

**T.C.
D CLE ÜN VERS TES
SA LIK B L MLER ENST TÜSÜ**

**KEM K DEFEKTLER N N Y LE MES NDE SENTET K KEM K
GREFTLER LE KALS YUM KANAL BLOKERLER VE -2
RESEPTÖR ANTAGON STLER N N ETK LER N N DENEYSEL
OLARAK NCELENMES**

(DOKTORA TEZ)

BRAH M KÖSE

**DANI MAN
YRD.DOÇ.DR. K. SERKAN A AÇAYAK**

**A IZ - D - ÇENE HASTALIKLARI ve CERRAH S
ANAB L M DALI**

D YARBAKIR 2012

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KEMİK DEFİEKTLERİNİN YENİLEMESENDE SENTETİK KEMİK
GREFTLERİLE KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ VE -2
RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİNİN ETKİLERİNİN DENEYSEL
OLARAK İNCELENMESİ**

(DOKTORA TEZİ)

BRAHİM KÖSE

**DANIŞMAN
YRD.DOÇ.DR. K. SERKAN AÇAYAK**

**ANABİLİM DALI - ÇENE HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

DİYARBAKIR 2012

Bu Doktora Tezi Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğünce Desteklenmiştir.
Proje No: 11-DH-06

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SALİHLİK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

“Kemik Defektlerinin iyileşmesinde Sentetik Kemik Greftleri ile Kalsiyum Kanal Blokerleri ve α -2 Reseptör Antagonistlerinin Etkilerinin Deneysel Olarak İncelenmesi” başlıklı Doktora tezi 21.05.2012 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Kamil Serkan AÇAYAK

Tezi Teslim Eden : Dt. İbrahim KÖSE

Jüri Üyesinin	Ünvanı Adı Soyadı	Üniversitesi
Başkan :	Prof.Dr. Beyza KAYA	Dicle Üniversitesi
Üye :	Prof. Dr. Sinan AY	Gaziantep Üniversitesi
Üye :	Prof. Dr. Sema ÇELENK	Dicle Üniversitesi
Üye :	Doç. Dr. S. Serhat ATILGAN	Dicle Üniversitesi
Üye :	Yrd. Doç. Dr. K. Serkan AÇAYAK	Dicle Üniversitesi

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

21/05/2012

Prof. Dr. Salih HOŞOĞLU
Dicle Üniversitesi
Salıh Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TE EKKÜR

Ö rencilik yıllarımda derslerde hayranlıkla dinledi im ve daha sonra bana yanında çalı ma imkânı tanıyan, hocam sayın Prof. Dr. Behçet EROL'a; doktora e itimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandı ım, bana her zaman destek olan danı manım sayın Yrd. Doç. Dr. Kamil Serkan A AÇAYAK'a; ihtiyaç duydu umda her zaman yanımda olan di er sayın hocalarıma; dünyaya geldi im andan beri sonsuz sevgileri ile maddi manevi her türlü desteklerini esirgemeyen canım aileme ve e ime te ekkür ederim.

brahim KÖSE
Diyarbakır-2012

Ç NDEK LER

ÖN SAYFALAR	SayfaNo
Kapak	
ç Kapak	
Onay Sayfası.	I
Te ekkür Sayfası.	II
çindekiler Dizini.	III
ekiller Dizini	VI
Tablolar Dizini.	VII
Resimler Dizini	VIII
Grafikler Dizini	X
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.	XI
ÖZET SAYFALARI	
Özet.	XII
Summary	XIII
Tez metni	
1.G R VE AMAÇ	1
2.Genel Bilgiler.	3
2.1. Kemik Dokusu	3
2.1.1. Kemi in mikroyapısal bile kenleri.	3
2.1.1.1. Kemik Hücreleri.	4
2.1.1.1.1 Osteoprogenitör Hücreler.	4
2.1.1.1.2. Osteoblastlar.	5
2.1.1.1.3. Osteoklastlar.	6
2.1.1.1.4. Osteositler.	7
2.1.1.1.5. Kemik yüzeyini dö eyen hücreler.	7
2.1.1.2. Matriksler.	8
2.1.1.2.1. Organik matriks.	8
2.1.1.2.2. norganik matriks.	8
2.1.1.3. Çözünebilen Faktörler.	9
2.1.1.4.Periost ve Endost.	10
2.2. Kemik Tipleri.	11
2.2.1. Nonlameller (Retiküler) Kemik	12

2.2.2. Kompakt Kemik.	12
2.2.3. Spongioz (Süngerimsi) Kemik.	12
2.3. Kemik yile mesi.	14
2.3.1. nflamasyon fazı.	15
2.3.2. Granülasyon Dokusu Fazı.	16
2.3.3. Kallus Fazı.	16
2.3.4. Yeniden Yapılanma Fazı.	17
2.4. Kemik Büyümesi ve Geli iminin Evreleri.	17
2.4.1. ekillenme (Modeling).	20
2.4.2. Yeniden ekillenme (Remodeling).	21
2.4.2.1. Yeniden ekillenme (Remodeling) Evreleri.	21
2.5. Kemik yile mesini Etkileyen Faktörler.	23
2.5.1. Lokal Faktörler.	24
2.5.2. Genel Faktörler.	25
2.5.2.1. yile meyi etkileyen sistemik faktörler.	25
2.5.2.2. yile meyi etkileyen sistemik hormonlar.	25
2.6. Oral Cerrahide Kullanılan Greft Materyalleri.	26
2.6.1. Otojen Greftler.	26
2.6.1.1. A ız çinde Otojen Kemik Grefti Sa lanan Bölgeler.	27
2.6.1.2. A ız Dı ında Otojen Kemik Grefti Sa lanan Bölgeler.	27
2.6.2. Allogreftler.	27
2.6.3. Ksenogreftler.	28
2.6.4. Alloplastlar.	29
2.6.4.1. Novocor Plus.	31
2.7. Kalsiyum.	31
2.8. Kalsiyum Kanalları.	32
2.9. Kalsiyum Kanal Blokerleri.	34
2.9.1. Dihidropiridin Türevi Kalsiyum Kanal Blokerleri.	38
2.9.1.1. Amlodipin Besilat.	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Gereç.	40
3.2 Yöntem.	40
3.2.1 Deney Hayvanları ve Grupları.	40
3.2.2. Cerrahi Uygulamalar.	42

4. BULGULAR.	48
4.1. Histopatolojik Bulgular.	48
4.1.1. 14 Günlük Kontrol Grubunun Histopatolojik Bulguları.	48
4.1.2. 21 Günlük Kontrol Grubunun Histopatolojik Bulguları.	49
4.1.3. 28 Günlük Kontrol Grubunun Histopatolojik Bulguları.	49
4.1.4. 14 Günlük Kontrol+Graft Grubunun Histopatolojik Bulguları.	50
4.1.5. 21 Günlük Kontrol+Graft Grubunun Histopatolojik Bulguları.	50
4.1.6. 28 Günlük Kontrol+Graft Grubunun Histopatolojik Bulguları.	51
4.1.7. 14 Günlük Amilodipin Grubunun Histopatolojik Bulguları.	51
4.1.8. 21 Günlük Amilodipin Grubunun Histopatolojik Bulguları.	52
4.1.9. 28 Günlük Amilodipin Grubunun Histopatolojik Bulguları.	52
4.1.10. 14 Günlük Amilodipin+Graft Grubunun Histopatolojik Bulguları.	53
4.1.11. 21 Günlük Amilodipin+Graft Grubunun Histopatolojik Bulguları.	53
4.1.12. 28 Günlük Amilodipin+Graft Grubunun Histopatolojik Bulguları.	54
4.1.13. 14 Günlük -2 Blokeri Grubunun Histopatolojik Bulguları.	54
4.1.14. 21 Günlük -2 Blokeri Grubunun Histopatolojik Bulguları.	55
4.1.15. 28 Günlük -2 Blokeri Grubunun Histopatolojik Bulguları.	55
4.1.16. 14 Günlük -2 Blokeri+Graft Grubunun Histopatolojik Bulguları.	56
4.1.17. 21 Günlük -2 Blokeri+Graft Grubunun Histopatolojik Bulguları.	56
4.1.18. 28 Günlük -2 Blokeri+Graft Grubunun Histopatolojik Bulguları.	57
4.2. statistiksel Bulgular.	58
4.2.1. 14.Gün Bulgularının statistiksel De erlendirilmesi.	59
4.2.2. 14.Gün+Graft Bulgularının statistiksel De erlendirilmesi.	59
4.2.3. 21.Gün Bulgularının statistiksel De erlendirilmesi.	60
4.2.4. 21.Gün+Graft Bulgularının statistiksel De erlendirilmesi.	61
4.2.5. 28.Gün Bulgularının statistiksel De erlendirilmesi.	61
4.2.6. 28.Gün+Graft Bulgularının statistiksel De erlendirilmesi.	62
5. TARTI MA.	68
6. SONUÇ VE ÖNER LER.	76
7. KAYNAKLAR.	78
8. ÖZGEÇM	86

EK LLER D Z N

ekil 2.1: Kemik hücrelerinin ve farklılaşma yollarının sematik gösterimi

ekil 2.2: Osteoblastların periosteum altında çizgisel olarak dizilimi

ekil 2.3: Kortikal kemiğin morfolojik yapısı

ekil 2.4: Kansellöz kemiğin morfolojik yapısı

ekil 2.5: Kansellöz ve kortikal kemiğin kollajen yapıları

ekil 2.6: İntramembranöz kemikleme

ekil 2.7: Enkondral kemikleme

ekil 2.8: Kortikal kemiklerde kemik iyileşme süreci

TABLÖLÄR D Z N

Tablo 1: Tüm nitel verilerin Ki-kare testi ile de erlendirilmesi

Tablo 2: 14.günde gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik ili i varlı ının da ılımı.

Tablo 3: 14. günde greft uygulanan gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik ili i varlı ının da ılımı

Tablo 4: 21.günde gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik ili i varlı ının da ılımı

Tablo 5: 21. günde greft uygulanan gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik ili i varlı ının da ılımı.

Tablo 6: 28.günde gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik ili i varlı ının da ılımı

Tablo 7: 28. günde greft uygulanan gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik ili i varlı ının da ılımı

RESİMLER DİZİNİ

Resim 3.1: Deney hayvanlarının anestezisinde kullanılan anestezi maddeleri

Resim 3.2: Amilodipin Besilat (Norvask®; Pfizer, Guarulhos, SP, Brazil)

Resim 3.3: Kalsiyum karbonat esaslı sentetik greft materyali

Resim 3.4: (A) Deneklerde cerrahi müdahale için hazırlanmış alan, (B) Tibianın medial yüzeyinin açılması

Resim 3.5: (A) Serum irrigasyonu altında kemik defekti açılması, (B) Kalsiyum karbonat esaslı sentetik greft materyalinin kaviteye yerleştirilmesi, (C) Bölgenin suture edilmiş postoperatif görüntüsü

Resim 4.1: Defekt bölgesindeki yoğun fibrozis

Resim 4.2: Defekt bölgesini büyük ölçüde kapatan köprü biçiminde yeni kemik yapımı

Resim 4.3: Defekt bölgesinde başlayan kemik yapımı

Resim 4.4: 2. Hafta Kontrol+Graft Grubu: yoğun yeni kemik yapım alanları ve greft materyali arasında belirgin iltihapsal hücre infiltrasyonu

Resim 4.5: 21. gündeki histopatolojik görünümü greft materyalinin rezorpsiyonu ile etrafında başlayan osteojenik odak, azalmış olan enflamasyon, fibröz doku gelişimi

Resim 4.6: 28. gündeki histopatolojik görünümü azalan fibröz doku osteogenezis oluşması ve konjesyon

Resim 4.7: Fibröz doku içerisinde defekt bölgesinde oluşan yeni kemik trabekülleri

Resim 4.8: Defekt bölgesindeki kondral kemikleme ve çevrede fibröz kallus alanı

Resim 4.9: Defekt bölgesinde gelişen kemik yapımı ve fibröz kallus ve konjesyon

Resim 4.10: 14. gündeki histopatolojik görünümü greft materyali, greft materyali etrafında enflamatuar değişiklikler ve kısmi osteogenezis izlenmektedir

Resim 4.11: 21. gündeki histopatolojik görünümü greft materyalinin rezorpsiyonu ile azalan enflamasyon ve fibröz doku gelişimi

Resim 4.12: 28. gündeki histopatolojik görünümü greft materyalinin rezorpsiyonu ve osteogenezisin histopatolojik görünümü

Resim 4.13: Defekt bölgesi komşulu medüller bölgede fibröz çeper ile sınırlı mikro abses odakları

Resim 4.14: Defekt alanında iltihapsal hücre infiltrasyonu

Resim 4.15: Defekt bölgesinde fibrin demetleri içeren gevrek yapıda bağ dokusu ve bu alanda oluşan yeni kemik yapımı

Resim 4.16: Defekt bölgesinde, fibröz doku ve yeni kemik trabekülleri

Resim 4.17: Defekt alanında endokondral kemikleme

Resim 4.18: Greft materyali etrafında kemik yapımı ve kemik ilişi oluşumu

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1: 14. günde gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik iliği varlığının dağılım grafiği

Grafik 4.2: 14. günde greft uygulanan gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik iliği varlığının dağılım grafiği

Grafik 4.3: 21. günde gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik iliği varlığının dağılım grafiği

Grafik 4.4: 21. günde greft uygulanan gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik iliği varlığının dağılım grafiği

Grafik 4.5: 28. günde gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik iliği varlığının dağılım grafiği

Grafik 4.6: 28. günde greft uygulanan gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik iliği varlığının dağılım grafiği

S İMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- PTH** : Paratiroid hormon
TGF : Dönü türücü büyüme faktörü
PGE : Prostoglandin
IL : İnterlökin
FGF : Fibroblast büyüme faktörü
PDGF : Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
BMP : Kemik morfojenetik proteinleri
NGF : Sinir büyüme faktörü
EGF : Epidermal büyüme faktörü
CDGF : Kondroblast kaynaklı büyüme faktörü
MDGF : Makrofaj kaynaklı büyüme faktörü
M : Molar
ECGF : Endotelial hücre büyüme faktörü
IGF : İnsüline benzer büyüme faktörü
JCD : Jakob-Creutzfeldt hastalığı
HA : Hidroksilapatit
CaCO₃ : Kalsiyum karbonat
AML : Amilodipin grubu
BB : Beta bloker (β -2 reseptör antagonisti) grubu
K : Kontrol grubu
GD : Granüler doku
YKO : Yeni kemik oluşumu
YCR : Yabancı cisim reaksiyonu
g : Gram
kg : Kilogram

Özet

KEMİK DEFİKTLERİNİN İYİLEŞMESİNDE SİNTEZİK KEMİK GREFTLERİNİN KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ VE β -2 RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİNİN ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

Çalışmamızın amacı, maksilla ve mandibulada oral cerrahi işlemler sonrası kemik defekti olan hastalarda kalsiyum kanal blokeri ve β -2 reseptör antagonistleri grubu ilaçların kullanımının kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır.

Araştırmamız 3 aylık 63 adet erkek Wistar Albino cinsi rat üzerinde yapıldı. Deney hayvanlarının anestezisi, 0.1 ml Xylozin Hydrochlorid (RompunR, Bayer, Türkiye) ve 0.2 ml Ketamin' in (Ketalar R, Eczacıbaşı, Türkiye) intramusküler enjeksiyonu ile sağlandı. Ratların sağ arka bacaklarının iç yüzü traşlandıktan sonra antiseptik solüsyon (Batticon Solüsyon, Adeka, İstanbul) ile silindi. Tibiaları insizyon yapılarak açığa çıkartıldı ve kemikte 8 mm uzunluğunda defekt oluşturuldu. Çalışmaya dâhil edilen 63 rat üç gruba ayrıldı. Birinci gruptaki (Kontrol grubu) ratların sol tibialarındaki defekt boş bırakılarak sağ tibialardaki defektlere koral esaslı greft materyali uygulandı. İkinci gruptaki (amilodipin uygulanan grup) ratların sol tibiaları boş bırakılarak sağ tibialardaki defektlere koral esaslı greft materyali amilodipin eliinde uygulandı. Üçüncü gruptaki (propranol uygulanan grup) ratların sol tibiaları boş bırakılarak sağ tibialardaki defektlere koral esaslı greft materyali (propranol) eliinde uygulandı. Tüm gruplardaki denekler kemik defekti yapıldıktan ve greft uygulandıktan sonra 14., 21. ve 28. günde kurban edildi. Kurban edilen tüm denekler, kemik iyileşmesinin değerlendirilmesi üzere histopatolojik olarak incelendi. Veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

Yapılan histopatolojik değerlendirmede, yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, fibröz doku oluşumu, yeni kemik oluşumu ve kemik iliği oluşumu kriterlerine bakıldı. Tüm haftaların histopatolojik değerlendirmesinde amilodipin uygulanan gruplarda endokondral kemikleme daha baskın izlendi. Özellikle 28. günde greft+amilodipin uygulanan grupta, oluşan bu kemikleme daha belirgindi.

Sonuç olarak, bo bırakılan ve kemik grefti ile desteklenen defektlerde amilodipin uygulaması kemik rejenerasyonunu ve osseointegrasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırmı tır.

Anahtar kelimeler: Kemik Defekti, α_2 Reseptör Antagonistleri, Kalsiyum Kanal Blokeri, Sentetik Greft Materyalleri

Abstract

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF USE OF SYNTHETIC BONE GRAFT WITH CALCIUM CHANNEL BLOCKERS AND α_2 RECEPTOR ANTAGONISTS ON HEALING OF BONE DEFECTS

The purpose of this study, to examine the effects of using of calcium channel blockers and α_2 receptor antagonists group drugs on the bone healing in patients with consisting of the maxilla and mandible bone defect after oral surgical procedures.

The investigation was conducted on 63 male Wistar albino rats which three-month. Anesthesia of the rats provided with intramuscular Xylozin Hydrochlorid (RompunR, Bayer, Türkiye) and Ketamin (KetalarR, Eczacıba 1, Türkiye). The right legs of the rats were shaved and cleaned with antiseptic solution(Batticon Solüsyon, Adeka, stanbul). The tibias of the rats surgically exposed and defects were prepared about 8 mm in bone. 63 rats included into study were divided into 3 groups. Left tibial defects of rats in first group (control group) left empty and right tibial defects were performed the graft material based choral. Left tibial defects of rats in second group (amlodipine group) left empty and right tibial defects were performed the graft material based choral with amlodipine. Left tibial defects of rats in third group (propranol group) left empty and right tibial defects were performed the graft material based choral with propranol. Rats in all groups were sacrificed after has been made bone defects and performed graft in the 14th, 21st and 28th day. All rats were sacrificed, for the evaluation of bone healing was examined histopathologically. The data were analyzed statistically.

In the histopathological evaluation criteria that foreign body reaction, inflammation, congestion, fibrous tissue formation, new bone formation and of bone marrow formation were examined. The histopathological evaluation of all weeks of the groups treated with amlodipine were more dominant in endochondral ossification. Especially 28th day, in the graft + amlodipine treatment group this ossification was more prominent.

As a result, using amlodipine in defects which did not filled and supported with bone graft has increased significantly bone regeneration and osseointegration.

Keywords: Bone Defect, α -2 Receptor Antagonists, Calcium Channel Blocker, Synthetic Graft Materials

1. G R VE AMAÇ

Kemik iyilemesi, ağız, diş ve çene cerrahisi dalını yakından ilgilendirmesi nedeniyle, literatürde yer alan en fazla çalışma yapılmış konulardan biridir. Kemik iyilemesinde temel amaç, kendiliğinden ve hızlı bir şekilde iyileşmeyi sağlamaktır. Uygun büyüklükte kemik defektlerinde bunu sağlamak mümkün olsa da; farklı vücut bölgelerinde, belli büyüklükte üzerindeki kemik defektleri kendiliğinden iyileşmemekte ve cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulmaktadır (1-3).

Kemik dokusu bir çok çevresel etken nedeniyle yapısal bütünlüğünü ya da amin çeyretilerinde kaybedebilir. Kemik dokusunda iyileşmenin, çok sayıda biyokimyasal, biyomekanik, hücresel, hormonal, patolojik faktörler ve sistemik hastalıklar tarafından etkilendiği bildirilmiştir (4).

Kalp-damar ve kan hastalıklarından olan hipertansiyon çok sık karşılaşılan sistemik bir hastalıktır. Erikinlerin (18 yaşından büyüklerin) en yaygın uzun süreli hastalığı olan hipertansiyonun yaygın olmakla birlikte kalıcı sakatlıklara ve ölümlere yol açması, bu hastalığın önemini artırmaktadır. Hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlardan bir kısmının etki mekanizması Ca metabolizması üzerinden olmaktadır. Bu da kemik dokusunda meydana gelebilecek bir defektin iyileşmesini doğrudan etkileyebilmektedir. Amilodipin, tansiyonu regüle etmek için kandaki kalsiyumun sert ve yumuşak dokulara geçmesini engeller (5-9). Böylece kalp kası daha az kasılmı olur ve damarlarda dilatasyon sağlanır. Ancak bu mekanizma kemik dokusundaki defektlerin iyileşmesini negatif yönde etkileyebilmektedir (5-7). Amilodipin kullanımıyla düz kaslara Ca geçişinin bloke edilmesinden dolayı alveolar kemiğin iyileşmesinde herhangi bir gecikme belirtilmemesine rağmen teorik olarak kemik metabolizmasını lokal olarak etkileyebileceği düşünülmektedir (5). Üçüncü kuşak kalsiyum kanal blokleri olan amilodipinin de kemik iyileşmesini negatif yönde etkileyebileceği kanısındayız.

skelet sisteminin diğer bölgelerinde olduğu gibi, oral ve maksillofasiyal bölgenin de travmatik, dejeneratif, enfeksiyöz, kistik ve neoplastik lezyonlarının olduğu gibi ve konjenital kemik deformitelerinin rekonstrüksiyonunda kemik greftlerine gereksinim duyulmaktadır (10). Deformitelerin

rekonstrüksiyonunda; öncelikle osteoindüktif, osteokondüktif potansiyele ve osteojenik hücelere sahip olan otojen kemik greftleri tercih edilmektedir. Ancak bu greftlerin ikinci bir cerrahi i leme ihtiyaç göstermesi, donör bölgede morbidite olu turması ve istenilen miktarda elde edilememesi gibi bazı dezavantajları vardır. Otojen kemik greftlerinin bu dezavantajlarından dolayı allogreftler, ksenogreftler ve sentetik materyallerin kullanımı gündeme gelmi tir (10). Kemik greftlerine alternatif olarak geli tirilen alloplastik materyallerin kullanımı, son yıllarda oldukça artmış tır.

Mercan kaynaklı kalsiyum karbonatlar da alloplastik materyaller içerisinde yer almaktadır. Mercanların, kalsiyum karbonat yapısında olan dış tabakası “aragonit” adı verilen kireçli bir madde salgılar. Karbonat, kemi in yapısında kalsiyum ve fosfordan sonra üçüncü sırada yer alır. Bu tür greft maddeleri mükemmel bir doku uyumuna sahiptir ve iyile me süreci içinde tümüyle rezorbe olurlar (11).

Çalı mamızın amacı, maksilla ve mandibulada oral cerrahi i lemler sonrası kemik defekti olu an hastalarda kalsiyum kanal blokeri ve α -2 reseptör antagonistleri grubu ilaçların kullanımının kemik iyile mesi üzerindeki olası pozitif etkilerini ara tırmak ve bundan sonraki çalı malara ı ık tutmaktır. Çalı mamızda daha önce bazı ara tırmacılar tarafından kullanılan cerrahi yöntem benimsenmi tir.

2. GENEL B LG LER

2.1. Kemik Dokusu

Kemik dokusu, kalsiyum, fosfat ve di er iyonları barındırıp, gerekti inde kana geçi ini sa layan, kemik ili i stromal hücrelerinin hematopoetik hücrelerle ili kisi ile de hematopoezde görev alan, ya ayan, dinamik, konnektif, ileri derecede özelle mi bir ba dokusudur (12). skelet olu turma ve iskelet kaslarına destek sa lama gibi mekanik görevi yanında bir çok metabolizma olayında rol oynar (13-16).

Kemik dokusu kendisini yapısal olarak yenileyebilen, eklini, hacmini ve içeri ini dı tan gelen mekanik uyarılar do rultusunda yönlendirebilen ve ya am süresince istemli fiziksel aktivitelere direnç ve destek sa layan bir yapıya sahiptir (14,17-20).

skelet; aksiyal iskelet (vertebra, pelvis, kafa ve sternum gibi di er yassı kemikler) ve apendiküler iskelet (tüm uzun kemikler) olarak iki kısımdan olu ur (14). Genel eri kin uzun kemik yapısı (humerus, femur, tibiadaki gibi) ortasında silindirik yapıda diyafiz ve her iki ucunda yuvarlak yapıda epifizlerden olu ur (14,21,22). Uç kısımların eklem kıkırda ı ile kaplı olması ve ço unun uç kısımlarının merkezden geni olması; eklem bölgesine gelen kuvvetlerin e it da ılmasını sa layıcı unsurlardır (23).

2.1.1. Kemi in mikroyapısal bile kenleri

- Hücreler,
- Matriksler (Organik matriks, norganik matriks),
- Çözünebilen sinyal faktörleri,
- Periost ve endost (24).

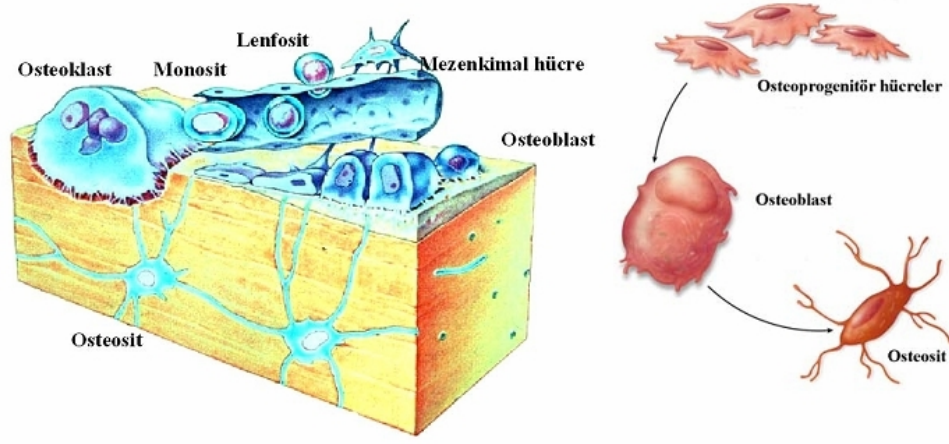
Bu bile enlerin olu turdu u makroyapılar ise;

- Kortikal kemik,
- Kansellöz kemik olarak adlandırılırlar (24,26).

2.1.1.1. Kemik Hücreleri

Kemik hücreleri; osteoklastlar, osteoblastlar, osteositler, kemik yüzeyini döeyen hücreler, kemik ili i hücreleri ve kemik büyüme ve gelişimini düzenleyen immün hücrelerden oluşur (20) (ekil 2.1).

Ayrıca osteoprogenitör hücreler adı verilen, periost ve endosta bulunan ve ancak aktive olduklarında ayırt edilebilen, osteoblastlara dönüşebilme özelli i olan mezenkimal hücreler de bulunmaktadır (27-30).



ekil 2.1: Kemik hücrelerinin ve farklılaşma yollarınınematik gösterimi. Osteoklastlar, kemik ili inde yer alan makrofaj öncülerinden köken alan monositlerin füzyonuyla oluşur. Osteoprogenitör hücreler ise kemikteki aktiviteye göre osteoblastlara, osteoblastlar da osteositlere farklılaşabilir (Kierszenbaum A.L. Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, Mosby Inc., St. Louis, Chapter 5, page 127, 2002).

2.1.1.1.1. Osteoprogenitör Hücreler

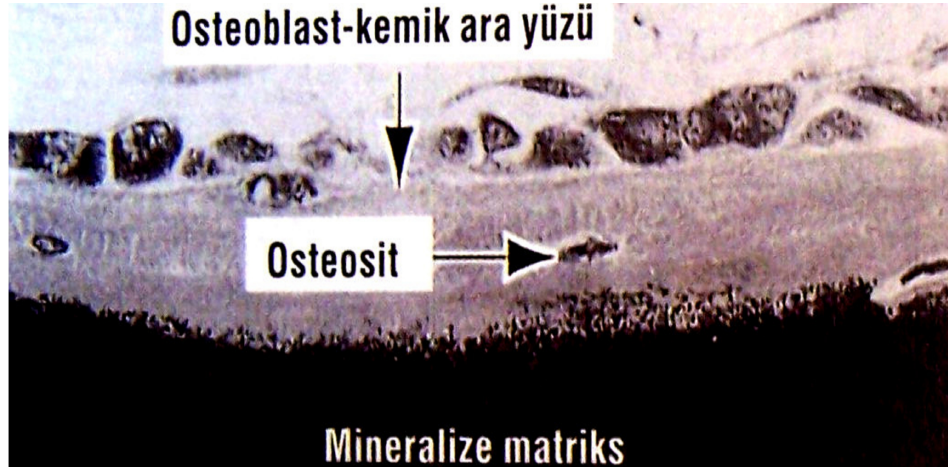
Periost ve endost tabakalarında bulunan bu hücreler embriyonal mezenkimden kaynak alıp stromal hücrelerin farklılaşması sonucu oluşurlar (31).

Büyüme sırasında aktif olan bu hücreler, erişkin hayatında kemik internal reorganizasyonu, kırık iyileşmesi veya farklı tipteki yaralanma durumunda da aktive olabilir, osteoblast veya osteoklast gibi diğer tip kemik hücrelerine dönüşebilirler (32,33).

Elektron mikroskobu ile yapılan çalı malar sonucunda iki tip osteoprogenitör hücre saptanmı tır. Bunlardan birincisi geli memi endoplazmik retikulum ve az geli mi golgi cisimci i ile tanınan preosteoblastlardır. Bu hücrelerden osteoblastlar geli ir. Di erleri ise belirgin mitokondri ve serbest ribozomları ile tanınan hücrelerdir (26,34). Bu hücreler osteoklastlara öncülük ederler (26,35).

2.1.1.1.2. Osteoblastlar

Bazofil boyanan 20-30 μ geni li inde, kübik ekilli hücrelerdir (31,36). Osteoblastların çok sayıda girintili çıkıntılı endoplazmik retikulumları, bol serbest ribozom ve poliribozomları oldu u görülür. Golgi bölgesi geli mi tir ve mitokondriler çok sayıdadır. Geni ovoid çekirdek dı merkezli olarak yerle mi tir. Hücre yüzeyinde az miktarda kısa mikrovilluslar vardır (15,25) (ekil 2.2).



ekil 2.2: Osteoblastların periosteum altında çizgisel olarak dizilimi. (Kierszenbaum A.L. 2006)

Osteoblastlar, periostun iç yüzeyinden, kambium tabakasından ya da kom u osteoprogenitör hücrelerin mezenkimal dokularından farklılı ırlar (27,30,37,39). Aktif hale geldiklerinde protein sentezi yapan hücrelerdir (29, 32).

Kollagen, kollagen yapıda olmayan proteinler, birçok sitokin, alkali fosfataz, prostaglandinler, nötral proteazlar; osteoblastlar tarafından salgılanan

matriks bile enleridir (21,33). Osteoklastlarla beraber kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesinde de rol alırlar. Paratiroid hormonu (PTH), prostoglandinler, D vitamini metabolizması yan ürünleri, adrenal ve gonadal steroidler, sitokinler ve lenfokinler gibi moleküllere özel reseptörler içerirler. Kemik olu turma i lemi tamamlandıktan sonra bazı osteoblastlar osteositlere dönü ür, bir kısmı ise periost ve endosta varlıklarını sürdürürler (14).

Osteoblastlar, osteoklastların kemik ili inde olu umu ve PTH'ın osteoklastları uyarma a masında varlıkları art olan hücreler olup, yüzey hücreleri ve osteositlerin de dahil oldukları osteoblastik seri hücreleri mekanik yüklenme, hormonlar ve dü er faktörlerin uyarısını algılayarak kemik döngüsünü kontrol ederler (39).

2.1.1.1.3. Osteoklastlar

Hematopoetik mononükleer/fagositik seri hücrelerinden geli en prekürsör hücreler, kemik yüzeyinde füzyona u rayarak çok çekirdekli (2-5 çekirdek/hücre veya daha fazla) dev bir hücre (20-100µm) olan osteoklastı olu tururlar (39). Kemik yüzeylerinde yer alan rezorpsiyon kaviteleri ya da Howship lakünleri adı verilen bo luklarda bulunurlar (16, 20).

Osteoklastlar, osteoblastlarla birlikte kemi in mekanik etkenlere ba lı olarak ekillenmesini kontrol ederler (20,39).

Osteoblasta etki ederek osteoklast geli imini uyaran hormon ve faktörler; kalsitriol, PTH, transforming büyüme faktörü beta (TGF-), prostoglandin E-2 (PGE2), interlökin-1,11 ve 6' (IL-1,11 ve 6) dır. Baskılayanlar ise; IL-4, 13 ve interferon gama'dır (12).

Çok sayıdaki kalsitonin reseptörleri sonucunda, kalsitonin, preosteoklastlara ve osteoklastlara do rudan etki ile kemik yıkımını ve kalsiyumun aç ı a çıkı nı azaltır (12).

Osteoklastların kemik yüzeyine yakın olan kısımlarında hücre duvarı çok sayıda katlanma yaparak yüzeyi arttırır. Bu kısımlar mineralize yüzeye tutunarak rezorpsiyon bölgesini belirler. Bu özellikleriyle osteoklastlar, kemik matriksinin hem organik hem de inorganik kısımlarının çözünmesini sa larlar (16,20).

Osteoklastların kemik yıkımı bölgesini nasıl seçtikleri bilinmemekle beraber, kemik yüzey hücrelerinin, kontrakte olarak aç tıkları ve random olarak

osteoklastların, açık kemik yüzeyine yapı tıkları ve kemik yıkımını ba lattıkları kabul edilmektedir (16,20,39).

Osteoklastlar, kemik mineral yapısını çözerek kalsiyumun açığı çıkmasını sağlarlar. Osteoklastların etkileri bifosfonatların, kalsitonin ve östrojen hormonlarının etkileriyle azalır; paratiroid, tiroksin hormonları ve D vitamini ile artar (14,20,31,39).

Osteoklastların yaşam süreleri 3-4 hafta olup, östrojen ve TGF-osteoklast apoptozisini uyaran faktörlerdir (39).

2.1.1.1.4. Osteositler

Osteositler; kemik matriks içerisinde hapsedilmiş matür osteoblastlardır. Her bir osteositin çıkan sitoplazmik uzantı ile bir bağlantı olur; komşu osteositlerle, osteoblastlarla, kemik yüzeyini döşeyen hücrelerle, periosta ait hücrelerle ve damar yapıyla iletişim halindedirler (41-43).

Kemik matriksinin yapısal ve metabolik bütünlüğünün korunmasını sağlarlar (20,40).

Mekanik zorlama kuvvetlerindeki değişikliklere yanıt verecek ve bu algılanan bilgileri sıvı akımını düzenleyerek yüzeydeki osteoblastik hücrelere kanalcıklar ve boşluk bağlantıları aracılığıyla iletebilecek şekilde konumlanırlar. Boşluk bağlantıları iki komşu hücre sitoplazması arasındaki iletişim kalsiyum gibi küçük iyon taşınmasıyla kurarlar (41, 42).

Bu hücreler, olgun kemikte en fazla bulunan hücre tipidir. Yaşlanmayla, östrojen hormonunun azalmasıyla ve glukokortikoid yapıda hormonların artmasıyla osteositlerin sayısı azalır (16, 20).

2.1.1.1.5. Kemik yüzeyini döşeyen hücreler

Kemik yüzeyinde düzlemsel ve uzamı halde bulunan ve kemik yapımına katılmayan osteoblastlar, kemik yüzeyini döşeyen hücreler olarak adlandırılırlar (44-46).

Erişkin iskeletin büyük bir kısmını örterler (26,46). Kemik ve ekstrasellüler sıvı kompartmanı arasında bariyer oluşturdukları ve kemikte yeni kemik oluşumunun veya rezorpsiyonunun hangi bölgede gerçekleşeceğini düzenledikleri tahmin edilir (25,47).

Bu hücreler komu hücrelerle ve osteositlerle iletişim halindedirler. Yaş ilerledikçe bu i si hücrelerin yoğunlukları azalmaktadır. Kemik yüzeyindeki bu aktif olmayan hücreler her zaman aktif osteoblastlara dönüşme kapasitesine sahiptirler. Bu hücre engeli, kemik içine çevre sıvılardan kalsiyum ve fosfat giri ve çıkı mını düzenleyerek mineral dengenin sa lanmasında rol oynar ve uygun mikro ortamı koruyarak kemik kristallerinin büyümesini kontrol eder (44-46).

2.1.1.2. Matrisler

Kemik; organik ve inorganik elemanlardan oluşur. A ırlı mının yaklaşık % 20'si sudur. Kuru kemik a ırlı mının %60-70'i inorganik kalsiyum fosfat, %30-35'i ise organik fibröz protein ve kollajenden oluşur (43).

çeri inde kalsiyum ve fosfat daha fazla olmakla beraber bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum bulunur (25,43).

Hidroksiapatit ile kollajen lifleri arasındaki ili ki, kemi in özelli i olan sertli inden ve dayanıklılı ından sorumludur. Ço unlu u kollajenden oluş an matrisin organik kısımlarının ortadan kaldırılması halinde kemi in orijinal ekli bozulmaz, ancak kolayca kırılabilir hale gelir (26).

2.1.1.2.1. Organik Matris

Kemi in kuru a ırlı mının yaklaşık %35'i organik matristir. Tip I kollajen ana bile endir (%90) ve kalanı da non kollajen (%10) bile enlerdir. BMP'ler, kollajen olmayan bile ene iyi bir örnektir (21,26).

2.1.1.2.2. norganik Matris

Kemi in mineralize kısmıdır. Kemi in kuru a ırlı mının yaklaşık %60-%70'ini oluşturur. norganik maddelerin içeri inde özellikle kalsiyum ve fosfat oranı yüksektir. Ayrıca bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum da bulunur (22, 26).

Mineral kristaller hidroksiapatiti meydana getirir (43).

Elektron mikrograflarda kemik hidroksiapatit kristalleri yaklaşık 40x25x3 nm. boyutlarında plakalar halinde görülür (26,44).

2.1.1.3. Çözünebilen Faktörler

Dönü türücü büyüme faktörü (Transforming growth factor-TGF) iltihap ve doku tamirinden sorumlu olup, TGF kondrosit ile osteoblastlarda sentezlenir ve ekondral kemikleme sırasında hücre dışı matrikste birikir. Onarım zincirinde rol almak üzere trombositlerden de salınır. Makrofajlardan salınan en güçlü kemotaktik ajandır. Hücrenin integrin reseptörlerini uyarmak yoluyla hücre dışı matriks bileşenlerinden olan kollajen, fibronektin ve proteoglikanların oluşumunu artırır. Bağ dokusunda hasara yol açan proteolitik enzimleri baskılar ve granülasyon dokusu oluşumuna yol açar (48).

Fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast growth factor-FGF), monositler, makrofajlar, osteoblastlar ve kondrositler tarafından sentezlenir ve birçok mezodermal ve nöroektodermal hücreyi etkiler. Bazik formu olan FGF-2'nin sistemik olarak verildiğinde kırık iyileşmesini hızlandırdığını, lokal uygulamasının da kemik rejenerasyonunu stimüle ettiğini bildirmişlerdir (49).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (Platelet derived growth factor-PDGF), trombositler, monositler, makrofajlar ve endotelial hücreler tarafından sentezlenerek mezodermal hücrelerin DNA sentezini ve hücre replikasyonunu stimüle eder. Bunun yanında özellikle fibroblastlar, monositler ve düz kas hücreleri için kemotaktik etkileri de vardır. Fibroblast çoğalmasına, mezenkimal hücre mitozuna, monosit ve makrofajların kırık bölgesine göçüne neden olduğu, ayrıca PDGF uygulamasıyla kallus yoğunluğunun ve hacminin arttığını da bildirilmiştir (50).

Kemik morfogenetik proteinleri (Bone morphogenetic protein-BMP), geniş bir büyüme faktörü ailesi olan ve kültür ortamında fibroblastları dönü türme yeteneklerinden dolayı Transforming Growth Factor (dönü türücü büyüme faktörü) olarak adlandırılan gruba ait alt üyelerdir (51). Hücrelerin gelişimini ve embriyodaki doku ve organların organizasyonlarını düzenler ve kemik sayısı ve boyutunu, uzuv gelişimini de belirterek vücut oluşumunu etkilerler(52).

Interlökinler (IL), makrofaj ve monosit kökenlidir. IL-1 fibroblast çoğalması, kollajenaz ve PGE2 üretimi ile ilgilidir. Ayrıca osteoklastlar üzerine etkileriyle kemik geri emilimini de etkiler (48).

Vücutta pek çok dokuda sentezlenen sinir büyüme faktörü (Nerve growth factor-NGF) periferik sensoryal ve postgangliyonik sempatik sinirlerin gelişimi

için son derece önemlidir. Ayrıca lokal uygulanan kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (48).

- Epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor-EGF), kemik yüzeyinden ayrılan hücrelerin remineralizasyonunu hızlandırır (55).
- Kondroblast kaynaklı büyüme faktörü (Chondroblast derived growth-CDGF) iki tiptir. Tip-II kollajen ve hyalüronik asit için düzenleyicidir (53).
- Makrofaj kaynaklı büyüme faktörü (Macrophage derived growth factor-MDGF), osteoblast ve kondrositler için, endotelial hücre büyüme faktörü (Endothelial cell growth factor-ECGF) de yeni damar oluşumu için mitojeniktir (53).

insüline benzer büyüme faktörü (Insulin like growth factor-IGF)-I somatomedinin, insanda sistemik olarak kullanımının kemik oluşumunu hızlandırdığı gösterilmiştir (50,54).

IGF-II, kemik matriksinde en yoğun konsantrasyonda bulunan büyüme faktörü olup insanlarda kırık iyileşmesinin granülasyon evresinde endotelial ve mezankimal hücrelerde görülmektedir (44).

2.1.1.4.Periost ve endost

Kemiklerin iç ve dış yüzeyleri periost ve endost denilen bağ dokusu tabakaları ile kaplıdır (36).

Periost, eklem yüzeyleri dışında kemikleri saran sıkı bağ dokusu membranıdır. Dışta fibröz, içte osteojenik tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşur. Fibröz tabaka kollajen lifler ve fibroblastlardan oluşur. Periostun iç tabakasındaki mitoz çoğalma yapabilen ve osteoblastlara dönüşebilen osteogen hücreler kemik yapımına katılırlar. Retiküler bağ dokudan oluşan endost hem osteojenik hem hemopoietik özellik gösterir. Gelişim sona erdikten sonra da osteojenik etkinliğini sürdürür. Kemik iliği boğuklarını, kompakt kemiğin kanal sistemi iç yüzünü örten ince bir membrandır. Havers kanallarını örten endosteal osteojenik hücreler kemik şekillenmesi sürecinde yıkılan havers sistemleri yerine yeni kemik lamellerinin yapımını sürdürürler (16,55).

Periost ve endostun temel görevleri kemik dokusunun beslenebilmesi, büyüebilmesi ve onarımı için gerekli yeni osteoblastları aralıksız olarak sağlamaklamaktır (13,56).

2.2. Kemik Tipleri

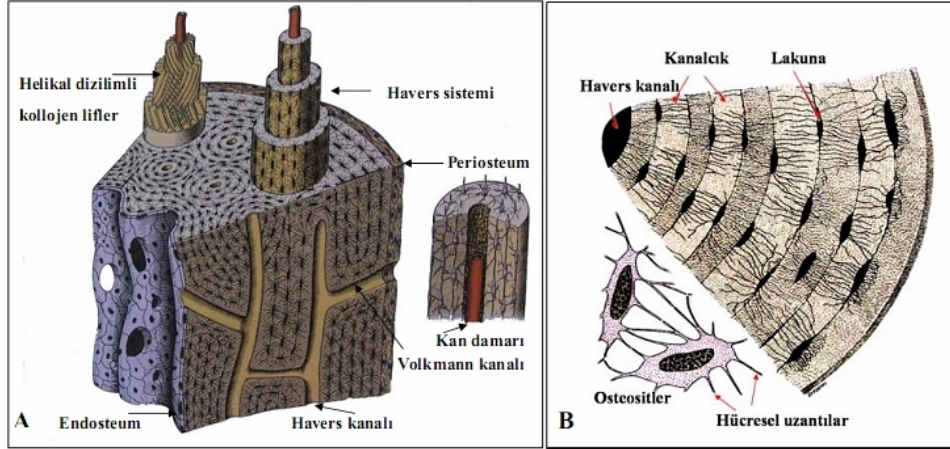
Kemik dokusunu oluşturan makroyapılar; nonlameller (woven) kemik, kompakt (kortikal) kemik ve spongioz (kansellöz) kemik olarak gruplandırılır.

2.2.1. Nonlameller (Retiküler) Kemik

Embriyonik dönemde ve kırık iyileşme sürecinde (kallus oluşumu) ve hiperparatiroidizm ve Paget hastalığı gibi patolojik süreçlerde bu tip kemikle karşılaşılır. Tesadüfi dizili kollajen lifler ve osteoblastlar ile düzensiz vasküler boşluklardan oluşur. Kafadaki yassı kemik eklemleri, diş alveolleri ve tendonların kemiğe tutunduğu yerler gibi birkaç yerde ikinci sekonder kemiği bırakır (43,57).

2.2.2 Kompakt Kemik

Homojen, sıkı ve kompakt bir yapıdır. Kompakt kemik, kortikal veya lameller kemik olarak da adlandırılır. Nonlameller kemikten yeniden yapılanma sonucu oluşur. Yassı kemiklerin iç ve dış tabakalarını, uzun kemiklerin dış yüzünü oluşturur. Kortikal kemiğin ana yapısı "Havers sistemi" olarak da adlandırılan osteondur. Osteon, uzunlamasına dizili vasküler kanalları (Havers kanalları) saran silindirik şekilli vasküler kemikten oluşur. Horizontal dizimli kanallar (Volkman kanalları) komşu osteonları birleştirir. Volkman kanalları sayesinde, Havers kanalları kemiğin içi ve periosteumla bağlantı kurar. Bu kanallara besleyici kanallar denir. Erişkin insan iskeletinin yaklaşık olarak % 80'i kompakt kemikten oluşur (58,59). Sert bir matrikse sahip olan kemik dokusunda difüzyon olanaklı olmadığından kanal ve kanaliküllerle kemiğin dışından içine kadar iletişim kurulur ve bu şekilde metabolizma için gerekli maddeler damar ve kanaliküllerle hücrelere kadar ulaşır. Kortikal kemiğin mekanik gücü osteonların sıkı dizilimine bağlıdır (41,46,61) (ekil 2.3).



ekil 2.3: Kortikal kemi in morfolojik yapısı (A) Havers ve Volkmann kanallarının kemik yapı içerisindeki yerle imleri. Sa da içerisinde kapiller arter geçen bir havers sistemi ve etrafındaki lameller yapı görülmekte. (B) Birden fazla paralel ve farklı yönlerde dizilimli kollajen liflerinden olu mu lameller yapılar izlenmekte (Junqueira L. C. ve Carneiro J. Basic Histology, 10th ed., McGraw-Hill, New York, Chapter eight, page: 144-146, 203).

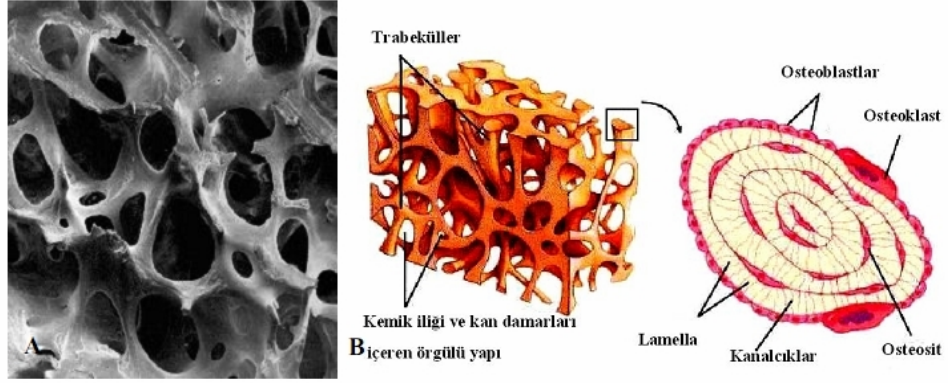
Yassı kemiklerin hem iç hem de dı yüzeylerini, uzun kemiklerin ise sadece dı yüzeylerini kaplar (16,20,61,62).

2.2.3 Spongioz (Süngerimsi) Kemik

Kemik trabeküllerinin birbiriyle anastomozla arak olu turdu u süngerimsi bir yapıdır. Kansellöz kemik (trabeküler kemik) kortikal kemik yüzleri arasında, balpete i görünümlü, bo luklarında hematopoetik elemanlar içeren, 1 mm kalınlı nda trabeküllerden olu ur. Spongioz kemi in trabekülleri arasında birbirleriyle ba lantılı irili ufaklı bo luklar bulunur ki, bunların içi de kemik ili i ile doludur (ekil 2.4). Spongioz kemik mekanik etkilere kar ı zayıftır ve kolaylıkla kırılır. Vücut kemiklerinin hacimsel olarak % 20'sinin te kil eder (58,61).

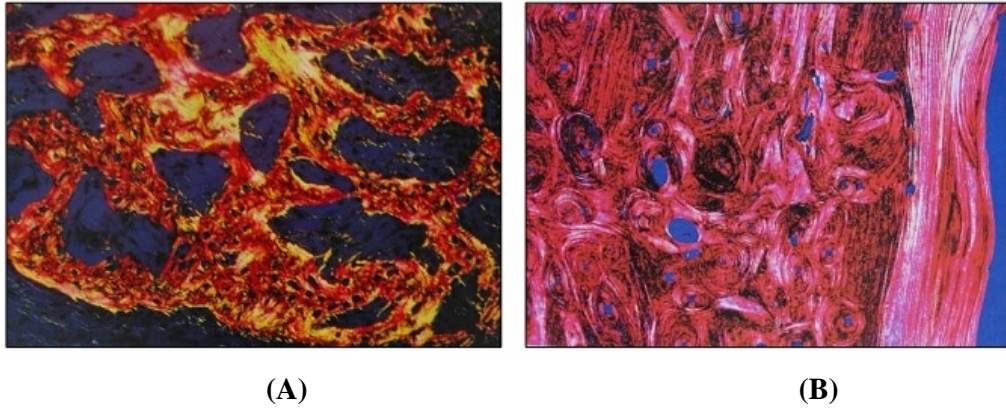
Kortikal kemi e göre daha gev ek yapıda olmasına ra men, özellikle femur ba nda ve vertebralarda trabeküllerin kortekse dik yerleimli dizilimi sayesinde dı yüklenmeye yapısal kar ı koyma gücü olu ur (ekil 2.5).

Kansellöz kemik iç endostal yüzeyde sürekli yeniden yapılanma olur (15,60,63).



ekil 2.4: Kansellöz kemiğin morfolojik yapısı (A) Kansellöz kemiğin genel trabeküler yapısının görünümü. (B) Kansellöz kemiğin trabeküler yapısının ve kemik iliği ile kan damarı içeren örgülü yapınınematik görünümü.

Trabeküller kortekse dik yerleştiğinde yüklenmeye yapısal katkı koyma gücü sağlar (43).



ekil 2.5: Kansellöz ve kortikal kemiğin kollajen yapıları (A) Tipik, gelişmiş kollajen lif dağılımını sergileyen kansellöz kemik kesiti. (B) Kortikal kemikte kollajen liflerinin düzenli paralel ve Havers sistemini oluşturan yapısını gösteren kemik kesiti (Junqueira L. C. ve Carneiro J. Basic Histology, 10th ed., McGraw-Hill, New York, Chapter eight, page: 145-6, 2003).

2.3. Kemik iyilemesi

Kemik iyilemesi, orijinal kemik yapı ve fonksiyonunu geri kazandırabilmek için kompleks rejeneratif süreçler barındıran fizyolojik olaylar dizisidir. Kemik yapılıması iki ayrı mekanizmayla gerçekleşir: Endokondral ve membranöz kemik yapımları (36).

Endokondral kemikleme uzun kemiklerin epifizyal yüzeyi ve mandibulanın kondil başında meydana gelir ve kemik uzamasında rol oynar (64, 75).

Endokondral kemikleme sırasında mezenkimal doku, kemiğin hyalin kıkırdak modelini oluşturur ve bu kıkırdak model rezorbe olarak yerini yeni kemiğe bırakır. Bu olay doğum öncesi başlar ve büyüme tamamlanıncaya kadar devam eder (16,25,65,66).

Membranöz kemik formasyonu ya da primer kemik iyilemesi, mezenkimal hücrelerin osteoidi üreten osteoblastlara diferansiyasyonu ile gerçekleşir. Bu osteoid daha sonra kemik formunu oluşturmak üzere mineralize olur (64,65).

Mandibula (koronoid prosenin bir bölümü ve midsemfiz bölgesi dışında), kranyum kubbesi (supraperiostal sırttan oksipital perotubetantia'ya kadar), parietal kemikler, oksipital ve temporal kemiklerin squamaz kısımları, squama frontalis, sfenoidin büyük kanadının bir kısmı, ilium, skapula ve klavikulanın intramembranöz kemikleme geçirir. 7. haftaya kadar klavikula intrauterin hayatta mineralize olan ilk kemiktir ve hemen bunun ardından mandibula mineralize olur (25,54,65).

Kemiklerde meydana gelen kırıklar 2 yolla iyileşir:

- 1- Primer kırık iyilemesinde, kırık bölgesinde herhangi bir dış kallus yapısı oluşmaz ve eksiklik intramembranöz kemikleme dolar.
- 2- Sekonder kırık iyilemesinde, organizma kırık bölgesini dışarıdan saran bir kallus oluşumu ile hareketsizliği sağlar ve kırık bölgesini endokondral kemikleme ile tamir eder (13,67).

Sekonder kırık iyilemesi 4 evreden oluşur:

- 1- İnflamasyon fazı
- 2- Granülasyon dokusu fazı
- 3- Kallus fazı
- 4- Remodelasyon fazı

2.3.1. İnflamasyon Fazı

Bir kemik kırığında travmanın şiddetine bağlı olarak periost ve endosta yırtıklar ve kırık kemik uçlarında yer de i mi meydana gelir. Kırık uçlarını kapalı çaprazlayan kan ve lenf damarlarının yaralanmasıyla bu uçlar arasındaki kemik ili inde ve etrafında kan ve lenf sıvısı toplanır. Vazodilatasyon ve plazma eksudasyonuna bağlı olarak, kırık bölgesinde ilk 24 saat içinde ödem oluşur. Polimorf çekirdekli lökositler, monosit ve lenfositleri içeren akut inflamasyon hücreleri, ödemli bölgeye doğru göç eder. Ortama interlekin-1 (IL-1), IL-6 gibi iltihapsal sitokinler ve TGF- β , PGDF gibi iyilemeyi ve hücre sel yanıtı düzenlediği düşünülen büyüme faktörlerinden oluşan sinyal molekülleri salgılanır (58,68).

Taşınan kan, sellüler debris ve doku fragmanları kırık sahasını bir hematoma içine sarar. Hematomun basıncı kırık uçlarının bir arada tutulmasına yardımcı eder. Oluşan hematoma, çevre yumuşak doku sahalarıyla sınırlanmış hipoksik asidik bir oluşumdur. Kanamanın durmasını ve pıhtılaşmayı sağlamak için trombosit ve trombotik faktörler yaralanma bölgesine salınır. Trombositler hızla hasarlı damarları tıkar ve hematoma içinde nekrotik pıhtı oluşturmak üzere fibrin depo edilir (58,68).

Pıhtı, önce akut inflamasyon hücreleri ile, bir kaç gün içinde de kronik enfeksiyon hücreleri ve makrofajlar ile dolar. Toplanan mezenkimal hücreleri pıhtıyı organize ettikten hemen sonra, içerde büyüyen kapillerler ile birlikte pıhtı 3 ya da 4 gün içinde reparatif fibrovasküler granülasyon dokusu ile yer değiştirir (58).

2.3.2. Granülasyon Dokusu Fazı

Lokal uyarılara cevap veren öncü hücreler yeni damar, fibroblast, hücrelerarası madde, destek hücreleri ve diğer hücreleri oluşturmak üzere farklılaşarak, oluşturmaları olan hemotomu organize etmeye başlarlar. Öncü hücrelerin organizasyonu ve ayrımlaşmasıyla oluşan yumuşak granülasyon dokusu kırık bölgesinde bir miktar stabilite temin eder. Bu evrede kırık bölgesi pH'ı asidiktir (30,47,58).

Tamir sürecinde rol oynayan hücrelerin mezenkimal kaynaklı olduğu ve bunların kollajen, kıkırdak ve kemik dokusunu yaptıkları bilinmektedir. Büyük bir kısmı granülasyon bölgesinden, periostun yeni kemik oluşturma yeteneğine sahip tabakasından ve endosttan salgılanır. Fibroblastlar kollajen, kondroblastlar kollajen ve glikoaminoglikanları, osteoblastlar ise osteoid maddeyi salgırlarlar. Kallus adı verilen ve yara bölgesini bir zarf gibi çevreleyip, bölgenin hareket etmemesini sağlayarak iyilemeye yardımcı olduğu düşünülen bu yapı; fibröz doku, kıkırdak ve olgunlaşmamış kemik dokusundan oluşur (58).

2.3.3. Kallus Fazı

Kallus fazında osteoid doku ve kıkırdak matriksin mineralizasyonu gerçekleşir. Osteoid doku mineralizasyonu osteoblastlar tarafından başlatılıp devam ettirilir. Kalsifiye doku içinde kalan osteoblastlar osteositlere dönüşerek dağınık trabeküler kemik yapıyı yaparlar. Osteoblastlar, tropokollajen salgılayarak kollajen liflerin dizilimini düzenlerler. Bunların üzerine kalsiyum iyonlarının çökelmeye başlamasıyla sert kallus oluşur (58).

Kıkırdak dokuda alkalın fosfataz salgılanarak kıkırdak matriks kalsifiye olmaya başlar. Kalsifiye doku içinde kalan kondrositler difüzyonla beslendiklerinden ölmeye başlarlar ve buldukları yerlerde lakünalar meydana gelir. Rezorbe olan kalsifiye kıkırdak matriks yerinde osteoblastlar tarafından osteoid doku ve fetal yeni kemik yapımı sürecine başlı olarak kıkırdak doku ile kemik dokusu yer değiştirir. Yaralanmadan sonra kallus mineralizasyonu için 4 - 16 hafta arasında zaman gerektirir (47,58,69).

2.3.4. Yeniden Yapılanma Fazı

Kemik iyileşmesinin en uzun süren fazı olup, mekanik olarak kuvvetli fakat mikroskopik olarak düzensiz kallus, normal kemiğin lamelleri içerisine yerleşir. Kemik ilinin bulunduğu bölgedeki kallus dokusu osteoklastlar tarafından rezorbe edilir ve kemik dokusu olan görünümünü kazanır (58,70,71).

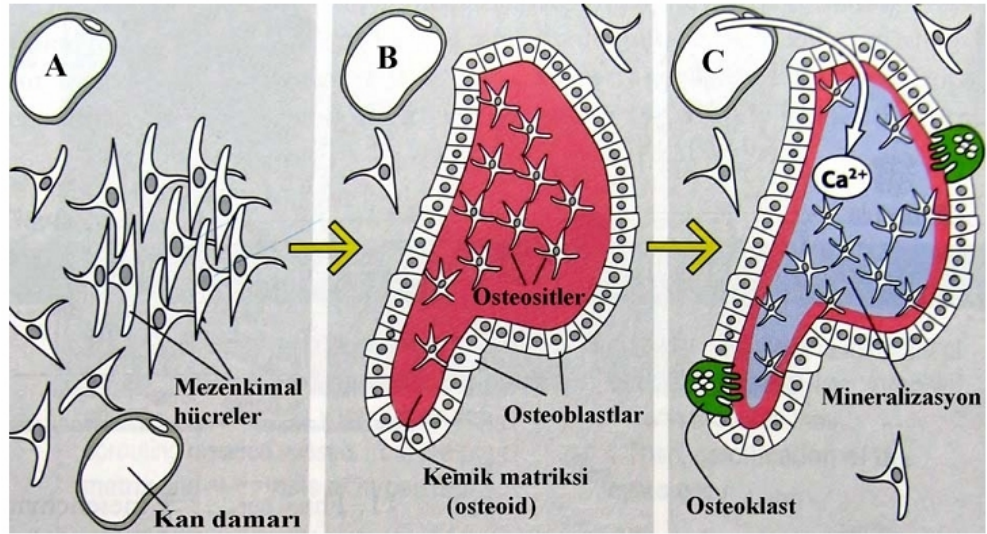
2.4. Kemik Büyümesi ve Gelişiminin Evreleri

Kemiklerin büyümesi genetik özelliklere bağlı olduğu kadar fiziksel etkenlerle de yakından ilgilidir. Kemiğin enine büyümesi ya da genişlemesi yüzeyindeki periost tabakasından oluşan osteoblastlar sayesinde gerçekleşir. Kemiklerin boylarının uzaması ise kıkırdak taslağın yeni kemik dokusuyla düzenli olarak yer değiştirdiği endokondral kemikleme sayesinde olur (14,21,74).

Kemikte gelişim ve büyüme embriyonik dönemde başlayıp, genç erişkin döneme kadar devam eder. İntramembranöz ve endokondral olmak üzere 2 tür kemikleme vardır. Bunlardan intramembranöz kemikleme bağı dokusu, endokondral kemikleme ise kıkırdak dokunun katılımıyla olmaktadır. Kemikleme 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.

Intramembranöz kemikleme, mezenşimal bağ dokusundan direkt olarak kemik ekillenmesidir (Şekil 2.6). Organizmada kafatası, sternum, pelvis gibi yassı kemiklerde, yüz kemiklerinde, mandibulanın processus coronoideus ve simfisis dışındaki bölgelerinde, kısa ve uzun kemiklerin kompakt kısımlarında görülür. Mezenşimal hücreleri önce hızlı bölünme gösterir ve osteoprogenitör hücreye farklılaşırlar, daha sonra da osteoblastlara dönüşerek kemik matriksini ekillendirirler. Bu dokuda bol kılcıl damar gözlenir. Bu damarlar osteoid dokuya kalsiyum ve fosfor iyonlarını taşıyanlar, osteoblastların salgıladığı alkalen fosfataz aracılığıyla kalsiyum fosfat moleküllerine dönüşerek kalsifikasyonu sağlarlar. Oluşan dokuya kemik trabekülleri denir. Trabeküller içinde kalan osteoblastlar aktivitesi azalmış osteositlere dönüşür. Ekillenen trabeküllerin yüzeyine osteoprogenitör hücrelerden farklılaşan osteoblastlar tek sıra halinde dizilirler ve kemik lamelleri yaparlar. Bu olayın ardından

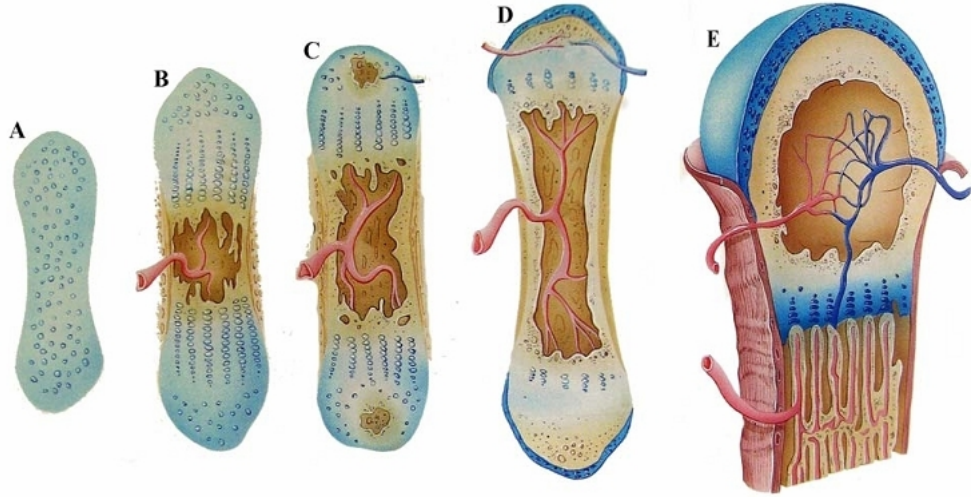
tekrarlanması sonucu birincil kemik trabeküllerinin yüzeylerinde ve kenarlarında lamelli ikincil kemik yapısında katmanlar meydana gelir ve trabeküller kalınlıkla ıp uzarlar. Bu sırada osteoklastlar kemikleri iç yüzlerinden rezorbe ederken, osteoblastlar da bir taraftan yeni kemik lamelleri eklerler. Böylece birincil kemik dokusu içeren trabeküller tamamen ortadan kalkar, geriye sadece ikincil kemik yapısındaki trabeküller kalır. Kom u trabeküller birbirleriyle kaynaarak spongiöz kemi i ekillendirirler. Bu kemiklerin iç ve dış yüzlerinde yine intramembranöz yolla bir miktar kompakt kemik eklenir ve kemikle me sona erer. Trabeküllerin aralarında kalan mezenim dokusundan da kemik ili i ekillenir (15,60, 63,73,74).



ekil 2.6: ntramembranöz kemikle me. (A) Mezenkimal ba dokusundan direkt olarak kemik ekillenmesidir. (B) Mezenim hücreleri hızlı bölünme gösterir ve osteoprogenitör hücreye farklılık, sonra da osteoblastlara dönüşerek kemik matriksini ekillendirirler. (C) Kılcal damarlardan osteoid dokuya kalsiyum ve fosfor iyonları taşıyıp, osteoblastların salgıladığı alkalen fosfataz aracılığıyla kalsiyum fosfat moleküllerine dönüşerek kalsifikasyonu sağlarlar. (Kierszenbaum A.L. Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, 1st ed. Mosby Inc., St. Louis, Chapter 5, page 131, 2002).

Enkondral kemikle me, uzun ve kısa kemiklerde görülür (ekil 2.7). Kemikle me hiyalin kıkırdaktan ufak bir modelle başlayıp, kemik dokusu oluşumuyla sonlanır. Modelin diyafiz kıkırdakını örten perikondriumun iç

katında bulunan mezenkim hücreleri osteoprogenitör hücrelere, onlar da osteoblastlara farklıdır. Osteoblastlar üst üste yerle en kemik lamellerini yapar. Böylece yeni kemiğin periosteumu ile kıkırdak dokusu arasında silindirik biçimde bir kemik manet ortaya çıkar. Kemik manet, kondrositlerin beslenmesine engel olur. Oluşan iskemi, kondrositlerde önce hipertrofiye, ardından diyafiz orta kısmından başlayarak tahrip olup, ölmelerine neden olur. Kıkırdak modelin ortasında birbirleriyle devamlı boş kaviteler olur (kemik iliği kavitesi). Periosteumdaki osteoklastlar kemik maneti yer yer delerek foramen nutrisyumlara açarlar. Periosteumdaki kan damarları bu deliklerden girerek, osteoprogenitör ve hematopoetik hücreleri taşırlar. Damarlarla gelen kalsiyum ve fosfor iyonları, alkalen fosfataz aracılığıyla birleştirilerek kıkırdak matriks çöker ve böylece diyafizde bir kemikleme merkezi ortaya çıkar. Diyafizde ekilen boşluklara kan damarları ile gelen mezenkim hücrelerinden farklı olan osteoblastlar, kalsifiye kıkırdak matriksi üzerine tek sıra dizilerek kemik dokusu yapmaya başlarlar. Böylece ortaları kalsifiye kıkırdak, yüzeyleri ise kemik dokusundan meydana gelen kemik trabekülleri ortaya çıkar. Kemik trabekülleri ile kan damarlarının aralarında kalan boşluklarda kemik iliği ekilenir. Bu arada kıkırdak modelin epifizleri ile diyafizi arasında kondrositler mitoz ile çoğalarak alt alta dizilen gruplar yaparlar. Böylece modelin boyu da devamlı olarak uzar. Kemik manet de kalınlıkla artıp, epifizlere doğru uzanır ve kondrositlerin bulunduğu bölgeyi dıştan sarar. Kemikleme merkezinde olduğu gibi önce kıkırdak matriks, ardından da ilk ekilenlerin devamı halinde kemik trabekülleri olur. Enkondral kemikleme epifizlere yaklaşıncaya, epifizlerin içlerinde ikincil kemikleme merkezleri belirir. Eski ve yeni kemikleme bölgeleri arasında sadece kıkırdak bir disk kalır ki buna epifiz plakı denir. Kemikleme sona erinceye kadar epifiz plaklarındaki kıkırdak hücreleri diyafiz yönüne doğru bölünüp çoğalarak devamlı kıkırdak dokusu yapar, bu kıkırdak da devamlı olarak yerini kemik dokusuna bırakır. Böylelikle kemikler belli bir yaşa kadar uzamaya devam eder. En sonunda epifiz plakları da kemikleir ve kemik büyüme sonlanır (15,60,63,73,74).



ekil 2.7: Enkondral kemikle me. (A) Hyalin kıkırdak model (B) Diyafiz kıkırdak ını örten perikondriyumun iç katındaki mezenkim hücreleri osteoprogenitör hücrelere, onlar da osteoblastlara farklılar. Osteoblastlar üst üste yerle en kemik lamellerini yapar. (C) Kemik man et, kondrositlerin beslenmesini bozarak, kondrositlerde hipertrofiye, ardından ölümlerine neden olur. (D) Kıkırdak modelin epifizleri ile diyafizi arasında kondrositler ço alarak alt alta dizilen gruplar yaparlar. (E) Eski ve yeni kemikle me bölgeleri arasında sadece epifiz pla ı kalır (Gartner L.P., James L.H. Color Atlas of Histology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Chapter 4, page 73, 2000).

2.4.1. ekillenme (Modeling)

Kemi in büyümesi ve ekillenmesi birbirlerini takip eden olgulardır. Büyüme kontrol eden yerel etkenler aynı zamanda bu yapılanmaya uygun bir kemik ekillenmesi de ba latırlar. ekillenme süreci genel olarak, rezorpsiyon ve yeni kemik olu umu mekanizmaları sayesinde kemik yüzeylerine daha fazla kemik dokusu eklenmesi ya da varolan kemik dokusunun azalması ekinde tanımlanabilir. Büyüme sırasında yeni kemik olu umu kemik yıkımından daha fazladır. ekillenme olayı kemiklerin büyümesini, eklini, direncini ve anatomik özelliklerini belirler. Bununla beraber ekillenme kortikal tabakanın kalınlı ını artırarak ve kemik ili inin bulundu u bo lu un çapını geni leterek uzun

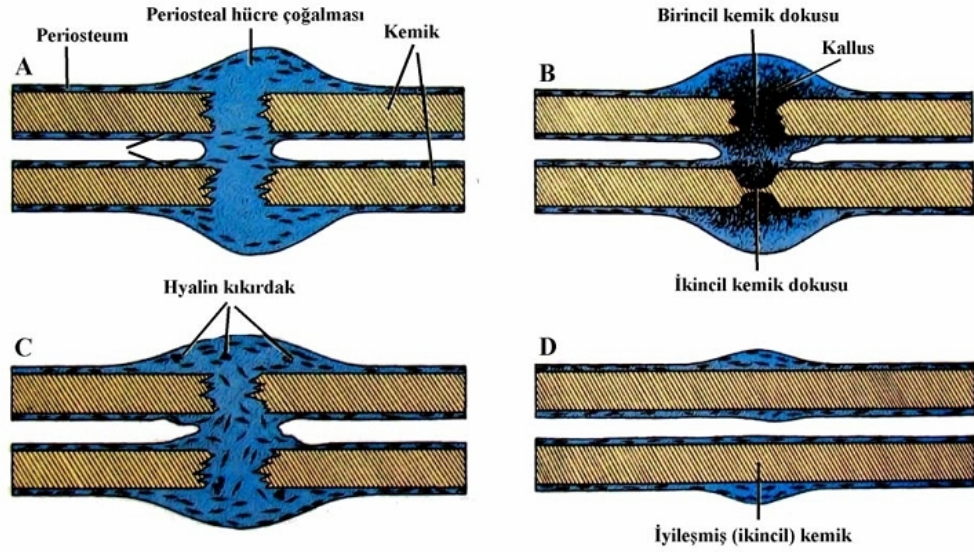
kemiklerin uç kısımlarını ekillendirir. Ayrıca kafatası konturlarının de i mesinden de sorumludur. Eri kinlik dönemi ile beraber etkinli ini yitirir (14,21,75,76).

2.4.2. Yeniden ekillenme (Remodeling)

Kemi in metabolik ve biyomekanik olarak çevre artlarında varlı nı sürdürebilecek yapıda olabilmesi kemi in yeniden ekillenmesi sayesinde olur. Metafizde olu an olgunla mamı kemik yapısal olarak olgun kemikten daha kalitesizdir, ayrıca ilerleyen ya la beraber olgun kemi in kalitesinde azalma görülür. Bu nedenlerden dolayı kalitesi dü en kemi in yerine yeniden ekillenmeyle yeni lameller kemik yapımı gerçekleştirir. İnsanlarda zamanla primer kemik dokusu rezorbe olarak yerini sekonder kemi e bırakır. Primer kansellöz yapıdan sekonder kansellöz yapıya geçi te yeniden ekillenmeye ba lı olarak a ırı miktarda kemik kaybı görülür. Bu sekonder kemik sürekli olarak yok edilir ve yeni ku ak kemikle yer de i tirir. Bu süreç insan hayatı boyunca devam eder. Eri kin bir bireye ait kortikal kemi in turnover (kendini yenileme) hızı 20 yıl iken, kansellöz kemi in 1- 4 yıldır. Kemi in bu ekillenme sürecinde sürekli yenilenmesi iskelet yapının dayanıklılı nı, kemik dokudaki hasarların onarımını, kan hücrelerinin üretilmesindeki devamlılı ı ve kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesini sa lamaktadır (14,21).

2.4.2.1. Yeniden ekillenme (Remodeling) Evreleri

Kemik iyile mesi en uzun faz olan ve yıllarca sürebilen yeniden yapılanma evresi ile sonlanır. Bu fazda kemik orijinal güç, ekillenme ve yapısını kazanır. Aksiyal yüklenme ile güçlü ama düzensiz sert kallusun, normal veya normale yakın güçteki daha düzenli lameller kemi e dönüşümü gerçekleştirir. Wolf kanuna göre kemi in i levsel durumundaki de i iklik, dokuda yapısal de i ikliklere yol açmaktadır. Bu kanun günümüzde de kemi in yeniden ekillenmesinde temel bir kural olarak kabul edilmektedir. Mekanik strese maruz kalan kemi in konveks yüzü pozitif, konkav yüzü ise negatif elektrikle yüklendi inden, osteoklastik aktivitenin egemen oldu u konveks yüzde geri emilim ve osteoblastik aktivitenin hakim oldu u konkav yüzde ise yeni kemik yapımı olmaktadır. Yani, “kırık ın konkav tarafında kemikle me, konveks tarafında geri emilim” olur (56,73,77) (ekillenme 2.8).



ekil 2.8: Kortikal kemiklerde kemik iyile me süreci (A) Periosteum ve endosteumdaki osteoprogenitör hücrelerin mitotik aktivitesinde artı . (B) Osteoprogenitör hücrelerin osteoblastlara dönü erek kemik man etini yapması. (C) Ortadaki osteoprogenitör hücrelerin, kondrojenik hücrelere ve kondroblastlara dönü erek kemik mantonun dı tabakasında kıkırdak dokuyu yapması. (D) Kırık uçlarının kansellöz kemik ile birle tikten sonra, “remodeling’in sa lanması”. (Junqueira L. C. ve Carneiro J. Basic Histology, 10th ed., McGraw-Hill, New York, Chapter eight, page: 144 , 2003).

Sa lıklı ve osteoporotik kemikte ‘remodeling’in safhaları 4 fazda tanımlanmı tır (83,21). Bunlar;

Aktivasyon fazı kemik yüzeyi üzerindeki bir lokusa bir osteoklast ekibinin çekilmesi olarak tanımlanır. Bu terim osteoklastların aktivitesi ile ilgili de ildir. Normalde aktivasyon her 10 saniyede bir tekrarlanır ve sıklı ı kemik dokusu üzerindeki yeni remodeling alanlarının sayısını belirler. Paratiroid hormon ve tiroid hormonları aktivasyon sıklı ını artırır. Gonadal steroidler ve kalsitonin aktivasyonu inhibe eden faktörlerdir (78, 79).

Rezorpsiyon fazında osteoklastlar kansellöz kemi in yüzeyi üzerinde 20 μm / gün hızı ile 4-12 gün içinde 40-60 μm derinli inde bir erozyon kavitesi açarlar. Daha sonra multinükleer hücreler yerini mononükleer hücrelere bırakır. Bu hücreler rezorpsiyon kavitesinin yüzeyini düzle tirirler. Sonraki 7-10 gün boyunca proteoglikanlar, glikoproteinler ve asit fosfatazdan zengin ancak kollajenden fakir bir madde depolanır (78,79).

Geri dönüşüm (reversal) faz olarak adlandırılan bu evre osteoklastik kemik rezorpsiyonunun bitmesi ile kemik formasyonu arasındaki zaman aralığını ifade eder. Rezorpsiyon ve geri dönüşüm fazları tamamlandıktan sonraki ekleme (coupling) fazında osteoblastlar erode olan yüzeye gelirler ve orada osteoid matriksi sentezlerler. Yeni oluşturulan kemiğin miktarı mevcut osteoblastların sayısı ve aktivitesi ile de ilgilidir. Osteoblastlar rezorpsiyon kavitesi içinde bir hücre tabakası oluştururlar ve mineralize olmamış kemik dokusu ve diğer matriks proteinlerini içeren osteoid matriks katlarını sentez ederler. Formasyon fazının başlangıcında matriks sentezi hızlıdır. Yeni oluşan osteoid lamelleri bir kollajen düzenlemesine sahiptir. Kansellöz kemikte lameller genellikle trabeküllere paraleldir (78,79).

Mineralizasyon (Formasyon) fazında ise; matriks sentezinden birkaç gün sonra yeni oluşturulan osteoid mineralize olur. Matriks sentezinin başlangıcı ile mineralizasyonun başlangıcı arasındaki gecikme normal kemikte osteoid dokunun görülmesine neden olur. Bu esnada osteoidin hem matürasyonu hem de diğer kemik proteinleri ile birleşmesi sağlanır. Osteoblastın matriks sentezi tamamlandıktan sonra osteoblastın morfolojisi değişir ve mineralizasyon sırasında uzunlaşır. Mineralizasyon bittikten sonra dinlenme durumundaki osteoblastlar yassılaşır ve remodeling sona erer (78-80).

2.5. Kemik iyileşmesini Etkileyen Faktörler

Kemik iyileşmesi; yara bölgesinin durumu, yara bölgesinin damarlanması, kemiğin tipi, immobilizasyon derecesi, lokal nekroz ve yumuşak doku hasarının miktarı, enfeksiyon varlığı gibi lokal faktörlerden ve yaş, diabet, anemi, tüberküloz gibi sistemik hastalıklar, paratiroid hormonu, kalsitonin, insülin, büyüme hormonu gibi hormonlar, A, C ve D vitaminleri, kondroitin sülfat ve egzersizler gibi genel faktörlerden etkilenmektedir (58,81).

Bunlar lokal ve genel faktörler olarak iki ana başlık altında toplanır.

2.5.1. Lokal Faktörler

Travmanın şiddeti iyileşmeyi geciktirir. Kemik ve yumu ak doku kaybı olabilir. Bu da kırık iyileşmesi üzerine olumsuz etki yapar (53).

Karıklı gelen kansellöz kemik uçları kortikal kemiğe oranla daha süratle kaynar, çünkü kan ve hücreden zengindir ve birim alana düşen kemik temas yüzeyi daha fazladır. Kortikal kemikte ise birim temas yüzeyi daha az ve kanlanma daha zayıftır (82). Enlemesine kırıklara göre kaymamı veya az kaymı spiral ve oblik kırıklarda iyileşme daha iyi olur. Spiral ve oblik kırıklarda kırık yüzeylerindeki damarlanma, kırık iyileşmesine yardım ederken, enlemesine kırıklarda damarlar aynı düzeyde kesilmiştir (4).

Kırık uçları arasındaki kallusun beslenmesi granülasyon dokusu ve kırık bölgesine gelen kan damarlarıyla olur. Uçların birbirinden uzak kalması sonucu bu dolaşımın bozulması kırık iyileşmesini birinci derecede bozan nedendir (4). Kırık bölgesinde, cilt veya mukozaya da yaralanması; bu tür açık kırıklarda kallus ve kırık iyileşmesi için osteoblastik faaliyetle yatak görevi yapacak olan kırık hematomu ortadan kalkar ve dış ortamdan gelen bakteriler sonucu enfeksiyon gelişebilir, kırık iyileşmesi gecikebilir veya tamamen bozulabilir (56).

Enfeksiyon gelişirse, kırık yerindeki granülasyon ve kemikleleşme dönemindeki dokuları harap olur, fibröz doku ve nedbe dokusu geliştiğinden kırık iyileşmesini bozulur (56).

Kırık bölgesinde, yumu ak doku yaralanması meydana geldiğinde damarlarla beslenme bozulur. Kırık fragmanlarını stabilize edecek olan yumu ak dokuların yaralanması kırık tespitini bozarak kırık iyileşmesini güçleştirir (53). Kırıklara gereken tespit uygulanmazsa kırık uçlar hareket ederek kırık bölgesindeki yeni damarlar parçalanır veya tıkanır, sonuçta kırık kemik onarımı bozulur. Redüksiyon ve manipulasyon denemelerinin tekrarlanması ve zorlanması da kırık iyileşmesini geciktirir (69).

Ayrıca dejeneratif, metabolik, tümoral, enfeksiyon hastalıkları veya radyoterapi nedenleriyle direnci azalan kemiklerde ufak travmalar kırılabilirliği artırır (47). Kırık bölgesinde herhangi bir sinirin zarar görmesi sonucu iyileşme bozulduğunu bildirilmiştir (61). Düşük kuvvette lazer uygulamasının hayvan deneylerinde morfolojik, biyokimyasal, radyolojik ve ultrastrüktürel olarak kırık iyileşmesi üzerine hızlandırıcı etkisi olduğunu gösterilmiştir (83).

Günde yaklaşık iki saat, 2-3 atmosfer basınç altında oksijen uygulanmasının kırık iyilemesine yardım ettiği gözlenirken, günde altı saatlik dozda uygulamaların kırık iyilemesini geciktirdiği izlenmiştir (84).

DeneySEL ve klinik araştırmalar düşük ıddette ses dalgalarının uzun kemiklerde kırık iyilemesini hızlandırdığını göstermiştir. Bu redükte ve tespit edilmiş kırık kemiklere erken fonksiyon ve kontrollü yük verilmesinin kemik gelişimini uyardığı bildirilmiştir (53).

2.5.2. Genel Faktörler

Kemik iyilemesi döneminde en kritik dönem, enflamasyonun ve neovaskülarizasyonun olduğu ilk iki haftadır. Bu dönemlerde kemik iyilemesi çeşitli sistemik faktörler ve hormonlar tarafından olumsuz yönde çok daha kolay etkilenir.

2.5.2.1. iyilemeyi Etkileyen Sistemik Faktörler

iyilemeyi etkileyen sistemik faktörler şunlardır;

- Sigara kullanımı,
- Malnütrisyon,
- Diabet,
- Romatoid artrit,
- Osteoporoz.

iyilemenin ilk haftası içinde steroid kullanımı, sitotoksik ajanların kullanımı, nonsteroid antiinflamatuar ajanlar engelleyici etki göstermektedirler. Yine ilk 2 hafta içinde radyoterapi uygulaması ile hücre proliferasyonunda önemli engelleme olur (43).

2.5.2.2. iyilemeyi Etkileyen Sistemik Hormonlar

iyilemeyi etkileyen sistemik hormonlar şunlardır;

- Östrojenler
- Glukokortikoidler
- Paratiroid hormon (PTH)
- Kalsitonin (58).

2.6. Oral Cerrahide Kullanılan Greft Materyalleri

Kemik greftleri 4 gruba ayrılır:

- 1- Otojen greftler
- 2- Homojen greftler
 - Allogreftler
 - zogreftler
- 3- Heterojen greftler (Ksenogreftler)
- 4- Alloplastik greftler (31).

2.6.1. Otojen Greftler

Hem donör hem de alıcının aynı kişi olduğu materyallerdir. Kemik parçası aynı hastada uzak bir sahaya transplante edilebilir (Heterotopik) veya aynı bölgede kullanılabilir (Ortotopik) (85,86).

Otogreftler en sık olarak kalvariumdan, iliak kemikten ve kostalardan; ağız içinden ise semfizden, ramustan, tuber bölgesinden, ekzostozlardan, iyileşme durumundaki diş çekim soketinden ve interseptal alveol kemiğinden elde edilir (85,86).

Otojen kemik grefti kullanımının konakçı reddi, enfeksiyona gösterdiği direnç, kemik gelişimi için sahip oldukları potansiyel ve rekonstrükte ettikleri alanı taklit edebilme özelliği veya hastalık transferi komplikasyonlarını ortadan kaldırma gibi avantajları vardır (85,86).

Kortikal greftler, form sağlayıp, dayanıklı ve sert bir yapı oluştururken, osteogenezisi artırıcı yetenekleri yoktur. Kansellöz kemik ve kemik iliğinin primer avantajı, belirgin şekilde osteogenezisi artırma yetenekleridir. Bu yetenekleri, osteojeniteyi indükleme kapasitelerinin olması kadar, osteoblastlara dönüşebilen canlı hücrelere sahip olmalarına bağlıdır. Bu greftlerin bilinen tek dezavantajı; mekanik sağlamlığı sağlayamamalarıdır (85,86).

Kortikokansellöz kemik greftleri hem kortikal hem de kansellöz kemiklerin kuvvetli özelliklerini aynı derecede kombine etmemektedir. Kortikokansellöz kemik, kansellöz kemik kadar osteogenezisi artırıcı özelliğe sahip değildir çünkü, daha nonpöröz bir yapısı olan kortikal kemik tabakasına sahiptir. Kortikokansellöz greftlerin avantajı; kortikal greftler gibi mekanik sağlamlık ve form kazandırmak, bir miktar da osteogeneziste artma elde etmektir (86,87).

2.6.1.1. A ız içinde Otojen Kemik Grefti Sa lanan Bölgeler

ntrooral olarak otojen kemik grefti sa lamak amacıyla ba ta simfizisis bölgesi, ramusun ön yüzü, tüber çıkıntısı, torus bölgeleri olmak üzere a ız içindeki uygun alanlar kullanılabilir. Literatürde kısıtlı miktarda otojen kemik grefti gereken durumlarda yeni bir donör alan olarak zigomatik buttres'in kullanılabilmesi rapor edilmiştir (88). Greftlerin alınmasında frezler, testereleler, lazerler ve ultrasonik enstrümanlar kullanılabilir (88). Ba ka bir çalı mada ramus bölgesinden otojen kemik grefti almak için Er, Cr:YSGG lazer kullanıldı ı belirtilmiştir (89).

2.6.1.2. A ız Dı nda Otojen Kemik Grefti Sa lanan Bölgeler

nsan vücudunda a ız içi haricinde ba ta kranial kemikler, kaburgalar, iliak kemik, tibial kemik olmak üzere uygun bölgeler kullanılabilir. A ız dı ı bölgelerden otojen kemik greftinin alınmasının hastane artlarında yapılması önerilmektedir. Di er yandan hastane artlarına gereksinim olmaksızın klinik ko ullarda da iliak bölgeden otojen kemik grefti alınabilece ini rapor eden çalı malar da mevcuttur (90).

2.6.2. Allogreftler

Allogreftler, alıcı ile aynı türden olan, ancak genetik olarak farklı bireylerden elde edilen kemik dokularıdır. Taze dondurulmuş kemik, dondurulmuş kurutulmuş kemik ve demineralize edilmiş kemik matriksi olarak sınıflandırılabilirler (20,91).

Allogreftlerin immünolojik komplikasyonlarını ve hastalık ta ıma potansiyellerini ortadan kaldırmak için hazırlanmalarındaki son teknikler, dondurma, dondurup kurutma gibi kriyobiolojik metodlar ya da radyasyona tabi tutmadır (86,92).

Vericiden alıcıya geçebilecek önemli virüsler vardır ki bunlar; HIV, Jakob-Creutzfeldt hastalığı (JCD) ve Hepatit olu turan virüs serileridir (86,93).

Demineralize edilmiş kemik matriksi, kemikte mevcut olan mineral yapının ortadan kaldırılmasıyla elde edilir. Bu i lem sırasında kemi in mekanik

özellikleri azalır. Ancak, kemik matriksinde mevcut olan BMP gibi proteinler açığa çıkar. Bu tür kemik greftleri yerleştirildikleri bölgelerde osteoindüktif etki gösterirler (20,94-96).

Alıcı kemikte ve çevre dokularda revaskülarizasyonun iyi olması durumunda allojenik banka kemiği otojen greftten beklenen kadar iyi sonuç verir (86,97).

Dondurulmuş kurutulmuş kemiklerde osteojenik indüksiyon kapasitesi az oldu undan ve rezorbsiyonu sırasında bir miktar fibröz doku ile yerleştirildiğinden, greft bölgesinde bir küçülme beklenir. Bu durumda, greft tamamen yerleştirildikten sonra kemik kaybının en az %50 olacağı göz önünde bulundurulmalıdır (86,97).

Banka kemikleri osteoindüksiyon, osteokondüksiyon ve rezorbsiyon kombinasyonları ile iyileşir (86,98-100).

Ara tırmacılar, liyofilize veya diğer allojenik insan kemiklerinin aksine antijeni çıkartılmış (deantijenize) allojenik kemiğin osteoindüktif olduğunu, kısmen ya da tamamen demineralize edilmesinden dolayı da osteokondüktif olduğunu bulgulamışlardır (86). İnsan allojenik kemiğinin, hazırlanması sırasında kemik matriksi içerisindeki mikroorganizmaların tamamen zarar görmesinden dolayı, HIV dahil enfeksiyöz hastalıkların taşınmaması konusunda güvenilir olduğunu belirtmişlerdir (97).

2.6.3. Ksenogreftler

Bu tür kemik greftlerinde alıcı ile vericinin türleri birbirlerinden farklıdır. Genellikle memeli hayvanların kemiklerinden ya da mercanların dış iskeletlerinden elde edilirler. Memeli hayvanlardan at, sıçır ve domuz sıklıkla greft kaynağı olarak kullanılırlar. Bu kemikler etilen diamin gibi organik çözücülerde bekletilerek organik bileşenlerinden arındırılırlar. Daha sonra geride kalan inorganik matriks sterilize edilerek kullanıma hazırlanır. Bu şekilde greft materyalinin immun yanıt meydana getirmesi engellenir. İnorganik ve proteinsiz olan bu yapı doymamı kalsiyum apatit kristallerinden oluşur (43,86,90,94,101).

Anorganik dana kemiği ile yapılan çalışmalarda greftin osteotomi alanlarında başarılı sonuçlar verdiği ancak, posttravmatik deformite ve hipoplastik alan düzeltmelerinde yetersiz kaldığı görülmüştür (86,102).

Sı ır kemiklerinden elde edilen ksenogreftlerin biyolojik özelliklerini artırmak için bu greft materyallerinin ince bir nano-kristal film kalınlı ında kalsiyum fosfat tabakası ile kaplanması yöntemi kullanılmaktadır. Kaplamayı olu turan kalsiyum ve fosfat iyonları çözünerek konak kemi in osteojenik hücrelerinin daha hızlı farklılaşmasını sa lamakta ve matrisi i levi görmektedir. Ayrıca, kalsiyum fosfat kaplamanın kandan PGDF VE TGF β gibi büyüme faktörlerini bölgeye çekti i ve osteoblastların farklılaşmasını sa ladı ı öne sürülmektedir (43,103).

Pyrost % 93'ü hidroksilapatit (HA), %7'si -TCP olan tamamen deproteinize ksenojenik kemik greft materyalidir. Oral ve maksillofasiyal cerrahide kemik defektlerinde, greft gerektiren çe itli osteotomilerde ve kimi zaman da kemik greftleriyle karı tırılarak kullanılmaktadır (86,95,104,105).

Mercan, kemi e yapısal olarak yakınlı ı ve biyolojik olarak inert bir madde olması nedeni ile ideal bir greft materyalidir. Do al mercan, osteoklastlar tarafından yava yava rezorbe edilirken, serbest kalsiyum iyonları osteoblastlar tarafından kullanılarak yeni kemik olu turulur (86,110).

Blok formları, plastik ve rekonstrüktif cerrahi ile maksillofasiyal cerrahide onlay greft olarak kullanılırken, granül formları periodontal kemik defektlerinde, çekim kavitelerinde ve küçük kist operasyonlarından sonra kullanılmaktadır (86,108,111).

2.6.4. Alloplastlar

Otogreftlerin sınırlı miktarda elde edilmesi, allogreft ve ksenogreftlerin hastalık transfer riski gibi istenmeyen özelliklerinden dolayı, günümüzde ara tırmacılar sentetik yolla üretilmi greft materyallerine yönelmi lerdir. Bu Nedenle de birçok sentetik materyal kemik defektlerinde kullanılmak üzere üretilmi tir. Bu konuda birçok materyalin bulunması, bu materyallerin iyi bir eilde ara tırılmasını zorunlu kılar. Alloplastlar, son yıllarda maksillofasiyal iskeletin onarımında kullanılan gerekli bir materyal haline gelmi tir (31,112).

deal bir alloplast u özellikleri ta ımalıdır:

- Sitotoksik, karsinojen, iritan olmamalı, alerji yapmamalı, spesifik ve non-spesifik immün sistem mekanizmalarını harekete geçirmemeli,
- Mekanik basınçlarla fiziksel de i ikliklere u ramamalı, kırılma ve bükülmeye kar ı dirençli olmalı,

- De i ik sistemlerle bozulmadan steril edilebilmeli,
- Uygulandıktan sonra özelliklerinde ve yapısında herhangi bir de i iklik olmamalı,
- Kullanımı ve depolanması kolay olmalı,
- Enfeksiyona dirençli olmalı,
- Ucuz ve elde edilmesi kolay olmalı,
- Osteokondüktif ve osteoindüktif özellikte olmalı,
- Minimal düzeyde fibrotik reaksiyon göstermeli,
- Kolayca ekillendirilmeli,
- Hidrofilik yapıda olmalı ve
- implante edildi i dokuya fiziksel olarak benzemelidir (113-115).

Otojen kemik greftleriyle kar ıla tırıldı ında, alloplastik implantların bazı avantajları göze çarpmaktadır. En göze çarpan avantajı, donör sahaya ihtiyaç duyulmamasıdır. Ek bir operasyon alanı ve ilave anestezi süresi olu maz. Ayrıca istenilen miktarda ve büyüklükte elde edilebilmektedirler (116-118).

Alloplastların ço u sadece osteointegrasyon ve osteoindüksiyon özelliklerini ta ımaktadır. Bazen yabancı cisim ve enflamasyon reaksiyonuna da neden olabilmektedirler. Enflamasyon alanında greftin rezorbe olması ihtimali, dezavantajlarından (117).

Alloplastik materyallerin ba arı veya ba arısızlı ı kimyasal birle imi, biostabilitesi, fiziksel formu, mekanik özellikleri, implant yapılacak olan saha gibi birçok etkene ba lıdır. Vücutta genel olarak bulunan maddelerin, alloplastların kimyasal yapısında bulunması implantın ba arı oranını artırır. skelet sistemi primer olarak kalsiyum, yumu ak dokularda da hidrokarbondan olu ur. Genelde alloplastlar bu iki yapının temel ta ı olan karbon ve kalsiyumdan elde edilmi lerdir (117).

Periyodik tabloda karbonun atom numarası 6'dır. Çevresindeki kimyasal ve fiziksel özellikleri bakımından en uygun madde ise silikondur. Atom numarası 14 ve periyodik tabloda karbonun tam altında yer alır ve yumu ak doku augmentasyonunda implantın uygun manüplasyonuna izin verir. Kalsiyumun atom numarası 20 olup, çevresindeki en uygun element ise hemen altındaki atom numarası 22 olan titanyumdur. skelet sistemi titanyumun implant

olarak kullanımına izin verir. Bu iki elementin karbon ve kalsiyum ile benzerli inden dolayı yabancı cisim reaksiyonu gerçeikle memektedir. Buna göre biyouyumlu implant olarak en sık kullanılan maddelerin, silikon ve titanyumdan olu ması gerekmektedir. Genel olarak alloplast materyallerin elemental özellikleri kalsiyum ve karbona yakla tıkça, uzun dönem ba arısı artmaktadır (117).

2.6.4.1. Novocor Plus

Novocor Plus, Madreporaria takımına ait kalsiyum karbonattan (CaCO_3) olu an deniz mercanlarından elde edilmi aragonit kristal yapısında bir greft materyalidir. Greftin koralin por çapı 200-600 μm arasındadır.

Koralin mineral içeri inin, kemi in mineral içeri ine çok benzedi i ve %98 inorganik, %2 oranında da organik maddeden olu tu u bildirilmektedir. Sterilizasyon i lemi gamma ı nlarıyla gerçeikle tirilmektedir.

2.7. Kalsiyum

Kalsiyum 1808 yılında Sir Humphrey Davy tarafından bulunmu , atom numarası 20, kaynama noktası 1484 °C, erime noktası 839 °C, proton, elektron ve nötron sayısı 20, dansitesi 1.55 g/cm³, toprak alkali metaller sınıfında, kristal yapısı kübik olan, hayati önem ta ıyan 11 mineralden (kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, demir, çinko, bakır, krom, iyot, selenyum, magnezyum) birisidir (119).

Kalsiyum ya ayan hücrelerin fonksiyon ve yapılarını sürdüröbilmeleri için gerekli bir iyondur (120). Gündelik ya antımızda kalsiyum ihtiyacı bu iyon bakımından zengin süt ve süt ürünlerinden kar ılanmaktadır. Kan kalsiyum düzeyi sa lıklı bir insanda 8.5-10.2 mg/dl seviyesindedir. Yeti kin bir insanda kalsiyumun % 99'u mineralize olmu dokularda (kemikler ve di ler) bulunur. Geriye kalan % 1'lik kısım ise kan, hücre dı ı sıvılar ve farklı dokularda bulunmaktadır. Plazmadaki kalsiyum konsantrasyonu; barsaklardan kalsiyum emilimi, böbreklerden kalsiyum atılımı, geri emililimi, iskelette kalsiyum depolanması ve rezorpsiyonuyla sıkı bir ekilde düzenlenmektedir (121,122).

Kalsiyum iyonu do adaki sinyal dönü türücülerin en önemlilerinden biri olarak gözlemlenmektedir. Kalp ve damar düz kaslarının kasılma ve uyarılmalarına katkıda bulunmaktadır (123,124). Bu kritik sinyalizasyon rolü

kalsiyumun hem kimyasal hem de elektriksel özelliklerini göstermektedir. Çünkü kalsiyum bir katyondur ve hücre içi ile hücre dışı alanı ayıran yüksek dirençli plazma membranını geçerse bir elektrik akımı meydana gelmektedir. Sonuç olarak, kalsiyum istirahat safhasındaki hücrenin negatif yüklü sitozolüne girdiğinde depolarize eden bir elektrik akımı meydana getirir. Kimyasal sinyalizasyona kalsiyumun katılımı, hücre içindeki özellikle bir proteinde bulunan yüksek afiniteli kalsiyum bağlama bölgesine büyük bir özgüllük ve sıkı bir şekilde bağlanmayla meydana gelmektedir (124).

2.8. Kalsiyum Kanalları

Canlı hücreler, hücre içi ve hücre dışı alanlar arasında çeşitli molekül ve atomların dengesini sağlamak için özellikle proteinler içeren geçirgen olmayan membranlarla kaplıdır. Membranlar arası denge; taşıma ve kanallar vasıtasıyla olmak üzere iki temel mekanizmayla gerçekleşmektedir. Taşıma işlemi kalsiyum pompası, sodyum-kalsiyum dengeleticisi, sodyum-potasyum pompasının dışında konsantrasyon veya elektrik gradientine karşı taşıyıcı iyonlar tarafından sağlanır. Membrandaki kanallar ise açıldıklarında pasif transportun gerçekleştirdikleri gibi görünmektedirler. Kanalların açılması iki yolla gerçekleşir; birincisi, direk kanala ya da kanaldaki diğer bir membran proteinine özgül bir ligandın bağlanmasıyla meydana gelir. İkincisi, membranlar arası voltajın değişimiyle gerçekleşir. Bu yollardan ilki glutamat ve asetilkolin reseptörleri gibi ligant kapılı kanallardır. Diğer yolun aktivasyonu ise voltaj kapılı kanallar vasıtasıyla gerçekleşir (125).

Kalsiyum kanallarının; konjenital migren, serebellar ataksi, nöropatik/kronik ağrı, anjina, epilepsi, hipertansiyon, iskemi ve bazı aritmileri de içeren hastalıklarda rolünün olduğu bildirilmiştir. Bu hastalıkların bazılarının tedavisinde, yaygın olarak düz kas ve kalpte yerleşmiş olan L-tipi kalsiyum kanallarına seçici, kalsiyum kanal blokerlerinin kefedilmesinin katkıları olmuştur (126).

Kalsiyum hücre dışından hücre içine üç tip kanal aracılığıyla girer. Bu kanallar;

a) Voltaja-duyarlı kalsiyum kanalları (nöron ya da kas hücreleri gibi uyarılabilir hücrelerde)

b) Reseptör-kontrollü kalsiyum kanalları (nörotransmitterlere yanıt olarak)

c) Depo-kontrollü kalsiyum kanalları (hücre içi kalsiyum depoları boaldı ı zaman aktive olan)

Kalsiyum iyonunun düzenlenmesi hücredeki kalsiyumun salınmasına, sekestrasyonuna ve plazma membranı boyunca kalsiyumun giri ve çıkı ıyla olmaktadır. Membran seviyesinde hücre içine kalsiyum giri i, kısmen membran depolarize oldu unda açılan voltaj ba ımlı kalsiyum kanalları aracılı ıyla meydana gelir. Voltaj ba ımlı kalsiyum kanalları sodyum ve potasyum kanallarının da içinde bulundu u homolog proteinlerinden meydana gelen kation kanalları ailesine mensuptur. Reseptör ba ımlı kalsiyum kanalları ya direk ya da G proteini uyarıcı reseptörlerle ili kilidir ve reseptör ligantlara (1 adreseptördeki noradrenalinin etkisi) cevap olarak açılır. Genelde kalsiyum kanalları iyon seçici kapaklar gibi görev yapan membrana da ımlı vaziyette ve huni eklindeki glikoproteinlerdir. Her kanalın dı arı ve içeri do ru akımları geçirmesine müsait kapıları mevcuttur. Dı a do ru kapılar hızlı kanallarda tetrodotoksin, yava kanallarda ise kalsiyum kanal blokörleri tarafından bloke edilebilmektedirler. Özellikle yava kanallarda içeriye do ru olan kapılar membranın fosforilasyon durumuna ba lı oldu u dü ünülmektedir. Verapamil ve diltiazem içeri do ru olan yava kanallardaki iletimi bloke ederler ve bunun yanında bazı hızlı kanalları da bloke etme özelli i ta ırlar (127).

Tsien ve arkadaşları (127) farmakolojik ve elektrofizyolojik teknikler kullanarak voltaj kapılı kalsiyum kanallarının üç tipini belirlemi lerdir. Bu üç tür voltaj kapılı kalsiyum kanalı L-tipi, T-tipi ve N-tipi eklinde adlandırılan kalsiyum kanallarıdır. Bu kanallar aktivasyon ve inaktivasyon kinetiklerine, iletim özelliklerine, iyon seçiciliklerine, ilaç veya toksinlere olan duyarlılıklarına göre sınıflandırılmı lardır. Daha sonra çe itli sinir hücrelerinde yüksek e ikli voltaj kapılı kalsiyum kanalları da bulunmu tur ve bu kanallar P-tipi kanallar (purkinje hücrelerinde) olarak adlandırılmı tır.

L-tipi kanalların, özellikle kalp, düz ve iskelet kaslarında mevcut oldu u bulunmu tur. Dihidropridin (nifedipin) ve fenilalkilamin türevi (verapamil) kalsiyum kanal blokerlerine yüksek oranda duyarlıdırlar (128,129). L-tipi kanallar bilinen bütün kalsiyum kanal blokerleri tarafından inhibe edilir ve geçirgenlikleri beta adrenerjik uyarı ile belirgin bir biçimde artar (130).

N-tipi kanallar santral sinir sisteminde yaygın olarak presinaptik sinir uçlarında bulunurlar ve nörotransmitter salınmasına aracılık ederler. Bu tip kanallar klasik kalsiyum kanal blokerleri aracılığıyla inhibe olmamaktadırlar. N-tipi kanallar bir çeşit deniz salyangozundan elde edilen omegakonotoksin-GVA ve aminoglikozid antibiyotikler tarafından bloke edilirler (131).

T-tipi kalsiyum kanallarının inaktivasyonları çok hızlı olduğu için sadece kısa süreli inen kalsiyum akımına müsaittirler. Bu kanallar kalpte ve sinir hücrelerinde mevcuttur. Amilorid ve mibefradil tarafından selektif şekilde bloke olurlar (131).

L-tipi kanallara göre daha negatif potansiyelde çalışabilmektedir ve başlıca sinüs düğümü ve atriyoventriküler düğümde depolarizasyonun başlatılmasında görevlidirler (130).

P-tipi kalsiyum kanalları, serebellar purkinje hücrelerinde bulunurlardır ve beyindeki kalsiyum kanallarının birçoğu bu tip kanallardır. Huni ağızlı bir örümcek türünün venomuyla bloke edildiği bulunmuştur (132).

2.9. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum antagonistleri terimi ilk defa Fleckenstein tarafından kullanılmıştır. Fleckenstein kalp ve düz kaslarda kalsiyum akımına karşı özel etkinliği olan bir grup madde (verapamil, nifedipin, gallopamil ve diltiazemdir) tanımlamıştır (139).

Fleckenstein ve arkadaşlarının (139) 1960' lardaki çalışmaları miyositlere kalsiyum girişinin bloke edilmesiyle düz kas ve kalp kasındaki kasılmaları da etkileyecek ilaçların olduğu düşüncesinin doğmasına sebep olmuştur. Godfraind ve arkadaşları difenilpiperazin analogları sinarizin ve lidoflazin damar düz kas kasılmasını inhibe edici etkilerinin hücre dışı kalsiyum miktarının artırılmasıyla önlenebileceğini bulmuşlardır. İnhibitör etkili bu maddeleri "kalsiyum antagonistleri" olarak tanımladılar.

Kalsiyum kanal blokerleri, sitoplazma membranındaki kalsiyum kanal proteini veya oligomerik kompleksi üzerindeki özel bağlanma yerlerine veya reseptörlerine yüksek afiniteli bir şekilde bağlanarak Ca girişini azaltırlar. Çizgili kaslarda eksitasyona bağlı intrasellüler Ca düzeyinin artması membranlardaki kanallardan giren kalsiyuma değil, sarkoplazmik retikulumdan

salıverilene ba lı oldu u için kalsiyum kanal blokerlerinin, çizgili kas kasılması ve tonusu üzerinde herhangi bir etkisi yoktur (134).

Kalsiyum kanal blokerleri vazodilatör etkilerini kapasitans (venöz) damarlardan daha çok rezistans (arteriyoler) damarlar üzerinde göstermektedirler. Kalsiyum kanal blokerleri antihipertansif aktivitelerini total periferik vasküler rezistansı azaltarak göstermektedirler. Vazodilatör etkilerinde kısmen damar endotelinden salınan nitrik oksit rol oynamaktadır (134,135).

Kalsiyum kanal blokerleri trombosit agregasyonunu hafif derecede inhibe ederler ancak antiagregan ilaç olarak kullanılmazlar. Kalsiyum kanal blokerleri arteriyel kan basıncını dü rümlerine ra men; diüretiklerin ve beta-blokerlerin aksine kalp, beyin ve böbrek kan akımını ve di er yerlerdeki doku perfüzyonunu azaltmazlar, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını olumsuz yönde etkilemezler. Hatta lipoprotein lipazların sekresyonunu stimüle ederek lipid metabolizması üzerinde olumlu etkiler olu turmaktadırlar (134,135). Tromboksan A2 ve malondialdehit olu umu serbest oksijen radikallerinin aç ı a çıkmasına ve aterojenik prosesin aktive olmasına neden olmaktadır. Özellikle yeni geli tirilen yüksek lipofilik karakterdeki kalsiyum kanal blokerleri trombosit kaynaklı malondialdehit üretimini baskılayarak antioksidan özellik göstermektedirler. Ayrıca kalsiyumun da önemli ölçüde katkı sa ladı ı vasküler lezyonlar ve ateroskleroz olu umunda, kalsiyum kanal blokerlerinin koruyucu etkileri bulunmaktadır (135).

Kalsiyum antagonistlerinin en ilginç özelliklerinden biri de onların kimyasal yapılarının heterojen olmasıdır (136). Kalsiyum kanal blokerleri, kimyasal özelliklerine göre, dört gruba ayrılabilir. Bu gruplar fenilalkinamin, dihidropridin, benzotiazepin ve piperazin türevleridir (137).

Kalsiyum kanal blokerleri, yüksek spesifik ve dü ük spesifi e sahip kalsiyum kanal blokerleri ekinde de iki grupta sınıflandırılabilir. Bu gruplar;

a) Yüksek spesifikli e sahip kalsiyum kanal blokerleri kendi arasında 3 gruba ayrılır. Bunlar;

1- Dihidropridin türevleri (amilodipin, nifedipin, nikardipin, nitrendipin)

2- Fenilalkinamin türevleri (verapamil, tiapamil)

3- Benzotiazepin türevleri (diltiazem) kalsiyum kanal blokerleridir.

Bu 3 grup dünya sa lık örgütü tarafından da kabul edilmi bir sınıflandırmadır (138).

b) Dü ük spesifikli e sahip kalsiyum kanal blokerleri ise prenilazmin, fendilin, terodilin, caroverin, perheksilin, cinnerazin, flunarizin ve bepridildir (141).

Bu 3 grup dünya sa lık örgütü tarafından da kabul edilmi bir sınıflandırmadır (139).

Kalsiyum kanal blokerlerinin ba lıca farmakolojik etkileri, uyarılabilir membranlarda kalsiyum kanalları aracılı ıyla kalsiyumun hücre içine akı nın bloke edilmesidir (140). stiraht fazındaki bir hücrede hücre içi kalsiyum konsantrasyonu 10^{-3} M iken hücre dı ı kalsiyum konsantrasyonu 10^{-7} M'dır. Bir hücre kasılma (düz kas) veya özel bir sekresyon (mast hücreleri ve mukus bezleri) olu ması için uyarıldı nda hücre içi kalsiyum miktarı yakla ık 5×10^{-5} M konsantrasyonuna çıkmaktadır (141). stiraht durumundaki düz kasta hücre dı ı kalsiyum konsantrasyonu hücre içi kalsiyum konsantrasyonundan yakla ık 10000 kat daha fazladır ve plazma membranında kalsiyum geçirgenli indeki küçük bir de i iklik hücre fonksiyonunda önemli de i ikliklere sebep olabilir. Kalsiyum iyonunun hücre içi ikincil mesajcı gibi i lev gördü ü söylenebilir. Hücre fonksiyonlarının düzenleyicisi olarak hareket eden hücre içi kalsiyumun artmasını engelleyen kalsiyum kanal blokerlerinin hormonların salınması, kas kasılmaları, trombosit fonksiyonu ve nörotransmitter salınması gibi çe itli fizyolojik süreçleri etkiledi i gösterilmi tir. Fakat kalsiyum kanal blokerleri bir insana veya bir deney hayvanına verildi inde en önemli etkileri kalp ve damar düz kaslarında meydana gelmektedir ve günümüzde bu etkilerle kar ıla tırıldı nda di er etkileri nispeten önemsiz kabul edilmektedir. Bu konunun özgülü ü pratikte önemi inkar edilemeyecek kadar büyüktür. Bu özgülü ün en önemli bir faktörü kalsiyum kanallarının heterojen yapısından kaynaklanmaktadır (140).

Damar düz kas hücrelerinin hücre içi kalsiyum depoları iskelet kası ve miyositlere göre çok dü ük düzeydedir. Buda bize damar düz kas hücresinde kasılmanın hücre dı ı kalsiyuma çok ba ımlı oldu unun göstermektedir. Damar düz kas hücrelerinin kasılma için hücre dı ı kalsiyuma daha ba ımlı olmaları, damar düz kas hücrelerini kalsiyum antagonistlerinin inhibitör etkilerine daha duyarlı hale getirmektedir. Böylece kalsiyum kanal blokerlerinin damar düz kas

hücre membranına ulaşması daha etkin ve kolay olmaktadır (130). Çizgili kaslarda ise sinirsel uyarana bağlı hücre içi kalsiyum düzeyi artışı kas hücresi membranındaki kanallardan giren kalsiyumdan çok sarkoplazmik retikulumdan salıverilen kalsiyum aracılığıyla hücre için kalsiyum kanal blokeri ilaçların çizgili kas kasılması ve tonusu üzerinde etkisi yok denecek kadar azdır (134).

Kalsiyum kanal blokerleri voltaja bağımlı yavaş kalsiyum kanalları boyunca damar düz kas hücreleri ve kardiyak hücrelerin sitoplazmaları içine hücre dışından kalsiyum girişini bloke ederek etki gösterirler (142). Arteriyollerde damar tonüsü ve periferik damar rezistansı azaltarak vazodilatasyona yol açarlar ve antihipertansif etki gösterirler. Hipertansiyon tedavisinde kalsiyum kanal blokerlerinin antihipertansif etkinliği diğer antihipertansif ilaçlar ile artar (143). Bunun yanında dihidropridinler ile diltiazem veya verapamilin birlikte kullanımının aditif etki oluşturduğunu da gözlenmiştir (144). Kalsiyum kanal blokerlerinin damarlar üzerindeki in vitro ve in vivo çalışmalarda vazodilatör etkinlikleri karşılaştırıldığında, sırasıyla verapamil, dihidropridin türevleri ve diltiazemin daha etkin olduğu görülmüştür. Kalsiyum kanal blokerlerinin tümü periferik, koroner ve pulmoner arterlerde vazodilatasyona yol açarlar, venler üzerine etkileri yok denecek azdır (123).

Kalsiyum kanal blokerleri bazı supraventriküler ve ventriküler taşikardik aritmileri tedavi etmek için kullanılırlar. Antiaritmik etkinliği fazla olan kalsiyum antagonistleri verapamil, diltiazem, gallopamil, liapamil ve bepridindir (145). Dihidropridin türevi kalsiyum kanal blokerleri ise temel olarak damar düz kaslarını gevşeterek vazodilatasyona sebep olurlar. Ayrıca baroreseptör refleksi aracılığıyla kan basıncında meydana getirdikleri hızlı bir azalma sonucu taşikardiye sebep olabilirler. Fenilalkinamin türevleri ise damar gevşemesi yapmalarının yanında iletim hızını da düşürürler. Bu yüzden negatif inotrop ve negatif kronotrop etkilere sebep olurlar (146).

Kalsiyum kanal blokerleri ile pulmoner hipertansiyon, konjenital kalp hastalığı, pulmoner fibrozis veya hipoksinin neden olduğu pulmoner vazokonstriksiyonun tedavi edilebileceği bildirilmektedir. Verapamilin nifedipin ve diltiazeme nazaran etkinliği daha düşüktür. Verapamil kardiyak debiyi düşürerek pulmoner ödeme neden olur (147).

Kalsiyum kanal blokerlerinin tekrarlayan koroner arter hastalığı olaylarını azalttığını gösteren kesin deliller olmamakla birlikte verapamil ve

diltiazemin miyokard infarktüs riskini azalttı ı, nifedipinin ise artırdı ını gösteren çalı malar mevcuttur (148).

Kısa etkili kalsiyum kanal blokerlerinin artan akut miyokard enfarktüs riski ile ili kili olabilece i bildirilmi tir. Yan etkilerin ortaya çıkmasındaki muhtemel mekanizma, akut vazodilatasyona yanıt olarak geli en beta adrenerjik reseptör stimülasyonundaki artı a ba lıdır. Kısa etkili kalsiyum kanal blokerlerinin nörohormonal aktivitesini azaltmak amacıyla, kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerinde olumlu etkileri bulunan uzun etkili kalsiyum kanal blokerleri geli tirilmi tir (149-151). Daha fazla doku selektivitesi gösteren, daha uzun etkili ve özellikle negatif inotropik etki bakımından daha olumlu bir yan etkili profiline sahip olan ikinci ku ak (nitrendipin, nisoldipin, nimodipin, isradipin, felodipin, nikardipin, nilvadipin) ve üçüncü ku ak (amlodipin, lasidipin, lercanidipin, manidipin) dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri tedavide avantaj sa lamaktadır (149,152)

2.9.1. Dihidropridin Türevi Kalsiyum Kanal Blokerleri

1,4-dihidropridin türevi kalsiyum kanal blokerleri, vasküler sistemde düz kas gev emesini yol açarak periferik direncin dü mesini sa layan etkili bir antihipertansif ilaç grubudur. L-tipi kalsiyum kanallarına ba lanarak hücre içine kalsiyum giri ini inhibe ederler (153). Böbrek üzerinde koruyucu etkinli i de bulunan dihidropridin türevi kalsiyum kanal blokerleri, hipertansiyon tedavisinde ço unlukla ilk seçenek olarak kullanılmaktadır (154,155). Dihidropridin türevi kalsiyum kanal blokerleri, tokolitik olarak obstetrik ve jinekoloji alanında da kullanılmaktadır (156).

Dihidropridin türevi kalsiyum kanal blokerleri, antihipertansif etkilerini iki yol üzerinden göstermektedir (157):

1. Düz kas L-tipi kalsiyum kanallarından Ca iyonlarının giri inin inhibisyonuna ba lı direkt gev etici etki,
2. Vasküler endotelden NO salınımı aracılı ı ile sa ladı ı indirekt gev etici etkidir.

Dihidropridin türevi kalsiyum kanal blokerleri farmakolojik etki profili açısından di er iki grup kalsiyum kanal blokerlerinden ayrılmaktadır. Dihidropridin türevleri vazoselektif özellikte oldukları için, damarları gev eten

doz ve konsantrasyonlarda kalp kası ve diğer kalp hücreleri üzerinde genellikle belirgin bir depresan etki oluşturmazlar (134,150,152,158,159).

Nifedipin, nikardipin, amlodipin ve diltiazem gibi klasik dihidropiridinler afferent arterioller üzerindeki baskın etkilerinden dolayı glomerüler hipertansiyonu iddetlendirirken; manidipin, nilvadipin, benzindamin ve efonidipin gibi yeni dihidropiridinler hem afferent hem de efferent arterioller üzerindeki gevşetici etkilerinden dolayı glomerüler hipertansiyonu iyileştirmekte ve böbrek üzerinde koruyucu etki sağlamaktadırlar (152, 160). Dihidropiridin türevlerinin böbrek üzerindeki koruyucu etkileri, esas olarak böbrek tübülleri üzerindeki etkinlikleri ile sodyum reabsorpsiyonunu azaltmalarına ve kısmen de renal kan akımını artırmalarına bağlıdır (134, 150).

2.9.1.1. Amlodipin Besilat

Amlodipin Besilat, hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını 24 saat boyunca klinik olarak anlamlı derecede azaltır. Amlodipin'in etki mekanizması ayrıca damar düz kası üzerindeki dozdandan gevşetici etkisine bağlıdır. Amlodipin kullanan hastalarda fazla yan etki yaratmaz. Vücutta iyi tolere edilir. Kan şekeri, ürik asit ve potasyum üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi yoktur. Bunun için astım ve diyabet hastalarında kullanılmasında sakınca yoktur. Amlodipin Besilat ticari olarak pek çok firma tarafından yaklaşık 30 tane ilacın etken maddesi olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar 5 ve 10 mg'lık tabletler halinde 20–30 drajelik ambalajlarda satılmaktadır (161).

Bir dihidropiridin türevi olan amlodipin etkisini kan dolaşım sistemindeki düz kas hücre alanında kalsiyum iyonunun yavaş kanal yolu ile hücre içine geçmesini önleyerek gösterir. Kalsiyum iyonlarının akımının önlenmesi kalbin yükünü hafifletir, koroner kan akımını hızlandırır. Normal olmayan kalp atım hızını düzenler. Egzersiz kapasitesini düzeltir. Orta iddette hipertansiyon hastalarında kullanımı son derece gerekli ve önemlidir (161).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereç

Çalı mamızda:

- 240±20 gr a ırlı ında 13 haftalık erkek 63 adet Wistar-Albino sıçan
- Ketalar ® flakon (Ketamin HCl, Eczacıba ı, Türkiye)
- Rompun® flakon (Xylazin hidroklorid, Bayer Türk Kimya Sanayi

Limited ırketi, Türkiye)

- Steril ameliyat seti
- Cerrahi el aletleri
- Fizyodispenser ve piyasemen
- 3 mm çapında yuvarlak uçlu paslanmaz elik frez
- nsülin enjektörü
- Formaldehit özeltisi(%10)
- 3-0 yarım yuvarlak 20 mm ipek diki ipli i (Do san Tibbi Malzeme Sanayi A. ., Türkiye) kullanılmı tır.

3.2 Yöntem

Bu alı ma da Dicle Üniversitesi Rektörlü ü Deney Hayvanları Etik Kurul Ba kanlı ır'nın 11-DH-27 nolu izni ile, Dicle Üniversitesi Sabahattin Payzın Deney Hayvanları Üretim ve Ara tırma Laboratuvarında , kemik dokularının histopatolojik incelemelerini de Dicle Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekle tirildi.

3.2.1 Deney hayvanları ve grupları

Çalı mamızda 63 adet Wistar Albino cinsi 240±20 g a ırlı ında 13 haftalık erkek denek, deney süresi boyunca 21±1 C sıcaklıkta, ba ıl nem oranı %40-60, ırık periyodu 12 saat aydınlık 12 saat karanlık standardını sa layacak ekilde otomatize edilmi olan ortamda, metal kafesler içerisinde muhafaza edilmi lerdir. Denekler normal su (e me suyu) ve stanbul Yem Sanayii tarafından hazırlanan yemlerle beslenmi tir. Yemlerin içeri i a a ıda verilmi tir;

- Ham protein (En az % 24)
- Ham selüloz (En az % 7)

- HCl'de çözülmeyen kül (En çok % 2)
- Kalsiyum (En az-en çok % 1- % 2.8)
- Fosfor (En az % 0.9)
- Sodyum (En az % 0.5- % 0.7)
- Sodyum klorür (En çok % 1)
- Lizin (% 1)
- Metiyonin (En az % 0.6)
- Enerji 2650 kcal/kg

Çalı mamızda kullanılan tüm deneklerin sa ve sol tibiaları deney protokolüne dahil edilmi tir. Ara tırmamız 3 ana grup ve 14., 21., 28. günlerde sakrifikasyon dönemlerine göre düzenlenmi 9 alt grup içermektedir.

Ana gruplar:

1. grup; Sa ve sol tibialarına kemik defekti açılıp sol tibial defekt bo bırakılarak, sa tibial defekte greft materyali uygulanan grup,

2. grup; Sa ve sol tibialarına kemik defekti açılıp sol tibial defekt bo bırakılarak, sa tibial defekte greft materyali uygulandıktan sonra oral 0.04 mg/0.5 ml amilodipin verilen grup,

3. grup; Sa ve sol tibialarına kemik defekti açılıp sol tibial defekt bo bırakılarak, sa tibial defekte greft materyali uygulandıktan sonra oral 0.04 mg/0.5 ml propranol verilen grup.

Alt gruplar:

1. Grup

21 denekten olu an bu grupta, sa ve sol tibialarına kemik defekti açılıp sol tibial defekt bo bırakılarak, sa tibial defekte greft materyali uygulanmı tır. Sakrifikasyon günlerine göre 3 alt gruba ayrılmı tır;

a) Kemik defekti yapıldıktan ve greft uygulandıktan sonra 14. günde sakrifiye edilen denekler,

b) Kemik defekti yapıldıktan ve greft uygulandıktan sonra 21. günde sakrifiye edilen denekler,

c) Kemik defekti yapıldıktan ve greft uygulandıktan sonra 28. günde sakrifiye edilen denekler.

2. Grup

21 denekten olu an bu grupta, sa ve sol tibialarına kemik defekti açılıp sol tibial defekt bo bırakılarak, sa tibial defekte greft materyali uygulandıktan sonra oral 0.04 mg/0.5 ml amilodipin verilmi tir. Sakrifikasyon günlerine göre 3 alt gruba ayrılımi tır;

a) Kemik defekti yapıldıktan ve greft uygulandıktan sonra 14. günde sakrifiye edilen denekler,

b) Kemik defekti yapıldıktan ve greft uygulandıktan sonra 21. günde sakrifiye edilen denekler,

c) Kemik defekti yapıldıktan ve greft uygulandıktan sonra 28. günde sakrifiye edilen denekler.

3. Grup

21 denekten olu an bu grupta, sa ve sol tibialarına kemik defekti açılıp sol tibial defekt bo bırakılarak, sa tibial defekte greft materyali uygulandıktan sonra oral 0.04 mg/0.5 ml propranol verilmi tir. Sakrifikasyon günlerine göre 3 alt gruba ayrılımi tır;

a) Kemik defekti yapıldıktan ve greft uygulandıktan sonra 14. günde sakrifiye edilen denekler,

b) Kemik defekti yapıldıktan ve greft uygulandıktan sonra 21. günde sakrifiye edilen denekler,

c) Kemik defekti yapıldıktan ve greft uygulandıktan sonra 28. günde sakrifiye edilen denekler.

3.2.2. Cerrahi Uygulamalar

Deney hayvanlarının anestezisi, 0.1 ml Xylozin Hydrochlorid (RompunR, Bayer, Türkiye) ve 0.2 ml Ketamin' in (KetalarR, Eczacıba ı, Türkiye) intramusküler enjeksiyonu ile sa landı (Resim 3.1).



Resim 3.1: Deney hayvanlarının anestezisinde kullanılan anestetik maddeler

Çalı mamızda, amilodipin besilat (Norvask®; Pfizer, Guarulhos, SP, Brazil) ile sentetik greft materyali (Novocor Plus B&B Dental, taly) kullanılmı tır (Resim 3.2, 3.3).



Resim 3.2: Amilodipin Besilat (Norvask®; Pfizer, Guarulhos, SP, Brazil)



Resim 3.3: Kalsiyum karbonat esaslı sentetik greft materyali (Novocor Plus B&B Dental, taly)

Standart postürde sabitlenen deneklerin sa ve sol arka bacaklarının medial yüzeyleri temizlenerek cerrahi saha povidon iyot (Batticon solüsyon, Adeka, stanbul) çözeltisi ile silinmi tir (ekil 3.4-A).

Sa ve sol bacaklar fleksiyon pozisyonuna getirilerek tibiaların medial yüzeylerine ula mak amacıyla 20-25 mm uzunlu unda longitudinal yönde cilt, cilt altı ve periost kesisi yapılmı tir. Künt diseksiyonla tibiaların medial yüzeyleri açığı çıkarılıp yumu ak dokular ekarte edilmi tir (ekil 3.4-B).



(A)



(B)

Resim 3.4: (A) Deneklerde cerrahi müdahale için hazırlanmış alan (B) Tibianın medial yüzeyinin açığı çıkarılması

Fizyodispensere ba lı piyasemene takılan 3 mm çapındaki yuvarlak uçlu paslanmaz çelik frezle, steril serum fizyolojik çözeltisi irrigasyonu altında 5 mm uzunlu unda 3 mm geni li inde, kemi in korteks ve medulla tabakalarını içine alan kemik defektleri oluşturulduktan sonra defekte greft materyali yerleştirilmi tir. Yara bölgesi primer olarak sütüre edilmi tir. (ekil 3.5).



(A)



(B)



(C)

Resim 3.5: (A) Serum irrigasyonu altında kemik defekti açılması, (B) Kalsiyum karbonat esaslı sentetik greft materyalinin kaviteye yerleştirilmesi, (C) Bölgenin sütüre edilmiş postoperatif görüntüsü

Olası enfeksiyondan korunmak için her ratın gluteal kasının içerisine, operasyondan hemen sonra tek doz antibiyotik (Gentamisin 0.05 ml/kg) enjeksiyonu yapıldı. Deney hayvanlarının birbirlerine zarar vermelerini önlemek için ayrı ayrı kafeslerde barındırılmaları sağlandı.

Her üç deney grubundan 7'er adet rat postoperatif 14.gün, 21.gün ve 28.gün takipleri sonunda, ağırlık doz sodyum thiopentone'un (Pental Sodyum, .E. Ulugay ilaç San. T.A. .) intraperitoneal enjeksiyonu ile denekler sakrifiye edilerek tibiaları çıkarıldı.

Elde edilen örnekler %10' luk nötral formalin ile fikse edildikten sonra D.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarında histopatolojik incelemeye alındı. Kemik segmentleri %5'lik formik asitte dekalsifiye edildikten sonra, kademeli alkollerden geçirilerek parafin bloklara gömüldüler. Blokların ilgili defekt bölgesinden 4µm kalınlığında kesitler alınıp, hemotoksilen-eosin solüsyonu ile boyanarak preparatlar elde edildi. Preparatlar çalışması hakkında bilgi sahibi olmayan bir patolog tarafından ışık mikroskobu altında incelendi ve skorlandırıldı.

Bütün gruplardan 14., 21. ve 28. günlerde elde edilen kesitler a a ıdaki de erlendirme kriterlerine göre sınıflandı;

- Yabancı cisim reaksiyonu,
- İtihap,
- Konjesyon,
- Fibröz doku olu umu,
- Yeni kemik olu umu,
- Kemik ili i olu umu.

Yabancı cisim reaksiyonu (YCR):

- %0 - %5 arası alanı kaplıyorsa (0),
- %5 – %30 arası alanı kaplıyorsa (1),
- %30 – %60 arası alanı kaplıyorsa (2),
- %60'tan fazla alanı kaplıyorsa (3) olarak de erlendirildi.

İtihap:

- %0 - %5 arası alanı kaplıyorsa (0),
- %5 – %30 alanda ise (1),
- %30– %60 arasında ve 1-2 mikro abse oda ı içeriyorsa (2),
- %60'in üzerinde / çok sayıda mikro abse odakları içeriyorsa (3) olarak de erlendirildi.

Konjesyon:

- %0 - %5 arası alanı kaplıyorsa (0),
- %5 – %30 arası (1),
- %30 – %60 arası (2),
- %60'tan fazla ise (3) olarak de erlendirildi.

Granüler doku olu umu (GD):

- %0 - %5 arası alanı kaplıyorsa (0),
- %5 – %30 arası (1),
- %30 – %60 arası (2),
- %60'tan fazla ise (3) olarak de erlendirildi.

Yeni kemik olu umu (YKO):

- %0 - %5 arası alanı kaplıyorsa (0),
- %5 – %30 arası (1),
- %30 – %60 arası (2),
- %60'tan fazla ise (3) olarak de erlendirildi.

Kemik ili i olu umu (KO):

- %0 - %5 arası alanı kaplıyorsa (0),
- %5 – %30 arası (1),
- %30 – %60 arası (2),
- %60'tan fazla ise (3) olarak de erlendirildi.

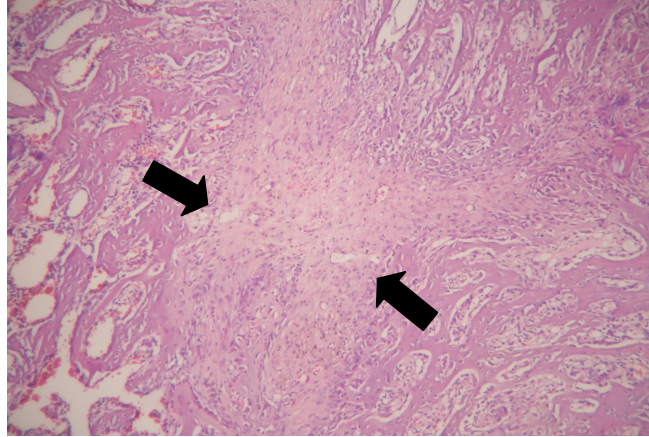
4. BULGULAR

Klinik olarak tüm gruplarda operasyon bölgelerinin normal iyile t i i görüldü. Çalı manın esnasında Grup I'den 1, Grup II'den 2, Grup III'den 1 olmak üzere toplam 4 denek çalı ma dı ı bırakıldı. Bunlar defekt olu turulan alanda post-operatif geli en fraktür nedeniyle çalı ma dı ı kaldı. Bu deneklerin yerine aynı i lemlerin gerçekte tirildi i yeni ratlar konularak grupların planlanan sayıları korundu. Di er ratlarda ameliyattan sonra geli en ikincil yara yeri enfeksiyonu, deri nekrozu, kıl dönmesi, nörolojik sekeller ya da ba ka bir komplikasyon izlenmedi.

4.1. Histopatolojik Bulgular

4.1.1. 14 Günlük Kontrol Grubunun Histopatolojik Bulguları

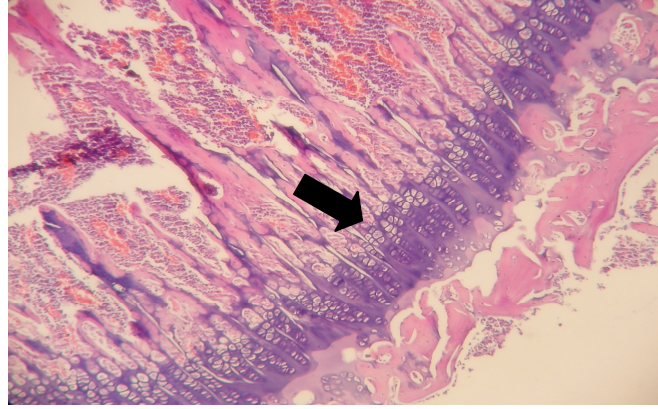
Defekt alanını dolduran yo un fibrotik alan içinde orta derecede miksellüler iltihapsal hücre infiltrasyonu görülmekte olup yeni kemik yapım alanlarına rastlanıldı. Bu alanlarda düzensiz trabekülasyon dikkati çekti i görüldü (Resim 4.1).



Resim 4.1: Defekt bölgesindeki yo un fibrozis (H.E.x100).

4.1.2. 21 Günlük Kontrol Grubunun Histopatolojik Bulguları

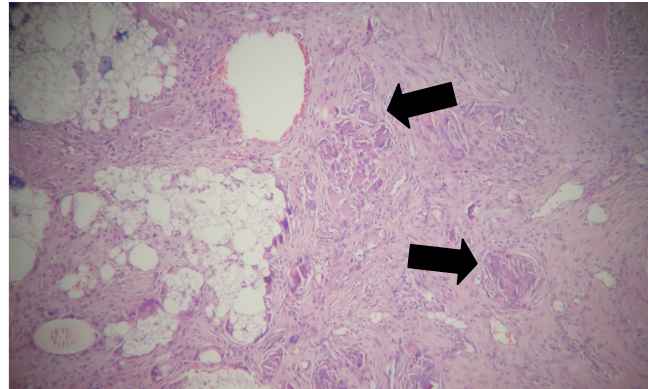
Defekt bölgesinde aktif fibrosit, fibroblast ve genç mezenkim hücreleri arasında çok miktarda yeni kemik trabekülleri görüldü (Resim 4.2).



Resim 4.2: Defekt bölgesini büyük ölçüde kapatan köprü biçiminde yeni kemik yapımı (H.E.x100).

4.1.3. 28 Günlük Kontrol Grubunun Histopatolojik Bulguları

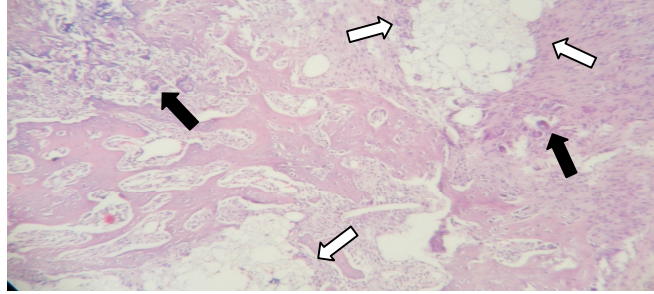
Defekt bölgesinde, burayı kapatan, trabeküler yapıda yeni kemik dokusu saptanmaktaydı. Bunun altında aktif ba dokusu içinde geni alanlarda yeni kemik trabekülleri görülmekteydi (Resim 4.3).



Resim 4.3: Defekt bölgesinde ba layan kemik yapımı (H.E.x100).

4.1.4. 14 Günlük Kontrol+Graft Grubunun Histopatolojik Bulguları

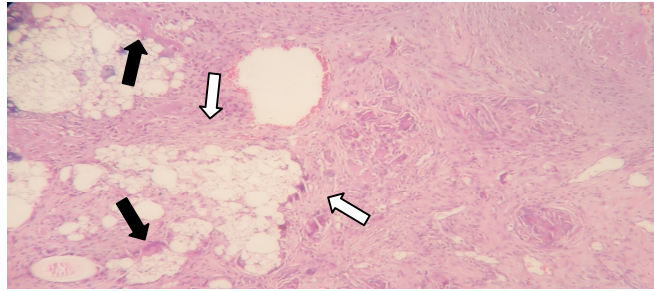
Defekt alanında en üstte fibröz doku ve hemen altında yer yer osteoklastlarla çevrili greft parçaları ile yoğun yeni kemik yapım alanları görülmektedir. Graft-kemik arasında belirginle en iltihapsal hücre infiltrasyonu izlenmektedir (Resim 4.4).



Resim 4.4: 2. Hafta Kontrol+Graft Grubu: Yoğun yeni kemik yapım alanları (siyah ok ile işaretlenmiştir) ve greft materyali arasında belirgin iltihapsal hücre infiltrasyonu (beyaz ok ile işaretlenmiştir) (H&E, 100x).

4.1.5. 21 Günlük Kontrol+Graft Grubunun Histopatolojik Bulguları

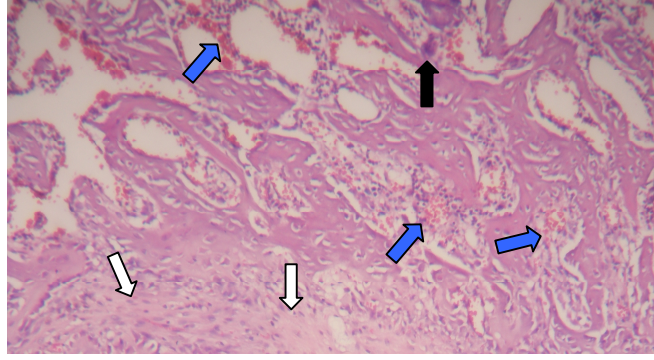
Üçüncü haftada genel olarak, zayıf bir osteogenezis potansiyelinin olduğu izlendi. Bununla birlikte fiziksel ataçman, fibröz dokular tarafından çevrilmiş greft materyali ile fibroblast benzeri hücreler görüldü ve bu dokuların iyi vaskülarize olduğu saptandı (Resim 4.5).



Resim 4.5: 21. gündeki histopatolojik görünümü greft materyalinin rezorpsiyonu ile etrafında bulunan osteojenik odak (siyah ok ile işaretlenmiştir), azalmış olan enflamasyon, fibröz doku gelişimi (beyaz ok ile işaretlenmiştir) (H&E, 100x).

4.1.6. 28 Günlük Kontrol+Graft Grubunun Histopatolojik Bulguları

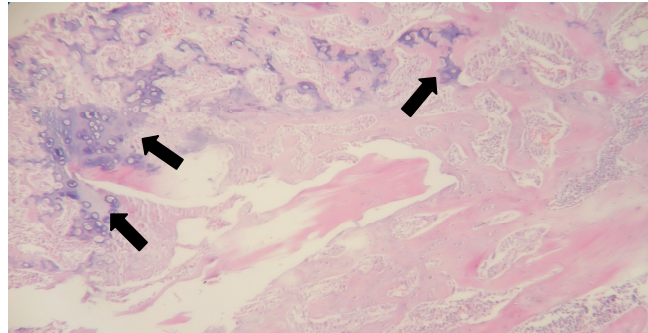
Graft materyalinin yerleştirildiği defektlerde, greft rezorbsiyonunun ve etrafında osteogenezisin 21. gün bulgularına göre daha da arttığı görüldü. Yabancı cisim reaksiyonunun mevcut olmadığı ve greftin biyouyumluluğunun çok iyi olduğunu izlendi. Genel olarak, bu dönemde yeni oluşan kemik yüksek osteoblastik aktivite göstermekle birlikte, fibröz doku ve enflamasyonun ise azalarak yerini greft partikülleri etrafında yeni kemik trabeküllerine bıraktığı gözlemlendi (Resim 4.6).



Resim 4.6: 28. gündeki histopatolojik görünümü azalan fibröz doku (beyaz ok ile areti), osteogenezis oluşması (siyah ok ile areti) ve konjesyon (mavi ok ile areti) (H.E.x100).

4.1.7. 14 Günlük Amilodipin Grubunun Histopatolojik Bulguları

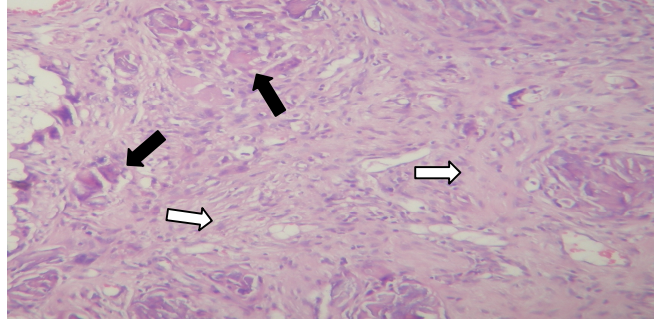
Fragmanlar arasında hafif derecede lenfosit, plazmosit, az sayıda nötrofil polimorf infiltrasyonu, fibroblast, fibrosit ve yoğun kollagen fibriller, yaklaşık %40- 50' a varan alanlarda yeni kemik yapımı görülmekteydi (Resim 4.7) .



Resim 4.7: Fibröz doku içerisinde defekt bölgesinde oluşan yeni kemik trabekülleri (H.E.x100).

4.1.8. 21 Günlük Amilodipin Grubunun Histopatolojik Bulguları

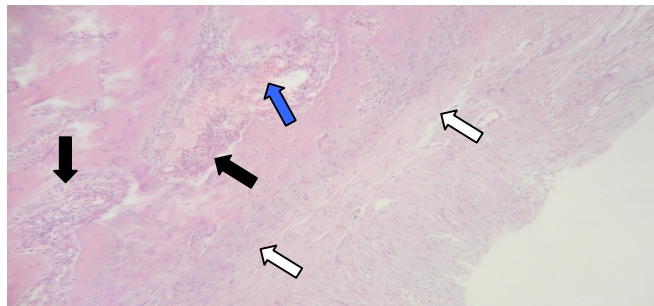
Defekt bölgesinde lenfosit, plazmosit, nötrofil polimorf infiltrasyonu, aktif fibrosit, fibroblast ve genç mezenkim hücreleri, yoğun kollagen lifler görülmekteydi. Bir olguda defekt bölgesinde aktif bağ dokusu içinde kırıkta adacıkları saptanmaktaydı (Resim 4.8).



Resim 4.8: Defekt bölgesindeki kondral kemikleme (siyah ok ile işaretli) ve çevrede fibröz kallus alanı (beyaz ok ile işaretli) (H.E.x100).

4.1.9. 28 Günlük Amilodipin Grubunun Histopatolojik Bulguları

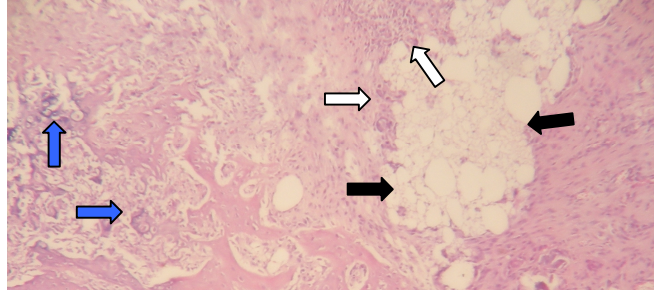
Defekt bölgesini kapatan ince, trabeküler kemik köprüsü oluşmuştur. Altındaki aktif bağ dokusu içinde yeni kemik trabekülleri görülmekteydi (Resim 4.9).



Resim 4.9: Defekt bölgesinde gelişen kemik yapımı (siyah ok ile işaretli) ve fibröz kallus (beyaz ok ile işaretli) ve konjesyon (mavi ok ile işaretli) (H.E.x100).

4.1.10. 14 Günlük Amilodipin+Graft Grubunun Histopatolojik Bulguları

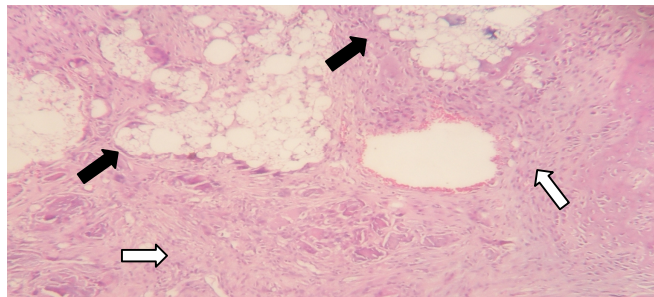
Defekt alanında fibröz kallus içinde defekt alanını kapatmaya başlayan yeni trabeküler kemik yapım alanları görülmekte olup, trabeküler alanın kenarlarında ve lakünler içinde osteoblastik aktivite görülmektedir. İltihap hücrelerine ve nekrotik alana rastlanmadı. Graftlerin çevresinde az miktarda osteogenezis mevcuttu (Resim 4.10).



Resim 4.10 : 14. gündeki histopatolojik görünümü greft materyali (siyah ok ile işaretli), greft materyali etrafında enflamatuar değişiklikler (beyaz ok ile işaretli) ve kısmi osteogenezis (mavi ok ile işaretli) (H.E.x100).

4.1.11. 21 Günlük Amilodipin+Graft Grubunun Histopatolojik Bulguları

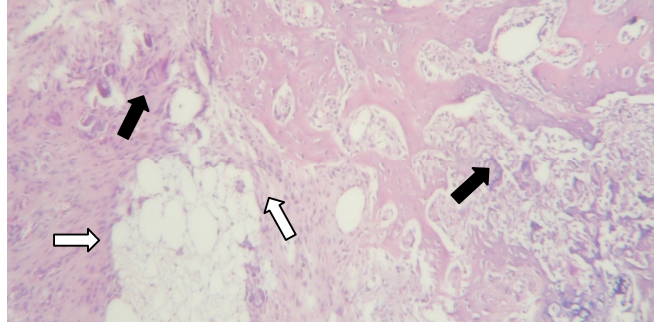
Bu dönemde alınan örneklerde yeni kemik oluşumunun ve greftte rezorbsiyonun başladığı, enflamasyonun giderek azaldığı, biyouyumluluğun iyi olduğu ve yabancı cisim reaksiyonunun ise olmadığı tespit edildi (Resim 4.11).



Resim 4.11: 21. gündeki histopatolojik görünümü greft materyalinin rezorbsiyonu ile azalan enflamasyon (siyah ok ile işaretli) ve fibröz doku gelişimi (beyaz ok ile işaretli) (H.E.x100).

4.1.12. 28 Günlük Amilodipin+Greft Grubunun Histopatolojik Bulguları

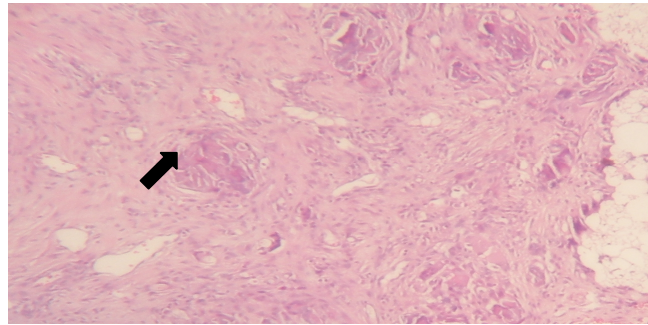
Bu dönemde greftler arasında osteogenezisin orta düzeyde olduğu ve greftte rezorbsiyonun çok az olduğu, orta düzeyde osteoblastik aktivitenin bulunduğu, greftlerin birbirleriyle ve kompakt kemikle olan ataçman bağlantısının arttığı belirlendi (Resim 4.12).



Resim 4.12: 28. gündeki histopatolojik görünümü greft materyalinin rezorbsiyonu (beyaz ok ile işaretli) ve osteogenezisin (siyah ok ile işaretli) histopatolojik görünümü (H.E.x100).

4.1.13. 14 Günlük -2 Blokeri Grubunun Histopatolojik Bulguları

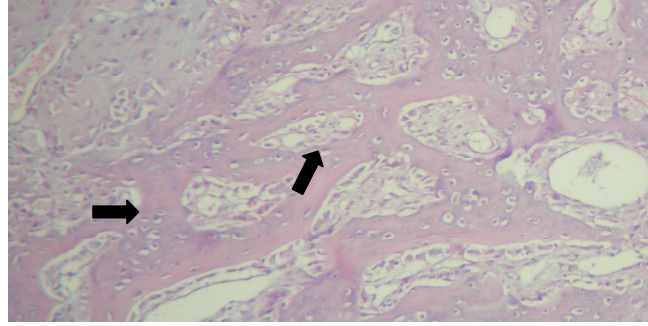
Fragmanlar arasında yoğun lenfosit, plazmosit, nötrofil polimorf infiltrasyonu, geniş abse odakları ve fibrozis, %30- 50'ye varan alanda, bu alanı sınırlar tarzında yeni kemik yapımı izlenmekteydi (Resim 4.13).



Resim 4.13: Defekt bölgesi komşulu medüller bölgede fibröz çeper ile sınırlı mikro abse odakları (H.E.x100).

4.1.14. 21 Günlük -2 Blokeri Grubunun Histopatolojik Bulguları

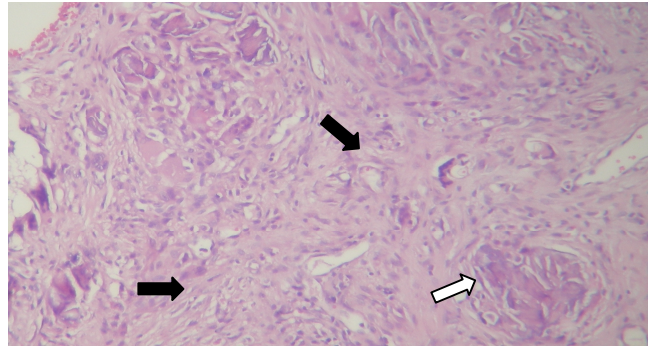
Olguların tümünde iltihapsal hücre infiltrasyonu ve abse odakları saptanmaktaydı (Resim 4.14).



Resim 4.14: Defekt alanında iltihapsal hücre infiltrasyonu (H.E.x100).

4.1.15. 28 Günlük -2 Blokeri Grubunun Histopatolojik Bulguları

Defekt bölgesinde aktif bağ dokusu görülmekteydi. Bağ dokusu içinde yeni kemik trabekülleri izlenmekteydi (Resim 4.15).

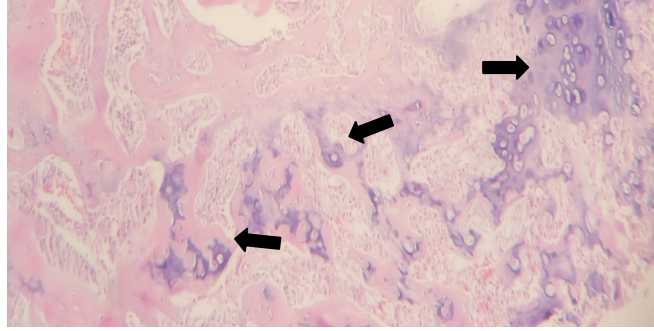


Resim 4.15: Defekt bölgesinde fibrin demetleri içeren gevrek yapıda bağ dokusu (siyah ok ile areti) ve bu alanda oluşan yeni kemik yapımı (beyaz ok ile areti) (H.E.x100).

4.1.16. 14 Günlük -2 Blokeri+Greft Grubunun Histopatolojik Bulguları

Fragmanlar arasında hafif derecede lenfosit, plazmosit, az sayıda nötrofil polimorf infiltrasyonu, fibroblast, fibrosit ve yoğun kollagen fibriller, yaklaşık %40- 50'a varan alanlarda yeni kemik yapımı görülmekteydi. Alınan örneklerde

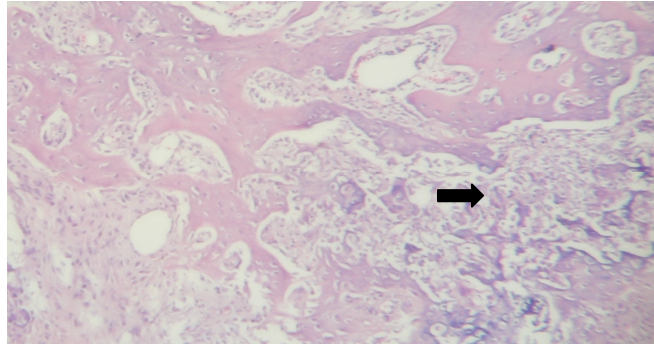
yo un yabancı cisim reaksiyonu izlendi. Greft rezorbsiyonu görülmedi. Bu dönemde greftlerin poröz kısımlarında osteogenezis henüz mevcut de ildi (Resim 4.16).



Resim 4.16: Defekt bölgesinde, fibröz doku ve yeni kemik trabekülleri (H.E.x100).

4.1.17. 21 Günlük -2 Blokeri+Greft Grubunun Histopatolojik Bulguları

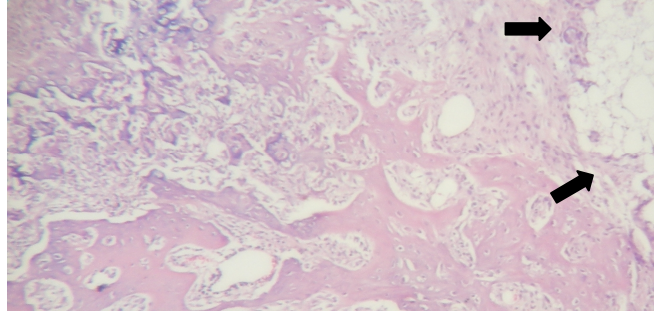
Defekt bölgesini distal ve proksimalden sınırlar tarzda, medüller kanalı kapatan kemik olu umları görülmekteydi (Resim 4.17).



Resim 4.17: Defekt alanında endokondral kemikle me (H.E.x100).

4.1.18. 28 Günlük -2 Blokeri+Greft Grubunun Histopatolojik Bulguları

Bu dönemde greftler arasında osteogenezisin orta düzeyde oldu u ve yeni olu an kemi in o unun greftin çatı tipindeki yapısının merkezinde lokalize oldu u izlendi. İtihad hücrelerine ve nekrotik alana rastlanmadı (Resim 4.18).



Resim 4.18: Greft materyali etrafında kemik yapımı ve kemik ili i olu umu (H.E.x100).

4.2. istatistiksel Bulgular

De erlendirilen tüm parametrelerden elde edilen veriler, istatistiksel de erlendirme için SPSS for Windows v.15.0 programına (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, USA) aktarıldı. Tüm verilerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Parametrelerin ikili karşılaştırması bağımsız örnekler için çift yönlü non-parametrik bir test olan Mann Whitney-U testi kullanılarak yapıldı ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Histolojik parametreler Ki-kare testi ile de erlendirildi ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Ki-kare	n=7	YCR	LT HAP	KONJESYON	GD	YKO	KEM K L
14. Gün		4.47	4.61	9.50	15.57	10.20	7.00
	p	0.34	0.30	0.14	0.01*	0.11	0.03*
14.Gün+Greft		8.16	13.12	7.25	2.55	3.65	15.00
	p	0.22	0.01*	0.12	0.63	0.45	0.005*
21. Gün		3.16	2.56	1.94	3.16	6.70	10.51
	p	0.53	0.27	0.74	0.53	0.15	0.03*
21.Gün+Greft		9.42	4.88	2.39	2.23	4.81	8.79
	p	0.15	0.08	0.30	0.69	0.56	0.06
28. Gün		2.08	3.18	3.97	5.98	19.99	15.64
	p	0.72	0.52	0.40	0.42	0.001*	0.01*
28.Gün+Greft		4.20	7.53	2.66	8.28	11.80	14.81
	p	0.65	0.11	0.61	0.21	0.01*	0.005*

Tablo 1: Tüm nitel verilerin Ki-kare testi ile de erlendirilmesi (* ile işaretli verilerde p değeri, $p < 0,05$ olduğundan anlamlı kabul edildi).

4.2.1. 14. Gün Bulgularının istatistiksel De erlendirilmesi

14. GÜN	n=7	YCR	LT HAP	KONJESYON	GD	YKO	KEM K L
AML/K	p	0.40	1.00	0.02*	0.007*	0.49	1.00
PRP/K	p	0.06	0.08	0.11	0.03*	0.03*	0.06
AML/PRP	p	0.37	0.08*	0.83	0.18	0.01*	0.06

Tablo 2: 14. günde gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik ili i varlığının dağılımı.

AML/K (amilodipin uygulanan grup/ propranolol uygulanan grup) grubunun konjesyon ve GD dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0.02 ve p=0.007).

PRP/K (propranolol uygulanan grup/ kontrol grubu) grubundaki GD ve YKO varlığı; Kontrol Grubundaki iltihap varlıklarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.03, p=0.03). Diğer de erler arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p=0.11, p=0.808, p=0.09, p=0.06, p=0.08, p=0.011).

AML/PRP grubunda YKO varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenirken (p=0.01), diğer de erler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (p=0.37 ve p=0.83).

4.2.2. 14. Gün+Graft Bulgularının istatistiksel De erlendirilmesi

14.GÜN + GREFT	n=7	YCR	LT HAP	KONJESYON	GD	YKO	KEM K L
AML/K	p	0.58	0.008*	0.03*	0.20	0.78	0.003*
PRP/K	p	0.94	0.008*	0.52	0.43	0.83	0.02*
AML/PRP	p	0.53	1.00	0.22	0.70	0.88	0.04*

Tablo 3: 14. günde greft uygulanan gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik ili i varlığının dağılımı.

AML/K grubunun iltihap konjesyon ve kemik ili i da ılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0.008, p=0.03, p=0.003). Di er de erler arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p=0.58, p=0.20, p=0.78).

PRP/K grubundaki iltihap ve kemik ili i varlı ı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.008, p=0.02). Di er de erler arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p=0.94, p=0.52, p=0.43, p=0.83).

AML/PRP grubunda ise sadece kemik ili i varlı ı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenirken (p=0.04), di er de erler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (p=0.53 ve p=0.22).

4.2.3. 21. Gün Bulgularının istatistiksel De erlendirilmesi

21. GÜN	n=7	YCR	LT HAP	KONJESYON	GD	YKO	KEM K L
AML/K	p	1.00	1.00	1.00	1.00	0.02*	0.01*
PRP/K	p	0.25	0.14	0.22	0.23	0.94	0.52
AML/PRP	p	0.25	0.13	0.17	0.28	0.06	0.02*

Tablo 4: 21. günde gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik ili i varlı ının da ılımı.

AML/K grubunun YKO ve kemik ili i da ılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermektedir (p=0.02 ve p=0.01).

PRP/K grubu incelendi inde hiçbir de er arasında istatistiksel olarak anlamlı derece farklılık rastlanmamıştır (p=0.25, p=0.14, p=0.22, p=0.94).

AML/PRP grubunda kemik ili i varlı ı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmiştir (p=0.02). Di er de erlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0.25 ve p=0.13).

4.2.4. 21. Gün+Greft Bulgularının istatistiksel De erlendirilmesi

21.GÜN+ GREFT	n=7	YCR	LT HAP	KONJESYON	GD	YKO	KEM K L
AML/K	p	0.17	0.12	0.12	0.22	0.06	0.07
PRP/K	p	0.52	0.06	0.29	0.60	0.18	1.00
AML/PRP	p	0.25	0.06	0.59	0.42	0.49	0.07

Tablo 5: 21. günde greft uygulanan gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik olumu ve kemik ili i varlığının dağılımı.

AML/K, PRP/K, AML/PRP gruplarının tümünde YCR, iltihap, konjesyon, GD, YKO ve kemik ili i olumu incelendi inde istatistiksel olarak herhangi anlamlı bir farklılık gözlenmemi tir ($p=0.17$, $p=0.52$, $p=0.25$, $p=0.12$, $p=0.06$, $p=0.06$, $p=0.29$, $p=0.59$).

4.2.5. 28. Gün Bulgularının istatistiksel De erlendirilmesi

28. GÜN	n=7	YCR	LT HAP	KONJESYON	GD	YKO	KEM K L
AML/K	p	0.53	0.59	0.88	0.05*	0.002*	0.003*
PRP/K	p	1.00	0.53	0.93	0.43	0.29	0.77
AML/PRP	p	0.53	0.25	0.94	0.22	0.002*	0.008*

Tablo 6: 28. günde gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik olumu ve kemik ili i varlığının dağılımı.

AML/K grubunun GD, YKO ve kemik ili i dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmi tir ($p=0.05$, $p=0.002$, $p=0.003$). Diğer derler arasında istatistiksel farklılık gözlenmemi tir ($p=0.58$, $p=0.20$, $p=0.78$).

PRP/K grubunda YCR, iltihap, konjesyon, GD, YKO ve kemik ili i ol umunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemi tir (p=1.00, p=0.53, p=0.93).

AML/PRP grubunda ise YKO ve kemik ili i varlı ı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya koymu tur (p=0.02, p=0.08). Di er de erler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemi tir (p=0.53 ve p=0.25).

4.2.6. 28. Gün+Graft Bulgularının istatistiksel De erlendirilmesi

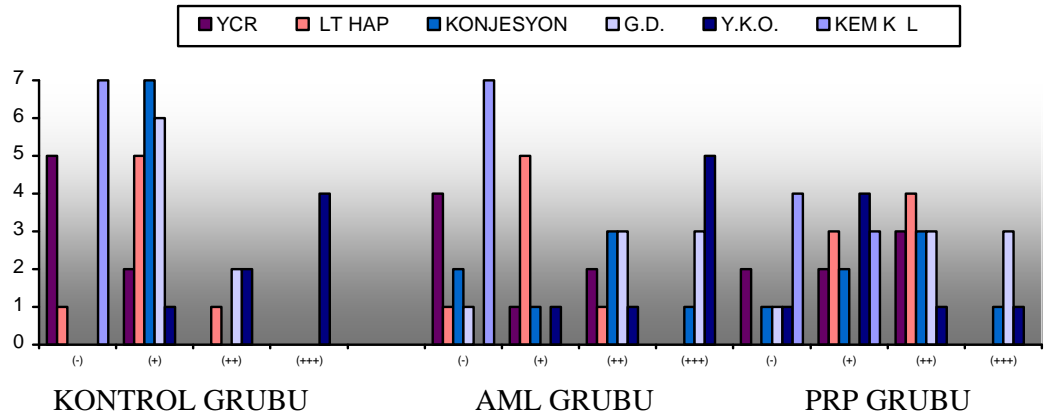
28.GÜN+ GREFT	n=7	YCR	LT HAP	KONJESYON	GD	YKO	KEM K L
AML/K	p	0.83	0.53	0.49	0.16	0.01*	0.005*
PRP/K	p	0.40	0.03*	0.16	0.01*	1.00	0.17
AML/PRP	p	0.57	0.12	0.38	0.29	0.01*	0.03*

Tablo 7: 28. günde graft uygulanan gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik olu umu ve kemik ili i varlı ının da ılımı.

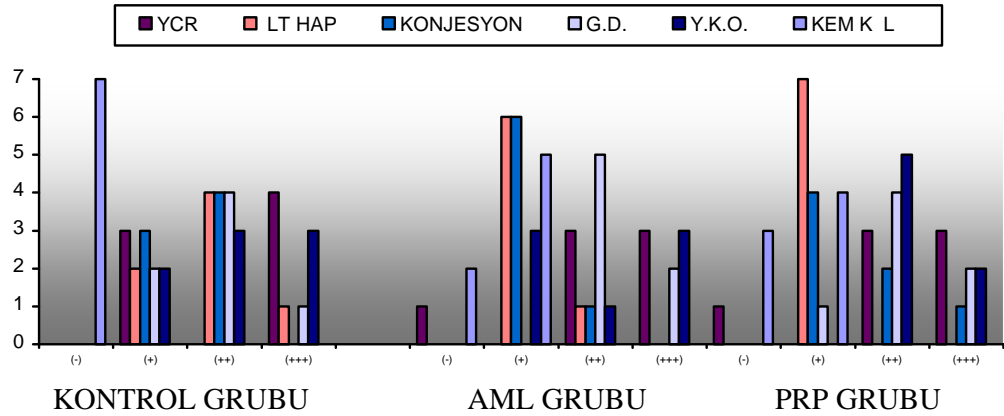
AML/K grubunun YKO ve kemik ili i da ılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (p=0.01, p=0.005). Di er de erler arasında istatistiksel farklılık görülmemektedir (p=0.83, p=0.53).

PRP/K grubundaki iltihap ve GD varlı ı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmu tur (p=0.03, p=0.01). Di er de erler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemi tir (p=0.40, p=0.16).

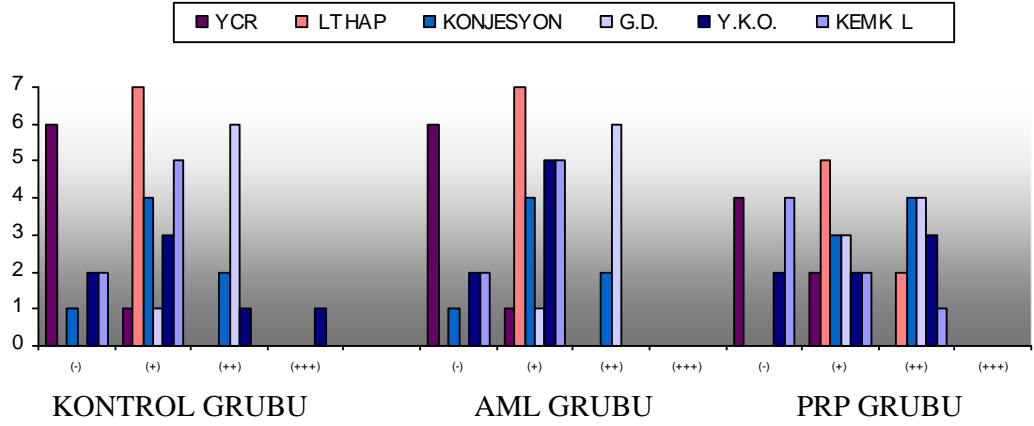
AML/PRP grubunda YKO ve kemik ili i varlı ı istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenirken (p=0.04), di er de erler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemi tir (p=0.57 ve p=0.12).



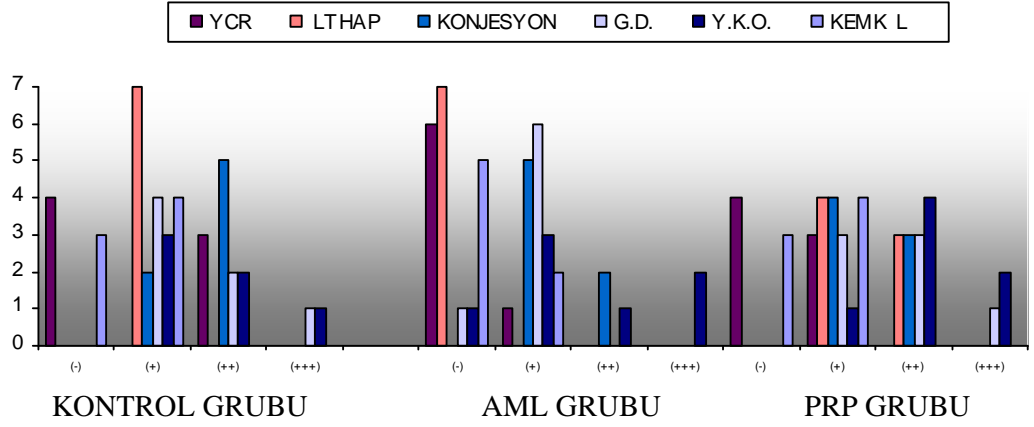
Grafik 4.1: 14. günde gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik iliği varlığının dağılım grafiği.



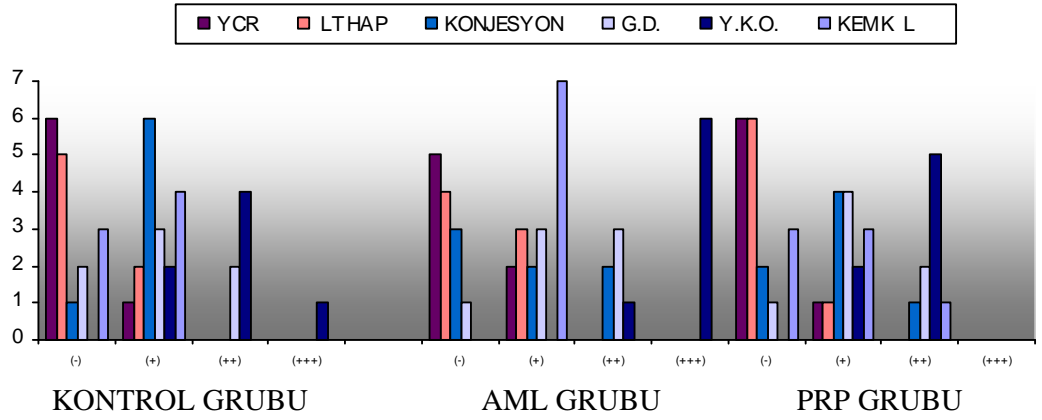
Grafik 4.2: 14. günde greft uygulanan gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik iliği varlığının dağılım grafiği.



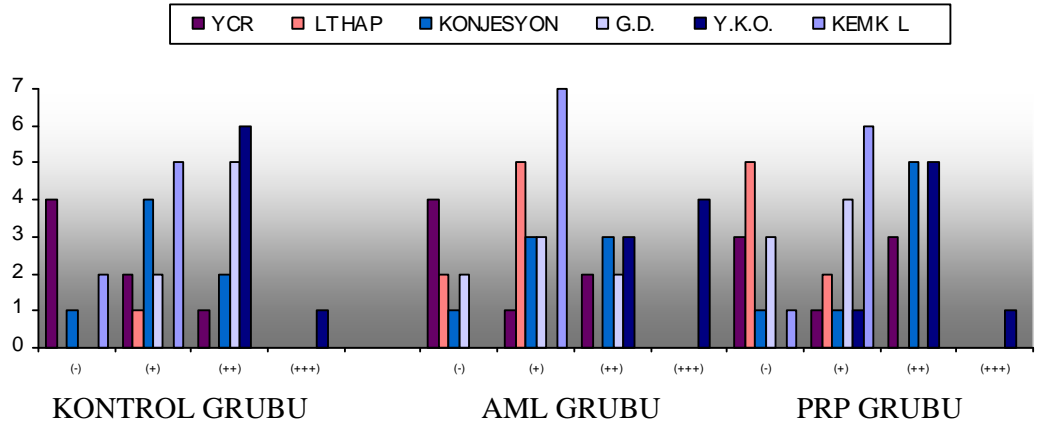
Grafik 4.3: 21. günde gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik iliği varlığının dağılım grafiği.



Grafik 4.4: 21. günde greft uygulanan gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik iliği varlığının dağılım grafiği.



Grafik 4.5: 28. günde gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik iliği varlığının dağılım grafiği.



Grafik 4.6: 28. günde greft uygulanan gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu, iltihap, konjesyon, granüler doku, yeni kemik oluşumu ve kemik iliği varlığının dağılım grafiği.

5. TARTI MA

Tıp dünyasında gerçekle tirilen deneysel çalı malarda hayvan modelleri büyük önem ta ır. Stevenon ve ark. hayvan modellerinin seçiminde, çalı manın gerektirdi i ko ullara uygunluk ve konuyla ilgili yeterli kaynak bulunmasının belirleyici etkenler olduklarını bildirmi lerdir (162). Bu alı madaki hayvan modelinin seçiminde u temel hususlar dikkate alınmı tır:

- Yeterli sayıda ve deney ko ullarına uygun nitelikte denek elde edilebilmesi,
- Çalı ılacak bölgede deneklerin ya amsal önem ta ıyan yapılarının olmaması,
- Cerrahi yöntem açısından kolay çalı ılabilmesi,
- Planlanan lim parametrelerinin basit ve hassas bir ekilde uygulanabilir olması,
- Deneklerin genel fizyoloji ve dokularının iyile mesi hakkında yeterli kaynak bulunması.

Yeni kemik yapımının incelendi i deneysel çalı malarda kullanılan deney hayvanlarının ya ı önemlidir. Genç hayvanlarda yeni kemik yapımı daha hızlı olmaktadır. Ratlarda ilk üç aya kadar yeni kemik yapımının hızlı oldu u yapılan çalı malarda ortaya konulmu tur (163-165). **Bu bilgiler göz önüne alınarak çalı mamızda 13 haftalık ratlar kullanılmı tır.**

Oral ve maksillofasiyal cerrahide, kemik rejenerasyonunun sa lanması, osteotomi açıklıklarının kapatılması, alveoler kret yükseltmesi yapılması amacı ile de i ik kemik greft materyalleri kullanılmaktadır (166-174). Ancak hangi greft materyallerinin hangi defektlerde kullanılması gerekti i tam olarak açık de ildir. Otogreftler en çok tercih edilen greftlerin ba nda gelir (175-185). Ancak otojen kemik greftlerinin bilinen dezavantajları nedeniyle, ara tırcılar ba ka materyaller bulmaya yönelmi lerdir (164-189).

Akkiz veya konjenital nedenlerle olu mu kemik defektlerinde ve dentofasiyal deformiteler nedeniyle gerçekle tirilen osteotomi alanlarında sıklıkla kemik grefti endikasyonu olu maktadır. Bu tip defekt alanları spontan iyile meye bırakılırsa, fibrotik yapının migrasyonunu takiben bölgede matür fibröz doku olu umu ba lar. Bu tip gerçekle en bir fibrotik iyile meyle birlikte klinik olarak kaynamama (non-union) ve enkapsülasyon gibi komplikasyonlar

da olu abilmektedir. te bu komplikasyonlardan kaçınmak için, kemik hücrelerinin bölgede rejenerasyonunu sa lamak amacıyla defektlerin greft materyalleri ile rekonstrüksiyonuna ihtiyaç vardır (192,193).

Bu görü do rultusunda Walsh ve ark. kemik defektlerinin iyile mesini sa lamak için kullanılan kemik greftlerinin önemini vurgulamı lar ve yaptıkları deneysel çalı mada, koyunların femurunda olu turdukları defekt alanlarının birine otogreft implante ederken, di er defekti spontan iyile meye bırakmı lardır. Spontan iyile meye bırakılan defekt alanının 12 hafta sonunda yapılan tomografik incelemesinde, kemikle menin gerçeikle medi i ve defektin fibrotik olarak iyile ti i gözlenmi tir. Otojen greft uygulanan bölgenin tomografik incelemesinde ise defekt etrafında sa lıklı kansellöz kemi e benzer kemik dokusunun olu tu unu belirtmi lerdir (194).

Vaccaro ve ark. (195) ise otojen kemik greftlerinin osteojenik potensiyellerinin yüksek olmasına ra men elde edilen miktarlarının yetersiz olması, greft alınan bölgenin morbiditesi gibi klinik sorunlar nedeniyle yapay greft materyallerine gereksinim duyuldu unu belirtmi lerdir. Geni kemik defektlerinin tedavisinde altın standart olarak tanımlanan, verici bölgeden alınıp defekt bölgesine yerle tirilen otojen greft materyalleri kullanılmı tır (44). Verici bölgenin morbiditesi ve alınan materyalin sınırlı miktarda olması, ara tırmacıları bu tedavinin alternatifini bulmaya yönlendirmi tir (196).

Lewandrowski ve ark. (205) 2000 yılında yaptıkları bir çalı mada, ba ta travma cerrahisi ve tümör rezeksiyonları olmak üzere, dünyada yılda yakla ık 2.2 milyon cerrahi giri imde farklı tipte kemik greftleri kullanıldı ını ve en çok otojen kemik greftlerinin tercih edildi ini bildirmi lerdir.

Defektlerin greftlerle rekonstrüksiyonun önemini vurgulamak amacıyla bizim klini imizde de deneysel ara tırmalar planlanmı ve yapılmı tır. Bu ara tırmalardan bazıları öyledir:

Kaya ve ark. (197) sentetik alloplast greft materyali ile ksenojenik kemik greftinin osteogenezis üzerine etkilerini ara tırdıkları çalı malarında, greft uyguladıkları kaviterlerde kontrol grubuna göre daha ba arılı bir osteogenezisin gerçeikle ti ini saptamı lardır. Ayrıca sentetik kemik alloplastlarının daha biouyumlu özellikte oldu unu bildirerek, bu materyallerin kraniomaksillofasiyal

cerrahinin çou alanında kullanımları açısından çalımların devam etmesi gerekti ini vurgulamı lardır.

Tanrikulu ve ark. (198) yaptıkları deneysel çalımlarında, kemik içi defektlerde allojenik kemik grefti ve membran kombinasyonunu kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Rekonstrükte edilen defektlerde tama yakın bir kemik iyileşmesi görülürken, boş bırakılan efektlerin büyük kısmında ise fibrotik iyileşme görüldü ünü rapor etmişlerdir.

Kavak ve ark. (199) ise iki sentetik greft materyalini karşılaştırdıkları çalımlarında, geni kemik içi defektlerinde tam bir osteogenezis oluşumu için defektin greft materyalleri ile rekonstrükte edilmesinin gerekti ini bildirmişlerdir.

Yukarıdaki çalımların yanı sıra bu konuda yapılmış birçok araştırmada, greft ile rekonstrükte edilmeyen defektlerde bölgeye bağ dokusu hücrelerinin göç edip fibrotik iyileşme prosedürünü aktif hale getirdi i rapor edilmiştir. Kemik iyileşme prosedürünün bağ dokusuna göre yavaş olması ve osteoblastlar oluşuncaya kadar defektin bağ dokusu ile dolması osteogenezisi olumsuz yönde etkilemektedir. Böyle bir durum sonucu oluşan fibrotik dokunun ise kemik dokusu gibi fonksiyon göstermeyip, kuvvetlere karşı dirençli olmaması en büyük dezavantajdır. Kemik dokusu gibi yapısal olarak sağlam olmayan fibrotik dokunun, defekt alanının fonksiyonunu yerine koymaması; psödoartroz, enkapsülasyon, kaynamama gibi olası problemleri de gündeme getirmektedir (198).

Bununla birlikte kemik defektlerine yerleştirilen greft materyalinin, implante edildi i dokuya uyum göstermesi ve aynı zamanda yeni dokunun oluşumuna katkıda bulunması, yani ideal greft özelliklerini taşıması tartışılmalarının de i meylen bağda bir noktası olacaktır (198).

İdeal kemik greftini bulmak amacıyla birçok madde denenmiş ve halen denenmekte olup, istenilen özellikleri % 100 sağlayan greft materyali henüz bulunamamıştır. Bu duruma karşın kemik en çok transplante edilen dokudur.

Yapılan araştırmalarda, dünya çapında en çok tercih edilen greft, otojen kemik grefti olarak göze çarpmaktadır. 1996 yılında Amerika’da kullanılan greftlerin % 60’ı otojen greft iken, % 34’ü allogreft ve % 7’si de diğermateryallerden oluşmaktaydı (200).

Otojen kemik; osteokondüksiyon, osteoindüksiyon için gerekli olan kemik mineralleri, kollajen, büyüme faktörleri ve osteoprogenitör hücreleri içerir. Kemik kalitesi ve miktarı yönüyle en sık tercih edilen otojen greft, iliak kemik greftidir. Bununla birlikte; ikinci bir operasyon bölgesi gerektirmesi, operasyonun süresinin uzaması, sınırlı miktarda elde edilmesi, donör alan morbiditesi ve komplikasyonları, ilave kan kaybı gibi dezavantajlarından dolayı otojen grefte alternatifler aranmaktadır (202).

Yakın zamanlarda otogreftte alternatif olarak en sık allogreftler tercih edilmekteydi. Ancak mevcut hastalık transfer riski, yabancı cisim reaksiyonu gibi riskleri ortadan kaldırmak için uygulanan tekniklerin osteojenik özellikleri zayıflatmasından dolayı allogreftlerin kullanımı da kısıtlanmıştır (203,204).

Alternatif bulma amacıyla yapılan son yıllardaki araştırmalarda, sentetik materyallerde büyük gelişmeler yaşanmıştır. Bu araştırmaların öncesinde sentetik materyaller, otogreft ve allogreftlere göre çok sık tercih edilmemekteydi. Dünya çapında tüm greftler içinde sentetik greft kullanımı sadece % 10 oranıyla sınırlıydı (205). Bu sınırlı kullanımlarının nedeni; tahmin edilemeyen rezorbsiyon süreleri, ekillendirmedeki zorluk, yabancı cisim reaksiyonu ile yetersiz yapılmış klinik ve deneysel çalışmalar. Bu komplikasyonlar, mevcut sentetik materyallerin modifiye edilmesi, yeni sentetik materyallerin elde edilmesi ve bu konuda yapılan araştırmaların sayısının artması ile oldukça azalmıştır. Sentetik materyaller ile ilgili çalışmalar arttıkça, otogreftlere ve allogreftlere olan üstünlükleri ortaya çıkmış ve kullanımları yaygınlaşmıştır (207).

Araştırmacılar, biyolojik özellikleri kemik dokusuna en uygun olan ve kemik rejenerasyonunu kolaylaştıran, sentetik kemik greft materyalleri üzerinde çalışmalarını yoğunlaşmışlardır (208-215). Bu çalışmalarda kemik greftlerinin osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon olmak üzere 3 ana fonksiyonundan yararlanılması amaçlanmaktadır (216-220). Ancak otogreftlerin alındığı yerde oluşan komplikasyonlar, anestezi süresinin uzaması veya alınan greftin yetersiz olması, hastayı olumsuz yönde etkilemektedir. Bu tür olumsuz durumları ortadan kaldırmak için, kemik greftlerinin yerini alabilecek mercan türevi greftlerin kullanımı ile ilgili çalışmalara ağırlık verilmeye başlanmıştır (221-224).

Sentetik kemik greft materyallerinden olan doğal mercan kaynaklı greftler alveoler kret yükseltmesinde, kemik içi defektlerde, madde kaybı olan kırıklarda, fasiyal kemik defektlerinde, ortognatik cerrahide, maksiler sinüs tabanında kullanılmaktadır (184,225-230). Kemik ve kemik dışı dokularda yapılan pek çok ara tırmada, doğal mercanın, iltahaba neden olmayan, immün cevap oluşturmeyen doku uyumlu bir madde olduğu, kemik oluşturmeye yol gösterici özelliği olduğu bildirilmiştir (231). Bu nedenle mercan kaynaklı greftler istenilen özelliklerde bir materyaldir. Mineral içeriği bakımından kemikle büyük benzerlikler gösterir. İmmünolojik reaksiyonlara neden olmazlar (232). İntraosseöz ve subperiostal uygulamalar sonrası düzenli rezorpsiyon ve depo imasyonu rama özelliği vardır (233).

Birçok ara tırmacı, Madreporaria takımı doğal deniz mercanlarının (koral), kemik defektlerinde greft materyali olarak kullanımlardır (221-224).

Bu çalışmada kullanılan ve Madreporia takımına ait olduğu saptanan doğal deniz mercanının (koral), kemik defektlerinde greft olarak kullanılmaya uygun koral genusuna ait olduğu belirlendi.

Bucholz ve ark. koralin longitudinal porları ve birbirleriyle ilişkili deliklerinin, uzun mesafede dahi kan akımını engellemediğini bildirmektedirler (234). Ara tırmacılar, mineralize kemiğin oluşturmeye için greft olarak kullanılacak koralin por çaplarının en az 150 µm kadar olması gerektiğini, por çapı 50-100 µm'den daha küçük olanlara göre, por çapı 200-400 µm olan greftlerde, kemik invazyonu ve implant rezorpsiyonunun daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (211,231). Lateral ve longitudinal olarak birbirleriyle ilişkili por yapısına sahip olan koralin por yapısının spongiyöz kemiğin por yapısına benzediği, osteon formasyonu ve fibrovasküler büyüme için bu yapının olumlu etkisinin bulunduğunu bildirilmiştir (223). Greft uygulamalarında kullanılan ve yapay olarak elde edilen seramiklerde de porozitenin mutlaka oluşturulması gerektiği bildirilmektedir (235).

Bu çalışmada kullanılan koralin por çapının 200-500 µm arasında olduğu, literatür bilgilerine göre bu por çaplarına sahip koralin kemik grefti olarak kullanılmaya uygun olduğu saptanmıştır.

Kalsiyum karbonattan (CaCO₃) oluşan deniz mercanlarının, aragonit kristal yapısında olduğu ve kemik grefti yerine kullanıldığını bildirilmiştir (211,221-224).

Koralin mineral içeriğinin, kemiğin mineral içeriğine çok benzediği ve % 99 inorganik, % 1 oranında da organik maddeden oluştuğu bildirilmektedir (222,224).

Bu çalışmada kullanılan koral örneklerinin yapılan analizlerde, %98 oranında inorganik madde, % 2 oranında ise organik madde bulunurken, protein varlığı belirlenemedi. Elde edilen bu veriler, literatür bilgileriyle benzerlik göstermektedir.

Koral greftlerin, gamma ışınlarıyla sterilize edilebileceği gibi otoklavda da sterilize edilebileceği ve greftlerin poröz yapısının sterilizasyonu kolaylaştırmaya yardımcı olduğu bildirilmektedir (224,236).

Bu çalışmada kullanılan koralin greftler gamma ışınlarıyla sterilize edilmiştir.

Kemik metabolizması ve gelişimi oldukça yavaş seyreden bir olay olduğundan çevre dokularda oluşan değişikliklerden, özellikle iltihabi olaylardan etkilenebilmektedir (237). Greft eklinin yuvarlak yapıda olduğu durumlarda iyileşmenin daha hızlı ve sorunsuz olduğu bilinmektedir (238).

Çalışmamızda da koral greftlerde alınan sonuçların daha üstün çıkmasının bir nedenini de bu şekilde açıklayabiliriz.

Koral implantlar rezorbe olarak kemik yatağının hücreleri ile yer değiştirir (239). **Çalışmamızda koral greftlerde hızlı bir rezorpsiyon ve yeni kemik oluşumu ve orta derecede kondroid doku oluşumu gözlenirken, boş olarak iyileşmeye bırakılan defektlerde çok az miktarda kondroid doku oluşumu gözlenmiştir.**

Teofilin ve ark. yaptıkları araştırmada amilodipinin, tansiyonu regüle etmek için kalsiyumun damar çeperlerine geçmesini engellerken, aynı zamanda kemik dokusuna geçmesini de engellediğini ve bu durumun da alveolar kemikte meydana gelen herhangi bir harabiyetin daha geç sürede iyileştirmesini bildirmişlerdir. Sebep olarak da kalsiyum blokajının kemik dokusunun kompleks yapısını olumsuz yönde etkilediğini teorisini öne sürmüşlerdir (5).

Roth ve ark. amilodipinin etki mekanizmasından dolayı kalsiyumun kemik hücrelerine de geçişinin bloke edileceği ve bu nedenle alveolar kemiğin iyileşme sürecinin olumsuz yönde etkilenebileceğini rapor etmişlerdir (240).

Rödler ve ark. amilodipin içeren kalsiyum kanal blokerlerinin inflamatuvar süreci arttırdığını ve anjiyogenezisin lokal mediyatörleri ile

hücrelerin proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyon özelliklerini de azalttı mı öne sürerek, amilodipinin kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği hipotezini onaylamışlardır (241).

Duriez ve ark. yaptıkları deneysel bir araştırmada kronik olarak kalsiyum kanal blokeri kullanımının kemik formasyonu ve onarımını negatif yönde etkilediğini öne sürmüşlerdir (242).

Moraes ve ark. amilodipinin kemik iyileşmesi üzerine olumsuz etkilerini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, unilateral olarak ratların mandibulalarında fraktür ve ramuslarında defekt meydana getirerek kemik iyileşmesini histomorfometrik, histolojik ve radyolojik olarak incelemiştir. Sonuç olarak amilodipinin, defektlerin iyileşmesini olumsuz etkileyebileceğini öne sürerken; mandibula fraktürlerinin iyileşmesinde ise herhangi bir olumsuz etki veya gecikme olmadığını rapor etmişlerdir (243).

Zacharieva ve ark. kemik markerleri ve kan basıncı üzerine yaptıkları çalışmada amilodipinin kemik dokusu üzerine herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığını savunmuşlardır (244).

Nishiya ve ark. yaptıkları çalışmada çeşitli dihidropridin türevi kalsiyum kanal blokerlerinin, osteoblastların aktivitesi üzerine etkilerini incelemiştir. Sonuç olarak da amilodipinin osteoblastik aktiviteye herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığını bulmuşlardır (245).

Halıcı ve ark. da yaptıkları çalışmada amilodipinin femoral kemik dokusunda kalsiyumun depolanmasına engel olduğunu, hatta bu blokaja ek olarak kemik dokusundaki kalsiyumun da kaybına sebep olduğunu bildirmişlerdir (7).

Ushijima ve ark. osteoporoz üzerine amilodipinin olumsuz etkilerini araştırmak için yaptıkları çalışmada amilodipin kullanımının, osteoklastların fonksiyonunun inhibisyonu ve/veya PTH sekresyonunun baskılanmasına bağlı olarak osteoklastik aktivitenin inhibisyonuna neden olduğunu rapor etmişlerdir. Böylece amilodipinin kemik yoğunluğunun redüksiyonunu koruduğunu ileri sürmüşlerdir. Buna ek olarak amilodipin kullanımının serumdaki kalsiyum ve PTH konsantrasyonlarını azaltarak kemik yoğunluğunun artmasına neden olduğunu onaylamışlardır (246).

Yeni kemik oluşumunun araştırıldığı çalışmalarda ya sadece greft materyalinin ya da sadece amilodipinin kemik metabolizması üzerine olan

etkileri incelenmiştir. Ancak bu çalışmada amlodipinin sadece kemik dokusu üzerine olan etkilerine değil buna ek olarak greftle desteklenen kemik defektleri üzerine olan etkileri de incelenmiştir.

Bu amaç doğrultusunda ve çalışmamızın sonucunda koral greft materyalinin kemik dokusuna oldukça iyi bir şekilde uyum gösterdiği ve istenilen miktara yakın osteogenezis olduğu görüldü. Hiçbir denekte greft materyaline karşı yabancı cisim reaksiyonu gözlenmezken, histopatolojik kesitlerde kemikle greft materyali arasında orta derecede fiziksel bağlanma olduğu saptandı. Ancak osteogenezisin ve greft materyalleri arasındaki fiziksel bağlanmanın, amlodipin uygulanan gruplarda daha fazla meydana geldiği izlendi.

6. SONUÇLAR

Çalı mamızda, deneysel olarak rat tibiasında olu turulan kemik defektlerinde koral esaslı greft materyali ile kalsiyum kanal blokeri ilaç grubundan amilodipinin kemik iyile mesi üzerine etkileri histopatolojik olarak incelenmi tir. Yapılan de erlendirmeler istatistiksel olarak kıyaslanmı ve elde edilen sonuçlar a a ıda sıralanmı tır;

- 1- Amilodipin uygulanan grupta, di er gruplara nazaran her üç haftada da kemik iyile mesinde bir gecikme görölmezken; aksine endokondral kemikle me daha baskın izlenmi tir.
- 2- Rat tibialarında olu turulan defektlere uygulanan koral greftler, erken dönemde kemik olu umunu ve osseoentegrasyonu anlamlı ekilde arttırmaktadır. Bu artı greft ve amilodipin uygulanan deneklerde daha fazla izlenmi tir.
- 3- Gerek kısa dönemde (14 gün) gerekse uzun dönemlerde (28 gün), osteokondüktif bir materyal olan koral greftlerin bo bırakılan defekt bölgelerine oranla yeni kemik olu umunda daha etkili oldu u gözlenmi tir.
- 4- Koral greft materyalinin defekt bölgesindeki sa lıklı kemikle olu turdu u fiziksel ataçmanda bir problem saptanmadı. Ancak amilodipin kullanılan gruptaki deneklerde daha zayıf bir fiziksel ataçman izlendi.
- 5- Kullanılan greft materyalleri , fibrotik dokunun defekt bölgesine do ru ilerlemesine engel olurken, mikroskobik incelemede ihmal edilebilecek seviyede fibrotik büyüme belirlendi.
- 6- leri moleküler teknikler kullanılarak kemik yo unlu unun de erlendirildi i çalı malar, amilodipin uygulamalarının kemik dokusunda moleküler olarak ne gibi de i iklikler yapabilece i konusunda daha fazla bilgi edinilebilmesine katkıda bulunabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Aybar O.A., Territoriale E., Missana L., An experimental model in calvaria to evaluate bone therapies. *Acta Odontol Latinoam.* 18: 63-7, 2005
2. Dodde R., Yavuzer R., Bier U.C., Alkadri A., Jackson I.T., Spontaneous bone healing in the rabbit. *J Craniofac Surg.* 11: 346-9, 2000
3. Frame J.W., A convenient animal model for testing bone substitute materials. *J Oral Surg.* 38: 176-80, 1980
4. Bassett C.A.L., Biophysical principles of affecting bone structures in G. H. Bourne (Ed.), *The Biochemistry and Physiology of Bone.* Acad. Press, Inc. NewYork. 1971: 1-76
5. Teófilo J. M., Brentegan L. G. i and Lamano Carvalho T. L.; A histometric study in rats of the effect of the calcium antagonist amlodipine on bone healing after tooth extraction ;2001;46:4.375-379
6. Moraes R.B., Corrêa L.,Luz. C.G.C; Adverse effects of the amlodipine on bone healing of the mandibular fracture: an experimental study in rats. *J Oral Maxillofac Surg.* DOI10.1007/s10006-010-0237-6
7. Halıcı Z., Börekçi B., Özdemir Y., Çadırcı E., Süleyman H.; Protective effects of amlodipine and lacidipine on ovariectomy induced bone loss in rats , *European Journal of Pharmacology;*2007 579 (2008) 241–245
8. Do an M., Ratlarda damar kasılmaları üzerine kalsiyum kanal blokeri ve magnezyumun etkilerinin kar ıla tırılmalı olarak incelenmesi , Isparta-2009
9. Aksu ., Bazı ilaç etken maddelerinin x-ı nları toz kırınım metodu ile incelenmesi, Doktora Tezi, Kayseri-2010
10. Atılgan S., Kalsiyum sülfat partikülleri ile -trikalsiyum fosfat/ hidroksiapatit granüllerinin kemik içi kavitelelerinde osteogenezis üzerine olan etkilerinin deneysel olarak kar ıla tırılması, Doktora Tezi, Diyarbakır2,006
11. Lucas A., Gaude J.,Carel C.,Michel J.-F.,Cathelineau G; A synthetic aragonite based ceramic as a bone graft substitute and substrate for antibiotics, *International Journal of Inorganic Materials* 3(2001) 87–94
12. Tanakol R., Fizyopatolojik Etmenler çinde Gökçe Kutsal Y(Ed.) *Osteoporoz Güne Kitabevi Ltd. ti., Ankara,2005:3-70*
13. Çakarer S., Sıçan tibialarında olu turulan distraksiyon osteogenezisinde trombin peptidi (TP508) uygulamasının kemik üzerindeki histopatolojik etkilerinin incelenmesi. *stanbul Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, stanbul, 2008*
14. Hüsmeni T., Siklosporin-A uygulanan sıçanlarda, antioksidanların (selenium ve vitamin E), çekim yarası iyile mesi üzerine etkilerinin histopatolojik ve biyokimyasal olarak incelenmesi. *stanbul Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, stanbul, 2007*
15. Junguiera LC, Carneiro J, Kelley RO. *Temel Histoloji.* 8.Baskı. stanbul : Barı Kitabevi Ltd. ti. 1998; 132-151
16. Soydan N., Genel Histoloji. stanbul, .Ü. Basımevi ve Film Merkezi, 1982
17. Bernard GW. Healing and repair of osseus defects. *Dent Clin North Am* 1991; 35: 469-477
18. Doblare M, Garcia JM, Gomez MJ. Modelling bone tissue fracture healing: a reiew. *Engineering Fracture Mechanics* 2004; 71: 1809-1840
19. Sikavitsas VI, Temenoff JS, Mikos AG. *Biomaterials and bone mechanotransduction* *Biomaterials* 2001; 22: 2581-2593
20. irin S.Y., Deneysel olarak meydana getirilen kemik defektlerine yerle tirilen farklı tipteki yapay kaynaklı greft materyallerinin kemikle mesinde hiperbarik oksijen uygulamasının etkilerinin incelenmesi. *stanbul Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, stanbul, 2005*
21. Jee W.S.S., *Integrated bone tissue physiology, Anatomy and physiology.* n Cowin SC(Ed) *Bone Mechanics Handbook.* 2. ed. Florida: CRC press; 2001:1-68
22. Jee W.S.S., *The skeletal tissues in Cell and Tissue Biology in Weiss L(Ed) A textbook of Histology.* Baltimore: Urban and Schwarzenberg; 1988
23. Parfitt A.M., Problems in the application of in vitro systems to the study of human bone remodeling. *Calcif. Tissue Int.* 1995; 56(1): 5-7
24. Archer W.H., *Oral and Maxillofacial Surgery.* W.B.Saunders Publishing, Philadelphia, 1975: 1427-1453
25. Çankaya A.B., Deneysel olarak olu turulan kemik defektlerinde iki farklı kriyojen madde olan sıvı nitrojen ve karbondioksit gazı uygulamasının kemik iyile mesi üzerine olan etkilerinin histopatolojik olarak de erlendirilmesi. *stanbul Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, stanbul, 2006*
26. Hollinger J.O., Buck C.D., Bruder P.S.. *Biology of Bone Healing: Its Impact on Clinical Therapy.* In Lynch S.E., Genco R.J., Marx R.E. (Eds) *Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics.* 1st edition Quintessence Publishing, 1999, chap 1
27. Atalay B., Deneysel Olarak Demir Eksikli i Anemisi Yapılan Sıçanlarda Kemik Defektlerine Yerle tirilen Greft Materyallerinin Kemik yile mesine Etkisinin Histopatolojik Olarak ncelenmesi. *stanbul Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, stanbul, 2007*
28. Gürsoy N. *Ortodontinin biyolojik temelleri: Kafa, yüz, çene büyüme ve geli imi.* Doyuran matbaası, stanbul, 1988
29. Güven Y. *Kıkırdak Kemik ve Di Biyokimyası.* .Ü. Di hekimli i Fakültesi Biyokimya ders notları, Mart 198

30. Ham A.W., Cormack D.H., Histophysiology of Cartilage, Bones and Joints. Philadelphia, JB Lippincott, 1979
31. Tuskan C., Yalırık M., Oral ve maksillofasial cerrahide kullanılan Biyomateriyaller. Bölüm I,II, .Ü. Di hekimli i Fakültesi Yayınları, stanbul, 2002
32. Bloom W., Fawcett D.W., A textbook of histology. 10th ed, W.B. Saunders Philadelphia, 1975; chap 10.
33. Çakarer S., Sıçan tibialarında olu turulan distraksiyon osteogenezisinde trombin peptidi (TP508) uygulamasının kemik üzerindeki histopatolojik etkilerinin incelenmesi. stanbul Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, stanbul, 2008
34. Rubin E., Farber J.L., Pathology. Philadelphia: JB Lippincott, 1988
35. Caplan A.I., Pechak D., The cellular and molecular biology of bone formation. In: Peck WA(Ed). Bone and Mineral Research. New York: Elsevier, 1987: 117
36. Oral O., L-Dopa'nın allojenik kemik grefti uygulanan ve uygulanmayan kemik defektlerinde iyile me üzerindeki etkilerinin incelenmesi. stanbul Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2000
37. Owen M., The origin of bone cells. Int Rev Cytol1970; 28: 213
38. Young R.W., Nucleic acids, protein synthesis and bone. Clin Orthop Rel Res 1963; 26: 147
39. Gürkan T., Jinekolojik yönden Osteoporozu Yakla m. çinde Gökçe Kutsal Y(Ed.) Osteoporoz. Güne Kitabevi Ankara 2005;213-230
40. Black D.M., Bauer D.C., Lu Y., Should BMD be measured at multiple sites to predict fracture risk in elderly woman? J Bone Miner Res 1995; 10(1): 140
41. Baron R., Anatomy and ultrastructure of bone, in Favus, M. 1.(Ed.), Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism, 4th ed., Lippincottwilliams & Wilkins, 1999, chap. 1.
42. Fawcett D.W., Bloom W., A textbook of histology. WB Saunders Comp. 10th ed.Philadelphia, London, Toronto 1975; 244-282
43. Kalfas H.I., Principles of Bone Healing. Neurosurg Focus. 2001; 10(4); 1-4
44. Cowin S.C., Bone Mechanics Handbook. 2nd edn. Boca, Raton, London, New York, Washington: CRC Press. 2001; Bölüm 1: 1-68, Bölüm 2: 1-24.
45. Erdem M.A., Kemik defektlerinde elektromanyetik alanın iyile me üzerine biyokimyasal ve histopatolojik etkilerinin deneysel olarak ara tırılması. stanbul Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, stanbul, 2006
46. Erickson E.F., Axelrod D.W., Melsen F., Bone Histomorphology, Raven Press, New York, 1994
47. Frost H.M., The biology of fracture healing and over view for clinicians part I.Clin. Orthop Rel Res 1979; 248: 283-293
48. Wozney J.M., Rosen V., Byrne M., Celeste A.J., Moutsatsos I., Wang E.A., Growth factors influencing bone development. J Cell Sci Suppl. 1990; 13: 149
49. Aybar B., Periapikal Lezyonlarda Prostaglandinler (PGE 2, PGF 2) ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerin ncelenmesi. stanbul Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, stanbul, 1997
50. Buckwalter J.A., Einhorn A.T., Bolander E.M., Cruess L.R., Healing of the musculoskeletal tissues. In Rockwood AC, Gren PD, Bucholz WR, Heckman DJ (Eds) Rockwood and Gren's Fractures in Adults. 4th edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996; chap. 5
51. Dedeo lu R.K., DBM Beta-Trikalsiyum fosfatın deneysel kemik defektlerinde ayrı ayrı ve birlikte kullanıldıklarında iyile me üzerine olan etkilerinin kar ıla tırmalı olarak de erlendirilmesi. stanbul Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi stanbul, 2004
52. Einhorn T.A., Clinical Applications of Recombinant Human BMPs: Early Experience and Future Development. J. Bone Joint Surg. 2003; 85A(3): 82-88
53. Ballı B., Kemik yile mesi ve yile meyi Etkileyen Faktörler. . Ü. Di Hekimli i Fakültesi, Bitirme tezi, stanbul; 2004
54. Langer R., Vacanti J.P., Tissue engineering. Science. 1993; 260: 920-926
55. Bowers G., Granet M., Stevens M., Histologic evaluation of new attachment in humans.A preliminary report. J Periodontol 1985; 56: 381-396
56. Cruess R.L., Healing of bone, tendon and ligament. Fractures 2nd ed, Philadelphia, Lippincott Co; 1984; 1: 147-167
57. Sandy C., Marks J.R., Popoff S.N., Bone cell biology: The regulation of development, structure and function in the skeleton. The American Journal of Anatomy 1988; 83(1): 1-44
58. Kabaca G., Diabetik Sıçanlarda Selenyumun Kemik yile mesi Üzerine Etkileri. stanbul Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, stanbul, 2007
59. Ten Cate A.R., Oral Histology Development, Structure and Function. Fourth Edition. Mosby 1984
60. Bancroft J.D., Stevens A: Theory and Practice of Histological Techniques. 4th ed. Churchill Livingstone, Newyork, Chapter 15, page 309-339, 1996
61. Duthie R.B., Bone and Joint Tissues. In : Kyle J,Karey LC (Eds). Scientific Foundations of Surgery 4.ed. Heinemann Medical Books, Londra, 1989: 150 – 166
62. Hollinshead H.W., Rosse C. Textbook of Anatomy. 4.ed. Harper & Row Publishing, Philadelphia, 1985: 24-30
63. Kierszenbaum A.L., Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, 1st ed. Mosby Inc., St. Louis, Chapter 5, page 131, 2002

64. Feinberg S.E., Steinberg B, Helman J. Healing of traumatic injuries. In: Fonseca RJ, Walker RV, Betts NJ, Barber HD (Eds) Oral and maxillofacial trauma. Vol 1. 2nd Ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Co.; 1997: 13-59
65. Miloro M., Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery Secon Ed. BC Decker Inc Hamilton London, 2004
66. Radi Z., Khan K., Effects of Cyclooxygenasa Inhibition on Bone, Tendon and Ligament Healing, Inflammation Research Journ, 2005; 1: 358-366
67. Kılıço lu, S.S., Mikroskobi düzeyinde kırık iyile mesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2002; 55: 143-150
68. Heppenstall RB. editor. Fracture healing. Fracture Treatment and Healing. Philadelphia: Saunders; 1970: 35- 64
69. Marks SC, Popoff SN. Bone cell biology: The regulation of development, structure and function in the skeleton. The American Journal of Anatomy. 1988; 182: 1-44
70. Buser D, Dahlin C, Schenk RK. Guided Tissue Regeneration im Implant Dentistry. Quintessence, Chicago, 1984
71. Schenk RK. Histophysiology of bone remodeling and bone repair. In Lin OCC, Chao EVS (Eds) Perspective on Biomaterials. Amsterdam, Elsevier Science Publisher, 1976: 75- 94
72. Erimo lu C. nsan Anatomisi. stanbul: .Ü. Basımevi ve Film Merkezi;1990: 6-7
73. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Robbin's pathologic basis of disease. 6th ed. WB Saunders Co, London, 1999
74. Gartner LP, James LH: Color Atlas of Histology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Chapter 4, page 73, 2000
75. Gorski JP. 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. Crit Rev Oral Biol Med 1998; 9: 201-223
76. Meade JB, Cowin SC, Kiawitter JJ, Van Buskirk WC, Skinner HB. Bone remodeling due to continuously applied loads. Calcif Tissue 1984; 36: 25-30
77. Brond AR, Rubin TC: Fracture Healing. Surgery of the Musculoskeletal System. 2nd ed. Churchill Livingstone, New York, page 93-114, 1990
78. Parfitt AM, Mathews C, Rao D Impaired osteoblast function in metabolic bone disease. In DeLuca HF, Frost HM, Jee WSS, Johnston CC, Parfitt AM (Eds). Osteoporosis: Recent Advances in Pathogenesis and Treatment, University Park Press, Baltimore 1981: 321-330
79. Ta an E. Normal kemik yapım-yıkım döngüsü ve osteoporozun patogenezi. Ü. Cerrahpa a Tıp Fakültesi Sürekli tıp e itimi etkinlikleri osteoporoz sempozyumu, stanbul 26 ubat 1999: 17-32
80. Eriksen EF. Normal and pathological remodelling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. Endocrine 1986; 7: 279-408
81. Comproresi EM. Hyperbaric oxygen Therapy : A committee Report, Undersea and Hyperbaric Medical Society, 1999
82. Martin RB, Burr DB. Mechanical adaptation, in Structure, Function and Adaptation Of Compact Bone. Raven Press, New York, 1989, chaps.2,4,7,8
83. Oral CK. Laser'in A ız Cerrahisi Giri imlerinde yile me Üzerine Etkilerinin Deneysel Ara tırılması, Doktora Tezi, 1987
84. Özyuvacı H, Fırat D, Soydan N, Akta , O uz N, Do an Ö, Yaltırık M, Ilıcalı A. Deneysel kemik defektlerine yerle tirilen iki farklı kemik greft materyalinin radyoterapi ve radyoterapi+hiperbarik oksijen uygulaması sonrası dokuda meydana getirdi i reaksiyonların histopatolojik yönden incelenmesi Oral mp Der 1997; 2: 60-64
85. Beumer J, Curtis TA, Firteli DA. Maxillofacial Rehabilitation. The CV Mosby Company, 1979
86. Kökden A, Türker M. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Kemik Greftleri ve Biyomateryaller. Cumhuriyet Üniversitesi Di hekimli i Fakültesi Dergisi 1999; 2(2): 134-140
87. Peterson LJ, Tucker MR. Contemporary of Maxillofacial Surgery. The CV Mosby Company, 1988
88. Gellrich NC, Held U, Schoen R, Pailing T, Schramm A, Bormann KH. Alveolar zygomatic buttress: a new donor site for limited preimplant augmentation procedures. J Oral Maxillofac Surg. 2007;65:275-280.
89. Lee CY. A new method to harvest ramus bone using the erbium, chromium: yttrium-scandium-gallium-garnet laser. J Oral Maxillofac Surg. 2005;63(6):879-882
90. Freilich MM, Sandor GK. Ambulatory in-office anterior iliac crest bone harvesting. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod, 2006;101(3):291-298
91. Garg AK. Grafting Materials in Repair and Restoration. In : Lynch SE, Genco RJ, Marx RE (Eds). Tissue Engineering : Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics. Quintessence Publishing, Illinois 1999; 83 - 102
92. Fonseca RJ, Walker RV. Oral and Maxillofacial Trauma Vol II . W B Saunders Company, 1991
93. Marx RE, Carlson ER. Tissue Banking Safety: Caveats and Precautions for the Oral and Maxillofacial Surg. J Oral Maxillofac Surg 1993; 51: 1372-1379
94. Sándor GKB, Lindholm TC, Clokie CML. Bone regeneration of the craniomaxillofacial and dentoalveolar skeletons in the framework of tissue engineering. In: Ashammakhi N, Ferretti P (Eds). Topics in Tissue Engineering 2003: 1-46
95. Urist MR. Bone: Formation by autoinduction. Science 1965; 150: 893-897

96. Zhang M, Powers RM Jr, Wolfinbarger L Jr. Effect(s) of the demineralization process on the osteoinductivity of demineralized bone matrix. *J Periodontol* 1997; 68: 1085-1092
97. Kübler N, Reuther J, Kirchner T, Priessnitz B, Sebald W. Osteoinductive, Morphologic, and Biomechanical Properties of Autolyzed, Antigen-Extracted, Allogenic Human Bone. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 51: 1346-1357
98. Buck BE, Malinin TI. Human Bone and Tissue Allografts *Clin.Orthop.Related Research.*1994;303:8-17
99. Çetiner S. Apikal Rezeksiyon Olgularının Tedavisinde Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu Tekniği ve Allojenik Kemik Grefti Kullanımının Bilgisayarlı Tomografi ile Karşılaştırılması Olarak Değerlendirilmesi, Gazi Ünv Sa lık Bilimleri Ens, Doktora Tezi, Ankara, 1997
100. Hardin CK. Banked Bone. *Otolaryngol.Clin. North Am,* 1994; 27: 911 -25
101. Kruger GO. Text Book of Oral and Maksillofacial Surgery. The CV Mosby Company , 1984
102. Hislop WS, Finlay PM, Moos KF. A Preliminary study into the uses of Anorganic Bone in Oral and Maxillofacial Surgery. *British J.Oral Maxillofac. Surg.* 1993; 31:149-153
103. Daculsi G. Biphasic calcium phosphate concept applied to artificial bone, implant coating and injectable bone substitute. *Biomaterials* 1998; 19:1473-1478
104. Karaca , Türker M, Akbay C. Experimental Investigation of Bone Regeneration Using Pyrost in Animals. *J.Nihon Univ.Sch.Dent.,* 1994; 36 : 95- 101
105. Karaca , Yaman S, U ar DA, Aral L, Arıcı lu A, man F. An Investigation of Serum Alkaline Phosphatase, Calcium and Phosphate Levels after Intraosseous Implantation of ,Pyrost in Humans. *Biochemical Archives.* 1997; 13: 69-74
106. Urist MR, O'Connor BT, Burwell RG. Bone Grafts, Derivates and Substitutes. Butterworth - Helemann Company.Oxford, 1994: 3-80
107. Hunt TK, Ellison EC, Sen CK. Oxygen: at the foundation of wound healing-introduction. *World J Surg* 2004; 28 :291-293
108. Gürmeriç A. Hidroksiapatit, Allojenik Kemik Tozu, Do al Mercan ve Kalsiyum karbonatın Kemikle me üzerine Etkilerinin Deneysel Olarak ncelenmesi. Cerrahi Di Doktora Tezi . H Ü Sa lık Bilimleri Enstitüsü , Ankara, 1995
109. Iida-Klein A, Zhou H, Lu SS, Levine LR, Ducayen-Knowles M, Dempster DW, Nieves J, Lindsay R. Anabolic action of parathyroid hormone is skeletal site specific at tissue and cellular levels in mice. *J.Bone Miner Res.* 2002; 17: 808-816
110. Papacharalambous SK, Anastasoff KI. Natural Coral Skeluton used as Onlay Graft for Contour Augmentation of the Face . A preliminary report . *Int J Oral and Maxillofar Surg*1993; 22: 260-264
111. Schopf CH. Primmer Vigo Product Information. Germany, 1991
112. Sanan A, Haines SJ. Repairing holes in the head: A history of cranioplasty. *Neurosurgery.*1997;40:588-603
113. Moore WR, Grave SE, Bain GI. Synthetic bone graft substitutes. *Australian and New Zealand Journal of Surgery* 2001;71:354-61.
114. Türker, M., Yüceta , ., A ız Di Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. Ankara. Atlas Kitapçılık; 1997:429-30.
115. Szpalski, M, Gunzburg, R.G., Applications of calcium phosphate-based cancellous bone void fillers in trauma surgery. *Orthopedics.* 2003;25:601-9
116. Ellis, III E. Surgical reconstruction of defects of jaws. In Peterson LJ, eds. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery.* St. Louis. Cv Mosby;1998:680-4.
117. Bloomquist, D.S., Turvey, T.A., Modern practice in orthognatic and reconstructive surgery. In Fonseca Volume 2, Philadelphia, London. WB Saunders Company; 2000:513-21.
118. Khan, SN, Tomin, E, Lanr, J.M., Clinical applications of bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am.*2000;31:389-96.
119. <http://www.chemicalelements.com/elements/ca.html>.
120. Rasmussen, H., The calcium messenger system. *N Engl J Med,* 1986. 314(18): p. 1164-70.
121. Cashman, K.D., Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *Br J Nutr,* 2002. 87 Suppl 2: p. S169-77.
122. Cui, Y. and Rohan, T.E., Vitamin D, calcium, and breast cancer risk: a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,* 2006. 15(8): p. 1427-37.
123. Brunton, L.L., Lazo, J.S., and Parker, K.L., Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11 ed. 2003: McGrawv-Hill.
124. Katz, A.M., Calcium channel diversity in the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol,* 1996. 28(2): p. 522-9.
125. Lacinova, L., Voltage-dependent calcium channels. *Gen Physiol Biophys,* 2005. 24 Suppl 1: p. 1-78.
126. Janis, R.J. and Triggle, D.J., In: Calcium channels: their properties, functions, regulation and clinical relevance. London: CRC, 1991.
127. Tsien, R.W., Lipscombe, D., Madison, D.V., et al., Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends Neurosci,* 1988. 11(10): p. 431-8
128. Singer, D., Biel, M., Lotan, I., et al., The roles of the subunits in the function of the calcium channel. *Science,* 1991. 253(5027): p. 1553-7.
129. Spedding, M. and Paoletti, R., Classification of calcium channels and the sites of action of drugs modifying channel function. *Pharmacol Rev,* 1992. 44(3): p. 363-76.
130. Arik, N. and Korkmaz, M., Hipertansiyon. 2 ed. 1999, stanbul.

131. Tulunay, F.C. and Ergun, H., Antihipertansif ilaçların klinik farmakolojisi. 1999: Klinik farmakoloji derneği.
132. Yousef, M.F., Omar, A.H., Morsy, M.D., et al., The mechanism of action of calcium channel blockers in the treatment of diabetic nephropathy. *Int J Diabetes & Metabolism*, 2005. 13: p. 76-82.
133. Rampe, D., Su, C.M., Yousif, F., et al., Calcium channel antagonists: pharmacological considerations. *Br J Clin Pharmacol*, 1985. 20 Suppl 2: p. 247S-254S.
134. Kayaalp, O. (2000). *Tıbbi Farmakoloji*, 9. baskı. Ankara, Türkiye, Hacettepe Ta Kitapçılık Ltd. ti.
135. Messerli, F.H., Introduction: antihypertensive therapy: past, present, and future. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1994. 8 Suppl 1: p. 7-9.
136. Nayler, W.G. and Horowitz, J.D., Calcium antagonists: a new class of drugs. *Pharmacol Ther*, 1983. 20(2): p. 203-62.
137. Nayler, W.G. and Dillon, J.S., Calcium antagonists and their mode of action: an historical overview. *Br J Clin Pharmacol*, 1986. 21 Suppl 2: p. 97S-107S.
138. Vanhoutte, P.M., The expert committee of the World Health Organization on classification of calcium antagonists: the viewpoint of the rapporteur. *Am J Cardiol*, 1987. 59(2): p. 3A-8A.
139. Fleckenstein, A., Van Breemen, C., Groß, R., et al., Cardiovascular effects of dihydropyridine-type calcium antagonists and agonists. Springer, Berlin - Heidelberg, 1985.
140. Berridge, M.J., Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature*, 1993. 361(6410): p. 315-25
141. Middleton, E., Jr., Newer drugs in management. Calcium antagonists. *Chest*, 1985. 87(1 Suppl): p. 79S-81S.
142. Luft, F.C. and Haller, H., Calcium channel blockers in current medical practice: an update for 1993. *Clin Exp Hypertens*, 1993. 15(6): p. 1263-76
143. Messerli, F.H., Introduction: antihypertensive therapy: past, present, and future. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1994. 8 Suppl 1: p. 7-9.
144. Saseen, J.J., Carter, B.L., Brown, T.E., et al., Comparison of nifedipine alone and with diltiazem or verapamil in hypertension. *Hypertension*, 1996. 28(1): p. 109-14.
145. Cluson, W.T., Buchbinder, M., Bristow, M.R., et al., Calcium antagonists and cardiovascular disease. New York Raven Pres, 1984: p. 293-301.
146. Kickenweiz, E., Köppel, H., Moosbrugger, B., et al., The rationale of using calcium antagonists in the treatment of ischaemic heart disease. *J Clin Basic Cardiol*, 1999. 2: p. 181.
147. Krebs, R., Calcium antagonists. New vistas in theoretical basis and clinical use. Opie HL (edi) Calcium antagonists and cardiovascular disease. New York, Raven Pres, 1984: p. 347-357.
148. Ad Hoc Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organisation and the International Society of Hypertension. Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. *Hypertens Res*. 1997. p. 61-73.
149. Messerli, F.H. (2002). Calcium antagonists in hypertension: from hemodynamics to outcomes. *Am J Hypertens*. 15:94-97.
150. Epstein, B.J., Vogel, K., Palmer, B.F. (2007). Dihydropyridine calcium channel antagonists in the management of hypertension. *Drugs*. 67(9): 1309-1327.
151. Ohashi, N., Mitamura, H., Ogawa, S. (2009). Development of newer calcium channel antagonists. Therapeutic potential of efonidipine in preventing electrical remodelling during atrial fibrillation. *Drugs*. 69(1):21-30.
152. Grossman, E., Messerli, F.H. (2004). Calcium antagonists. *Prog Cardiovasc Dis*. 47(1):34-57.
153. Korstanje, C. (2000). Barnidipine, a long-acting slow onset calcium antagonist. *Int J Clin Pract*, Nov;(114):2-5
154. Spieker, C. (1998). Efficacy and tolerability of once-daily barnidipine in the clinical management of patients with mild to moderate essential hypertension. *Blood Pressure*, 7 (Suppl 1) , 15-21.
155. Wenzel, R.R. (2005). Renal protection in hypertensive patients : selection of antihypertensive therapy. *Drugs*. 65(Suppl 2):29-39.
156. Economy, K.E., Abuhamad, A.Z. (2001). Calcium channel blockers as tocolytics. *Semin Perinatol*. 25(5):264-271.
157. Dhein, S., Salameh, A., Berkels, R., Klaus, W. (1999). Dual mode of action of dihydropyridine calcium antagonists: a role for nitric oxide. *Drugs*. 58(3):397-404.
158. Israili, Z.H. (2003). The use of calcium antagonists in the therapy of hypertension in the elderly. *Am J Ther*. 10(6):383-395.
159. Hernandez, R.H., Armas-Hernandez, M.J., Velasco, M., Israili, Z.H., Armas-Padilla, M.C. (2003). Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am J Ther*. 10(6):409-414.
160. Richard, S. (2005). Vascular effects of calcium channel antagonists: new evidence.
161. Halici Z, Borekci B, Ozdemir Y, Cadirci E, Suleyman H., 2008. Protective effects of amlodipine and lacidipine on ovariectomy-induced bone loss in rats. *Eur J Pharmacol*. 2008 Jan 28;579(1-3):241-5.
162. Stevenson S., Emery S.E., Goldberg V.M. Factors affecting bone graft incorporation. *Clin Orthop Relat Res*. 1996; 324: 66-74.
163. Glowacki J., Kaban L.B., Murray K.E., Folkman J., Mulliken J.B., :Application of the biological principle of induced osteogenesis for craniofacial defects, *L 1981ancet*, 1(8227), 959-962,
164. Hosny M., Sharawy M.: 1985,Osteoinduction in young and old rats using demineralized bone powder allografts, *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 43, 925-931.

165. Irving J.T., Le Bolt S.A, Scheiner E.L.; 198, Rctopic bone formation and aging, *Cli. Orthop. Rel. Res.*, 154, 249-253,
166. Beirne, O.R.: 1986,Comparision of complications after bone removal from lateral and medilal plates of anterior ileum for mandibular augmentation, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 15:269-272.
167. Byrd, H.S., Hobar, P.C., Shewmake, K.: 1993,Augmentation of the craniofacial skeleton with porous hydroxylapatite granulas, *Plast. Reconstr. Surg.* 91(1): 15-22.
168. Froum, S.J., Kushner, L., Scopp, I.W., Stahi, S.S.: 1982,Human clinical and histologic responces to durapatite implants in intraosseous lesions, *J Periodontol.*, 53(12): 719-725.
169. Georgiade, N.G., Hanker, J., Ruff, G., Levin, S., 1993, The use of particule hydroxyapatite and plaster of Paris in aesthetic and reconstructive surgery, *Aesthetic Plast. Surg.*, 17: 85-92.
- 170.Holmes, R.E., Hagler, H.K.; 1987: Porous hydroxyapatite as a bone graft substitue in mandibular contour augmentation, *J. Oral Maxillfac. Surg.* 45: 421-429.
171. Kent, J.N.: 1986 , Reconstruction of the alveolar ridge with hydroxyapatite, *Dent. Clin. North. Am.* 30(2): 231-257
172. Kent, J.N., Zide, M.F., Kay, J.F., Jarcho, M.: 1986, Hydroxyapatite blocks and particples as bone graft substitutes in orthognathic and reconstructive surgery, *J. Oral Maxillofac. Surg.* 44: 597-605
173. Lukash, F.H., Stephan, A.S. 1989, Functional mandibular reconstruction: Prevention of the Oral invalid. *Plast. Reconstr. Surg.* 84 (2): 234-244.
174. Ray. R.D., Holloway, J.A., 1957: Bone implants. *J. Bone and Joint Surgery.* 39(5): 1119-1128.
175. Seibert, J., Nyvan, S. :1990, Localize ridge augmentation in dogs: a pilot study using membranes and hydroxyapatite., *J. Periodontol.* 61(3): 157-165
176. Clark, D.M. 1987 :Treatment of open communitied intraarticular fractures of the proximal ulna in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 23 331-336
177. Gershuni, D.H., Pinkser, R., 1982: Bone grafting for nonuion of fractures of the tibia: acritical review *J. Trauma*, 22(1), 43-49
178. Hulse, D.A., 1980, Patophysiology of autogenous cancellous bone grafts. *Comp. Contin. Esuc. Pract. Vet.*, 11(2), 136-142
179. Johnson, K.A., 1980, Carpal arthrodesis in dogs *Aust. Vet. J.*, 56, 565-573
180. Johnson, K.A., 1981, A radiographic Study of the effects of autologous cancellous bone grafts on bone healing after carpal arthrodesis in dog. *Vet. Radiol.*, 22(4), 177-183.
181. Lesser, A.S., 1986, Cancellous Bone Grafting at plate removal to counteract stres protection, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 189(6), 686-699
182. Parker, R.B., 1987, Treatment of post-traumatic osteomyelitis. *Vet. Clin. North Am.* 17(4), 841- 856
183. Butts, T.E., Peterson, L.J., Allen, C.M., 1989, Early tissue ingrowth into porous block hydroxyapatite. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 47: 475-479
184. Corsair, A., 1990: A clinical evaluation of resorbable hydroxyapatite fort he repair of human intra- osseous defects. *J. Oral mplantol.* 16(2): 125-128
185. Ferraro, J.W. 1979 : Experimental evaluation of ceramic calcium phosphate as a substitute for bone grafts. *Plast. Reconstr. Surg.* 63(5) : 634-640
186. Horswell, B.B., El Deeb, M 1989: Nonporous hydroxyapatite in the repair of alveolar clefts in a primate model. *J. Maxillofac. Surg.* 47: 946-952
187. Curtis, T.A., Ware, W.H. 1977: Autogenous bone graft procedures for atrophic edentulous mandibles. *J. Prosthet. Dent.* 38(4): 366-379
188. Körlof, B., Nylen, B., Rietz, K.A. 1973: Bone grafting of skull defects. *Plast. Reconstr. Surg.* 52(4): 378-383
189. Terry, B.C., Albright, J.E., Boker, R.D. 1974 :Alveolar ridge augmentation in the edentulous maxilla with use of autogenous ribs. *J. Oral Surg.* 32: 429-433
190. Canda , A. 1983 Silico-dessication yöntemi ile konserve edilen kemik homogrefitlerin köpeklerde eksperimental uygulamaları üzerine çalı malar. *A.Ü. Vet. Fak. Derg.*, 30(1), 63-81
191. Özba B. 1993: Köpeklerde femurun diyafizer maddi kayıplı kırıklarında oto ve alla spongiyöz kemik greftleri üzerine deneysel çalı malar, Doktora tezi, A.Ü. Sa lık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, i+69
192. Sandber E, Dahlin C, Linde A. Bone regeneration by the osteopromotion technique using bioabsorbable membranes: An experimental study in rats. *J Oral Maxillofac Surg.*1993;51:1106-14.
193. Mundell RD, Money MP, Siegel MI, Losken A. Osseous guided tissue regeneration using a collagen barrier membrane. *J Oral Maxillofac Surg.*1993;51:1004-12.
194. Walsh WR, Morberg P, Yu Y, Yang JI, Haggard W, Sheath PC, Svehla M, Bruce WJ. Response of a calcium sulfate bone graft substitute in a confined cancellous defect. *Clin Orthopedic.* 1995;406:228-36.
195. Vaccaro A.R. The role of the osteoconductive scaffold in synthetic bone graft. *Orthopedics* 2002; 25 : 757-64
196. Veth R., Schreuder B., Beem H., Pruszcynski M., Rooy J. Cryosurgery in aggressive, benign, and low-grade malignant bone tumours. *Lancet Oncol.* 2005;6:25-34.
197. Kaya B., Ünlü G. Kistektomi ve apikal rezeksiyon operasyonlarındaki kemik defektlerinde sentetik alloplastlar ile ksenojenik greftlerin uygulanması *Dicle Tıp Dergisi.*1999;26:4,103-116.
198. Tanrıku R, Erol B, Büyükbayram H. Kemik defektlerinin rejenerasyonunda yalnızca allojenik kemik greftinin ve kollajen membran ile birlikte kullanımının deneysel olarak ara tırılması. *Türkiye Klinikleri Di Hekimli i Bilimleri Dergisi.* 2001;7:65-70.

199. Kavak G, Vural A, Us H. A histopathological comparison of the effects of demineralized bone-powder and natural coral implants on osteogenesis. *Tr J of Medical Sciences*. 1994;21:191-5.
200. Dalkiz M, Özcan A, Yapar M, Gökay N, Yüncü M. Evaluation of the effects of different biomaterials on bone defects. *Implant Dent*. 2000;9:226-35.
201. Boyce T, Edward J, Scarborough N. Allograft bone: The influence of processing on safety and performance. *Orthop Clin North Am*. 1999;30:571-81.
202. Hu RW, Bohlman HH. Fracture at the iliac bone graft harvest site after fusion of the spine. *Clin Orthop*. 1994;309:208-13.
203. Brom MJ, Banta JV, Renshaw TS. Spinal fusion augmented by Luque-rod segmental instrumentation for neuromuscular scoliosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1989;71:32-44.
204. Henman P, Finlayson D. Ordering allograft by weight: Suggestions for the efficient use of frozen bone-graft for impaction grafting. *J Arthroplasty*. 2000;15:368-71.
205. Lewandrowski KU, Gresser JD, Wise DL, Trantol DJ. Bioresorbable bone graft substitutes of different osteoconductivities: a histologic evaluation of osteointegration of poly-based cement implants in rats. *Biomaterials*. 2000;21:757-64.
206. Henman P, Finlayson D. Ordering allograft by weight: Suggestions for the efficient use of frozen bone-graft for impaction grafting. *J Arthroplasty*. 2000;15:368-71.
207. Cornell CN. Osteoconductive materials and their role as substitutes for autogenous bone grafts. *Orthop Clin North Am*. 1999;30:591-8.
208. Akbay, C., Yavuzylamaz, H., Suca, S., Nalbant, D., Nalbant, L. 1990: Hidroksiapatit implantlarda kemik dokusundaki de i ikliklerin histolojik ara tırılması. *G.Ü. Di hek. Fak. Derg.* 7(1): 47-61
209. Bal, E., engün, O., Günhan, Ö. 1991 : Hiroksilapatitin çene kemi i defekt iyile mesindeki etkinli inin ara tırılması. *G.Ü. Di hek. Fak. Derg.* 8(2): 51-70
210. Guillemin, G., Patat, J.L. 1987: The use of coral bone graft substitue. *J. Biomed. Mat.* 21: 557-567.
211. Kawamura, M., Iwata, H., Stato, K., Miura, T. 1987: Chondroosteogenetic responcees to crude bone matrix proteins bound to hydroxyapatite. *Clin. Orthop.* 217: 281-292
212. Kent, J.N., Homsy, C.A., Gross, B.D., Hinds, E.C. 1972: Pilot studies of a porous implant in dentistry and oral surgery. *J. Oral Surg.* 30: 608-615
213. Nade, S., Armstrong, L., McCartney, E., Baggaley, B. 1983 : Osteogenesis after bone and bone marrow transplantation. *Cli. Orthop.* 181: 255-263
214. Nalbant, D., Suca, S. 1990 : Hidroksiapatit implantlarda yumu ak doku cevabının histolojik incelenmesi. *G.Ü. Di hek. Fak. Derg.* 7(1) : 63-74
215. Ragni, P., Lindholm, T.S. 1991: interaction of allogenic demineralized bone matrix and porous hydroxyapatite bioceramics in lumbar interbody fusion inrabbits. *Clin. Orthop.* 272: 292-299
216. Denny, H.R. 1980: A guide to canine orthopaedic surgery. First Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, VII+184
217. Friedlander, G.E. 1987: Current concepts review bone grafts, the basic science rationale for clinical applications. *J. Bone-Joint Surg.*, 69-A(5), 786-790
218. Penwick, R.C., 1987: Arthrodesis. *Vet. Clin. North Am.* 17(4), 821-840
219. Stevenson, S. 1990 Bone garfting 836-844. Ed. Bojrab, M.J., n: "Current techniques in small animal surgery". Third Ed., Lea and Febiger, Philadelphia
220. Stevenson, S. 1990 Bone garfting, 1964-1703. Ed. Slatter, D., n: "Textbook of small animal surgery" Second Ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia
221. Guillemin, G., Meunier, A., Dallant, P., Christel, P., Pouliquen, J.C., Sedel, L. 1989: Comparison of coral resorption and bone apposition with two natural corals of different porosities *J. Biomed. Mater. Res.*, 23, 765-779
222. Holmes, R.E., Bucholz, R.W., Money, V. 1986 Porous hydroxyapatite as a bone-graft substitue in metaphyseal defects. A histometric study. *J. Bone-Joint Surg.*, 68-A(6) 904-911
223. Roux, F.X., Brasnu, D., Loty, B., George, B., Guillemin, G., 1988, Madreporic coral: A new bone graft substitue for cranial surgery. *J. Neurosurg.*, 69(4), 510-513
224. Roux, F.X., Brasnu, D., Menard, M., Nohra, G., Loty, B., 1995, Madreporic coral for cranial base reconstruction. 8 years experience. *Acta Neurochir. Wien.*, 133(3-4), 201-205
225. Byrd, H.S., Hobar, P.C., Shewmake, K. 1993, Augmentation of the craniofacial skeleton with porous hydroxylapatite granulas. *Plast. Reconstr. Surg.* 91(1), 15,22
226. Jardins, R.P. 1985, Hydroxylapatite for alveolar ridge augmentation: ndications and problems. *J. Prosthet. Dentst.* 54(3): 374-383
227. Kenney, E.B., Lekovic, V., Han, T., Carranza, F.A., Dimitrijevic, B., 1985, The use of a porous HA implant in periodontal defects. *J. Periodontol.* 56(2), 82-88
228. Krejci, C.B., Bissada, N.F., Farah, C., Greenwell, H., 1987, Clinical evaluation of porous and nonporous HA in the treatment of human periodontal bony defects. *J Periodontol.* 58(8): 521-528
229. Mercier, P. 1988, Ridge reconstruction with HA. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 64: 505-510
230. Page, D.G., Laksın, D.M., 1987: Tissue Response at the bone-implant interface in a HA augmentation mandibular ridge. *J. Oral Maksillofac. Surg.* 45: 356-358
231. Holmes, R.E., 1979: Bone regeneration within a coralline HA implant. *Plast. Reconstr. Surg.* 63(5): 626-633
232. Issahakian, S., Ouhayoun, J.P., Shabana, H., Sawaf, H. Evaluation of a new biomaterial in periodontal defects: Natural coral. *J. Dental Research*, 68, n"4, Abstract n" 274, 1989

233. Ouhayoun, J.P., Issahakian, S., Patat, J.L., Guillemin, G., Shabana, A.H.M., Sawaf, H.M., Forest, N. : Histological evaluation of alloplastic grafting materials in an animal closed model. *J. Dent. Res.*, 68,n°4, Abstract n°275, 1989
234. Bucholz, R.W., Carlton, A., Holmes, R.E. 1987: HA and TCP bone graft substitutes. *Orthop. Clin. North Am.*, 18(2), 323-334
235. Koç, N., Timuçin, M., 1999: Tıp seramikleri. *Artroskopik cerrahi*, 10(1), 104-109
236. Ripamoti, U., 1996: Osteoinduction in porous HA. *J. Craniofac. Surg.*, 3(3), 149-159
237. El Deeb, M., Holmes, R.E.: Tissue response to facial contour augmentation with dense and porous HA in rhesus monkeys. *J. Orol Maxillofac. Surg.*, 47, 1282-1289, 1989
238. Kavak, G., Demineralize kemik tozu ve do al koral implantların kemik içi kavitelere osteogenezis üzerine etkilerinin deneysel olarak incelenmesi, Doktora tezi, Diyarbakır 1992
239. Boyne, P.J.: Design and Methods, *J. Oral Implant.*, 12(3), 333-337
240. Roth, M., Keul, R., Emmons, L.R., Horl, W.H., Block, L.H., 1992. Manidipine regulates the transcription of cytokine genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 4071-4075.
241. Rodler, S., Roth, M., Nauck, M., Tamm, M., Block, L.H., 1994. Ca channel blockers modulate the expression of interleukin-6 and interleukin-8 genes in human vascular smooth muscle cells. *J. Mol. Cell Cardiol.* 27, 2295-2302.
242. Duriez J., Flautre B., Blary M.C., Duriez R. 1990 Effect of a calcium inhibitor, verapamil, on the development of heterotopic ossifications. An experimental study in rats. *Int Orthop* 14:415-421
243. Moraes R. B., Corrêa L., Luz C.G.C; Adverse effects of the amlodipine on bone healing of the mandibular fracture: an experimental study in rats. *J Oral Maxillofac Surg.* DOI10.1007/s10006-010-0237-6
244. Zacharieva S, Shigarminova R, Nachev E, Kamenov Z, Atanassova I, Orbetzova M, Stoynev A, Doncheva N, Borissova AM. :Effect of amlodipine and hormone replacement therapy on blood pressure and bone markers in menopause. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2003 Apr;25(3):209-13.
245. Nishiya Y., Sugimoto S., 2001 Effects of various antihypertensive drugs on the function of osteoblast. *Biol. Pharm. Bull.* 24:628-633
246. Ushijima, K, Liu, Y, Maekawa, T, Ishikawa E, Motosugi Y, Ando H, Tsuruoka S, Fujimura A. Protective effect of amlodipine against osteoporosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 2010 Jun 10;635(1-3):227-30.

8. ÖZGEÇM

1984 yılında Malatyada'da do dum. İkokulu Malatya; orta okul ve lise ö renimimi de Adıyaman'da tamamlayarak 2002 yılında Cumhuriyet Ün v. Di Hekimli i Fakültesinde ö renimime devam ettim. 2003 yılında Dicle Ün v. Di Hekimli i Fakültesine yatay geçi yaptım. 2007 yılında Dicle Ün v. Di Hekimli i Fakültesi A ız-Di -Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A. D. Doktora e itimime ba ladım ve devam etmekteyim.