

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**LOKAL UYGULANAN SİMVASTATİN'İN PERİOSTEAL
DİSTRAKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ**

Dt. Onur Evren KAHRAMAN

**AĞIZ DIŞ ÇENE CERRAHİSİ PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMANI
Doç. Dr. Özgür ERDOĞAN**

ADANA – 2013

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**LOKAL UYGULANAN SİMVASTATİN'İN PERİOSTEAL
DİSTRAKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ**

Dt. Onur Evren KAHRAMAN

**AĞIZ DİŞ ÇENE CERRAHİSİ PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMANI
Doç. Dr. Özgür ERDOĞAN**

**Bu proje, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi tarafından
DHF2012D08 No'lu proje olarak desteklenmiştir.**

**Tez No:.....
ADANA – 2013**

KABUL VE ONAY FORMU

Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan “**Lokal Uygulanan Simvastatin'in Periosteal Distraksiyon Üzerine Etkisi**” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 27/09/2013

TEZ SINAV JÜRİSİ

Doç. Dr. Özgür ERDOĞAN

Çukurova Üniversitesi

Başkan

Üye

Doç.Dr.Erdem KILIÇ

Erciyes Üniversitesi

Üye

Prof.Dr.Mehmet KÜRKCÜ

Çukurova Üniversitesi

Üye

Prof.Dr.Cenk HAYTAÇ

Çukurova Üniversitesi

Üye

Yrd.Doç.Dr.Emre BENLİDAYI

Çukurova Üniversitesi

Yukarıdaki tez, Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Şeref ERDOĞAN

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tezimin başlangıcından bitim aşamasına kadar beni destekleyen, değerli bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Özgür ERDOĞAN başta olmak üzere,

Doktora eğitimim süresince değerli bilgilerini benden hiçbir zaman esirgemeyen ve üzerimde önemli emeği bulunan sayın hocalarım Doç. Dr. Yakup ÜSTÜN'e ve Prof. Dr. Emin ESEN'e,

Eğitimimde katkıları olan, kendilerinden çok şey öğrendiğim Prof.Dr.Mehmet Kürkçü'ye, Yrd. Doç. Dr. M. Emre BENLİDAYI'ya ve Yrd. Doç. Dr. Ufuk TATLI'ya,

Laboratuar ve istatistik değerlendirme aşamasındaki önemli katkılarından dolayı âlicenap arkadaşlarım Hatice ULUSOY, Dr. Mert SANRI ve Yrd. Doç. Dr. İffet YAZICIOĞLU'na,

Doktora hayatım boyunca içtenlikle yanımda olan desteğini hep hissettiğim ablam Selda EKER başta olmak üzere bölümümüz hemşireleri Eda İRDAY ve Nursen Şahinoğlu'na,

Bu çalışmanın başından sonuda kadar tüm aşamalarındaki yardımlarından dolayı değerli asistan arkadaşım Dt. Halide NAMLI'ya ve ihtiyacım olduğunda desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. İbrahim DAMLAR, Dr.Burcu EVLİCE, Dr.Şule Nur KURT, Dr. Uygur BAKŞI, Dt. M. Fatih KUYUMCU, Dt. H. İbrahim KISA, Dt. Onur KEÇELİ, Dt. Erkan ARSLAN ve Dt. Mehmet ÇALIŞKAN'a,

Bugünlere gelmemde en büyük emeğin sahibi ve en büyük destekçilerim olan anneme, babama, abilerime,

Sevgi, saygı ve tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kemik İyileşmesi	3
2.1.1. Temel Kemik Biyolojisi	3
2.1.2. Kemik Hücreleri	4
2.1.3. Periosteum	5
2.1.4. Kemik İyileşmesi Mekanizmasına Genel Bakış	6
2.1.5. Kemik Dokusu Oluşumu	6
2.1.6. Kemik Oluşum Aşamaları	7
2.1.6.1. Kan Pıhtısının Oluşumu	7
2.1.6.2. Yaranın Temizlenmesi	7
2.1.6.3. Doku Formasyonu	7
2.1.6.4. Doku Şekillenmesi ve Yeniden Şekillenmesi	9
2.2. Kemik Doku Kayıpları	10
2.2.1. Kemik Doku Kayıplarının Etyolojileri	10
2.3. Yeni Kemik Oluşumunu Sağlamaya Yönelik Uygulamalar	11
2.3.1. Kemik Greftleri	11
2.3.2. Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu	13
2.3.2.1. Kemik Rejenerasyonunda Membran Kullanımı	13
2.3.2.2. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu	14
2.3.3. Distraksiyon Osteogenezis	15
2.3.4. Periosteal Distraksiyon Osteogenezis	16

2.4. Kemik Oluşumunu ve İyileşmesini Hızlandırma Amaçlı Yapılan Tedaviler	18
2.4.1. İlaç Uygulamaları	18
2.4.2. Büyüme Faktörleri	19
2.4.3. Kalsiyum Sülfat	19
2.4.4. D Vitamini	20
2.4.5. Statin Grubu İlaçlar	20
2.4.5.1. Simvastatin	21
2.4.5.1.1. Simvastatin Endikasyonları	21
2.4.5.1.2. Simvastatin Kontrendikasyonları	21
2.4.5.1.3. Yan Etkileri	22
2.4.5.1.4. İlaç Etkileşimleri	22
2.4.5.1.5. Simvastatin'in Etki Mekanizması	22
2.4.5.1.6. Simvastatin'in Uygulanması	23
2.4.5.1.6.1. Taşıyıcılar	23
2.4.5.1.6.2. Dozaj	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Gereç	25
3.2. Yöntem	29
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	57
KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ	67

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Lekholm ve Zarb'ın alveoler atrofi sınıflandırması ³⁶	12
Şekil 3.1.	Vakumlu dehidratasyon ve infiltrasyon ünitesi	28
Şekil 3.2.	Işıklı polimerizasyon ünitesi	28
Şekil 3.3.	Rezin içerisindeki örnekleri lama yapıştırma ünitesi	29
Şekil 3.4.	Örnekleri kesme ünitesi	29
Şekil 3.5.	Kesitleri inceltme, parlatma ve kalınlıklarını ölçme ünitesi	30
Şekil 3.6.	Periosteal distraktör	31
Şekil 3.7.	Cilt ve ve periost insizyonları sonrası ortaya çıkartılan cerrahi alan	32
Şekil 3.8.	A) Mandibula alt sınırı, B) Dekortikasyon işlemi sonrası cerrahi alan, C) Periosteal distraktörün cerrahi alana uyumlandırılması, D) Periosteal distraktörün fiksasyonu.	33
Şekil 3.9.	Simvastatin emdirilmiş kollojen membranın ızgara (mesh) altına yerleştirilmesi	34
Şekil 3.10.	Yazılım üzerinden HU değeri ölçümü, A) Yeni oluşan kemik bölgesinden yapılan ölçüm, B) Orijinal kemik bölgesinden yapılan ölçüm.	35
Şekil 4.1.	Makroskopik görüntü, A) Deney grubu, B) Kontrol grubu, üstte kırmızı kesikli çizgi yeni oluşan kemiği, altta siyah kesikli çizgi ise orijinal kemiğin sınırlarını ifade etmektedir.	39
Şekil 4.2.	Radyodansitometrik analiz için Alüminyum stepwedge ile birlikte örneklerin görüntüsü, A) Deney grubuna ait örnek, B) Kontrol grubuna ait örnek.	40
Şekil 4.3.	Örneklerin 3 boyutlu tomografi görüntüsü, A) Deney grubu, B) Kontrol grubu.	42
Şekil 4.4.	Orijinal ve yeni oluşan kemiğe ait histolojik görüntü, 4X	44
Şekil 4.5.	Dekalsifiye edilmeden hazırlanmış 4X büyütmede histolojik kesitler, A) Deney grubu mesh (ızgara) ve yeni kemik dokusu, B) Kontrol grubu mesh (ızgara) ve yeni kemik dokusu	45

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1.	Histomorfometri parametreleri ve açıklamaları ¹¹¹ .	37
Çizelge 4.1.	Kontrol grubu mm Alüminyum değerleri ve oranları	40
Çizelge 4.2.	Deney grubu mm Alüminyum değerleri ve oranları	41
Çizelge 4.3.	Deney ve kontrol gruplarının radyodensitometrik verilerinin ortalama mm Alüminyum oranları	41
Çizelge 4.4.	Deney ve kontrol gruplarının radyodensitometrik verilerine ait istatistik verileri	42
Çizelge 4.5.	Kontrol grubu HU değerleri ve oranları	42
Çizelge 4.6.	Deney grubu HU değerleri ve oranları	43
Çizelge 4.7.	Deney ve kontrol grubunun ortalama HU değerleri oranları	43
Çizelge 4.8.	Deney ve kontrol gruplarına ait istatistik verileri	43
Çizelge 4.9.	Kontrol grubu histomorfometrik verileri	45
Çizelge 4.10.	Deney grubu histomorfometrik verileri	45
Çizelge 4.11.	Deney ve kontrol gruplarının histomorfometrik verilerinin ortalamaları	46
Çizelge 4.12.	Deney ve kontrol gruplarına ait istatistiksel veriler	46

KISALTMALAR DİZİNİ

BMP	: Kemik morfojenik protein
BMP-2	: Kemik morfolojik protein 2
DEXA	: Dual-enerji x-ray absorpmetry
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
TIBDAM	: Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi
HA	: Hidroksiapatit
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
DBM	: Demineralize kemik matriksi
EPTFE	: Genişletilmiş politetrafloroetilen
PDGF-β	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü-beta
TGF-β	: Transforming büyüme faktörü-beta
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
HMG-KoA	: Hemoglobin Ko-enzim A
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
TNF	: Tümör nekroz faktör
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
μl	: Mikrolitre
mg	: Miligram
kg	: Kilogram
IM	: İntra muskuler
IV	: İntra venöz
sn	: Saniye
mA	: Miliamper
HU	: Houndsfield unit
cm	: Santimetre
μsn	: Mikrosaniye
μm	: Mikrometre

BT	: Bilgisayarlı tomografi
PLGA	: Polilaktik/Poliglikolik asit
mm²	: Milimetre kare
pQCT	: Periferel kantitatif bilgisayarlı tomografi

ÖZET

Lokal Uygulanan Simvastatinin Periosteal Distraksiyon Üzerine Etkisi

Diş kayıpları herhangi bir yaşta travma, çürük, periodontal kayıp ve diğer sebepler ile meydana gelebilen bir durumdur. Diş çekimi yapıldıktan sonra hastaların alveol kemiğinde rezorbsiyon oluşur. Oluşan bu rezorbsiyon protetik rehabilitasyon ve implant cerrahisi uygulamasında zorluklar oluşturmaktadır.

Alveol kemiğinde yeniden kemik oluşturmaya yönelik işlemlerden biri de periosteal distraksiyon prosedürüdür. Bu işlemde periostun distraksiyonu bir aygıt ile sağlanarak periosttaki kemik oluşturacak hücrelerin bölgeye ulaşması ve kemik oluşturması amaçlanır.

Bir kolesterol ilacı olan simvastatin'in kemik arttırımı sağladığını kanıtlayan bir çok çalışma yayınlanmıştır. Simvastatinin lokal ve sistemik olarak kullanımı mümkündür. İlacın periosteal distraksiyonda kullanımı üzerine literatürde herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu tez çalışmasındaki amacımız yeni tasarladığımız periosteal distraktör aygıtının lokal simvastatin uygulaması ile kemik oluşumuna etkisini değerlendirmektir.

Deneyisel çalışmamızda 20 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Ağız dışı girişim ile her hayvanın mandibulasına çalışmamız için üretilen periosteal distraktörler (Synthes İsviçre) ve distraktörlerin altına kollajen sünger yerleştirilmiştir. Deney grubuna ait 10 hayvanda kollajen süngere 0,2 ml simvastatin (Zocor®) emdirilirken, kontrol grubunda kollajen sünger boş bırakılmıştır. Distraksiyon işleminin latent periyodu için 7 gün beklendikten sonra günde 0,5 mm, 10 gün boyunca distraktörler aktive edilmiştir. Konsolidasyon periyodu için 30 gün beklendikten sonra tavşanlar sakrifiye edilmiştir. Alınan örnekler radyografik ve histomorfometrik analizlere tabii tutularak yeni oluşan kemik istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak yeni bir tasarıma ve avantajlara sahip olan periosteal distraktör kemik oluşumunu sorunsuz bir şekilde sağlamıştır. Lokal olarak simvastatin emdirilen grubun sonuçları bir parametre dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir.

Anahtar Sözcükler: Periosteal Distraksiyon, Periost, Simvastatin, Alveoler Augmentasyon, Periosteal Distraktör

ABSTRACT

Effects of Locally Applied Simvastatin on Periosteal Distraction

Tooth loss may occur at any age, as a result of trauma, caries, periodontal diseases and other reasons. Alveolar bone tends to resorb after tooth extraction. This situation causes difficulties for implant surgery and prosthetic rehabilitation.

One of the methods used to regain alveolar bone is periosteal distraction procedure. In this method, a periosteal distraction device is used to yield bone producing cells to migrate from periosteum to the area and generate new bone.

Several recent studies proved that simvastatin, an antihyperlipidemic drug, is effective at enhancing new bone. Local or systemic use of this drug is possible. The effects of simvastatin usage on periosteal distraction are unknown and there is no study in the literature concerning this. The aim of this thesis study is to evaluate a new periosteal distraction device combined with local simvastatin delivery on bone formation.

In our experimental study, twenty New Zealand rabbits are used. The distractors were custom made (Synthes, Switzerland) for this study. One distractor was placed on the inferior border of the mandible of each rabbit. Simvastatin (0,2ml) (Zocor®) soaked collagen sponge used for experimental group and simvastatin free collagen sponge used for control group. After a latency period of seven days distraction was performed by activating the distractor 0.5 mm per day. A periosteal distraction of 5.0 mm was achieved after a distraction period of 10 days. Both groups sacrificed on the 30th day of the consolidation period. Radiologic and histomorphometric analyses were performed to evaluate the bone formation. The data were analyzed statistically.

In conclusion, the periosteal distractor that have a new design and advantages provided new bone formation without any significant complication. Locally applied simvastatin group's results showed no statistically differences from the control group except one parameter.

Key Words: Periosteal Distraction, Periosteum, Simvastatin, Alveolar Augmentation, Periosteal Distractor

1. GİRİŞ

Kısmi veya total dişsiz hastaların protetik olarak rehabilitasyonu uzun dönem sonuçları ile başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Ancak, alveoler kretteki yetersiz kemik miktarı implant yerleştirme veya konvansiyonel hareketli protez hazırlama işlemlerini zorlaştırır veya imkansız hale getirebilir.

Yetersiz genişlikteki alveoler kretlerin genişletilmesi amacıyla uygulanan bir çok teknik açıklanmıştır. Ağız, diş ve çene cerrahisinde çene kemiklerine yönelik uygulamalarda yeterli hacimde, fonksiyon gören ve estetik görünüme destek sağlayacak kemik oluşturmaya yönelik prosedürler ve kemik oluşumunu arttırabilecek ilaçlar sıklıkla uygulanır. Bu prosedürlere örnek olarak sentetik ve/veya otojen kemik ile greftleme, distraksiyon osteogenezis ve yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu verilebilir. Donör alan morbiditesi, yumuşak doku yetersizliği ve yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu için limitli kemik oluşumu sağlaması dezavantajlar olarak sayılabilir¹.

Distraksiyon osteogenezis ile kemik augmentasyonu Ağız, diş çene cerrahisi pratiğinde başarılı bir tekniktir. Distraksiyon osteogenezis 4 aşamadan oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla; osteotomi aşaması, latent periyod, distraksiyon periyodu ve konsolidasyon periyodudur. Yüksek miktarda kemik oluşumu sağlayabilmesi ve bununla birlikte distraksiyon histogenezis sağlayarak yumuşak doku artırımını da sağlayabilmesi distraksiyon osteogenezis tekniğinin önemli avantajlarıdır. Fakat ilgili bölgede yeterli kemik miktarı bulunmadığı durumlar distraktörün yerleştirilmesini imkansız kılabilmektedir^{2,3}.

Distraksiyon osteogenezis tekniğinde periost ve kemikten kaynak alan mezenşimal hücreler farklılaşarak osteoblastlara dönüşmekte ve distraksiyon bölgesinde kemik oluşumu gerçekleşmektedir. Son çalışmalar, kemik kesisi yapılmadan yalnızca periosta gerilim uygulayarak kemik oluşturulabileceğini göstermiştir⁴⁻¹². Bu çalışmalarda periost distraksiyonu ile birlikte kemik oluşumunun yanı sıra distraksiyon histogenezis ile yumuşak doku artırımının sağlanabildiği gösterilmiştir.

Statin grubu ilaçlar kolestrol problemi olan hastalarda kullanılmaktadır. Son zamanlarda simvastatinin de içinde bulunduğu statin grubu ilaçların osteoblastik aktiviteyi arttırıp, osteoklastik aktiviteyi inhibe ettiği birçok çalışmada gösterilmiştir.

Çalışma sonuçlarında toplam kemik miktarını ve kemik mineralizasyonunun arttığı bildirilmiştir¹³⁻²¹.

Yapılan bu tez çalışmasında periosteal distraksiyon sırasında lokal simvastatin uygulamasının yeni kemik oluşumu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Araştırmamızda kullanılan deney hayvanlarının cerrahi öncesi hazırlık, cerrahi ve cerrahi sonrası dönemleri Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (TIBDAM) gerçekleştirilmiştir. Dekalsifiye edilmemiş histolojik örneklerin hazırlanması ve analiz işlemi Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Sert Doku Araştırma Laboratuvarı'nda, konik hüzmeli bilgisayarlı tomografi çekimleri Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız-Diş Çene Radyolojisi Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik İyileşmesi

Kemik metabolik olarak aktif hücrelere sahip olan rijit bir çerçeve üzerine integre olmuş dinamik biyolojik bir dokudur. Kemik kırıkları veya füzyonu gibi durumlarda kemiğin iyileşme potansiyeli biyokimyasal, biyomekanik, hücresel, hormonal mekanizmalardan etkilenmektedir. Yeni kemik oluşumu sürekli devam eden rezorbsiyon ve remodeling safhalarını barındıran bir süreçtir²².

Travma ya da diş çekimi sonrasında alveoler kemikte kayıplar meydana gelebilir. Alveoler kemikteki yetersizlikler rekonstrüktif müdahaleler ve implant tedavisinde bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Alıcı bölgenin uygun kemik boyutlarını taşımaması implant cerrahisinin ertelenmesine neden olabilir. Kemik boyutlarında yetersizlik olan bu bölgelerde çeşitli rejeneratif tedavilerle yeni kemik oluşturmak gerekebilir. Uygulanan farklı rejenarasyon metodlarının farklı mekanizmaları olabilir. Ancak hepsinin dayandığı ilke kemik biyolojisi temel prensipleridir¹.

2.1.1. Temel Kemik Biyolojisi

Embriyogenez sırasında maksilla ve mandibulanın alveoler kemiği primer bağ dokusu içerisinde meydana gelir. İntramembranöz olarak tanımlanan bu oluşum kranial kubbe ve uzun kemiklerin orta shaftlarında da görülür. İskeletin diğer bölümlerindeki kemik oluşumu ise kartilaj depozisyonu ve meydana gelen kartilajın kemikle yer değiştirmesi şeklinde oluşur. Bu tip kemikleşmeye endokondral kemikleşme adı verilir¹.

Kemik, mineralize organik matriks ile karakterize özelleşmiş bir bağ dokusudur. Kemiğin organik matriksi kollajen, kollajen olmayan proteinler ve proteoglikanlardan oluşur. Bu matriks içinde kalsiyum ve fosfat iyonları uygun formda dizilerek HA'yı oluşturur. Bu bileşim kemik dokusunun; Yüke direnç göstermesini, duyarlı organların dış kuvvetlerden korunmasını ve vücut hemostazının devamlılığını sağlayan minerallerin katılmasını sağlar¹.

Kemiğin mimari yapısına bakıldığında en dış kısımda kortikal kemik veya kompakt kemik denilen kısmı görülür. Bu kısım mekanik destek sağlayan kısımdır ve

lameller kemik formunda ince kollajen fibrillerden oluşmuştur. Kemığın metabolik faaliyetlerinden sorumlu kısmı, merkezinde yer alan kansellöz, trabeküler ya da spongioz kemik denilen kısımdır. Bu kısımda düzgün sıralanmış fibriller bulunmaz, matriksi gevşek yapıdadır. Makroskopik olarak balpeteği veya kafes görüntüsündedir ve üzerinde hematopoetik elemanları bulundurur²³.

Kortikal kemik tüm kemik kütleinin %80'ini oluşturur. Spongioz kemiğe göre en büyük farkı haversian sisteme (osteon) sahip olmasıdır. Haversian sistemde havers kanalı (Volkmann kanalı) adı verilen kanallar bulunur ve bu kanalların içinde vasküler yapılar, sinirler ve lenf damarları bulunur. Havers kanalı etrafında osteoblastlar tarafından örülmüş elipsoid oryantasyona sahip ekstraselüler kemik matriksi - kemik lamelleri bulunur. Bu lameller mikroskopik olarak seçilebilen, bir osteonun bitip diğerinin başladığı sınır olan çimento çizgisi denilen yere kadar devam ederler. Lameller arasında lakünalar bulunur. Bu küçük lakünalar kanaliküliler vasıtasıyla birbirlerine veya havers kanalına açılabilir, ancak hiçbir kanalikül çimento çizgisini geçmez. Kortikal kemiğin spongioz kemiğe göre diğer özellikleri; daha sert ve rijit oluşu (yüksek Young modülü), torsiyon ve bükülmeye karşı daha dayanıklı oluşu, daha az kanlanması ve daha düşük kemik döngüsüne sahip olması olarak sayılabilir.

Spongioz kemikte ise süngerimsi bir görünüm hakimdir. Buna ek olarak yoğunluğu düşüktür, elastiktir ve daha düşük bir Young modülüne sahiptir²⁴. Daha fazla kanlanması, daha hızlı kemik döngüsüne sahip olmasını sağlar ve bunlara bağlı olarak daha fazla yeniden şekillenme kabiliyeti bulunur²⁴.

2.1.2. Kemik Hücreleri

Kemik doku 4 farklı türde hücreden oluşur; osteoblast, osteosit, osteoklast ve kemik örtü hücreleri²³.

Osteoblastlar kemik oluşumundan sorumlu hücrelerdir. Organik matriks komponentlerinin sentezlenmesi ve matriks mineralizasyonunun kontrolü öncelikli görevleri arasındadır. Osteoblastlar kemik yüzeylerine yerleşerek aktif matriks depozisyonu yaparlar. Bu görevi sırasında iki farklı hücreye farklılaşabilir. Bunlar kemiği sınırlandıran hücreler ve osteositlerdir. Kemiği sınırlandıran hücreler sentezleme aktivitesi göstermeyen ve kemik dokusu yüzeyini saran uzamış hücrelerdir. Osteositler ince selüler yapıyla diğer kemik hücrelerine bağlanan mineralize kemik matriksi içine yerleşmiş yıldız şekilli hücrelerdir. Osteositler, hücreler ve kemik dokunun hücresel

olmayan bölümüyle geniş temas alanı oluşturacak şekilde organize olur. Bu düzenleme sayesinde; Kan-kalsiyum hemostazının düzenlenmesi, mekanik yükün algılanması, bu bilginin kemik içindeki diğer hücelere iletilmesi gibi işlevleri yerine getirir.

Osteoblastlar tamamen farklılaşmış hücrelerdir. Migrasyon ve proliferasyon kapasitesinden yoksundur. Herhangi bir bölgede kemik oluşumunun meydana gelmesi için farklılaşmamış mezenşimal progenitör hücreler (osteoprogenitör hücreler) ilgili bölgeye göç etmeli ve osteoblasta dönüşmek için prolifer olmalıdır. Freidenstein²⁵ osteoprogenitör hücreleri belirlenmiş ve indüklenebilir osteojenik prekürsör hücreler olarak ikiye ayırmıştır. “Belirlenmiş” osteoprogenitör hücreler kemik iliğinde, endosteumda ve periostta bulunur¹. Bu hücreler osteoblastlara prolifer olma ve farklılaşma kapasitesine sahiptirler. Diğer taraftan “indüklenebilir osteojenik prekürsör hücreler” spesifik uyarana maruz kaldığında kemik oluşturan hücelere dönüşen mezenşimal hücrelerin temsilcisidir. Osteogenezis sürekli olarak vasküler doku büyümesi ile ilişkili olduğu için yıldız şekilli perivasküler hücreler (perisit) asıl osteoprogenitör hücreler olarak düşünülebilir¹. Osteoprogenitör hücrelerden osteoblast gelişimi ve farklılaşması BMP; insulin benzeri büyüme faktörü (IGF); platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF); fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörlerine bağlıdır¹.

Kemik oluşumu aktivitesi osteoklastlar tarafından düzenlenen kemik rezorpsiyonu süreci ile birlikte gelişir. Osteoklastlar hemopoietik prekürsör hücrelerden köken alan çok çekirdekli hücrelerdir.

2.1.3. Periosteum

Periosteum, kemik dokusunu dıştan saran bağ dokusu kılıfıdır. Sadece gelişim dönemindeki kemik oluşumu aşamasında değil, aynı zamanda kırık iyileşmesi aşamalarında da görev yapar. Periosteal hücreler, sistemik ve lokal uyaranlar ile kemik dokusunda yapım ve yıkım mekanizmalarında önemli rol oynarlar^{26,27,28}.

Periosteum iki tabakadan meydana gelir. Dıştaki tabaka daha sert ve fibröz yapıdadır. İçteki kambiyum tabakası ise hücresel ve damarsal yapılardan zengindir. Bu tabakadaki hücreler osteoblastlara dönüşme yeteneğine sahiptirler ve osteojenik tabaka olarak da adlandırılır^{28,29}. Yaş ile beraber periosteumun yapısı da değişir. Erken yaşlarda daha kalın ve hücrelerden zengin iken, yaşlılarda daha incedir ve osteojenik kapasitesi azalmıştır^{26,29}.

2.1.4. Kemik İyileşmesi Mekanizmasına Genel Bakış

Yaralanan bir dokunun iyileşmesi sırasında orijinal dokuya yapısal ve işlevsel olarak benzemeyen bir doku oluşur. Bu şekildeki iyileşmeye “tamir” denir. “Doku rejenerasyonu” terimi ise yapı ve fonksiyonun tamamen restorasyonunu ifade eder¹. Kemik dokusunun iyileşmesi yaralanmanın karakterine göre hem rejenerasyon hem de tamir sürecini kapsar. Söz gelimi uygun şekilde stabilize edilmişdar kemik fraktürü (yeşil dal kırığı) rejenerasyon şeklinde iyileşirken genişkemik içi defektler genellikle tamir prosesi ile iyileşir. Yaralanma sonrası kemik dokusunun iyileşmesini engelleyen belli faktörler vardır. Bu faktörler arasında yaranın içine proliferere olan damarlardaki hasar, defekt içindeki pıhtıve granülasyon dokusunun uygun olmayan stabilizasyonu, yüksek proliferatif aktiviteli osseöz olmayan dokunun defekt içine büyümesi ve bakteriyel kontaminasyon sayılabilir.

Yara iyileşmesi 4 fazdan oluşur:

- 1) Kan pıhtısı
- 2) Yaranın temizlenmesi
- 3) Doku oluşumu
- 4) Doku şekillenmesi ve yeniden şekillenmesi

Bu fazlar genellikle düzenli olarak gelişir. Ancak yaranın belli bölümlerinde doku şekillenmesi devam ederken diğer bir alanda doku oluşumu henüz tamamlanmamış olabilir.

2.1.5. Kemik Dokusu Oluşumu

Alveoler kemikteki defekt iyileşmesine iyi bir örnek diş çekim soketi iyileşmesi olabilir. Boş çekim soketi önce kan ile dolar ve pıhtı oluşur. İnflamatuvar hücreler yara bölgesine göç ederek yarayı temizler. Vasküler doku ve mezenşimal hücreler pıhtı ve granülasyon dokusuna penetre olur. Granülasyon dokusu kademeli olarak bağ dokusu ile yer değiştirir ve yeni kemik oluşumu başlar. Daha sonra soket kademeli olarak örgü kemikle dolar. Şekillenme ve yeniden şekillenme ile lameller kemik ve kemik iliğine dönüşür¹.

2.1.6. Kemik Oluşum Aşamaları

2.1.6.1. Kan Pıhtısının Oluşumu

Diş çekiminden hemen sonra kesintiye uğramış kılcal damarlardan sızan kan diş çekim kavitesini doldurur. Damarlardan gelen proteinler ve hasar görmüş hücreler fibrini meydana getirir. Plateletler agrege olur. Oluşan pıhtı hasar görmüş kılcalları tıkar ve kanamayı durdurur. Kan pıhtısı hücrel hareketi yönlendiren fiziksel matriks gibi davranır. Aynı zamanda iyileşme süreci için gerekli olan maddeleri de bünyesinde barındırır. Pıhtının içerdiği maddeler mezenşimal ve inflamatuvar hücrelere etki eder. Bu maddeler değişik tipteki hücrelerin proliferasyon, farklılaşma ve sentetik aktivitesini tetikler. Kan pıhtısı iyileşmenin bu ilk fazında çok kritik olduğu gibi ortadan kaybolması da yeni dokunun oluşumu açısından gereklidir. Diş çekiminden birkaç gün sonra kan pıhtısı yıkılır ve fibrinolizis başlar¹.

2.1.6.2. Yaranın Temizlenmesi

Yara iyileşmesinin ilk üç gününde nötrofiller ve makrofajlar yara bölgesine göç eder. Doku formasyonu başlamadan yara bölgesini temizler. Sahneye ilk çıkan nötrofiller yerini makrofajlara bırakır. Makrofajlar sadece yaranın temizlenmesinde rol oynamazlar. Bunun yanında pek çok büyüme hormonu ve sitokinler makrofajlar tarafından ortama salınır. Ortama salınan bu maddeler daha sonra mezenşimal hücrelerin migrasyon, proliferasyon ve farklılaşmasını tetikler. Debris uzaklaştırıldıktan ve yara “steril” hale geldikten sonra nötrofiller programlı hücre ölümüne uğrarlar. Nekrotik dokular makrofajlar tarafından ortamdan uzaklaştırılırlar. Bu görevden sonra makrofajlar yara alanında azalmaya başlar.

Çekim socketinde yara yüzeyindeki travmatize kemiğin bir kısmı nekroze olarak osteoklastlar tarafından ortamdan uzaklaştırılır. Bu bakımdan osteoklastlar yara iyileşmesinin “temizleme” fazında da görev alır¹.

2.1.6.3. Doku Formasyonu

Kemik iliğinden yaraya göç eden mezenşimal ve fibroblast benzeri hücreler hücre dışı konumda matriks komponentlerini proliferasyon ve depo ederler. Bu durumda yeni bir doku (granülasyon dokusu) kan pıhtısı ile yer değiştirir. Granülasyon dokusu iki bölüme ayrılır:

- (1) Erken granülasyon dokusu,
- (2) Geç granülasyon dokusu.

Erken granülasyon dokusu çok sayıda makrofaj, az miktarda mezenşimal hücre, küçük miktarlarda kollajen lifler ve yeni filizlenen kılcallardan meydana gelir. Geç granülasyon dokusu ise az miktarda makrofaj, çok miktarda fibroblast benzeri hücre ve konnektif matriks içindeki yeni oluşan kan damarlarını içerir. Fibroblast benzeri hücreler büyüme faktörleri salmaya, prolifer olmaya ve yeni hücre dışı matriks depolamaya devam eder. Bu matriks yeni hücrelerin içine büyümesine ve dokunun farklılaşmasına rehberlik eder. Yeni oluşan damarlar, yeni dokudaki hücrelerin sayısının artması için gerekli olan oksijen ve besinleri sağlar. Bu mezenşimal hücreler tarafından oluşturulan yoğun matriks komponenti sentezine fibroplazi; yeni damarların meydana gelmesine anjiogenezis denir. Fibroplazi ve anjiyogenezis ile geçici bağdokusu yapılmış olur.

Geçici bağ dokusunun kemik dokusuna dönüşmesi vasküler yapılar sayesinde olur. Osteoprogenitör hücreler (perisitler) kılcalların çevresine göç ederek burada toplanırlar. Osteoblastlara farklılaştıktan sonra kollajen lif matriksi oluştururlar. Bu süreç sonucunda örgü kemik oluşur. Osteoidler oluşuktan sonra matriksin merkezinde mineralizasyon süreci başlar. Osteoblastlar osteoidler üzerinde sıralanmaya devam ederler. Matrikse gömülen hücreler osteositlere dönüşür. Bu noktada yeni oluşan kemiğe “woven (örgü) kemik” denir.

Örgü kemik ilk oluşan kemik tipidir. Temel özellikleri arasında:

- * Kılcallar boyunca hızlı sürede oluşması,
- * Zayıf kollajen matrikse sahip olması,
- * Mineralize matrikse gömülmüş çok sayıda osteoblasta sahip olması,
- * Yük taşıma kapasitesi azlığı sayılabilir.

Örgü kemik yeni oluşan kılcal damarlar boyunca parmaksı yapılar şeklinde görülür. Örgü kemiğin trabekülü kılcal damarları çevreleyecek şekilde oluşur. Yeni örgü kemik yapıldıkça trabekül kalınlaşmaya başlar ve primer osteonlar meydana gelir. Depozisyonla birlikte örgü kemik yüke dirençli hale gelmeye başlar. Oluşan bu yeni yapıya “paralel lifli kemik” adı verilir¹.

2.1.6.4. Doku Şekillenmesi ve Yeniden Şekillenmesi

Yeni kemiğin oluşumunun ilk safhaları oldukça hızlıdır. Bir kaç hafta içinde çekim soketi örgü kemik ile dolar. Bu dokuya “primer spongiyoz kemik” denir. Örgü kemik; (1) stabil bir taşıyıcı yapı,

- (2) sert bir yüzey,
- (3) osteoprogenitör hücre kaynağı,
- (4) matriks mineralizasyonu ve hücre fonksiyonu için kanlanmayı sağlama gibi öncelikli görevler üstlenir.

Örgü kemik primer osteonları ile birlikte kademeli olarak lameller kemik ve kemik iliği ile yer değiştirir. Yeniden şekillenme prosesinde primer osteonlar sekonder osteonlara dönüşür. Örgü kemik osteoklastik aktivite ile belli bir seviyeye kadar rezorbe olur. Bu rezorpsiyon seviyesine “geri dönüşüm çizgisi (reversal line)” denir. Bu çizgi aynı zamanda sekonder osteonların yapılması ile yeni kemiğin oluşmaya başladığı yerdir. Şekillenme ve yeniden şekillenme prosedürleri erken başlayabileceği gibi örgü kemiğin kemik iliği ve lameller kemikle yer değiştirmesi aylar sürebilir.

Kemik oluşumu sırasında yeni mineralize doku, rezorpsiyon ve apozisyon süreçleri ile yeniden şekillenerek oluşur. Şekillenme oluşan ilk kemik yapısının değişmesine olanak sağlayan süreci ifade eder. Yük gibi dış kuvvetlerin kemik dokudaki şekillenmeyi başlattığı öne sürülmektedir. Yeniden şekillenme ise doku yapısında herhangi bir değişiklik olmaksızın mineralize kemiğin değişmesi sürecidir.

Yeniden şekillenme özellikle kemik oluşumunda eski kemik ile yeni kemik yer değiştirdiğinde önemlidir. Kemik oluşumu sırasında düşük yük taşıma kapasitesine sahip primer kemik (örgü kemik) ile yüke direnci yüksek lameller kemiğin yer değiştirmesi sürecini yeniden şekillenme sağlar. Kemik yeniden şekillenmesi mekanizması temelde iki süreçten oluşur: Bunlar kemik rezorpsiyonu ve kemik apozisyonudur. Bu birbirinden ayrılmaz iki süreç kemik çok hücreli ünitesini oluşturur.

Kemik çok çekirdekli ünitesi yeni oluşan kemik yüzeyi çevresinde osteoklastlar (rezorpsiyon bölümü), damar ve perisitlerden oluşan bölüm ve yeni oluşan organik matriks üzerinde osteoblast tabakası(depozisyon bölümü)’ndan oluşur. Lokal uyarın olarak paratiroid hormon, büyüme hormonu, leptin ve kalsitonin gibi hormonların salınımı kemik yeniden şekillenmesinin kontrolünde rol oynar. Şekillenme ve yeniden

şekillenme hayat boyu devam ederek kemiğin iç ve dış gereksinimlere adapte olmasını sağlar¹.

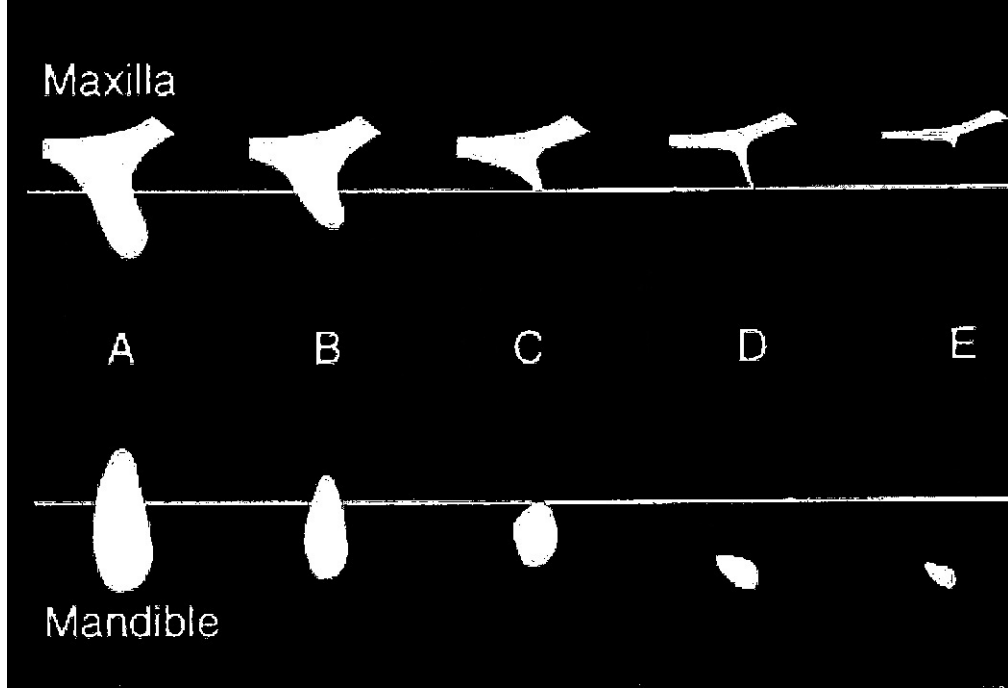
2.2. Kemik Doku Kayıpları

2.2.1. Kemik Doku Kayıplarının Etyolojileri

Periodontal hastalıkları, travma, tümör rezeksiyonları ve konjenital etkenler genel olarak çene yüz bölgesinde kemik doku kaybı oluşturabilmektedir. Diş çekimi sonrası görülen kemik yıkımı (rezorpsiyon), bölgenin fonksiyon dışı kalmasıyla başlar. Periodontal liflerin ilettiği basıncın sona ermesinden sonra rezorpsiyon-apozisyon süreci durur ve ilgili kemik dokusu zamanla rezorbe olur. Diş çekimini takiben kret tepesindeki kemik rezorpsiyonu ikinci haftada izlenir. Değişiklikler hem vertikal hem de transvers boyutta izlenmektedir³⁰.

Alt çene kemiği hacminin yaştan çok, iskelet yani vücut kemiklerinin durumlarıyla daha yakın ilişkili olduğu gözlenmiştir³¹. Diş çekiminden sonra mandibular alveolar kemik, maksiller alveolar kemikten daha hızlı rezorbe olmaktadır. Nedeni ise kemik dokusunun üst ve alt çeneler için farklı biyomekanik fonksiyonlara ve yapıya sahip olmasıdır³². Bağımsız bir yapı olan mandibula kuvvet-emilim ünitesi olarak görev almaktadır. Bu yüzden dişler mevcut iken dış kortikal kemik ve trabeküler kemik daha yoğun ve daha kalındır. Diğer taraftan, maksilla ise kuvvet-dağıtım ünitesidir. Her kuvvet maksilladan beyin ve orbitaya zigomatik ark ve damak yoluyla transfer edilir. Sonuç olarak maksilla ince bir kortikal tabakaya ve dişi destekleyen ince trabeküler kemiğe sahiptir. Bu nedenle diş çekiminden sonra alveoler rezidüel kret rezorpsiyonu oranı mandibulada maksilladan daha fazladır ve bu rezorpsiyon bazı protetik işlemlerin ideal şartlarla uygulanmasına da engel teşkil etmektedir³¹⁻³⁵.

Diş çekimlerinden sonra oluşan alveoler kemik kayıpları kret şekillerinde değişik formlar oluşmasına neden olmaktadır. Lekholm ve Zarb üst ve alt çenedeki atrofilere beş sınıfa ayırmışlardır³⁶. Bunlardan özellikle Sınıf C ve Sınıf D kemik üst çenede gözlenirken Sınıf B ve C alt çenede görülmektedir. Bu atrofilere alveoler genişlikteki azalmalar da eşlik etmektedir³⁶.



Şekil 2.1. Lekholm ve Zarb'in alveoler atrofi sınıflandırması³⁶

2.3. Yeni Kemik Oluşumunu Sağlamaya Yönelik Uygulamalar

2.3.1. Kemik Greftleri

Dişsizlik durumu çoğunlukla çeşitli seviyelerde kemik rezorpsiyonuyla birlikte görülür. Diş çekimini ya da kaybını takiben kemikte başlayan yeniden şekillenme süreci sonucunda alveoler kemikte çeşitli seviyelerde atrofi oluşacaktır. Bu bölgelere kimi durumlarda yerleştirilmesi gereken greftlerin amacı alıcı sahadaki dokuları sağlamlaştırmak ve/veya alıcı sahada bulunan defekti onarmaktır.

Kemik dokusu, vücutta en sık onarımı yapılan dokudur³⁷. Genel olarak kemik rekonstrüksiyon işlemleri atrofi, yaralanma, konjenital malformasyonlar ya da tümör cerrahileri sonrası oluşan defektlerin tedavi ve tamirinde kullanılırlar³⁷. Kemik dokusu geniş bir rejenerasyon potansiyeline sahip olmasına rağmen kemik defektleri genellikle kemik dokusuyla dolacak şekilde iyileşmez. İyileşmeyi tetiklemek için defektlerin çeşitli kemik greftleri ile onarımı gerekmektedir. Kemik greftleme işleminin biyolojik mekanizması üç temel dayanak üzerine kurulmuştur: Osteogenezis, osteokondüksiyon ve osteoindüksiyon.

Osteogenezisin gerçekleşmesi için defektin içine yerleştirilecek greft materyaline canlı veya prekürsör osteoblastlar transplante edilmelidir. Ancak bu şekilde kemik oluşumu merkezleri yaratılmış olur. Otojen iliak kemik ve kemik iliği greftleri osteojenik özellikleri olan transplantlardır.

Osteokondüksiyonun temel prensibi yer tutucu cansız bir implantın prekürsör osteoblastların defekt içine büyümesine olanak sağlayacak şekilde kullanılmasıdır. Bu süreç implant materyalinin kademeli olarak rezorpsiyonu ile devam eder. Otojen kortikal kemik veya bankalanmış kemik allogreftleri osteokondüktif özellikleri olan materyallerdir. Bu greft materyalleri ile kemik kaynaklı veya sentetik kemik greftleri benzer osteokondüktif özelliklere sahiptirler. Ancak canlı kemiğin degradasyon ve yerdeğiştirme özellikleri zayıftır. Eğer implante edilen materyal rezorbe olamıyorsa materyal yüzeyinde kemik apozisyonu kesintiye uğrar. Yeniden şekillenme fazında herhangi bir yerdeğişikliği görülmez³⁸.

Osteoindüksiyon bir veya daha fazla kemik yapımını uyaran ajan sayesinde işlenmemiş bağ dokusu hücrelerinin farklılaşması ile yeni kemik oluşumunu ifade eder. Demineralize kemik matriksi (DBM) veya BMP bu tip materyallere örnektir³⁹⁻⁴¹.

Bu üç temel kemik oluşumu mekanizması da kemik rejenerasyonunda rol oynar. Kemik yapımı sırasında osteokondüksiyon ve osteoindüksiyon olmaksızın osteogenezis tek başına gerçekleşmez. Greft materyali konak hücreleri için bir taşıyıcı görevi üstlenir. Bununla beraber çevre kemikte migrasyon ve bölünme yeteneğini kaybetmiş osteoblastların yerine bölgeye gönderilen işlenmemiş mezenşimal hücreler osteoblastlara farklılaşır.

Normal bir kemik rejenerasyonu için gereken üç temel unsur aşağıda belirtilmiştir. Bunlar;

1. Kemik oluşturan veya kemik oluşturacak hücelere farklılaşma kapasitesi olan hücre miktarı.
2. Mezenşimal hücreleri osteoblastlara farklılaştıracak osteoindüktif uyarının varlığı
3. Doku proliferasyonuna ve osteoprogenitör hücrelerden osteoblastlara farklılaşarak kemik oluşturan osteokondüktif çevrenin varlığı

Kemik defektlerin iyileşmesini sağlamak veya atrofik alveoler kretlerin augmentasyonu için kemik grefti yerleştirilmesi pek çok deneysel ve klinik çalışmada değerlendirilmiştir⁴²⁻⁴⁶. Buna karşın bir çok augmentasyon tekniğinin alveoler kret augmentasyonu ve defektlerin kemik ile dolmasında çok da iyi sonuçlar vermediği vurgulanmıştır⁴⁶⁻⁴⁸. Kemik greftleri genellikle greft bölgesine kemik ataçmanları ile bağlanmaz. Greftleme prosedürlerinde hem rezorpsiyon hem de kemik kaybı görülür. Kemik defektleri kaybolan kemik hacmini tamamen kemikle dolarak karşılayamaz, beraberinde fibröz bağ dokusu iyileşmesi meydana gelir.

2.3.2. Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu terimi hasar görmüş periodontal dokuların yerine sağlıklı yeni periodontal dokuların rejenerasyonunu ifade eder⁴⁹. Yapılan pek çok hayvan deneyi sonucunda bu teknikle istenmeyen hücrelerin yara bölgesine göçü engellenirken bariyer membran hapsettiği alan içindeki rejeneratif hücrelerin göçüne izin verir. Kök yüzeyinde periodontal ligament hücrelerinin büyümesi ve yeni sement oluşumu tetiklenirken dentogingival epitelyum ve gingival bağ dokusu oluşumu engellenir. Bu yeni girişim pek çok klinik çalışmada test edilmiştir⁴⁹. Periodontal tedaviye yeni bir boyut kazandıran teknik kabul edilen bir tedavi metodu haline gelmiştir⁵⁰.

2.3.2.1. Kemik Rejenerasyonunda Membran Kullanımı

Mekanik bariyer kullanılarak bir anatomik bölgenin istenilen tipteki dokuyla iyileşmesi sağlanabilir. 1950'den beri özellikle rekostrüktif cerrahide nöral rejenerasyon amacıyla bariyer membranlar kullanılmaktadır. Sinir ve tendon rejenerasyonu amacıyla mikropöröz selüloz asetat materyaller kullanılmıştır^{51,52}.

Konak kemiğini partiküler bir defekte yönlendirme fikri yeni değildir⁵³. Murray et al.'a⁵³ göre yeni kemik oluşumu için üç adım önemlidir:

- (1) kan pıhtısının varlığı,
- (2) osteoblastların korunması,
- (3) canlı dokuyla temasta olması.

Linghorne⁵⁴ köpek fibulasında yarattığı defektte polietilen tüp içinde kan pıhtısı ve otokan kansellöz greft kullanarak yeni kemik oluşumunu başarmıştır. Melcher & Dreyer⁵⁵ yaptıkları deneysel çalışmada kan pıhtısının korunması gerektiği sonucuna varmışlardır.

Çeşitli hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalar mekanik bariyer kullanımının osseoz rejenerasyonu arttırdığını göstermektedir. Bu konsept bariyer membran kullanıldığında yumuşak dokunun defekt içine büyümesinin engellendiğini göstermektedir. Bu amaçla sıklıkla kullanılan materyallerden biri genişletilmiş politetrafloroetilen (ePTFE) membranlardır. 1988'de Dahlin et al.⁵⁶ tarafından yapılan çalışmada 30 adet yetişkin sıçanın mandibulasında yaratılan defektlerde bu materyal kullanılmıştır. Yapılan histomorfometrik analizler sonucunda test grubundaki defektlerde yumuşak doku büyümesi engellenmiş ve kemik oluşumu izlenmiştir.

2.3.2.2. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu

Yapılan deneysel çalışmalar yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu konseptinin başarılı olduğunu göstermektedir. Bu yöntemin mekanizması ile ilgili bilinen en temel veriler yeni kemiğin periost ve osteojenik potansiyele sahip kemik iliği kökenli hücrelerden oluştuğu yönündedir. Bu anlamda bariyer membranın temel işlevi kemik rejenerasyonu için belli bir sürede uygun bir ortam sağlamaktır. Membranların kemik oluşumundaki etkinliği farklı mekanizmaların kombinasyonunun bir sonucudur. Bu mekanizmalar;

1. Fibroblast kütle aktivitesinin önlenmesi,
2. Heterotrofik hücre etkileşimi sayesinde kontakt inhibisyonun önlenmesi,
3. Hücresel inhibisyon faktörlerinin uzaklaştırılması,
4. Lokal büyüme faktörlerinin konsantrasyonu,
5. Membranın kendi stimülasyon özellikleridir.

Nyman et al.⁵⁷ epitel ve bağ dokusu hücrelerinin yara bölgesine girmesi engellendiğinde, periodontal dokuların rejenerasyonun olmayacağını anlamak için bir deney yapmışlardır. Deney, 47 yaşındaki bir hastada, çekim endikasyonu olan sol alt ikinci kesici diş üzerinde yapılmıştır. Söz konusu diş çevresinde, tersine eğimli

inzisyonu takiben mukoperiosteal flep kaldırılmış, granülasyon dokuları ortamdandan uzaklaştırılmış ve kök yüzeyleri kazınarak düzleştirilmiştir. Vestibül alveol kreti seviyesinde kök yüzeyinde bir çentik oluşturulmuştur. Mine-sement sınırı ile çentik arasındaki mesafe 9mm, mine-sement sınırı ile defekt tabanı arasındaki mesafe ise 11mm olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak 2mm derinliğinde bir kemik içi defekt söz konusudur. Çalışmacılar, deney dişinin, vestibül ve interproksimal kök yüzeylerini Millipore membran ile örtmüşlerdir. Membran, mine-sement sınırının 2mm koronaline, alveol kretinin ise 1mm apikaline uzanacak şekilde yerleştirilmiştir. Daha sonra, vestibül flep, membran üzerine yerleştirilmiş ve lingualdeki flebe dikilmiştir. Böylelikle, bağ dokusu ve epitel hücrelerinin vestibül ve interproksimalde yara bölgesiyle ilişkisi kesilmiştir. Uygulamadan 3 ay sonra yapılan mikroskopik incelemelerde, kollagen fibrillerin bulunduğu yeni sement oluşumunun, çentiğin 5mm koronaline kadar uzandığı görülmüştür. Ayrıca kemik içi defektin de tümüyle yeni kemik oluşumuyla dolduğu belirlenmiştir.

Yukarıda sözü edilen ve diğer bir çok araştırmanın sonuçları, Melcher⁵⁵'in 1976'da ileri sürdüğü bir teoriyi doğrulamaktadır. Melcher'in teorisine göre, periodontal cerrahi uygulamayı takiben, yara bölgesini dolduran hücreler meydana gelecek iyileşmenin niteliğini belirler.

2.3.3. Distraksiyon Osteogenezis

Maxillomandibuler deformitelerin düzeltilmesinde ortognatik cerrahi işlemler sık kullanılmasına rağmen, osteotomize kemik fragmanlarının akut hareketinde birçok sınırlamalar vardır. Ayrıca geniş iskeletsel bozukluklar özellikle sendromlu hastalarda yapılan kemik hareketlerine çevredeki yumuşak dokular adapte olamamakta, ya relapse gelişmekte yada fonksiyon ve estetik açısından sorunlar yaşanmaktadır. Birçok konjenital deformite büyük kassal ve iskeletsel hareket gerektirmekte ve yumuşak dokular kolay kolay bu ani değişikliğe uyamamaktadır^{58,59}.

Distraksiyon osteogenezisi bölünmüş kemik fragmanları arasında oluşan tamir kallusuna dereceli traksiyon uygulanması ve bu traksiyonun kallus üzerinde stress oluşturarak yeni kemik form asyonunu stimüle etmesidir. Kemiğe uygulanan distraksiyon kuvvetleri çevre yumuşak dokuda da gerilme yaratır ve deri, fasya, kan damarları, sinir, kas, ligament, kıkırdak ve periostta da aktif histogenezis oluşarak adaptif değişiklikler olur. Bu adaptif değişiklikler büyük iskeletsel hareketlerin

yapılmasına izin verir, akut ortopedik düzeltmelerde görülen relapse riski minimize eder⁵⁹.

Distraksiyon osteogenezisi 4 klinik evrede incelenmektedir:

1. Osteotomi evresi
2. Latent period evresi
3. Distraksiyon periodu evresi
4. Konsolidasyon periodu

Osteotomi safhası distraksiyon aparatının yerleştirilmesi ve distraksiyon yapılacak bölgede kemiğin birbirinden ayrılmasını içerir^{59,60,61}. Latent period osteotomi gerçekleştirildikten ve aparat yerleştirildikten sonra beklenen zamandır ve bu zaman esnasında tamir kallusu oluşur. Kabul edilen latent period 7-15 gün arasındadır. Bu zamandaki histolojik görüntü kırık tamiri sırasındakiyle benzerdir. Endosteal ve periosteal osteogenik hücrelerin proliferasyonu ile birlikte iyi vaskülarize granülasyon dokusu oluşur. Osteogenik hücreler proliferer olur, hasar gören kan damarları tamir edilir ve revaskülarizasyon meydana gelir⁶¹. Distraksiyon safhası tamir kallusunu gerilim altında bırakır. Distraksiyon kallus absorpsiyonuna neden olur bu da iskeletsel büyüme faktörlerinin devamlı olarak aktivasyonunu sağlar. Bu da prekapiller hücrelerin osteogenik hücrelere dönüşmesini sağlar. Bu yeni kemik oluşumundan sorumlu olduğu düşünülen gerilme stres etkisidir. Distraksiyon safhasında aparat uygun oran ve ritimle aktive edilmeye başlanır. Oran apareye uygulanan günlük aktivasyon miktarı, ritim ise apareye uygulanan günlük aktivasyonun kaç bölüm halinde yapılacağını gösterir⁵⁹. Dördüncü ve son safha konsolidasyondur. Bu safhada distraksiyon tamamlanmış ve istenilen kemik uzunluğu elde edilmiştir. Bu aşamada kemik immobilizedir. Konsolidasyon periodu fiksasyon periodudur.

Fiksasyon periodu için kesin bir süre yoktur ama Ilizarov en azından distraksiyon zamanı kadar fiksasyon yapılması gerektiğini söylemiştir⁶¹.

2.3.4. Periosteal Distraksiyon Osteogenezis

Çene yüz bölgesinde diş kayıpları sonrası rehabilitasyon için yeterli kemik ve yumuşak dokuya ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak greft uygulamalarında otojen greftler için donör saha ihtiyacı, allojen greftlerin pahalı olması, allerjik reaksiyon riski

bulunması, büyük boyutlarda kemik elde etmenin zorluğu gibi nedenler araştırmacıları distraksiyon osteogenezisine yönlendirmiştir. Buna karşın özellikle kemik yüksekliğini arttırırken horizontal yönde artırım sağlayamaması, kortikotomi ihtiyacı gibi nedenler dezavantaj olarak görülmektedir. Bu dezavantajı kaldırmak üzere periostun gerilmesi ile bölgeye gelen mezenşimal hücrelerin yeni kemik oluşturması amaçlanmıştır. Ayrıca periosteal distraksiyon işleminde uygulanan gerilme kuvveti ile bölgede distraksiyon histogenezis de sağlanmış olacaktır.

Periostun kemik oluşturma kapasitesi ilk olarak Duhamel tarafından 1700'lü yıllarda araştırılmıştır. Davis ve Hunnicutt yaptıkları deneysel çalışmada köpekler ve farelere transplante ettikleri serbest periosteal greftleme ile periostun doku üreten bir yapı olduğunu rapor etmişlerdir. Daha sonra yapılan birçok çalışmada periostun osteojenik kapasitesi ortaya konmuştur. Park et al. yaptıkları çalışmada periost dokusundan elde edilen hücrelerin yüksek osteojenik kapasiteye sahip olduğunu ve doku mühendisliği çalışmalarında da kullanılabileceğini bildirmiştir⁶³⁻⁶⁵.

Periosteal distraksiyon osteogeneziste klasik distraksiyon osteogenezisinden farklı olarak kortikotomi veya osteotomi yapılmamaktadır. Apareyi periostun altına konumlandırdıktan sonra latent periyodu, distraksiyon ve konsolidasyon periyodu izlemektedir. Bugüne kadar perisoteal distraksiyon aygıtı kullanılarak yapılmış birçok çalışma vardır. Bu çalışmaların hepsinde yeni kemik oluşumu gösterilmiştir^{4-8,64}.

Schmidt et al.⁶⁶ yapmış olduğu çalışmada latent periyodu 7 gün olarak uygulamıştır. Distraksiyona 2mm/gün ile başlamış, 3. günde 1mm olarak 15 gün devam etmiştir. konsolidasyon periyodunu ise 1,2,3 ve 5 hafta şeklinde belirtmiştir. Tavşan mandibulasının lateral yüzünde yapılan bu çalışmanın sonuçlarında kemik yükseltmede başarı sağladıklarını rapor etmişlerdir.

Periost distraksiyonu için oluşturulan bölgede dekortikasyon işlemi yapılması kemik iliğinin bölgeye açılmasını ve mezenşimal hücrelerin distraksiyon alanına göçünü sağlamaktadır⁶⁷⁻⁷². Oda et al.'ın tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmasında dekortikasyon uygulanan periosteal distraksiyon operasyonlarında kemik rejenerasyonunun daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir⁸.

Latent periyod zamanını değerlendiren Altuğ ve ark.'nın tavşan mandibulasının lateral yüzünde yaptıkları çalışmasında 1 ve 7 gün beklenen örnekler arasında kemik oluşum miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır⁶⁴.

Zakari et al.⁶⁹ periost bütünlüğü kaybedildiğinde distrakte edilen bölgede yağ dokusu oluşumu görülebileceğini bildirmiştir. Bu sebeple, dizayn edilen periosteal distraktörlerin periost bütünlüğünü bozmayacak bir çalışma prensibine sahip olması gerekliliği aranmaktadır. Bu tez çalışmasında kullanılan distraktörler insizyon hattının uzağına yerleştirilen bir ızgara (mesh) ile işlev görmektedir. Bu bakımdan Zakari'nin belirttiği avantaja sahiptir.

Bu tez çalışmasında kullanılan periosteal distraktör (Synthes, İsviçre) tavşan mandibulasının inferior sınırına yerleştirilmek üzere üretilmiştir. Daha önceki deneysel çalışmalarda tercih edilmeyen bu bölgenin seçilmesinin sebebi, Lekholm ve Zarb³⁶'ın sınıflamasına göre atrofik kret formuna en benzer bölge olmasıdır. Bu şekilde çalışmada tedavi edilmek istenilen sahaya en benzer durum yaratılmaya çalışılmıştır.

2.4. Kemik Oluşumunu ve İyileşmesini Hızlandırma Amaçlı Yapılan Tedaviler

Klinisyenler, kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen sistemik ve yerel unsurların önüne geçmek amacı ile yeni girişimler ve tedaviler uygulamaktadırlar. Kemik iyileşmesini hızlandırmak amaçlı yapılan tedaviler temel olarak ilaç uygulamaları ve fiziksel tedaviler olarak iki grupta sınıflandırılabilirler⁷³.

Fiziksel Tedaviler

- Hiperbarik Oksijen Tedavisi
- Mekanik Stimulasyon
- Düşük Enerjide Lazer Uygulaması
- Elektrik ve Elektromanyetik Tedavi

İlaç Uygulamaları

- Büyüme Faktörleri
- Kalsiyum Sülfat
- D Vitamini

2.4.1. İlaç Uygulamaları

İlaç tedavileri, kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen sistemik bir hastalığı veya metabolizma bozukluğunu antagonize edecek şekilde ya da kemik iyileşmesini

hızlandırdığı düşünölen bir ilacın sistemik yoldan ya da lokal olarak uygulanması şeklinde yapılabilmektedir⁷³.

2.4.2. Büyüme Faktörleri

1921 yılında büyüme hormonunun ve 1965 yılında kemik morfojenetik proteinlerinin (BMP) tanımlanmasından sonra bu moleküller ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır⁷⁴. Şimdiye kadar yapılmış olan birçok çalışmada bazı büyüme faktörlerinin kırık iyileşmesini düzenlediği gösterilmiştir. Bunlar arasında en önemlileri; trombosit esaslı büyüme faktörü-beta (PDGF- β), transforming büyüme faktörü-beta (TGF- β), insüline benzer büyüme faktörü (IGF) ve fibroblast büyüme faktörüdür (FGF). Büyüme faktörleri yeni kemik oluşumunu tetiklerler. Büyüme faktörleri, dokulara özgü polipeptidlerdir ve biyolojik fonksiyonlarını hedef hücrelerin yüzeylerindeki reseptörlere bağlanarak gerçekleştirirler²⁹. Yüzeylerine yapıştıkları hücreleri uyararak bir takım protein kinazların salınımını sağlarlar. Bu protein kinazların görevleri proteinlerin sentezini sağlayan mRNA'lara özgü genleri ortaya çıkartmaktır⁷⁵. Büyüme faktörleri bu şekilde hücrel çoğalma, farklılaşma ve protein sentezleme mekanizmalarında düzenleyici rol oynarlar. Sonuç olarak bu peptidler kemik iyileşmesi çalışmalarında önemli bir yere sahiptirler.

2.4.3. Kalsiyum Sülfat

Kalsiyum sülfat (Paris alçısı) yaklaşık 100 yıldır kemik defektlerinin tamiri amacıyla kullanılmaktadır. Oral cerrahi ve ortopedide kullanımı ile ilgili olarak birçok deneysel çalışma ve vaka raporu yayınlanmıştır. Tıbbi amaçla kullanılan kalsiyum sülfat rezorbe olabilecek hale getirilmiş formda kemik greftlerinin içerisine karıştırılarak kullanılmaktadır. Son yıllarda yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda bariyer membranı olarak kullanımı rapor edilmiştir⁷⁶.

Kalsiyum sülfat yaklaşık olarak dört hafta içerisinde rezorbe olmaktadır. Rezorbe olurken serum kalsiyum düzeyinde artış yaratmadığı, kemik oluşumu için gerekli olan kalsiyum iyonları için bir rezerv olduğu bildirtmiştir⁷⁷. Kullanımı ile ilgili birçok başarılı rapor mevcuttur. Borelli et al.⁷⁸ uzun kemiklerindeki kırık tedavisi başarısız olan 26 hastada otojen iliak kemik greftinin hacmini artırmak amacıyla kalsiyum sülfat sementini kullanmış ve bu yöntemle kemik yapımını hızlandırılabilirdiğini bildirmişlerdir.

2.4.4. D Vitamini

D vitamini kalsiyum metabolizmasında son derece önemli bir yere sahiptir. Eksikliğinde meydana gelen hastalığa çocuklarda Rickets, erişkinlerde Osteomalasia adı verilir. 1919 yılında Mellanby Rickets hastalığını tanımlamış, 1922 yılında Mc Collum et al. hastalığın “D Vitamini” adını verdikleri bir maddenin eksikliğine bağlı geliştiğini açıklamışlardır⁷⁹. Kemik iyileşmesini hızlandırmak amacıyla oral veya parantral D vitamini uygulaması ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Kemik iyileşmesini hızlandırmak amacıyla denenen ajanların sayısı hızla artmaktadır. Etkinliği araştırılmakta olan ve ileriki yıllarda bu alandaki en önemli araştırma konusu olacağı düşünülen tedavi yöntemi, gen tedavisidir. Kemik iyileşmesinde genlerin yaptıkları kodlamaların proteinleri dolayısı ile kemik matriksin yapımını gerçekleştirdiği bilinmektedir. Son yıllarda yapılan bölgesel gen terapilerinin kemik iyileşmesinde potansiyel olumlu etkileri gösterilmiştir⁸⁰.

Gen terapileri dışında kemik iyileşmesinde denenen diğer tedaviler; sistemik çinko tedavisi⁸¹, subkütan yoldan düşük dozda parathormon tedavisi⁸², prostaglandin E2 reseptör agonistleri ile tedavi⁸³, kemik iliği kaynaklı osteoprogenitör hücreler ile oluşturulmuş kemik kalıpları ile tedaviler⁸⁴, sistemik kalsitonin tedavisi⁸⁵, alendronate tedavisi⁸⁶ ve sistemik östrojen⁸⁶ tedavileridir. Ayrıca son yıllarda kolesterol ilacı olarak kullanılan statin grubu ilaçların osteoklast formasyonunu inhibe ettiği ve kemik oluşumunu hızlandırdığını bildiren birçok deneysel çalışma yayınlanmıştır¹³⁻²⁰.

2.4.5. Statin Grubu İlaçlar

Koroner arter hastalıkları ve hiperlipidemi tedavisinde 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim A (HMG-KoA) redüktaz inhibitörlerinin (statinler) etkinlik ve güvenilirlikleri bilinmektedir⁸⁷⁻⁹¹. İlk olarak Mundy et al.⁹², ın yaptığı deneysel çalışmalarda statinlerin kemik yapımını uyararak trabeküler kemik hacminde %90'lara varan artışa neden olduklarının gösterilmesi, statinlerin osteoporoz tedavisindeki yerini araştıran çalışmaların da başlamasına neden olmuştur.

Statinlerin kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin osteoblastik hücre proliferasyonu ve marurasyonunu uyararak kemik morfogenetik protein 2 (BMP-2) aktivasyonunu arttırmak suretiyle gerçekleştirdikleri bildirilmektedir⁹³. Ayrıca osteoklastik aktiviteyi baskılayarak kemik yıkımını azalttıkları da öne sürülmüştür⁹⁴.

Statin ilaç ailesi doğal olarak bulunan lovastatin ve kimyasal modifikasyonları olan simvastatin ve pravastatinden oluşmaktadır⁹⁵.

2.4.5.1. Simvastatin

Lovastatin'in kimyasal modifikasyonu olan simvastatin, lovastatinin 2,2-dimetil-butiril grubunun kenar zinciri 2-metil-butiril'in yer değiştirmesi ile oluşturulmuştur. Simvastatin, oral olarak alınımından sonra karaciğerde intraselüler enzim sitokrom P450 (3A4 izoenzim) tarafından aktif hale gelen inaktif lakton ilaçtır⁸⁸.

İyi absorbe edilemeyen simvastatinin oral alınımından sonra yalnızca %5'i sistemik dolaşıma katılmaktadır. Kemik iliğindeki konsantrasyonu iyi bilinmemekle birlikte osteoblast ve osteoklastlar düşük doz statin alımıyla salınabilmektedir. Statinlerin karaciğerde birikimini önlemek amacıyla subkutanöz enjeksiyon ve transdermal plaster ile uygulanabilir⁹⁶.

2.4.5.1.1. Simvastatin Endikasyonları

Hiperkolesterolemi: Hiperlipidemi nedenine göre primer (genetik etkenler) veya sekonder (diabetes mellitus, aşırı alkol alımı, hipotiroidizm gibi metabolik bozukluklar etkendir) olarak sınıflandırılan kompleks bir hastalık grubudur⁹⁷.

Primer hiperkolesterolemide (tip Ila ve I Ib), tek başına diyet ve diğer farmakolojik olmayan önlemlere yeterli cevap alınmadığında, yükselmiş total ve LDL kolesterol düzeylerinin düşürülmesinde diyetle ek olarak kullanılır⁹⁸. Koroner kalp hastalığı: Koroner nedenlerle ortaya çıkabilecek ölümü azaltarak total mortalite riskinin azaltılmasında; non-fatal miyokard infarktüsü riskinin azaltılmasında; miyokardiyal revaskülarizasyon uygulanmasının azaltılmasında kullanılır⁹⁸. Onaylanmış kullanımı: Simvastatin, heterozigot ailesel hiperkolesterolemili, ailesel kombine hiperlipidemili, insüline bağımlı olmayan diyabette dislipidemili, nefrotik sendroma bağlı hiperlipidemili, defektif LDL reseptörlü homozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda yükselmiş olan kolesterol düzeylerini belirgin şekilde düşürür⁹⁸.

2.4.5.1.2 Simvastatin Kontrendikasyonları

Preparat içindeki herhangi bir bileşene aşırı duyarlılık durumunda, aktif karaciğer hastalığında, karaciğer fonksiyon testlerinin açıklanamamış ısrarcı

yüksekliğinde, gebelikte ve laktasyonda kontrendikedir⁹⁸. Pediyatrik kullanım ile ilgili güvenilirlik ortaya konmadığından, çocuklarda kullanımı önerilmemektedir⁹⁹.

2.4.5.1.3. Yan Etkileri

Başağrısı ve diyare, bulantı kusma, mide yanması, abdominal kramplar gibi gastrointestinal bozukluklar gözlenebilir⁹⁸. Nadiren çizgili kaslar üzerinde toksik etki gösterir ve myopati görülebilir. Myalji, kas duyarlılığı ve kreatin fosfokinaz seviyesinde belirgin yükselme görülen hastalarda myopati düşünülmelidir⁹⁹. Üst solunum yolu enfeksiyonu gözlenebilir⁹⁸.

2.4.5.1.4 İlaç Etkileşimleri

Simvastatin CYP3A4 enzimi ile yıkılır ve bu enzimi inhibe eden ilaçlar toksisitesini arttırabilir. Simvastatin, varfarin ve digoksinin etkilerini arttırabilir. Bu nedenle protrombin zamanı kontrol edilmelidir. Klofibrat, fenofibrat, gemfibrozil, siklosporin ve niasin ile eş zamanlı kullanımı rhabdomyolizle sonuçlanabilir. Rifampin, simvastatinin antihiperlipidemik etkisini azaltabilir^{100,101}.

2.4.5.1.5. Simvastatin'in Etki Mekanizması

Simvastatin, BMP-Smad sinyalinin augmented etme ve TNF- α 'nın Ras/Rho/mitojen aktivasyonlu protein kinaz antagonizasyonu yolu ile osteoblast indüksiyonunu sağlayan kemik morfogenetik proteinin (BMP) desteklenmesini sağlar¹⁰². Ayrıca tümör nekroze eden faktörün (TNF) baskılayıcı etkisini kaldırır ve BMP-2'nin inhibisyonunu engeller. Yapılan histolojik çalışmalarda simvastatinin oral alımından sonra osteoklast sayısının azaldığı ve düşmüş serum tartarat'a dirençli asit fosfataz 5b'nin osteoklastik aktiviteyi azalttığı görülmüştür⁹². Simvastatin alkalik fosfataz aktivitesini ve mineralizasyonu arttırırken kemik sialoproteini, osteokalsin ve tip 1 kollajen ekspresyonunu arttırmaktadır. İnterlökin-6 ve 8'in yapımını azaltarak antienflamatuar etki gösterdiği de bildirilmiştir¹⁰³. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını arttırdığı buna bağlı olarak osteoblast differansiyasyonunu ve kemik nodül formasyonunu stimüle ettiği ayrıca bildirilmiştir¹⁰⁴.

Wu et al.⁹⁵'in 60 rat üzerinde yaptıkları çalışmada deney grubunun diş çekim soketine polilaktik/poliglikolik taşıyıcılara emdirilmiş simvastatin yerleştirilmiştir. Bu sayede yazarlar alveoler kemik remodelingi hakkında bilgi edinmeyi amaçlamışlardır.

Simvastatin kullanılan grupta kullanılmayan gruba kıyasla daha yüksek oranda kemik mineral yoğunluğu ve rezidüel alveoler kemik miktarı görülmüştür.

Bunun yanı sıra Calixto et al.¹⁰⁵, in rat frontal kemiğinde oluşturulan defektlere lokal düşük doz simvastatin (0,5 mg/ 50 µl) yerleştirdikleri çalışmasında, simvastatinli grubun kemik defektlerinin onarımına zarar verdiğini belirtmişlerdir.

2.4.5.1.6. Simvastatin'in Uygulanması

2.4.5.1.6.1. Taşıyıcılar

Doğru seçilmiş taşıyıcılar ile farklı bölgelere simvastatin uygulanabilmektedir. Taşıyıcı seçimi etken maddenin bölgede kalabilmesi için önemlidir. Yeni oluşturulmak istenen kemiğin şeklini taklit edebilecek bir taşıyıcının kemik büyümesine engel olmaması, fibröz doku enkapsülasyonuna ve fibröz doku formasyonuna neden olmaması beklenmektedir. Farklı hayvan modellerinde farklı taşıyıcıları değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır⁹⁵.

Jelatin sünger biyoyumlu, rezorbe olabilen ve sünger benzeri yapısıyla kolay uyumlandırılabilen bir taşıyıcıdır. Wista albino ratı gibi bir hayvan modelinin 3 mm genişliğindeki angulus defektinde kullanıldığı bir çalışmada simvastatinli grubun kontrol grubuna kıyasla %240 daha fazla yeni kemik yapımı sağladığı gösterilmiştir¹⁰⁶.

Polilaktik , poliglikolik asit kopolimerlerinden üretilmiş taşıyıcılar içlerine simvastatin emdirilerek diş çekim boşluğuna yerleştirilmektedir. Bu sayede rezidüel alveoler kemiğin korunmasına yardımcı olabileceği bildirilmiştir¹⁰⁵. Kritik boyuttaki rat kalvaryumunda oluşturulan defektlere kalsiyum sülfat ve kalsiyum sülfat ile kombine 1 mg. simvastatin uygulaması yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda her iki grubunda kemik rejenerasyonunu stimule ettiği gözlenmiştir¹⁰⁷.

2.4.5.1.6.2. Dozaj

Mundy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonrası elde ettiği bulgulardan birisi de overektomize edilmiş ratlarda trabeküler kemik miktarını arttırmak için gerekli görülen simvastatin dozunun 35 gün boyunca 5-10 mg/kg olmasıdır⁹². Yapılan hayvan deneyleri yüksek doz simvastatinin (20 mg/kg/gün) kemik formasyonunu arttırdığını, düşük doz simvastatinin (1 mg/kg/gün) ise kemik formasyonunu azalttığı ve rezorbsiyonu arttırdığını göstermiştir¹⁰⁸.

Çalışmalar ratlarda lokal kırık hattına uygulanan statin dozunun 5-10 mg/kg olabileceğini göstermiştir¹⁰⁹.

Kılıç et al. tavşanlar üzerinde yaptıkları mandibuler distraksiyon çalışmasında 0,2 ml statin solüsyonunu taşıyıcı jelatin süngerle bölgeye yerleştirmişlerdir. Solüsyonu 10 mg statin tabletini suda çözerek hazırlamışlardır¹¹⁰. Bu tez çalışmamızda yerleştirilen statin dozu bu çalışma temel alınarak belirlenmiştir.

Birçok çalışma statinlerin kemik rejenerasyonunu artırma potansiyellerini göstermiştir. Buna rağmen statinlerin etkileri hakkında çelişkili sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Kullanım dozu, metodu, seçilen deney hayvanı gibi farklılıklar çelişkili sonuçlar alınmasının sebebi olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereç

Araştırmamız Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde üretilmiş 20 adet, kiloları 2800 ile 3200 (ortalama 3050±85) gram arasında değişen, erişkin Yeni Zelanda tavşanı üzerinde gerçekleştirildi. Çukurova Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 05/04/2013 tarih ve 3'nolu kararı ile etik kurul izni alınmıştır. Çalışmamızda sırasıyla; cerrahi işlemler, cerrahi sonrası bakım, distraksiyon uygulaması, sakrifasyon, radyolojik inceleme ve histolojik incelemeler gerçekleştirildi.

CERRAHİ ÖNCESİ HAZIRLIK VE CERRAHİ AŞAMA:

- İnfeksiyon profilaksisi için Sefazolin Ampul (Cefamezine®, Eczacıbaşı, Türkiye),
- Postoperatif ağrı kontrolü amaçlı Tramadol Ampul (Contramal®, Abdiibrahim, Türkiye),
- Genel anestezi için Ketamin HCL Flakon (Ketalar®, Pfizer, Türkiye),
- Genel anestezi için Xlazine HCL (Rompun®, Bayer, Türkiye),
- Lokal Anestezi amacı ile 1:200000 epinefrin içeren Articane HCL (Ultracain-DS®, Hoechst Marion Roussel, Türkiye),
- Antisepsi amacı ile İyodin Solüsyonu (Batticon®, Adeka, Türkiye),
- Yumuşak doku ve kemik cerrahisi için gerekli steril cerrahi el aletleri,
- Dekortikasyon yapma amaçlı fizyodispenser ve mikromotor (Nouvag®, St Galen, İsviçre),
- Periosteal distraktör (Synthes, Basel, İsviçre)
- Dekortikasyon yapmak için piyasamen (Kavo®, Biberach, Almanya),
- Yaranın kapatılması için rezorbe olabilen suture (Vicryl®, Brüksel, Belçika),
- Cerrahi esnasındaki sıvı kaybını dengelemek ve cerrahi sonrası hayvanın aç kalacağı dönemdeki kan şekeri seviyesinin dengelemek amacı ile %5'lik 100 cc Dekstroz hazırlandı.

CERRAHİ SONRASI BAKIM:

- Her hayvan için kafes, kafesin ön kısmına monte edilmiş hayvanın kolayca ulaşabileceği su ve yiyecek haznesi,
- Yara yeri dezenfeksiyonu için steril gazlı bez ve Nitrafurazon Pomad (Furacine®, Eczacıbaşı, Türkiye),
- Distraksiyon uygulamak için aktivatör (Synthes, İsviçre)

RADYOLOJİK İNCELEME HAZIRLIĞI:

- Radyolojik görüntü elde etmek amacıyla konik hüzmeli bilgisayarlı tomografi cihazı ve cihazın kendi yazılımı kullanılmıştır. (ILUMA™CT ,IMTEC™ Imaging, Ardmore, OK)
- Radyolojik görüntü elde etmek amacıyla dental radyografi ünitesi (Dentomat Philips®, Eindhoven, Hollanda),
- Dijital Radyografi Cihazı(RVG®, Trophy, ABD),
- Kişisel bilgisayar (Pentium 4 İşlemci 2,4 GHZ, 128 MB Bellek, Windows XP Proffesional işletim sistemi),
- 0.5–7 mm arasında değişen 14 basamaklı Alüminyum Stepwedge,
- Dijital görüntülerin formatınıdüzenleme amaçlıbilgisayar yazılımı(Corel Photo
- House®, Corel Corporation, Kanada),
- Radyodensitometrik ölçüm amaçlıbilgisayar yazılımı(Image J 1.23J, Wayne Rasband, National Institutes of Health, ABD)

HİSTOLOJİK KESİT HAZIRLAMA VE İNCELEME AŞAMASI:

- Örneklerin fiksasyonu amaçlı %10'luk formalin solüsyonu,
- Örneklerin dehidratasyonu için %70–99 arasında değişen etanol solüsyonları,
- Örneklerin akril infiltrasyonları için metilmetakrilat likidi (Technovit® 7200, Haerus Kulzer GmbH, Wehrheim/Ts, Almanya),

- Vakumlu dehidratasyon ve infiltrasyon ünitesi (EXAKT® 510 - Dehydration & Infiltration System, Norderstedt, Almanya),



Şekil 3.1. Vakumlu dehidratasyon ve infiltrasyon ünitesi

- ✓ Rezin içerisine gömülen örneklerin polimerizasyonu için gerekli polimerizasyon ünitesi (EXAKT® 520, Norderstedt, Almanya),



Şekil 3.2. Işıklı polimerizasyon ünitesi

- ✓ Rezin içine gömülmüş olan örnekleri plastik mikroskop lamalarına yapıştırma ünitesi (EXAKT® 402 - Norderstedt, Almanya)



Şekil 3.3. Rezin içerisindeki örnekleri lama yapıştırma ünitesi

- ✓ Örnekleri kesme amaçlı su püskürtmeli, motorlu hassas testere (Exakt® 300 C/PR Norderstedt, Almanya)



Şekil 3.4. Örnekleri kesme ünitesi

- ✓ Kesilmiş örnekleri inceltme ve parlatma amacıyla kullanılan inceltme ve kesit kalınlığı ölçüm ünitesi (Exakt® 400 CS, Exakt AW110)



Şekil 3.5. Kesitleri inceltme, parlatma ve kalınlıklarını ölçme ünitesi

- ✓ Kesitleri boyama amacı ile %10 hidrojen peroksit ve touludine blue boyası
- ✓ Hazırlanan kesitlerin incelemek amacı ile ışık mikroskobu (Olympus BX50, Olympus Corp, Tokyo, Japonya)
- ✓ Mikroskobik görüntülerin dijital görüntülerini elde etmek amacı ile mikroskoba monte dijital fotoğraf makinesi ve yardımcı donanım (Olympus Camedia C4040, Tokyo, Japonya)
- ✓ Dekalsifiye edilmeden hazırlanan kesitlerin histomorfometrik incelemesi için bilgisayar yazılımı (TAS; Steve Paxton, University of Leeds, Leeds, İngiltere) kullanılmıştır.

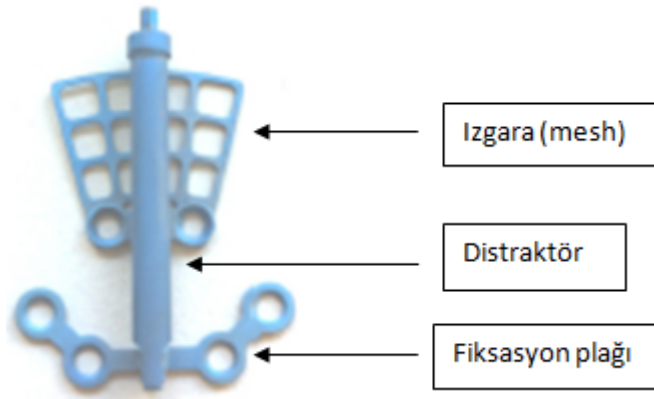
Çalışmanın cerrahi, cerrahi sonrası bakım, distraksiyon uygulama ve sakrifikasyon işlemleri Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapıldı. Radyolojik görüntüler Çukurova Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Radyoloji Ünitesinde elde edildi. Dekalsifiye edilmemiş histolojik kesitler Çukurova Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarlarında hazırlandı.

3.2. Yöntem

Çalışmada iskeletsel gelişimlerini tamamlamış tavşanlar kullanıldı. Hayvanlar, operasyondan önceki 2 hafta boyunca genel sağlık durumu ve vücut ağırlığı yönünden takibe alındı. Bu süre zarfında kilo kaybeden, genel sağlıkları bozulan, ishal, burun ve kulak akıntısı gelişen tavşanlar çalışmadan çıkartıldı. Çalışmada toplam 20 tavşan kullanıldı. Tüm hayvanlara aynı cerrahi prosedür ve cerrahi sonrası bakım ve ilaçlar uygulandı. Hayvanlar iki gruba ayrıldılar. Birinci gruptaki 10 tavşana sadece periosteal

distraktörler yerleştirildi. İkinci gruptaki hayvanlara ise aynı yöntem ile periosteal distraktörler yerleştirildi fakat ek olarak jelatin süngere emdirilmiş simvastatin uygulandı.

Çalışmada kullanılan periosteal distraktörler çalışma için özel olarak Synthes Firması tarafından üretildi. Kullanılan distraktör kemik üzerine uyumlandırılan titanyum ızgara (mesh), distraktör ve fiksasyon plağı olmak üzere üç ana parçadan oluşmaktadır. Distraktör her tam tur aktive edildiğinde 0,3 mm yükselmektedir.

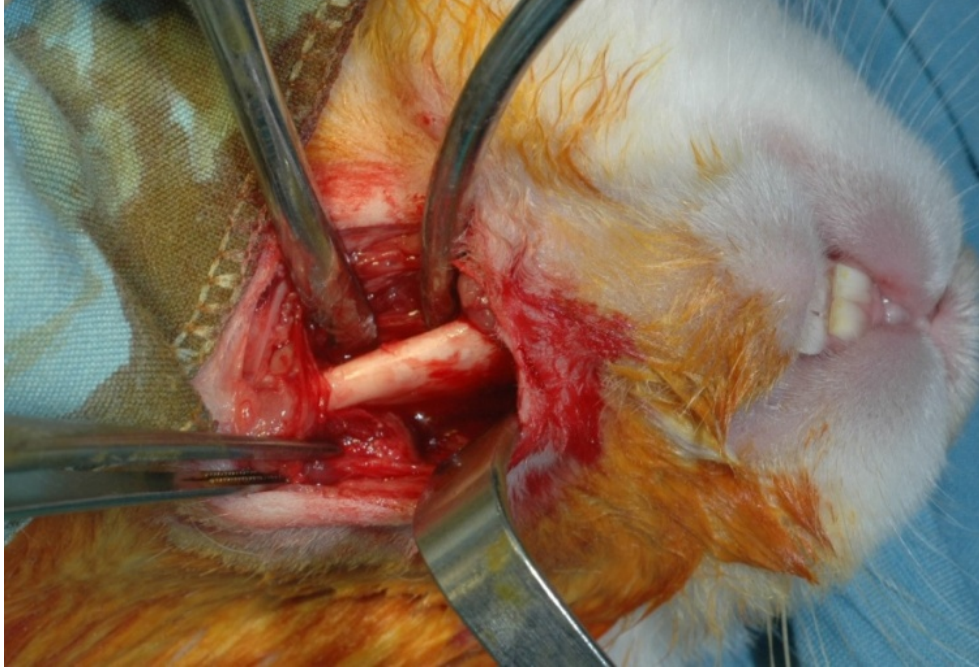


Şekil 3.6. Periosteal distraktör

CERRAHİ UYGULAMA

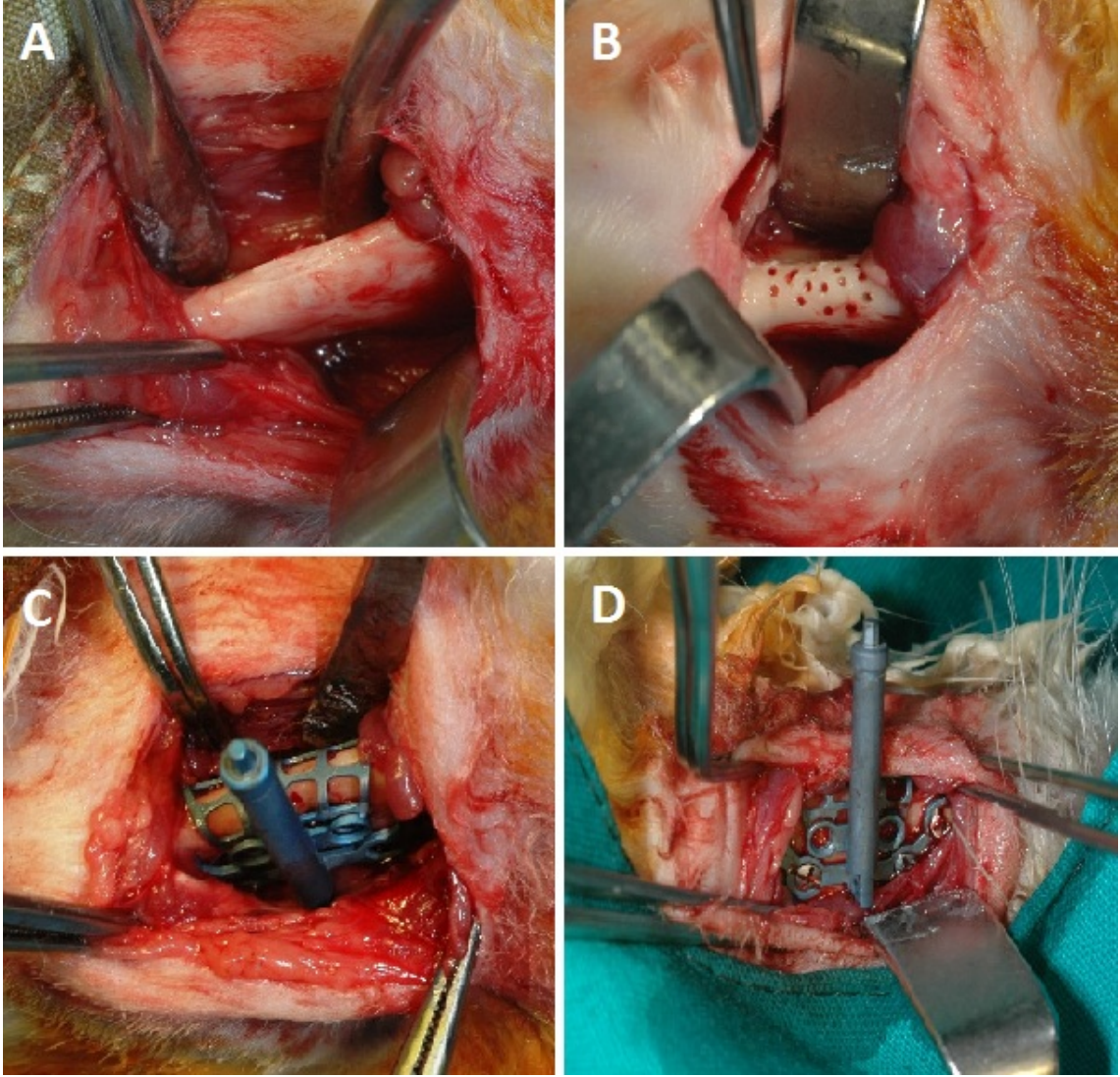
Operasyon öncesinde hayvanlara intramuskuler yoldan 25 mg/kg Sefazolin ile antibiyotik profilaksisi yapıldı. 35 mg/kg Ketamin ve 3 mg/kg Xlazine IM uygulanarak genel anestezi sağlandı. Submandibuler ve boyun bölgesindeki tüyler traş edildi. Cerrahi esnasında hayvanın uyanıp aniden hareket etme riskine karşı hayvan yatar pozisyona (supine) getirilip ayakları masaya bağlandı. Cerrahi saha iyodine solüsyonu ile silindikten sonra steril örtüyle örtüldü. Submandibular bölgeye lokal anestezi solüsyon infiltre edildi.

Sağ submandibuler bölgede, mandibulanın bazisine paralel olarak yapılan cilt insizyonu, cilt altı diseksiyonu ve periost insizyonu ile mandibuler kemiğe ulaşıldı. Periost insizyonu distraksiyon sahasının daha lateral ve superiorda kalacak şekilde gerçekleştirildi.



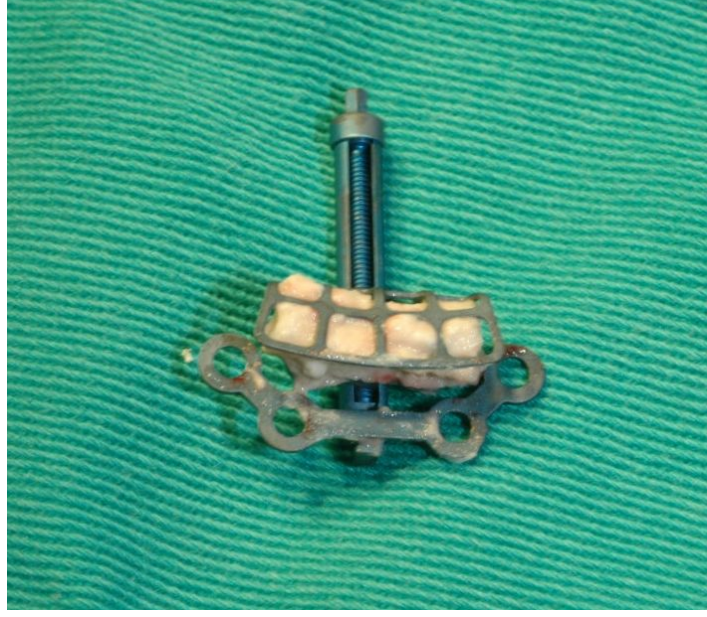
Şekil 3.7. Cilt ve ve periost insizyonları sonrası ortaya çıkartılan cerrahi alan

Distraktörler yerleştirilmeden önce bölgeye round frez ile dekortikasyon işlemi yapıldı. Çalışmanın birinci grubundaki 10 adet hayvana self tapping vidalar ile distraktör şeklindeki gibi mandibulaya yerleştirildi. Periosteal distraktörün mesh bölümünün altına jelatin sünger yerleştirildi. Ardından cilt ve cilt altı dokular katmanlar halinde rezorbe olabilen sutur ile dikildi.



Şekil 3.8. A) Mandibula alt sınırı, B) Dekortikasyon işlemi sonrası cerrahi alan, C) Periosteal distraktörün cerrahi alana uyumlandırılması, D) Periosteal distraktörün fiksasyonu.

İkinci gruptaki hayvanlar içinde aynı cerrahi yöntem uygulandı ve Periosteal Distraktör altına yerleştirilen jelatin süngere 0,2 mg/ml simvastatin (Zocor 10 mg tablet, Merck Sharp&Dohme, İstanbul,Türkiye) emdirildi.



Şekil 3.9. Simvastatin emdirilmiş kollojen membranın ızgara (mesh) altına yerleştirilmesi

CERRAHİ SONRASI BAKIM

Hayvanlar operasyon sonrasında tekli kafeslere yerleştirildi. Ağrı kontrolü amacı ile operasyondan hemen sonra ve takip eden 3 gün boyunca 1mg/kg Tramadol 2x1 IM ve infeksiyon profilaksisi amacı ile 3 gün boyunca 25 mg/kg Sefazolin 2x1 IM olarak uygulandı. Hayvanlar normal diyetleriyle beslenmeye başladılar.

DİSTRAKSİYON UYGULAMASI

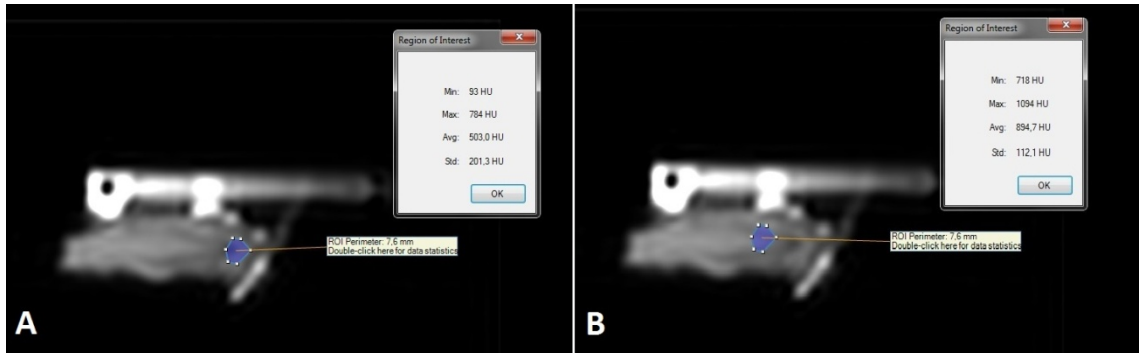
Bütün distraktörler postoperatif 7. günden başlayarak 10 gün boyunca hergün 0,5 mm aktive edildi. Distraksiyon periyodunun bittiği 17. günden sonraki 30 gün konsolidasyon için beklendi.

SAKRİFİKASYON VE RADYOGRAFİK İNCELEME

Hayvanlar 47. günde 20 cc serum fizyolojik içerisinde seyreltilmiş 100 mg/kg pentobarbütal'in IV yoldan uygulanmasıyla sakrifiye edildi. Sakrifikasyondan sonra yumuşak dokular diseke edilip tüm mandibula çıkartıldı.

Alınan örneklerden 40 sn, 3,8 mA, 120 KvP değeri kullanılarak bilgisayarlı tomografi cihazında görüntüler elde edildi ve HU değerleri incelendi. Her örnekte orijinal kemik içerisinden seçilen bir alanda HU değeri ölçümü yapıldı. Ardından alan değeri değiştirilmeden yeni oluşan kemikte HU ölçümü yapıldı. Bulunan iki değer için;

Yeni oluşan kemikteki HU değeri / Orijinal kemikteki HU değeri ,
işlemi yapılarak, yeni oluşan kemiğin orijinal kemiğe göre mineralizasyonu hakkında yüzdesel bir sonuca varıldı.



Şekil 3.10. Yazılım üzerinden HU değeri ölçümü, A) Yeni oluşan kemik bölgesinden yapılan ölçüm, B) Orijinal kemik bölgesinden yapılan ölçüm.

Aynı örnekler histomorfometrik analizde kullanılmadan önce su püskürtmeli motorlu hassas testere (Exakt® 300 C/PR Norderstedt, Almanya) ile her örnekten bir adet 2 mm kalınlığında kesit alındı. Dijital radyografi sensörü üzerine şeffaf bir bant ile alüminyum step wedge yapıştırıldı. Alüminyum stepwedge'in yanına yerleştirilen 2 mm kalınlığındaki kesitlere 40 cm mesafeden, 60 KvP 300 mA dozunda röntgen ışını 0.12 msn süresince, spesimen ve sensöre dik olacak şekilde uygulandı. Görüntüler kişisel bilgisayarda sıkıştırılmış TIFF formatında kaydedildi. Daha sonra TIFF formatına dönüştürülen görüntüler *Image J* programı ile analiz edildi. Her örnek için öncelikle görüntüdeki alüminyum stepwedge'in tüm basamaklarının 256 piksel üzerinden Gray dereceleri kalibre edildi. Radyolojik görüntüde mesh altında kalan distraksiyon hattı densitometrik ölçüm için seçildi. Sağlam kemikten de aynı değerlerde alan işaretlenerek ölçüm yapıldı. Sonuçta her örnek için alüminyum stepwedge kalınlığı ile ifade edilen milimetre cinsinden densitometre değeri elde edildi. Bu veriler üzerinde;
Yeni kemik alüminyum değeri (mm) / Orijinal kemik Alüminyum değeri (mm),

işlemi yapılarak yeni kemiğin orijinal kemiğe kıyasla mineralizasyon değeri hakkında yüzdesel bir veriye ulaşıldı.

DEKALSİFİYE EDİLMEYEN YAPILAN HİSTOLOJİK İNCELEME

Her iki grubun bütün örnekleri kesit hazırlama amaçlı %10 formalin ile fiske edildi. Fiske edilen örnekler artan konsantrasyondaki (%70 - %99) etanol alkol çözeltisinde dehidrate edildi. Dehidratasyon işlemi için vakumlu kaplar kullanıldı ve işlem 12 gün sürdü. Dehidratasyondan sonra karanlık ortamda örnekler içersine sıvı metilmetakrilat infiltrasyonu gerçekleştirildi. Bir gün süren akril infiltrasyonundan sonra örnekler plastik kalıplar içersine yerleştirilip akrilik rezin içine gömüldü. Bundan sonra polimerizasyon ünitesinde 6 saat süresince akril polimerizasyonu yapıldı. Polimerizasyon bittikten sonra örnekler presli yapıştırma ünitesi ile plastik lamlara yapıştırıldı. Lamalar üzerinde yapışmış durumdaki örneklerden testerele kesme ünitesinde 200 µm kalınlığında kesitler elde edildi. Bundan sonra örnekler 100 µm kalınlığına kadar inceltirilip parlatıldı. Elde edilen kesitler %10 luk H2O2 ile yıkanıp Toulidin Blue ile boyandı.

Boyama işlemi bittikten sonra örneklerden Olympus BX50 mikroskobuna bağlı dijital fotoğraf makinesi ile 4X büyütmede dijital görüntü alındı. Görüntüler kişisel bilgisayara alınıp TAS bilgisayar yazılımı ile histomorfometrik ölçüm yapıldı. Öncelikle kesitlerde seviyeleme yapıp binary (her piksel için olası en fazla iki değere sahip olan) görüntüleri elde edildi. Bundan sonra program içerisinde mevcut özellik kullanılarak görüntü kemikleştirildi (skeletonizing). Böylece görüntüde trabeküler yapılar ortaya çıkartıldı. Sağlam kemik kenarları ölçüme dahil edilmedi.

Histomorfometride kullanılan birimlendirmede Parfitt et al tarafından 1987 yılında tarif edilen ve Amerikan Kemik ve Mineral Araştırma Birliğince (ASBMR) kabul edilen birimlendirme sistemi kullanıldı¹¹. Bu sistem Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Histomorfometri parametreleri ve açıklamaları ¹¹¹.

Parametre	Birim	Açıklama
Kemik Hacmi (BV)	%	Mineralize olmuş ve olmamış kemik dokusu hacminin seçili alandaki toplam doku hacmine oranı
Kemik Yüzeyi (BS)	mm/mm ²	Mineralize olmuş ve olmamış kemik dokusu yüzey alanının seçili alandaki toplam doku hacmine oranı
Trabeküler Kalınlık	mikrometre (mcm)	Kanselöz kemik trabeküllerinin üç boyutlu kalınlığı
Node Sayısı (NND)	Adet	Üç ya da daha fazla piksel çizgisinin birbirleri ile eklem yaptıkları alanların sayısı
Terminus Sayısı (N/Tm)	Adet	Piksel çizgilerinin sonlandıkları nokta sayısı
Node/Terminus oranı (NND/NTm)	Sayısal oran	Node sayısının uç noktaları sayısına olan oranı
Kemik Alanı (Bar)	mm	Seçili alanda mineralize olmuş ya da olmamış kemik alanı
Kemik Çevresi (BPM)	mm	Kemik yüzeyinin iki boyutta çevresi
Trabeküler Genişlik (TbWi)	mcm	Trabeküllerin iki boyutta genişliği
Trabekül sayısı (TbN)	Adet	Seçili alandaki trabekül sayısı
Trabeküler ayrılık (TbSp)	mcm	Kemik hacmi içerisindeki trabeküler kalınlık miktarı çıkarıldıktan sonra kalan alan
Genişlik	mm	Seçilen alanın genişliği
Yükseklik	mm	Seçilen alanın yüksekliği

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı. İki gruptan elde edilen histolojik skorlama Mann-Whitney U test kullanılarak analiz edildi. P değeri 0,05'den küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

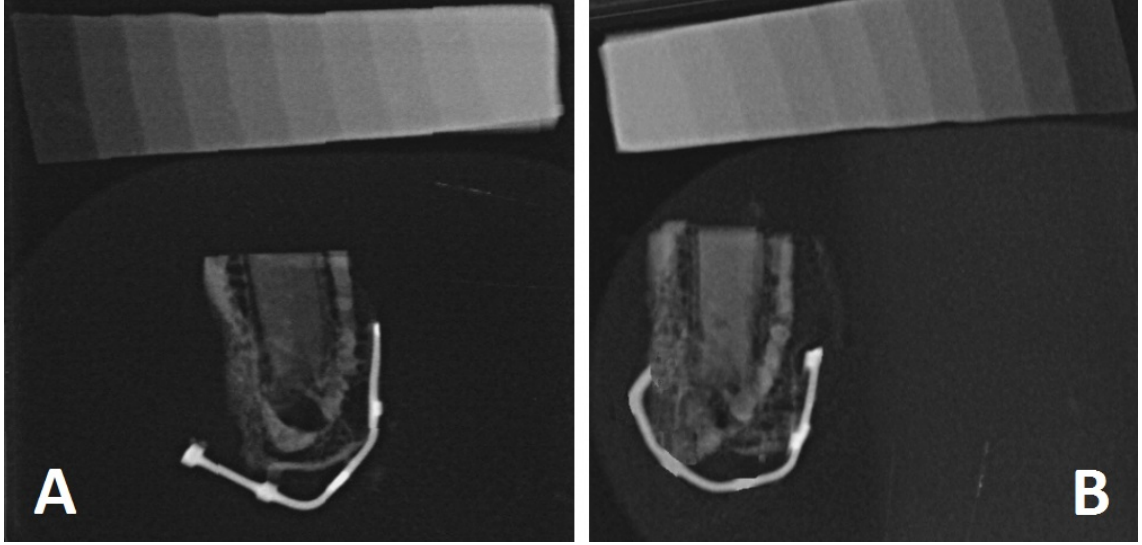
Her iki gruptan 10'ar tavşan (toplam 20) tavşan çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tavşanların tümü uygulamayı iyi bir şekilde tolere etti ve sakrifiye edildikleri güne kadar önemli miktarda kilo kaybeden tavşan olmadı. Sakrifikasyon sonrası alınan örneklerin makroskopik görüntüsü Şekil 4.1'de verilmiştir



Şekil 4.1. Makroskopik görüntü, A) Deneş grubu, B) Kontrol grubu, üstte kırmızı kesikli çizgi yeni oluşan kemiği, altta siyah kesikli çizgi ise orijinal kemiğin sınırlarını ifade etmektedir.

RADYOGRAFİK DEğERLENDİRME

Radyodensitometrik ölçümler sonucunda, deneş grubu hayvanlarda distrakte edilen alanlardaki ortalama densite değeri $0,74 \pm 0,13$ mm Alüminyum iken kontrol grubu için bu değer ortalama $0,69 \pm 0,13$ mm Alüminyum olarak ölçüldü. Her bir örnek için alınan yeni oluşan kemiğin orijinal kemiğe kıyasla mineralizasyon oranı ortalaması; deneş grubunda $\% 77 \pm 6$ iken kontrol grubunda $\% 74 \pm 6$ idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0,185$) Her iki gruptan elde edilen densite değerleri, her iki grubun ortalama değerleri ve istatistik verileri çizelgede'de verilmiştir. Deneş ve kontrol grubundan birer örneğe ait radyogramlar Şekil 4.2'de verilmiştir.



Şekil 4.2. Radyodansitometrik analiz için Alüminyum stepwedge ile birlikte örneklerin görüntüsü, A) Deney grubuna ait örnek, B) Kontrol grubuna ait örnek.

Çizelge 4.1. Kontrol grubu mm Alüminyum değerleri ve oranları

	Yeni oluşan kemik (mm Alüminyum)	Orijinal kemik (mm Alüminyum)	mm Alüminyum oranı %
Kontrol 1	0,861	1,033	83
Kontrol 2	0,654	0,965	67
Kontrol 3	0,887	1,045	84
Kontrol 4	0,621	0,836	74
Kontrol 5	0,562	0,784	71
Kontrol 6	0,611	0,829	73
Kontrol 7	0,684	0,941	72
Kontrol 8	0,523	0,826	63
Kontrol 9	0,852	1,084	78
Kontrol 10	0,743	0,974	76

Çizelge 4.2. Deney grubu mm Alüminyum değerleri ve oranları

	Yeni oluşan kemik (mm Alüminyum)	Orijinal kemik (mm Alüminyum)	mm Alüminyum oranı (%)
Deney 1	0,656	0,875	74
Deney 2	0,648	0,833	77
Deney 3	0,805	0,946	85
Deney 4	0,912	1,046	87
Deney 5	0,524	0,765	68
Deney 6	0,896	1,122	79
Deney 7	0,924	1,06	87
Deney 8	0,682	0,987	69
Deney 9	0,653	0,851	76
Deney 10	0,749	0,974	76

Çizelge 4.3. Deney ve kontrol gruplarının radyodensitometrik verilerinin ortalama mm Alüminyum oranları

	Kontrol (%)			Deney (%)		
	Min.	Max.	Ort. ± SS	Min.	Max.	Ort. ± SS
mm Alüminyum oranı	63,00	84,00	74,1±6,5	68,00	87,00	77,8±6,8

Çizelge 4.4. Deney ve kontrol gruplarının radyodensitometrik verilerine ait istatistik verileri

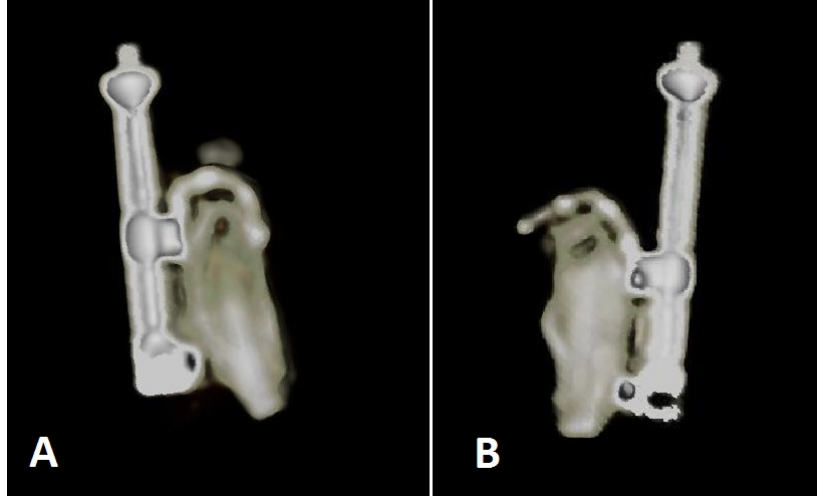
		Ort. ± SS	Mann Whitney U test (P)
mm Alüminyum oranı	Kontrol (%)	74,1±6,5	
	Deney (%)	77,8±6,8	0,185

*p<0,05 anlamlı

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ DEĞERLENDİRMESİ

Bilgisayarlı tomografik veriler üzerinde yapılan Hounsfield Unit (HU) değerlendirmesinde deney grubuna ait verilerin ortalama değeri % 52,60±14,77 iken

konrol grubunda bu değer % 40,10±18,05 idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Deney ve kontrol grubundan birer örneğe ait üç boyutlu tomografi görüntüleri Şekil 4.3’de verilmiştir. Deney ve kontrol gruplarına ait HU değerleri, bu değerlerin oranları ve istatistiksel verileri Çizelge 4.5, 4.6, 4.7 ve 4.8’de verilmiştir.



Şekil 4.3. Örneklerin 3 boyutlu tomografi görüntüsü, A) Deney grubu, B) Kontrol grubu.

Çizelge 4.5. Kontrol grubu HU değerleri ve oranları

	Yeni Oluşan kemik HU	Orjinal kemik HU	HU Oran %
Kontrol 1	234	504	46
Kontrol 2	252	636	39
Kontrol 3	152	441	34
Kontrol 4	289	609	47
Kontrol 5	458	651	70
Kontrol 6	121	516	23
Kontrol 7	136	711	19
Kontrol 8	365	599	61
Kontrol 9	64	430	14
Kontrol 10	279	572	48

Çizelge 4.6. Deney grubu HU değerleri ve oranları

	Yeni Oluşan kemik HU	Orjinal kemik HU	HU Oran %
Deney 1	418	833	50
Deney 2	330	560	58
Deney 3	183	445	41
Deney 4	302	781	38
Deney 5	642	797	80
Deney 6	410	574	71
Deney 7	503	894	56
Deney 8	438	1110	39
Deney 9	368	640	57
Deney 10	193	536	36

Çizelge 4.7. Deney ve kontrol grubunun ortalama HU oranları

	Kontrol (%)			Deney (%)		
	Min.	Max.	Ort. ± SS	Min.	Max.	Ort. ± SS
HU değeri oranı	14,00	70,00	40,10±18,05	36,00	80,00	52,60±14,77

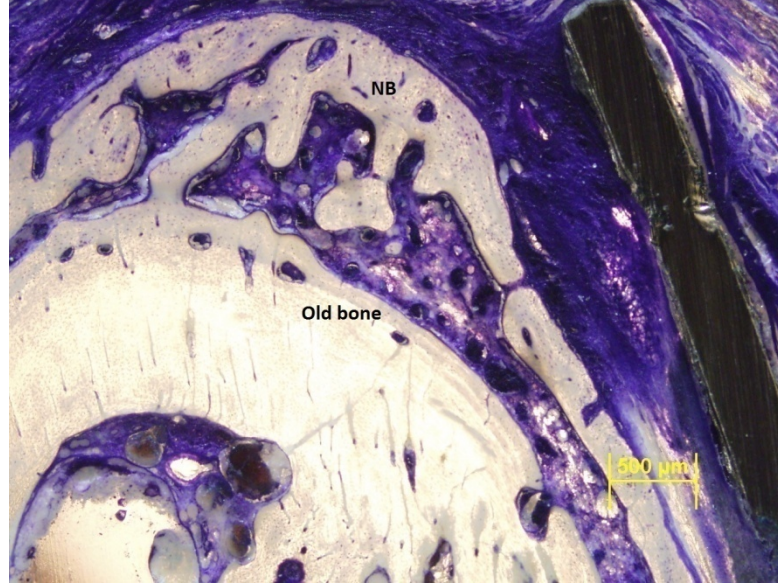
Çizelge 4.8. Deney ve kontrol gruplarına ait istatistik verileri

HU değeri oranı	Kontrol	Ort. ± SS	Mann Whitney U test (P)
		Deney	52,60±14,77

*p<0,05 anlamlı

DEKALSİFİYE EDİLMEYEN HAZIRLANAN KESİTLERDE YAPILAN HİSTOMORFOMETRİK ANALİZ

Deney grubu ve kontrol grubundaki 10'ar örnekten toplam 20 kesit elde edildi. Orjinal kemikten periosteal distraksiyon ile büyüme gösteren yeni oluşan kemiğin dekalsifiye edilmeden hazırlanmış histolojik kesit görüntüsü Şekil 4.4'de verilmiştir.



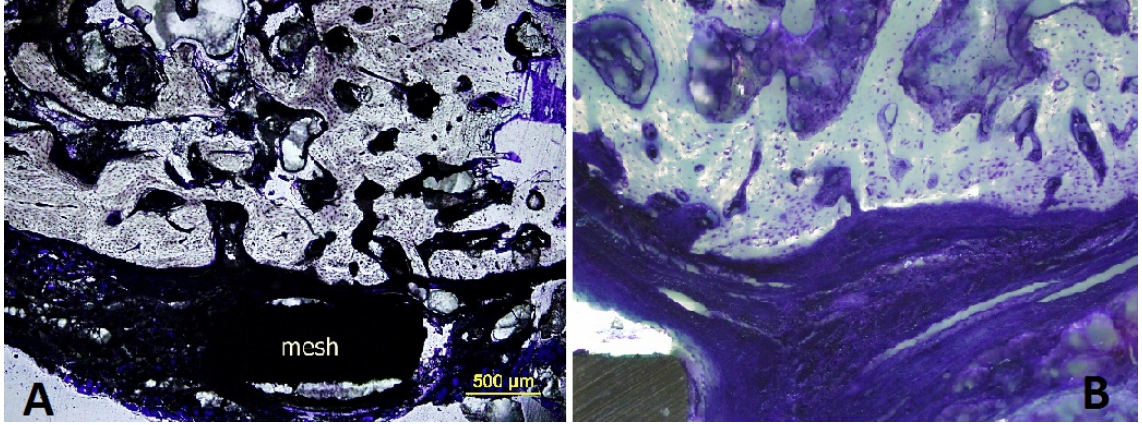
Şekil 4.4. Orijinal ve yeni oluşan kemiğe ait histolojik görüntü, 4X

Deney grubundan elde edilen ortalama kemik hacmi (Bone volume) değeri % $66,02 \pm 5,76$ iken kontrol grubunda bu değer % $57,55 \pm 6,57$ idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. ($p=0,019$)

Deney grubundaki örneklerden elde edilen ortalama kemik yüzeyi (Bone surface) değeri ortalama $36,03 \pm 9,85$ mm/mm² iken kontrol grubunda bu sonuç $34,65 \pm 7,45$ mm/mm² idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p=1,00$)

Deney grubundaki örneklerden elde edilen ortalama trabekül kalınlığı (Trabecular thickness) değeri ortalama $0,32 \pm 0,07$ µm iken kontrol grubunda bu sonuç $0,27 \pm 0,05$ µm idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p=0,199$)

Elde edilen kesitlerden birer örneğe ait görüntü Şekil 4.5'de ve bütün kesitlerin histomorfometrik verileri Çizelge 4.9, 4.10, 4.11, 4.12'de verilmiştir.



Şekil 4.5. Dekalsifiye edilmeden hazırlanmış 4X büyütmede histolojik kesitler, A) Deney grubu mesh (ızgara) ve yeni kemik dokusu, B) Kontrol grubu mesh (ızgara) ve yeni kemik dokusu

Çizelge 4.9. Kontrol grubu histomorfometrik verileri

	Kemik hacmi %	Kemik yüzeyi mm/mm ²	Trabekül kalınlığı µm
Kontrol 1	57,852	35,323	0,22644
Kontrol 2	54,862	25,022	0,32656
Kontrol 3	51,766	28,626	0,21855
Kontrol 4	58,345	33,048	0,29605
Kontrol 5	68,256	48,287	0,21025
Kontrol 6	54,98	33,548	0,28478
Kontrol 7	46,468	25,625	0,26212
Kontrol 8	67,652	39,254	0,35689
Kontrol 9	56,693	34,33	0,27658
Kontrol10	58,664	43,521	0,34116

Çizelge 4.10. Deney grubu histomorfometrik verileri

	Kemik hacmi %	Kemik yüzeyi mm/mm2	Trabekül kalınlığı μm
Deney 1	65,525	46,514	0,23
Deney 2	69,437	35,153	0,32
Deney 3	64,869	24,724	0,43
Deney 4	54,633	30,71	0,29
Deney 5	75,41	31,413	0,40
Deney 6	71,963	56,981	0,21
Deney 7	66,256	25,29	0,42
Deney 8	62,563	35,731	0,29
Deney 9	67,736	33,033	0,34
Deney10	61,857	40,808	0,25

Çizelge 4.11. Deney ve kontrol gruplarının histomorfometrik verilerinin ortalamaları

	Kontrol			Deney		
	Min.	Max.	Ort. \pm SS	Min.	Max.	Ort. \pm SS
Kemik Hacmi	46,47	68,26	57,55 \pm 6,57	54,63	75,41	66,02 \pm 5,76
Kemik Yüzeyi	25,02	48,29	34,65 \pm 7,45	24,72	56,98	36,03 \pm 9,85
Trabekül Kalınlığı	0,21	0,35	0,27 \pm 0,05	0,21	0,32	0,32 \pm 0,07

Çizelge 4.12. Deney ve kontrol gruplarına ait istatistiksel veriler

		Ort. \pm SS	Mann Whitney U test
			(P)
Kemik Hacmi	Kontrol	57,55 \pm 6,57	*0,019
	Deney	66,02 \pm 5,76	
Kemik Yüzeyi	Kontrol	34,65 \pm 7,45	1,00
	Deney	36,03 \pm 9,85	
Trabekül Kalınlığı	Kontrol	0,27 \pm 0,05	0,199
	Deney	0,32 \pm 0,07	

*p<0,05 anlamlı

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında lokal uygulanan simvastatinin periosteal distraksiyona olan etkisi incelenmiştir. Çalışmamız periosteal distraksiyon yöntemi ile kemik oluşturmaya hedeflerken simvastatinin bu yönteme etkilerini inceleyen ilk çalışmadır.

İleri derecede rezorbsiyon gösteren dişsiz alveoler kretlerin varlığında, yeni kemik oluşumunu arttırarak sonradan yapılması planlanan konvansiyonel veya implant destekli proteze kemik temeli sağlamak amacıyla çeşitli prosedürler uygulanabilmektedir. Otojen ve/veya sentetik kemik greftleri ,distraksiyon osteogenezis bu prosedürlere örnek olabilir. İlk olarak Duhamel⁶³'in periostun yeni doku oluşturma kapasitesini bildirmesinden sonra araştırmacılar periosteal kemik yapımı üzerine çalışmalarını sürdürmüşlerdir. Günümüzde bir çok araştırmacı periosteal distraksiyon ile hayvan denekler üzerinde yeni kemik oluşumunu literatüre sunmuştur^{4-8,10-12}. Çalışmaların başarıları göz önünde bulundurulduğunda insan denek üzerinde kullanılmamasının sebebi, distraksiyon sağlayan aletlerin kullanımında karşılaşılan dezavantajlar olabilir. Bazı distraktörlerin kemik oluşturulmak istenen alandaki periost üzerinde insizyon gerektirmesi , bölgenin izolasyonunu bozmakta ve yeni oluşan kemik doku arasında yağ dokusunun görülmesine sebep olmaktadır^{5,6,8}. Diğer taraftan dizayn edilen başka distraktörlerde ise insan çene yapılarına uyumsuzluk görülmektedir^{7,11}. Çalışmamızda kullanılan periosteal distraktör yeni bir tasarıma sahip olup, üst ve alt çene kemiklerine adapte edilebilir niteliktedir. Cihaz distraksiyonun gerçekleşeceği alandan uzakta oluşturulan insizyonlar ile yerleştirilmektedir. Titanyumdan üretilmiş olan bu distraktör tasarımı, biyouyumlu ve rezorbe olmuş insan çenelerinde kullanılabilir durumdadır.

Periosteal distraksiyon işleminde simvastatinin rolünü gösterebilmek amacıyla tasarlanan çalışmamızda rezorbe olmuş insan alt çene kemiğini en iyi taklit edebilecek bölge olduğunu düşündüğümüz tavşan mandibulasının alt sınırı model olarak alınmıştır. Daha önceki birçok çalışmacı periosteal distraksiyon işlemi için iyi bir hayvan deneği olan tavşan modelini seçmiştir. Hızlı iyileşme kapasiteleri, bakımın ve üretiminin kolaylığı, distraktörün aktivasyonunda rahat çalışma imkanı sunması tavşan modelini seçmemizde rol oynamıştır. Fakat tavşanda mandibulanın alt sınırında periosteal distraksiyon ilk olarak bizim çalışmamızda uygulanmıştır. Şençimen ve Altuğ⁴'un

çalışmalarında tavşan mandibulasının lateral yüzüne aygıtlar yerleştirilmiştir. Oda et al.⁸'in çalışmasında ise mandibulanın medial yüzü kullanılmıştır. Estrada¹¹² ve Zakari⁶⁹ ise periosteal distraksiyon yaptıkları çalışmalarında tavşan frontal kemiğini tercih etmişlerdir. Bu bölgeler sağladıkları geniş kemik yüzeyi ile yeni kemik oluşumu açısından daha avantajlı bölgelerdir. Fakat rezorbe olmuş insan çene kemiklerini taklit edebilmesi açısından mandibula alt sınırı daha uygun bir saha olarak düşünülebilir.

Hayvan deneklere post-operatif enfeksiyon riskini elimine etmek için operasyon sırasında ve sonrasında 3 gün boyunca ağrı kesici ve antibiyotik uygulanmıştır. Çalışma süresince hiçbir tavşan ölmemiştir. İşlem esnasında anesteziye bağlı ölüm olmamıştır. Tis et al.¹¹³ tavşan tibiasında yaptıkları distraksiyon osteogenesis çalışmasında 26 tavşanda 2 adet anesteziye bağlı, bir adet postoperatif tavşan ölümü bildirmişlerdir (%11,5). Stewart et al.¹¹⁴ tavşanlarda yaptıkları distraksiyon osteogenesis çalışmasında 26 tavşanda 4 adet anestezi sırasında 2 adet te postoperatif dönemde olmak üzere 6 adet tavşan ölümü bildirmişlerdir (%23,1).

Çalışmamız için özel üretilen periosteal distraktör; mesh, distraktör, ve fiksasyon plağı kısımlarından oluşmaktadır. Fiksasyon plağının bulunduğu kısım olan mandibulanın lateral yüzeyinden yapılan bir insizyon ile bölgeye yerleştirilmiştir. Bu sayede mesh kısmındaki periostun korunması amaçlanmıştır. Tavşan modelinde mandibulayı saran periost bu bölgede çok ince olduğu için operasyon esnasında periostta yırtılmalar meydana gelmiştir. Histolojik olarak yeni oluşan kemik bölgesinde görülen yağ ve bağ dokusunun sebebi bu durum olabilir. Aynı durum Şençimen ve ark.¹¹⁵ yaptıkları çalışmada da görülmüştür. İnsanda çene kemiklerini saran periost dokusu daha kalın olacağından yırtılmalara karşı daha dirençli olacağı düşünülmektedir.

Simvastatin'in yeni kemik oluşumunu hızlandırdığını gösteren birçok çalışma mevcuttur^{87,88,90-92}. Statinlerle aynı metabolik yolu izleyen bifosfonatlarla ilgili yapılan çalışmalarda, bifosfonatların osteoklastlarda mevalonat basamağını önledikleri ve izoprenoidlerin sentezini engelledikleri gösterilmiştir. Bu da düzenleyici rolü olan GTP bağlı proteinlerin azalmasına neden olur. Böylece osteoklast aktivitesi engellenir ve osteoklast apoptozisine neden olunur. Bu sonuçlarla statinlerin vücut içindeki işleyiş mekanizmasının sonucu olarak kemik rezorpsiyonunu engelledikleri gösterilmiştir¹¹⁶⁻¹¹⁹. Ayrıca statinler kemik formasyonunun potansiyel stimülatörleridir. Bilindiği gibi BMP-2 yüksek düzeyde yeni kemik oluşumuna sebep olmaktadır ve BMP-2 salınımını sağlayan her şey kemik formasyonunda artışa neden olur. Statinler BMP-2 mRNA

artışına ve osteoblast hücreleri tarafından üretilen BMP-2 proteinin çoğalmasına sebep olurlar. BMP-2'deki bu aktivitenin HMG-KoA redüktazının inhibisyonuna bağlı olarak geliştiği belirtilmiştir. Statinlerin mekanizmasındaki bu iki işleyiş dikkate alındığında kolesterol sentez mekanizmasındaki mevolonat metabolizmasının ürünlerinin hem kemik formasyonu, hem de kemik rezorpsiyonu üzerinde önemli etkileri olduğu görülmektedir¹¹⁷. Çalışmamızda "Simvastatinin yeni kemik oluşumuna olan etkisinin periosteal distraksiyon işlemine ucuz ve kolay bir hızlandırıcı görevi görebilir mi?" sorusu temel alınarak yola çıkılmıştır.

Şençimen ve ark.¹¹⁵'in tavşanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada distraksiyon osteogenezis ve periosteal distraksiyon genezis yeni kemik oluşumu bakımından incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda periosteal distraksiyon osteogenezis ile oluturulan yeni kemik dokusunun intertisyel yağ dokusu içerdiği ve okluzal kuvvetlere rahatlıkla arşı koyamayacağı belirtilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda periosteal distraksiyona destek ilaçlarla oluşan kemiğin kalitesi hakkındaki değişimde incelenmiştir.

Statinlerin kemik dokusu üzerine etkilerinin belirlenmesi amacıyla bir takım hayvan çalışmaları da yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında statinlerin kemik mineral dansitesi üzerinde pozitif yönde etkili olduğu belirtilmiştir¹²⁰⁻¹²². Oxlund et al.¹²¹ ratlara üç ay boyunca, günlük 10 mg/kg simvastatin tedavisini gastrik tüp yardımı ile oral yoldan uygulamışlar ve vertebralardan alınan BT'ler ve yapılan histomorfometrik analizler ile simvastatin grubunda plasebo grubuna göre süngerimsi kemiğin %23 oranında arttığını gözlemlemişlerdir. Skoglund et al.¹²³ 81 farenin femurunda kırık oluşturmuşlar ve bu farelerin 41'ine 21 gün boyunca oral yoldan 120 mg/kg simvastatin tedavisi uygulamışlardır. On dördüncü günde ve yirmi birinci günde sakrifiye edilen hayvanlarda kallus alanı simvastatin tedavisi gören grupta daha geniş çıkmıştır. Sonuçta simvastatinin fraktür tedavisinde yeni bir seçenek olabileceğini belirtmişlerdir. Oxlund ve Andreassen¹²¹ 60 rata ovaryektomi yaptıktan sonra bu ratların belli bir kısmına 3 ay boyunca oral yoldan günlük 40mg/kg simvastatin tedavisi uygulamışlardır. Sonuçta simvastatinli grupta, plasebo grubuna göre kemik kaybının daha az olduğunu ve simvastatinin kemik formasyonunu stimüle ettiğini belirtmişlerdir. Ayukawa et al.¹²⁰ ratların tibialarına implant yerleştirdikten sonra, ratlara 30 gün boyunca 10 mg/kg simvastatin tedavisi uygulamışlardır. Daha sonra sakrifiye ettikleri hayvanlarda kemiğin implantla olan kontakt miktarını ve implantın etrafındaki kemik densitesini ölçmüşler ve simvastatinli grupta bu değerlerin kontrol grubuna göre daha

yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Sonuçta simvastatinin implantın etrafındaki osteogenezisi başarılı bir şekilde aktive ettiğini bulmuşlardır.

Statinlerin sistemik uygulamasının yapıldığı bir takım deneysel hayvan çalışmalarında ise, statinin kemik dokusu üzerine etkisi belirlenememiştir. Stechow et al.¹²² ovariyektomi operasyonu yaptıkları farelere 8 hafta boyunca, günlük 10mg/kg simvastatin tedavisi uygulamışlar ve kortikal ve trabeküler femoral kemik dokusu üzerinde yaptıkları incelemede simvastatin grubu ile kontrol grubu arasında herhangi bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Sonuçta simvastatinin kemik formasyonunu stimüle etmediğini belirtmişlerdir. Gasser¹²⁴, in ve Banu ve Kalu¹²⁵, nun çalışmasında ratlara oral oldan uygulanan statinin kemik dokusu üzerine etki göstermediği belirtilmiştir. Yao et al.¹²⁶ simvastatinin kemik dokusu üzerine etkisini araştırmak için ratlara ovariyektomi operasyonu yapmışlar ve simvastatini 60 gün boyunca 0.3, 1.3 ve 10 mg/kg dozlarında uygulamışlardır. Sonuçta hiçbir grupta simvastatinin kemik hacmine ve kemik formasyon oranına etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Havsa⁹⁸ ovariyektomi yaptığı ratlara 35 gün boyunca, günlük 10 mg/kg simvastatin tedavisi uygulamış ve sonuçta simvastatinin kemik mineral densitesi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını belirtmiştir.

Statinler sistemik olarak uygulandığında karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayarak metabolize olurlar. Statinerin çok az bir kısmı karaciğerden geçerek kemik hücrelerine ulaşır¹²¹. Lokal uygulamada bu ilk geçiş etkisi gerçekleşmeyeceğinden, metabolize olmayan ilacın plazma proteinlerine daha sıkıca bağlanabildiği düşünülmektedir¹²⁷. Böylece lokal olarak uygulandıklarında kemik gibi periferel dokularda daha yüksek kan seviyelerine ulaşacakları ve sistemik uygulamaya göre kemik dokusunda daha kuvvetli etki gösterecekleri belirtilmiştir¹²⁸. Skoglund¹²³ ve Oxlund¹²¹ sistemik yoldan verilen statinerin, belli bir miktarının karaciğeri geçip kemik hücrelerine ulaşabilmesi için yüksek dozlarda uygulanması gerektiğini belirtmiştir.

Distraksiyon osteogenezis işleminde lokal ve sistemik olarak uygulanan simvastatinin etkisini araştıran Kılıç ve ark¹¹⁰, 'ın çalışmasında 18 tavşan kullanılmıştır. Çalışmada distraksiyon işlemi yapıldıktan sonra 7 gün latent periyod beklenmiş ve ardından distraktörler 10 gün boyunca günde 0,4 mm aktive edilmiştir. Kollajen süngere simvastatin emdirilerek lokal yolla ve oral verilmek suretiyle sistemik yolla simvastatin uygulaması yapılmıştır. 14 gün sonra sakrifiye edilen tavşanlarda yapılan incelemelerde lokal ve sistemik olarak uygulanan simvastatinin kontrol grubuna kıyasla yeni oluşan kemik üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı izlenmiştir.

Wong ve Rabie¹²⁹ tavşanların parietal kemiklerinde defekt oluşturarak yaptıkları çalışmada, simvastatinin kemik iyileşmesi üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu amaçla tavşanlardaki kemik defektlerine, 2,5 mg/ml konsantrasyonda olacak şekilde simvastatin solüsyonu hazırlayıp, 0.2 ml simvastatin solüsyonu içeren kollajen greftleri kemik defektlerine yerleştirmişlerdir. 14. günde hayvanları sakrifiye etmişler ve kontrol grubuna göre, simvastatinli grupta kemik formasyonunun %308 daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Sonuçta simvastatin kollajen greftlerin osteoindüktif olduklarını ve kemik greftleri için kullanılabilirliklerini söylemişlerdir. Wong et al.¹³⁰ yaptıkları başka bir çalışmada yine tavşan defektlerine yerleştirdikleri 0,2 ml simvastatin solüsyonu içeren kollajen greftlerinin kemik iyileşmesi üzerine etkilerini incelemişlerdir. Operasyondan sonra birinci günden altıncı güne kadar her gün kontrol grubundan ve simvastatin grubundan hayvanları sakrifiye edip, histolojik inceleme yapmışlardır. Bu süre zarfında olan kemik iyileşme sürecinin, kontrol grubuna göre simvastatin grubunda daha hızlı geliştiğini belirtmişlerdir.

Simvastatinin yeni kemik oluşturabilmesi konusunda kullanılacak dozajın belirlenmesi üzerine yapılan çalışmalar farklılık göstermektedirler. Park et al.⁶⁵ simvastatinin kemik rejenerasyonu için kullanılmasını konu alan makalelerinde insanlarda intraperitoneal yolla verilen 10 mg/kg/gün simvastatinin kemik dansitesini arttırdığını bildirmişlerdir. Kılıç ve ark.¹¹⁰ ise tavşan denekler üzerinde yaptıkları simvastatinin distraksiyon osteogenezise olan etkisini inceledikleri çalışmalarında 0,2 ml simvastatini lokal ve sistemik olarak bölgeye uygulayıp iki uygulama şeklinde de istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Her iki uygulama metodunda da yeni kemik oluşunda artma gözlemlenmiştir. Çalışmamızda kullandığımız lokal simvastatin dozu 0,2 ml dir. Simvastatin kullanımından daha iyi faydalanabilmek amacıyla uygun dozajın belirlenebilmesine imkan verecek kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tez çalışmasının sonuçlarında periosteal distraksiyon işleminde lokal uygulanan simvastatinin yeni kemik oluşumu ve mineralizasyonu üzerinde açıkça bir etkisinin olduğu görülmemiştir.

Distraksiyon aralığına uygulanan faktörün bölgedeki retansiyonu ve dereceli salınımının sağlanabilmesi için bir taşıyıcı esliğinde uygulanmasının gerektiği yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir¹³¹. Absorbe olabilen kollajen taşıyıcıların kemiğin eksik olduğu bölgede yapı iskelesi oluşturması, biyouyumluluğu, hemostatik ve poröz etkileri avantajlarıdır¹²⁹. Taşıyıcılar ile ilgili yapılan bir çalışmada rhBMP-2'nin en iyi sonucu

kollajen taşıyıcılar ile verdiği tespit edilmiştir. Kollajen taşıyıcılar sayesinde rhBMP-2 bölgeye yavaş yavaş salınmaktadır. Tavşanlarda fraktür oluşturulup rhBMP-2'nin bölgeye kollajen ile implantasyonunun yapıldığı bir çalışmada implantasyonu takiben fraktür bölgesinde rhBMP-2'nin uygulama dozunun %70'inin bölgede kaldığı ve iki hafta sonunda ise başlangıç dozunun %10'unun bölgede hala var olduğu tespit edilmiştir¹³¹. Bouxsein et al.¹³² yaptıkları çalışmada, gamma sintigrafi yöntemi ile rhBMP-2'nin kollajen taşıyıcı içindeki retansiyon zamanını değerlendirmiştir. Operasyondan 1 hafta sonra başlangıç dozunun %37'si, 2 hafta sonra ise %8'i taşıyıcı ile kalmaktadır. Wong ve Rabie¹²⁹ simvastatin ile ilgili yaptıkları çalışmada, insan ve hayvanlarda kemik formasyonu için kullanılan BMP-2'nin uygulanmasında başarılı bir şekilde kullanılan kollajenin, statinler için de uygun bir taşıyıcı olduğunu belirtmişlerdir.

Wu et al.⁹⁵'in 30 rat üzerinde yaptıkları bir çalışmada, diş çekiminden sonra diş çekim boşluğuna yerleştirilen polilaktik asit/poliglolik asit (PLGA) taşıyıcıya emdirdikleri simvastatinin kemik iyileşmesine olan etkisi değerlendirilmiştir. Ratlar diş çekimi sonrası 1, 2, 4, 8, 12. haftalarda sakrifiye edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarında 2, 4, 8, ve 12. haftalarda kontrol grubuna kıyasla simvastatin eklenen grubun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yeni oluşan kemiğin mineral yoğunluğunun fazla olması dikkat çekmiştir. Bizim çalışmamızda simvastatin kollojen membrana emdirilmiştir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca varılmamıştır. Bu sonuçların farklı olması distraksiyon işleminin ya da taşıyıcı farklılığının sonucu olabilir.

Lokal olarak simvastatin uygulanan birçok çalışmada simvastatin taşınması için kollajen sünger tercih edilmiştir^{105,110}. Hızlı rezorbe olması ve kolay uygulanabilirliği çalışmamızda tercih etmemizin sebebi olmuştur. Farklı taşıyıcıların kullanılması veya kontrollü salınım yapan materyallerin kullanımının gelecekteki çalışmalarda değerlendirilmesi faydalı olabilir.

Calixto et al.¹⁰⁵'in yaptıkları çalışmada 64 rat kullanılmış ve 4 grup oluşturulmuştur. Her bir gruptaki ratların kalvaryumuna 5 mm'lik defektler oluşturulmuş; 1. grup boş bırakılmış, 2. gruba kollajen süngere 0,2 ml simvastatin emdirilerek yerleştirilmiş, 3. gruba kollajen süngere 0,5 ml simvastatin emdirilmiş ve 4. gruba ise kollajen süngere su emdirilerek defekte yerleştirilmiştir. 30. ve 60. günlerde hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Calixto et al.'ın bu çalışmasının sonucu simvastatinin defekt iyileşmesine pozitif bir katkısının olmadığını ve farklı dozaj ve taşıyıcılarla ile

yeni çalışmaların yapılabileceği vurgulanmıştır. Bu tez çalışmasında ise lokal simvastatin uygulanan grubun radyolik ve histolojik parametre sonuçlarının hafifçe daha iyi görünüyorsa bile istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç oluşmamıştır. Wong ve Rabie ise 2005 yılında yayınlanan tavşan çalışmalarında simvastatinin lokal uygulamasının angiogenezi ve kemik oluşumunu hızlandırdığını belirtmişlerdir. Ayrıca çalışmada büyüme faktörlerinin yeni iyileşen bölgede görülme zamanları değerlendirilmiştir¹³⁰. Simvastatin ile ilgili birçok farklı metodoloji ile yapılmış çalışmalar farklı sonuçlar gösterebilmektedir.

Oda et al.⁸ yaptıkları çalışmalarında periosteal distraksiyon işlemine destek olarak dekortikasyonun yeni kemik oluşumunu nasıl etkilediğini incelemişlerdir. 25 tavşan üzerinde yapılan çalışmada iki ana grup belirlenmiştir. Bir gruptaki hayvanlarda distraksiyon alanına dekortikasyon işlemi uygulanmış, diğer gruba uygulanmamıştır. Bu iki ana gruptaki konsolidasyonun 4. ve 8. haftalarında sakrifiye edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarında dekortikasyon yapılan hayvanlardaki yeni kemik alanı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($25,7 \text{ mm}^2$) dekortikasyon yapılmayan gruptan ($12,9 \text{ mm}^2$) fazla bulunmuştur. Yazarlar kemik içinden gelen mezenşimal hücrelerin iyileşmeyi arttıracaklarını bildirmişlerdir. Bu tez çalışmasında dekortikasyon işlemi her iki gruptaki tüm hayvanlarda uygulanmıştır.

Periosteal distraksiyon üzerine yapılmış farklı çalışmalar farklı sonuçlar göstermektedir. Kessler et al.⁶ 6 minipig üzerinde yaptıkları çalışmada periost altına yerleştirdikleri mesh'i 5 günlük latent periyod sonrasında 10 gün boyunca günde 0,5 mm distrikte etmişlerdir. Konsolidasyon periyodunun 7, 17 ve 45. günlerinde hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Kessler et al. çalışmalarının sonucunda 7. günde %33-43 aralığında kemik yoğunluğu, 45. günde ise %84-97 kemik yoğunluğu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızın kontrol grubu için 30 günlük bir konsolidasyon zamanı beklenmiştir ve kemik yoğunluğu değeri %46-68 aralığında bulunmuştur. Bu sonucun farklı olmasının nedeni Kessler et al.'ın farklı bir hayvan modelinde ve kalvaryumda çalışması olabilir. Bizim çalışmamızda tercih edilen tavşan mandibulasının alt sınırı ince ve hasas bir periosta sahiptir, kalvaryum bölgesindeki periost ise kalın ve güçlüdür. Ayrıca Kessler et al.'ın çalışmasında latent periyod 5 gün iken bizim çalışmamızda 7 gündür. Fakat bu farklılığın sonuçları etkilediği düşünülmemektedir. Latent periyot zamanını değerlendiren Altuğ ve ark.'nın tavşan mandibulasının lateral yüzeyinde yaptıkları

çalışmasında 1 ve 7 gün beklenen örnekler arasında kemik oluşum miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır⁶⁴.

Gerilim-stresin kallus üzerine uygulanmasıyla yeni kemik formasyonunun sağlandığı distraksiyon periyodunun iki önemli komponenti distraksiyon hızı ve ritmidir. Ilizarov¹³³ 1 mm'lik günlük distraksiyon hızının 2 x 0,5 mm veya 4 x 0,25 mm olarak uygulanmasıyla orjinal kemiğe en yakın formasyonun sağlandığını rapor etmiştir.

Ilizarov ile aynı görüşte olan Farhadieh et al.¹³⁴ 4 gruptan oluşan 24 denek kullandığı distraksiyon osteogenezis çalışmalarında her gruba farklı distraksiyon hızı uygulamışlardır. 7 günlük latent periyodun ardından 4 gruba sırasıyla 1,2,3 ve 4 mm'lik distraksiyon hızı uygulayarak alt çene distraksiyonu ile 24 mm'lik uzatma sağlamışlardır. Her grupta 5 haftalık konsolidasyon süresi planlanmıştır. 4 grupta da yeni kemik oluşumu sağlanmasına rağmen distraksiyon hızı 1 mm olan grupta elde edilen kemiğin biyomekanik, mineralizasyon ve histolojik olarak ideal ölçülerde olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca distraksiyon hızı arttıkça, matriksinde organizasyon bozukluğu ve kemik kalitesinde azalma olduğunu belirtmişlerdir.

Periosteal distraksiyon için de beklenen latent periyod sonrasında istenilen kemik miktarı kadar aktivasyon yapılmaktadır. Aktivasyon Kessler et al.⁶, Zakari et al.⁶⁹ ve Tudor et al.¹¹'in çalışmalarındaki gibi 12 saatte bir 0,5 mm olabileceği gibi, Oda et al.⁸'in çalışmasındaki gibi günde 0,5 mm ya da Altuğ ve ark.⁴'in çalışmasındaki gibi 12 saatte 0,25 mm'lik artışa sahip olabilir. Bütün bu aktivasyon miktarları kendi içlerinde anlamlı bir farklılık göstermemiş, çalışmalarda başarılı sonuçlar alınmıştır. Bizim çalışmamızda günde 0,5 mm aktivasyon uygulanmıştır ve yeni kemik oluşumu makroskopik ve mikroskopik düzeyde izlenmiştir.

Cope ve Samchukov¹³⁵ en ideal konsolidasyon periyodu zamanının araştırılması için yaptıkları çalışmalarında 17 köpeğin alt çenesini çift taraflı olarak 10 mm distrikte etmişler ve 0, 2, 4, 6 ve 8. haftalarda denekleri sakrifiye etmişlerdir. Araştırmacılar histolojik olarak ideal kemiğin 8 haftalık konsolidasyon periyodu sonrasında elde edildiğini rapor etmişlerdir.

Smith et al.¹³⁶ konsolidasyon süresi ile ilgili yaptıkları çalışmada köpek alt çenesine distraksiyon osteogenezis uygulamışlardır. 4, 6 ve 8 haftalık konsolidasyon periyotlarına ayırdıkları gruplardaki deneklerin distraksiyon alanlarını bilgisayarlı tomografi ile incelemişlerdir. 6 ve 8 haftalık konsolidasyon periyodu beklenen

deneklerdeki yeni kemiğin mineral yoğunluğunu 4 hafta bekleyen deneklerden daha iyi izlendiğini rapor etmişlerdir.

Altuğ ve ark.⁴¹'nin yaptıkları çalışmada 1 ve 7 gün latent periyot beklenen tavşan deneklere periosteal distraksiyon uygulanmış ve 15, 30 ve 60. günlerde denekler sakrifiye edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarında 7 gün latent periyot beklenen ve konsolidasyonun 30. gününde sakrifiye edilen deneklerde periosteal distraksiyon ile elde edilen kemiğin rahatlıkla incelendiği vurgulanmaktadır. Bu tez çalışmasında da Altuğ ve ark.'ın çalışmasına benzer olarak 7 gün latent süre ve 30 gün konsolidasyon süresi için beklenmiştir. Yeni kemik oluşumu çalışmamızdaki tüm hayvanlarda izlenmiştir.

Araştırmamızda dijital radyografi tekniği kullanarak film banyo işleminden kaynaklanabilecek değişikliklerin engellenmesi ve standart radyogramlar elde edilmesi amaçlanmıştır. Distrakte edilen alanın radyolojik değerlendirmesi için alüminyum stepwedge tekniğini kullanılmıştır. Radyogramda superpozisyonların engellenmesi için örnekler 2 mm kalınlığa kadar inceltilmiştir. Böylelikle seçilen alandaki mineralizasyon derecesi standardize edilmiş ve örneklerin birbirleriyle kıyaslanması sırasındaki değişkenler elimine edilmiştir. Röntgen ışınlarının örneklerle ve dijital radyografi cihazının sensörüne dik bir şekilde uygulanması sağlanmıştır. Bütün radyogramlar için aynı alüminyum stepwedge kullanılarak, her densitometrik ölçüm için yeniden kalibrasyon yapılmıştır. Böylece dijital görüntüler standart şekilde analiz edilmiş ve kırık hattındaki kalsifikasyon dereceleri için sayısal veriler elde edilmiştir. Densitometrik ölçümler sonucunda deney grubunda yeni oluşan kemik alanında ortalama kemik yoğunluğu $0,74 \pm 0,13$ mm alüminyum iken kontrol grubunda ise $0,69 \pm 0,13$ mm alüminyum kalınlığına eşdeğer bulunmuştur. Gruplar arasındaki densitometrik ölçüm farkının istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı gözlenmiştir.

Bu tez çalışmasında radyografik değerlendirme aracı olarak ayrıca dental volumetrik tomografi'de (bilgisayarlı tomografi) kullanılmıştır. Dental volumetrik tomografide kemik yoğunluğunu saptama işlemi yapılarak yeni oluşan kemiğin orjinal kemiğe kıyasla ne oranda mineralize olduğu tesbit edildi. Tavşan alt çene kemiğinin dansitesi BT'de yoğunluk ölçümlerinde kullanılan birim olan Hounsfield ünitesi (HU) olarak hesaplandı¹³⁷. Hashimoto ve Kawashima¹³⁸ 'nin yaptıkları çalışmada dental volumetrik bilgisayarlı tomografinin konvansiyonel bilgisayarlı tomografiden daha kesin sonuçlar verdiğini göstermiştir. Araştırmamızda kontrol grubuna ait örneklerin

ortalama Hu oranları $40,10 \pm 18,05$ çıkarken bu oran deney grubunda ort. $52,60 \pm 14,77$ olarak bulunmuştur. Bu oranlar birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı değildir. Fakat bu sonuç diğer radyodansitometrik ölçüm olan alüminyum stepwedge ile dijital radyografi yöntemi ile benzerlik göstermektedir. Örnek sayısının yetersiz olması bu iki radyodansitometrik ölçümün birbirleriyle kıyaslanmasına izin vermemiştir.

Radyolojik ve densitometrik ölçümler için tarif edilen yöntemlerden bazıları; mikroradyografi, dual-enerji x-ray absorpmetry (DEXA) ve periferal bilgisayarlı tomografi teknikleridir. Mikroradyografi tekniğinde filtreleme işlemleri ile düşük kilovoltaj ve miliampere sahip X-ışınlarının uzun süre ekspozu ile yüksek çözünürlükte radyolojik görüntüler elde edilmektedir^{139,140}. DEXA yöntemi günümüzde osteoporoz tanısında rutin olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde farklı enerji seviyelerindeki fotonların emilme miktarlarına göre kemiklerin mineral densiteleri ölçülebilmekte ve bölgedeki yumuşak dokuların etkisi arındırılabilir. DEXA birçok kırık iyileşmesi çalışmasında tercih edilmiş güvenilir bir tekniktir¹⁴¹⁻¹⁴⁴. Periferal kantitatif bilgisayarlı tomografi (pQCT) tekniğinde bilgisayarlı tomografi'nin temel prensipleri mikro seviyede uygulanmakta, 0.1 mm aralıklı kesitler alınarak kırık saha için sayısal densite değerleri elde edilebilmektedir¹⁴⁵. Bu teknikler her ne kadar güvenilir sayısal veriler sağlasa da pahalı tekniklerdir ve bilimsel araştırmalardaki kullanımları halen sınırlıdır.

Histomorfometri parametrelerinde deney grubu lehine artış görülmüştür. Fakat Bu artış kemik hacmi (bone volume) parametresi dışında hiçbir parametremizde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç yaratmamıştır. Histomorfometrik inceleme amacı ile kullanılan bilgisayar yazılımı kemik iyileşmesinin iki ve üç boyuttaki parametrelerini hesaplamamıza izin vermiştir. Amerikan kemik ve mineral araştırma birliğinin 1987 yılında yayınlanan raporunda kemik histomorfometrisi için 2 ve 3 boyutlu parametreler tanımlanmıştır¹¹¹. Buna göre kemik alanı (BAr), kemik çevresi (BPm), trabeküler genişlik (TbWi) iki boyutlu parametreler, kemik volümü (BV/TV), kemik yüzeyi (BS), trabeküler kalınlık (Tb.Th), trabeküler ayrıklık (Tb.Sp) parametreleri üç boyutlu parametreler olarak tarif edilmiştir. Birim alandaki trabekül sayısının ancak seri histolojik kesitler incelendiğinde 3 boyutlu kabul edilebileceği bildirilmiştir. Kullandığımız histomorfometri yazılımı bu parametreler dışında birim alandaki node

sayısı, terminus sayısı ve node-terminus oranı hesaplanmasına olanak tanımıştır. Histomorfometri parametreleri tanımları çizelge 3.1’de yapılmıştır.

Kemik hacmi (Bone volume) seçilen alandaki mineralize olmuş ve olmamış kemik dokusunun tüm dokulara oranını ifade eder ve histomorfometrinin temel parametrelerinden birisidir. Kemik miktarı hakkında yüzde cinsinden net bir sonuç vermesi nedeniyle histomorfometrik incelemenin uygulandığı çalışmalarda ilk ifade edilen parametredir^{113,114,146}. Çalışmamızda distraksiyon sahasında ortalama kemik hacmi deney grubu için $66,02 \pm 5,76$ iken , kontrol grubunda bu değer $57,55 \pm 6,57$ bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanılmış ve p değeri 0,019 bulunmuştur. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bir farkı işaret etmektedir. Fakat diğer parametreler ile birlikte incelendiğinde lokal uygulanan simvastatinin periosteal distraksiyon işleminde başarılı olduğunu kanıtlayacak bir sonuç olmadığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda kullandığımız diğer histomorfometri parametreleri trabeküler kalınlık ve kemik yüzeyi parametreleri göz öüne alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Araştırmamızın sonuçları periosteal distraksiyon işleminde lokal simvastatin uygulamasının periosteal distraksiyon ile oluşan kemiğin iyileşmesine büyük bir katkısının olmadığını göstermiştir. Dekalsifiye edilmeden hazırlanan histolojik kesitlerde yapılan histomorfometri incelemesi deney ve kontrol gruplarında kemikleşme parametrelerinde artışı göstermiştir. Aynı şekilde radyodensitometrik ölçümlerde deneklerin distraksiyon alanlarında kemik dansitesinin varlığını göstermiştir fakat gruplar arasında mineralizasyon miktarları bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

6. SONUÇLAR

- ❖ Çene-Yüz kemiklerinde periosteal distraksiyon çalışmaları için tavşan mandibulası uygun bir modeldir. Tavşan mandibulasının alt sınırı anatomik olarak rezorbe olmuş alveoler kemiğe benzerliği açısından tercih edilmiş ve çalışmanın sonuçlarında bölgenin zorluğuna rağmen yeni kemik oluşumu gözlenmiştir.
- ❖ Hayvan kayıplarının ve infeksiyonun engellenmesi için operasyonların aseptik ortamda gerçekleştirilmesi, hayvanlara proflaktik antibiyotik ve ağrı kesici uygulanması gerekmektedir. Ağız ortamıyla kontaminasyonun önlenmesi için flep kaldırılırken kesici dişlerin yapışık diş etlerine zarar gelmemesine dikkat edilmelidir.
- ❖ Uyumlandırılabilen distraktörümüz tavşan mandibulasının alt sınırına kolaylıkla yerleşmiştir. Sonuçlar göz önüne alındığında distraktör dizaynı başarılı bulunmuştur.
- ❖ Tavşan mandibulasının alt sınırında periosteal distraksiyon işlemi için beklenen 7 gün latent periyot, ve 30 gün konsolidasyon süreleri ,periosteal distraksiyon öncesi primer kallus formasyonu ve distraksiyon sonrası yeni kemik mineralizasyonu açısından uygun sürelerdir.
- ❖ Radyolojik değerlendirme amaçlı kullanılan dijital radyografi ve alüminyum stepwedge tekniği sayısal sonuçlar veren güvenilir bir yöntemdir. Periosteal distraksiyon işlemi ile distrakte edilen sahada yeni kemik oluşumunu radyolojik olarak başarılı bir şekilde göstermiştir. Dental volumetrik bilgisayarlı tomografi üzerinden HU ölçümleri dijital radyografi ve alüminyum stepwedge tekniği ile benzer sonuçlar elde etmemizi sağlamıştır. Her iki radyodansitometrik yöntemde de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- ❖ Dekalsifiye edilmeden hazırlanan histolojik kesitlerde yapılan histomorfometrik incelemede deney ve kontrol gruplarında yeni kemik oluşumu kanıtlanmıştır. Kemik yoğunluğu parametresi dışındaki , kemik yüzeyi ver trabekül kalınlığı parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

1. **Lindhe J, Karring T, Lang NP.** *Clinical Periodontology and Implant Dentistry.* 4th Ed., Oxford: Blackwell Publishing Company, **2003**.
2. **Block MS, Brister GO.** Use of distraction osteogenesis for maxillary advancement. *J Oral Maxillofacial Surgery*, **1994**; 52:282-286.
3. **Ploder O, Mayr W.** Mandibular lengthening with an implanted motor driven device :preliminary study in sheep. *British J of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1999; 37:273-276.
4. **Altug HA, Aydintug YS, Sençimen M, Günhan Ö, Ortakoğlu K, Bayar GR, Doğan N.** Histomorphometric analysis of different latency periods effect on new bone obtained by periosteal distraction: An experimental study in the rabbit model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* **2010**;xx:xxx
5. **Bayar GR, Gunaydin Y, Ortakoglu K, Gunhan Ö, Aydintug YS, Sencimen M.** Histomorphometric analysis of new bone obtained by osteogenic periosteal distraction in ovariectomized rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **2011**;xx:xxx
6. **P. Kessler et al.** Dynamic periosteal elevation. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* **2007**; 45:284–287
7. **Lethaus B, Tudor C, Bumiller L, Birkholz T, Wiltfang J, Kessler P.** Guided bone regeneration: Dynamic procedures versus static shielding in an animal model. *Published online 19 August 2010 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).* DOI: 10.1002/jbm.b.31691
8. **Oda T, Kinoshita K, Ueda M.** Effects of Cortical Bone Perforation on Periosteal Distraction: An Experimental Study in the Rabbit Mandible. *J Oral Maxillofac Surg* **2009**; 67:1478-1485.
9. **Sato K, Haruyama N, Shimizu Y, Hara J, Kawamura H.** Osteogenesis by gradually expanding the interface between bone surface and periosteum enhanced by bone marrow stem cell administration in rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **2010**;110:32-40)
10. **Saulacic N, Schaller B, Iizuka T, Buser D, Hug C, Bosshardt DD.** Analysis of New Bone Formation Induced by Periosteal Distraction in a Rat Calvarium Model. *Clin Implant Dent Relat Res.* **2011** May 9.
11. **C. Tudor, L. Bumiller, T. Birkholz, P. Stockmann, J. Wiltfang, P. Kessler:** Static and dynamic periosteal elevation: a pilot study in a pig model. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **2010**; 39: 897–903.
12. **K. Yamauchi, T. Takahashi, K. Funaki, Y. Hamada, Y. Yamashita.** Histological and histomorphometrical comparative study of b-tricalcium phosphate block grafts and periosteal expansion osteogenesis for alveolar bone augmentation. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **2010**; 39: 1000–1006.
13. **Kiliç E, Ozeç I, Yeler H, Korkmaz A, Ayas B, Gümüş C.** Effects of simvastatin on mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg.* **2008**; Nov 66(11):2233-8.
14. **Park JB** The use of simvastatin in bone regeneration. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* **2009** Sep 1;14(9):e485-8.

15. **Calixto JC, Lima CE, Frederico L, Lima RP, Anbinder AL.** The influence of local administration of simvastatin in calvarial bone healing in rats. *J Craniomaxillofac Surg.* **2011** Apr;39(3):215-20
16. **Maciel-Oliveira N, Bradaschia-Correa V, Arana-Chavez VE.** Early alveolar bone regeneration in rats after topical administration of simvastatin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* **2011** Aug;112(2):170-9
17. **Nyan M, Sato D, Kihara H, Machida T, Ohya K, Kasugai S.** Effects of the combination with alpha-tricalcium phosphate and simvastatin on bone regeneration. *Clin Oral Implants Res.* **2009** Mar;20(3):280-7.
18. **Morris MS, Lee Y, Lavin MT, Giannini PJ, Schmid MJ, Marx DB, Reinhardt RA.** Injectable simvastatin in periodontal defects and alveolar ridges: pilot studies. *J Periodontol.* **2008** Aug;79(8):1465-73.
19. **Seto H, Ohba H, Tokunaga K, Hama H, Horibe M, Nagata T.** Topical administration of simvastatin recovers alveolar bone loss in rats. *J Periodontal Res.* **2008** Jun;43(3):261-7.
20. **Ozeç I, Kiliç E, Gümüç C, Göze F.** Effect of local simvastatin application on mandibular defects. *J Craniofac Surg.* **2007** May;18(3):546-50.
21. **Junqueira JC, Mancini MN, Carvalho YR, Anbinder AL, Balducci I, Rocha RF.** Effects of simvastatin on bone regeneration in the mandibles of ovariectomized rats and on blood cholesterol levels.. *J Oral Sci.* **2002** Dec;44(3-4):117-24.
22. **Kalfas IH.** Principles of bone healing. *Neurosurg Focus* **2001**;10 (4):Article 1.
23. **Ashammakhi N, Ferretti P.** *Topics in tissue engineering. Volume I (Electronic book), 2003*; Chapter 7:1-46.
24. **Gemalmaz HC.** Kaviter kemik defektlerinin iyileşmesinde otojen periost ve seramik kompozit greftinin etkisi . Uzmanlık tezi , T.C. Gazi Üniver sitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim dalı, Ankara, **2007**.
25. **Friedenstein AJ.** Determined and inducible osteogenic precursor cells. In: *Hand Tissue Growth Repair and Remineralisation.Aba Foundation Symposium, 1973* 11, pp. 169-181.
26. **Buckwalter J, Glimcher M, Cooper R.** *Skeletal Growth and Development: Clinical Issues and Basic Science Advances.* 1st Ed. River Road Rosemont, Illinois: American Academy of Orthopaedic Surgeons Press: **1998**
27. **Rodan GA.** Introduction to bone biology. *Bone,* **1992**;13:3-6.
28. **Cowin S.** Properties of cortical bone and theory of bone remodelling. *J Biomech,* **1990**;2:119-153.
29. **Bostrom MPG, Yang X, Koutras I.** Biologics in bone healing. *Curr Opin Orthop,* **2000**;11:403-412.
30. **Racmiel A, Potparic Z, Peled M.** Alveolar ridge augmentation by distraction osteogenesis. *Int J Oral Maxillofacial Surg.* **2001**; 30:510-517.
31. **Kribbs PJ.** Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent.* **1990**; 63:218-22.

32. **Büyükkaplan Ş, Gülüdağ M Ü, Tuna H, Turna Ç.** Tam dişsiz kadın ve erkek bireylerde alt çene alveolar residüel kret rezorbsiyonlarının karşılaştırılması. *Atatür Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.* **2012**; 22(1):46-51.
33. **Tallgren A.** The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: a mixed-longitudinal study covering 25 years. 1972. *J Prosthet Dent.* **2003**; 89: 427-435.
34. **Beer A, Gahleitner A, Holm A.** Correlation of insertion torques with BMD from dental quantitative CT in the mandible. *Clin Oral Implants Res.* **2003**; 14: 616-620.
35. **Seong WJ, Kim UK, Swift JQ.** Correlations between physical properties of jawbone and dental implant initial stability. *J Prosthet Dent.* **2009**; 101: 306-318.
36. **Zarb G, Lekholm U, Albrektsson T, Tenenbaum H.** Aging osteoporosis and dental implants. *Quintessence Publishing Co; Inc, Illinois, 2002.*
37. **Alfaro FH.** *Bone grafting in oral implantology. Techniques and clinical applications*, Spain: Quintessence Books, **2006.**
38. **Albrektsson T, Johansson C.** Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J,* **2001**; 10:96-101.
39. **Bowers GM, Chadroff B, Carnevale R, Mellonig J, Corio R, Emerson J, Stevens M & Romberg E.** Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part II. *J Periodont,* **1989**;60, 675-682.
40. **Bowers GM, Chadroff B, Carnevale R, Mellonig J, Corio R, Emerson J, Stevens H., Romberg E.** Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part III. *Journal of Periodontology,* **1989**;60, 683-693.
41. **Sigurdsson T, Hardwick R, Bogle G & Wikesjo U.** Periodontal repair in dogs: Space provision by reinforced ePTFE membranes enhances bone and cementum regeneration in large supraalveolar defects. *J Periodont,* **1994**;65, 350-356.
42. **Boyne PJ.** Autogenous cancellous bone and marrow transplants. *Journal of Clinical Orthopedics,* **1970**;73, 199-212.
43. **Baker RD, Terry BC, Davis WH, Connole PW.** Long-term results of alveolar ridge augmentation. *J Oral Surg,* **1979**;37, 486-489.
44. **Block MS, Kent JN, Ardoin RC, Davenport W.** Mandibular augmentation in dogs with hydroxylapatite combined with demineralized bone. *J Oral Maxillofac Surg,* **1987**;45, 414-420.
45. **Cullum PE, Frost DE, Newland TB, Keane TM, Ehler WJ.** Evaluation of hydroxylapatite particles in repair of alveolar clefts in dogs. *J Oral Maxillofac Surg,* **1988**;46, 290-296.
46. **Hupp JT, McKenna SJ.** Use of porous hydroxylapatite blocks for augmentation of atrophic mandibles. *J Oral Maxillofac Surg,* **1988**;46, 538-545.
47. **Korlof B, Nylen B, Rietz KA.** Bone grafting of skull defects: A report on 55 cases. *J Plast Reconst Surg,* **1973**;52, 378-383.
48. **Jackson IT, Helden G, Marx R.** Skull bone grafts in maxillofacial and craniofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg,* **1986**;44, 949-960.
49. **Nyman S, Westfelt E, Sarhed G, Karring T.** Role of "diseased" root cementum in healing following treatment of periodontal disease. A clinical study. *J Clin Periodontol,* **1988**;Aug;15(7):464-8.

50. **Gottlow J, Nyman S, Karring T.** Maintenance of new attachment gained through guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, **1992**;May:19(5):315-7.
51. **Bassett CA, Campbell JB, Girado JM, Rossi JP, Seymour RJ.** Application of monomolecular filter tubes in bridging gaps in peripheral nerves and for prevention of neuroma formation; a preliminary report. *J Neurosurg*, **1956**;Nov:13(6):635-7.
52. **Hurley LA, Stinchfield FE, Bassett AL, Lyon WH.** The role of soft tissues in osteogenesis. An experimental study of canine spine fusions. *J Bone Joint Surg Am*, **1959**;Oct:41-A:1243-54.
53. **Murray G, Holden R, Roschlau W.** Experimental and clinical study of new growth of bone in a cavity. *Am J Surg*. **1957**;Mar:93(3):385-7.
54. **Linghorne WJ.** The sequence of events in osteogenesis as studied in polyethylene tubes. *Ann N Y Acad Sci*. **1960**;Mar:29;85:445-60
55. **Melcher AH, Dreyer HD.** The use of heterogenous anorganic bone as an implant material in oral procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **1962**;Aug:15:996-1000
56. **Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S.** Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Sur*, **1988**;May:81(5):672-6.
57. **Nyman, S., Lindhe, J., Karring, T. and Rylander, H.** New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, **1982**; 9: 290.
58. **Özeç İ, Öztürk M.** Distraksiyon osteogenezisi. *Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* **2000** Cilt 3, Sayı 1, 47-51.
59. **Cop e JB, Samchukov ML, Cherkashin AM.** Continuiung education article, mandibuler distraction osteogenezis; A historic perspective and luture directions. *American Journal of Orthodontics and Dentolacial Orthopedics*. **1999**:115(4): 448-60.
60. **Annio D, Goguen LA.** Distraction osteogenezis for reconstruction of mandibular symphyseal defects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. **1994**: 120; 911-16.
61. **Shvyrkov MB, Shamsudinov AH.** Non-Iree osteoplasty of the mandible in maxillofacial gunshot wounds:mandibular reconstruction by compression-osteodistraction. *British J. ol Oral and Maxillofacial Surgery*. **1999**: 37, 261-267.
62. **Stoelinga PJ.** Distraction Irom the ground rules. *Int J. Oral Maxillofacial Surgery*. **1998**: 27(6): 414-5.
63. **Ergün L.** Periostun kemikten ayrılmasının kemik büyümesine ve iyileşmesine olan etkilerinin incelenmesi. *Doktora tezi, Ankara*, **1983**.
64. **Altuğ HA.** Tavşanlarda latent süreleri farklı uygulanan periosteal distraksiyon osteogenezisi ile elde edilen yeni kemik dokularının klinik ve radyolojik olara değerlendirilmesi. *Doktora tezi, Ankara*, **2004**.
65. **Park BW, Hah YS, Kim DR, Kim JR, Byun JH.** Osteogenic phenotypes and mineralization of cultured human periosteal-derived cells. *Arch Oral Biol*. **2007** Oct;52(10):983-9.
66. **Schmidt BL, Kung L, Jones C, Casap N.** Induced osteogenesis by periosteal distraction. *J oral and Maxillofac Surg*. **2002**: 60;1170-1175.
67. **Dahlin C, Sennerby L, Lekholm U, et al:** Generation of new bone around titanium implants: An experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants* **1989**: 4:19.

68. **Linde A, Thorén C, Dahlin C, et al:** Creation of new bone by an osteopromotive membrane technique. An experimental study in rats. *J Oral Maxillofac Surg* **1993**: 51:892.
69. **Zakari O, Madi M, Kasugai S.** Induced osteogenesis using a new periosteal distractor. *J Oral Maxillofac Surg* **2012**:70 ; e225-e234.
70. **Hämmerle CHF, Schmid J, Lang NP, et al:** Temporal dynamics of healing in rabbit cranial defects using guided bone regeneration. *J Oral Maxillofac Surg* **1995**: 53:167.
71. **Schmid J, Wallkamm B, Hämmerle CHF, et al:** The significance of angiogenesis in guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res* **1997**: 8:244.
72. **Nishimura I, Shimizu Y, Ooya K:** Effects of cortical bone perforation on experimental guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res* **2004**: 15:293.
73. **Erdoğan Ö.** Düşük yoğunlukta kesikli ultrason uygulamasının mandibuler kırık iyileşmesi üzerine etkisi. Doktora tezi, Adana, **2007**.
74. **Speer Dp, Urst Mr.** Experimental Intracellular Calcification Of Muscle. *Clin Orthop Relat Res*, **1965**;39:213-231.
75. **Hickey DG, Frenkel SR, Di Cesare PE.** Clinical applications of growth factors for articular cartilage repair. *Am J Orthop*, **2003**;32:70-76.
76. **Payne JM, Cobb CM, Rapley JW, Killoy WJ, Spencer P.** Migration of human gingival fibroblasts over guided tissue regeneration barrier materials. *J Periodontol*, **1996**;67:236- 244.
77. **Frame JW.** Porous calcium sulphate dihydrate as a biodegradable implant in bone. *J Dent*, **1975**;3:177-187.
78. **Borrelli J Jr, Prickett WD, Ricci WM.** Treatment of nonunions and osseous defects with bone graft and calcium sulfate. *Clin Orthop Relat Res*, **2003**;411:245-254.
79. **DeLuca HF, Krisinger J, Darwish H.** The vitamin D system. *Kidney Int Suppl*, **1990**;29:2-8.
80. **Baltzer AW, Lieberman JR.** Regional gene therapy to enhance bone repair. *Gene Ther*, **2004**;11:344-350.
81. **Igarashi A, Yamaguchi M.** Characterization of the increase in bone 66 kDa protein component with healing rat fractures: stimulatory effect of zinc. *Int J Mol Med*, **2002**;9:503-508.
82. **Morley P, Whitfield JF, Willick GE.** Parathyroid hormone: an anabolic treatment for osteoporosis. *Curr Pharm Des*, **2001**;7:671-687.
83. **Li M, Ke HZ, Qi H, Healy DR, Li Y, Crawford DT, Paralkar VM, Owen TA, Cameron KO, Lefker BA, Brown TA, Thompson DD.** A novel, non-prostanoid EP2 receptor-selective prostaglandin E2 agonist stimulates local bone formation and enhances fracture healing. *J Bone Miner Res*, **2003**;18:2033-2042.
84. **Schantz JT, Hutmacher DW, Lam CX, Brinkmann M, Wong KM, Lim TC, Chou N, Guldberg RE, Teoh SH.** Repair of calvarial defects with customised tissue-engineered bone grafts II. Evaluation of cellular efficiency and efficacy in vivo. *Tissue Eng*, **2003**;9:127-139.
85. **Paavolainen P, Taivainen T, Michelsson JE, Lalla M, Penttinen R.** Calcitonin and fracture healing. An experimental study on rats. *J Orthop Res*, **1989**;7:100-106.
86. **Cao Y, Mori S, Mashiba T, Westmore MS, Ma L, Sato M, Akiyama T, Shi L, Komatsubara S, Miyamoto K, Norimatsu H.** Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res*, **2002**;17:2237-2246.

87. **Park J.** The use of simvastatin in bone regeneration. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* **2009** Sep 1;14 (9):e485-8.
88. **Jadhav SB, Jain GK.** Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol.* **2006**;58:3-18.
89. **Samancı N, Öksüz M, Balcı N, Arman M.** HMG-CoA Redüktaz inhibitörlerinin (Statinler) Kemik Mineral Yoğunluğu ve Metabolizması'na Etkileri. *Osteoporoz Dünyasından* .**2004**: 10 (2): 61-64
90. **LaRosa JC, He J, Vupputuri S.** Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* **1999**; 282 (24): 2340-6.
91. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* **1998**; 339 (19): 1349-57.
92. **Mundy G, Garrett R, Harris S, et al.** Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* **1999**; 286 (5446): 1946-9.
93. **Bauer DC.** HMG CoA reductase inhibitors and the skeleton: a comprehensive review. *Osteoporos Int* **2003**; 14 (4): 273-82.
94. **Hamelin BA, Turgeon J.** Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMGCoA reductase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* **1998**; 19: 26-37.
95. **Z. Wu, C. Liu, G. Zang:** The effect of simvastatin on remodelling of the alveolar bone following tooth extraction. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **2008**; 37: 170–176
96. **Gutierrez GE, Lalka D, Garrett IR, Rossini G, Mundy GR.** Transdermal application of lovastatin to rats causes profound increases in bone formation and plasma concentrations. *Osteoporos Int.* **2006**;17:1033-42.
97. **Atagündüz P.** Farmakoloji. 2. Baskı, *Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1998* s:207-15.
98. **Havsa T.** Ooferektomili sıçanlarda simvastatinin, kemik, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına etkisinin incelenmesi. *M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Dış Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD* **2002** Yüksek Lisans Tezi.
99. **Abacıoğlu N.** Güncel Farma List Türkiye Tıbbi İlaç Rehberi, **2004**.
100. **Kim IS, Park JW, Kwon IC, Baik BS, Cho BC.** Role of BMP, betaig-h3 and chitosan in early bony consolidation in distraction osteogenesis in a dog model. *Plast Reconstr Surg,* **2002**; 109: 1966-77.
101. **Paoletti R, Corsini A, Bellosta S.** Pharmacological interactions of statins. *Atherosclerosis,* **2002**; 3(Supplements): 35-40.
102. **Yamashita M, Otsuka F, Mukai T, Otani H, Inagaki K, Miyoshi T, et al.** Simvastatin antagonizes tumor necrosis factor-alpha inhibition of bone morphogenetic proteins-2-induced osteoblast differentiation by regulating Smad signaling and Ras/Rho-mitogen-activated protein kinase pathway. *J Endocrinol.* **2008**;196:601-13.
103. **Sakoda K, Yamamoto M, Negishi Y, Liao JK, Node K, Izumi Y.** Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells. *J Dent Res.* **2006**;85:520-3.
104. **Takenaka M, Hirade K, Tanabe K, Akamatsu S, Dohi S, Matsuno H, et al.** Simvastatin stimulates VEGF release via p44/p42 MAP kinase in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* **2003**;301:198-203.

105. **Calixto CJ, Lima CE, Frederico L, Lima LP, Anbinder AL.** The influence of local administration of simvastatin in calvarial bone healing in rats. *J cranio max fac surg*, **2011**; 39:215e220.
106. **Ozeç I, Kiliç E, Gümüş C, Göze F.** Effect of local simvastatin application on mandibular defects. *J Craniofac Surg.* **2007**;18:546-50.
107. **Nyan M, Sato D, Oda M, Machida T, Kobayashi H, Nakamura T, et al.** Bone formation with the combination of simvastatin and calcium sulfate in critical-sized rat calvarial defect. *J Pharmacol Sci.* **2007**;104:384-6.
108. **Maritz FJ, Conradie MM, Hulley PA, Gopal R, Hough S.** Effect of statins on bone mineral density and bone histomorphometry in rodents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2001**;21:1636-41.
109. **Wang JW, Xu SW, Yang DS, Lv RK.** Locally applied simvastatin promotes fracture healing in ovariectomized rat. *Osteoporos Int.* **2007**;18:1641-50.
110. **Kılıç E, Özeç İ, Yeter H, Korkmaz A, Ayas B, Gümüş C.** Effects of Simvastatin on Mandibular Distraction Osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg* **2008**: 66:2233-2238.
111. **Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR.** Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res*, **1987**;2:595-610
112. **Estrada JI, Saulacic N, Vazquez L, Lombardi T, Ramirez JUC, Bernard JP.** Preosteal distraction osteogenesis: preliminary experimental evaluation in rabbits and dogs. *Britihs J oral and mxfacial Surg.* **2007**; 45:402-405.
113. **Tis JE, Meffert CR, Inoue N, McCarthy EF, Machen MS, McHale KA, Chao EY.** The effect of low intensity pulsed ultrasound applied to rabbit tibiae during the consolidation phase of distraction osteogenesis. *J Orthop Res*, **2002**;20:793-800.
114. **Stewart KJ, Lvoff GO, White SA, Bonar SF, Walsh WR, Smart RC, Poole MD.** Mandibular distraction osteogenesis: a comparison of distraction rates in the rabbit model. *J Craniomaxillofac Surg*, **1998**;26:43-49.
115. **Sencimen M, Aydintug YS, Ortakoglu K, Karslioglu Y, Gunhan O, Gunaydin Y** Histomorphometrical analysis of new bone obtained by distraction osteogenesis and osteogenesis by periosteal distraction in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Surg.* **2007** Mar;36(3):235-42.
116. **Cummings SR, Bauer DC.** Do statins prevent both cardiovascular disease and fracture? *JAMA*, **2000**: 283(24): 3255-7.
117. **Edwards CJ, Russel RGG, Spector TD.** Statins and bone: myth or reality. *Calcif Tissue Int*, **2001**: 69: 63-6.
118. **Lips P.** Statins and bone turnover. *Eur J Clin Invest.* **2002** : 32:543-4.
119. **Staal A, Frith JC, French MH, Swartz J, Güngör T, Harrity TW, Tamasi J, Rogers MJ, Feyen JHM.** The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity. *J Bone Miner Res*, **2003**: 18: 88-96.
120. **Ayukawa Y, Okamura A, Koyano K.** Simvastatin promotes osteogenesis around titanium implants. A histological and histometrical study in rats. *Clin Oral Impl Res*, **2004**; 15: 346-50.
121. **Oxlund H, Andreassen TT.** Simvastatin treatment partially prevents ovariectomy-induced bone loss while increasing cortical bone formation. *Bone*, **2004**: 34: 609-18.

122. **Stechow DV, Fish S, Yahalom D, Bab I, Chorev M, Müller R, Alexander JM.** Does simvastatin stimulate bone formation in vivo? *BMC Musculoskeletal Disorders*, **2003**; 4(8): 1-10.
123. **Skoglund B, Forslund C, Aspenberg P.** Simvastatin improves fracture healing in mice. *J Bone Miner Res*, **2002**; 17: 2004-8.
124. **Gasser JA.** Fluvastatin and cerivastatin are not anabolic for bone after local or systemic administration of non-toxic doses in mice and rats. www.abstractsonline.com/viewer/SearchResults.asp, **2001**.
125. **Banu J, Kalu DN.** Effects of cerivastatin parathyroid hormone on the lumbar vertebra of aging male Sprague-Dawley rats. *Bone*, **2002**;31: 173-9.
126. **Yao W, Li CY, Farmer RW, Chen JL, Mo A, Cooper R, Chmielewski P, Setterberg RB, Jee WSS, Lundy MW.** Simvastatin did not prevent bone loss in ovariectomized rats. www.abstractsonline.com/viewer/SearchResults.asp, **2001**.
127. Statins and bone fractures – update. *Bandolier Journal*, <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/cardiac/statbone.html>, **1994-2005**.
128. **Gutierrez G, Garret IR, Rossini G, Escobedo A, HornD, Qiao M, Esperza J, Lalka D, Mundy GR.** Dermal application of lovastatin for 5 days stimulates bone formation in ovariectomized rats by %160. www.abstractsonline.com/viewer/SearchResults.asp, **2001**.
129. **Wong RWK, Rabie ABM.** Statin collagen grafts used to repair defects in the parietal bone of rabbits. *Br J Oral Maxillofac Surg*, **2004**; 41: 244-8.
130. **Wong RWK, Rabie ABM.** Early healing pattern of statin-induced osteogenesis. *Br J Oral Maxillofac Surg*, **2005**;43: 46-50.
131. **Li G, Bouxsein ML, Cynthia L, Jian Li X, Wood M, Seeherman HJ, Wozney JM, Simpson H.** Bone consolidation enhanced by rhBMP-2 in a rabbit model of distraction osteogenesis. *J Orthop Res*.**2002**, 20: 779-788.
132. **Bouxsein ML, Turek TJ, Blake CA, D'Augusta D, Li X, Stevens M, Seeherman HJ, Wozney JM.** Recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates healing in a rabbit ulnar osteotomy model. *J Bone Joint Surg Am*, **2001**; 83: 1219-30.
133. **Iizarov GA.** The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: part II. The influence of the rate and frequency of distraction. *Clin. Orthop.* **1990**; 51:5-8.
134. **Farhadieh RD, Gianoutsos MP, Dickson R, Walsh WR.** Effect of distraction rate on biomechanical, mineralization, and histologic properties of an ovine mandible model. *Plast. Reconstr. Surg.* **2000** ; 105 :889-895.
135. **Cope JB, Samuchukov ML.** Regenerate bone formation and remodelling during mandibular osteodistraction. *Angle Orthod.* **2000**; 70:99-111.
136. **Smith SW, Sacdeva RCL, Cope JB.** Evaluation of the consolidation period during osteodistraction using computed tomography. *Am. J.Orthod. Dentofac. Orthop.* **1999**, 116:254-263.
137. **Selekler K.** Röntgen tekniğinde devrim yapan G.N. Houndsfield'in ardından. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, **2006**; 16(3): 194-196.
138. **Hashimoto K, Kawashima W.** Comparison of image performance between conebeam CT for dental use and four row multidetector helical CT. *J oral sci.* **2006**; 48:27-34.
139. **Adell R, Lekholm U, Rockler U, Branemark PI.** 15-year study of osteointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *International journal of oral surgery.* **1981**; 10(6): 387-416.

140. **Owens G, Jackson R, Lewiecki EM.** An integrating approach: Biphosphonate management for the treatment of osteoporosis. *Am J Manage Care.* **2007**; 13:290-308.
141. **Çakur B.** Mandibular kemiğin kantitatif değerlendirilmesinde panoramik radyogramın dansitometre değerleri ile DEXA değerlerinin karşılaştırılması. Atatürk Üniv Oraldiaagnoz AD. *Doktora tezi.* Erzurum, **2005**.
142. **Department of health and human services.** *Bone health and osteoporosis: a report of the surgeon general.* Rockville: US department of health and human services, Office of the surgeon general, **2004**.
143. **Birkenfeld L, Yemini M, Kase NG, Birkenfeld A.** Menopause-related oral alveolar bone resorption: a review of relatively unexplored consequences of estrogen deficiency. *Menopause,* **1999**; 6(2) :129-133.
144. **Klemetti E, Collin HL, Forss H, Markkanen H, Lasilla VG.** Mineral status of skeleton and advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol,* **1994**; 21(3): 184-188.
145. **Ledgerton D, Horner K, Devlin H, Worthington H.** Radiomorphometric indices of the mandible in a British female population. *Dentomaxillofac Radiol,* **1999**; 28:173-181.
146. **Stewart KJ, Weyand B, van't Hof RJ, White SA, Loeff GO, Maffulli N, Poole MD.** A quantitative analysis of the effect of insulin-like growth factor-1 infusion during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *Br J Plast Surg,* **1999**; 52:343-350.

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Elazığ'da doğdu. İlköğrenimini Elazığ Namık Kemal İlkokulu'nda, Ortaöğrenimini Elazığ Mezre Ortaokulu'nda ve Lise öğrenimini 2001 yılında Elazığ Balakgazi Lisesi'nde tamamladı. 2008 yılında Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden mezun oldu. Aynı yılın eylül ayında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Doktora eğitimi süresince Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde klinik ve akademik faaliyetlerde bulundu.