

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**  
**AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**OSTEOPOROTİK RATLARDA VİTAMİN E'NİN**  
**MANDİBULAR KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE**  
**ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**ŞANT ALTUNKARA**

**ZONGULDAK**

**2019**



T.C.  
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**OSTEOPOROTİK RATLARDA VİTAMİN E'NİN  
MANDİBULAR KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**ŞANT ALTUNKARA**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
DR. ÖĞR. ÜYESİ TUĞÇE BERRE KARÖZ**

**ZONGULDAK  
2019**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

“Osteoporotik ratlarda vitamin E’nin mandibular kırık iyileşmesi üzerine etkisi” başlıklı bu çalışma 26/11/2019 tarihinde, jürimiz tarafından Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Doç. Dr. Mustafa Cenk DURMUŞLAR

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe Berre KARÖZ

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Onur Evren KAHRAMAN

ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Emre BODRUMLU

DEKAN v.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince yardımlarını, bilgi ve birikimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Akif Türer ve Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe Berre Karöz'e,

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkılarından ve yardımlarından ötürü değerli anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Mustafa Cenk Durmuşlar'a,

Her daim, her konuda bilgi ve tecrübelerini paylaşan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Uğur Gülşen'e,

Bilgi ve deneyimleriyle uzmanlık eğitimime katkıda bulunan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Evşen Ertem'e,

Tez çalışmamın deneysel prosedürlerinin yapılmasında yardımcı olan Vet. Hek. Osman Cengil ve Bayram Çakan'a,

Tez çalışmamın histolojik ve stereolojik analizinin yapılmasında yardımcı olan Doç. Dr. Mehmet Emin Önger'e,

Değerli katkılarından ve dostluklarından ötürü sevgili kıdemlilerim Uzm. Dt. Burak İrfan İçten ve Uzm. Dt. Elif Aslı Gülşen'e, eş kıdemlilerim Arş. Gör. Serhat Güvenç'e, Arş. Gör. Hüseyin Gülcan'a, Arş. Gör. Barış Demirtaş'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Arş. Gör. Atakan Karaman, Arş. Gör. Osman Cihan, Arş. Gör. Osman Göktürk, Arş. Gör. Nazlı Yetik, Arş. Gör. Serdar Acar, Arş. Gör. Nurgül Tuyu ve Arş. Gör. Furkan Çam'a,

Diş hekimi olmama vesile ve her daim rol modelim olan Prof. Dr. Toros Alcan'a, mesleki eğitimim sırasında desteklerini esirgemeyen ve ağız, diş ve çene cerrahisi ihtisası yapmama vesile olan Dt. Ayşegül Evliyaoğlu ve Dr. Cenk Ceylanoğlu'na,

Son olarak, her daim yanımda ve arkamda olan, beni bugünlere getiren en değerli desteklerim annem Agül Altunkara, babam Agop Altunkara, biricik kardeşim Naira Altunkara'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Şant Altunkara

Kasım 2019, ZONGULDAK

## ÖZET

**Şant Altunkara, Osteoporotik ratlarda vitamin E'nin mandibular kırık iyileşmesi üzerine etkisi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2019**

Vitamin E'nin hücre membranının yapısını korumakla görevli yağda çözünen bir antioksidan olduğu bilinmektedir. Bununla beraber vitamin E'nin alt gruplarından olan alfa-tokoferol takviyesinin osteoporozlu kemikte kırık iyileşme sürecinde erken dönem kırık iyileşmesine olumlu etkisi olduğu literatürde belirtilmiştir. Bu çalışmanın amacı, osteoporoz oluşturulmuş rat modellerinde vitamin E uygulanmasının mandibular kırık iyileşmesi üzerine etkisinin stereolojik olarak değerlendirilmesidir. Çalışma, ovariectomy uygulandıktan sonra 6 hafta beklenen 6-8 haftalık 32 adet dişi Wistar albino rat üzerinde gerçekleştirildi. Ratların mandibula sağ bölgesinde, diştan mandibula tabanına uzanan tek taraflı standart vertikal osteotomiler oluşturuldu ve oluşturulan kırıklar özel mini plak ve vidalar ile sabitlendi. Ardından ratlar K-14, E-14, K-28 ve E-28 olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Bu gruplardan E-14 ve E-28 gruplarına sırasıyla 14 ve 28 gün boyunca zeytinyağında dilue edilmiş 60 mg/kg dozda vitamin E verildi. K-14 ve K-28 gruplarına ise sırasıyla 14 ve 28 gün boyunca zeytinyağı verildi. K-14 ve E-14 grupları 14. gün sonunda ve K-28 ve E-28 grupları 28. gün sonunda sakrifiye edilerek elde edilen mandibula örnekleri stereolojik olarak yeni oluşan kemik doku ve bağ doku açısından incelendi. Stereolojik analizler sonucunda E-14 ve E-28 gruplarında yeni kemik oluşumunun 14. ve 28. günde kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Benzer şekilde E-14 ve E-28 gruplarında yeni oluşan bağ doku hacminin de 14. ve 28. günlerde kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Sonuç olarak, oral yoldan uygulanan vitamin E'nin ratlarda erken dönem mandibula kırıkları iyileşmesine olumlu bir etkisi olduğu görülmüştür. E vitamininin osteoporotik hastalarda kırık iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırmak ve klinik kullanımını sağlamak için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Osteoporoz, mandibular kırık, kırık iyileşmesi, vitamin E, tokoferol

## ABSTRACT

**Şant Altunkara, Effect of vitamin E on mandibular fracture healing in osteoporotic rats, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Postgraduate Specialty Thesis, Zonguldak, 2019**

Vitamin E is known to be a fat-soluble antioxidant that is responsible for maintaining the structure of the cell membrane. It has been reported in the literature that alpha tocopherol supplementation, a subgroup of vitamin E, has a positive effect on early fracture healing in osteoporotic bone fracture. The aim of this study is to stereologically evaluate the effect of vitamin E administration on mandibular fracture healing in osteoporotic rats. The study was performed on 6-8 weeks old 32 female Wistar albino rats, 6 weeks after ovariectomy. A unilateral standard vertical osteotomy was performed on the right side of the mandible, extending from the tooth to the mandibular basis for each animal and the fractures were fixed with special miniplates and screws. The rats were then divided into four groups as K-14, E-14, K-28 and E-28. E-14 and E-28 groups were given 60 mg/kg vitamin E diluted in olive oil for 14 and 28 days respectively. K-14 and K-28 groups were given olive oil for 14 and 28 days respectively. Animals in groups K-14 and E-14 were euthanized on the 14th day, groups K-28 and E-28 were euthanized on the 28th day after operation. Stereological analyses were performed. New bone area and connective tissue volumes were measured. Stereological analysis showed that group E-14 and E-28 had significantly more new bone at 14<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> days compared with control groups. Similarly, group E-14 and E-28 had significantly more new connective tissue at 14<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> days compared with control groups. In conclusion, orally administered vitamin E enhances early bone regeneration on mandibular fracture in rats. It is necessary to investigate the effect of vitamin E on fracture healing in osteoporotic patients and further investigation is needed to use it in clinical practice.

Keywords: Osteoporosis, mandibular fracture, fracture healing, vitamin E, tocopherol

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİL DİZİNİ .....	ix
TABLO DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Osteoporoz .....	3
2.1.1. Osteoporoz Epidemiyolojisi.....	5
2.1.2. Osteoporoz Sınıflaması .....	6
2.1.3. Osteoporoz Risk Faktörleri .....	8
2.1.4. Osteoporoz Tanı ve Tedavisi .....	8
2.2. Vitamin E ve Osteoporoz.....	12
2.3 Kırık İyileşmesi.....	14
2.4. Mandibula Kırıkları.....	17
2.4.1. Mandibula Kırıkları Sınıflaması .....	18
2.4.2. Mandibula Kırıkları Tanı ve Tedavisi.....	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
3.1. Overektomi.....	25
3.2. Cerrahi.....	25
3.3. Vitamin E Uygulanması ve Sakrifikasyon.....	28
3.4. Histolojik ve Stereolojik İnceleme.....	29
3.5. İstatistiksel İnceleme .....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Histolojik Bulgular.....	31
4.2. Stereolojik Bulgular .....	33
4.2.1. Yeni Oluşan Kemik Hacmi .....	33
4.2.2. Bağ Dokusu Hacmi .....	34
5. TARTIŞMA .....	36
6. SONUÇLAR .....	46
7. KAYNAKLAR .....	48
8. EKLER.....	61
9. ÖZGEÇMİŞ .....	68



## SİMGELER VE KISALTMALAR

Atf:	Alfa-tokoferol
BMP:	Kemik morfogenetik proteini
FDA:	Amerikan gıda ve ilaç dairesi
FRAX:	Kırık risk değerlendirme aracı
IL:	İnterlökin
M-CSF:	Makrofaj koloni uyarıcı faktör
OPG:	Osteoprotegerin
Ovx:	Overektomi
PDGF:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
RANKL:	Nükleer faktör kappa-B ligandı reseptör aktivatörü
TGF:	Tümör büyüme faktörü
TNF:	Tümör nekroz faktörü
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
WHO:	Dünya sağlık örgütü

## ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. M. masseterin ortaya çıkartılması	26
2. Osteotomi hattı	26
3. Mini plak-vida yerleştirilmesi	27
4. İşlem bölgesinin primer kapatılması	28
5. Deney gruplarının histolojik kesitleri	32
6. Yeni oluşan kemik hacmi değerlerinin gruplara göre dağılımı	34
7. Bağ dokusu hacmi değerlerinin gruplara göre dağılımı	35



## TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Sekonder osteoporoz nedenleri	7
2. Osteoporoz risk faktörleri	9
3. Altmış beş yaş bireylerin 10 yıllık kırık risk yüzde oranları	9
4. Dingman ve Natvig sınıflaması	18
5. Kelly ve Harrigan sınıflaması	18
6. Lindahl ve Hollender sınıflaması	19
7. Kazanjian ve Converse sınıflaması	19
8. Kabakov ve Malishev sınıflaması	19
9. Kruger ve Schilli sınıflaması	19
10. Sinn, Hill ve Watson sınıflaması	19
11. Pogrel ve Kaban sınıflaması	19
12. Gratz sınıflaması	20
13. WHO sınıflaması	20
14. Shetty et al. sınıflaması	20
15. Tüm gruplarda oluşan ortalama yeni kemik hacminin stereolojik değerlendirme sonuçları (mm <sup>3</sup> )	33
16. Tüm gruplarda oluşan ortalama bağ doku hacminin stereolojik değerlendirme sonuçları (mm <sup>3</sup> )	33

# 1. GİRİŞ

Kemik kütlesinde azalma, kemik kırılabilirliğinde ve buna bağlı kemik kırığı riskinde artışa sebep olan sistemik iskeletsel bir hastalık olan osteoporoz, en sık görülen kemik hastalığı olmakla beraber, günümüzde büyük bir halk sağlığı sorunudur (1, 2). Osteoporoz kırık oluşumu için güçlü bir risk faktörüdür (3). Osteoporozdan etkilenen kadınların %30-50'si ve erkeklerin %15-20'sinde osteoporoz kaynaklı kırıklar görülmektedir (4).

Mandibula, maksillofasial travmalar sonucu kırığın en sık görüldüğü yüz kemiğidir ve düşme sonucu oluşan mandibular kırık vakalarının büyük bir çoğunluğunu 65 yaş üzeri hastalar oluşturmaktadır (5, 6). Mandibula kırıklarının çoğunluğu açık kırıklar olduğu için hasta konforu açısından mümkün olan en kısa zamanda tedavi edilmelidir (7).

Yapılan hayvan çalışmaları, osteoporozun kemik kütlesini önemli ölçüde azalttığını ve buna bağlı kırık iyileşmesini geciktirdiğini göstermiştir (8). İnsanlarda kemik iyileşmesinin mekanik ve biyolojik faktörlerinin yaş ve osteoporozdan etkilendiği bilinmektedir. Osteoporoz gibi kemik metabolizmasındaki değişiklikler ise kallus oluşumunu geciktirmekte ve sonuç olarak kırık iyileşmesini yavaşlatmaktadır. Ancak, osteoporozun kırık iyileşmesine kesin bir etkisinin bulunup bulunmadığı hala tartışmalıdır (8).

Vitamin E ilk olarak 1922 yılında, bitki yağında bulunan ve sıçanlarda kısırılığı tedavi eden bir besin maddesi olarak tanımlanmıştır (9). Vitamin E'nin alt gruplarından olan alfa-tokoferolün en bilinen özelliği hücre membranının yapısını korumakla görevli yağda çözünen bir antioksidan olmasıdır (10). Postmenopozal dönemde vitamin E takviyesi var olan kemik kaybını geriye çevirmekte etkisiz olsa da yeni oluşacak kemik kaybını önlemekte ve kemiğin biyomekanik özelliklerini geliştirmektedir (11). Alfa-tokoferol takviyesinin osteoporozlu kemikte kırık iyileşme sürecinde antioksidan enzimlerin çalışmasını kolaylaştırıp yüksek miktarda serbest radikal oluşumunu engellediği ve erken dönem kırık iyileşmesine olumlu etkisi olduğu çalışmalarda belirtilmiştir (12, 13).

Osteoporotik hastalarda kırık iyileşmesinin hızlandırılması amacıyla birçok farklı yöntem denenmiş ve tartışılmıştır. Bu çalışmadaki temel amaç, osteoporotik ratlarda oral yoldan vitamin E uygulanmasının erken dönem mandibular kırık iyileşmesi üzerine etkisinin, yeni oluşan kemik ve bağ dokusu açısından stereolojik olarak değerlendirilmesidir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Osteoporoz

Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma, makro-mikro yapı ve kemik geometrisindeki değişiklikler ve mikrohasarlar gibi iskeletsel değişikliklerle ilerleyen, kemik kırılabilirliğinde ve buna bağlı kemik kırığı riskinde artışa sebep olan sistemik iskeletsel bir hastalıktır (1). Osteoporoz 1984 yılında, yaş ile ilişkili gelişen ve başka bir nedene bağlı olmayan azalmış kemik kütlesi ve kemikte kırık oluşumuna yatkınlığın artmasıyla karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır (14). Bu tanım 2001 yılında, kemik kuvvetinde azalma ve dolayısıyla kemikte kırık oluşum riskinin artmasıyla karakterize iskeletsel bir hastalık olarak değiştirilmiştir (15). Buradaki kemik kuvveti tanımı temel olarak kemik yoğunluğu ve kemik kalitesinin birleşimini tanımlamaktadır (15). Kadınların %30-50'si ve erkeklerin %15-20'sinde osteoporoz kaynaklı kırıklar görülmektedir (4). Klinik rutinde osteoporozun tanısı WHO temelli T skoru değeri ile yapılır (16). T skoru -2,5 veya altında olan hastalar osteoporoz hastası olarak kabul edilirken, T skoru -1,0 ve -2,5 arasında olan hastalar osteopenik ve T skoru -1,0'ın üzerinde olan hastalar sağlıklı olarak kabul edilir (17). Ancak kırık riski kemik yoğunluğuyla ters, yaş ile doğru orantılı olmasına rağmen, birçok düşük travma kırığında kemik yoğunluğunun WHO eşik değerinin (T-skoru < -2,5) üzerinde olduğu görülmüştür (18). Osteoporozun kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre daha yüksektir, bunun nedeni menopoz sonrası oluşan östrojen hormonu eksikliğidir (3).

Menopoz, yumurtalıklarda östrojen hormonunun bir ila iki yıl süresince kademeli olarak düşüşünün ardından menstruasyonun kesilmesidir ve ortalama 51 yaş civarında tüm kadınlarda görülür (19). Östrojen osteoklastik aktiviteyi engellemektedir, dolayısıyla östrojen yokluğunda bu engelin ortadan kalkması kemik yıkımını başlatır, östrojen yokluğu ayrıca azalmış intestinal kalsiyum Emilimi ve artmış üriner kalsiyum atılımıyla ilişkilidir ve buna bağlı olarak östrojenden mahrum kalmış kemikten plazmaya kalsiyum geçişi görülür, bu durum da paratiroid hormon seviyelerinde azalmaya neden olur (20).

Menopoz sonrası 5 ila 7 yıl içinde kadınlar ortalama kemik kütlesinin %12'sini kaybeder, bu oran ortalama bir T skoruna eşdeğer gelmektedir (21). Trabeküler kemikte incelme ve trabekül kaybı görülürken, kortikal kemikte endosteal ve intrakortikal rezorbsiyona bağlı poröz hale gelme ve incelme görülür (22, 23).

Kemiğin yük taşıma görevini yapabilmesi için kemiklerde görülen remodelling, yani var olan kemik kütlesinin kaldırılması ve yenisiyle değiştirilmesi durumu; kemiğin yenilenmesi, sürekli adaptasyonu ve mineral dengesi için birincil mekanizmadır (24). Remodelling eski kemik kütlelerinin sürekli ortadan kaldırılması, bunların yeni sentezlenen protein matriksle yer değiştirmesi ve bu matriksin sonrasında mineralizasyonu ile yeni kemik oluşumunu kapsar (24). Remodelling mekanizması uzun süreli hareketsizlik durumunda iskelet hacmini azaltmaya ve kemikteki mikrohasarları veya ufak hasarlı alanları klinik olarak belirti vermeden önce onarmaya yarar (25).

Remodelling süreci, kemikte rezorbsiyon bölgesinde geçici bir zayıflamaya neden olur ancak mikrohasarların tamiri için bu süreç gereklidir (26). Remodelling üç nedenle olur, bunlardan ilki vücut için gerekli minerallerin serumdaki konsantrasyonunu ayarlamak için kullanılması, ikincisi kemikte kırık gelişim riskini önlemek için üzerine gelen yüke kemiğin cevabı için kullanılması, üçüncüsü ise mekanik yüklenme sonucu oluşan hasarların tamiri için kullanılmasıdır (27). Her üç durumda da remodellingin fazla olması kemiğin mekanik direncini etkiler ve kırık oluşma riskini artırır (21). Remodelling doğumdan önce başlayan ve ölüme kadar devam eden bir süreç olup perimenopozal ve erken postmenopozal dönemde hızı artar ve yaşla beraber yavaşlar, ancak remodelling hızı yine de postmenopozal dönemde premenopozal kadınlardan daha hızlıdır (24).

Osteoporozlu kemiğin mikroyapısı da normal kemiğe göre farklılık göstermektedir, trabeküller osteoporotik olmayan kemiğin morfolojisine oranla daha ince ve çomak şeklindedir ve zamanla bu durum artarak devam eder (23). Bu yapıdaki değişikliğin sebebinin osteoporozlu hastalarda artmış remodelling olduğu düşünülmektedir (23). Yeni yapılan osteoid matriksin tam olarak mineralize olması için gereken sürenin uzun olması nedeniyle, artmış remodelling sonucu yeni yapılan kemik normalden daha az mineralize olup bükülmeye daha az dirençlidir. Ayrıca yeni yapılan kemik yük taşımada eski sert kemikten farklı davranacağı için bu durum eski kemikte artmış mikrohasarlara ve kırığa dirençte azalmaya neden olur (28).

Kortikal kemik iskelet kemiklerinin dış kısmını kaplar ve bu yoğun kompakt kemik tabakası iskelet ağırlığının %80'ini oluşturur (29). Yaş ve menopoza kortikal kemikte ilk olarak endosteal yüzeyde başlayan bir kayba neden olur ve bu oluşan kemik kaybı kısmi olarak periosteal bölgeye kemik yığılmasıyla dengelenmeye çalışılır, bu yığılma sonucu kemiğin çapı ve kuvveti artırılarak kemik kütlesinin kaybı kısmi olarak tolere edilir (30). Bu durum hem erkeklerde hem kadınlarda görülür ve kadınlarda bu durumun görülmesi menopoza dönemindeki östrojen eksikliğine bağlıdır (31).

### **2.1.1. Osteoporoz Epidemiyolojisi**

Yapılan çalışmalar Amerika'da 10 milyondan fazla kişinin osteoporozlu olduğunu ve 34 milyon kişiden fazlasının düşük kemik kütlesine sahip olduğunu göstermiştir (32). Bu vakaların %80'inden fazlası kadın ve bunların çoğunun da postmenopozal dönemde olduğu görülmüştür (32). Elli yaş civarında kemikte kırık gelişim riski beyaz kadınlarda %39 ve beyaz erkeklerde %13'tür (33). Amerika'da 60 yaş civarındaki kadınların yarısı osteopenik veya osteoporozdur (34). Yetmiş beş yaş civarındaki kadınların femoral boyun bölgesindeki ortalama T skoru ise -2,5 olarak bulunmuştur (35). Postmenopozal kadınların %20'sinden fazlasında tekrarlayan vertebra kırıkları görülmektedir (36).

İki bin beş yılında osteoporozla ilişkili 2 milyon fraktür vakası görülmüştür ve bu vakaların %71'ini kadınlar oluşturmaktadır (37). Tedavi için yapılan harcama yaklaşık 17 milyar dolar civarındadır (37).

Yapılan istatistiklere göre kadın hastalarda 2004-2006 yılları arasında inme (373.000), kalp krizi (345.000) ve invaziv meme kanseri (213.000) toplamından fazla osteoporoz kaynaklı kırık vakası (1.4 milyon) görülmüştür (37-39). Araştırmacılar 2005 yılından 2025 yılına kadar osteoporoz kaynaklı kırıkların sayısının 2 milyondan 3 milyona çıkacağını ve bununla ilişkili ödenecek tutarların 17 milyar dolardan 25 milyar dolara çıkacağını öngörmektedir (37).



Osteoporoz, Türkiye’de de yaşlı popülasyon sayısının artmasıyla beraber önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir (40). Yapılan bir çalışmaya göre kalça kırığı görülme oranı diğer ülkelerde olduğu gibi, Türkiye’de de yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır (40). Türk popülasyonunda hastaların 50 yaş sonrası yaşamları süresince kalça kırığı görülme olasılığının erkeklerde %3,5 ve kadınlarda %14,6 olacağı öngörülmektedir (40). İki bin dokuz yılında Türkiye’de %73’ü kadınlarda olmak üzere ortalama 24.000 kalça kırığı tespit edilmiştir ve bu sayının 2035 yılında yaklaşık 64.000’i bulacağı öngörülmektedir (40).

### **2.1.2. Osteoporoz Sınıflaması**

Osteoporozun, primer ve sekonder olmak üzere iki sınıfı tanımlanmıştır. Primer osteoporoz en sık görülen osteoporoz türüdür ve postmenopozal osteoporoz (tip 1) ve senil osteoporozu (tip 2) kapsar. Primer osteoporozda kesin bir etyolojik neden tespit edilemezken sekonder osteoporozda ise kesin tanımlanabilir bir etyolojik neden bulunmaktadır. Tip 1 osteoporoz, östrojen ve androjen kaybına bağlı olarak artmış kemik döngüsü, kemik yapımını geçen kemik rezorpsiyonu ve kortikal kemiğe göre fazlaca trabeküler kemik kaybıyla ilişkilidir. Tip 2 osteoporoz, her iki cinsiyette de görülen, yaşla ilişkili kök hücre öncüllerinin kaybıyla beraber kademeli bir kemik kaybıdır ve bu tipte kemik kaybı daha çok kortikal kemikte olmaktadır (41). Her iki tip osteoporozda da serum 1,25-dihidroksivitamin D üretim miktarında azalma ve kalsiyum malabsorpsiyonu görülmektedir (42). Tip 1 osteoporozda serum paratiroid hormon seviyesindeki düşüş serum 1,25-dihidroksivitamin seviyesinde gerçek bir düşüşe ve kalsiyum malabsorpsiyonuna neden olurken, tip 2 osteoporozda böbrekte 1 alfa-hidroksilaz aktivitesinin azalması, serum 1,25 dihidroksivitamin D miktarında azalmaya neden olarak kalsiyum malabsorpsiyonuna ve sekonder hiperparatiroidizme neden olur, her iki durum da sonuçta kemik kaybına sebebiyet verir (42). Sekonder osteoporozu neden olan etkenler Tablo 1’de gösterilmiştir (3, 43).

Tablo 1. Sekonder osteoporoz nedenleri

Yaşam Tarzı Değişikliği	Genetik Hastalıklar	Endokrinolojik Hastalıklar	Diğer
Vitamin D yetmezliği	Kistik fibrozis	Santral obezite	AIDS/HIV
Yüksek tuz alımı	Glikojen depo hastalıkları	Cushing sendromu	Amiloidozis
Sigara kullanımı	Menkes sendromu	Diabetes mellitus (tip 1 ve 2)	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Alkol kullanımı	Osteogenezis imperfekta	Hiperparatiroidizm	Konjestif kalp yetmezliği
Hareketsizlik	Riley-Day sendromu	Tirotoksikozis	Kronik metabolik asidoz
Aşırı zayıflık	Ehlers Danlos	Androjen duyarsızlığı	Depresyon
Sık düşme	Hemokromatozis	Atletik amenore	Son evre böbrek hastalığı
Düşük kalsiyum alımı	Marfan sendromu	Erken menopoz	Hiperkalsümi
Yetersiz fiziksel aktivite	Ailede kalça kırığı hikayesi	Hiperprolaktinemi	Post-transplant kemik hastalığı
Fazla vitamin A alımı	Gaucher's sendromu	Panhipopitüitarizm	İdiopatik skolyoz
	Homosistinüri	Anoreksi nervoza	Sarkoidozis
	Hipofosfatazy	Turner sendromu	Kilo kaybı
	Porfiri	Klinefelter sendromu	
Gastrointestinal Hastalıklar	Hematolojik Hastalıklar	Nörolojik ve Muskuloskeletal Faktörler	Romatolojik ve Otoimmün Hastalıklar
Çölyak hastalığı	Hemofili	Epilepsi	Ankilozan spondilit
Gastrik bypass	Lösemi ve lenfomalar	Multipl skleroz	Sistemik lupus
Gastrointestinal cerrahi	Orak hücreli anemi	Muskuler distrofi	Romatoid artrit
Malabsorbsiyon	Multipl miyeloma	Parkinson hastalığı	Diğer romatoid ve otoimmün hastalıklar
İnflamatuar bağırsak hastalığı	Monoklonal gamopati	Spinal kord yaralanması	
Pankreas hastalıkları	Sistemik mastositosis	İnme	
Primer biliyer siroz	Talasemi	Proksimal miyopati	
ilaçlar			

### 2.1.3. Osteoporoz Risk Faktörleri

Osteoporoz için önemli risk faktörleri ileri yaş, beyaz veya Asya ırkı, düşük vücut kitle indeksi, hastalığın ailevi geçmişi, düşük kalsiyum alımı, prematür overyan yetmezlik, sigara ve alkol kullanımı ve yetersiz fiziksel aktivite düzeyi olarak sıralanabilir (44).

Kemik kırıkları birçok risk faktörünün bir araya gelmesiyle oluşur ve bir hastanın kırık riskinin değerlendirilmesinde bu risk faktörlerinin tamamı göz önünde bulundurulmalıdır. Düşük kemik mineral yoğunluğunun ileride oluşabilecek kırık riskinin arttıran önemli bir faktör olduğu, yapılmış prospektif çalışmalarla ortaya konmuştur (15). Burada bahsedilen risk faktörleri Tablo 2’de gösterilmiştir (44).

Dünya sağlık örgütü (WHO), klinisyenlerin risk değerlendirmesine ve tedavilerine yardımcı olmak için klinik risk faktörleri, kemik mineral yoğunluğu ve kırıkların değerlendirildiği uluslararası kohort çalışmalardan toplanan verilerle ülkelere spesifik bir Kırık Risk Değerlendirme Aracı (FRAX) geliştirmiştir. Bu araç kemik mineral yoğunluğu ve klinik risk faktörlerini bir arada değerlendirerek 10 yıllık kalça kırığı veya majör osteoporotik kırıkların oluşma olasılığını hesaplayıp, yüksek kırık riskine sahip hastaların tespitini sağlamaktadır (45). Kırık Risk Değerlendirme Aracı’na (FRAX) göre vücut kitle indeksi  $25 \text{ kg/m}^2$  olarak kabul edilmiş 65 yaşındaki erkek ve kadınların klinik risk faktörleri Tablo 3’te gösterilmiştir (45).

### 2.1.4. Osteoporoz Tanı ve Tedavisi

Kemik mineral yoğunluğu, standart sapma değeri tanımlayan T skoru veya Z skoru ile değerlendirilir (46). T skoru bireyin kemik mineral yoğunluğunun, sağlıklı bireylerden beklenen ortalama değerden farkının standart sapma miktarını tanımlar (16). Osteoporozun girişimsel tanımı T skoruna bağlıdır (47).



Yetişkin kadın hastada femur boyun bölgesinde değerlendirilen kemik mineral yoğunluğu için T skorunun -2.5 veya altı olması osteoporoz için tanı koydurucudur (48). Z skoru ise bireyin kemik mineral yoğunluğunun, yaşı ve cinsiyetine göre beklenen ortalama değerden sapmasını tanımlar, bu değer çoğunlukla çocuk ve ergenlerde kullanılır (46).

Santral ve periferik iskeletsel ölçümleri yapan cihazlar gelecekteki kırık riskini belirlemede bölgeye özel ve genel sonuçlar verse de kalça bölgesinde dual enerji x-ray absorpsiyometri kullanımı gelecekteki kalça kırığı riskini değerlendirmek için en ideal yöntemdir (49). Postmenopozal kadın ve elli yaş üzeri erkeklerde kemik mineral yoğunluğu tespiti amaçlı T skoru kriteri tayini lomber omurga ve femur boynuna uygulanan santral bölge dual enerji x-ray absorpsiyometri cihazı ile yapılır (47). Kalça ve lomber omurgada ölçüm yapılamıyor, kullanılamaz veya bölge yorumlanamayacaksa dual enerji x-ray absorpsiyometri cihazıyla kemik mineral yoğunluğu tespiti radiusun üçte birlik kısmından yapılabilir (50). Birleşik Devletler Önleyici Hizmetler Çalışma Grubu 65 yaş üzeri tüm kadınların ve kırık riski 65 yaşındaki beyaz kadınlara eşit veya fazla olup ek risk faktörü taşımayan genç kadınların tümünün bu kemik mineral yoğunluğu testini yaptırmasını önermektedir (51). Çocuklarda, ergenlerde, sağlıklı genç erkeklerde ve kırık hikayesi veya spesifik risk faktörü taşımayan premenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu ölçümünün yapılması önerilmemektedir (51).

Kemik mineral yoğunluğu testi sonucu olmasa bile, omurga kırığı oluşumu osteoporoz tanısı koydurur ve müteakip kırık oluşum riskini engellemek amacıyla farmakolojik tedavi başlanması için bir endikasyon oluşturur (47, 52). Çoğu omurga kırığı ilk oluştuğunda asemptomatiktir, çoğunlukla tanısı konmadan kalır ve ileriye dönük omurga görüntüleme bu kırıkların tanısı için tek yoldur (53). Daha önceden fark edilmemiş bir omurga kırığının tespiti tanı sınıflamasını, kırık riski hesaplamasını ve tedavi kararını değiştirebilir (53). Tek bir omurga kırığının bulunması gelecekteki kırık oluşum riskini 5 kat, kalça ve diğer kırıkların oluşum riskini 2 veya 3 kat arttırmaktadır (54). Omurga görüntüleme lateral torasik veya lomber x-ray ile veya modern dual enerji x-ray absorpsiyometri cihazında bulunan lateral vertebral kırık değerlendirme özelliği ile de yapılabilir, bu işlem hastada kemik mineral yoğunluğu belirleme esnasında eş zamanlı uygulanabilir (55).

Kemikte oluşan yorgunluk kırıkları, mikro kırıkların tamiri ve mineral homeostazını sağlamak amaçlı kemikte remodelling hayat boyu devam eder. Serum c telopeptid, n telopeptid, serum alkalen fosfataz, osteokalsin, tip 1 prokollajen aminoterminal propeptid gibi kemik remodellinginin biyokimyasal belirteçleri hastalardan sabah saatlerinde alınan kanda araştırılabilir. Kemik remodellinginin bu belirteçleri tedavi almamış hastaların kırık riskinin, kemik kaybı hızının; tedavi almış hastalarda kırık riskindeki değişimin, kemik mineral yoğunluğundaki artışın tahmini değerlendirilmesinde, hastanın tedaviye uyumu ile devamının ve ilaca ara verilme ile tekrar başlama süresinin tayininde kullanılabilir (56).

Hayatın her döneminde yeterli kalsiyum, vitamin D ve protein alımı kemik sağlığına pozitif etki yaratarak osteoporoz ve ileri dönemdeki kırık oluşum riskini azaltır (57). Kalsiyum alımının süt ürünleri gibi kalsiyumdan zengin gıdalardan diyet kaynaklı olması tercih edilmektedir ve osteoporoz açısından yüksek riskli hastalarda tablet halinde kalsiyum desteği önerilmektedir (58). Elli yaş üzeri kadın ve erkeklerde günlük önerilen kalsiyum ve vitamin D tüketim miktarı sırasıyla en az 1000 mg ve 800 IU olarak belirlenmiştir (59). Kalsiyum ve vitamin D desteklerinin ayrıca sekonder hiperparatiroidizm ve proksimal femur kırığı oluşum riskini azalttığı bilinmektedir ve osteoporozlu hastaların genel tedavisi için 1000 mg/gün kalsiyum, 800 IU vitamin D ve 1 g/kg vücut ağırlığı protein alımı önerilmektedir (60). Vitamin D desteğinin 700 IU üzeri dozda kullanımı ayrıca tek başına kırık oluşum ve düşme riskini azaltabilmektedir (61).

Hastaların vücut esnekliğini, gücünü, postürünü ve dengesini geliştirerek düşme ve kırık oluşum riskini azaltmak için ağırlık taşıma egzersizleri ve kas güçlendirici egzersizler yapılması önerilmektedir (62).

Kalça koruyucuların düşme riskini azalttığına karşı herhangi bir kanıt olmamasına rağmen, uzun dönem yaşlı bakımı ile ilgili çalışmalarda kalça kırığı riskini azaltmada az da olsa anlamlı bir değişim görülmüştür. Ancak yan etkileri olmamasına rağmen hastaların uzun dönemli kullanıma uyumunun düşük olduğu belirtilmiştir (63).

Tütün kullanımının genel sağlığa da olduğu gibi kemik sağlığı için de zararlı etkileri vardır ve osteoporozlu hastalarda sigara kullanımının bırakılması önerilmektedir (64).

Uygun miktarda alkol alımının kemik sağlığı ile ilgili negatif bir etkisi bilinmemekle birlikte kemik yoğunluğunu artırıp postmenopozal kadınlarda kırık riskini düşürdüğü düşünülmektedir. Ancak, kadınlar için günde iki ve erkekler için günde üç kadehten fazla alkol alımının kemik sağlığına zararlı etkileri olabileceği, düşme riskini arttıracacağı ve hastanın alkol bağımlılığı gelişme olasılığı açısından değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir, bu nedenle osteoporozlu hastalarda alkol kullanımının kontrolü önerilmektedir (65).

Elli yaş ve üzeri aşağıdaki belirtileri taşıyan kadın ve erkekler farmakolojik tedavi açısından değerlendirilmelidir (3);

Kalça veya vertebra kırığı

Femur boynunda, kalça veya lomber omurgada T skorunun -2,5 veya daha altında olması

WHO algoritmasına göre düşük kemik kütlesi (femur boynunda veya lomber omurgada T skoru -1.0 ile -2.5 arasında) ve 10 yıllık kalça kırığı oluşma olasılığı >3% veya osteoporoz ilişkili majör kırık oluşma olasılığı >20% olan hastalar.

Günümüzde postmenopozal osteoporozun korunma ve tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylı olarak bifosfonatlar, kalsitonin, östrojen, östrojen agonist/antagonistleri, doku selektif östrojen kompleksi, paratiroid hormon, RANKL inhibitörü denozumab gibi ilaçlar kullanılmaktadır (3).

## 2.2. Vitamin E ve Osteoporoz

Vitamin E ilk olarak 1922 yılında, bitki yağında bulunan ve sıçanlarda kısırlığı tedavi eden bir besin maddesi olarak tanımlanmıştır (9). Doğada fındık, çekirdek, yeşil yapraklı sebzeler ve sebze yağlarının içeriğinde bulunan Vitamin E, yağda çözünebilen sekiz bileşik halindedir; bunlar  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - tokoferol ve  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - tokotrienoldür ve bu alt gruplardan en sık alfa-tokoferol üzerine çalışma yapılmıştır (66, 67). Alfa-tokoferolün en bilinen özelliği hücre membranının yapısını korumakla görevli yağda çözünen bir antioksidan olmasıdır, bunu peroksil radikalleri ile tepkimeye girip çoklu doymamış yağ asitlerini koruyarak yapmaktadır (10).

Yapılan çalışmalarda alfa-tokoferolün antioksidan etkisine ek olarak düz kaslarda hücre proliferasyonunu, endotelial disfonksiyonu, platelet agregasyonunu, monositlerin endotelial hücrelere adezyonunu ve makrofaj ilişkili lipid peroksidasyonunu önlediği görülmüştür (66).

Alfa-tokoferol takviyesinin omurganın aktif remodelling görülen sekonder kansellöz kemik bölgesinde osteogenezis ilişkili kemik kütlelerinde artışa neden olduğu ve ayrıca yüksek dozlarda kemiğe herhangi bir yan etkisi olmadığı görülmüştür. Bu nedenle alfa-tokoferol takviyesinin kemik sağlığı için yararlı etkileri olabileceği düşünülmektedir (68).

Postmenopozal dönemde osteoklastogenezde artışa neden olan birçok faktör vardır, özellikle oksidatif stres ve enflamasyonun bu durumda büyük bir rol aldığı bilinmektedir (69). Bunun yanında vitamin E'nin monosit benzeri kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin yapımını inhibe ederek osteoklastogenezini azaltmakta rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca vitamin E'nin yüksek dozlarda kullanımının kardiyovasküler sisteme yararlı etkileri olduğu kadar rezorpsiyonu baskılayarak kemik sağlığına da yararlı etkileri olabileceği belirtilmiştir (67).

Postmenopozal dönemde vitamin E takviyesi var olan kemik kaybını geriye çevirmekte etkisiz olsa da, yeni oluşacak kemik kaybını önlemekte ve kemiğin biyomekanik özelliklerini geliştirmektedir (11).

Zakaria ve ark.'nın (70) yaptığı bir çalışmaya göre palm yağı kaynaklı vitamin E ve alfa-tokoferol takviyesi alkol tüketimine bağlı kemik mineral kaybını geriye çevirmekte ve palm yağı kaynaklı vitamin E buna ek olarak kemik direncini arttırmaktadır. Chin ve ark.'nın (71) yaptığı bir çalışmaya göre annato kaynaklı tokotrienol takviyesi kemikten kana kalsiyum geçişini önleyerek iskeletteki kalsiyum miktarını arttırmaktadır.

Alfa-tokoferol takviyesinin osteoporozlu kemikte kırık iyileşme sürecinde antioksidan enzimlerin çalışmasını kolaylaştırıp erken dönemde fazla miktarda serbest radikal oluşumunu engellediği ve erken dönem kırık iyileşmesine olumlu etkisi olduğu çalışmalarda belirtilmiştir (12, 13). Bunun yanında Türk ve ark.'nın (72) yaptığı bir çalışmaya göre alfa-tokoferolün kırık iyileşmesinin hem erken hem de geç dönemlerinde iyileşmeye olumlu etkisi olduğu görülmüştür.

Osteoporozlu kemikte kırık bölgesine lovastatin ve tokotrienolün direkt uygulandığı bir çalışmada ise, bunun kırık iyileşmesi için gerekli olan faktörlerde artışa sebep olduğu, böylece iyileşmeye olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. (73).



### 2.3 Kırık İyileşmesi

Travmadan hemen sonra bölgede periferik, intramedüller ve kemik iliğinden gelen kandan oluşan bir hematoma oluşur. Bu durum enflamatuvar cevabı tetikler ve kırığın arasında, etrafında ve medulla içerisinde oluşmuş olan bu hematoma koagüle olarak sonradan oluşacak olan kallus için bir model oluşturur (74). Akut enflamatuvar cevap ilk 24 saatte en üst seviyeye çıkar ve 7 gün sonunda tamamlanır (75). İlk proenflamatuvar cevap tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-11 ve IL-18 sekresyonuyla karakterizedir (74). Bu faktörler enflamatuvar hücreleri uyarak anjiyogenezi artırır (76). TNF- $\alpha$  konsantrasyonu travmadan sonraki 24 saatte en yüksek değerine ulaşır ve 72 saatte taban değerine düşer (74). Bu süre içerisinde TNF- $\alpha$  makrofajlardan ve diğer enflamatuvar hücrelerden salınarak sekonder enflamatuvar sinyallerin oluşumunu sağlar ve gerekli hücrelerin üretimi için kemotaktik bir ajan olarak görev alır (77). Ayrıca yapılan çalışmalar TNF- $\alpha$ 'nın mezenşimal kaynaklı kök hücreleri osteojenik differansiyasyona yönlendirdiğini göstermiştir (78). İnterlökinler arasında kırık iyileşmesi için en önemli interlökinlerin IL-1 ve IL-6 olduğu düşünülmektedir. IL-1 makrofajlar tarafından enflamasyonun akut fazında üretilir ve osteoblastlarda bulunan IL-6'nın üretimini tetikleyerek birincil kırıkta kallus oluşumunu başlatır ve aynı zamanda IL-1RI veya IL-1RII reseptörlerini aktive ederek hasarlı bölgede anjiyogenezi oluşumunu uyarır (76). IL-6 yalnızca akut fazda üretilir ve anjiyogenezi uyarımı, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimi, osteoblast ve osteoklastların diferansiyasyonu gibi görevleri vardır (79).

Kemik rejenerasyonunun gerçekleşmesi için mezenşimal kök hücrelerin bölgede bulunması, osteojenik hücrelere proliferasyon ve diferansiyasyon olması gerekmektedir. Yapılan çalışmalar optimal iyileşme cevabının sağlanması için mezenşimal kök hücrelerin kırık bölgesine çevre yumuşak doku ve kemik iliğinin yanı sıra, sistemik dolaşımdan da katılmasının iyileşmeye önemli bir katkısı olduğunu göstermiştir (80, 81). Kök hücrelerin bölgede iyileşmeye katılmasında ve kemik iyileşmesinde kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2) ve BMP-7'nin rolü olduğu bilinmektedir (82).

Kırık bölgesinde primer hematoma oluşumundan sonra fibrinden zengin bir granülasyon dokusu oluşur (83). Oluşan bu doku içerisinde kırık sınırları arasında ve periosteal yüzeylerin eksternal bölgesinde endokondral kemik oluşumu başlar. Bu alanlar mekanik olarak daha az stabildir ve kırık dokuya stabilite kazandırmak için bu alanlarda yumuşak bir kallus oluşturur (84). Hayvan modellerinde travma sonrası yumuşak kallus oluşumunun en yüksek seviyeye ulaştığı dönem 7.-9. günlerdir (85). Daha sonra kırığın distal ve proksimal uçlarında subperiosteal olarak intramembranöz kemikleşmenin başlamasıyla sert kallus oluşumu başlar, bu merkezi sert kallusun son halini almasıyla kırık yük taşıyabilen semi-rigid bir yapıya sahip olur (86).

Kırık iyileşmesinde, başarılı bir iyileşme görülebilmesi için kanlanma ve revaskülarizasyonun iyi olması gereklidir (87). Endokondral kırık iyileşmesinde kan damarlarının tamir bölgesine infiltrasyonu için yalnız anjiyogenezis değil, aynı zamanda kondrosit apoptozisi, kırık hücrelerinin ve ekstraselüler matriksin yıkımı gerçekleşmektedir (88). Bu yapısal düzen sağlandıktan sonra vaskülarizasyon prosesi anjiyopoetin ilişkili yolak ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ilişkili yolak olarak iki moleküler yolak tarafından düzenlenir (89). Anjiopietinler vasküler morfogenetik proteinler olarak tanımlanırlar ve iyileşme kaskadının erken döneminde salınarak periosteumun halihazırda bulunan damarlarından kallus içerisine ilk damarsal büyümenin oluşmasını sağlarlar (90). Osteoblastlar ve hipertrofik kondrositler yüksek düzeyde VEGF salgılayarak kan damarlarının avasküler kırık matriksinin içerisine doğru invazyonunu uyarırlar ve bunun sonucunda VEGF avasküler kırık matriksin vasküler osseöz dokuya dönüşmesini sağlar (87).

Kırık bölgesinde kemik rejenerasyonunun oluşması için primer yumuşak kırık kallusunun rezorbe olup yerine sert kemik kallusu geçmesi gerekmektedir. Kırık iyileşmesinin bu aşaması embriyolojik kemik gelişimini, hücre proliferasyonu ve differansiyasyonu, hücre hacim ve matriks miktarının artmasını taklit eder (91). Kırık kallusunda kondrositler çoğaldıkça hücreler hipertrofik olmaya ve ekstraselüler matriks kalsifiye olmaya başlar, bununla beraber makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF), nükleer faktör kappa B ligandı reseptör aktivatörü (RANKL), osteoprotegerin (OPG) ve TNF- $\alpha$  bu mineralize kırık dokunun rezorpsiyonunu başlatır (74). Bu süreçte M-CSF, RANKL ve OPG'nin kemik hücrelerini ve osteoklastları örgü kemik yapımı için uyarırken, TNF- $\alpha$  osteojenik potansiyelli mezenşimal kök hücreleri ve kondrosit apoptozisini uyarır (74).

Hayvan modellerinde travma sonrası sert kallus oluşumunun en yüksek seviyeye ulaştığı dönem 14. gündür (92). Sert kallus oluşumu ilerledikçe ve kalsifiye kırıkta organik kemikle yer değiştirdikçe, oluşan kallus daha yoğun ve mekanik olarak daha sert bir hale gelir (86).

Sert kallus her ne kadar biyomekanik stabilite sağlayacak kadar sert bir yapı olsa da kemiğin yerini tutmamaktadır, bu nedenle sert kallusu medullar kavitesi olan lamellar kemiğe dönüştürmek için kırık iyileşmesinde ikinci bir yıkım fazı başlar (74). Bu faz biyokimyasal olarak bu fazda yüksek oranda üretilen IL-1 ve TNF- $\alpha$  tarafından yönetilir (88). Bu yeniden şekillendirme (remodelling) fazı osteoklastlar tarafından sert kallusun rezorpsiyonu ile osteoblastlar tarafından lamellar kemik apozisyonu arasındaki dengeyle beraber ilerlemektedir, hayvan ve insan modellerinde en erken 3-4 haftada başlayıp tam olarak rejenere olmuş bir kemik dokusunun oluşumu yıllar almaktadır (93). Kemik remodellinginin başarılı olabilmesi için yeterli kanlanma ve mekanik stabilitede kademeli bir artışın olması gereklidir (94). Yapılan çalışmalarda ikisinin de olmadığı durumda atrofik fibröz iyileşme (non-union), iyi kanlanma ancak zayıf stabilite olduğu durumda kırıkta organik kallus oluşumuna bağlı hipertrofik iyileşme (non-union) veya psödoartrozis oluşumu görülmüştür (95).

Kırık iyileşmesinin primer ve sekonder olmak üzere iki tipi vardır (86).

Direkt (primer) iyileşme genelde kırık iyileşmesinin normal prosesinde görülmez ve kontakt iyileşme ve boşluklu iyileşme olarak iki çeşidi vardır. İki tipi de ancak kırık fragmanların anatomik redüksiyonu ve rijid fiksasyonu ile sağlanır. Kırık fragmanlar arası boşluk 0.01 mm'den ve fragmanlar arası gerilim %2'den az ise bu iyileşme kontakt iyileşme olarak adlandırılır (96). Bu şartlar altında oluşan kontakt iyileşmede kırık alanına en yakın osteonlarda kesişen koniler oluşur (97). Bu konilerin uç kısımlarındaki osteoklastlar kırık hattının diğer tarafına geçerek günde 50-100  $\mu$ m boyunda kaviteler oluştururlar ve bu kaviteler sonrasında koninin arka kısmında bulunan osteoblastlar tarafından kemik ile doldurularak Havers kanallarının kemiksel birleşimi ve restorasyonu sağlanmış olur (98). Bu yeniden yapılanmış Havers kanalları osteoblastik kök hücreleri taşıyan kan damarlarının bölgeye penetrasyonuna izin verir (85). Boşluklu iyileşme ise kemik birleşmesi ve Havers remodellinginin aynı anda oluşmaması nedeniyle kontakt iyileşmeden farklılık gösterir. Stabil bir kırık hattı ve boşluğun 800  $\mu$ m'den 1 mm'ye kadar olduğu bir anatomik redüksiyon gerektirir (98). Bu tip iyileşmede kırık hattı ilk olarak uzun aksa dik olarak yönlendirilmiş lamellar kemikle dolar ve bu nedenle sekonder bir osteon rekonstrüksiyonu gereklidir (99).

Oluşan bu primer kemik yapısı daha sonra kademeli bir şekilde uzunlamasına revaskularize osteonlara dönüşür ve bu yapı osteoblastlara dönüşüp boşluğun her iki tarafına lamellar kemik üretecek progenitör hücreleri bölgeye taşır (96). Bu safha ortalama 3-8 hafta sürmektedir ve ardından kontakt iyileşmede görülen konilerin yer aldığı ikinci bir remodelling safhası gerçekleşir (96).

Kırık iyileşmesinin en sık görülen tipi indirekt (sekonder) tip kırık iyileşmesidir (86). İndirekt tip kırık iyileşmesinde, rijiditeye ihtiyaç duyulmaz ayrıca kırık bölgesindeki mikro hareketler ve yük taşıma iyileşmeyi hızlandırmaktadır, ancak kırık bölgesinde çok fazla hareket ve yük varlığı, geçikmiş iyileşmeye ve hatta iyileşmemeye yol açabilmektedir (95). İndirekt kemik iyileşmesi genellikle non-operatif tedavide ve intramedüller vidalama, eksternal fiksasyon veya internal fiksasyon gibi bir miktar hareketin oluşabileceği operatif tedavi seçeneklerinde görülür (100).

#### **2.4. Mandibula Kırıkları**

Mandibula, maksillofasiyal travmalar sonucu kırığın en sık görüldüğü yüz kemiğidir ve maksillofasiyal travma sonucu mandibula kırığı görülme oranı orta yüz kırıklarının görülme oranının iki katı kadardır (5). Mandibula kırıkları sıklıkla erkeklerde ve yaşamın üçüncü dekadında görülür (101). Afrooz ve ark.'nın (6) yaptığı bir çalışmaya göre mandibula kırıkları erkeklerde kadınların dört katı kadar ve çoğunlukla 18 ve 54 yaşları arasındaki bireylerde görülmektedir. Kırık oluşum etkenleri cinsiyete göre farklılık göstermekte ve erkeklerde mandibular kırıklar en sık saldırı (%49,1), motorlu araç kazası (%25,4), ve düşme (%12,8) sonucu görülmekteyken, kadınlarda mandibular kırıklar en sık motorlu araç kazası (%53,7), düşme (%23,7) ve saldırı (%14,5) sonucu görülmektedir. Düşme sonucu oluşan mandibular kırık vakalarının büyük bir çoğunluğunu 65 yaş üzeri hastalar oluşturmaktadır. Kırıkların en sık simfizis (%19,2) daha sonra sırasıyla korpus (%18,1), angulus (%16,2), kondil (%14,8), subkondiler bölge (%12,6), ramus (%11,3), alveol (%4,5) ve koronoid (%3,3) bölgede olduğu belirtilmiştir.

Saldırı sonucu oluşmuş mandibular kırıklar genelde angulus bölgesinde görülürken, motorlu araç kazası sonucu oluşmuş mandibular kırıklar genelde kondil, korpus ve parasimfizis bölgesinde meydana gelmektedir (6). Yaşlı hastalarda, mandibular kırıklar genellikle korpus bölgesinde görülür ve sıklıkla düşme veya atrofik mandibulaya dental implant yerleştirilmesi sonrasında meydana gelir (102-104). Mandibular kırıkların büyük bir bölümü birden fazla bölgede çift taraflı olarak meydana gelir (105).

#### 2.4.1. Mandibula Kırıkları Sınıflaması

Mandibula kırıklarını tanımlamak için literatürde birçok sınıflama yapılmıştır. Bunlar kırığın bölgesine, tipine, dişlerle ilişkisine, deplasmanına ve kırık hattı ile kasların çekiş yönüne göre yapılan sınıflamalardır. Ancak mandibulanın total avulsiyonu hiçbir sınıflamaya dahil edilmemiştir. Mandibula kırıklarının tedavisi için en önemli gerekliliklerden biri kolay, anlaşılır ve uygun bir sınıflamanın yapılmasıdır (106).

Mandibula kırıklarını tanımlamak için yapılan sınıflandırmalar şöyledir;

Tablo 4. Dingman ve Natvig sınıflaması (107)

Kırık yönü	Kırık ciddiyeti	Kırık tipi	Dentisyon	Bölge
Horizontal yönde uygun	Basit	Yeşil ağaç	Dişli	Simfizis
Horizontal yönde uygun olmayan	Kapalı	Komünike	Bölümlü dişli	Parasimfizis
Vertikal yönde uygun	Kompond	Kompleks	Dişsiz	Korpus
Vertikal yönde uygun olmayan	Komünike	Depresyon		Angulus
		İmpakte		Ramus
		Patolojik		Kondiler
				Koronoid

Tablo 5. Kelly ve Harrigan sınıflaması (5): Basitleştirilmiş sınıflamadır

Bölge
Simfizis Korpus Angulus Ramus Kondiler Koronoid

Tablo 6. Lindahl ve Hollender sınıflaması (108): Kondil kırığı sınıflamasıdır

Bölge	Yer değiştirme
Kondil başı/intrakapsüler	Deplasmansız
Kondil boynu	Deviasyon
Subkondiler/ekstrakapsüler	Deplasman Deviasyon ve dislokasyon Lateral override Medial override

Tablo 7. Kazanjian ve Converse sınıflaması (109): Dentisyonla ilişkiyi inceler

Sınıf I	Sınıf II	Sınıf III
Kırığın her iki tarafında dentisyon	Kırığın tek tarafında dentisyon	Dişsiz hasta

Tablo 8. Kabakov ve Malishev sınıflaması (110)

Bölge	Karakter	Sayı
Dişli veya dişsiz mandibula kırığı	Dislokasyonlu	Tek
Ramus ve prosesleri kırığı	Dislokasyonsuz	Çift Çoklu Unilateral Bilateral

Tablo 9. Kruger ve Schilli sınıflaması (111)

Dış ortamla ilişki	Tip	Dentisyon	Bölge
Basit/kapalı	Tam olmayan	Yeterli dentisyon	Simfizis
Kompound/açık	Yeşil ağaç	Yetersiz dentisyon/dişsizlik	Kanin
	Tam	Süt ve karma dişlenme	Korpus
	Komünike		Angulus Ramus Koronoid Kondil

Tablo 10. Sinn, Hill ve Watson sınıflaması (112)

Bölge
Kondiler Subkondiler Koronoid Ramus Angulus Korpus Simfizis

Tablo 11. Pogrel ve Kaban sınıflaması (113)

Bölge
Kondiler Ramus Angulus Korpus Simfizis ve parasimfizis

Tablo 12. Gratz sınıflaması (114): TNM benzeri sınıflamadır

F	L	O	S	A
Fraktür	Lokalizasyon	Okluzyon	Yumuşak doku yaralanması	Diğer maksillofasial yaralanmalar

Tablo 13. WHO sınıflaması (115): Uluslararası standardize edilmiş kodlardır

S02.6	S02.60	S02.61	S02.62	S02.63
Mandibula kırığı	Tanımlanmamış mandibula kırığı	Kondiler	Subkondiler	Koronoid
S02.64	S02.65	S02.66	S02.67	S02.69
Ramus	Angulus	Simfizis	Alveoler	Diğer tanımlanmış mandibula kırığı

Tablo 14. Shetty et al. sınıflaması (116): FLOSID şeklinde kısaltmadır

F	L	O	S	I	D
Fraktür	Lokalizasyon	Okluzyon	Yumuşak doku yaralanması	Enfeksiyon	Deplasmanın radyolojik analizi

#### 2.4.2. Mandibula Kırıkları Tanı ve Tedavisi

Mandibula kırığı olan bir hastada klinik muayenede trismus, laserasyon, gingiva veya mukozada kanama, ekimoz veya hematoma, hareketli, kırık veya deplase dişler, dental arkta palpe edilebilen veya görülebilen basamak, çiğnemede kısıtlılık, dudak veya çenede parestezi, mandibular kondilde hareket kısıtlılığı gibi semptomlardan biri veya birkaçı birlikte görülebilir (117). Mandibula kırığı vakalarında klinik muayene ile birlikte alınan panoramik radyograflar %92 hassasiyet oranı ile tanı ve tedavi planını kolaylaştırır (118). Panoramik radyografda kırık hattının görülmediği ancak klinik olarak mandibula kırığından şüphelenilen vakalarda bilgisayarlı tomografi görüntüleme de yapılmalıdır. Yapılan bir çalışmada mandibula kırığı tanısı için bilgisayarlı tomografinin %100 hassasiyet oranı ile ve panoramik radyografların %86 hassasiyet oranı ile tanıya yardımcı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bilgisayarlı tomografinin özellikle mandibula posterior bölgede anlamlı miktarda daha fazla kırık tespit ettiği görülmüştür (119).

Mandibula kırıklarının çoğunluğu açık kırıklar olduğu için hasta konforu açısından mümkün olan en kısa zamanda tedavi edilmelidir (7). Geç dönem tedavilerde kırık bölgesinde enfeksiyon gelişimi ve malunion görülme riskinin arttığı, buna ek olarak bekleme süresi arttıkça kırığın anatomik redüksiyonunun zorlaştığı bilinmektedir (120). Ancak yapılan bazı çalışmalar erken ve geç dönem tedaviler arasında enfeksiyon gelişimi açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını göstermiştir (121, 122). Bununla beraber enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar açısından bir fikir ayrılığı bulunmaktadır. Barker ve ark. (121) erken ve geç dönem mandibula kırığı tedavilerini karşılaştırdığında malokluzyon, malunion, nonunion ve dehisens oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını, Biller ve ark. (122) ise geç dönem mandibula kırığı tedavisinde marjinal mandibular sinirde güçsüzlük, malokluzyon, ağrı ve enfeksiyöz olmayan yara dehisensi oluşumunda artış olduğunu belirtmişlerdir.

Maksillofasiyal kırık hastalarının tedavisinde hedeflenen kriterler şu şekilde sıralanabilir (117):

Kapalı kafa travması, göz-kulak gibi duyu organı hasarları, servikal omurga hasarı gibi eşlik eden yaralanmaların tanı ve tedavisi

Travma öncesi kemik anatomisinin ve okluzyonun restorasyonu

Yüz yumuşak dokularının yeterli desteği ve iyi bir estetik sonuç elde edilmesi

Eşlik eden yumuşak doku yaralanması veya cerrahi kesi nedenli yüzde skar oluşumundan kaçınılması

Büyümesi devam eden hastalarda büyüme bozukluğu oluşumundan kaçınılması.

Mandibular kırıkların tedavisi; kırığın yapısı, başka maksillofasiyal kırıkların varlığı, yaş, komorbidite ve hastanın tedaviye uyumu gibi birçok faktöre bağlıdır. Mandibula kırıklarında tedavi seçenekleri ise en az invazivden en invazive doğru şu şekilde sıralanabilir (117):

Diyet ve fonksiyonel kısıtlama ile takip

Kapalı redüksiyon (intermaksiller fiksasyon)

Açık redüksiyon ve takiben immobilizasyon

Açık redüksiyon ve rijid/nonrijid internal fiksasyon

Eksternal fiksator uygulanması.



Mandibula kırıkları tedavisi temelde intermaksiller fiksasyon (kapalı redüksiyon), semi-rijid fiksasyon (açık redüksiyon) ve rijid fiksasyon (açık redüksiyon) olarak üç grup altında toplanmaktadır (123). Tek başına intermaksiller fiksasyon genellikle kondil kırıklarının tedavisinde kullanılır. Yapılan bir çalışmada mandibulanın komünike kırıklarının tedavisinde açık redüksiyon ve internal fiksasyona göre tek başına intermaksiller fiksasyon kullanımının daha az komplikasyona neden olduğu belirtilmiştir (124). Ancak yapılan bir çalışmada angulus kırıklarının tedavisinde non-rijid (tel) fiksasyon ile intermaksiller fiksasyon kullanımının, yalnızca semirijid (Champy plakları) fiksasyon kullanımına oranla daha fazla komplikasyona neden olduğu gösterilmiştir (125).

İntermaksiller fiksasyonda en sık ark barlar ve intermaksiller fiksasyon vidaları kullanılmaktadır (126). İntermaksiller fiksasyonda hangi metodun kullanımının önerildiğine dair yeterli bilimsel veri bulunmamaktadır, bu nedenle intermaksiller fiksasyonda metod seçimi hastaya, kırığa ve cerrahın deneyimine bağlı olarak yapılmalıdır (124). Erich ark barları ile intermaksiller fiksasyon vidalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, tedavi süresince oral hijyenin intermaksiller fiksasyon vidaları ile daha iyi sağlandığı ancak bu vidaların 5 hafta sonunda gevşemeye meyilli oldukları belirtilmiş, bu nedenle ark barların bu süreden daha uzun fiksasyon planlanan hastalarda kullanımı önerilmiştir (126).

Mandibula kırıklarında internal fiksasyonda kullanılan sistemler yük taşıyıcı ve yük paylaşıcı sistemler olarak ikiye ayrılır (127). Yük taşıyıcı fiksasyon, mandibular fonksiyon sırasında gelen tüm yükleri taşıyıp kemiğe ve kırık bölgesine fonksiyonel yükü iletmeyen sistemlerdir (127). Yük taşıyıcı fiksasyon tipik olarak kırık bölgesinde fonksiyonel yükü kaldıracak yeterli kemiğin bulunmadığı durumlarda mandibulanın alt sınırına büyük bir rekonstrüksiyon plağı uygulanmasıyla yapılır. Yük taşıyıcı fiksasyon genelde defektli, komünike ve ileri derecede atrofik mandibuladaki kırıklarda uygulanır (128). Yük paylaşıcı fiksasyon ise mandibular fonksiyon sırasında gelen yüklerin kemik ile fiksasyon materyali arasında paylaşılmasıyla karakterizedir (127). Yük paylaşıcı fiksasyon rijid ve semi-rijid fiksasyon olarak ikiye ayrılır. Rijid ve semi-rijid fiksasyon arasındaki temel fark fragmanlar arası mobilitedir (129). Semi-rijid fiksasyon kırık bölgesinde bir miktar mikro-harekete izin verirken kemiğin kallus formasyonu ile iyileşmesine yetecek kadar stabilite sağlar. Buna örnek olarak angulus kırıklarında oblik sınıra tek mini plak uygulanması ve korpus veya simfizis kırıklarında tek mini plak ve ark bar uygulanması gösterilebilir (127).

Rijid fiksasyon kırık bölgesinde fragmanlar arası mikro-hareketi engeller ve kırık bölgesinde kallus oluşmadan primer kemik iyileşmesine izin verir. Bu tür fiksasyona örnek olarak iki mini plak uygulanması, çoklu lag vidalar ve yük taşıyıcı sistem olan rekonstrüksiyon plağı gösterilebilir (127).

Mandibula kırığı tedavisinde anatomik redüksiyon ve kırık bölgesinde kemik iyileşmesi olana kadar geçen sürede kırık fragmanlarının hareketinin engellenmesi amacıyla intermaksiller fiksasyon tek başına veya açık redüksiyon ve internal fiksasyon ile beraber kullanılabilir. Ancak geçtiğimiz 25 yıl içerisinde mandibula kırıkları tedavi prensibi İnternal Fiksasyon Çalışmaları Derneği (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen-AO Foundation)'nin önerilerini izleyecek şekilde erken cerrahi girişim, anatomik redüksiyon, rijid fiksasyon ve travma öncesi fonksiyonu tam olarak restore edebilmek için erken mobilizasyon olacak şekilde yenilenmiştir (7).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

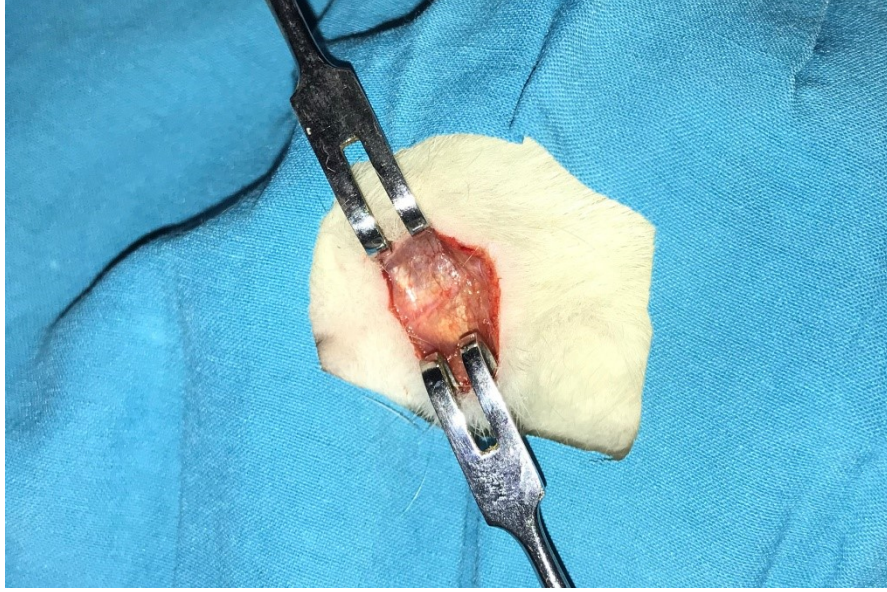
Çalışmamız, Bülent Ecevit Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurul Başkanlığı'nın 01.03.2018 tarihli ve "2018-04-08/02" protokol numaralı izni ile Bülent Ecevit Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmada 6-8 haftalık (200-250 gr) 32 adet dişi Wistar albino rat kullanılmıştır. Ratlar için cerrahi işlemler sonrasında  $22\pm 1$  °C sıcaklıkta 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamlarda enfeksiyon kontrollerine ve ideal yaşam koşullarına uygun ortamlar sağlanmıştır. Denekler çalışma boyunca özel kafeslerde rat yemi ve su ile ad libitum beslenmişlerdir. Overektomiden 6 hafta sonra mandibula kırığı oluşturulup özel mini plak ve vida ile sabitlenen ratlar her grupta 8 rat olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır. K14 (Ovx) grubuna 14 gün boyunca oral gavaj yoluyla zeytinyağı, E14 (Ovx+atf) grubuna 14 gün boyunca oral gavaj yoluyla zeytinyağı taşıyıcılığında 60mg/kg dozda alfa-tokoferol verilmiştir. K28 (Ovx) grubuna 28 gün boyunca oral gavaj yoluyla zeytinyağı, E28 (Ovx+atf) grubuna 28 gün boyunca oral gavaj yoluyla zeytinyağı taşıyıcılığında 60mg/kg dozda alfa-tokoferol verilmiştir. Yapılan çalışmalar overektomili rat modelinde kullanılan 60 mg/kg'lik dozun kemik kaybını tersine çevirdiğini göstermektedir (130). Deneklerden K14 ve E14 grupları mandibulaya uygulanan operasyondan 14 gün sonra, K28 ve E28 grupları ise 28 gün sonra sakrifiye edilmiş, elde edilen mandibular örnekler stereolojik olarak Cavalieri yöntemiyle incelenmiştir.

### 3.1. Overektomi

Deneklere 35 mg/kg ketamin HCl (10% Ketamol; Richter Pharma, Wels, Avusturya) ve 3 mg/kg xylazine HCl (Rompuns; Bayer, Leverkusen, Almanya) intraperitoneal enjeksiyonu ile genel anestezi uygulanmıştır. Aseptik hazırlıktan sonra standart postüre getirilip sabitlenen deneklerin arcus costa ve inguinal bölge ile sınırlı alandaki tüyleri traşlanıp, bölge polivinilpirolidon iyot (Batticon; Adeka, Samsun, Türkiye) ile temizlendikten sonra 2 cm'lik bir insizyon yapılmıştır. Abdominal kaviteyi çevreleyen kaslar (m.obliques externus abdominis, m.obliques internus abdominis) ve abdominal kaviteyi çevreleyen membran (periton) açıldıktan sonra, omentum ekarte edilerek ovaryuma ulaşılmıştır. Ovaryum proksimalde mesoovaryumdan, distalde ise cornu uterustan 4/0 poli(glikolid-ko-laktid) emilebilen suture (Pegelak; Doğsan, Trabzon, Türkiye) ile bağlanmıştır. Overler her iki tarafta da aynı işlemler uygulanarak alınmıştır. Kanama kontrolü yapılarak m.obliques externus abdominis ile m.obliques internus abdominis ve cilt altı dokular 4/0 poli(glikolid-ko-laktid) emilebilen suture (Pegelak; Doğsan, Trabzon, Türkiye) ile suture edilmiştir. Cilt ise 3/0 ipek suture (İpek; Doğsan, Trabzon, Türkiye) ile kapatılmıştır. Denekler kontrol edilip yara bakımları yapıp kafeslerine yerleştirilmiş, overektomi sonrası 6 hafta deneklere rutin bakım dışında herhangi bir uygulama yapılmamıştır.

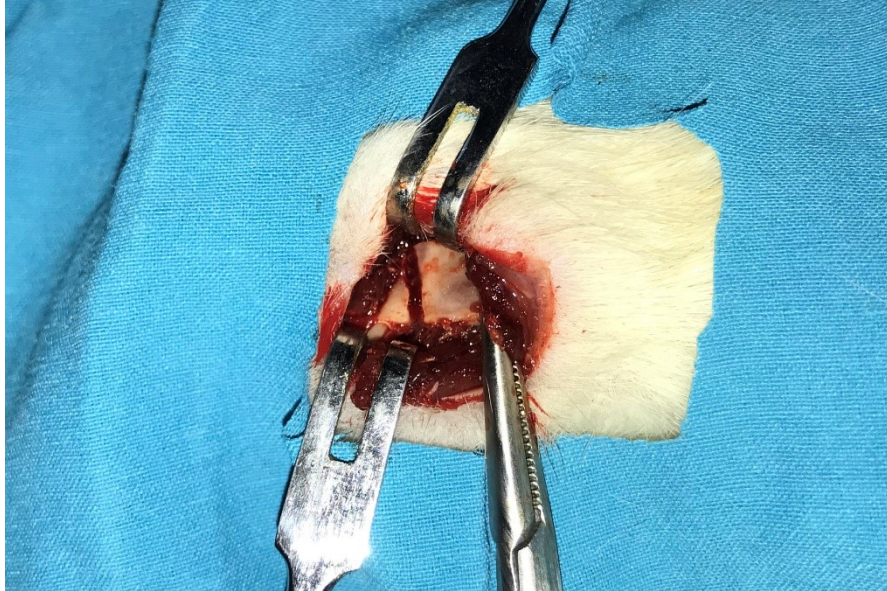
### 3.2. Cerrahi

Overektomiden 6 hafta sonra tüm deneklere 35 mg/kg ketamin HCl (10% Ketamol; Richter Pharma, Wels, Avusturya) ve 3 mg/kg xylazine HCl (Rompuns; Bayer, Leverkusen, Almanya) intraperitoneal enjeksiyonu ile genel anestezi uygulanmıştır. Deneklerin mandibula sağ bölgesi traşlanıp aseptik hazırlıktan sonra hemostazı sağlamak amacıyla bölgeye artikain (Ultracain-DS, Hoechst Marion Roussel, İstanbul, Turkey) enjekte edilmiştir. Deneklerin mandibularına 2 cm uzunluğunda insizyon atılıp m. masseter ortaya çıkarılmıştır (Şekil 1). Mental siniri korumak amacıyla künt diseksiyon ile m. masseter kaldırılıp mandibulaya ulaşılmıştır.



Şekil 1. M. masseterin ortaya çıkartılması

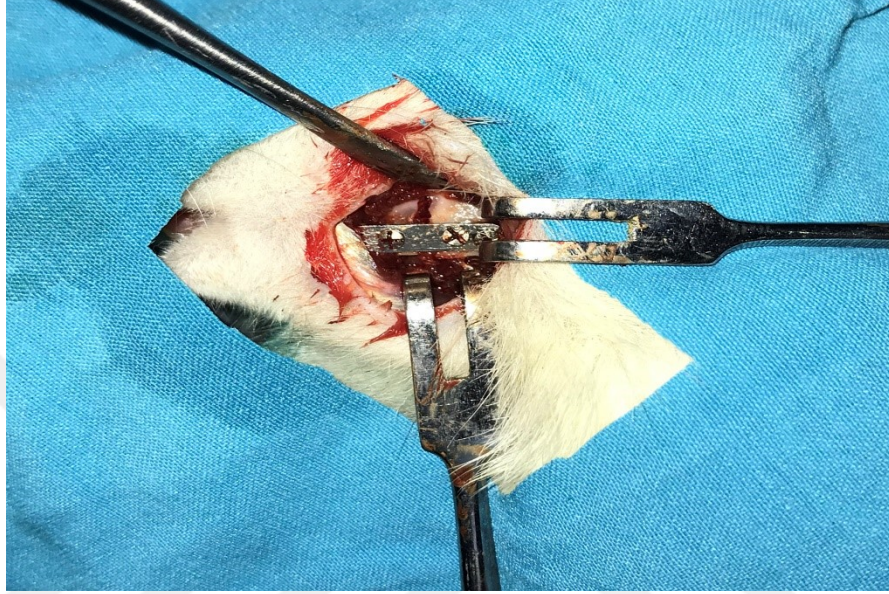
Mandibulaya ulaşımın ardından 1 mm kalınlığında tungsten karbid fissür frez (Frank Dental GmbH, Gmund am Tegernsee, Almanya) ile dişlerden mandibula korpusuna uzanan vertikal bir osteotomi hattı oluşturulmuştur (Şekil 2). Osteotomi sırasında kemikte nekroz oluşumunu önlemek için irrigasyon amaçlı salin kullanılmıştır.



Şekil 2. Osteotomi hattı

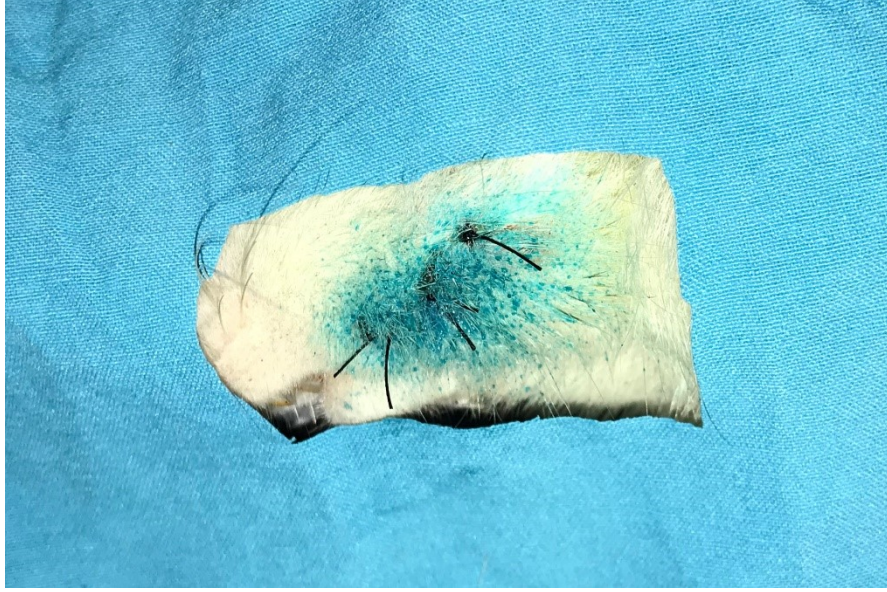


İlk vida deliği eksternal oblik sırtın 1 mm posterior kısmına 0,8 mm çapında frez ile açılıp, buraya 4 delikli özel üretim mini plak (Bahadır, Samsun, Türkiye) gevşek bir şekilde yerleştirilmiştir. Tüm vida delikleri hazırlandıktan sonra 3 mm uzunluğunda ve 1 mm çapındaki titanyum vidalar (Worldsurgery, şangay, in) ile mini plak sabitlenmiştir (şekil 3). Ardından kırık hattı osteotom ile tamamlanmıştır.



şekil 3. Mini plak-vida yerleştirilmesi

Kas fasyası 4/0 poli(glikolid-ko-laktid) emilebilen sütur (Pegelak; Doğsan, Trabzon, Türkiye) ile sütüre edilmiş, cilt ise 3/0 ipek sütür (İpek; Doğsan, Trabzon, Türkiye) ile primer olarak kapatılmıştır (şekil 4). Denekler kontrol edilip yara bakımları yapıldıktan sonra her grupta 8 denek olacak şekilde rastgele 4 gruba ayrılıp kafeslerine yerleştirilmiştir. Cerrahi sonrası dönemde hayvanlara 5 gün süreyle intramüsküler yol ile antibiyotik olarak 10mg/kg sefazolin sodyum (Sefazol IM; Mustafa Nevzat İlaç, İstanbul, Türkiye) ve analjezik olarak metamizol sodyum (Novalgin IM/IV; Sanofi, İstanbul, Türkiye) uygulanmıştır.



Şekil 4. İşlem bölgesinin primer kapatılması

### 3.3. Vitamin E Uygulanması ve Sakrifikasyon

Sekiz ratlık dört gruba ayrılan deneklerden K14 grubuna 14 gün boyunca yalnızca zeytinyağı, E14 grubuna ise 14 gün boyunca zeytinyağında istenen doza (60mg/kg) dilue edilmiş vitamin E (dl- $\alpha$  tokoferol asetat) (Evin 300 mg/2ml ampul; Farmalaz, İstanbul, Türkiye) paslanmaz çelik gavaj kanülleri (FTSS-16S-76; Instech, Plymouth Meeting, ABD) kullanılarak verilmiştir.

Deneklerden K28 grubuna 28 gün boyunca yalnızca zeytinyağı, E28 grubuna ise 28 gün boyunca zeytinyağında istenen doza (60mg/kg) dilue edilmiş vitamin E (dl- $\alpha$  tokoferol asetat) (Evin 300 mg/2ml ampul; Farmalaz, İstanbul, Türkiye) paslanmaz çelik gavaj kanülleri (FTSS-16S-76; Instech, Plymouth Meeting, ABD) kullanılarak verilmiştir. Oral gavaj ile ratlara ilaç uygulanması her gün aynı saatte yapılmıştır.

K14 ve E14 grupları 14. günün sonunda, K28 ve E28 grupları 28. günün sonunda sakrifiye edilmiştir.

Sakrifikasyon için deneklere yüksek doz anestezi madde (ketamin HCL 450mg/kg ve xylazine HCl 40mg/kg) uygulanmış ve denekler servikal dislokasyon ile sakrifiye edilmişlerdir. Ardından deneklerden mini plak ve vidalar söküldükten sonra mandibulalar total olarak alınıp %10'luk formalin (Pozitif Kimya, İstanbul, Türkiye) içeren kaplara yerleştirilmiştir.

### 3.4. Histolojik ve Stereolojik İnceleme

Stereolojik inceleme Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Deneklerden elde edilen mandibula örnekleri öncelikle %10'luk formalin solüsyonu içerisinde 10 gün süresince fikse edilmiştir. Sonrasında dokular %5'lik formik asit solüsyonu içerisinde, oda sıcaklığında 21 gün süreyle dekalsifiye edilmiştir. Ardından etanol içerisinde kademeli olarak (%70, %80, %96 ve %100) dehidrate edilen örnekler temizlenmesi için ksilen içerisine yerleştirilmiş ve sonrasında parafine gömülmüştür.

Şeffaflandırılan doku blokları mikrotom (Leice RM2255, Wetzlar, Almanya) yardımıyla 5 µm kalınlığında kesitlere indirgenip hematoksilin-eozin ile boyanmıştır. Her sıçandan stereolojik olarak incelemek amacıyla 16 ila 25 arası kesit elde edilmiştir. İlk kesit tesadüfen seçilmiş ve kesit seçimi her 10 kesitte bir tekrarlanmıştır. Kesitler kamera ile entegre edilmiş ışık mikroskobu (Zeiss Primostar, Gottingen, Almanya) ile 10x büyütme altında fotoğraflanmış, yeni oluşan bağ doku ve kemik doku hacmi Cavalieri metodu kullanılarak hesaplanmıştır. Nokta sayımı için 80 µm × 80µm boyutunda grid kullanılmıştır.

Deneklerin kırık bölgesinde yeni oluşan kemik doku ve bağ doku miktarını belirlemek için Cavalieri metodu kullanılmıştır. Hesaplamalar yapılırken şu formülden yararlanılmıştır;

$$\text{Hacim (V)} = t \times a/p \times \Sigma p.$$

Bu formüldeki V mandibulanın ortalama hacmini, t ortalama kesit kalınlığını, a/p noktalar arası mesafeyi ve  $\Sigma p$  ise mandibula kesitindeki tüm noktaların sayısını göstermektedir.



Yeni oluşan kemik ve bağ doku hacimlerinin tahminleri için hata katsayısı ve varyasyon katsayısının uygun aralıklar dahilinde olduğu doğrulanmıştır. Her kesitteki noktaların sayıları hesaplanmıştır. Hesaplanan bu nokta sayıları kullanılarak her kesitin hacmini hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılmıştır;

$$\text{Hacim (V)} = t \times a/p \times P.$$

Bu formüldeki t kesit kalınlığı, a/p griddeki her bir noktanın alanı ve P ise kesitlerin yüzey alanlarına temas eden noktaların sayısıdır.

### 3.5. İstatistiksel İnceleme

Veri dağılımının normal olup olmadığını değerlendirmek amacıyla Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Stereolojik parametreler Kruskal-Wallis nonparametrik testi ile yapılmış, bunu takiben gruplar arası karşılaştırmalar Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Bonferroni düzeltmesi için  $\alpha=0.05/6=0.008$  değerinin istatistiksel olarak anlamlılığı gösterdiği kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapılmış ve  $p<0.05$  değerinin istatistiksel olarak anlamlılığı gösterdiği kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Histolojik Bulgular

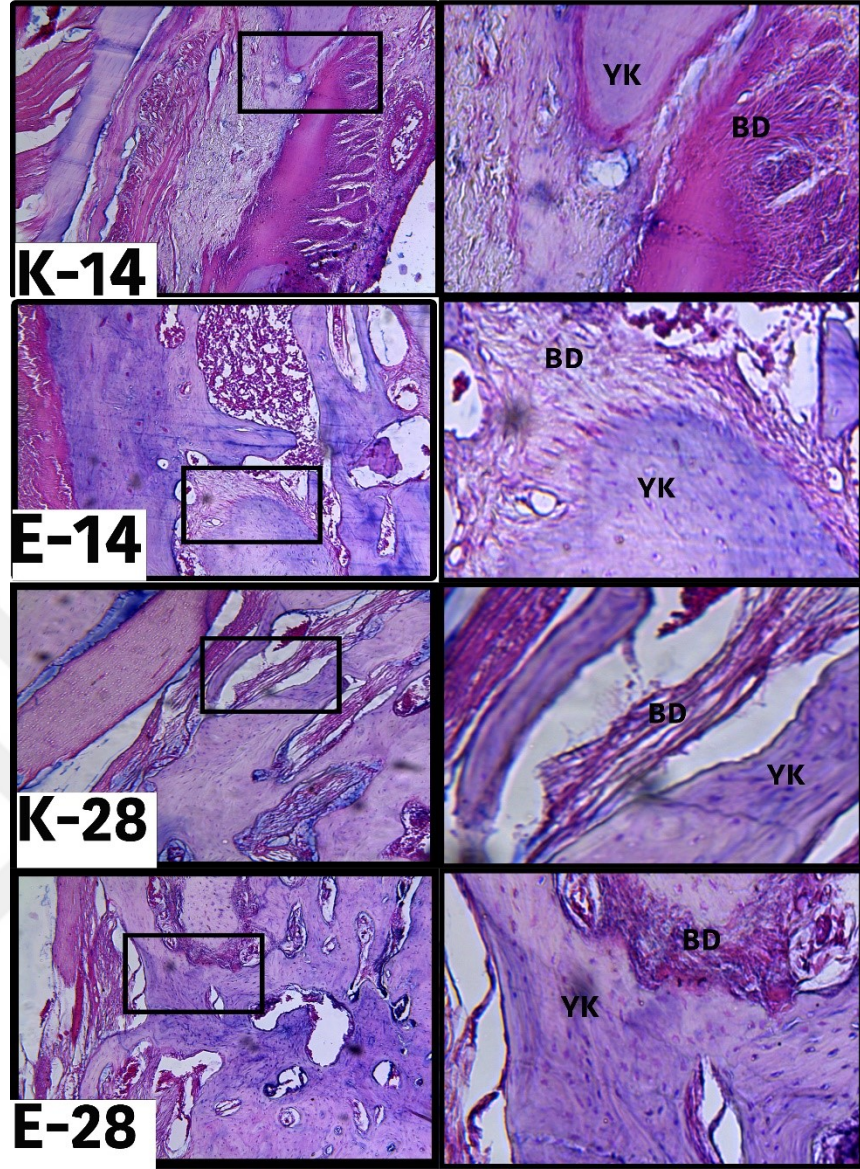
Bütün gruplardan elde edilen mandibula örneklerinde kırık bölgesindeki yeni oluşan kemik dokusu ve bağ doku 10x büyütme ile elde edilen görüntüler yardımıyla histolojik olarak değerlendirilmiştir (Şekil 5).

K-14 grubundan elde edilen preparatlarda kırık fragmanlarının arasında neredeyse tüm kırık bölgesini dolduran ve kırık fragmanları arasında seyreden kollajen dokularla beraber gözlenen bağ doku köprüsü ve kırık fragmanlarının kenarlarında zayıf bir periosteal reaksiyon tespit edilmiştir.

K-28 grubundan elde edilen preparatlarda kırık fragmanlarının arasında neredeyse tüm kırık bölgesini dolduran ve kırık fragmanları arasında seyreden kollajen dokularla beraber gözlenen bağ doku köprüsü ve kırık fragmanlarının kenarlarında periosteal reaksiyon ile beraber yeni kemik oluşumu tespit edilmiştir. Ayrıca yeni oluşan kemik trabekülleri içerisinde eritrositlerle dolu kan damarları da görülmüştür.

E-14 grubundan elde edilen preparatlarda kırık fragmanlarının arasında ve kenarlarında immatür yeni kemik oluşumu ve bu yeni oluşan immatür kemik çevresinde periosteal hücre çoğalması tespit edilmiştir. Ayrıca kemik trabekülleri arasında kan damarlarıyla dolu geniş alanlar görülmüştür. Kırık fragmanları arasındaki bölge yeni oluşan kemik ile neredeyse dolmuştur.

E-28 grubundan elde edilen preparatlarda kırık fragmanlarının arasında kalan bölge yeni kemik oluşumuyla beraber neredeyse tamamen dolmuştur. Kırık fragmanları arasında bulunan matür kemik yapıları K-28 grubuna göre daha sıktır.



Şekil 5. Deney gruplarının histolojik kesitleri

## 4.2. Stereolojik Bulgular

Deneklerden elde edilen preparatlarda kırık bölgesinde oluşan yeni kemik hacmi ve bağ dokusu hacmi stereolojik olarak değerlendirilmiştir (Tablo 15, 16).

Tablo 15. Tüm gruplarda oluşan ortalama yeni kemik hacminin stereolojik değerlendirme sonuçları (mm<sup>3</sup>)

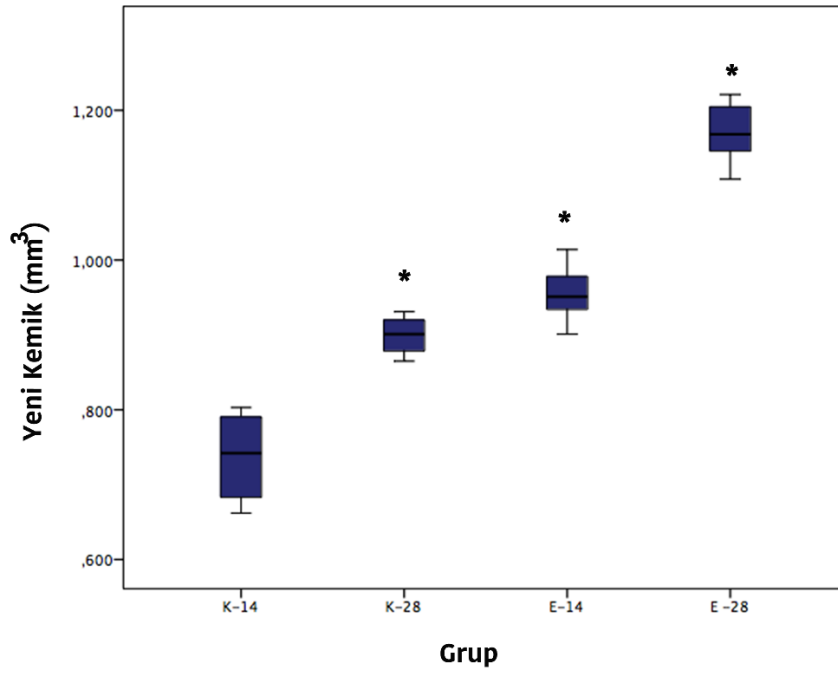
Grup	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
K-14	0,74	0,06	0,66	0,80
K-28	0,90	0,08	0,76	1,02
E-14	0,96	0,04	0,90	1,01
E-28	1,17	0,04	1,11	1,22
Total	0,94	0,17	0,66	1,22

Tablo 16. Tüm gruplarda oluşan ortalama bağ doku hacminin stereolojik değerlendirme sonuçları (mm<sup>3</sup>)

Grup	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
K-14	0,83	0,07	0,72	0,91
K-28	0,85	0,05	0,80	0,91
E-14	1,05	0,07	0,98	1,16
E-28	0,99	0,12	0,73	1,12
Total	0,93	0,12	0,72	1,16

### 4.2.1. Yeni Oluşan Kemik Hacmi

Deneklerin kırık bölgesinde oluşan yeni kemik hacmi değerlendirildiğinde en yüksek hacim değeri E-28 grubunda (1,17 mm<sup>3</sup>) gözlenmiştir. E-28 grubunu sırasıyla E-14 (0,96 mm<sup>3</sup>), K-28 (0,90 mm<sup>3</sup>) ve K-14 (0,74 mm<sup>3</sup>) grupları izlemektedir (Şekil 6).

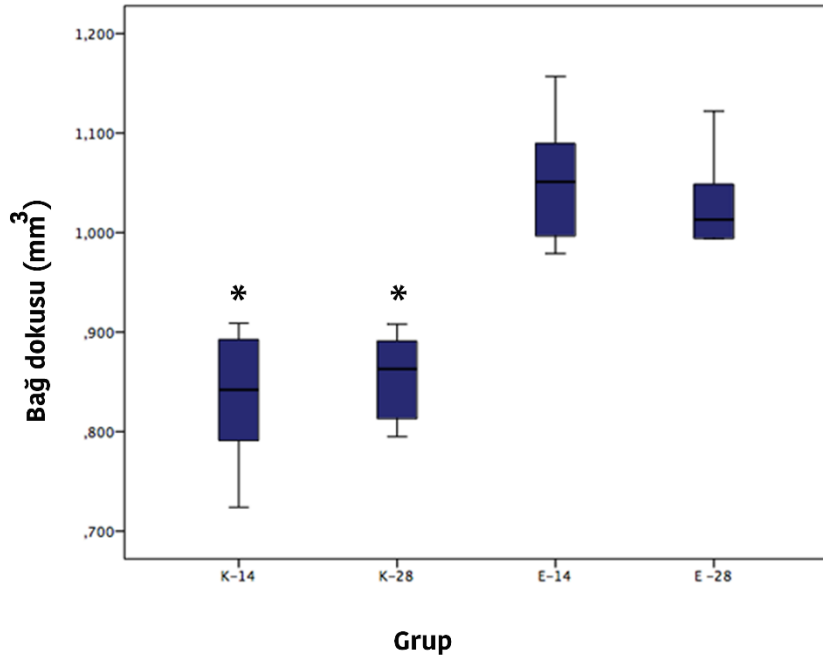


Şekil 6. Yeni oluşan kemik hacmi değerlerinin gruplara göre dağılımı (\* = K-14 grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark)

Gruplar kendi aralarında yeni oluşan kemik hacmi açısından karşılaştırıldığında K-14 ve K-28 grupları, K-14 ve E-14 grupları, K-14 ve E-28 grupları, K-28 ve E-28 grupları ile E-14 ve E-28 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ).

#### 4.2.2. Bağ Dokusu Hacmi

Deneklerin kırık bölgesinde oluşan bağ dokusu hacmi değerlendirildiğinde en yüksek hacim değeri E-14 grubunda ( $1,05 \text{ mm}^3$ ) gözlenmiştir. E-14 grubunu sırasıyla E-28 ( $0,99 \text{ mm}^3$ ), K-28 ( $0,85 \text{ mm}^3$ ), K-14 ( $0,83 \text{ mm}^3$ ) grupları izlemektedir (Şekil 7).



Şekil 7. Bağ dokusu hacmi değerlerinin gruplara göre dağılımı (\* = E-14 grubu ile işaretli gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark)

Gruplar kendi aralarında bağ dokusu hacmi açısından karşılaştırıldığında K-14 ve E-14 grupları ile K-28 ve E-14 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

İnsan hastalıkları modeli olarak rat kullanımı farelere ve diğer deney hayvanlarına göre birçok avantaj sunmaktadır. Rat fizyolojisinin takibi kolay ve birçok durumda insan fizyolojisiyle eşdeğerdir. Hayvanın vücut büyüklüğü, cerrahi prosedürlerin uygulanmasını kolaylaştırmasının yanı sıra deneysel bir lezyonda organların ne derecede etkilendiğinin ve belirli anatomik bölgelere ilaç uygulamasının uzak bölgelerdeki etkilerinin incelenmesi açısından hastalık modeli olarak kullanımını sağlar (131). İlaç endüstrisi başta olmak üzere deneysel çalışmalarda fizyolojik ve toksikolojik modeller olarak ratlar rutin olarak kullanılmaktadır. Günümüzde bir PubMed taraması ile ratlar ile yapılmış 1 milyonun üzerinde çalışmaya ulaşılabilmektedir (131).

Bagi ve ark.'nın (132) yaptığı bir çalışmada fare, rat, tavşan, köpek ve primatlarda kortikal ve kansellöz kemik yapısı, kemik mineral yoğunluğu, proksimal femur morfolojisi, proksimal femur diyafizi, lumbar vertebra ve mandibulaları arasındaki farklılıkların tanımlanması amaçlanmıştır. İlgili türler arasında femur başı ve boynunun, lumbar omurganın ve mandibulanın makro ve mikro anatomisi ve kansellöz kemik parametreleri incelenmiştir. Tavşanların kısa femur boynu ve kansellöz kemik miktarının azlığı, omurga hacmi ve mandibula yapıları nedeniyle prelinik çalışmalar için en uyumsuz canlılar olduğunu belirtmişlerdir. İnsan dışı primatların ise bu tür çalışmalar için en uygun türler olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte sıçanlar başta olmak üzere kemirgenlerin iskeletsel araştırmalar yapmak için son derece güvenilir olduğu, ayrıca köpekler ve insan dışı primatlara göre daha uygun ve hesaplı bir seçenek olduğu belirtilmiştir. Bu canlılarda radyolojik ve mikro bilgisayarlı tomografik incelemeler kemik morfolojisi, mikro yapısı ve kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi açısından güvenilir değerlendirme metotlarıdır. Çalışmamızda tüm bu nedenler göz önünde bulundurularak deney hayvanı olarak ratlar kullanıldı.

Osteoporoz kemik kırılabilirliğinde ve dolayısıyla kırık oluşma riskinde artışa sebep olan, kemik hacminin kaybı ve kemik dokusunun yapısal bozulmasıyla karakterize sistemik iskeletsel bir hastalıktır. Yaşam boyu osteoporoz ilişkili kırık oluşma riskinin kalça, vertebra ve bilek için %40 civarlarında olduğu, ve kadınlarda erkeklere göre iki-üç kat daha fazla olduğu tanımlanmıştır (48). Literatürde osteoporoz ve ilişkili olduğu periimplant osseointegrasyonu, antiosteoporotik ajanlar ve osteoporotik kırık iyileşmesi gibi durumlarla ilişkili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda östrojen eksikliği ilişkili kemik kaybını taklit etmek amaçlı, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış, osteoporotik hayvan modeli olan overektomi uygulanmış ratlar kullanılmıştır (133).

Liu ve ark. (133) tarafından yapılan, 33 adet 6 aylık overektomi uygulanmış rat modeli kullanılarak, bölgesel iskeletsel değişimlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada denekler farklı zamanlarda sakrifiye edilmiş ve parietal kemik, interparietal kemik, maksilla, mandibula, humerus, ulna, femur, tibia, lumbur omurga ve ileum kemikleri mikro-bilgisayarlı tomografi ile incelenmiştir. Overektomi sonrası uzun kemikler, omurga ve ileum başta olmak üzere, çene kemikleri ve kafa kemiklerinde de yıkıma rastlanmıştır. Bu çalışma osteoporozun etkilerinin mandibulada izlenebileceğini göstermiştir.

Chow ve ark.'nın (134) yaptığı çalışmada osteoporoz deney modelinde kullanılacak ratların yaşının ve overektomi sonrası bekleme süresinin çalışmadan çalışmaya geçişse de overektomi ilişkili kemik yıkımının incelenmesi için yapılan çalışmaların genellikle 12-16 haftalık diş ratlarda ve 6 haftalık bekleme süresi ile uygulandığını belirtmişlerdir. Çalışmacılar histomorfometrik analizde ve kemik dansitometre analizinde elde ettikleri sonuçlara göre overektomi sonrası 6 haftalık bu bekleme süresinin istatistiksel olarak anlamlı bir kemik kaybının görüldüğü süre olduğunu doğrulamışlardır.

Çalışmamızda belirtilen çalışmalar referans alınarak; 6-8 haftalık ratlarda osteoporotik mandibula modeli oluşturmak amacıyla, overektomi işlemi yapıldı ve overektomi işleminden sonra 6 hafta boyunca beklendi.



Hayvan deneylerinden elde edilen veriler insan fizyolojisinde süreçleri anlamak açısından oldukça önemlidir. Ratlarda kırık iyileşmesi fazları insanlara göre yaklaşık iki kat daha hızlı gerçekleşmektedir (135). Ratlarda kırık iyileşmesi, insanlara benzer bir şekilde kırık oluşumundan sonraki ilk saatlerde kırık bölgesinde hematoma oluşumu ve trombositlerin degranüle olup ortama tümör büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ile trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) salması ile başlar (136). Yirmi dört saat içinde mezenkimal kök hücrelerden kemik morfogenetik protein salınımı görülür. Kırktan fazla üyesi bulunan kemik morfogenetik proteinler anjiyogenez, kemotaksis, mitogenez, hücre differansiyasyonu ve hücre proliferasyonundan sorumludur. Kemik iliğinde bulunan endotelial hücreler polimorf hücrelere dönüşür ve kemik yapımını başlatır. Periost altında ise osteoprogenitör hücreler intramembranöz kemikleşmeyi başlatmak üzere hazır bulunurlar. İlk günden salgılanan kemik morfogenetik proteinler, osteoprogenitör hücrelerin osteositlere dönüşümünü başlatır. İkinci ve beşinci günler arasında subperiosteal alanda sert kallus oluşumu ve hareketle uyarılan intramembranöz kemikleşme başlar. Kemik bittiği bölgelerde yumuşak kallus içerisinde erken kırık oluşumu görülür. Altıncı günden onuncu güne kadar sert kallustan osteokalsin salgılanır. Yumuşak ve sert kallus içerisinde yüksek hücresel proliferasyon görülür. On birinci ve yirminci günlerde sert kallus formasyonunun görüldüğü yerlerde hücresel proliferasyon azalır. On dördüncü günde fibronektin seviyesi düşer ve yumuşak kallus kalsifiye olmaya başlar. Yumuşak kallus primer ve sekonder spongioza içeren bir büyüme plağı yapısına dönüşür. Yirmi birinci ve yirmi beşinci günlerde hücresel proliferasyon yoktur. Sert kallus bölgesindeki yapı örgü kemik halini almıştır. Yumuşak kallusta kondrositler apoptoza ve hücresel nekroza uğramaya başlamıştır. Yaklaşık otuz beşinci günde kırık bölgesinde sağlam bir birleşme sağlanmaktadır (85, 135).

Literatürde ratlar kullanılarak erken dönem kırık iyileşmesinin incelendiği birçok çalışma kırık bölgelerinden örnek alınması için 14. günü baz almıştır (12, 137-140). Shuid ve ark. (12) alfa-tokoferolün erken dönem osteoporotik kırık iyileşmesine etkisini incelemek için deneyde kullandıkları ratları 14. günde sakrifiye etmişlerdir. Türer ve ark. (137) lokal rosuvastatin uygulamasının mandibular kırık iyileşmesine etkisini incelemek için deneyde kullandıkları ratları 14. ve 28. günlerde sakrifiye etmişlerdir. Sarısözen ve ark. (138) vitamin C ve vitamin E'nin erken dönem kırık iyileşmesine etkisini incelemek için deneyde kullandıkları ratları 14. ve 21. günlerde sakrifiye etmişlerdir. Butezloff ve ark. (139) titreşim terapisinin osteoporotik kırık iyileşmesine etkisini incelemek için deneyde kullandıkları ratları 14. ve 28. günlerde sakrifiye etmişlerdir. Shuid ve ark. (140) ise erken dönem osteoporotik kırık iyileşmesinde antioksidatif değişiklikleri incelemek için deneyde kullandıkları ratları 14. günde sakrifiye etmişlerdir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda erken dönem kırık iyileşmesini incelemek için mandibula örneklerinin elde edilmesi, deneklerin mandibulasında kırık oluşturulmasından sonraki 14. ve 28. günlerde yapıldı.

Kırık iyileşmesinin uzun sürmesi ve morbidite oranının yüksek olması nedeniyle günümüzde tedavi süresinin kısaltılması, hastaların yaşam kalitesinin yükseltilmesi ve tedavi masraflarının düşürülmesi amacıyla yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için birçok klinik çalışma ve araştırmalar yapılmaktadır (141). Ratlarda çalışma yapan çoğu araştırmacı kırık modeli olarak femuru kullanmaktadır (142).

Butezloff ve ark.'nın (139) 56 adet rat kullanarak yaptığı bir çalışmada ratlar femur kırığı, femur kırığı ve overektomi, femur kırığı ve vibrasyon terapisi, femur kırığı overektomi ve vibrasyon terapisi olarak dört gruba ayrılmış, vibrasyon terapisi alacak gruplara 14 ve 28 gün boyunca terapi uygulanmış ve ratlar sakrifiye edilerek elde edilen femur örneklerine densitometrik ve mekanik testler yapılmıştır.

Working ve ark.'nın (143) 24 adet rat kullanarak yaptığı bir çalışmada ratlar 6 gruba ayrılmış, tüm ratların femurlarında oluşturulan kırık bölgesine toz formda vankomisin uygulanıp gruplar sırasıyla 4, 8, 24, 48 ve 72 saat sonra sakrifiye edilerek elde edilen femur ve venöz kan örnekleri yüksek performanslı likid kromatografi ile incelenmiştir.

Metineren ve ark.'nın (144) 21 adet rat kullanarak yaptığı bir çalışmada ratlar nebivolol 1ml, nebivolol 2ml ve kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrılmış, femur kırığı oluşturulduktan sonra 4 hafta boyunca ilgili dozlarda nebivolol uygulanıp ratlar sakrifiye edilmiştir. Elde edilen femur örnekleri histolojik olarak incelenmiştir.

Literatürde kırıkla ilgili çalışmaların çoğu her ne kadar femur üzerine olsa da maksillofasiyal travmalar sonucu kırıkların en sık görüldüğü yüz kemiği mandibula olduğundan, yapılan deneysel çalışmaların çene kemikleri üzerinde uygulanması ağız, diş ve çene cerrahları açısından oldukça önemlidir (5). Maksilla ve mandibula kırıklarının tedavisinde en sık kullanılan materyaller ise mini plak ve vidalardır (145). Bu durum göz önünde bulundurularak, çalışmamızın klinik şartlara uygunluğunu artırmak amacıyla deneklerin mandibulasında çalışıldı ve korpusta hazırlanan kırık hatları için özel boyutta hazırlanmış mini plak-vida sistemleri kullanıldı.

Kırık iyileşmesi sırasında kırık bölgesinde serbest radikaller oluşur ve bu serbest radikallerin oluşumu özellikle postmenopozal dönemde artmış oksidatif stres ile kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Antioksidanlar bu serbest radikalleri ortamdaki uzaklaştırıp oksidatif stresi azaltarak kırık iyileşmesine olumlu yönde etki gösterebilirler (13).

Yaşa bağlı kemik kaybının altında yatan asıl nedenin, pro-enflamatuvar sitokinlerin ve prostoglandinlerin üretimindeki kademeli bir artışın yanı sıra hem kemikte hem de osteoklast öncü hücrelerinde oksijen ilişkili serbest radikallerin oluşumundaki dengesizlikle bağlantılı olduğu görülmüştür (146). Belirli sitokinlerin artmış seviyesi, oksidatif stres ve prostoglandin E2 düzeyi nükleer faktör kappa-B yolağı gibi bazı pro-enflamatuvar yolların aktive olmasını sağlar (147). Osteoporoz her iki cinsiyette de görülürken menopozda ortaya çıkan over hormonlarının üretiminin aniden kesilmesi durumu, pro-enflamatuvar sitokinlerin ve oksidatif stresin artışıyla kadınları erkeklerden daha büyük bir risk altında bırakmaktadır. Bu tür durumların tedavisinde meme kanseri riskinde artış gibi yan etkileri bulunduğu için östrojen replasman tedavisinden kaçınılmaktadır (148). Bu nedenle osteoklastogenezi baskılamak ve kemik rezorpsiyonunu önlemek amacıyla fonksiyonel gıdalar ve beslenme takviyeleri gibi alternatif tedaviler önerilmektedir (67). Vitamin E'nin güçlü antioksidan özelliğinin yanı sıra kemik kaybında artışla ilişkili IL-1 ve IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini ve siklooksijenaz-2 enzimi gibi enzimleri baskıladığı bilinmektedir (130). Ayrıca genç hayvanlarda yapılan bir çalışmada vitamin E'nin kırık dokuyu hücreli lipid peroksidasyonuna karşı koruduğu, normal kemik büyümesi ve yapımını sağladığı ve serbest radikallerin miktarını azaltarak kemik kütlelerini arttırdığı görülmüştür (149).

Kasai ve ark. (68) 48 adet rat kullanarak yaptığı bir çalışmada overektomi yapılmış ve yapılmamış deney gruplarına 8 hafta boyunca farklı dozlarda (0, 30, 120, 600 mg/kg) alfa-tokoferol uygulanmış, 8. haftanın sonunda ratlardan abdominal aortadan kan örnekleri alınmış ve sakrifikasyon sonrası deneklerin lumbar vertebraları ve çift taraflı femur örnekleri toplanmıştır. Alınan kan örneklerinde serumdaki alfa-tokoferol seviyesi incelenmiş, elde edilen kemiklerde ise kemik mineral yoğunluğu analizi, mikro bilgisayarlı tomografi analizi ve histomorfometrik analizler yapılmıştır. Yapılan incelemeler sonucunda alfa-tokoferol takviyesinin yüksek dozlarda kemiğe herhangi bir yan etkisinin olmadığı, aksine aktif kemik remodellinginin olduğu vertebral sekonder kansellöz kemikte, osteogenezce baskın kemik kütlesi oluşumunu uyardığı görülmüştür. Bu nedenle alfa-tokoferol alımının kemik sağlığına olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir.

Zakaria ve ark. (70) 40 adet rat kullanarak yaptığı bir çalışmada ratlar biri kontrol grubu olmak üzere beş gruba ayrılmış ve diğer dört gruba sırasıyla alkol ve salin, alkol ve zeytin yağı, alkol ve alfa-tokoferol, alkol ve palm vitamin E takviyesi uygulanmıştır. Üç ay sonunda ratların sağ tibia kemikleri biyomekanik teste tabi tutulurken, dördüncü ve beşinci lumbar omurgaları ve sol tibia kemikleri kemik mineral ölçümü için kullanılmıştır. Alkol uygulamasının kontrol grubuna göre diğer gruplarda kemik biyomekanik parametrelerinde ve mineral miktarında düşüşe sebep olduğu görülmüştür. Palm vitamin E uygulaması kemik biyomekanik parametrelerinde artışa sebep olurken, alfa-tokoferol uygulamasının böyle bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Palm vitamin E ve alfa-tokoferol uygulamaları tibiadaki kalsiyum ve magnezyum miktarını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırırken, lumbar kalsiyum miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artışa yalnız alfa-tokoferol uygulamasının neden olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre hem palm vitamin E hem de alfa-tokoferol uygulamasının alkole bağlı azalmış kemik mineral miktarını arttırdığı belirtilmiştir. Bunun yanında alkol uygulanmış ratlarda kemik biyomekanik parametrelerinde yalnız palm vitamin E uygulamasının etkili olduğu belirtilmiştir.

Johnson ve ark. (67) 60 adet rat kullanarak yaptığı bir çalışmada ratlar biri kontrol grubu olmak üzere altı gruba ayrılmış ve diğer beş gruba overektomi uygulanmıştır. Tüm gruplar 220 gün boyunca bazal dozda vitamin E içeren gıda ile beslenmiştir. Overektomi yapılmış üç gruba 100 gün boyunca 300, 525 ve 750 mg/kg dozlarda vitamin E içeren gıda takviyesi uygulanmıştır. Ardından ratların femoral kemik iliği hücreleri izole edilmiş ve osteoklast, monosit ve lenfosit sayımları yapılmıştır. Overektomi kontrol grubunda osteoklast hücre sayısının istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek olduğu ve 300 mg/kg dozda vitamin E takviyesi alan grup başta olmak üzere vitamin E takviyesi almış gruplarda osteoklast hücre sayısının baskılandığı görülmüştür. Bunun yanında vitamin E takviyesinin overektomi ilişkili monosit ve lenfosit artışını da baskıladığı görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre vitamin E takviyesinin muhtemelen monosit ve lenfosit üretimini inhibe ederek osteoklastogenez baskıladığı düşünülmüştür.

Feresin ve ark. (11) 75 adet rat kullanarak yaptığı bir çalışmada ratlar biri kontrol grubu olmak üzere beş gruba ayrılmış ve diğer dört gruba overektomi uygulanmıştır. Tüm gruplar 120 gün boyunca bazal dozda vitamin E içeren gıda ile beslenmiştir. Overektomi yapılmış üç gruba 100 gün boyunca 300, 525 ve 750 mg/kg dozlarda vitamin E içeren gıda takviyesi uygulanmıştır. Orta ve yüksek dozda vitamin E alan gruplarda serum alkalen fosfataz miktarları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Kemik histomorfometrik analizinde orta ve yüksek doz vitamin E alan gruplarda kemik rezorbsiyonunda azalma, kemik oluşumu ve mineralizasyonunda ise artış tespit edilmiştir. Mikro bilgisayarlı tomografi bulguları beşinci lumbar vertebra trabeküler kemiğinde vitamin E'nin herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir. Yüksek dozda vitamin E alan grupta ise dördüncü lumbar vertebrada kemik kalitesinde ve yük taşıma kuvvetinde kontrol grubuna göre artış tespit edilmiştir. Tüm bu bulguların ışığında vitamin E'nin kemik kalitesini arttırdığı, rezorbsiyonu azalttığı, kemik dansitesi ve trabeküler yapıya etki etmeden kemik yapımını arttırdığı belirtilmiştir.

Chin ve ark. (71) 30 adet rat kullanarak yaptığı bir çalışmada ratlar gruplardan biri deneyin başında sakrifiye edilecek kontrol grubu olmak üzere beş gruba ayrılmış ve geri kalan bir gruba zeytin yağı ve yerfıstığı yağı uygulanmış, diğer üç gruba orşidektomi uygulandıktan sonra sırasıyla zeytin yağı ve yerfıstığı yağı, annato tokotrienol 60mg/kg ve yerfıstığı yağı, zeytin yağı ve testosteron enantat 7 mg/kg uygulanmıştır. İki aylık süre sonunda ratlardan kan, femur ve tibia örnekleri alınmış ve örnekler serum total kalsiyum ve fosfat değerleri, kemik biyomekanik kuvvet testi ve kemik kalsiyum içeriği açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda annato tokotrienol uygulamasının serum kalsiyum seviyesi ve tibia kalsiyum içeriğini arttırdığı ancak femurun biyomekanik kuvvetini etkilemediği görülmüştür. Çalışmacılar ratlarda 60 mg/kg dozda annato tokotrienol uygulamasının kemikten dolaşıma kalsiyum mobilizasyonunu engelleyerek kemik kalsiyum seviyesini arttırdığını belirtmişlerdir.

Shuid ve ark. (12) 24 adet rat kullanarak yaptığı bir çalışmada ratlar biri kontrol olmak üzere üç gruba ayrılmış ve diğer iki gruba overektomi ve overektomi ile alfa-tokoferol uygulanmıştır. Tüm ratların sağ femurunda kırık oluşturulmuş ve K-teller ile internal fiksasyon uygulanmıştır. İki haftalık süre sonunda ratlar sakrifiye edilip femurlar bilgisayarlı tomografi ve radyolojik derecelendirme kullanılarak kallus hacmi ve oluşumu açısından değerlendirilmiştir. Femurlarda ayrıca oksidatif parametreler de incelenmiştir. İncelemeler sonucunda gruplar arasında kallus hacmi ve derecelendirmesi açısından istatistiksel olarak bir fark bulunamamasına rağmen, overektomi ve alfa-tokoferol uygulanmış grupta yalnız overektomi yapılmış gruba göre daha iyi bir iyileşme gözlenmiştir. Alfa-tokoferol uygulanmış grupta superoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinin yalnız overektomi yapılmış gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonuçlarına göre alfa-tokoferol uygulamasının kırık iyileşmesini kolaylaştırdığı ancak kallus hacmi ve derecelendirmesine herhangi bir etkisi olmadığı belirtilmiştir. Alfa-tokoferolün osteoporotik kemikte kırık iyileşmesinin erken döneminde görülen bu olumlu etkisinin artmış antioksidan enzim aktivitesi olabileceği düşünülmüştür.

Türk ve ark. (72) 60 adet rat kullanarak yaptığı bir çalışmada ratlar iki gruba ayrılıp tüm ratların sağ tibialarında kırık oluşturulmuş, bu kırık hatları intramedüller Kirchner telleriyle fikse edilmiştir. Kontrol grubuna intraperitoneal salin enjeksiyonu, alfa-tokoferol grubuna intraperitoneal 20 mg/kg dozda alfa-tokoferol uygulanmıştır. Her iki gruptan 10 rat sırasıyla 15, 45 ve 60. günlerde sakrifiye edilmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda alfa-tokoferol grubunda serbest radikallerle ilişkili lipid peroksidasyonunun göstergesi olan malondialdehid konsantrasyonları kontrol grubuna göre 15. ve 45. günlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Histopatolojik ve radyolojik incelemede 60. günde kırık iyileşmesinin alfa-tokoferol grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonuçlarına göre alfa-tokoferolün kırık iyileşmesinin erken ve geç fazlarında iyileşmeye olumlu etkisi olduğu ve klinik vakalarda yararlı olabileceği belirtilmiştir.

Mohamad ve ark.'nın (13) 24 adet rat kullanarak yaptığı bir çalışmada, ratlar biri kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrılmış ve diğer iki gruba overektomi uygulanmıştır. İki aylık süre sonunda ratların femurlarında kırık oluşturulup K-tellerle internal fiksasyon uygulanmıştır. Kontrol grubu ve bir overektomi grubuna 8 hafta boyunca zeytin yağı takviyesi uygulanmış, diğer overektomi grubuna ise 60 mg/kg dozda alfa-tokoferol takviyesi uygulanmıştır. Ratlar sakrifiye edildikten sonra femurlar elde edilip kırık iyileşmesi, kallus derecelendirmesi ve biyomekanik testlerle kallus direncinin değerlendirilmesi amacıyla bilgisayarlı tomografi ve radyografik değerlendirmeler yapılmıştır. Overektomi grubunda kallus hacmi ve derecelendirmesinin kontrol ve alfa-tokoferol uygulanmış gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Aynı zamanda overektomi grubunun kırık iyileşme skorlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Kontrol grubu ve alfa-tokoferol uygulanmış gruplar arasında incelenen parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmacılar alfa-tokoferol takviyesinin osteoporotik ratlarda kırık iyileşmesini desteklediğini ancak kırılan kemiğin biyomekanik kuvvetini arttırmakta başarısız olduğunu belirtmişlerdir.

Bu çalışmalar göz önünde bulundurularak antioksidanların kırık iyileşmesine etkisini incelemek amacıyla çalışmamızda yağda çözünen güçlü bir antioksidan olan Vitamin E'nin alt gruplarından alfa-tokoferol kullanıldı.

Canlı doku veya yapıların mikroskopik incelenmesinde çoğunlukla histomorfometrik analizler kullanılmaktadır. Histomorfometrik analizde ölçümler, bilgisayar destekli olarak tekli veya çoklu iki boyutlu doku kesitlerinde yapılmaktadır. Bu ölçümler immünohistokimyasal boyama yardımıyla araştırmacıya dokuda partikül yoğunluğu veya yüzdesi hakkında değerli bilgiler sağlamaktadır. Ancak histomorfometrik analizde incelenen doku hakkında varsayımlar yapılmakta olduğundan, sonuçların tam olarak doğruluğundan bahsedilemez (150). Histomorfometrik analizin aksine stereolojik incelemeler analitiktir ve doku hakkında varsayımlarda bulunulmaz. Stereolojik incelemelerde istatistiksel ilkelere ve stokastik geometrik teoriye dayanan katı kesit ve örnekleme yöntemleri kullanılarak, ilgilenilen doku veya yapı hakkında üç boyutlu veriler elde edilir. İnsan gözü histolojik yapıların genel özelliklerini tanımda yeterli olsa da çoğunlukla hücre miktarındaki küçük değişiklikleri saptayamaz. İnce niceliksel değişikliklerin saptanmasının kritik olduğu durumlarda histomorfometriden daha hassas yöntemler gerekmektedir. İki boyutlu histomorfometri birçok vakada nicel bilgi sağlanmasında oldukça yararlıdır ancak elde edilen bu bilgi dokunun tümü hakkında bir bilgi vermeyebilir. Buna karşılık, stereolojik inceleme varsayım kaynaklı olmaktan ziyade tasarım temellidir. Stereolojik incelemede, geometrik ve istatistiksel ilkeler ile katı örnekleme yöntemleri kullanılarak üç boyutlu doğru ve kesin bilgiler elde edilir (150). Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda deneklerden elde edilen örneklerin incelenmesinde stereolojik incelemeden yararlanıldı.

Çalışmamızda oral yolla alınan vitamin E'nin osteoporotik rat modelinde mandibular kırık iyileşmesi üzerindeki etkisini incelenmesi amaçlandı ve bu amaç çerçevesinde overektomi işlemi uygulanmış 32 adet rat K-14, E-14, K-28 ve E-28 olacak şekilde 4 eşit gruba ayrıldı. Yeni kemik ve bağ doku oluşumu histolojik ve stereolojik yöntemlerle incelendi. Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızın sonuçları osteoporotik ratlarda mandibula kırığı sonrası 14 ve 28 gün boyunca vitamin E kullanan E-14 ve E-28 gruplarında kırık bölgesinde yeni oluşan kemik hacminin diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdi (11-13, 67, 68, 70-72).



## 6. SONUÇLAR

Oral yolla kullanılan vitamin E'nin osteoporotik ratlarda mandibula kırığı iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirdiğimiz bu çalışmada;

1. Kırık iyileşmesinin insan fizyolojisine benzer olması nedeniyle kırık iyileşme modeli olarak ratlar kullanılmış ve denek ratlarda östrojen eksikliği ile ilişkili kemik kaybını taklit etmek amacıyla overektomi yapılarak 6 haftalık bekleme süresi sonunda osteoporotik kemik modeli elde edilmiştir.

2. Overektomi uygulanmış rat modellerinde mandibulada kemik kaybı görülmesi ve ağız, diş çene cerrahisinde yapılan klinik çalışmalara uygunluğun artırılması amacıyla, deneysel kırıklar mandibula korpusunda oluşturulmuştur.

3. Vitamin E nin kırık bölgesinde oluşan serbest radikalleri ortamdaki uzaklaştırarak kırık iyileşmesine olumlu etki göstereceği hipotezi ile osteoporotik, mandibula kırığı oluşturulmuş rat modellerine oral yoldan vitamin E uygulanmış ve denekler erken dönem kırık iyileşmesinin incelenmesi için 14. ve 28. günlerde sakrifiye edilmiştir.

4. Yeni oluşan kemik hacminin stereolojik olarak incelenmesi sonucunda; 14. ve 28. günlerde, vitamin E uygulanan grupların kontrol grupları ile karşılaştırılmasında yeni oluşan kemik hacminin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu, vitamin E nin osteoporotik ratlarda mandibular kırık iyileşmesi üzerine anlamlı bir etkisinin bulunduğu ve kemik hacmini artırdığı görülmüştür.

5. Yeni oluşan bağ doku hacminin stereolojik olarak incelenmesi sonucunda; 14. ve 28. günlerde, vitamin E uygulanan grupların kontrol grupları ile karşılaştırılmasında yeni oluşan bağ doku hacminin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu görülmüştür.

Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, osteoporotik ratlarda oral yolla vitamin E uygulanmasının mandibula kırıklarının iyileşmesine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olduğu ve kırık bölgesinde yeni kemik oluşumunu istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı görülmüştür. Bu durumun sebebi olarak vitamin E'nin antioksidan etkisi ile ortamdaki serbest radikalleri uzaklaştırması olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte, vitamin E'nin osteoporotik ratlarda mandibula kırığı iyileşmesi üzerine etkisinin incelenmesi amacıyla daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca vitamin E'nin osteoporotik hastalarda kırık iyileşmesine etkisinin incelenmesi ve klinik pratiğinde kullanılabilmesi açısından insan çalışmalarının da yapılması gereklidir. Bu çalışmalar sonucunda osteoporotik hastalarda kırık iyileşme sürecinin hızlanacağı ve hasta konforunun artacağı düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L, Falaschi P, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med*. 2018.
2. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-81.
3. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-81.
4. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int*. 2000;11(8):669-74.
5. Kelly DE, Harrigan WF. A survey of facial fractures: Bellevue Hospital, 1948-1974. *Journal of oral surgery (American Dental Association : 1965)*. 1975;33(2):146-9.
6. Afrooz PN, Bykowski MR, James IB, Daniali LN, Clavijo-Alvarez JA. The Epidemiology of Mandibular Fractures in the United States, Part 1: A Review of 13,142 Cases from the US National Trauma Data Bank. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2015;73(12):2361-6.
7. Morrow BT, Samson TD, Schubert W, Mackay DR. Evidence-based medicine: Mandible fractures. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;134(6):1381-90.
8. Giannoudis P, Tzioupis C, Almalki T, Buckley R. Fracture healing in osteoporotic fractures: is it really different? A basic science perspective. *Injury*. 2007;38 Suppl 1:S90-9.
9. Evans HM, Bishop KS. On the Existence of a Hitherto Unrecognized Dietary Factor Essential for Reproduction. *Science (New York, NY)*. 1922;56(1458):650-1.
10. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *Journal of clinical pathology*. 2001;54(3):176-86.

11. Feresin RG, Johnson SA, Elam ML, Kim JS, Khalil DA, Lucas EA, et al. Effects of vitamin e on bone biomechanical and histomorphometric parameters in ovariectomized rats. *J Osteoporos*. 2013;2013:825985.
12. Shuid AN, Mohamad S, Muhammad N, Fadzilah FM, Mokhtar SA, Mohamed N, et al. Effects of alpha-tocopherol on the early phase of osteoporotic fracture healing. *J Orthop Res*. 2011;29(11):1732-8.
13. Mohamad S, Shuid AN, Mohamed N, Fadzilah FM, Mokhtar SA, Abdullah S, et al. The effects of alpha-tocopherol supplementation on fracture healing in a postmenopausal osteoporotic rat model. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(9):1077-85.
14. Consensus conference: Osteoporosis. *Jama*. 1984;252(6):799-802.
15. Nih Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama*. 2001;285(6):785-95.
16. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organization technical report series. 1994;843:1-129.
17. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Archives of internal medicine*. 2004;164(10):1108-12.
18. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2007;177(6):575-80.
19. McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Annals of internal medicine*. 1985;103(3):350-6.
20. Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Nutrition classics. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, Volume 92, 1978: Menopausal changes in calcium balance performance. *Nutr Rev*. 1983;41(3):86-9.
21. Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2000;15(10):1965-73.
22. Cooper DM, Thomas CD, Clement JG, Turinsky AL, Sensen CW, Hallgrimsson B. Age-dependent change in the 3D structure of cortical porosity at the human femoral midshaft. *Bone*. 2007;40(4):957-65.

23. Akhter MP, Lappe JM, Davies KM, Recker RR. Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. *Bone*. 2007;41(1):111-6.
24. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 3(Supplement 3):S131-9.
25. Burr DB, Turner CH, Naick P, Forwood MR, Ambrosius W, Hasan MS, et al. Does microdamage accumulation affect the mechanical properties of bone? *Journal of biomechanics*. 1998;31(4):337-45.
26. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*. 2002;359(9320):1841-50.
27. Burr DB. Targeted and nontargeted remodeling. *Bone*. 2002;30(1):2-4.
28. Boivin G, Meunier PJ. The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. *Osteoporos Int*. 2003;14 Suppl 3:S19-24.
29. Morgan EF, Barnes GL, Einhorn TA. The bone organ system: form and function. *Osteoporosis (Fourth Edition)*: Elsevier; 2013. p. 3-20.
30. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss and bone size after menopause. *The New England journal of medicine*. 2003;349(4):327-34.
31. Heaney RP, Barger-Lux MJ, Davies KM, Ryan RA, Johnson ML, Gong G. Bone dimensional change with age: interactions of genetic, hormonal, and body size variables. *Osteoporos Int*. 1997;7(5):426-31.
32. Foundation NO. America's bone health: the state of osteoporosis and low bone mass in our nation. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation;. 2002:1-55.
33. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002;359(9319):1761-7.
34. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Jr., Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1997;12(11):1761-8.
35. Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores. *Journal of Clinical Densitometry*. 1999;2(3):343-50.
36. Melton LJ, 3rd, Lane AW, Cooper C, Eastell R, O'Fallon WM, Riggs BL. Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteoporos Int*. 1993;3(3):113-9.
37. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States,

2005-2025. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2007;22(3):465-75.

38. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007;115(5):e69-171.

39. Society AC. *Cancer Facts and Figures*. Atlanta: American Cancer Society; 2006.

40. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int*. 2012;23(3):949-55.

41. Riggs BL, Melton LJ, 3rd. Evidence for two distinct syndromes of involuntional osteoporosis. *Am J Med*. 1983;75(6):899-901.

42. Gallagher JC. The pathogenesis of osteoporosis. *Bone and mineral*. 1990;9(3):215-27.

43. Watts N, Bilezikian J, Camacho P, Greenspan S, Harris S, Hodgson S, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice*. 2010;16(Supplement 3):1-37.

44. Dobbs MB, Buckwalter J, Saltzman C. Osteoporosis: the increasing role of the orthopaedist. *Iowa Orthop J*. 1999;19:43-52.

45. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):385-97.

46. Sheu A, Diamond T. Diagnostic tests: Bone mineral density: testing for osteoporosis. *Australian prescriber*. 2016;39(2):35.

47. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1994;9(8):1137-41.

48. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, 3rd, Khaltsev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008;42(3):467-75.

49. Bazzocchi A, Ponti F, Albinetti U, Battista G, Guglielmi G. DXA: Technical aspects and application. *European journal of radiology*. 2016;85(8):1481-92.

50. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom.* 2013;16(4):455-66.
51. Nelson HD, Haney EM, Chou R, Dana T, Fu R, Bougatsos C. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Screening for Osteoporosis: Systematic Review to Update the 2002 US Preventive Services Task Force Recommendation. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010.
52. Melton LJ, 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? *JBMR Anniversary Classic. JBMR, Volume 7, Number 9, 1992. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2005;20(5):886-92.
53. Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *AJR American journal of roentgenology.* 2004;183(4):949-58.
54. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Annals of internal medicine.* 1991;114(11):919-23.
55. Schousboe JT, Debold CR. Reliability and accuracy of vertebral fracture assessment with densitometry compared to radiography in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2006;17(2):281-9.
56. Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R, et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health technology assessment (Winchester, England).* 2014;18(11):1-180.
57. Rizzoli R. Nutrition: its role in bone health. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* 2008;22(5):813-29.
58. Bonjour JP, Gueguen L, Palacios C, Shearer MJ, Weaver CM. Minerals and vitamins in bone health: the potential value of dietary enhancement. *The British journal of nutrition.* 2009;101(11):1581-96.
59. Joint F, Organization WH. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2005.

60. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9588):657-66.
61. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b3692.
62. Granacher U, Gollhofer A, Hortobagyi T, Kressig RW, Muehlbauer T. The importance of trunk muscle strength for balance, functional performance, and fall prevention in seniors: a systematic review. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2013;43(7):627-41.
63. Gillespie WJ, Gillespie LD, Parker MJ. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(10):CD001255.
64. Waugh EJ, Lam MA, Hawker GA, McGowan J, Papaioannou A, Cheung AM, et al. Risk factors for low bone mass in healthy 40-60 year old women: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int*. 2009;20(1):1-21.
65. Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int*. 2012;23(1):1-16.
66. Clarke MW, Burnett JR, Croft KD. Vitamin E in human health and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2008;45(5):417-50.
67. Johnson SA, Feresin RG, Soung do Y, Elam ML, Arjmandi BH. Vitamin E suppresses ex vivo osteoclastogenesis in ovariectomized rats. *Food Funct*. 2016;7(3):1628-33.
68. Kasai S, Ito A, Shindo K, Toyoshi T, Bando M. High-Dose alpha-Tocopherol Supplementation Does Not Induce Bone Loss in Normal Rats. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132059.
69. Garrett IR, Boyce BF, Oreffo RO, Bonewald L, Poser J, Mundy GR. Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *The Journal of clinical investigation*. 1990;85(3):632-9.
70. Zakaria S, Mat-Husain SZ, Ying-Hwey K, Xin-Kai K, Mohd-Badawi A, Abd-Ghani NA, et al. Vitamin E improved bone strength and bone minerals in male rats given alcohol. *Iran J Basic Med Sci*. 2017;20(12):1360-7.



71. Chin KY, Gengatharan D, Mohd Nasru FS, Khairussam RA, Ern SL, Aminuddin SA, et al. The Effects of Annatto Tocotrienol on Bone Biomechanical Strength and Bone Calcium Content in an Animal Model of Osteoporosis Due to Testosterone Deficiency. *Nutrients*. 2016;8(12).
72. Turk C, Halici M, Guney A, Akgun H, Sahin V, Muhtaroglu S. Promotion of fracture healing by vitamin E in rats. *J Int Med Res*. 2004;32(5):507-12.
73. Ibrahim N, Mohamed N, Soelaiman IN, Shuid AN. The Effects of Targeted Deliveries of Lovastatin and Tocotrienol on Ossification-Related Gene Expressions in Fracture Healing in an Osteoporosis Rat Model. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(10):12958-76.
74. Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, Graves DT, Einhorn TA. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem*. 2003;88(5):873-84.
75. Cho TJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Differential temporal expression of members of the transforming growth factor beta superfamily during murine fracture healing. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2002;17(3):513-20.
76. Sfeir C, Ho L, Doll BA, Azari K, Hollinger JO. Fracture repair. In: Lieberman JR, Friedlaender GE, editors. *Bone regeneration and repair*. Totowa, NJ: Humana Press; 2005. p. 21-44.
77. Kon T, Cho TJ, Aizawa T, Yamazaki M, Nooh N, Graves D, et al. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NF-kappaB ligand (osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2001;16(6):1004-14.
78. Cho HH, Kyoung KM, Seo MJ, Kim YJ, Bae YC, Jung JS. Overexpression of CXCR4 increases migration and proliferation of human adipose tissue stromal cells. *Stem Cells Dev*. 2006;15(6):853-64.
79. Yang X, Ricciardi BF, Hernandez-Soria A, Shi Y, Pleshko Camacho N, Bostrom MP. Callus mineralization and maturation are delayed during fracture healing in interleukin-6 knockout mice. *Bone*. 2007;41(6):928-36.
80. Granero-Molto F, Weis JA, Miga MI, Landis B, Myers TJ, O'Rear L, et al. Regenerative effects of transplanted mesenchymal stem cells in fracture healing. *Stem Cells*. 2009;27(8):1887-98.

81. Kitaori T, Ito H, Schwarz EM, Tsutsumi R, Yoshitomi H, Oishi S, et al. Stromal cell-derived factor 1/CXCR4 signaling is critical for the recruitment of mesenchymal stem cells to the fracture site during skeletal repair in a mouse model. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(3):813-23.
82. Bais MV, Wigner N, Young M, Toholka R, Graves DT, Morgan EF, et al. BMP2 is essential for post natal osteogenesis but not for recruitment of osteogenic stem cells. *Bone*. 2009;45(2):254-66.
83. Rahn BA. Bone healing: histologic and physiologic concepts. In: Fackelman GE, editor. *Bone in clinical orthopedics*. Stuttgart, NY: Thieme; 2002. p. 287-326.
84. Dimitriou R, Tsiridis E, Giannoudis PV. Current concepts of molecular aspects of bone healing. *Injury*. 2005;36(12):1392-404.
85. Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin Orthop Relat Res*. 1998(355 Suppl):S7-21.
86. Gerstenfeld LC, Alkhiary YM, Krall EA, Nicholls FH, Stapleton SN, Fitch JL, et al. Three-dimensional reconstruction of fracture callus morphogenesis. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*. 2006;54(11):1215-28.
87. Keramaris NC, Calori GM, Nikolaou VS, Schemitsch EH, Giannoudis PV. Fracture vascularity and bone healing: a systematic review of the role of VEGF. *Injury*. 2008;39 Suppl 2:S45-57.
88. Ai-Aql ZS, Alagl AS, Graves DT, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. *J Dent Res*. 2008;87(2):107-18.
89. Tsiridis E, Upadhyay N, Giannoudis P. Molecular aspects of fracture healing: which are the important molecules? *Injury*. 2007;38 Suppl 1:S11-25.
90. Lehmann W, Edgar CM, Wang K, Cho TJ, Barnes GL, Kakar S, et al. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) coordinately regulates the expression of specific matrix metalloproteinases (MMPS) and angiogenic factors during fracture healing. *Bone*. 2005;36(2):300-10.
91. Breur GJ, VanEnkevort BA, Farnum CE, Wilsman NJ. Linear relationship between the volume of hypertrophic chondrocytes and the rate of longitudinal bone growth in growth plates. *J Orthop Res*. 1991;9(3):348-59.
92. Einhorn TA. The science of fracture healing. *Journal of orthopaedic trauma*. 2005;19(10 Suppl):S4-6.

93. Wendeberg B. Mineral metabolism of fractures of the tibia in man studied with external counting of Sr85. *Acta orthopaedica Scandinavica Supplementum*. 1961;52:1-79.
94. Carano RA, Filvaroff EH. Angiogenesis and bone repair. *Drug Discov Today*. 2003;8(21):980-9.
95. Green E, Lubahn JD, Evans J. Risk factors, treatment, and outcomes associated with nonunion of the midshaft humerus fracture. *Journal of surgical orthopaedic advances*. 2005;14(2):64-72.
96. Shapiro F. Cortical bone repair. The relationship of the lacunar-canalicular system and intercellular gap junctions to the repair process. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1988;70(7):1067-81.
97. Hulse D, Hyman B. Fracture biology and biomechanics. In: Slatter D, editor. *Textbook of small animal surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p. 1595-603.
98. Kaderly RE. Primary bone healing. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*. 1991;6(1):21-5.
99. Schenk RK, Hunziker EB. Histologic and ultrastructural features of fracture healing. In: Brighton CT, Friedlander GE, Lane JM, editors. *Bone formation and repair*. Rosemont: American Academy of Orthopedic Surgeons; 1994. p. 117-45.
100. Perren SM. Evolution of the internal fixation of long bone fractures. The scientific basis of biological internal fixation: choosing a new balance between stability and biology. *J Bone Joint Surg Br*. 2002;84(8):1093-110.
101. Adeyemo WL, Iwegbu IO, Bello SA, Okoturo E, Olaitan AA, Ladeinde AL, et al. Management of mandibular fractures in a developing country: a review of 314 cases from two urban centers in Nigeria. *World journal of surgery*. 2008;32(12):2631-5.
102. Bruce RA, Ellis E, 3rd. The second Chalmers J. Lyons Academy study of fractures of the edentulous mandible. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 1993;51(8):904-11.
103. Nishiike S, Sakata Y, Kato T, Nagai M, Konishi M. [35 mandibular fracture cases]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai kaiho*. 2002;105(10):1065-70.
104. Carls F, Pajarola G, Sailer H. Mandibular fractures due to implant management--incidence, mechanism of injury and therapeutic characteristics. *Fortschritte der Kiefer-und Gesichts-Chirurgie*. 1996;41:106-8.

105. Kubilius R, Keizeris T. Epidemiology of mandibular fractures treated at Kaunas University of Medicine Hospital, Lithuania. *Stomatologija*. 2009;11(3):73-6.
106. Passi D, Malkunje L, Atri M, Chahal D, Singh TK, Goyal J. Newer proposed classification of mandibular fractures: A critical review with recent updates. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 2017.
107. Dingman RO, Natvig P. *Surgery of facial fractures*. USA: Saunders; 1964. 142-4 p.
108. Lindahl L, Hollender L. Condylar fractures of the mandible. II. a radiographic study of remodeling processes in the temporomandibular joint. *International journal of oral surgery*. 1977;6(3):153-65.
109. Kazanjian VH, Converse JM. *Surgical treatment of facial injuries*. 3rd ed. Baltimore: The Williams and Wilkins Company; 1980. 66-8 p.
110. Kabakov B, Malishev V. *Fractures of jaws*: M:Med; 1981. 176 p.
111. Krüger E, Schilli W. Mandibular fractures, 1. Classification, diagnosis, and fundamentals of treatment. *Oral and Maxillofacial Traumatology*. Chicago: Quintessence Publishing Company; 1982. 211-23 p.
112. Sinn D, Hill S, Watson S. Mandibular fractures. In: Foster C, Sherman J, editors. *Surgery of facial bone fractures*. London: Churchill Livingstone; 1987. p. 171.
113. Pogrel M, Kaban L. Mandibular fracture. In: Habel/Arian B, editor. *Facial Fractures*. Toronto, Philadelphia: Decker Inc.; 1989. p. 183-229.
114. Spiessl B. Classification of fractures. *Internal fixation of the mandible*: Springer; 1989. p. 152-3.
115. Buck CJ. *Buck's 2019 ICD-10-CM Physician Edition*. 1 ed. Canada: Elsevier Inc.; 2018. 1208 p.
116. Shetty V, Atchison K, Der-Matrosian C, Wang J, Belin TR. The mandible injury severity score: development and validity. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2007;65(4):663-70.
117. Viozzi CF. Maxillofacial and Mandibular Fractures in Sports. *Clinics in sports medicine*. 2017;36(2):355-68.
118. Chayra GA, Meador LR, Laskin DM. Comparison of panoramic and standard radiographs for the diagnosis of mandibular fractures. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 1986;44(9):677-9.

119. Wilson IF, Lokeh A, Benjamin CI, Hilger PA, Hamlar DD, Ondrey FG, et al. Prospective comparison of panoramic tomography (zonography) and helical computed tomography in the diagnosis and operative management of mandibular fractures. *Plastic and reconstructive surgery*. 2001;107(6):1369-75.
120. Hupp JR, Tucker MR, Ellis E. *Contemporary oral and maxillofacial surgery*. 6 ed. St. Louis, MO: Mosby Elsevier; 2013. p. 500.
121. Barker DA, Oo KK, Allak A, Park SS. Timing for repair of mandible fractures. *The Laryngoscope*. 2011;121(6):1160-3.
122. Biller JA, Pletcher SD, Goldberg AN, Murr AH. Complications and the time to repair of mandible fractures. *The Laryngoscope*. 2005;115(5):769-72.
123. Perry M, Holmes S. *Manual of Operative Maxillofacial Trauma Surgery*: Springer; 2014. 41 p.
124. Nasser M, Pandis N, Fleming PS, Fedorowicz Z, Ellis E, Ali K. Interventions for the management of mandibular fractures. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(7):CD006087.
125. Ellis E, 3rd. A prospective study of 3 treatment methods for isolated fractures of the mandibular angle. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2010;68(11):2743-54.
126. Rai A, Datarkar A, Borle RM. Are maxillomandibular fixation screws a better option than Erich arch bars in achieving maxillomandibular fixation? A randomized clinical study. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2011;69(12):3015-8.
127. Ellis E, 3rd, Miles BA. Fractures of the mandible: a technical perspective. *Plastic and reconstructive surgery*. 2007;120(7 Suppl 2):76S-89S.
128. Ellis E, 3rd. An algorithm for the treatment of noncondylar mandibular fractures. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2014;72(5):939-49.
129. Regev E, Shiff JS, Kiss A, Fialkov JA. Internal fixation of mandibular angle fractures: a meta-analysis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010;125(6):1753-60.
130. Nazrun A, Norazlina M, Norliza M, Nirwana SI. Comparison of the effects of tocopherol and tocotrienol on osteoporosis in animal models. *International Journal of Pharmacology*. 2010;6(5):561-8.
131. Iannaccone PM, Jacob HJ. Rats! Disease models & mechanisms. 2009;2(5-6):206-10.

132. Bagi CM, Berryman E, Moalli MR. Comparative bone anatomy of commonly used laboratory animals: implications for drug discovery. *Comparative medicine*. 2011;61(1):76-85.
133. Liu XL, Li CL, Lu WW, Cai WX, Zheng LW. Skeletal site-specific response to ovariectomy in a rat model: change in bone density and microarchitecture. *Clinical oral implants research*. 2015;26(4):392-8.
134. Chow JW. Ovariectomy and estrogen replacement in rodents. *Bone Research Protocols*: Springer; 2003. p. 361-5.
135. Phillips AM. Overview of the fracture healing cascade. *Injury*. 2005;36 Suppl 3:S5-7.
136. Bolander ME. Regulation of fracture repair by growth factors. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY)*. 1992;200(2):165-70.
137. Türer A, Durmuslar MC, Sener I, Misir AF, Önger ME. The Effect of Local Rosuvastatin on Mandibular Fracture Healing. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2016;27(8):e758-e61.
138. Sarisozen B, Durak K, Dincer G, Bilgen OF. The effects of vitamins E and C on fracture healing in rats. *J Int Med Res*. 2002;30(3):309-13.
139. Butezloff MM, Zamarioli A, Leoni GB, Sousa-Neto MD, Volpon JB. Whole-body vibration improves fracture healing and bone quality in rats with ovariectomy-induced osteoporosis. *Acta Cir Bras*. 2015;30(11):727-35.
140. Shuid AN, Mohamad S, Mohamed N, Mokhtar SA, Muhammad N, Soelaiman IN. Bone oxidative changes during early fracture healing of postmenopausal osteoporosis rat model. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*. 2011;6(12):1193-203.
141. Zhang H, Kot A, Lay YE, Fierro FA, Chen H, Lane NE, et al. Acceleration of Fracture Healing by Overexpression of Basic Fibroblast Growth Factor in the Mesenchymal Stromal Cells. *Stem cells translational medicine*. 2017;6(10):1880-93.
142. Histing T, Garcia P, Holstein JH, Klein M, Matthys R, Nuetzi R, et al. Small animal bone healing models: standards, tips, and pitfalls results of a consensus meeting. *Bone*. 2011;49(4):591-9.
143. Working ZM, Frederiksen H, Drew A, Loc-Carrillo C, Kubiak EN. Bone penetrance of locally administered vancomycin powder in a rat femur fracture model. *Injury*. 2017;48(7):1459-65.

144. Metineren H, Dulgeroglu TC, Metineren MH, Aydin E. Effect of nebivolol on fracture healing: An experimental rat model. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2017;26(6):919-23.
145. Goodday RH. Management of fractures of the mandibular body and symphysis. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2013;25(4):601-16.
146. Arjmandi B, Juma S, Beharka A, Bapna M, Akhter M, Meydani S. Vitamin E improves bone quality in the aged but not in young adult male mice. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2002;13(9):543.
147. Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2009;1(4):a000034.
148. Colditz GA. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(11):814-23.
149. Xu H, Watkins BA, Seifert MF. Vitamin E stimulates trabecular bone formation and alters epiphyseal cartilage morphometry. *Calcif Tissue Int*. 1995;57(4):293-300.
150. Brown DL. *Practical Stereology Applications for the Pathologist*. *Vet Pathol*. 2017;54(3):358-68.

## 8. EKLER

### Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu**



**TOPLANTI TARİHİ** : 01.03.2018  
**TOPLANTI NO** : 2018/03

- 2- Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-04-08/02 Protokol no'lu "Osteoporotik Ratlarda Vitamin E'nin Mandibular Kırık İyileşmesi Üzerine Etkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

**ASLI GİBİDİR**

**Prof. Dr. Emine YILMAZ SİPAHT**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkan Vekili**



## Ek 2. İntihal Beyan Formu

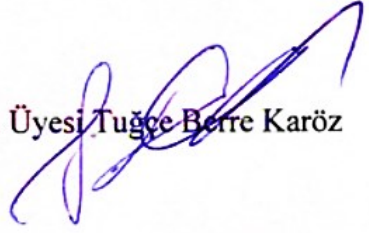
### DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında yürütülen “Osteoporotik Ratlarda Vitamin E’nin mandibular kırık iyileşmesi üzerine etkisi” başlıklı tez için akademik intihal engelleme programında yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdadır.

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.



Şant Altunkara



Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe Berre Karöz

**BENZERLİK ORANLARI: %5**

Ek: İntihal tespit programı çıktısı

### Ek 3. İntihal Tespit Programı Çıktısı

Osteoporotik ratlarda vitamin e'nin mandibular kırık iyileşmesi üzerine etkisi

ORJİNALLİK RAPORU

<b>%5</b>	<b>%2</b>	<b>%2</b>	<b>%4</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<b>%1</b>
<b>2</b>	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>3</b>	"OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU", Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, 2016 Yayın	<b>&lt;%1</b>
<b>4</b>	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>5</b>	sbk2017.org İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>6</b>	www.journals.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>7</b>	Submitted to Kafkas Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>

8	dfd.atauni.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
9	www.biokemia.fi İnternet Kaynağı	<%1
10	YAMAN, Ayşegül, ÖZDEMİR, Oya and GÖKÇE KUTSAL, Yeşim. "Osteoporoz Tedavisine Yetersiz Yanıt", Galenos Yayınevi, 2014. Yayın	<%1
11	Submitted to Beykent Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
12	cms.galenos.com.tr İnternet Kaynağı	<%1
13	ÜSTÜ, Yusuf and UĞURLU, Mehmet. "Periyodik Sağlık Muayenesi Örnekleri", Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, 2017. Yayın	<%1
14	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	<%1
15	dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
16	GÜLTEKİN, Salih Sinan, ARSLAN SAYKI, Müyesser, TOPALOĞLU, Oya and DELİBAŞI, Tuncay. "Fracture Risk Analysis in Postmenopausal Women with the Current Methods", Derman Tıbbi Yayıncılık, 2015.	<%1

17	tustime.com İnternet Kaynağı	<% 1
18	dergi.cumhuriyet.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
19	kutuphane.pamukkale.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
20	Submitted to Abant İzzet Baysal Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
21	www.thed.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
22	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
23	webftp.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
24	www.ebulten-senaturk.org İnternet Kaynağı	<% 1
25	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
26	jarem.org İnternet Kaynağı	<% 1
27	Submitted to Afyon Kocatepe University Öğrenci Ödevi	<% 1

28	earsiv.atauni.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
29	acikerisim.sinop.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
30	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
31	hakses.turc.ro İnternet Kaynağı	<% 1
32	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1



#### Ek 4. Tez Yazım Değerlendirme Formu

### DIŞ HEKİMLİğİ FAKÜLTESİ DEKANLIğINA

Ağız, Diş ve ene Cerrahisi Anabilim Dalında y¼r¼t¼len ‘‘Osteoporotik ratlarda vitamin E’nin mandibular kırık iyileşmesi ¼zerine etkisi’’ başlıklı ve uzmanlık ¼ęrencisi Şant Altunkara tarafından hazırlanan uzmanlık tezinde;

- DIŞ KAPAK SAYFASI
- İ KAPAK SAYFASI
- TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI
- ÖNSÖZ SAYFASI
- TÜRKÇE ÖZET
- İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)
- İÇİNDEKİLER
- SİMGELER ve KISALTMALAR
- ŞEKİL DİZİNİ (Gerekli ise)
- TABLO DİZİNİ (Gerekli ise)
- GİRİŞ
- GENEL BİLGİLER
- GEREÇ ve YÖNTEM
- BULGULAR
- TARTIŞMA
- SONUÇLAR
- KAYNAKLAR
- EKLER (Etik kurul onayı vb.)
- ÖZGEÇMİŞ
- İNTİHAL RAPORU
- FORMATLA İLGİLİ DİğER HUSUSLAR (Alt b¼l¼mler, Latince isimler, Ondalık ayraçlar, Metin içerisindeki g¼ndermeler ve kaynak g¼stermeler, Alıntılar, Dipnotlar, Simgeler ve kısaltmalar vb.)

Tez yazım kılavuzunda belirtildiği gibi hazırlanmıŐtır.

Yukarıda belirtilen hususlar tarafımdan kontrol edilmiştir.

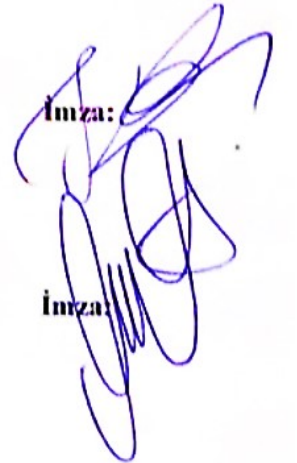
DanıŐmanın Adı-Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe Berre Karöz

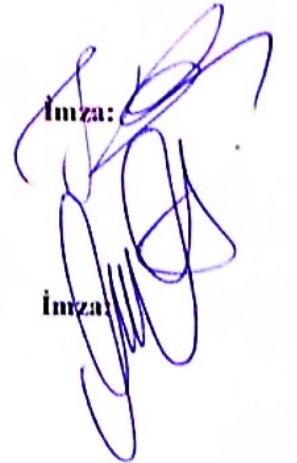
Tarih: 26.11.2019

Kontrol Eden

Adı-Soyadı: Doç. Dr. Nurhat Özkalaycı

Tarih: 26.11.2019

İmza: 

İmza: 

## 9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Şant Altunkara

Doğum Yeri: İstanbul

Doğum Tarihi: 29.01.1991

Yabancı Dil: İngilizce

Eğitim Durumu: Nişantaşı Anadolu Lisesi-2009

Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi-2014

İstanbul Üniversitesi AUZEF Sağlık Kurumları İşletmeciliği-2019

E-posta: santaltunkara@gmail.com