.R., ve ark.**, Biomechanical evaluation of early fracture healing in normal and diabetic rats. *Journal of Orthopaedic Research*, 2000. 18(1): p. 126-132.
- [190] **Miller, M.Q., ve ark.**, Assessment of Hedgehog Signaling Pathway Activation for Craniofacial Bone Regeneration in a Critical-Sized Rat Mandibular Defect. *JAMA facial plastic surgery*, 2018.

- [191] **Çırak, E., ve ark.,** Comparative evaluation of various low-level laser therapies on bone healing following tooth extraction: An experimental animal study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2018. 46(7): p. 1147-1152.
- [192] **Diker, N., ve ark.,** Effects of hyaluronic acid and hydroxyapatite/ beta-tricalcium phosphate in combination on bone regeneration of a critical-size defect in an experimental model. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2018. 29(4): p. 1087-1093.
- [193] **Junqueira, L.C., J. Carneiro, ve R.O. Kelley,** Basic histology: text & atlas. Vol. 11. 2003: McGraw- Hill New York.
- [194] **Saadeh, P.B., ve ark.,** Repair of a critical size defect in the rat mandible using allogenic type I collagen. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2001. 12(6): p. 573-579.
- [195] **Gugala, Z., R.W. Lindsey, ve S. Gogolewski.** New approaches in the treatment of critical-size segmental defects in long bones. in *Macromolecular Symposia*. 2007. Wiley Online Library.
- [196] **Amstutz, H.C., ve ark.,** New advances in bone research. *Western Journal of Medicine*, 1984. 141(1): p. 71.
- [197] **Sartori, S., ve ark.,** Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation. *Clinical oral implants research*, 2003. 14(3): p. 369-372.
- [198] **Ortolan, X.R., ve ark.,** Osteogenic potential of a chalcone in a critical-size defect in rat calvaria bone. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2014. 42(5): p. 520-524.
- [199] **Vajgel, A., ve ark.,** A systematic review on the critical size defect model. *Clinical oral implants research*, 2014. 25(8): p. 879-893.
- [200] **Xu, W., ve ark.,** Evaluation of injectable silica-embedded nanohydroxyapatite bone substitute in a rat tibia defect model. *International journal of nanomedicine*, 2011. 6: p. 1543.
- [201] **Grewal, B.S., ve ark.,** Evaluating effects of deferoxamine in a rat tibia critical bone defect model. *Journal of orthopaedics*, 2014. 11(1): p. 5-9.
- [202] **Grisar, K., ve ark.,** Osteoradionecrosis and medication related osteonecrosis of the jaw: similarities and differences. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2016. 45(12): p. 1592-1599.
- [203] **Magremanne, M., S. Picheca, ve H. Reyhler,** Etiologic diagnosis of jaw osteonecrosis, other than bisphosphonate and radiotherapy related osteonecrosis. *Revue de stomatologie, de chirurgie maxillo-faciale et de chirurgie orale*, 2014. 115(1): p. 45-50.
- [204] **Buchholz, H. ve H. Engelbrecht,** Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, 1970. 41(11): p. 511-515.
- [205] **Reuther, T., ve ark.,** Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients a report of a thirty year retrospective review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2003. 32(3): p. 289-295.
- [206] **Glanzmann, C. ve K. Grätz,** Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. *Radiotherapy and Oncology*, 1995. 36(2): p. 94-100.

- [207] **Semrau, R., ve ark.,** Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: updated results of a randomized multicentric trial in advanced head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2006. 64(5): p. 1308-1316.
- [208] **Donneys, A., ve ark.,** Targeting angiogenesis as a therapeutic means to reinforce osteocyte survival and prevent nonunions in the aftermath of radiotherapy. *Head & neck*, 2015. 37(9): p. 1261-1267.
- [209] **Batista, J.D., ve ark.,** Effect of low- level laser therapy on repair of the bone compromised by radiotherapy. *Lasers in medical science*, 2014. 29(6): p. 1913-1918.
- [210] **Arnold, M., ve ark.,** Radiation-induced impairment of bone healing in the rat femur: Effects of radiation dose, sequence and interval between surgery and irradiation. *Radiotherapy and oncology*, 1998. 48(3): p. 259-265.
- [211] **Lerouxel, E., ve ark.,** Effects of high doses of ionising radiation on bone in rats: A new model for evaluation of bone engineering. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2009. 47(8): p. 602-607.
- [212] **Støre, G. ve M. Boysen,** Mandibular osteoradionecrosis: Clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 2000. 25(5): p. 378-384.
- [213] **Schmid, J., ve ark.,** The significance of angiogenesis in guided bone regeneration. A case report of a rabbit experiment. *Clinical oral implants research*, 1997. 8(3): p. 244-248.
- [214] **Frota, R., ve ark.,** Histological evaluation of bone repair using β - tricalcium phosphate. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2011. 16(2): p. e190-e194.
- [215] **Calvo- Guirado, J.L., ve ark.,** Retracted: Influence of Biphasic β - TCP with and without the use of collagen membranes on bone healing of surgically critical size defects. A radiological, histological and histomorphometric study. *Clinical oral implants research*, 2014. 25(11): p. 1228-1238.
- [216] **Kluth, E.V., ve ark.,** A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 1988. 59(2): p. 194-201.
- [217] **Summerskill, W., S.J. Wolfe, ve C.S. Davidson,** The management of hepatic coma in relation to protein withdrawal and certain specific measures. *The American journal of medicine*, 1957. 23(1): p. 59-76.
- [218] **Zeller, V., ve ark,** Continuous clindamycin infusion, an innovative approach to treating bone and joint infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2010. 54(1): p. 88-92.

EKLER

EK A: Etik Kurul Kararı



EK A



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

SAYI: 2017/134
KONU: Sn. Prof. Dr. Alper ALKAN

20.07.2017

Sayın, Prof. Dr. Alper ALKAN

“Radyoterapi sonrasında kritik boyutlu kemik defektlerinde ksenogreft ile karıştırılan doksisiklin, rifamisin, metronidazol ve klindamisinin deneysel olarak incelenmesi” başlıklı projenize ait başvurunuz 20.07.2017 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve kontrol grubunun nasıl belirlendiğinin açıklanması kaydıyla onaylanmasına karar verilmiştir.

Doç. Dr. Fahri AKBEŞ
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Ahmet BELCE
Üye

Prof. Dr. Erhan AYŞAN
Üye

Prof. Dr. İsmail MEHMET
Üye

Yrd. Doç. Dr. Fatemeh BAHADORI
KATILMADI

Yrd. Doç. Dr. Ömer UYSAL
Üye
KATILMADI

Vet. Hek. Mert ÇELİKTEN
Üye

Harun SARIKAMIŞ
Üye

Serife GÖNCÜ
Üye

- 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.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Özgün Günay
Doğum Tarihi ve Yeri : 23.07.1989 - Edirne
E-posta : dt.ozgungunay@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2013, Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi