



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**ORTOGNATİK CERRAHİ GEÇİREN HASTALARDA KEMİK
YAPIM VE YIKIM BELİRTEÇLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İhsan Özgür OŞAR
UZMANLIK TEZİ

I. DANIŞMAN

Doç. Dr. Yavuz FINDIK

II. DANIŞMAN

Dr. Orhan AKPINAR

**Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından 4993-DU-17 proje numarası ile
desteklenmiştir.**

ISPARTA-2018

KABUL ve ONAY SAYFASI

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığına;
Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ Uzmanlık Programı** çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: .././20..

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Yavuz FINDIK
Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş Çene Cerrahisi AD.
Dr. Öğr. Üyesi Orhan Akpınar
Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, Mikrobiyoloji Bölümü

Üye : Prof. Dr. Timuçin BAYKUL
Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş Çene Cerrahisi AD.

Üye : Doç. Dr. Gülperi KOÇER
Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş Çene Cerrahisi AD.

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Olgun TOPAL
Afyon Kocatepe Üniversitesi Ağız Diş Çene Cerrahisi AD.

ONAY: Bu Uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulu'na belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Timuçin BAYKUL

Dekan

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK**BEYAN**

“Ortognatik Cerrahi Geçiren Hastalarda Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçlerinin Değerlendirilmesi” adlı uzmanlık tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışım olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışım olmadığını beyan ederim.

Hazırlayan

İhsan Özgür OŞAR

İmza**I. DANIŞMAN**

Doç. Dr. Yavuz FINDIK

İmza**II. DANIŞMAN**

Dr. Orhan AKPINAR

İmza

ÖNSÖZ

Gerek tez çalışmamda, gerek uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım; Doç. Dr. Yavuz FINDIK ve Dr. Orhan AKPINAR'a

Uzmanlık eğitimim boyunca başta Prof. Dr. Timuçin BAYKUL olmak üzere, yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan, eğitimimde büyük katkılarda bulunan değerli hocalarım; Doç. Dr. Gülperi KOÇER'e, Doktora Öğretim Üyesi Dr. Müge ÇINA AKSOY'a, Doktora Öğretim Üyesi Dr. Mehmet Fatih ŞENTÜRK'e, Doktora Öğretim Üyesi Dr. Tayfun YAZICI'ya

Başta Ramazan Mutlu olmak üzere uzmanlık eğitimim sürecinde yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma, klinik, ameliyathane ve hastane personeline,

Uzmanlık tezimi destekleyen S.D.Ü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine (Proje No: 4993-DU-17)

Tezimin ve hayatımın her aşamasında sabır ve anlayışıyla yanımda olan, bana her konuda destek olan ve mutluluk aşıl原因 Ezgi Kösen'e,

ve bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın hiçbir döneminde desteklerini benden esirgemeyen AİLEME

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

İhsan Özgür OŞAR

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY SAYFASI	ii
BEYAN	iii
ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ortognatik Cerrahi	3
2.1.1. Tarihçe	4
2.1.1.1. Mandibuler Osteotomilerin Tarihçesi	4
2.1.1.2. Maksiller Osteotomilerin Tarihçesi.....	7
2.1.2. Ameliyat Teknikleri	9
2.1.2.1. Lefort-I Osteotomisi.....	9
2.1.2.2. Bilateral Sagital Split Ramus Osteotomisi.....	12
2.2. Kemik Dokusu	16
2.2.1. Kemiğin Yapısı	16
2.2.1.1. Kemik Matriksi	16
2.2.1.2. Kemik Zarları	17
2.2.2. Kemik Hücreleri.....	17
2.2.2.1. Osteoprogenitor hücreler.....	17
2.2.2.2. Osteoblastlar.....	17
2.2.2.3. Osteositler	18
2.2.2.4. Osteoklastlar.....	19
2.2.3. Kemik Histogenezi.....	19
2.2.4. Kemik İyileşmesi	20
2.2.4.1. İnflamatuar Dönem	20
2.2.4.2. Onarım Dönemi.....	21
2.2.4.3. Remodeling Biyolojisi	22
2.2.5. Kemik Döngü Belirteçleri	23

2.2.5.1. Kemik Yapım Belirteçleri	24
2.2.5.1.1. Osteokalsin	24
2.2.5.1.2. Kemiğe Spesifik ALP	24
2.2.5.2. Kemik Yıkım Belirteçleri.....	25
2.2.5.2.1. C Telopektid.....	25
2.2.6. RANK/RANKL/OPG	25
2.2.6.1. RANKL, RANK ve OPG'nin Keşfi.....	25
2.2.6.2. RANKL	27
2.2.6.2.1. RANKL Ekspresyonu	27
2.2.6.2.2. RANKL Yıkımı.....	28
2.2.6.2.3. RANKL Biyolojik Fonksiyonu	28
2.2.6.3. OPG.....	29
2.2.6.3.1. OPG Ekspresyonu	30
2.2.6.3.2. OPG Yıkımı	30
2.2.6.3.3. OPG Biyolojik Fonksiyonu.....	30
2.2.6.4. RANK	31
2.2.6.5. Osteoklastlarda RANKL/RANK ile Transkripsiyon Faktör Aktivasyonu	31
3. MATERYEL VE METOD	34
3.1. Cerrahi presedür	35
3.2. Çalışma Örneklerinin Alınması ve Ön İşlemler.....	36
3.3. OPG, Rank ve RANKL Kitlerinin Hazırlanması ve Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi.....	37
3.3.1. Numune Hazırlama ve Depolama	37
3.3.2. Numune Seyreltme Rehberi (OPG, RANK, RANKL)	37
3.3.3. OPG Reaktif Hazırlama ve Depolama	38
3.3.4. RANK Reaktif Hazırlama ve Depolama.....	39
3.3.5. RANKL Reaktif Hazırlama ve Depolama	40
3.4. OPG Analiz Prensibi	41
3.5. RANK Analiz Prensibi.....	42
3.6. RANKL Analiz Prensibi	42
3.7. İstatistiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	54

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
ÖZET.....	70
SUMMARY	71
KAYNAKÇA	72
EKLER.....	84
Ek 1. Etik Kurul Kararı	84
ÖZGEÇMİŞ.....	86



SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfataz
BMP	: Kemik morfojenik proteini
BSSO	: Bilateral Sagital Split Ramus Osteotomisi
BSSRO	: Bilateral sagital split osteotomisi
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GH	: Büyüme hormonu
HRT	: Hormon replasman tedavisi
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
IL	: İnterlökin
IL-1	: interlokin-1
IL-6	: interlokin-6
İMF	: İntermaksiller Fiksasyon
KMD	: Kemik mineral dansitesi
KMİ	: Kemik mineral içeriği
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
mRA	: Mesajcı RnA
nf -κB	: nukleer faktor kappa beta
NTX	: Tip 1 kollajenin α -terminal telopeptidi
OP	: Osteoporoz
OPG	: Osteoprotegerin
OPG	: Osteoprotegerin
RANK	: Reseptör aktivatör nukleer faktör kappa B
RANKL	: Reseptör aktivatör nukleer faktör kappa B ligand
TNF	: Tümör nekroz faktör
TÖ	: Tedavi öncesi
TS	: Tedavi sonrası

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. OPG, RANK VE RANKL miktarının ameliyat sürelerine göre Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılması	46
Tablo 2. OPG, RANK ve RANKL miktarının ameliyat sürelerine göre karşılaştırılması	47
Tablo 3. Lefort 1 cerrahisi sonucu friedman testi OPG değeri	48
Tablo 4. Lefort 1 cerrahisi sonucu friedman testi RANK değeri	48
Tablo 5. Lefort 1 cerrahisi sonucu friedman testi RANKL değeri.....	48
Tablo 6. BSSRO cerrahisi sonucu friedman testi OPG değeri.....	49
Tablo 7. BSSRO cerrahisi sonucu friedman testi RANK değeri	49
Tablo 8. BSSRO cerrahisi sonucu friedman testi RANKL değeri.....	49
Tablo 9. Lefort1 ve BSSRO cerrahisi sonucu friedman testi OPG değeri	50
Tablo 10. Lefort1 ve BSSRO cerrahisi sonucu friedman testi RANK değerleri	50
Tablo 11. Lefort1 ve BSSRO cerrahisi sonucu friedman testi RANKL değerleri ...	50
Tablo 12. Cinsiyetlere göre Mann-Whitney U testi OPG, RANK, RANKL düzeyi karşılaştırılması.....	52
Tablo 13. Cinsiyetlere göre Mann-Whitney U testi OPG, RANK, RANKL düzeyi ortalamaları.....	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hullihen'in mandibuler subapikal osteotomisi	4
Şekil 2. (A) Blair'in "body" osteotomisi, (B) Blair'in ramus osteotomisi, (C) Limberg'in oblik ramus osteotomisi.....	5
Şekil 3. (A) Ters "L" osteotomisi, (B) "C" osteotomisi	6
Şekil 4. Sagittal split ramus osteotomisinin modifikasyonları	7
Şekil 5. Lefort 1 anestezisi.....	9
Şekil 6. Lefort 1 horizontal insizyonu.....	9
Şekil 7. Lefort 1 osteotomisi	10
Şekil 8. Lefort 1 down fracture	11
Şekil 9. Lefort 1 kemik düzenlemesi	11
Şekil 10. Lefort 1 plak ve vida yerleşimi	12
Şekil 11. BSSRO insizyonu	13
Şekil 12. BSSRO flep elevasyonu	13
Şekil 13. BSSRO kanal rekraktörü	14
Şekil 14. BSSRO osteotomisi	15
Şekil 15. BSSRO frakmanların hareketi	15
Şekil 16. BSSRO plak ve vida yerleşimi	16
Şekil 17. RANKL bağlayıcı, sinyalizasyon ve yıkımı.....	29
Şekil 18. Öncül osteoklastın olgun osteoklasta farklılaşmasında OPG, RANK ve RANKL'in rolü	31

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Hastaların uygulanan cerrahi müdahaleye göre.....	35
Grafik 2. Hastaların cinsiyet dağılımı.....	35



1. GİRİŞ

Çenenin iskelet ve diş yapılarının tek başına ortodontik tedaviden fayda göremeyecek düzeydeki deformitelerinin düzeltilmesinde ortognatik cerrahi uygulamaları günümüzde hız kazanmıştır. Çene gelişiminin etkilenmesi maloklüzyonlara ve yüz harmonisinin bozulmasına neden olur. Ortognatik cerrahi gereksinimi işte bu maloklüzyonlara bağlı oluşan çiğneme problemleri, temporomandibuler eklem (TME) ağrıları ve disfonksiyonları ve en önemlisi estetik kaygıların yol açtığı psikososyal rahatsızlıklardan doğmuştur (1).

En sık ortognatik cerrahi gerektiren dentofasiyal deformiteler maksiller ve mandibuler retrüzyonlardır. Bu deformitelerden sonra maksiller vertikal yetersizlik ve mandibuler projeni takip etmektedir. Bu deformitelerin tedavisinde mandibuler cerrahi için bilateral sagittal split ramus osteotomisi (BSSRO), maksiller cerrahi için ise Le Fort I osteotomileri günümüzde popüleritelerini hala korumaktadır (2).

Ortognatik cerrahi kemik dokusu üzerinde gerçekleştirilmekle birlikte ortognatik cerrahi sonrası kemik üzerinde yapılan işlemler bu doku üzerinde yapım ve yıkım olaylarını aktive eder. Bununla birlikte kemik dokusu, eski kemik dokunun osteoklastlar tarafından yıkılıp, yerine osteoblastlar tarafından yeni kemik dokusu oluşturulması ile yenilenir. Bu yeniden yapılanma, kemik yapım ve yıkım hücreleri arasındaki farklı bağlantılar sayesinde meydana gelir. Bu açıdan hücreler arası sinyal yolları ve protein medyatörlerinin yapısı önem arz eder. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile osteoprotegerin (OPG), reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B (RANK) ve reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligandın (RANKL) keşfi ve osteoklastogenezisteki rollerinin belirlenmesi kemik biyolojisinin anlaşılmasına önemli katkılar sağlayarak metabolik kemik hastalıklarına ve kemik cerrahisinde de yeni bir bakış açısı getirmiştir (3,4,5,6).

Biz yaptığımız bu çalışmada kliniğimize son 2 yılda gelen ortognatik cerrahi gereksinimi olan hastalarda hasta seçim kriterlerimize uygun 17 bireye uygulandı. 10 kadın ve 7 erkek hasta ayrı ayrı ortognatik cerrahi ameliyatı geçirdi. Yapılan ortognatik cerrahi tekniklerden lefort 1 cerrahisi, bilateral sagittal split cerrahisi ve her iki cerrahi geçiren hastaların kan serum RAN, RANKL ve OPG değerlerinin cinsiyet, zaman ve ameliyat tipi olarak karşılaştırılmasını değerlendirdik. Amacımız

cerrahi gereksinimi olan ve ameliyat uygulanan hastalarda kan serum sitokin değerlerinin ortognatik cerrahide kemik iyileşme hızını ve remodelingi ne denli etkilediğini araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ortognatik Cerrahi

Ağır iskeletsel sapması olan ve büyüme gelişimini tamamlamış hastalarda dentofasiyal deformitelerin düzeltilmesinde, iskeletsel ilişkiyi düzeltmek amacıyla ortodonti ve cerrahi işbirliği ile uygulanan girişimler ortognatik cerrahi olarak adlandırılmıştır. Ortognatik cerrahinin amacı; hastalara daha iyi bir estetik görünüm ve fonksiyon kazandırarak psikososyal olarak hastayı istediği konuma getirebilmektir. (7)

Ortognatik cerrahi operasyonlar gerek alt çeneye gerek üst çeneye gerekse her ikisine birden yapılan uygulamalarla dentofasiyal anomalinin düzeltilmesinde, diş dizisi ve yüzün estetiğinin iyileştirilmesinde, tüm çene ve diş fonksiyonlarının düzeltilmesinde rutin olarak kullanılmaktadır. Bilgi ve tekniklerdeki artış ile birlikte çift çene cerrahileri sıklıkla uygulanmaya başlanmıştır. Şu anda tek çene mandibuler cerrahiler %10'un düzeyinde yapılmaktayken, çift çene cerrahiler %40 hastada uygulanmakta olup, geri kalan vakalar ise çoğu zaman tek çene maksiller cerrahiler ile tedavi edilmektedir. (8)

Yapılan çalışmalarda ortognatik cerrahi sonrası meydana gelen sert doku değişimlerinin yumuşak dokuya da etkileri olduğu gözlenmiş ve bugüne kadar pek çok araştırmacı ortognatik cerrahi sonrası sert ve yumuşak doku değişiklikleriyle ilgili çalışmalar yapmıştır. (9)

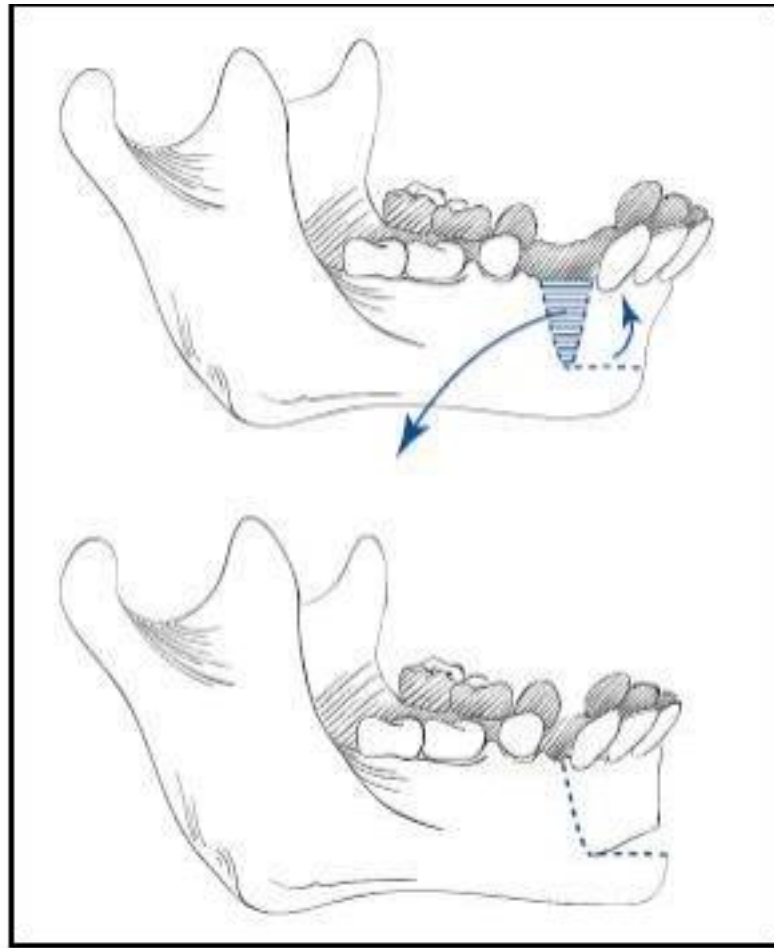
Ortognatik cerrahi tedaviler ile ortodontik tedaviye nazaran çok daha kısa sürede hastaların çene yüz bölgesinde görünüm, fonksiyon ve fonasyonlarında bariz değişiklikler sağlanmaktadır ve bu bariz değişiklikler ile hastaların psikososyal adaptasyon süreci başlamaktadır. (10)

2.1.1. Tarihçe

2.1.1.1. Mandibuler Osteotomilerin Tarihçesi

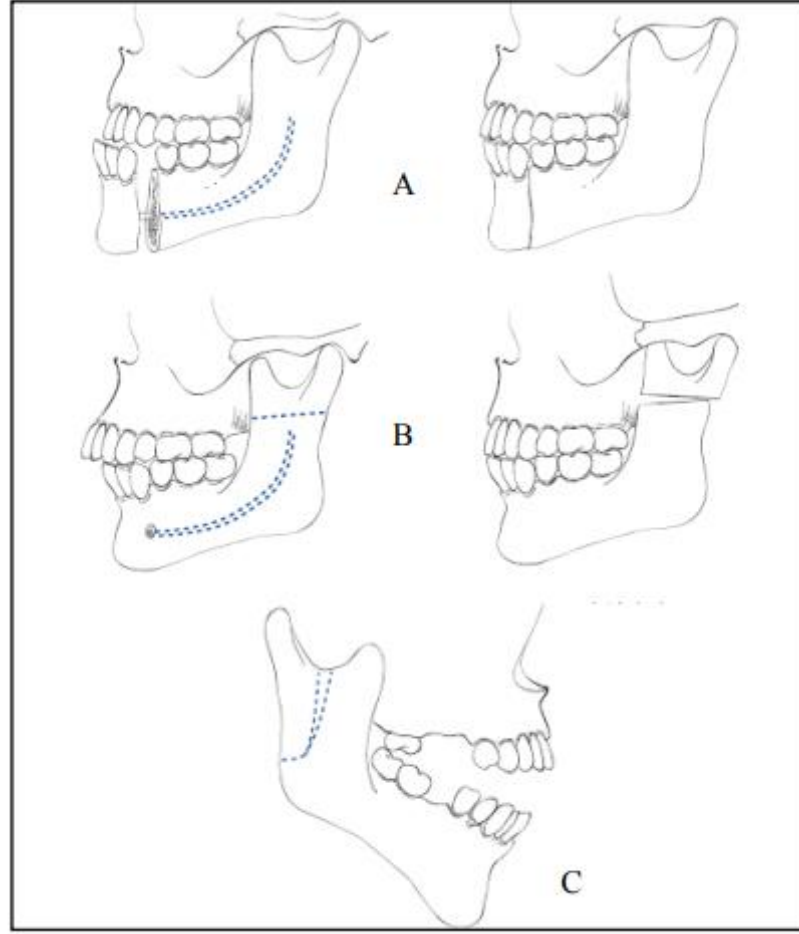
Tarihte ortognatik amaçlı ilk mandibuler osteotomi; 1849 yılında Hullihen tarafından anterior “open bite” ve mandibuler prognatisi bulunan bir hastaya uygulanmıştır.

Bugün anterior subapikal osteotomi olarak adlandırdığımız uygulamaya oldukça benzer bir teknikle Hullihen maloklüzyonu düzeltmeye çalışmıştır (11,12).



Şekil 1. Hullihen’in mandibuler subapikal osteotomisi (Bloomquist, 1992).(12)

Horizontal ramus osteotomisi ilk kez 1907 yılında yine Blair tarafından uygulanmıştır (Şekil 2B). Mandibulanın horizontal düzlemdeki anomalilerinin düzeltilmesi amacıyla kullanılan ekstraoral bir yaklaşım olarak tarif edilmiştir (11).



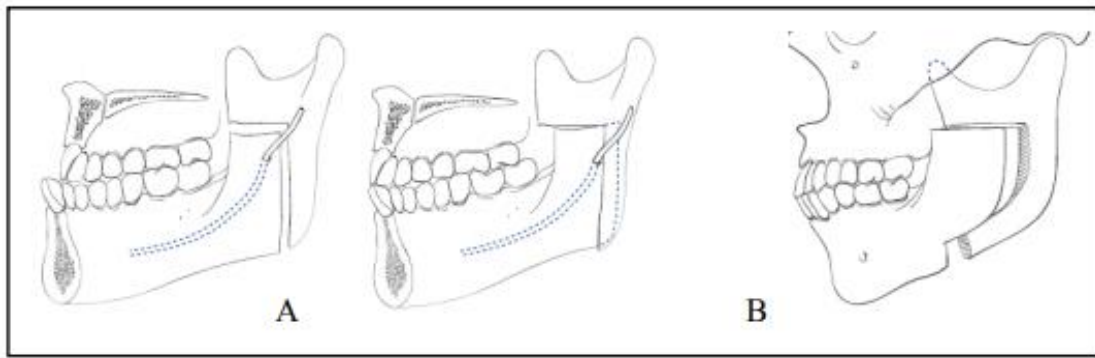
Şekil 2. (A) Blair'in "body" osteotomisi, (B) Blair'in ramus osteotomisi, (C) Limberg'in oblik ramus osteotomisi (11)

Subkondiler posterior oblik ramus osteotomisi ilk kez 1925'te Limberg tarafından ekstraoral yaklaşımla uygulanmıştır (Şekil 2C). Limberg osteotomi hattını ramusun posterior kenarına yakın, mandibulanın sigmoid çentiğinden angulusun hemen üzerine uzanan oblik bir hat üzerine yerleştirmişti (11).

Caldwell ve Letterman'ın 1954'te, Limberg'in tekniği üzerinde yaptıkları modifikasyonun ardından, vertikal ramus osteotomisini tarif etmeleri mandibuler prognatizmin tedavisini daha da pratik kılmıştır. Bu modifikasyonda osteotomi hattı sigmoid çentikten angulusun önünde mandibulanın alt kenarına kadar uzatılıyordu. Osteotomi hattı mandibuler foramenin hemen arkasına yerleştirilerek sinirin korunması sağlanmış olmaktadır. Hinds ve arkadaşlarının 1970 yılında vertikal ramus osteotomisini intraoral yaklaşımla uygulamalarının ardından günümüzde ileri

derecede mandibuler progenisi olan hastalarda hala geçerliliğini koruyan bir yöntem olmuştur (13).

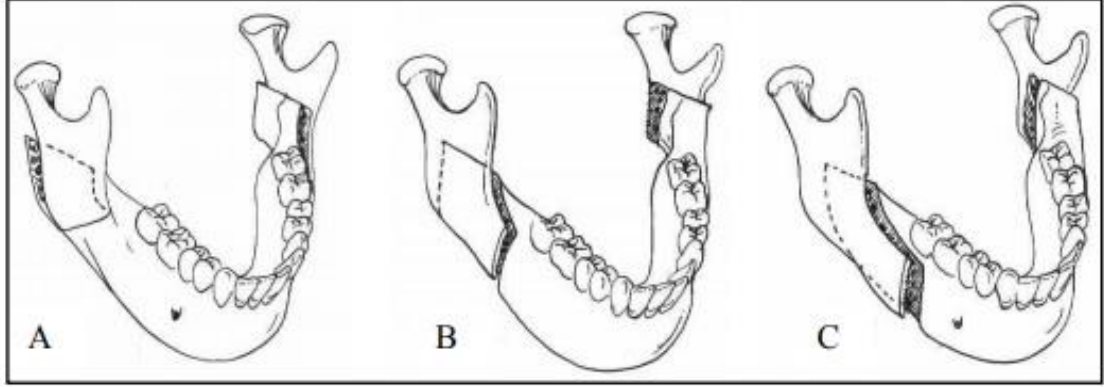
Subkondiler posterior oblik ramus osteotomisinin bir diğer modifikasyonu 1927’de Wassmund tarafından tariflenen ters “L” osteotomisi (Şekil 3A). Bu uygulama da 1968 yılında Caldwell ve arkadaşları tarafından mandibulanın alt kenarında horizontal bir kesi eklenmesiyle modifiye edilmiş ve “C” osteotomi olarak adlandırılmıştır (Şekil 3B). Bu ilave kesi ile mandibuler ilerletmelerde greft ihtiyacı ortadan kalkmış oluyordu (11,14).



Şekil 3. (A) Ters “L” osteotomisi, (B) “C” osteotomisi (14)

Mandibulanın geriye doğru çekildiği uygulamalar, öne doğru ilerletilmesine yönelik cerrahi yaklaşımlardan çok daha önce popüler bir uygulama alanı olmuştur. Bunun temel nedenlerinden biri mandibulanın ilerletilmesinin suprahyoid kas grubunun karşı gücü nedeniyle kalıcı olamayacağı yönündeki genel inanış, bir diğeri de sıklıkla ortaya çıkan kemik grefti ihtiyacıydı (13). Ancak 1957’de Hugo Obwegeser ve Richard Trauner’in hem mandibuler progeninin hem de mandibuler retrogeninin tedavisinde uygulanabilen sagittal split ramus osteotomisini tarif etmelerinin ardından mandibuler ortognatik cerrahide bir çığır açılmış oldu. Bu uygulamanın en büyük avantajı, mandibuler ramusun sagittal düzlemde ikiye ayrılması sayesinde mandibuler şekillendirme sonrası proksimal ve distal segmentler arasında büyük ölçüde temas sağlaması ve grefte ihtiyaç duyulmamasıydı (Şekil 4A). Bu yöntemle ilgili ilk temel modifikasyon 1961’de DalPont tarafından uygulanmıştır. DalPont bukkal kortikal kesiyi son molar dişin arkasına kadar uzatıp vertikal şekilde uygulayarak temas eden kemik yüzey alanını arttırmayı amaçlamıştır (Şekil 4B). Daha sonra 1968’de Hunsuck medial kortikal kesiyi ramusun posterior

kenarı yerine lingulanın hemen arkasına kadar kısaltmıştır. Bu şekilde uygulama daha kolay ve güvenli hale gelmiş, en önemlisi de medial pterygoid kasın proksimal segmentteki insersiyosu korunarak mandibuler ilerletme ve rotasyonlarda distal segmentin hareketini engellemesinin önüne geçilmiş oldu (Şekil 4C) (13).



Şekil 4. Sagittal split ramus osteotomisinin modifikasyonları. (A) Obwegeser ve Trauner'in tekniği, (B) DalPont modifikasyonu, (C) Hunsuck modifikasyonu (13)

Günümüzde sagittal split ramus osteotomisi en sık uygulanan mandibuler ortognatik cerrahi yöntemidir(15).Mandibulanın tüm yönlerde yeterince hareket edebileceği kadar serbestlenebilmesi her türlü mandibuler anomalide kolaylıkla uygulanabilmesini sağlamaktadır. Bununla birlikte geniş kemik temas yüzeyi internal rijid fiksasyonu olanaklı kılarak MMF ihtiyacını da azaltmaktadır.

2.1.1.2. Maksiller Osteotomilerin Tarihçesi

İlk Le Fort I osteotomi "Von Langenback" tarafından nazofaringeal poliplerin eksizyonu amacıyla 1859'da uygulanmıştır. Cheever ise 1867'de rekürrent epistaksis nedeniyle oluşan total nazal obstruksiyonun tedavisinde sağ hemimaksiller "down fracture" uyguladığını rapor etmiştir. Sonraki yıllar boyunca pek çok cerrah patolojik rahatsızlıkların tedavi edilmesinde uyguladıkları farklı osteotomileri tarif etmişlerdir (11,13,16).

Maksiller osteotominin oklüzyonel problemlerin tedavisinde ilk kez kullanılması 1921'de Cohn-Stock tarafından anterior segmental maksiller osteotomi ile olmuştur. Tüm maksillanın sadece palatal vasküler yapılara dayanılarak güvenli bir şekilde kırılabileceği, mobilize edilebileceği ve istenilen pozisyona

getirilebileceğinin farkına varılana kadar bu tür anterior ve posterior segmental maksiller osteotomiler oklüzal anomalilerin tedavisinde sıkça kullanılmaya başlanmıştı (16).

İlk kez total maksiller osteotomi veya Le Fort I osteotomi ile ortognatik cerrahi uygulaması Martin Wassmund tarafından 1927 yılında rapor edilmiştir. Ancak bu ilk uygulamada maksillanın beslenmesinin bozulmasından endişe edilerek, maksilla osseöz bağlantılarından tamamen ayrıştırılmamış ve cerrahi sırasında mobilize hale getirilmemiştir. Bunun yerine cerrahi sonrası maksillaya uygulanan elastik traksiyonlarla oklüzyon yeniden şekillendirilmeye çalışılmıştır (11,13,16,17). Axhausen benzer bir tekniği 1934'te iyileşmiş bir maksiller kırığın düzeltilmesi amacıyla uygulamış ancak maksillayı tamamen mobil hale getirip cerrahi sırasında pozisyon vermiştir.

Schuchardt ilk kez 1942'de maksillanın serbestleştirilmesi amacıyla pterigomaksiller bileşkeden ayrılabilceğini savunmuştur. Moore ve Ward ise 1949'da maksillanın daha serbest hale gelebilmesi amacıyla pterigoid çıkıntılarının horizontal düzlemde kesilmesini önermişlerdir. Ancak daha sonra yayınlanan raporlarda bu işlemin ciddi boyutlarda kanamaya neden olduğu ve kesinlikle sakınılması gerektiği belirtilmiştir (11,16,17).

Yukarıda tarif edilen tekniklerin çoğunda maksillanın ve dişlerin vaskülarizasyonunu bozmaktan endişe edildiği için maksilla belirli ölçülerde serbestlenebilmekte ve daha sonra uygulanan ortopedik kuvvetler aracılığı ile istenen pozisyona getirilmekte idi. Ancak hemen hepsinde yüksek relaps oranları söz konusu olmaktadır (11,13).

Hugo Obwegeser, 1965'te maksillanın tam mobilizasyonunu sağlayarak aksi yönde herhangi bir kuvvete maruz kalmadan istenilen pozisyonu elde etmiştir. Bu uygulama tedavinin kalıcılığı yönünden oldukça önemli bir ilerleme sağlamıştır (16).

Maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarda, maksillanın palatal mukoza, labial gingiva ve mukoza ile olan bağlantılarının korunması halinde kırılıp tam mobilize edilmesinin kemiğin beslenmesine önemli etkisinin olmayacağı histolojik ve mikroanjiyografik verilerle gösterilmiştir (16). Bugün Le Fort I osteotomi, tek parça veya segmental olarak, güvenilir ve en sık kullanılan maksiller osteotomidir.

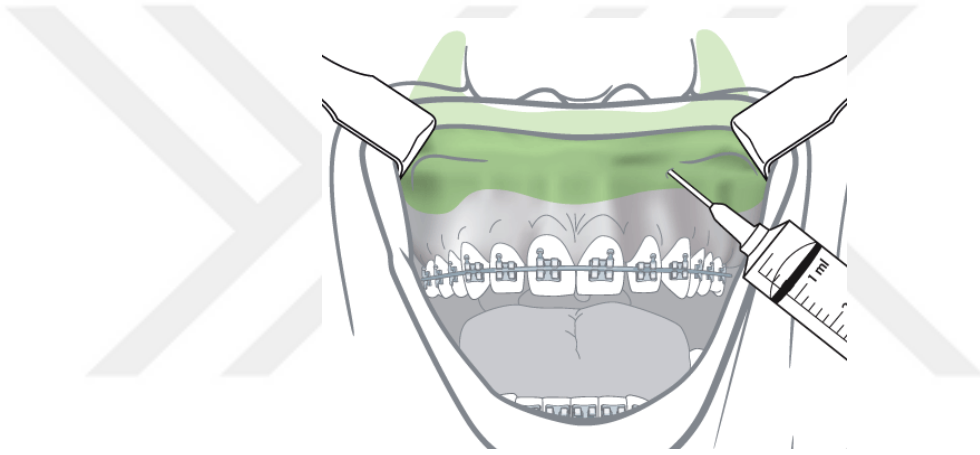
2.1.2. Ameliyat Teknikleri

2.1.2.1. Lefort-I Osteotomisi

Bu yöntem, tüm maksiller dentoalveoler komponentin öne, geriye, yukarı ve aşağı alınmasına uyarlanabilen çok yönlü bir operasyondur. Down fraktürü oluşturulduktan sonra çeşitli modifikasyonlar eklenebilir(18).

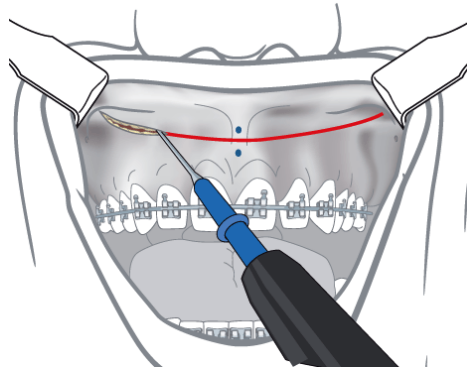
Teknik

- Vazokonstrüktör içeren bir lokal anestetik tüm maksiler bukkal sulkusa enjekte edilir.



Şekil 5. Lefort 1 anestezi

- Tercihen 15 numaralı bir bistüri kullanılarak, bukkal sulkusta birinci molardan başlayıp diğer birinci molara uzanan bir insizyon yapılır. Alveol tarafına yeterli miktarda yapışık diş eti bırakılması yaranın dikilmesini kolaylaştıracaktır.

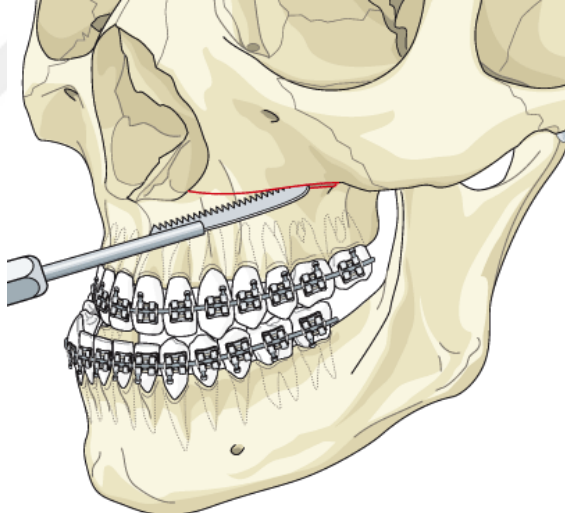


Şekil 6. Lefort 1 horizontal insizyonu

- Bir Howarth periost elavatörü yardımı ile mukoperiosteal lambo dikkatlice kaldırılır ve kıvrık uçlu Lack retraktörü, maksillanın arkasına doğru pterigoid çıkıntıya kadar ilerletilir.

- Lambo, alt orbita çukuru ve damar-sinir paketini belirlemek üzere öne ve yukarı doğru kaldırılır. Daha sonra burnun piriform fossasının kenarları açığa çıkartılır. Nazal elavatörler submukozal olarak burun lateral duvarının distal tarafı boyunca sert damağın arka tarafına kadar sokulur. Ardından burun mukozası ve septum dikkatlice eleve edilir.

- Osteotomi kesisi, keskin testereler veya frezler yardımı ile diş köklerinden, özellikle de kanin kökünden uzak olması için diş eti kenarından yaklaşık 15 mm. yukarıdan, pterigomaksiller fissürün arkasından, öne doğru piriform fossanın kenarına uzatılır. Kesi, sinüsün distal ve mezial duvarlarını ayırmak için arkada derinleştirilir ve önde piriform fossa kenarından, mümkün olduğu kadar yüksekte bitirilir. Eğer maksillada impeksiyon yapılacaksa uygun mesafelerde iki kesi yapılır.



Şekil 7. Lefort 1 osteotomisi

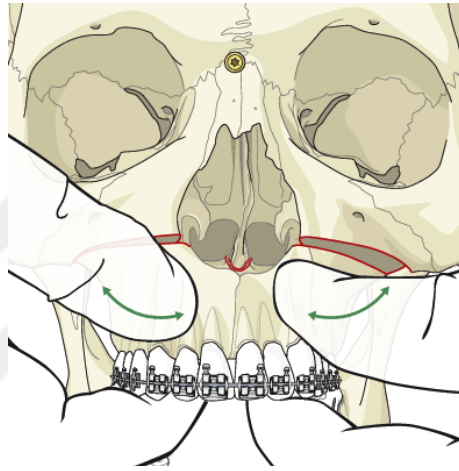
- Kıvrık bir pterigoid osteotomu tüberin arkasına pterigoid çıkıntının üzerine açılı bir şekilde yerleştirilerek üzerine hafifçe vurulur. Kemiğin ayrıldığı, baş parmak palatal mukoza üzerine konarak ağız içinden hissedilebilir. Aynı işlem karşı tarafta da tekrarlanır.

- Nazal septum çentikli bir nazal osteotom, lateral nazal duvarlar ise lateral nazal osteotom yardımıyla ayrılır. Bazı nazal septum kesikleri nazotrakeal tübün

delinmesine neden olabilir. Bu durum yumuşak damağın arkasına koruyucu olarak parmak yerleştirilmesi ile önlenabilir.

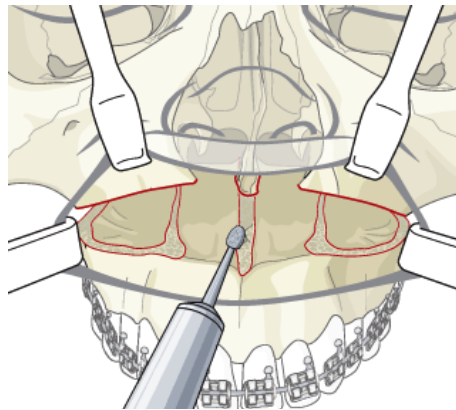
- Üst çene artık, aşağı kuvvetlice parmakla bastırılarak yada Rowe forsepsleri ile ayrılabilir. Tutan herhangi bir nokta varsa, osteotomlar yardımıyla tekrar kesi yapılır.

- Maksilla, Tessier mobilizasyon hook yardımıyla hareketlendirilir ve yumuşak damağa gevşek bir bağlantısı olmak koşuluyla tamamen mobil olması sağlanır.



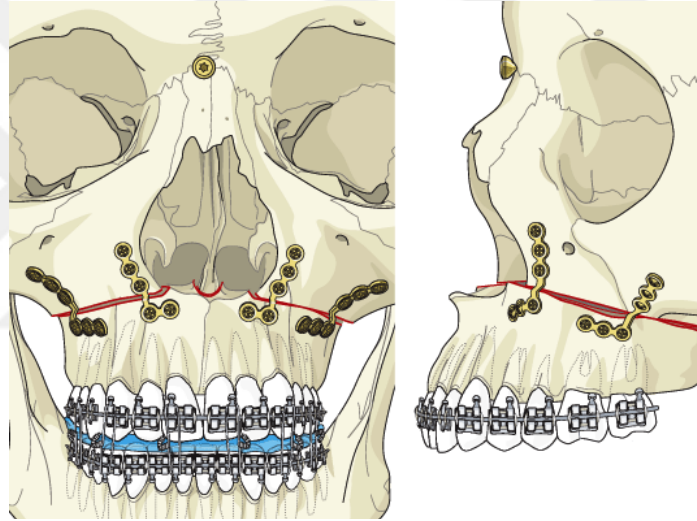
Şekil 8. Lefort 1 down fracture

- Hook yardımıyla maksilla aşağı konumdayken tedavi planlamasına göre frezler aracılığıyla maksiller sinüs duvarları ve nazal kısım kemik çıkıntıları düzeltilir.



Şekil 9. Lefort 1 kemik düzenlemesi

- Bu noktada maksillanın planlanan hareketine uygun olarak dizayn edilmiş çeşitli modifikasyonlar bulunmaktadır.
- Önceden model ve sefalometrik set-up'lar yardımıyla hazırlanan ortodontik splint, mandibulayla birlikte maksillaya fikse edilir.
- Gerekli ise nazal septum maksillanın yeni konumuna göre makasla şekillendirilerek spina nazalis anteriora 3/0 prolon suturelarla bağlanır.
- Kemiklerin fiksasyonu için tel osteosentezi ve intermaksiller fiksasyon teknikleri daha önceleri tercih edilen yöntemler olsa da günümüzde titanyum veya rezorbe olabilen plaklar ve vidalar kullanılmaktadır. Plak fiksasyonu için genellikle 4 adet L plak yeterli olmaktadır.



Şekil 10. Lefort 1 plak ve vida yerleşimi

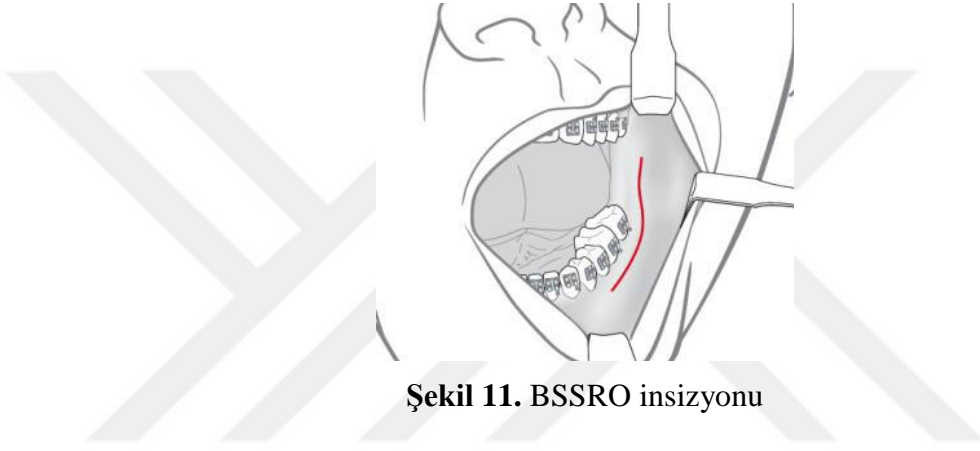
- Son olarak kanama kontrolü yapılarak yara kenarları 3/0 ipek veya rezorbe olabilen vikril ile suture edilerek kapatılır(18).

2.1.2.2. Bilateral Sagittal Split Ramus Osteotomisi

Bilateral sagittal split ramus osteotomisi ilk kez 1957 yılında Obwegeser ve Trauner tarafından tanımlanmıştır. Prognatizmin ve retrognatizmin düzeltilmesinde kullanılan bu teknik daha sonra 1961'de Dalpont tarafından modifiye edilmiştir. Sagittal split osteotomisi, mandibulanın simetrik ve asimetrik, ileri ve geri konumlandırılması amacıyla kullanılır(15).

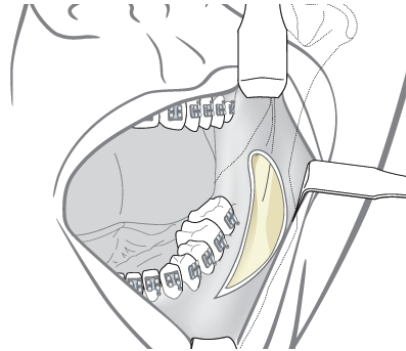
Teknik

- Çeneler, rahat çalışabilmeye olanak sağlayacak biçimde, olabildiğince geniş açılarak ekartörlerle desteklenir.
- Ramusun bukkal ve lingualindeki dokulara, mandibula angulus ve korpustaki cerrahi sahaya vazokonstrüktör içeren bir lokal anestezi yapılar.
- İnsizyon, 15 numaralı bistüri ile eksternal oblik sırt palpe edilerek onun hemen gerisinden başlayarak mandibular 2. molar dişin mezialine kadar uzatılır. Böylece üçgen şeklinde lambo planlanmış olur.



Şekil 11. BSSRO insizyonu

- Bukkal flep, Howarth periost elavatörleri yardımıyla mandibula corpus ve ramusun dış yüzeyini açık bırakacak şekilde geniş olarak kaldırılır.

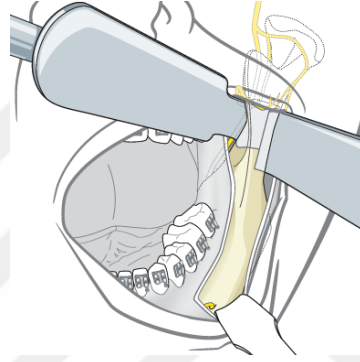


Şekil 12. BSSRO flep elevasyonu

- Bir Howarth periost elavatörü kullanılarak lingual flep kaldırılır. Mukoperiost, hem öne hem de arkaya doğru ağızda bulunan son molar dişin distolingual yüzeyinden ramusa ve öne doğru ayrılır. Lambonun alt ucumandibula korpusu hizasında mylohyoid sırttan daha derinde olmalıdır.

- Ramusun ön yüzü yukarı doğru açılarak, temporal kasın tendonu ayrılır. Bu işlem, Obwegeser koronoid retraktörü ile tendonun yavaş yavaş ortaya çıkması sağlanarak yapılır. Bu aşamada koronoide büyük bir Kocher forsepsi uygulamak kemiğe olan hakimiyeti artırır.

- Lingual lambo, sigmoid yarığa kadar dikkatlice ayrılır ve kondil boynuna ulaşınca kadar kenar takip edilir. Daha sonra, dokular aşağıda lingula mandibulaya ulaşılınca dek dikkatlice ayrılır ve kanal retraktörü yerleştirilir. Kanal retraktörü yanlışlıkla kondil boyununun arkasına kaçarsa büyük bir venöz kanama olabilir. Bu nedenle çok dikkatli olunmalıdır.

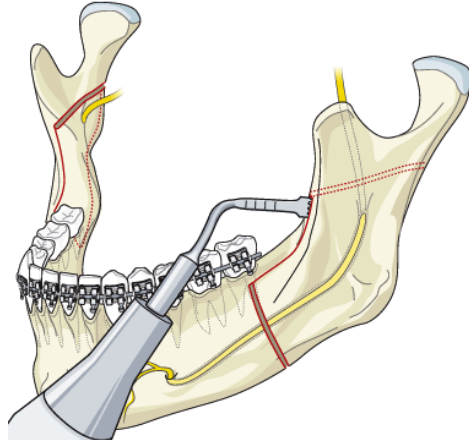


Şekil 13. BSSRO kanal rekraktörü

- Lindeman frezi ile veya testere yardımıyla okluzal düzleme paralel olarak lingula mandibulanın üzerinden medial ramus kesisi yapılır.

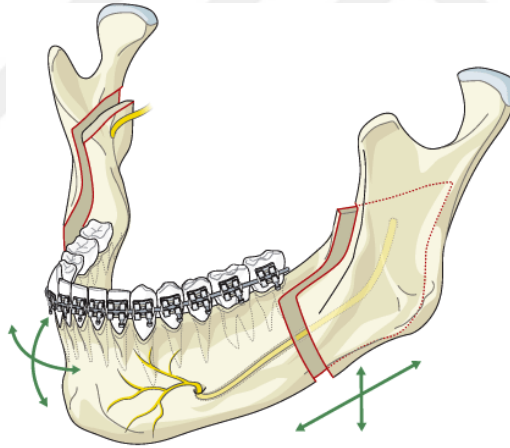
- Medial ramus kesisinden 1. molar dişin mezialine kadar uzanan anterior vertikal ramus osteotomisi yapılır.

- Bu noktadan aşağıya mandibula corpusun alt kortikal sınırına doğru kesi uzatılarak kesi hattı bitirilir.



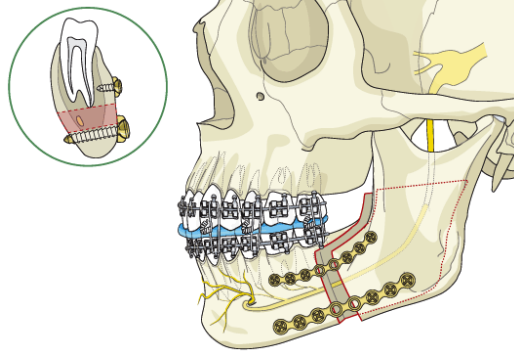
Şekil 14. BSSRO osteotomisi

- Keskin uçlu osteotomlar yardımıyla osteotomi hattı tamamen ayrılır ve kesi hattına yerleştirilen spreader açılarak split tamamlanır. Alveolaris inferiorun nörovaskular paketinin splitin distalinde kalmamasına dikkat edilir ve söz konusu durumda elavatör yardımı ile paket mediale konumlandırılır.



Şekil 15. BSSRO frakmanların hareketi

- Aynı işlemler karşı tarafta da tekrarlanır.
- Ortodontist tarafından önceden hazırlanan splint okluzal arka yerleştirilir ve mandibula ile beraber istenilen yeni konum sağlanacak şekilde sabitlenir.
- Mandibulanın geri alınacağı durumlarda, geri alınacak miktar çalışma modellerinde hesaplanır ve ameliyat esnasında çıkarılması gereken kemik miktarı Dingman'ın kemik forsepsleri ile sıkıca tutularak frezler yardımıyla kesilir.
- Genellikle bikortikal vidalar kullanılarak rijit fiksasyon yapılarak kemik segmentler bilateral olarak sabitlenir. (Şekil:16)



Şekil 16. BSSRO plak ve vida yerleşimi

- Son olarak kanama kontrolü yapılarak, isteğe bağlı olarak direnler yerleştirilir ve yara kenarları sutüre edilerek operasyon sonlandırılır(15).

2.2. Kemik Dokusu

Erişkin iskeletinin ana bileşeni olan kemik dokusu, karakteristik hücreleri ve kalsifiye ekstraselüler matriksiyle birlikte bağ dokusunun özelleşmiş bir formudur. Vital organları korumak, kas dokusunu desteklemek ve kalsiyum deposu olmak gibi fonksiyonlara sahiptir. Vücuttaki diğer dokulardan farklı olarak bir yandan kemik formasyonunun, bir yandan da rezorbsiyonun olduğu eşsiz bir rejenerasyon kapasitesine sahip dinamik bir dokudur (19).

2.2.1. Kemiğin Yapısı

2.2.1.1. Kemik Matriksi

Kuru ağırlığının %65'ini oluşturan inorganik kısım; kalsiyum, fosfat, bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyumdan meydana gelmektedir. Ana içeriği ise hidroksiapatit (HA) kristallerinden oluşmaktadır. Kuru ağırlığının %35'ini oluşturan organik kısmı esas olarak tip I kollajen oluşturmaktadır. Kemik dokusunda az miktarda bulunan şekilsiz temel maddeyi ise kondroitin sülfat, keratan sülfat osteonektin, osteokalsin, osteopontin ve kemik sialoproteini meydana getirir (19).

2.2.1.2. Kemik Zarları

Kemiğin iç ve dış yüzeyleri; kemik yapan hücreler ve bağ dokusundan oluşan periost ve endosteum adı verilen 2 tabakayla örtülüdür. Periost ve endosteumun temel işlevi kemik dokusunun beslenmesi ve devamlı olarak yeni osteoblast sağlanarak, kemik büyüme ve onarımının gerçekleştirilmesidir.

Periost kollajen lifler ve fibroblastlardan oluşan dış tabakadan ibarettir. Periostun kollajen lif demetlerinden oluşan Sharpey lifleri, matriks içine girerek periostu kemiğe bağlar. Periostun hücrelerden daha zengin iç tabakası; fibroblastlara benzeyen, bölünüp farklılaşarak osteoblastları meydana getirme potansiyeline sahip osteoprogenitor hücrelerden oluşmaktadır.

Endosteum ise kemik içindeki bütün boşlukları döşer ve tek tabaka halinde yassılaştırmış osteoprogenitor hücreler ile çok az miktardaki bağ dokusundan oluşur (20).

2.2.2. Kemik Hücreleri

2.2.2.1. Osteoprogenitor hücreler

Mezenşimal hücrelerden köken aldıkları ve osteoblastlardan başka yağ hücreleri, kondroblastlar, kas hücreleri ve fibroblastlara da farklılaşma yeteneğine sahip oldukları bilinmektedir. Osteoprogenitor hücreler büyüme-gelişme döneminde aktifken, erişkin hayatta ancak kırık iyileşmesinde veya farklı tipteki yaralanma durumlarında aktive olurlar (21).

2.2.2.2. Osteoblastlar

Mezenşimal kök hücre kaynaklı olan osteoblastlar kemik yapıcı hücreler olup, osteoid dokuyu (kalsifiye olmamış kemik matriksi), kemik matriksini oluşturan tip I kollajeni, glikoproteinleri, proteoglikanları sentezlerler ve sonrasında da bu yapının kalsifiye olması için kalsiyum ve fosfat iyonlarının kemik içine ve dışına salınımlarını düzenlerler. Osteoblastlar; paratirioid hormon (PTH), paratirioid hormon

ilişkili protein (PTHrP), prostaglandinler, D vitamini metabolitleri, kemik morfojenik proteini (BMP), gonadal ve adrenal steroidler, bazı sitokinler, lenfokinler, koloni stimule edici faktör 1 (CSF-1) için reseptörler içerir. Bu reseptörler sayesinde düzenleyici faktörler osteoblastların aktivasyon, differensiasyon, proliferasyon ya da apoptozisini sağlarlar. Büyüme faktörlerinin kemik metabolizmasının düzenlenmesinde önemli görevleri vardır. Osteoblastlardan salgılanan büyüme faktörlerinin yeni kemik yapımını önemli derecede hızlandırdığı bilinmektedir. Alkalın fosfataz (ALP) da çözülebilen ve çözilemeyen formlar olarak osteoblastlardan salgılanırlar. Serumdaki ALP, kemik oluşumunun sistemik bir göstergesidir. Osteoblastlar matriks oluşumunu takip eden kalsifikasyon safhasında kalsifiye matriks içine gömülerek osteositlere dönüşürler. Bu işlem sırasında laküna adı verilen boşluklar oluşur. Lakünaların içinde osteosit ve uzantılarının yanı sıra az miktarda mineralize ekstraselüler matriks bulunur. Yapımdan çok rezorpsiyonun istenildiği fizyolojik durumlarda osteoblastlar; lenfokinler ve prostaglandinler tarafından osteoklastların aktivitesini arttırmak amacıyla uyarılabilirler. Osteoblastlar bu mediatörlerin yardımı ile osteoklastların ve çeşitli hemopoetik hücrelerin değişimini sağlarlar (19).

2.2.2.3. Osteositler

Osteositler, osteoblast kaynaklı lakünalar içindeki olgun kemik hücreleridir. Kemik dokusunda en çok bulunan hücre tipi olup tüm kemik hücrelerinin yaklaşık olarak %95'ini oluşturur. Kalsiyum homeostazında görev alan osteositler kemik matriksindeki kalsiyum ve diğer iyonlarını serbestleyerek osteoblastlara ve kemik yüzeyini döşeyen hücrelere transfer etmekteyler. Osteositler, bölgedeki remodelingi sağlayacak olan fiziksel etkileri kimyasal sinyallere çevirirler. Kemik rezorpsiyonu sürecinde ise osteoklastların yardımı ile kemik matriksinden serbestlenirler. Kemik rezorpsiyonu aşamasında kendilerini çevreleyen organik matriks çözünürken, osteositlerin de aktif osteoblastlara tekrar dönüştüğü sanılmaktadır (19,22).

2.2.2.4. Osteoklastlar

İşlevleri kemiği rezorbe etmek olan, iri, çok çekirdekli hücrelerdir. Osteoklastların kemik yapan hücrelerle ilişkisi yoktur, kemik iliğinden köken alan mononükleer fagositer hücrelerin birleşmesiyle ortaya çıkarlar. Osteoklastların sahip oldukları hücre yüzey reseptörleri; CSF-1 reseptörü, kalsitonin reseptörü ve nükleer faktör kapp B (RANK)'dır. Osteoklastların differansiasyonu ve düzenlenmesi için osteoblastlar üç sinyal molekülü salgırlar. Bunlardan ilki olan makrofaj koloni stimule edici faktör (M-CSF), makrofaj üzerindeki reseptöre tutunarak osteoklast proliferasyonunu başlatır. Bu sayede RANK'ın aktivasyonu için gerekli reseptörler salgılanır. Osteoblastların ikinci sinyal molekülü olan nükleer faktör kapp B ligandı (RANKL), aktive olan reseptöre yapışarak tek çekirdekli fagositlerin birleşerek çok çekirdekli hale dönüşmelerini sağlarlar. Kemik yüzeyinden ayrılmış olan osteoblastik hücreler ile kemik matriksi arasında "clear zone" adı verilen bir alan oluşur. Hücre dışı sıvıdan izole olan bu alanda girintili-çıkıntılı osteoklast yüzeyi kemik matriksine tutunduktan sonra klorid kanalları aracılığıyla kemikte demineralizasyon sağlanır. Osteoklast tanımlaması yapılması için kemik yüzeyi ile çok çekirdekli hücre birebir temasta olmalıdır. Osteoblastik hücrelerden salgılanan üçüncü sinyal molekülü ise tümör nekrotizan faktör reseptör (TNFR) ailesine ait osteoprotegerindir(OPG). RANKL sinyalinin makrofajlara bağlanmasını inhibe ederek osteoklast differansiasyonunu sınırlandırır. Ayrıca OPG, osteoklastların diferansiasyonunun yanı sıra rezorbsiyon kapasitelerini de düşürürler. Kemik metabolizması ve osteoklastik aktivite böylelikle düzenlenmiş olur. Hormonal osteoklastik aktiviteyi kalsitonin, PTH ve 1,25-dehidroksivitamin D3 kontrol etmektedir. Bunun yanı sıra hormonal olmayan lokal faktörler ve sitokinler gibi osteoklastik metabolizma düzenleyiciler de vardır (19,21).

2.2.3. Kemik Histogenezi

Kemik dokusu, intramembranöz kemikleşme ve endokondral kemikleşme olmak üzere 2 yolla oluşmaktadır. Yassı kemiklerin tamamı ile oksipital, mandibula, maksilla ve temporal gibi karmaşık yapıllı kemikler intramembranöz kemikleşme şeklinde gelişir. Kemiğin gelişeceği yerde kemikleşme merkezi bulunur. Burada

hücreler osteoblastlara dönüşmeye başlar. Yeni kemik matriksi oluşur ve kalsifikasyon ile devam eder. Birkaç bölgedeki kemikleşme merkezleri ile oluşan adacıklar ışımsal olarak büyür ve kaynaşırlar. Kemikleşme merkezleri çevresindeki zar periosta dönüşür. Uzun kemikler ve vertebralar gibi kemikler ise endokondral kemikleşme ile kemikleşir. Önceden oluşacak kemiğe benzeyen küçük bir model hyalin kıkırdaktan yapılır ve kemikleşme bu kıkırdak model içinden gelişir.

Her iki yolda da ortaya çıkan ilk kemik primer kemik dokudur ve kısa sürede lameller veya sekonder kemikle yer değiştirir. Kemiğin büyümesi sırasında, primer kemik alanları, rezorbsiyon bölgeleri ve sekonder kemik alanları yan yana görülür. Kemiğin sentezlendiği ve ortadan kaldırıldığı bu bileşim büyüyen kemiklerin yanı sıra yetişkinlerde de hayat boyu meydana gelir ancak hızı yavaştır (20,21,23).

2.2.4. Kemik İyileşmesi

Kemik iyileşmesi birbirini izleyen ve birbirleriyle iç içe geçmiş morfolojik dönemlerden oluşmaktadır (24).

- İnflamatuar Dönem (1 - 4 gün)
- Onarım Dönemi (2 - 40 gün)
- Yeniden Şekillenme Dönemi (25 - 100 gün)

2.2.4.1. İnflamatuar Dönem

Kemik dokunun iyileşmesi, yara iyileşmesine benzer olarak birbiri içine geçmiş safhalardan oluşmaktadır. Yumuşak doku iyileşmesinde, yaralanan doku yerini fibröz skar dokuya bırakmaktadır. Ancak kemik doku iyileşmesi, yaralanan dokunun yerini, yeni kemik dokunun alması ile skarsız olarak sonlanmaktadır. Kemikte meydana gelen travma matrikste hasara, hücrelerde ölüme, periosteum ve endosteumda yırtıklara neden olur. Tüm doku travmalarında olduğu gibi kemik travmalarında da ilk verilen yanıt inflamasyondur. İnflamasyon 48 saatte pik seviyeye ulaşır ve travmadan sonraki bir hafta içerisinde tamamen sona erer. Travmayı takiben çevre yumuşak dokular ve periost yırtılarak, damarlar yaralanır. Kan, lenf ve doku sıvıları bölgede hematoma oluşturur (25,26).

Hematom, kemik iyileşmesi için gerekli iki önemli faktörü sağlar. Birinci olarak; oluşan hematoma kemik ucu ve komşu yumuşak dokuların arasını doldurarak travma bölgesinde az da olsa mekanik bir stabilite sağlar. İkinci olarak hematoma bölgeye matriks oluşumunu başlatan, osteoblastlara ve kondroblastlara dönüşen, osteoblast ve kondrosit prekürsör hücrelerini getirir (27).

Ayrıca hematoma içerisindeki trombositlerden ve zarar görmüş kemik ve yumuşak dokulardan salgılanan inflamatuvar mediatörler; kan damarlarının vazodilatasyonuna, plazma ekstravazyonuna ve travma bölgesinde ödem oluşumuna neden olurlar. Bu mediatörler inflamatuvar hücrelerden salgılanan interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) ile trombositlerden salgılanan dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) ve trombosit kökenli büyüme faktörüdür (PDGF). Bu mediatörler başlıca polimorfik hücre göçü, proliferasyonu ve mezenşimal kök hücre farklılaşmasından sorumludurlar. Bölgeye inflamatuvar hücrelerden polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve takiben makrofaj ve lenfositler göç eder. Bu hücreler anjiogenezden sorumlu sitokinleri salgırlar. İnflamatuvar cevap azalırken nekrotik doku ve eksüda rezorbe olur. Fibroblast ve kondrositler bölgede görülmeye başlar ve yeni matriks yapımıyla kallus oluşmaya başlar (28,29,30).

2.2.4.2. Onarım Dönemi

Onarım dönemi kemik iyileşmesinin en önemli kısmıdır. İnflamatuvar hücreler nekrotik dokuları rezorbe ederken, fibroblastlar bölgeye gelerek tamir dönemini başlatırlar. İlk basamak hematoma organize olmasıdır. Tamir döneminde ilk 48 saat içinde periost, endosteum ve defekte yakın yerlerdeki Havers kanallarının tabakalarından hücre proliferasyonu başlar; defekt hattı boyunca rezorbsiyon devam eder. Hücre proliferasyonu sonucu defekt uçlarındaki boşluklar hücrelerle dolar. Lokal aracılı mekanizmalarla öncü hücreler, yeni damar, fibroblast, hücreler arası madde, destek hücreleri ve diğer hücreleri oluşturmak üzere farklılaşmaya başlarlar. Kırık hattındaki hücresel aktivitenin başlaması için gerekli uyarım karmaşıktır. Kimyasal, elektriksel ve mekanik faktörler söz konusudur. Tamir için gerekli hücre çoğalmasının oluşumu, muhtemelen travma bölgesindeki elektriksel akımla başlamaktadır. Bu akım, kırık sonrası en yüksektir ve daha sonraki 2-3 hafta içinde

yavaş yavaş azalır. Onarım evresi, kırık oluşumundan sonraki saatlerde başlasa da yapısal olarak tipik hale gelmesi 7-12 gün sürer. Onarım olayında rol oynayan hücreler mezenşimal kökenli, çok yönlü gelişim gücüne sahip olan, pluripotent hücrelerdir. Bu hücreler çoğunlukla kırık bölgesindeki granülasyon dokusunun içinden, ayrıca periosteumun osteojenik tabakasından ve daha az oranda da endosteumdan köken alırlar. Bu hücreler farklılaşmaya başladığında, ilk değişikliğe uğrayan hücreler, kapillerle hematoma içine giren fibroblastlardır. Üçüncü günde karşı kırık uçlarında, yoğun olarak mezenşimal hücreler bulunur. Bu hücreler kırık parçaları arasında yumuşak bir granülasyon dokusu oluştururlar. Periosteal ve endosteal osteojenik hücrelerle, fibrin matriksteki fibroblastların çoğalıp farklılaşmasıyla, bir granülasyon dokusu gelişir. Fibroblastlar kollajen sentezlerken, kondroblastlar kollajen ve glikozaminoglikan, osteoblastlar ise osteoidi salgırlar. İyileşen kemiğin gerilmeye karşı dayanıklılığı, içerdiği kollajen miktarıyla yakın ilişkilidir. Zamanla her iki kırık parçasının ucunda oluşan manşet tarzındaki kitle birleşerek, kırığa bütünlük sağlayan dış kallusu meydana getirir. Aynı şekilde ilik boşluğunda da benzer olaylar birbirini takip eder. İç kemik zarı ve iliğin kemik yapıcı hücresinden gelişen trabeküllerle, iliğin köprülenmesi oluşur ve iç kallus meydana gelir. İlk 7-12 günün sonrasında yumuşak kallus kitlesi, fibröz doku ve kıkırdaktan oluşmuştur. Kemik defekti uçları, iç ve dış kallus gelişimiyle çok sağlam bir yapıya kavuşur. Kallus oluşumu, yetişkinlerde çocuktan ve kompakt kemikte trabeküler kemikten daha yavaş meydana gelir. Yaralanmadan sonra kallus oluşması ve mineralizasyonu 4-16 hafta arasında zaman gerektirir. Kallus oluşumuyla beraber kaynamanın oluştuğu söylenebilir. Bununla beraber, kaynama henüz son noktasına ulaşmış değildir. Onarım evresinin ortasında, kallusun gereksiz ve etkisiz kısımlarının geri emilimi ve trabeküler kemiğin stres çizgileri boyunca uzanması ile yeniden şekillenme evresi başlar (31,32,33).

2.2.4.3. Remodeling Biyolojisi

Kemik, sert ama esnek, güçlü ama kırılğan, sürekli karşılaştığı yüklere göre anatomik şekli belirlenebilen bir dokudur. Çünkü yıkım ve yapım sürecinin birbirini takip ettiği, yeniden yapılandırma gösteren dinamik bir dokudur (34). Bu yenilenme süreci ayrı ayrı mikroskopik kemik paket ünitelerinde gerçekleşir. Bu yenilenme

odakları temel çok hücreli üniteler olarak da adlandırılır. Genç erişkin iskeletinde her üniteye yıkılan kemik yerine daha fazlasının konulmasıyla yıkım ve yapım bir denge içerisinde (35). Menapoz sürecinde ise her üniteye yıkımın yapımın önüne geçtiği negatif bir denge vardır (36). Ünitelerin ana hücreleri osteoblast ve osteoklastlardır. Yıkım ve yapım döngüsü öncelikle osteoblastik sinyaller ile başlayan ve sırayla eşleşen süreçlerdir. Çeşitli sistemik ve lokal faktörler (hormonlar, büyüme faktörleri, sitokinler...) döngünün başlaması için osteoblast üzerinde etkilidir. Osteoblastlar daha sonra osteoklast öncüllerinin farklılaşması ve olgun osteoklastların oluşması için uyarı sinyalleri oluştururlar. Bu şekilde üniteye küçük bir paket alanda yıkım gerçekleşir. Kısa bir süre sonra (2-3 hafta) kemik yıkımını gerçekleştiren osteoklastlar apoptoza uğrarlar ve ardından osteoblastlar yıkım oluşan kaviteye göç ederler. Sement çizgisini oluşturur ve yeni matriks sentezlerler. Tek bir üniteye mineralizasyonun da dahil olduğu bir yenilenme döngüsü birkaç ay devam eder (34, 37, 38).

Yeni kemik dokusu sentezlendiğinde bazı osteoblastlar osteosite dönüşerek o bölgede gömülü kalırlar. Osteositler de birbirleriyle birleşerek kanallarla dolu ağı oluştururlar (39, 40). Bu kemik yapılandırma sürecini etkileyen hormonlar östrojen, androjen, vitamin D, PTH ayrıca IGF-I, transforming growth faktör, paratiroid hormon related peptid, interlökin, prostaglandin, tümör nekrozis faktör ve osteoprotegerin ligand gibi lokal faktörlerdir (41).

2.2.5. Kemik Döngü Belirteçleri

Kemik döngü hızı osteoblast ve osteoklastların enzim aktiviteleri veya idrarda atılan ve dolaşıma salınan kemik matriks bileşenlerinin ölçülmesiyle belirlenebilir. Yıkım ve yapım belirteçleri olarak ikiye ayrılırlar da hastalık durumunda eşleşirler ve aynı yönde değişim gösterirler. Kemik döngü belirteçleri trabeküler veya kortikal gibi özel bir kemik bölgesinde gerçekleşen döngüyü yansıtmazlar. Toplam değişikliği yansıtır. Kemik döngüsü için son yıllarda kemiğe özgül belirteçler tanımlanmıştır (42-43). Kemik yıkım belirteçlerinin çoğu kemik matriks ana içeriği olan tip I kollajenin fragmentasyonu ile oluşurlar. Bu belirteçler osteoklastik kemik rezorpsiyonu esnasında salınırlar. Serum veya idrarda ölçülebilirler. Klinik

uygulamada tip I kollajenin N-telopeptidi, tip I kollajenin c-telopeptidi, deoksiprinodilin ve prinodilin ölçümleri kullanılır (44). Kemik yapım belirteçleri ise osteoblastlar tarafından salgılanan proteinler veya osteoblastlar tarafından tip I kollajen yapımı esnasında oluşan yan ürünlerdir. Bunlar serumda ölçülür ve kemik spesifik ALP, osteokalsin ve prokollajen tip I N terminal propeptidi (PINP) içerirler.

2.2.5.1. Kemik Yapım Belirteçleri

2.2.5.1.1. Osteokalsin

Osteokalsin kemikte en fazla bulunan kollajen olmayan proteindir. Kırkdokuz aa'den oluşan, kalsiyum bağlayıcı özelliği olan üç adet gama karboksiglutamik asit rezidüsü içeren bir peptiddir. Osteoid sentezi esnasında osteoblastlar tarafından salgılanır. Esas fonksiyonu bilinmemekle birlikte osteoid mineralizasyonunu sağladığı ve kemik yenilenme sürecinde negatif geribildirimde rol aldığı düşünülmektedir. Yeni sentezlenen osteokalsin büyük oranda kemik matriksine dahil olur. Ancak küçük bir kısmı dolaşıma katılarak kemik yapım belirteci görevini üstlenir. Tip I kollajen ve kemiğe spesifik ALP'ye göre kemik yapımını gösteren daha geç bir belirteçtir. Kemik histomorfometri ve kalsiyum kinetik çalışmalarında kemik yapımı ile serum osteokalsin seviyesinin paralellik seyrettiği gösterilmiştir. Böbrekler tarafından atılır ve renal fonksiyon bozukluğundan etkilenir (45, 46).

2.2.5.1.2. Kemiğe Spesifik ALP

ALP, monofosfat ester gruplarının hidrolizini katalize eden ubikuitöz bir ekto enzimdir. İntestinal, plasental, germ hücre ve doku nonspesifik (kemik/osteoblast, karaciğer ve böbrek izoformları) izoenzimlerini kodlayan dört gen bulunmaktadır. İzoformlar posttranslasyonel modifikasyon sonucu oluşurlar. ALP'nin kemik izoformu kemikte lokal inorganik fosfat konsantrasyonunu arttırarak, kalsiyum 9 bağlayıcı protein olarak etki eder ve iskelet kalsifikasyonunda görev alır. Dolaşımdaki ALP'nin %95'i kemik ve karaciğer kaynaklıdır. Her iki dokuya ait ALP miktarı kabaca yarı yarıyadır (47).

2.2.5.2. Kemik Yıkım Belirteçleri

2.2.5.2.1. C Telopeptid

Telopeptidler kollajen molekülünün helikal olmayan ucunda yer alan amino asit zincirleridir. Tip I kollajenin maturasyonunu gösterirler. Kemik rezorpsiyonu esnasında kollajenin yıkılmasıyla dolaşıma salınırlar. Bifosfonat ve hormon tedavisi ile serum değerlerinde hızlı ve belirgin düşme gözlenir (48, 49).

2.2.5.2.2. Deoksiprinodilin

Osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu ve kollajen yıkımı esnasında dolaşıma karışır. Düşük moleküler ağırlıklı olmasından dolayı idrar ile atılır. Normal bireylerde serum seviyeleri genellikle ölçülemeyecek kadar düşüktür (50).

2.2.6. RANK/RANKL/OPG

2.2.6.1. RANKL, RANK ve OPG'nin Keşfi

Simonet ve ark. (1997) olası terapötik kullanımlar için çeşitli TNF reseptörleriyle ilişkili cDNA'ları yüksek miktarda eksprese eden farelerle çalışırken tesadüfen OPG'yi keşfetmişlerdir. Özel bir cDNA'yı yüksek miktarda eksprese eden farelerin kemiklerinde osteoklastların olmamasına bağlı olarak osteopetroz gelişmiştir. Bu proteini kodlayan gene osteoprotegerin "kemik koruyucu" ismi verilmiştir(5). OPG osteoklastik kemik rezorpsiyonunu sınırlandırarak iskeleti kemik rezorpsiyonundan korumuştur. Bu çalışmadan bağımsız olarak bazı araştırmacılar standart yaklaşımlar kullanarak fibroblastlardan osteoklastogenezisi inhibe eden faktörü saflaştıran Rodan ve Martin'in hipotezini test ederlerken, özdeş bir molekül bulduklarını bildirmişler ve hemen arkasından OPG cDNA'sını klonlamışlardır.(51).

İki grup OPG'nin ligandını sırasıyla OPG ligand ve osteoklast farklılaşma faktörü olarak tanımladı (52). Bu ligand önceki yıl RANKL(53) ve TNF ile ilişkili

aktivasyonla tetiklenen sitokin olarak adlandırılırken daha sonra TNF ligand ailesinin üyesiyle özdeş bir molekül olarak tanımlanmıştır(54). Bir süre sonra OPG ligandı olarak tanımlanan bu molekülün hücresele reseptörünün Anderson ve ark. (1997) tarafından başka bir şirkette tanımlanan RANK ile özdeş bir molekül olduğu ortaya çıkarıldı (53,54).

RANK'ın insan CD40 hücre-dışı parçasının bir bölümüyle kısmi homoloji yaptığı gösterilmiştir. CD40, TNF reseptör üst familyasının bir üyesidir ve immün sistemdeki T hücrelerinin aktivasyonuna katılır. RANKL'ın dendritik hücrelerce uyarılmış T hücresi proliferasyonunu ve RANK eksprese eden hücrelerin yaşam sürelerini arttırdıkları tespit edilmiştir (54). RANKL'ın osteoklastogenez ve T hücresi aktivasyonuna katıldığını gösteren bu çalışmalar gelişen osteoimmünoloji alanında birçok çalışmaya öncülük etmeye devam etmektedirler (55).

Osteoklast biyolojisinden sorumlu sitokinler TNF ligand ve süperailisi üyelerinden belirlenmiştir. TNF alfa ve interlökin 11, sitokin sistemi gibi bu yeni sitokin sistemi de hücreye bağlı veya çözünebilir halde bulunan bir ligand (RANKL), hücreye bağlı bir reseptör (RANK) ve salgılanan bir reseptörden (OPG) oluşmaktadır. RANK/ RANKL ve OPG'e sırasıyla TNF süperailisi üyesi 11, 11a ve 11b de denilmektedir (56).

RANK/RANKL/OPG sistemi son yıllarda kemik biyolojisindeki en önemli buluşlardandır. Bu sistem iskelet sağlığı için çok önemlidir. Bu sistemin bozulması çeşitli kemik hastalıklarına neden olur. Son zamanlardaki çalışmalar bu sistemin diğer dokularda da önemli rol oynadığını göstermiştir(57). Osteoblastların RANKL ve OPG eksprese ettikleri bilinmektedir. RANKL'ın osteoklast öncül hücrelerde bulunan reseptörüne bağlanması kemik rezorpsiyonuna neden olurken, tuzak reseptörü OPG'ne bağlanması kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektedir. Osteoblastlar tarafından RANKL/OPG ekspresyon oranı, osteoklastogenez, osteoklast aktivasyonu ve bu şekilde kemik döngüsünün önemli bir belirleyicisidir (58). RANKL ve OPG'nin osteoklast biyolojisi üzerine etkileri ile ilgili geniş çalışmalara dayanarak bu iki molekülün kemik metabolizmasında distal efektör oldukları düşünülmektedir (57,58). Yapılan çalışmalarda insan ve kemiricilerin osteoblast seri hücrelerinde RANKL ve OPG gen ekspresyonunun kontrolü, OPG salınımı ayrıntılı

olarak incelenmiştir. Birçok osteotrofik sitokin ve hormonun RANKL ve OPG ekspresyonunu etkilediği bulunmuştur. RANKL ve OPG'ni kontrol eden hormonlar; steroid hormonlar (glukokortikoid, vitamin D3 ve peptid hormonları (PTH, VIP) içermektedir. Diğer modülatörler, peptid büyüme faktörleri (TGF beta, kemik morfojenik protein 2, temel fibroblast büyüme faktörü), aktivin A ve proinflammatuar sitokinlerdir (IL-1, IL-6, IL-11, TNF alfa, TNF beta, prostaglandin E2) (59).

2.2.6.2. RANKL

RANKL osteoklast farklılaşma faktörü (ODF), osteoprotegerin ligand (OPGL), TNF ilişkili aktivasyonca indüklenmiş sitokin (TRANCE) ve TNF süper ailesi olarak da isimlendirilmektedir. RANKL da geniş bir ekstrasellüler reseptör bağlayıcı bölge, membrana bağlanan bölge ve bağlantı gövdesi ile birlikte membrana gömülü tip II reseptördür (60). RANKL dendritik hücreler ve olgun T hücreleri için sağkalım faktörü olarak hareket etmekte ve böylece bu hücrelerin proliferasyonlarını düzenlemektedir (54). RANKL'ın bu aktiviteleri, membran reseptörü olan RANK'a bağlandıktan sonra nükleer faktör kappa B (NF-κB) transkripsiyon faktörünün aktivasyonu ile bağlantılıdır (61). Normal ve patolojik durumlarda 2 kemik rezorpsiyonunun anahtar mediyatörü olan RANKL, 45 kDa'luk membrana bağlı hücresel ve 39,5 kDa'luk biyolojik olarak aktif, çözünür iki formdan oluşmuş 312 aminoasitlik bir peptiddir (19).

2.2.6.2.1. RANKL Ekspresyonu

İnsan RANKL ekspresyonu periferik lenf nodları ve fetal karaciğerde ve bazı osteosarkoma hücre hatlarında tespit edilmiştir. RANKL trabeküler kemikte, kemik iliğinde büyüme plaklarında, periosteum, dalak, timus, lenf nodları ve intestinal lenfoid yamalarda bol miktarda eksprese olur (53). İltihaplı eklemlerde sinoviyal hücreler tarafından eksprese edilir ve aktif T hücreleri tarafından salgılanır. Farelerde yapılan prelinik çalışmalar RANKL'ın aynı zamanda hamilelik sırasında meme epitel hücrelerinden de eksprese olduğunu ve meme epitel hücrelerinin laktasyonel hiperplazisi ve süt üretimi için gerekli olduğunu göstermiştir. RANKL ayrıca tümör

hücresi proliferasyonunun indüklenmesinde de rol oynayabilir (4). RANKL ekspresyonu aynı zamanda hipertrofik kondrositlerde de mevcuttur. Stromal hücreler ve osteoblastlardan RANKL ekspresyonu hormonlar, büyüme faktörleri ve peptidler, sitokinler ve diğer faktörler tarafından transkripsiyonel, translasyonel ve posttranslasyonel seviyelerde düzenlenir. RANKL; kalsitriol (Vit D), parathormon, TNF α , glukokortikoidler, interlökin (IL)1 ve 11, tiroid hormon, lipopolisakkarit, histamin, IGF-1 ve çeşitli uyarılara cevaben osteoblastlar ve stromal hücreler tarafından üretilmektedir (63).

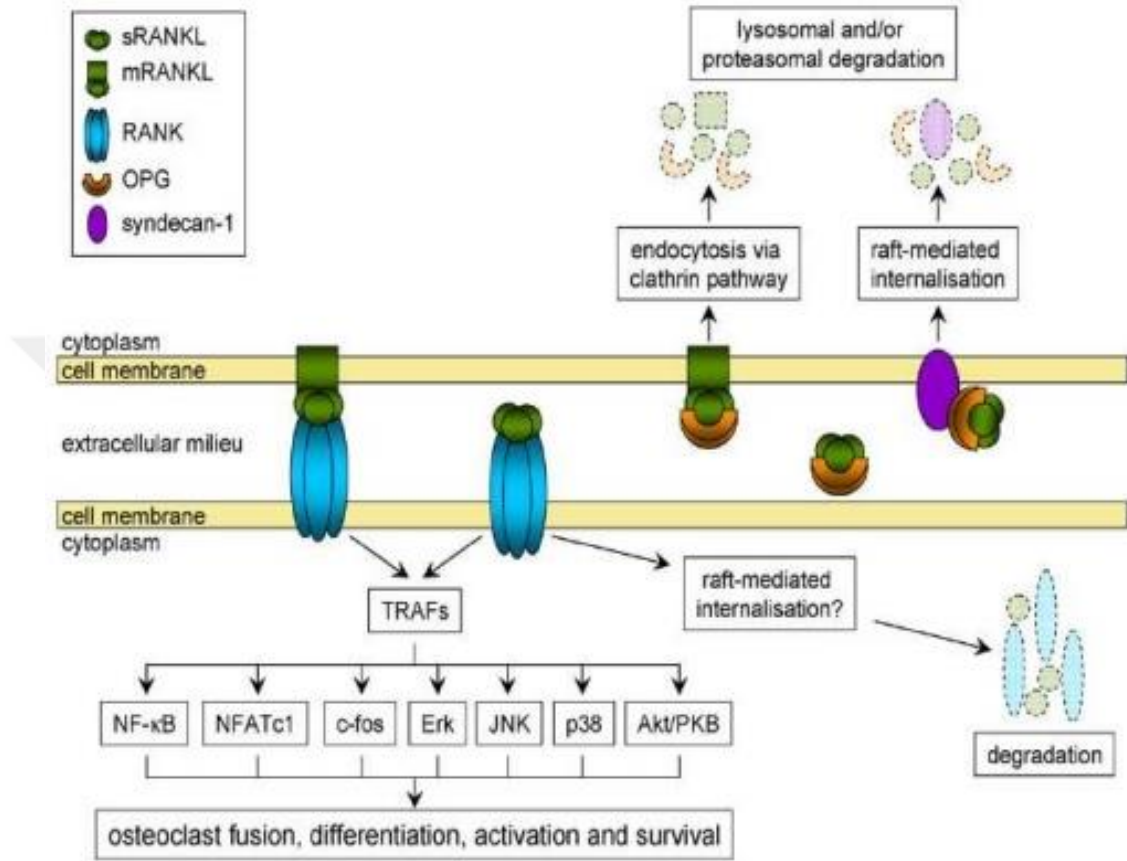
2.2.6.2.2. RANKL Yıkımı

RANKL'ın membran bağlı formu metalloproteinaz-disintegrin tümör nekroz faktör- α dönüştürücü (TACE) tarafından parçalanabilir ve RANKL'ı çözünür, fakat hala aktif olan bir hale sokar. RANKL-RANK kompleksleri muhtemelen raft'lar tarafından internalize edilip daha sonra lizozomlarda parçalanmaktadır. Yakın zamanda OPG ile kompleks oluşturmuş membran bağlı RANKL'ın klatrin kaplı pitaracılıklı bir yolla internalize olduğu ve her iki proteinin de lizozom ve proteozomlarla ayrıştırıldığını göstermiştir(Şekil5), (62).

2.2.6.2.3. RANKL Biyolojik Fonksiyonu

Fizyolojik koşullar altında osteoblastlarca üretilen RANKL osteoklast öncüllerinin yüzeyindeki RANK'a bağlanmasından sonra sinyallemenin bir sonraki aşamasında, TRAF'ların (TNF receptor-associated factor) RANK'ın sitoplazmik bölgesinde yer alan sipesifik alanlara bağlanmaları gerekmektedir. TNF reseptörleri gibi transmembran protein olan RANK'ın sinyalleme gerçekleştirmek üzere protein kinazları aktive etmeye yönelik kabiliyeti yoktur. TRAF 1-3,5 ve 6 RANK'a bağlanır ama TRAF 6 ile olan bağlanma diğerlerinden daha önemli gözükmektedir. TRAF 6 osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunu düzenleyen sipesifik gen ekspresyonuna yol açan çok önemli bir adaptör proteindir. TRAF1- 3 3,5 ve 6; NF- κ B, mitojen ile aktive edilmiş kinaz yolları (JNK (Jun N-terminal kinase), Erk ve p38 yoluyla) ve Akt / protein kinaz B yollarının stimülasyonunu içeren pek çok intrasellüler sinyalleme yolunun aktivasyonunda yer alır. Bu yollar

osteoklastogenezise doğrudan aracılık etmelerinin yanısıra osteoklast aktivasyonuna ve bu hücrelerin yaşamlarını sürdürmelerine aracılık eder. Aşırı OPG, RANKL'ı bağlar ve osteoklastların sayı ve fonksiyonlarını azaltarak RANK ile etkileşimini önler (62).



Şekil 17. RANKL bağlayıcı, sinyalizasyon ve yıkımı (62)

2.2.6.3. OPG

OPG 380 aminoasitten oluşan osteoklastogenezis inhibe edici faktör denilen hücre dışına 60 kDa'luk monomerik ve 120 kDa'luk disülfid bağı içeren homodimerik, çözünür bir glikoprotein olarak salgılanan bir sitokin reseptördür (64,65). OPG, tümör nekroz faktörü reseptörleri (TNFR) süper ailesinin bir üyesi olup transmembran ve sitoplazmik kısımlar içermez. OPG yedi yapısal bölgeden oluşup 1. ve 4. bölgeleri osteoklastojenezi inhibe edici aktiviteye sahiptir. Proteinin 5. ve 6. bölgelerinin bulunduğu C-terminalinde ölüm bölgeleri bulunmaktadır. Bu tip ölüm bölgeleri TNFR-1, DR3, CD95/Fas ve TNF ilişkili apoptozisi indükleyen

ligand (TRAIL) gibi apoptozis mediyatörlerinin sitoplazmik bölgesinde bulunur. OPG'nin 4. 5. ve 6. bölgelerinin apoptotik sinyalin iletimi ile ilişkili olduğu ve OPG'nin TRAIL'e bağlanarak TRAIL'le indüklenen apoptozisi inhibe edebileceği belirtilmiştir. TRAIL de OPG'nin osteoklastojenezis üzerine olan inhibitör etkisini engelleyebilir. Proteinin 7. bölgesinde heparin bağlayan bir kısım bulunur. Heparin bağlayan bölgesiyle OPG kısmen lizozomlar aracılığı ile yıkılır (66).

2.2.6.3.1. OPG Ekspresyonu

OPG mRNA'sı kemik, kırıkta, aorta, deri, akciğer, böbrek, beyin ve pek çok dokuda tespit edilmiştir. Hücresele seviyede, OPG osteoblast, stromal hücreler, endotelial hücreler, aortik düz kas hücreleri, fibroblastlar, dendritik hücreler ve lenfoid hücre hatlarında eksprese olmaktadır (60). OPG proteinin ekspresyonu ve üretimi çeşitli sitokinler, peptitler, hormonlar ve ilaçlar tarafından ayarlanmaktadır. Transforme edici büyüme faktörü (TGF)- α , TGF- β , IL-1 α , IL-18, kemik morfojenetik proteinleri ve OPG mRNA seviyelerini artıran 17 β -östradiol bunlardan birkaçıdır. Glukokortikoidler, siklosporin A, paratiroid hormon (PTH), prostaglandin E ve fibroblast büyüme faktörü-2 ise OPG sentezini inhibe ederler (67-68).

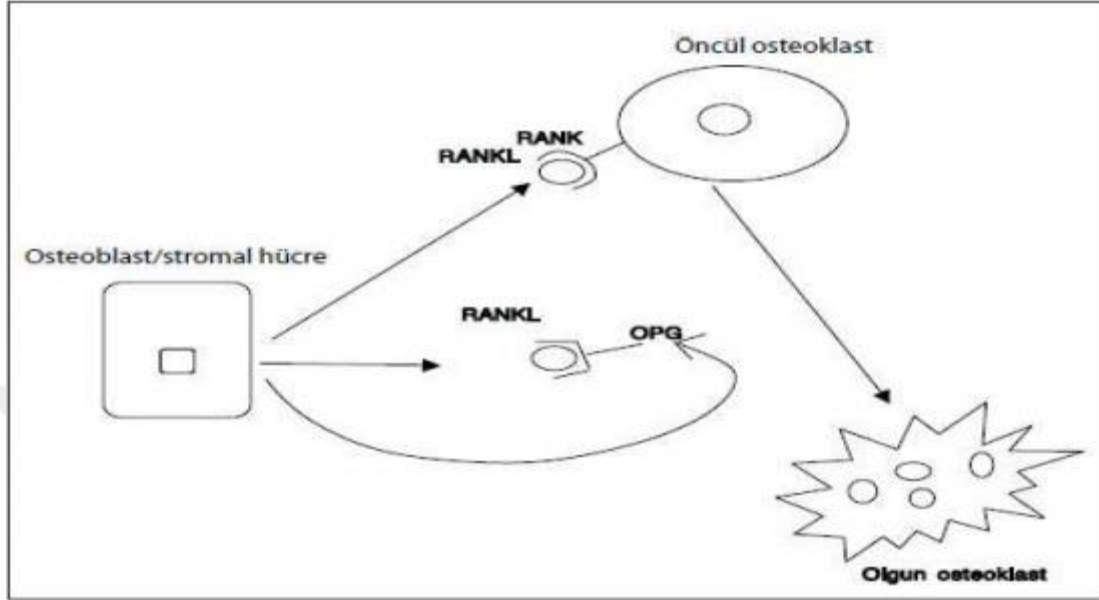
2.2.6.3.2. OPG Yıkımı

OPG, OPG heparin bağlayıcı alanla etkileşim yoluyla heparin sülfat yan zincirleriyle bir transmembran proteoglikan olan sindekan-1'e bağlanır ve daha sonra lizozomlarla kısmen parçalanır (62).

2.2.6.3.3. OPG Biyolojik Fonksiyonu

OPG, RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve RANK'a bağlanmasını engeller. Sonuç olarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olur ve RANKL kemik rezorpsiyonu oluşturamaz ((Şekil 2),(66)). Bu sistemde, periferik sinyaller osteoblastlara kemik remodellingini arttırmaları yönünde talimat verdiklerinde RANKL salgılanır ve RANK reseptörüne bağlanır, böylece yeni osteoklastların proliferasyonu başlatılmış olur. Remodelling hızı

azaltılması gerektiğinde RANKL yapımı azaltılır ve artmış osteoprotegerin rezidüel RANK ligandına bağlanarak RANK ligandı-RANK bağlanması minimize edilir, böylece osteoklast yapımı down-regule edilmiş olur (69).



Şekil 18. Öncül osteoklastın olgun osteoklasta farklılaşmasında OPG, RANK ve RANKL'in rolü

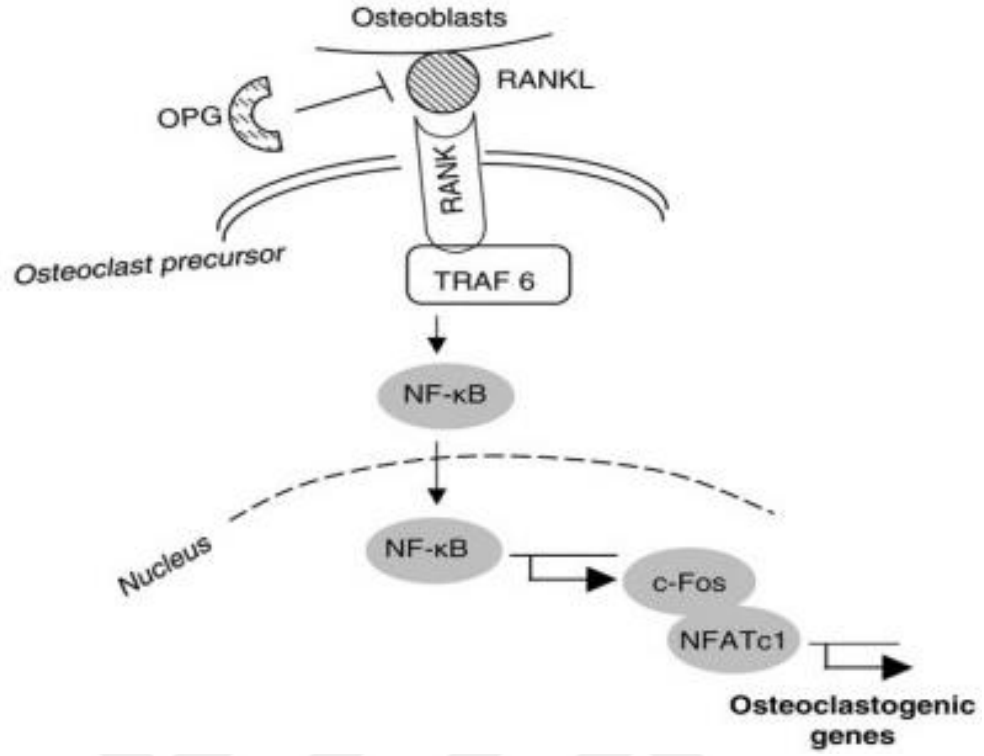
2.2.6.4. RANK

RANK osteoklast öncü hücrelerden, olgun osteoklastlardan ve dendritik hücrelerden eksprese edilen tip 1 homotrimerik transmembran proteini dir. RANKL gibi RANK proteini de meme bezleri (70)(Fata ve ark. 2000), göğüs ve prostat kanserleri gibi kemik metastazı yapabilme potansiyeli yüksek kanser hücreleri tarafından eksprese edilebilir(71,72). RANK'ın ekson 1'deki mutasyonları aktive etmesiyle RANK ile yönlendirilen NF- κ B sinyalleme si artar ve osteoklast aktivitesinin artışıyla sonuçlanır. Bu artış ailesel Paget hastalığına sahip bazı bireylerdeki osteolizisten sorumludur(73).

2.2.6.5. Osteoklastlarda RANKL/RANK ile Transkripsiyon Faktör Aktivasyonu

RANKL/RANK sinyalleme sinin osteoklast oluşumundaki hayati önemi anlaşıldıktan sonra, RANKL'in osteoklast biyolojisindeki ve kemik

rahatsızlıklarındaki rolünün daha kapsamlı olarak belirlenebilmesi için çalışmalar yapılmaya başlamıştır (74). RANKL'ın, RANK'a bağlanmasından sonra sinyallemenin bir sonraki aşamasında, TRAF'ların RANK'ın sitoplazmik bölgesinde yer alan spesifik alanlara bağlanmaları gerekmektedir. TNF reseptörleri gibi transmembran protein olan RANK'ın sinyalleme görevini gerçekleştirmek üzere protein kinazları aktive etmeye yönelik kabiliyeti yoktur. TRAF2, TRAF5, TRAF6 RANK'a bağlanır fakat TRAF6 ile olan bağlanma diğerlerinden daha önemli gibi gözükmektedir. Yapılan bir çalışmada sadece TRAF6'dan yoksun farelerde osteopetroz geliştiği gözlemlenmiştir. Birbirinden bağımsız üretilen iki mutant TRAF6 farede osteopetroz gelişmesine rağmen, bunlardan birisi şaşırtıcı bir şekilde normal osteoklast sayılarına (aktif olmayan osteoklastlara) sahiptir (75) (Lomaga ve ark. 1999), diğeri ise osteoklast içermemektedir. TRAF6 etkinliğinin ortadan kaldırılmasına rağmen iki farklı osteoklast fenotipinin nasıl meydana geldiği tam olarak anlaşılamamıştır. RANK'ın aracılık ettiği protein kinaz sinyalleme, en az yedi yolla aktive edilir. Bunlardan dördü (NF- κ B kinaz/ NF- κ B'nin inhibitörü, c-jun 20 amino-terminal kinaz/aktivatör protein-1, c-myc ve kalsinürin/ aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü (NFATc1)) osteoklastogenezise doğrudan aracılık ederlerken, diğer üçü ise osteoklast aktivasyonuna (src ve MKK6/p38/MITF) ve bu hücrelerin yaşamlarını sürdürmelerine (src ve hücre-dışı sinyali düzenleyen kinaz) öncülük ederler(4) (Boyce ve Xing 2007). Bazı adaptör moleküller TRAF'larla birlikte sinyalleme aracılık etmek için RANK'a bağlanırlar. Bunlardan birisi Grb-2 ilişkili bağlayıcı protein-2'dir. Bu molekül tirozin kalıntılarında fosforilize olur src homoloji 2 parçalarını içeren çeşitli sinyalleme moleküllerine katılır. Grb-2 ilişkili bağlayıcı protein 2'nin kaybıyla RANKL/RANK tarafından farklılaşmaya uğratılan osteoklastlar azalır ve kemik rezorpsiyonu da azalarak hafif osteoporoz gelişir. RANKL tarafından tetiklenen osteoklastogeneziste bu molekülün önemli rol oynadığı söylenebilir(76).(Şekil19)(4)



Normal osteoklastogenezis için gerekli sinyalleme yolu. Fizyolojik koşullar altında osteoblastlarca üretilen RANKL osteoklast öncülerinin yüzeyindeki RANK'a bağlanır ve adaptör protein TRAF6'yı bağlar. Böylece NF-κB aktivasyonuna ve çekirdeğe doğru yer değiştirmeye öncülük edilmiş olur. NF-κB c-Fos ekspresyonunu artırır ve c-Fos osteoklastojenik genlerin transkripsiyonunu tetiklemek için NFATc1 ile etkileşime geçer. OPG RANKL'a bağlanarak bu sürecin başlatılmasını engeller (4).

3. MATERYEL VE METOD

Çalışmamız, Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2016-2017 yılları arasında ortognatik cerrahi gereksinimi olan hastalarda hasta seçim kriterlerimize uygun 17 birey üzerinden yürütülmüştür. 10 kadın ve 7 erkek hastaya ayrı ayrı ortognatik cerrahi ameliyatı uygulanmıştır.

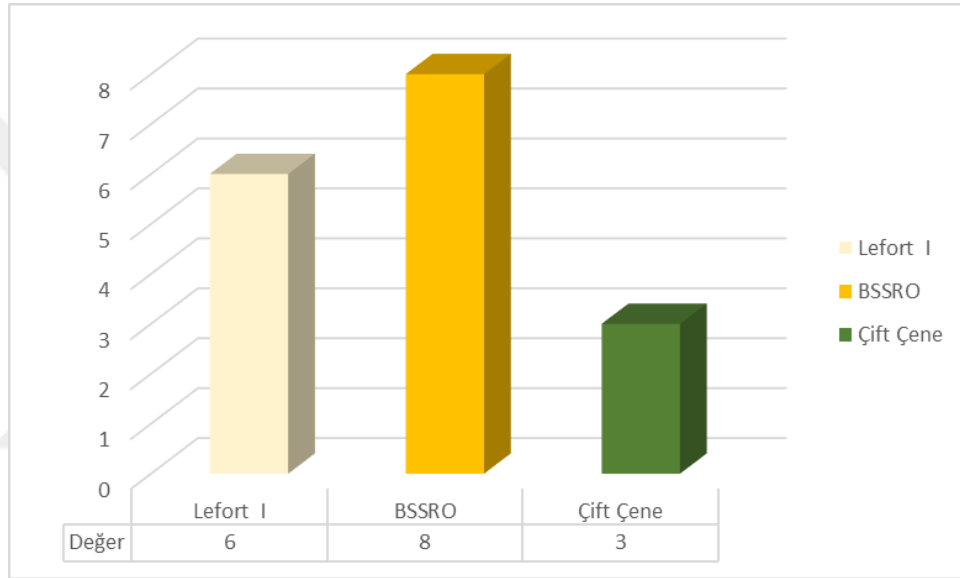
Çalışma grubuna dahil edilecek bireylerin seçiminde şu kriterler esas alınacaktır:

1. Hastanın ortodontist ve çene cerrahları tarafından verilen ortak karar ile ortognatik cerrahi endikasyonu konularak yapılmasına karar verilmiş olması
2. Büyüme ve gelişimi olumsuz etkileyebilecek herhangi bir sistemik rahatsızlığı olmaması
3. Genetik veya doğumsal bir kraniyofasiyal deformitenin bulunmaması
4. Konjenital diş eksikliğinin bulunmaması
5. Dişler ve dişleri çevreleyen dokuların sağlıklı olması
6. Ağız içinde malign veya premalign lezyon teşhisi konmamış olması
7. Ağız hijyeninin iyi olması
8. Hamile olmaması
9. Daha önce ortognatik cerrahi veya temporomandibuler eklem cerrahisi geçirmemiş olması
10. Daha önce baş-boyun bölgesinde mevcut malignansi sebebi ile rezeksiyon uygulanmamış olması,
11. Geçirilmiş radyasyon terapisi hikayesi bulunmaması
12. Geçirilmiş açık veya kapalı fiksasyon gerektirecek fasiyal kırık hikayesinin bulunmaması

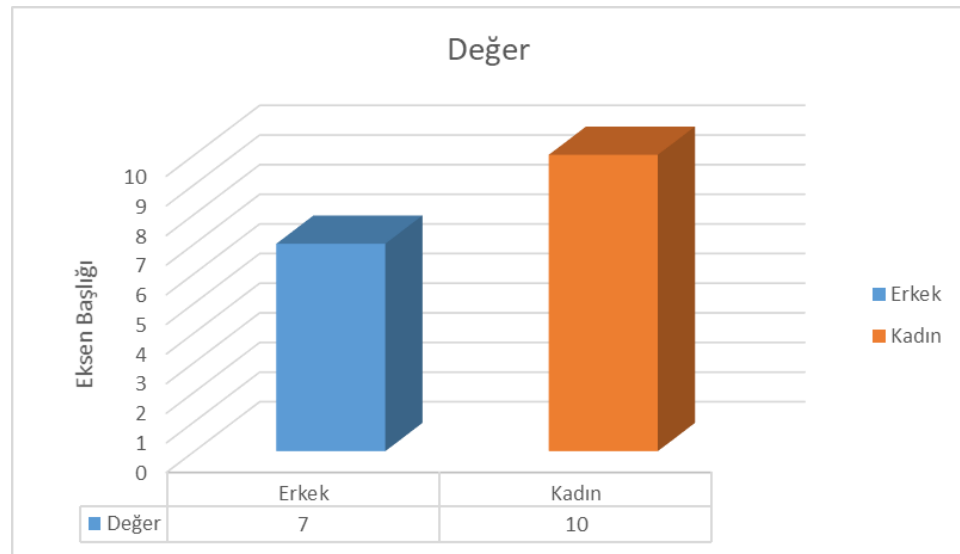
Yukarıda özellikleri gösteren bireyler çalışmaya dahil edildi Hastalara yapılacak işlemler konusunda bilgi verilerek araştırma grubuna dahil oldukları anlatılarak hastaların onamları alındı.

3.1. Cerrahi presedür

Hastalardan 6 tanesine maksillaya yönelik Le Fort I osteotomi, 8 tanesine mandibulaya yönelik BSSRO, 3 tanesine ise çift çene cerrahisi uygulandı. 10 kadın ve 7 erkek hastaya ayrı ayrı ortognatik cerrahi ameliyatı uygulanmıştır.



Grafik 1. Hastaların uygulanan cerrahi müdahaleye göre



Grafik 2. Hastaların cinsiyet dağılımı

Hastaların tümü aynı ekip tarafından opere edildi. Hastaların operasyon öncesi ve operasyon sonrası ortodontik takip ve tedavileri ise farklı ortodontistler tarafından sürdürüldü.

Nazoendotrakeal genel anestezi eşliğinde opere edilen hastalarda, daha önce tarif edilmiş tekniklere uygun olarak osteotomiler tamamlandıktan sonra ortodonti ekibinin önceden hazırlamış olduğu splintler yardımı ile normal oklüzyonda MMF sağlandı. Oklüzyonda, osteotomi hatlarına 2,0 mm titanyum plak ve vidalar ile rijid fiksasyon uygulandı.

Fiksasyon sırasında kondilin pozisyonu el ile kontrol edildi. Çift çene cerrahisi uygulanan hastalarda ise maksiller osteotomi sonrası ortodonti ekibince ara oklüzyona uygun splint yardımı ile MMF eşliğinde maksillaya rijid fiksasyon uygulandı. Daha sonra bu splint sökülerek mandibuler osteotomi gerçekleştirildi. Osteotomi tamamlandıktan sonra ortodonti ekibinin normal oklüzyona uygun hazırladığı splint ile MMF sonrası mandibuler osteotomi hatlarına rijid fiksasyon uygulandı. Ekstübasyon öncesi MMF tüm hastalarda sonlandırıldı. Ancak splint maksillada tespitli şekilde bırakıldı.

Cerrahi sonrası ilk 24 saat içinde ortodonti ekibince ameliyat sırasında maksillaya yerleştirilmiş olan splint yardımıyla normal oklüzyonda MMF uygulandı. Hastaların ilk 24 saat oral beslenmelerine izin verilmedi. 24 saatten sonra su ile oral beslenmeye başladılar.

3.2. Çalışma Örneklerinin Alınması ve Ön İşlemler

Hastalardan ortognatik cerrahi işlemden önce, cerrahi işlemden 1 gün sonra ve ameliyatın 10. gününde vakumlu jelli (SST) tüplere alınan kanlar 30 dakika içerisinde 4000 devir/dk'da 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar, 2 ml'lik ependorf tüplere alınarak, derin dondurucuda -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı.

3.3. OPG, Rank ve RANKL Kitlerinin Hazırlanması ve Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi

3.3.1. Numune Hazırlama ve Depolama

Test edilecek numuneleri 24 saat içinde 2-8 °C'de saklanarak. Uzun süreli depolamada, örnekler -20 °C'de numuneler ve dondurulur. Dondurma-çözme döngülerinden kaçınılır.

Serum: Serumun oda sıcaklığında serum separatör tüpünde (yaklaşık 4 saat) pıhtılaşmasına izin verilir. Yaklaşık 1000 X g'de 15 dakika boyunca santrifüjlenir. Serumunu derhal analiz edin ve örnekleri -20 °C'de saklanırl.

3.3.2. Numune Seyreltme Rehberi (OPG, RANK, RANKL)

Kullanıcı numunedeki hedef proteinin konsantrasyonunu tahmin etmeli ve seyreltilmiş hedef protein konsantrasyonu standart eğride doğrusal rejimin ortasına düşecek şekilde uygun bir seyreltme faktörü seçmelidir. Verilen seyreltici tamponu kullanarak numune seyreltilir. Aşağıda örnek seyreltme için bir kılavuz bulunmaktadır. Uygulamada birkaç deneme yapılması gerekli olabilir. Numune seyrelticiler tamponu ile iyice karıştırılmalıdır.

Yüksek hedef protein konsantrasyonu (60000pg / ml-600000pg / ml). Çalışma seyreltmesi 1: 100'dür. Yani, 99 ul numune seyreltici tampona 1µl örnek ekleyin.

Orta hedef protein konsantrasyonu (6000pg / ml-60000pg / ml). Çalışma seyreltmesi 1:10'dur. Yani, 10 ul örnek, 90 ul numune seyreltici tamponuna ilave edin.

Düşük hedef protein konsantrasyonu (93.7pg / ml-6000pg / ml). Çalışma seyreltmesi 1: 2'dir. Yani, 50 ul numune seyreltici tampona 50µl numune ekleyin.

Çok düşük hedef protein konsantrasyonu (0pg / ml-93.7pg / ml). Seyreltme gerekmez veya çalışma seyreltmesi 1: 2'dir.

3.3.3. OPG Reaktif Hazırlama ve Depolama

A. İnsan OPG standardının yeniden yapılandırılması: OPG standart çözeltisi, deneyden en fazla 2 saat önce hazırlanmalıdır. OPG standardı (10ng / tüp) iki tüp, her kitte bulunmaktadır. Her deney için bir tüp kullanılmalıdır.

- a) 10000 pg / ml İnsan OPG standart çözeltisi: Bir tübe 1 ml numune seyreltici tamponu ilave edin, 10 dakika boyunca tüpü oda sıcaklığında tutun ve iyice karıştırın.
- b) 6000 pg / ml İnsan OPG standart solüsyonu: 0.6 ml yukarıdaki OPG standart solüsyonunu 0.4 ml numune seyreltici tamponuna ilave edin ve iyice karıştırın.
- c) 3000pg / ml → 93.75pg / ml İnsan OPG standart solüsyonları: Sırasıyla 3000pg / ml, 1500pg / ml, 750pg / ml, 375pg / ml, 187.5pg / ml, 93.75pg / ml'ye sahip 6 Eppendorf tüpleri. Her bir tüpe 0.3 ml numune seyreltici tamponu alınır. Yukarıdaki 6000 pg / ml OPG standart solüsyonundan 0,3 ml'yi birinci tüpe ilave edin ve karıştırın. Birinci tüpten ikinci tüpe 0.3 ml ilave edin ve karıştırın. 2. tüpten 3. tüpe 0.3 ml aktarın ve karıştırın, vb.

NOTE: Standart çözeltiler en iyi 2 saat içinde kullanılmıştır. 10000 pg / ml standart solüsyon 12 saat süreyle 4 ° C'de veya 48 saat süreyle -20 ° C'de saklanmalıdır. Dondurma-çözme döngülerini tekrar tekrar kullanmaktan kaçının.

B. Biotinlenmiş anti-İnsan OPG antikoru çalışma solüsyonunun hazırlanması: Çözüm, deneyden en fazla 2 saat önce hazırlanmalıdır.

- a) Toplam hacim: 0.1 ml / kuyu? x (kuyu sayısı) olmalıdır. (Toplam hacimden 0.1-0.2 ml daha izin verilir)
- b) Biotinlenmiş anti-insan OPG antikoru, antikor seyreltici tamponu ile 1: 100 oranında seyreltilmeli ve iyice karıştırılmalıdır. (yani, 99 ul antikor seyreltici tamponuna 1 u.lBiotinile edilmiş antiHuman OPG antikoru ilave edin.)

C. Avidin-Biyotin-Peroksidaz Kompleksi (ABC) çalışma solüsyonunun hazırlanması: Çözüm, denemeden en fazla 1 saat önce hazırlanmalıdır.

- a) Toplam hacim: 0.1 ml / kuyu? x (kuyu sayısı) olmalıdır. (Toplam hacimden 0.1-0.2 ml daha izin verilir)
- b) Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleksi (ABC), ABC seyreltme tamponuyla 1: 100 oranında seyreltilmeli ve iyice karıştırılmalıdır. (yani, 99 ul ABC seyreltici tamponuna 1µl ABC ekleyin.)

3.3.4. RANK Reaktif Hazırlama ve Depolama

A. İnsan RANK standardının yeniden yapılandırılması: RANK standart solüsyonu deneyden en fazla 2 saat önce hazırlanmalıdır. Her kitede iki tüp RANK standardı (10ng / tüp) bulunmaktadır. Her deney için bir tüp kullanın.

- a) 10000 pg / ml Human RANK standart solüsyonu: Bir tübe 1 ml numune seyreltici tamponu ilave edin, 10 dakika boyunca tüp oda sıcaklığında tutun ve iyice karıştırın.
- b) 4000 pg / ml Human RANK standart solüsyonu: 0.6 ml numune seyreltici tamponuna yukarıdaki RANK standart solüsyonun 0.4 ml'sini ilave edin ve iyice karıştırın.
- c) 2000pg / ml → 62.5pg / ml İnsan RANK standart solüsyonları: Sırasıyla 2000 pg / ml, 1000 pg / ml, 500 pg / ml, 250 pg / ml, 125 pg / ml, 62.5 pg / ml'ye sahip 6 Eppendorf tüpleri. Her bir tüpe 0.3 ml numune seyreltici tamponu alınır. Yukarıdaki 4000 pg / ml RANK standart solüsyonundan 0.3 ml'yi birinci tüpe ilave edin ve karıştırın. Birinci tüpten ikinci tüpe 0.3 ml aktarın ve karıştırın. 2. tüpten 3. tüpe 0.3 ml aktarın ve karıştırın, vb.

NOT: Standart çözümler en iyi 2 saat içinde kullanılır. 10000 pg / ml standart solüsyon 12 saat süreyle 4 ° C'de veya 48 saat süreyle -20 ° C'de saklanmalıdır. Dondurma-çözme döngülerini tekrar tekrar kullanmaktan kaçınınız.

B. Biyotinlenmiş anti-insan RANK antikorunun çalışma solüsyonunun hazırlanması: Çözüm, deneyden en fazla 2 saat önce hazırlanmalıdır.

- a) Toplam hacim: 0.1 ml / oyuk x (oyukların sayısı). (Toplam hacimden 0.1-0.2 ml daha izin verilir)
- b) Biyotinlenmiş anti-insan RANK antikoru, antikor seyreltici tamponu ile 1:100 oranında seyreltilmeli ve iyice karıştırılmalıdır. (yani, 99 ul antikor seyreltici tamponuna 1 u.1 Biotinilathlı anti-insan RANK antikoru ilave edin.)

C. Avidin-Biyotin-Peroksidaz Kompleksi (ABC) çalışma solüsyonunun hazırlanması: Çözüm, denemeden en fazla 1 saat önce hazırlanmalıdır.

- a) Toplam hacim: 0.1 ml / kuyu x (kuyu sayısı) olmalıdır. (Toplam hacimden 0.1-0.2 ml daha izin verilir)
- b) b)Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleksi (ABC), ABC seyreltme tamponuyla 1:100 oranında seyreltilmeli ve iyice karıştırılmalıdır. (yani, 99 ul ABC seyreltici tamponuna 1µl ABC ekleyin.)

3.3.5. RANKL Reaktif Hazırlama ve Depolama

A. İnsan TNFSF11 / RANKL standardının yeniden yapılandırılması: TNFSF11 / RANKL standart solüsyonu, deneyden en fazla 2 saat önce hazırlanmalıdır. TNFSF11 / RANKL standardı (10ng / tüp) iki tüp, her kitte bulunmaktadır. Her deney için bir tüp kullanın.

- a) 10000 pg / ml İnsan TNFsF11 / RANKL standart solüsyonu: Bir tübe 1 ml numune seyreltici tamponu ilave edin, 10 dakika boyunca tüpü oda sıcaklığında tutun ve iyice karıştırın.
- b) 5000 pg / ml İnsan TNFsF11 / RANKL standart solüsyonu: Yukarıdaki TNFSF11 / RANKL standart solüsyonundan 0.5 ml'yi 0.5 ml numune seyreltici tamponuna ilave edin ve iyice karıştırın.
- c) 2500 pg / ml → 78.125 pg / ml İnsan TNFsF11 / RANKL standart solüsyonları: Sırasıyla 2500 pg / ml, 1250 pg / ml, 625 pg / ml, 312.5 pg /

ml, 156.25 pg / ml, 78.125 pg / ml etiket 6 Eppendorf tüpleri. Her bir tüpe 0.3 ml numune seyreltici tamponu alınır. Yukarıdaki 5000pg / ml TNFSF11 / RANKL standart solüsyonun 0.3ml'sini birinci tüpe ekleyin ve karıştırın. Birinci tüpten ikinci tüpe 0.3 ml aktarın ve karıştırın. 2. tüpten 3. tüpe 0.3 ml aktarın ve karıştırın, vb.

NOT: Standart çözümler en iyi 2 saat içinde kullanılır. 10000 pg / ml standart solüsyon 12 saat süreyle 4 ° C'de veya 48 saat süreyle -20 ° C'de saklanmalıdır. Dondurma-çözme döngülerini tekrar tekrar kullanmaktan kaçının.

B. Biyotinlenmiş anti-İnsan TNFsF1 / RANKL antikorunun çalışma solüsyonunun hazırlanması: Çözüm, deneyden en fazla 2 saat önce hazırlanmalıdır.

- a) Toplam hacim: 0.1 ml / oyuk x (oyukların sayısı). (Toplam hacimden 0.1-0.2 ml daha izin verilir)
- b) Biyotinlenmiş anti-İnsan TNFSF11 / RANKL antikoru, antikor seyreltici tampon ile 1: 100 oranında seyreltilmeli ve iyice karıştırılmalıdır. (yani 99 ul antikor seyreltici tamponuna 1 ulBiyotinlenmiş anti-İnsan TNFsF11 / RANKL antikoru ilave edin.)

C. Avidin-Biyotin-Peroksidaz Kompleksi (ABC) çalışma solüsyonunun hazırlanması: Çözüm, denemeden en fazla 1 saat önce hazırlanmalıdır.

- a) Toplam hacim: 0.1 ml / kuyu x (kuyu sayısı) olmalıdır. (Toplam hacimden 0.1-0.2 ml daha izin verilir)
- b) Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleksi (ABC), ABC seyreltme tamponuyla 1: 100 oranında seyreltilmeli ve iyice karıştırılmalıdır. (yani, 99 ul ABC seyreltici tamponuna 1µl ABC ekleyin.)

3.4. OPG Analiz Prensibi

Boster'in Human OPG ELISA Kiti, standart sandviç enzime bağlı bağışıklık-sorbent test teknolojisine dayanır. OPG için spesifik fare monoklonal antikoru, 96 oyuklu plakalara önceden kaplanmıştır. Standartlar (Standart ifade sistemi: NSO, immünojen dizisi: E22-L401)ve test numuneleri çukurlara ilave edildi, daha sonra OPG için spesifik keçi gelen bir biyotinlenmiş tespit poliklonal antikor ilave edildi

ve daha sonra PBS veya TBS tamponu ile yıkandı. Biotin-Peroksidaz Kompleksi eklendi ve bağlanmamış eşlenikler PBS veya TBS tamponu ile yıkandı. HRP substrat TMB, HRP enzimatik reaksiyonunu görselleştirmek için kullanıldı. TMB, asidik durdurma çözeltisi ilave edildikten sonra sarıya dönüşen mavi renkli bir ürünün üretilmesi için HRP ile katalize edildi. Sarı yoğunluğu plakası içinde yakalanmış numunenin İnsan OPG miktarı ile orantılıdır.

3.5. RANK Analiz Prensibi

Boster'in Human RANK ELISA Kiti, standart sandviç enzime bağlı bağışıklık-sorbent testi teknolojisine dayanır. RANK için spesifik fare monoklonal antikoru 96 oyuklu plakalara önceden kaplanmıştır. Standartlar (Standart için ekspresyon sistemi: NSO, İmmünogen dizisi: Q29-G213) ve test numuneleri çukurlara eklendi, daha sonra RANK'a özgü keçi biyotinlenmiş bir tespit poliklonal antikoru ilave edildi ve daha sonra PBS veya TBS tamponu ile yıkanır. AvidinBiotin-Peroksidaz Kompleksi ilave edildi ve bağlanmamış eşlenikler PBS veya TBS tamponu ile yıkandı. HRP substrat TMB, HRP enzimatik reaksiyonunu görselleştirmek için kullanıldı. TMB, asidik durdurma çözeltisi ilave edildikten sonra sarıya dönüşen mavi renkli bir ürünün üretilmesi için HRP ile katalize edildi. Sarı yoğunluğu, plakta yakalanan numunenin İnsan RANK miktarıyla orantılıdır.

3.6. RANKL Analiz Prensibi

Boster'in Human TNFSF11 / RANKL ELISA Kiti, standart sandviç enzime bağlı bağışıklık absorbe etme testi teknolojisine dayanıyordu. TNFSF11 / RANKL için spesifik fare monoklonal antikoru, 96 oyuklu plakalara önceden kaplanmıştır. Standartlar (Standart: NSO için İfade sistemi: İmmünojen dizisi: G64-D245) ve test numuneleri çukurlara eklendi, TNFSF11 / RANKL için keçiye özgü biyotinlenmiş bir tespit poliklonal antikoru daha sonra eklenir ve daha sonra PBS veya TBS tamponu ile yıkandı. Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleksi eklendi ve bağlanmamış eşlenikler PBS veya TBS tamponu ile yıkandı. HRP substrat TMB, HRP enzimatik reaksiyonunu görselleştirmek için kullanıldı. TMB, asidik durdurma çözeltisi ilave edildikten sonra sarıya dönüşen mavi renkli bir ürünün üretilmesi için HRP ile

katalize edildi. Sarı yoğunluğu, plakta yakalanan İnsan TNFsF11 / RANKL miktarı ile orantılıdır.

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinde “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15,0 programı kullanıldı. Çalışmada üzerinde durulan özellikler bakımından elde edilen veriler, parametrik testlerin ön şartları olan normal dağılım ve varyans-kovaryans maddelerinin homojenliğini sırasıyla Kolmogorow Simirnow testi ve Boks’M testi ile bakılarak ön şartların sağlanamadığı bulunmuştur. Dolayısıyla her bir ameliyat yönteminde zamanların karşılaştırılmasında Freedman testi her bir zamanda ameliyat tiplerinin karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Cinsiyetlerin kullanılmasında ise Mann Witnet-U testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 17 hasta (10 kadın, 7 erkek) alındı. Hastaların yaşları xx-yy arasında değişmekte olup, ortalama hasta yaşı zz idi.6 hastaya Le fort 1 osteotomisi,8 hastaya bilateral sagittal split osteotomisi, 3 hastaya Lefort ile birlikte bilateral sagittal split osteotomisi uygulandı. Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. gün ve ameliyat sonrası 10. günde hastalardan serum örneği alınarak RANK, RANKL ve OPG konsantrasyon değerlerine bakıldı.

Ameliyat öncesi alınan serum örneklerinden OPG değerleri bakımından elde edilen verilerle yapılan Kruskal-Wallis testi sonucunda ameliyat tiplerinin sıra-sayı ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Ameliyattan sonra 1. Günde alınan serum örneklerinden OPG değerleri bakımından elde edilen verilerle yapılan Kruskal-Wallis testi sonucunda ameliyat tiplerinin sıra-sayı ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Ameliyattan sonra 10. Günde alınan serum örneklerinden OPG değerleri bakımından elde edilen verilerle yapılan Kruskal-Wallis testi sonucunda ameliyat tiplerinin sıra-sayı ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Ameliyat öncesi alınan serum örneklerinden RANK değerleri bakımından elde edilen verilerle yapılan Kruskal-Wallis testi sonucunda ameliyat tiplerinin sıra-sayı ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Ameliyattan sonra 1. günde alınan serum örneklerinden RANK değerleri bakımından elde edilen verilerle yapılan Kruskal-Wallis testi sonucunda ameliyat tiplerinin sıra-sayı ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Ameliyattan sonra 10. günde alınan serum örneklerinden RANK değerleri bakımından elde edilen verilerle yapılan Kruskal-Wallis testi sonucunda ameliyat tiplerinin sıra-sayı ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Ameliyat öncesi alınan serum örneklerinden RANKL değerleri bakımından elde edilen verilerle yapılan Kruskal-Wallis testi sonucunda ameliyat tiplerinin sıra-sayı ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Ameliyattan sonra 1. günde alınan serum örneklerinden RANKL değerleri bakımından elde edilen verilerle yapılan Kruskal-Wallis testi sonucunda ameliyat tiplerinin sıra-sayı ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Ameliyattan sonra 10. günde alınan serum örneklerinden RANKL değerleri bakımından elde edilen verilerle yapılan Kruskal-Wallis testi sonucunda ameliyat tiplerinin sıra-sayı ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.



Tablo 1. OPG, RANK VE RANKL miktarının ameliyat sürelerine göre Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılması

Ameliyat tipi		N	Mean Rank
OPG_AÖ	1	6	8,33
	2	8	8,00
	3	3	13,00
	Total	17	
OPG_A1	1	6	6,17
	2	8	9,75
	3	3	12,67
	Total	17	
OPG_A10	1	6	6,50
	2	8	9,50
	3	3	12,67
	Total	17	
RANK_AÖ	1	6	6,92
	2	8	9,31
	3	3	12,33
	Total	17	
RANK_A1	1	6	7,33
	2	8	9,19
	3	3	11,83
	Total	17	
RANK_A10	1	6	8,67
	2	8	8,75
	3	3	10,33
	Total	17	
RANKL_AÖ	1	6	5,67
	2	8	10,75
	3	3	11,00
	Total	17	
RANKL_A1	1	6	8,75
	2	8	9,06
	3	3	9,33
	Total	17	
RANKL_A10	1	6	6,75
	2	8	10,56
	3	3	9,33
	Total	17	

Tablo 2. OPG, RANK ve RANKL miktarının ameliyat sürelerine göre karşılaştırılması

Ameliyat tipi	N	Minimum	Maximum	Mean		Std. Deviation
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic
OPG_AÖ	6	40,6337	95,0943	58,853683	8,4354304	20,6625002
OPG_A1	6	38,8601	96,4107	60,263283	9,3493073	22,9010324
OPG_A10	6	23,7507	235,2820	75,499767	32,4782583	79,5551606
RANK_AÖ	6	44,3663	52,2220	48,725517	1,1409723	2,7947999
RANK_A1	6	45,3097	58,9314	49,726967	2,0993784	5,1424058
¹ RANK_A10	6	46,5988	57,3030	51,906617	1,7008351	4,1661780
RANKL_AÖ	6	,02500	38,17420	10,8315883	5,83690545	14,29744004
RANKL_A1	6	1,45207	20,24470	9,5932200	3,04385061	7,45588084
RANKL_A10	6	,60000	43,27380	13,8588983	6,48086373	15,87480923
Valid N (listwise)	6					
OPG_AÖ	8	12,0515	114,5900	55,038063	12,6137707	35,6771312
OPG_A1	8	51,4461	132,3580	81,290275	9,2732153	26,2286137
OPG_A10	8	42,4487	113,6540	67,756950	9,8347453	27,8168603
RANK_AÖ	8	47,9244	146,2740	62,734463	12,0281106	34,0206342
RANK_A1	8	46,5172	136,2170	60,499825	10,8675747	30,7381431
² RANK_A10	8	45,7087	90,9257	56,899175	5,1509237	14,5690123
RANKL_AÖ	8	6,34299	2975,38000	395,8573775	368,65422183	1042,71160068
RANKL_A1	8	,02800	2157,29000	288,8344775	267,10966570	755,50022374
RANKL_A10	8	5,73016	740,34900	132,7880850	88,48511324	250,27369441
Valid N (listwise)	8					
OPG_AÖ	3	75,0111	95,5323	82,251033	6,6496414	11,5175168
OPG_A1	3	57,3148	195,5440	126,938933	39,9065859	69,1202344
OPG_A10	3	59,4561	115,0590	84,246600	16,3311367	28,2863586
RANK_AÖ	3	49,6343	54,1793	52,664300	1,5150000	2,6240570
RANK_A1	3	50,2470	52,8665	51,931700	,8440394	1,4619191
³ RANK_A10	3	48,2616	62,6556	54,625467	4,2378903	7,3402413
RANKL_AÖ	3	11,87760	184,07500	70,2034667	56,94142299	98,62543767
RANKL_A1	3	2,97761	153,30900	53,3835967	49,96335716	86,53907311
RANKL_A10	3	1,00000	166,51300	60,8267667	52,99671784	91,79300793
Valid N (listwise)	3					

Lefort ameliyatı geçiren hastalarda ameliyat öncesi, ameliyatın 1.günü ve ameliyatın 10.günü elde edilen serum örneklerinde OPG değerleri bakımından yapılan friedman testi sonucunda OPG ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Lefort ameliyatı geçiren hastalarda ameliyat öncesi, ameliyatın 1.günü ve ameliyatın 10.günü elde edilen serum örneklerinde RANK değerleri bakımından yapılan friedman testi sonucunda RANK ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Lefort ameliyatı geçiren hastalarda ameliyat öncesi, ameliyatın 1.günü ve ameliyatın 10.günü elde edilen serum örneklerinde RANKL değerleri bakımından yapılan friedman testi sonucunda RANKL ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Tablo 3. Lefort 1 cerrahisi sonucu friedman testi OPG değeri

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Mean Rank
OPG_AÖ	6	58,853683	20,6625002	40,6337	95,0943	2,17
OPG_A1	6	60,263283	22,9010324	38,8601	96,4107	2,50
OPG_A10	6	75,499767	79,5551606	23,7507	235,2820	1,33

Tablo 4. Lefort 1 cerrahisi sonucu friedman testi RANK değeri

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Mean Rank
RANK_AÖ	6	48,725517	2,7947999	44,3663	52,2220	1,67
RANK_A1	6	49,726967	5,1424058	45,3097	58,9314	2,17
RANK_A10	6	51,906617	4,1661780	46,5988	57,3030	2,17

Tablo 5. Lefort 1 cerrahisi sonucu friedman testi RANKL değeri

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Mean Rank
RANKL_AÖ	6	10,8315883	14,29744004	,02500	38,17420	2,00
RANKL_A1	6	9,5932200	7,45588084	1,45207	20,24470	2,00
RANKL_A10	6	13,8588983	15,87480923	,60000	43,27380	2,00

Bilateral sagittal split ramus osteotomisi ameliyatı geçiren hastalarda ameliyat öncesi, ameliyatın 1.günü ve ameliyatın 10.günü elde edilen serum örneklerinde OPG değerleri bakımından yapılan friedman testi sonucunda OPG ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Bilateral sagittal split ramus osteotomisi ameliyatı geçiren hastalarda ameliyat öncesi, ameliyatın 1.günü ve ameliyatın 10.günü elde edilen serum örneklerinde RANK değerleri bakımından yapılan friedman testi sonucunda RANK ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Bilateral sagittal split ramus osteotomisi ameliyatı geçiren hastalarda ameliyat öncesi, ameliyatın 1.günü ve ameliyatın 10.günü elde edilen serum örneklerinde RANKL değerleri bakımından yapılan friedman testi sonucunda RANKL ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Tablo 6. BSSRO cerrahisi sonucu friedman testi OPG değeri

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Mean Rank
OPG_AÖ	8	55,038063	35,6771312	12,0515	114,5900	1,88
OPG_A1	8	81,290275	26,2286137	51,4461	132,3580	2,50
OPG_A10	8	67,756950	27,8168603	42,4487	113,6540	1,63

Tablo 7. BSSRO cerrahisi sonucu friedman testi RANK değeri

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Mean Rank
RANK_AÖ	8	62,734463	34,0206342	47,9244	146,2740	2,38
RANK_A1	8	60,499825	30,7381431	46,5172	136,2170	1,56
RANK_A10	8	56,899175	14,5690123	45,7087	90,9257	2,06

Tablo 8. BSSRO cerrahisi sonucu friedman testi RANKL değeri

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Mean Rank
RANKL_AÖ	8	395,8573775	1042,71160068	6,34299	2975,38000	2,38
RANKL_A1	8	288,8344775	755,50022374	,02800	2157,29000	1,75
RANKL_A10	8	132,7880850	250,27369441	5,73016	740,34900	1,88

Lefort ile birlikte bilateral sagittal split ramus osteotomisi ameliyatı geçiren hastalarda ameliyat öncesi, ameliyatın 1.günü ve ameliyatın 10.günü elde edilen serum örneklerinde OPG değerleri bakımından yapılan friedman testi sonucunda OPG ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Lefort ile birlikte bilateral sagittal split ramus osteotomisi ameliyatı geçiren hastalarda ameliyat öncesi, ameliyatın 1.günü ve ameliyatın 10.günü elde edilen serum örneklerinde RANK değerleri bakımından yapılan friedman testi sonucunda RANK ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Lefort ile birlikte bilateral sagittal split ramus osteotomisi ameliyatı geçiren hastalarda ameliyat öncesi, ameliyatın 1.günü ve ameliyatın 10.günü elde edilen serum örneklerinde RANKL değerleri bakımından yapılan friedman testi sonucunda RANKL ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Tablo 9. Lefort1 ve BSSRO cerrahisi sonucu friedman testi OPG değeri

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Mean Rank
OPG_AÖ	3	82,251033	11,5175168	75,0111	95,5323	1,67
OPG_A1	3	126,938933	69,1202344	57,3148	195,5440	2,33
OPG_A10	3	84,246600	28,2863586	59,4561	115,0590	2,00

Tablo 10. Lefort1 ve BSSRO cerrahisi sonucu friedman testi RANK değerleri

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Mean Rank
RANK_AÖ	3	52,664300	2,6240570	49,6343	54,1793	2,33
RANK_A1	3	51,931700	1,4619191	50,2470	52,8665	1,67
RANK_A10	3	54,625467	7,3402413	48,2616	62,6556	2,00

Tablo 11. Lefort1 ve BSSRO cerrahisi sonucu friedman testi RANKL değerleri

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Mean Rank
RANKL_AÖ	3	70,2034667	98,62543767	11,87760	184,07500	2,67
RANKL_A1	3	53,3835967	86,53907311	2,97761	153,30900	1,33
RANKL_A10	3	60,8267667	91,79300793	1,00000	166,51300	2,00

Ameliyat öncesi alınan serum örneklerinin OPG değerleri bakımından elde edilen verilerle yapılan Mann-Whitney U testi sonucunda cinsiyetlerin OPG ortalaması arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Ameliyattan 1 gün sonra alınan serum örneklerinin OPG değerleri bakımından elde edilen verilerle yapılan Mann-Whitney U testi sonucunda cinsiyetlerin OPG ortalaması arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Ameliyattan 10 gün sonra alınan serum örneklerinin OPG değerleri bakımından elde edilen verilerle yapılan Mann-Whitney U testi sonucunda cinsiyetlerin OPG ortalaması arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Ameliyat öncesi alınan serum örneklerinin RANK değerleri bakımından elde edilen verilerle yapılan Mann-Whitney U testi sonucunda cinsiyetlerin RANK ortalaması arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Ameliyattan 1 gün sonra alınan serum örneklerinin RANK değerleri bakımından elde edilen verilerle yapılan Mann-Whitney U testi sonucunda cinsiyetlerin RANK ortalaması arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Ameliyattan 10 gün sonra alınan serum örneklerinin RANK değerleri bakımından elde edilen verilerle yapılan Mann-Whitney U testi sonucunda cinsiyetlerin RANK ortalaması arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Ameliyat öncesi alınan serum örneklerinin RANKL değerleri bakımından elde edilen verilerle yapılan Mann-Whitney U testi sonucunda cinsiyetlerin RANKL ortalaması arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Ameliyattan 1 gün sonra alınan serum örneklerinin RANKL değerleri bakımından elde edilen verilerle yapılan Mann-Whitney U testi sonucunda cinsiyetlerin RANKL ortalaması arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Ameliyattan 10 gün sonra alınan serum örneklerinin RANKL değerleri bakımından elde edilen verilerle yapılan Mann-Whitney U testi sonucunda cinsiyetlerin RANKL ortalaması arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Tablo 12. Cinsiyetlere göre Mann-Whitney U testi OPG, RANK, RANKL düzeyi karşılaştırılması

Cinsiyet		N	Mean Rank	Sum of Ranks
OPG_AÖ	1	10	8,10	81,00
	2	7	10,29	72,00
	Total	17		
OPG_A1	1	10	8,10	81,00
	2	7	10,29	72,00
	Total	17		
OPG_A10	1	10	8,60	86,00
	2	7	9,57	67,00
	Total	17		
RANK_AÖ	1	10	8,75	87,50
	2	7	9,36	65,50
	Total	17		
RANK_A1	1	10	9,05	90,50
	2	7	8,93	62,50
	Total	17		
RANK_A10	1	10	7,40	74,00
	2	7	11,29	79,00
	Total	17		
RANKL_AÖ	1	10	7,50	75,00
	2	7	11,14	78,00
	Total	17		
RANKL_A1	1	10	7,70	77,00
	2	7	10,86	76,00
	Total	17		
RANKL_A10	1	10	7,35	73,50
	2	7	11,36	79,50
	Total	17		

Tablo 13. Cinsiyetlere göre Mann-Whitney U testi OPG, RANK, RANKL düzeyi ortalamaları

Cinsiyet	N	Minimum	Maximum	Mean		Std. Deviation
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic
OPG_AÖ	10	21,6352	114,5900	58,415720	9,5147173	30,0881781
OPG_A1	10	38,8601	127,9580	72,063950	9,0871778	28,7361795
OPG_A10	10	23,7507	235,2820	75,388300	19,2126733	60,7558077
RANK_AÖ	10	44,3663	60,7120	50,519780	1,4087837	4,4549651
1 RANK_A1	10	45,5487	58,9314	50,740920	1,3546428	4,2837566
RANK_A10	10	45,7087	58,5200	50,969910	1,3383125	4,2321158
RANKL_AÖ	10	,02500	38,17420	13,7145660	4,07186387	12,87636417
RANKL_A1	10	,02800	45,51430	11,5858400	4,42937123	14,00690168
RANKL_A10	10	,60000	140,31000	24,9457890	13,41604880	42,42527142
OPG_AÖ	7	12,0515	95,5323	65,146071	10,5130544	27,8149275
OPG_A1	7	51,4461	195,5440	96,011314	19,5771743	51,7963347
OPG_A10	7	41,8392	115,0590	70,558714	11,9308457	31,5660506
RANK_AÖ	7	47,1742	146,2740	63,860557	13,7640810	36,4163354
2 RANK_A1	7	45,3097	136,2170	61,535186	12,4803409	33,0198782
RANK_A10	7	48,2616	90,9257	60,115771	5,4776926	14,4926124
RANKL_AÖ	7	6,34299	2975,38000	472,1876129	417,93771887	1105,75926763
RANKL_A1	7	2,67229	2157,29000	344,6467900	302,86908266	801,31627252
RANKL_A10	7	5,73016	740,34900	154,0686400	100,15486138	264,98485579

5. TARTIŞMA

Bilindiği üzere ortognatik cerrahi operasyonları gerek alt çeneye gerek üst çeneye gerekse her ikisine birden yapılan uygulamalarla birçok dentofasiyal anomalinin düzeltilmesinde, diş dizisinin ve yüzün estetik olarak iyileştirilmesinde, tüm çene ve diş fonksiyonlarının düzeltilmesinde rutin olarak kullanılmaktadır. (77,78) Bu operasyonlar ile çeneleri uzayın üç yönünde de hareket ettirmek imkân dâhilinde olmaktadır, bu durum ortodontik tedavinin sınırlarını aşan olgularda uygulanabilmelerini mümkün kılmaktadır. Ortodontik tedaviyle düzeltilemeyen ciddi dentoalveolar anomalilerin ortognatik cerrahiyle tedavisi neticesinde, kişilerin sağlıklı bir okluzyona kavuşması ile çok daha etkin bir çiğneme fonksiyonuna kavuştuğu gösterilmiştir (79,80).

Hastanın profili değerlendirilirken gülme hattı, hastanın oranlanan yüz yükseklik değerleri, orta yüz bölgesinde belirgin olan çöküklük, alt ve üst dental hatlardaki sapma özellikle dikkat edilen unsurlar olup, ameliyat planlamasına yardımcı olmuştur. Bu değerler sefalometrik değerlerle kombine edilmiş ve istenilen hareket sefalometrik set-up yapılarak planlanmıştır. Planlamalarda ayrıca dikkat edilen unsurlar; mandibula ve maksillaya 10 mm'den fazla antero-posterior hareket vermemek, benzer şekilde maksillayı 10 mm'den fazla yukarı pozisyonda konumlandırmamak olmuştur.

Mandibular operasyonlarda fakültemizde en sık tercih edilen mandibular cerrahi prosedür bilateral sagittal split osteotomisidir. Sagittal split osteotomi tekniğinin sık tercih edilen bir teknik olmasının nedeni; prognatizm vakalarında; ağız içi bir yaklaşım olması, farklı tipteki deformitelerde kullanılabilir olması, anatomik ve fizyolojik uyumunun çok iyi olması ve rijit fiksasyona olanak tanınmasıdır. Bu teknik Trauner ve Obwegeser (1957) tarafından geliştirilmiş olup(81), Dal Pont (1961)(82), Hunsuck (1968)(83), Epker (1977)(84) tarafından modifikasyona uğramıştır. Maksiller cerrahilerde ise Le Fort 1 osteotomiler kullanılmıştır. Maksiller kesilerde semi-rijit, mandibuler kesilerde rijit fiksasyon kullanılmıştır. Maksillada mini kemik plakları, mandibulada ise vidalar yardımıyla fiksasyon gerçekleştirilmiştir. Rijit fiksasyon kemik segmentlerini direkt olarak ve rijit bir şekilde birbirine bağlamakta ve maksillomandibuler fiksasyon süresini

düşürmektedir. Bu gibi avantajlarından ötürü son 10 yılda yaygınlaşan bir teknik olup, fakültemizde sıklıkla kullanılmaktadır. Her vakada en az 1 ay süreyle maksillomandibuler fiksasyon uygulanmıştır. Elastik şiddetleri ve yönleri vakanın durumuna göre haftalık kontrollerde belirlenmiş, özellikle ilk 6 ayda nüksün önlenmesi amacıyla elastik protokolleri dikkatli bir biçimde takip edilmiş ve elde edilen dental ve iskeletsel memnuniyet durumunda vakaların sokumu yapılmıştır.

Yaptığımız çalışmada fakültemize tedavi için başvurup ortognatik cerrahi geçiren hastalardan ameliyat öncesi, ameliyatın birinci gününde ve ameliyatın onuncu gününde alınan serum örneklerinde OPG, RANK ve RANKL düzeylerine bakılırken ELİSA yöntemine başvurulmuştur.

ELISA yönteminin temeli 1970'li yılların başında radyoimmünojenik yöntem (RIA) uygun bir alternatif olarak geliştirilen radyoaktif sinyalden ziyade enzimatik reaksiyona dayanmaktadır.

İndirekt, direkt, karşılaştırmalı, antikor-sandviç, çift-antikor sandviç, direkt hücresel, indirekt hücresel olmak üzere 6 farklı sistemi bulunan ELISA yönteminde ortak olarak, antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanır (85).

Düşük maliyetli olması, kolay uygulanabilirliği, kantitatifliği ve hassasiyeti sebebiyle immünojenik çalışmalarda sıklıkla ELISA yöntemi tercih edilmektedir. Bu immünojenik yöntemin bilim dünyası üzerinde, hem araştırmalarda hem de klinik tanı koyulmasında çok büyük katkısı olmuştur. Her yıl 10.000'den fazla yayında yöntem kullanılmakta ya da adı geçmektedir (86). Bu çalışmada da objektif değerlendirmeyi sağlayacak ucuz, hızlı, duyarlılığı yüksek, basit ve herhangi bir ekipman gerektirmeyen antijen tespitine dayalı ELISA testinin kullanılmasının doğru olacağı düşünülmüştür.

Bizim yaptığımız çalışma; lefort 1 cerrahisi, bilateral sagittal split cerrahisi ve her iki cerrahi geçiren hastaların kan serum RAN, RANKL ve OPG değerlerinin cinsiyet, zaman ve ameliyat tipi olarak karşılaştırılmasını değerlendirmektedir.

RANKL kemik rezorpsiyonunda etkilidir. Kemik kütlesi osteoblast ve osteoklastların birlikte çalışması ile belirlenmektedir(87,88). RANKL'ın kemikteki ana görevi ise, osteoklast oluşumunu ve apoptozun inhibisyonunu sağlayarak kemik kaybı ve rezorpsiyonunu artırmaktır. RANKL'ın immün sistem üzerinde önemli etkileri vardır (89,4). Enflamatuvar hastalıklara bağlı kemik kaybında T hücrelerinden de artmış miktarda RANKL salgılanması, kemik kaybında RANKL'ın etkisinin olduğunu göstermiştir(90). OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eder. OPG, RANK/RANKL'ın etkisi ile ters olmaktadır. OPG, osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu engellemektedir ve RANKL kemik rezorpsiyonu engellenmektedir(87,75). Apikal rezorpsiyonu olan dokulardan elde edilen verilerde RANKL'ın büyük miktarda üretildiğinden bahsedilmiştir. Böylece RANKL'ın osteoklastik aktiviteyi düzenlediği hipotezi desteklenmektedir.(101).

Bu çalışma in vivo olarak, lefort 1 cerrahisi, bilateral sagittal split osteotomisi ve her ikisi birden uygulanan hastalarda, RANKL/OPG oranı, RANK değerleri ve kemik yapım yıkımı ile ilişkisinin incelenmesi bakımından ilktir.

Çalışmamızda ameliyat teknikleri, cinsiyetler arası ilişki farklılıkları ve alınan serum örneklerinin zamanlaması olarak hastalarda RANKL, OPG düzeyi ve RANKL/OPG oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. RANKL düzeyi ve RANKL/OPG oranı farklı ameliyat tekniklerinde, farklı cinsiyetlerde ve farklı zamanlarda değişkenlik göstermesine rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sara Soliman ve Mamdouh Ahmed(92)in yaptığı çalışmada ortognatik cerrahide kemik iyileşmesinin osteoproteogenin üzerine etkisi araştırılmıştır. OPG sert doku değişikliklerinde ve hem fizyolojik hem de patolojik osteoklast oluşumunun kemik rezorpsiyonunu ve yeniden biçimlenmesini düzenlenmesinde önemli bir regülatör olarak görev yapar. Sara Soliman ve ark.ları OPG değerlendirmesi ameliyattan sonraki altı haftalık bir süre için planlamışlardır. OPG 12 hafta boyunca değerlendirilmiş ve artışın ameliyat sonrası 4. haftada belirgin olduğu ve ameliyat sonrası 8. ve 12. haftalarda anlamlı olmadığı bulmuşlardır. Operasyon sonrası altı haftada remisyon olmadan anlamlı artış, osteotomileri takiben kemik iyileşmesi sürecine atfedilmiştir. Kemik iyileşmesi, hematoma oluşumu ve

sitokinlerin, mezenkimal hücrelerin ve büyüme faktörünün salınması ile kırık veya osteotomiden hemen sonra başlar ve onu uzun süren kemik remodelingi izler. Yüksek serum OPG düzeyi, yüksek kemik döngüsü ile bağlantı bulunmuştur ve insanlarda kan serum düzeyine bakıldığında, aynı zamanda, ortognatik cerrahi sonrasında kemik rezorpsiyonunda belirgin düşüşler göstermiştir. Bu çalışmada Osteoprotegrin (OPG), postoperatif altı hafta sonrasına kadar sabit bir şekilde postoperatif dönemde anlamlı bir artış göstermiştir. Bu bulgu, Giganti MG ve arkadaşları (92) ile uyumludur ve Lee ve arkadaşları, (93) kan serum OPG düzeyini cerrahi kesiden hemen sonra anlamlı bir artış gösterdiğini bildirmişlerdir.

Clombini ve ark.(94) bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızla benzer değerleri bulmuştur. Ameliyat öncesinde ve sonrasında farklı zaman noktalarında humerus kırığı iyileşmesinde OPG'nin rolünü kan serum düzeyinde araştırmış ve OPG miktarında anlamlı bir artış gözlemlememişlerdir. OPG kan serum düzeyi, postoperatif komplikasyonlar için belirteç olarak kullanılabilir, ancak postoperatif komplikasyonlarda yüksek seviyelerde eşlik edebileceğinden, kemik için spesifik marker kabul edilemez, bu görüş çeşitli çalışmalarda desteklenmiştir (95-96). Ameliyat sonrası ağrı ve ödem, bağışıklık aktivasyonuna neden olan ve nosiseptif duyarlılığa katkıda bulunabilen karmaşık bir sitokin ağı içerisinde yer aldığı bilinmekle birlikte, OPG'nin kan serum değerinde yükselmesine neden olabilir(97).

Braz dent ve ark ları sıçanlar üzerinde hızlı maksiller genişletme yaptığı çalışmalarda fizyolojik kemik döngüsü ve stabil kemik kitlesi OPG ve RANKL arasındaki dengeye bağlı olduğunu bildirmişlerdir(98). Elde edilen sonuçlar RME grubundaki RANKL / OPG oranının, kontrol grubuna kıyasla 3. ve 7. günlerde arttığını göstermiştir. Öte yandan, bu oran 10 günde azalmıştır. Bu oran osteoklastın aktivitesini gösterir ve kemik rezorpsiyonunun esas belirleyicisi olabilir (99). Bizim çalışmamızda ortognatik cerrahi sonrası 1. ve 10. Günlerde bu çalışmaya nazaran herhangi bir anlamlı sonuç bulunamamıştır. Başlangıç evrelerindeki RANKL / OPG oranındaki artış, RME'den ve yeniden şekillendirme evresinde ortaya çıkan akut enflamasyondan kaynaklanabilir. Hızlı maksiller genişletmenin erken evrelerinde mid palatal suturda inflamatuvar hücrelerin bulunduğu bilinmektedir.

Distraksiyon osteogenesis yapılan işlem etrafındaki bir inflamasyon alanının kemik oluşumuyla başlar ve inflamasyon olayları, kan akışıyla bazı büyüme faktörleri ve sitokinleri bölgeye göç ettirir. Garlet TP ve ark larının yaptığı çalışmada (100), ortodontik diş hareketinin işlem etrafında bir inflamasyon alanını teşvik ettiğini ve iltihaplanma olaylarının kan akışıyla Tnf-a, MMP-1, İnterlökin -1, TIMP-1, Col-1 gibi kemik katkısına yarar sağlayan bazı büyüme faktörleri ve sitokinleri bölgeye getirdiğini öne sürmüştür ki bu faktörlerin iyileştirme ve daha sonra kemik remodeling genlerini aktive etmekte olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, bazı inflamatuvar sitokinlerin ortodontik diş hareketinin düzenlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir(101).

RANKL / OPG oranının artması, osteoklast öncülerinden olgun ve aktif osteoklastlara artmış bir indüksiyonunun yanı sıra, uzun bir osteoklast ömrünü gösterebilir (102). Son zamanlarda in vivo olarak diş eti cebi/oluğu sıvısındaki RANKL düzeylerinin, OPG'ye oranının periodontal hastalığı olan hastalarda sağlıklı bireylere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (103). Grimaud ve ark. (104) OPG ve RANKL sistemlerinde dengesizliğin kemik rezorpsiyon mekanizmalarında rol oynayabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada, RME, 3. ve 7. günlerde RANKL ekspresyonunu arttırdığı ve 10 gününde baskılandığı sonuçlarına ulaşmışlardır. Aksi takdirde OPG ekspresyonu, kontrol grubuna kıyasla RME'nin iyileşmesinin 7. ve 10. günlerinde yükselmiştir.

Kon ve ark.(105), distraksiyon osteogenesis (DO) yaptıkları fare tibiasında transvers kırığının kırık iyileşmesi sırasında OPG, RANKL ve proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu, 28 gün boyunca incelemişlerdir. Kontrol grubu sağlıklı kemik olarak belirlemişler ve kesi yapılan tibiayı da çalışma grubu olarak belirlemişlerdir. OPG kontrol grubunda normal seyirlerde devam ederken, kan serum OPG düzeyi kesinin 1. Gününde ve 7. Gününde maksimuma ulaştığını bulmuşlardır. 7. Gün kan serum OPG düzeyinin yüksek bulunmasını kırık oluşumunun başlangıcı sebebiyle olduğunu belirtmişlerdir. Bu kan serum OPG düzeyinin kalsifiye dokuların emiliminde rol oynayan bir hücre inhibitörü olarak rolünü desteklemektedir. Öte yandan, kan serum RANKL düzeyi kontrol grubunda normal değerlerde seyrederken, kırık iyileşme döneminde bir miktar yükseldiğini belirlemişlerdir. RANKL değerleri ise distraksiyon kesisinden sonra 3. Günde

maksimum seviyelerinde gözlemlenmiş ve 7. Gün yüksek seviyelerdeyken düşüşe geçmiştir. Bu bulgu kan serum OPG düzeyi ile ters orantılı olduğunu ortaya koymuştur. Kon ve ark. RANKL, OPG ve M-CSF'nin kırık iyileşmesinde ve hem endokondral rezorpsiyonun hem de kemik remodelinginin düzenlenmesinde oldukça etkili olduğunu göstermiştir(105).

Mehrara ve ark. (106), Distraksiyon osteogenezisinin moleküler analizini kolaylaştıran bir fare modeli kullanmışlardır. Onların çalışmasında; sıçanın mandibular distraksiyon osteogenezis modelinde kademeli distraksiyonun osteoindüktif büyüme faktörleri (örneğin TGF- β 1) ve hücre dışı matris molekülleri (örneğin kollajen tip I ve osteokalsin) üretimini uyardığı gösterilmiştir.

Flick ve diğerlerine göre, hayvan modellerinde yapılan distraksiyon osteogenesisinde kan serum RANK marker blokajı, osteoklastların 14. günde kırılmalarını ortadan kaldırmış, ancak kırık iyileşmesi üzerinde anlamlı bir etki bulunamamıştır. Kırık bölgesinde, tedavinin başlangıcından itibaren sonraki 28. güne kadar normal sayıdaki osteoklastlar gözlemlenmiştir. Sonuç, RANK sinyalleme inhibisyonu yoluyla osteoklast sayısının azaltılmasının, kırık iyileşmesi üzerinde olumsuz bir etkisi olmayan kemik kaybını tedavi etmek için kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.(107)

OPG ekspresyonu normal kemik damarlarında yüksek olmakla birlikte, peri-implant kemikte önemli derecede düşmekte ve kemik rezorpsiyonuna ve arteriyel kalsifikasyon riskinde artışa neden olmaktadır(108). Kemik dokusunda uygun OPG seviyesinin muhafaza edilmesinin yeni kemik sentezini desteklediği ve osteoklastogenezini engellediği düşünülmektedir. (109)

RANK, RANKL ve OPG osteoartiküler sistemle bağlantılıdır ve kemik sisteminin osteo-immünolojik regülasyonunda rol oynamaktadır(110). Bu moleküllerin kemik remodelinginin plazma biyobelirteçleri olarak olası kullanımı halen yetersizdir. Hem normal kişilerde hem de kemiklerinde kırık oluşan hastalarda, sRANK, sRANKL ve OPG'nin plazma değerleri için insan referans aralıkları şimdiye kadar açıkça tespit edilmemiştir (111). RANKL, OPG'nin etki biçimleri ve insanlardaki kırık iyileşmesi sırasında RANK hakkında hiçbir bilgi bulunmayan az sayıdaki rapor bulunmaktadır. Alessandra Colombini ve ark.ları(94) RANK, RANKL

ve OPG'nin humerusta kırık iyileşmesindeki rolünü ve bu süreci izlemek için biyolojik belirteç olarak olası rollerini tanımlayan ilk araştırmalardan birini yapmışlardır. Tüm zaman noktalarında kan serum düzeylerinde sRANKL ve sRANK'a göre daha yüksek OPG düzeyleri ölçülmüştür. OPG ameliyat öncesi ve sonrası arasında herhangi bir değişiklik göstermemiştir. Benzer şekilde, sRANKL plazma değeri, dikkate alınan zaman noktaları boyunca değişmeden kalmıştır. Aksine, sRANK plazma düzeyleri ameliyattan 24 saat sonra hafif bir artış göstermiş olup; ameliyattan 48 saat sonra istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha belirgin hale gelmiştir. Bu durum RANK, RANKL ve OPG moleküllerinin arasında, kırık onarım sürecindeki ana rolün sRANK tarafından oynandığını göstermektedir. RANK'ın osteoklast aktivitesinde önemli bir rolü olduğu için, hızlı ve yerel olarak ameliyat sonrasında bu sitokinin seviyeleri, onarım sürecinde yer alan osteoklastik aktivitenin arttığını gösterebilir. İlginçtir ki, dolaşımdaki sRANK seviyelerindeki artış, kırık sahasındaki artışı doğrudan yansıtmaktadır ve bu, gerçek iyileşmeyi izlemek için yararlı bir araç olarak sRANKL'nin muhtemel bir rolünü ortaya koymaktadır.(112-113)

Ikeda ve ark.(114) yaptığı bir çalışmada OPG mRNA'sını eksprese eden osteositler sayısının osteositlerde OPG ekspresyonunun kemik rezorpsiyonuna karşı koruyucu bir reaksiyon olduğunu düşündüren ovariektomize sıçan kemiklerinde arttığını bildirmiştir. Bu çalışmada, osteositlerde distraksiyona uğrayan kalluslarda ve orijinal kemikte OPG ekspresyonu tespit edilmiştir; bu, kemik remodelingi sırasında komşu bölgelerde kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiğini göstermektedir. RANKL'nin yeri, daha önce bir intramembranöz tavşan kemik oluşumu modelinde tanımlanan ekspresyon modeliyle tutarlıdır(115). Kemik iliği astar hücreleri, üst düzey RANKL ekspresyonu göstermiştir; bu, ilik boşluklarında osteoklast formasyonunu kolaylıkla indükleyebildiğini gösterir. Osteoblastlar in vitro hücre-hücre teması ile osteoklastogenezi indükler; Bununla birlikte, kemik matrikste bulunan osteositler, diğer hücrelerle temas etmediğinden, osteositlerin, kemik rezorpsiyonu ile yakından ilişkili olan RANKL'nin 3 izoformundan biri olan çözünebilir RANKL (sRANKL) ürettiği varsayılmaktadır(116). Osteositler tarafından üretilen OPG ve sRANKL'nin, kemik yüzeyi üzerindeki yeniden

şekillenme ile yakından ilişkili olabilen kemik kanaliküler ağ aracılığıyla dağılabileceğine inanılmaktadır.

Wei-Qiao ZHU ve ark. ları(117) sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada mandibular distraksiyon osteogenezisi sırasında distraksiyon sürecinin sonunda OPG ve RANKL üretimi istikrarlı bir şekilde arttığını ve OPG'nin zirveye ulaştığı bildirmişlerdir. Bu çalışmada DO sırasında endokondral ossifikasyon görülmemesine rağmen, hem RANKL hem de OPG ekspresyonundaki artışların yüksek oranda kemik metabolizmasını gösterdiğine inanılmaktadır. Artan RANKL / OPG oranı, DO bölgesinde osteoklastların aktivitesinin arttığını gösterir. Konsolidasyon periyodundaki RANKL / OPG oranındaki istikrarlı artış, konsolidasyon periyodunun 2, 3 ve 4. haftalarında diğer periyotlara göre daha fazla osteoklast tespit eden TRAP boyaması ile gösterilmiştir. Özellikle, RANKL / OPG oranı, konsolidasyon döneminin 4. haftasında hem RANKL hem de OPG azalmış olsa da en yüksek seviyesini korumuştur.

Dokuda RANKL ekspresyonu OPG ekspresyonuna oranla arttığında, RANKL osteoklasta farklılaşabilen hücreler üzerinde yer alan RANK'a bağlanır ve osteoklast oluşumu ile dengeyi kemik rezorpsiyonu tarafına doğru bozar. OPG ekspresyonu RANKL ekspresyonuna oranla fazlaysa, OPG RANKL'a bağlanır. RANK-RANKL bağlantısının engellenmesiyle osteoklast oluşumu azalır ve osteoklastların apoptozisi hızlanır(118). Kemik remodelasyonunda temel RANKL kaynağı osteoblastlardır, fakat lokal yıkımın söz konusu olduğu romatoid artrit, periodontitis gibi enflamatuvar hastalıklarda RANKL ekspresyonu lenfoid hücrelerden, aktive olmuş makrofajlardan ve özellikle de T ve B lenfositlerden köken almaktadır. Diğer anlamda, fizyolojik rezorpsiyonda osteoblastlar, patolojik rezorpsiyonda ise genellikle enflamatuvar hücreler RANKL proteinini eksprese ederler. (108).

Periodontitisli bireylerden izole edilen dişeti dokularında aktive olmuş T ve B lenfositlerinin çok önemli birer RANKL kaynağı oldukları gösterilmiştir(119) (Taubman ve Kawai 2001, Kawai ve ark. 2006, Han ve ark. 2006). Ayrıca bu hücrelerin dişeti dokusundaki baskın tek çekirdekli hücreler oldukları (tek-çekirdekli hücrelerin %45'i T hücreleri, %50'si B hücreleri, %5'i monositler) ve büyük ölçüde

RANKL eksprese edebildikleri (T hücrelerinin %50'si, B hücrelerinin %90'ı RANKL eksprese etmiş) bildirilmiştir(120).

Birçok çalışma periodontitis hastalarının diş eti dokusundaki veya DOS'daki RANKL/OPG oranını saptayabilmek için RANKL ve OPG konsantrasyonlarını incelemiştir (121,122). DOS içeriği düzeyinin konsantrasyon olarak ifade edilmesi özellikle dişeti oluğu sıvısı hacminin oldukça düşük olduğu sağlıklı bölgelerde "yanlış" yüksek değerlerin saptanmasına neden olabilir (123). DOS hacminin oldukça az ve değişken olması nedeniyle, içerik düzeyinin değerlendirilmesinde total miktarın kullanılmasının daha uygun olacağı bildirilmiştir. (124,125).

Değişik araştırmalarda saptanan RANKL ve OPG düzeyleri çeşitlilik gösterse de; bu çalışmaların ortak noktası periodontitis hastalarında belirlenen RANKL/OPG oranının sağlıklı bireylerden her zaman daha yüksek çıkmasıdır (120,121,122,126). Literatürde bu oranın periodontitis hastalarında genellikle 1'den büyük, sağlıklı bireylerde ve gingivitis hastalarında ise 1'den küçük olduğu görülmektedir (121,122,126).Kronik periodontitis ve agresif periodontitis hastalarına ait RANKL/OPGDOS oranlarının 3'ün üzerinde olduğunu tespit etmiştir. Gingivitis hastalarından ve sağlıklı bireylerden elde edilen RANKL/OPG DOS oranları ise 0'a yakın bulunmuştur (126,122). Nitekim bu çalışmada da derin ceplerde RANKL/OPGDOS oranı da sığ ceplerden yüksek bulundu. Tedaviden önce derin ve sığ ceplerin RANKL/OPGDOS oranı sırasıyla 5.62 ve 1.73 gibi yüksek seviyelerde belirlenmiştir. Tedavi sonrası bu oran ağız genelinde oldukça azalmış, derin ceplerde 1.03'e, sığ ceplerde ise sağlıklı bireylerde rastlanan seviyelere 0.25'e düşmüştür. Hastalığın belirteci olabilecek herhangi bir parametrenin periodontal doku sağlığının değerlendirilmesinde kullanılan klinik parametreler ile ilişkili olması beklenir.

Yakın zamanda kemik rezorpsiyonu dengeleyicileri tarafından aktive edilen spesifik sinyalleme yolunun bloke edilmesiyle ilgili olarak osteolizisin tedavi edilmesinde bir strateji olarak RANK sinyalleme yolu en iyi uygulamalardan biri olarak değerlendirilmektedir.

RANKL/RANK/OPG etkileşimlerinin ve sinyallesinin terapötik anlamda hedeflenmesi iltihapla ilişkili kemik hastalıklarının tedavisi için gelecek vaat ettiği bildirilmektedir (127). Diğer taraftan romatoid artrit ve periodontitiste kemik

yıkımının immün sistemin iltihabi aktivasyonu nedeniyle olabileceği iddia edilmektedir (128,129,55). Diğer taraftan ise periodontal dokuya aşırı ortodontik kuvvet uygulandığında RANKL ve diğer sitokinleri eksprese eden osteoklastların sayısında artma ve fizyolojik şartlarla kıyaslandığında lokalizasyonlarında da değişme olduğu gösterilmiştir (130). RANKL'ın periodonsiyumda osteoklast gelişimiyle ve fizyolojik diş migrasyonuna karşılık gelen kemik rezorpsiyonunun aktivasyonunda önemli roller oynadığı önerilmiştir (131). RANKL/RANK/OPG yolundan bağımsız TNFN gibi diğer sitokinler tarafından indüklenen odontoklastogenezis bu tür terapötik yaklaşımlar için daha kontrollü uygulamaları gerektirdiği unutulmamalıdır. Yine de günümüzdeki dental ve periodontal tedavilerin çoğu sıklıkla mekanik işlemlere dayandırılmakta ve immün hücreler gözardı edilmektedir. Bu sebeple diş hekimliğinde yeni tedavilerin dentin ve/veya kemik rezorpsiyonunda majör roller oynayan immün hücrelerin katılımını hedeflemelidir (55).

Araştırmacılar bağışıklık yanıtı ve kemik sistemi arasındaki bağlantıları ve bu bağlantıların periodontal hastalıkta kemik yıkımına nasıl neden olduğunu anlamak için osteoimmünolojiye odaklanmaktadır. RANKL/OPG oranı periodontal hastalık sebebiyle olan aktif alveolar kemik yıkım riskini göstermede önemli bir parametredir. Periodontal tedavinin temeli hastalıklı bölgede patojenite gösteren mikrobiyal dental plağı uzaklaştırmak veya kontrol altında tutmaktır. Bugün bakteriyel plağı kaldırmak periodontal hastalığın başlangıç tedavisi olmaya devam etmekle beraber, araştırmacılar osteoimmünolojideki yeni verilere bağlı olarak deney hayvanları üzerinde yeni tedavi yöntemleri denemektedirler. RANKL/RANK/OPG metabolik yolunun periodontal hastalıkta kemik yıkımına yol açtığı gerçeği bize bu sistemle ilgili olabilecek ilaçların klasik tedaviye ek olarak kullanılabilmesini düşündürmektedir (132).

Çok sayıda çalışmada periodontitisli bireylerden alınan DOS ve dişeti dokularında RANKL/OPG oranı ve konsantrasyonu değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalarda periodontitisli bireylerde OPG seviyesinde farklılık olmaksızın RANKL seviyesinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu görülmüştür. OPG ve RANKL oranları çalışmalar arasında farklılık gösterse de genel olarak periodontitisli gruplarda sağlıklı kontrollere göre RANKL/OPG oranının yüksek seviyede olduğu

görülmüştür. Bu bulgular RANKL'in osteoklastogenezisteki etkinliğini doğrular niteliktedir(133).

RANKL/OPG oranı DOS'ta sağlıklı bireylere göre, agresif periodontitisli ve kronik periodontitisli bireylerde daha yüksek bulunmuştur (122). Periodontal hastalıkta bu oranın yüksek çıkmasına rağmen, periodontitis tiplerinde değişiklik göstermeyebileceği görülmüştür.(126).

Periodontitis tedavisi ve diagnozu için RANKL-RANK birleşiminin ve ardından osteoklastogenezisin OPG ile fizyolojik olarak engellenmesi stratejisi çok önemli gözükmele birlikte bunun için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu düşünülmektedir.(132)

Osteoporoz, romatoid artrit, kanser metastazları, periodontitis gibi dünya çapında milyonlarca bireyi etkileyen kemik kaybı ile ilişkili hastalıklar mevcuttur. RANKL, RANK, OPG'nin tanımlanması, bunun yanında RANK aracılı osteoklast gelişimi ve aktivasyonunun aydınlatılması, kemik kaybının tedavisinde yüksek oranda etkili ve uygun ilaçların geliştirilmesi ile ilgili yeni bir alan yaratmıştır. Osteoklastogenezis ve osteoklast aktivasyonunda RANKL ve RANK'in esas faktör olduğunun genetik olarak da kanıtlanmasıyla beraber yeni terapötik yaklaşımlar gelişmektedir. Bu yaklaşımların içinde aynı zamanda IL-1 β ve TNF- α sitokinlerini kontrol edebilmek de vardır.

Yapılan çalışmalarda RANKL ve OPG'nin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Stern ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OPG ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı pozitif ilişki saptamışken, RANKL ile BMD (kemik mineral yoğunluğu) arasında negatif ilişki bulmuşlardır (134). Jabbar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lomber omurga ve femoral boyun BMD'sini en iyi OPG ve RANKL düzeyleri ile tahmin edildiğini bulmuşlardır(135). Kim ve arkadaşları dolaşımdaki OPG ve sRANKL seviyelerinin kemik kütlesi ve paratiroid hormon dışındaki kemik turn over markerleri ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir (136). Doumouchsis ve arkadaşları düşük femur boynu BMD'si olan hemodiyaliz hastalarının yüksek seviyede OPG değerlerine sahip olduklarını göstermişlerdir (137). Oh ve arkadaşları serum OPG değerlerinin omurga ve femur boynu BMD ile negatif korelasyon gösterdiğini tespit

etmişlerdir (138). Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RANKL, OPG seviyeleri ile BMD arasında korelasyona rastlamamışlardır (139). Fahrleitner ve arkadaşları düşük serum OPG düzeyleri osteoporotik fraktür için risk faktörü olabileceğini tespit etmişlerdir (140). Yapılan diğer çalışmalarda postmenopoz kadınlarda BMD ile serum OPG düzeyleri arasında pozitif veya negatif korelasyon yada hiç korelasyon bulmamışlardır (141,142,111). Bu sonuçlar; osteoklastogenezin aktivitesine karşın OPG'nin artmasının kemik yıkımını azaltmak için bir kompanzasyon mekanizması olduğunu ve kemik dansitesinin önemli belirleyicisi olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ile serum OPG arasında pozitif, RANKL ve RANKL/OPG oranı ile negatif korelasyon saptamışlardır (139). Junk ve arkadaşları serum OPG düzeyi ile yaş arasında ilişki bulmamışlardır (143). Eghbali ve arkadaşları premenopoz ve postmenopoz kadınlar arasında serum OPG düzeyini benzer bulmuşlardır (144). Zhao ve arkadaşları yaş ile serum OPG arasında pozitif, RANKL ile negatif korelasyon saptamışlardır (145). Uemura ve arkadaşları OPG ile yaş arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir (147).

Oelzner ve arkadaşları RANKL'nin yaş ile negatif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (146). Bizim yaptığımız çalışmada ise RANK, RANKL ve OPG değerleri açısından yaş ile değişen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bifosfonata bağlı çene kemiği nekrozu ya da osteomyeliti ilk kez 2002 de Marx ve Stern tarafından bildirilmiştir (148). BRONJ; BP tedavisi görmüş veya görmekte olan ve çeneler bölgesinde radyoterapi hikayesi bulunmayan hastada maksilla ya da mandibulada 8 haftadan uzun süredir var olan ekspoz kemik durumunu açıklamak için kullanılan bir terimdir (149). BRONJ sadece çenelerde rapor edilmiş bir durumdur ve tüm dünyada rapor edilen vaka sayısı artarak devam etmektedir.

BRONJ'un ortaya çıkışında bifosfonatların RANK/RANKL/OPG sistemi üzerine olan etkilerinin bu yeni fenomen konusunda etkin olup olmadığı, ve olası etkilerin hangi yönde olduğu araştırılması gereken konular içerisinde gösterilmiştir. Bifosfonat kullanımına bağlı OPG oranının değişimini inceledikleri çalışmada Viereck

ve ark. (150) primer insan osteoblastları üzerinde in vitro olarak Pamidronat ve Zoledronatın; doza bağımlı olarak OPG oranlarını artırdıklarını rapor etmişler ve bu durumun osteoklastik aktivitenin baskılanmasına neden olacağını bildirmişlerdir. Bu çalışmada mandibula ve tibia OPG değerleri artmış olarak bulunurken bu değerlerden tibia ile ilgili olanların istatistiksel değer taşıdığı görülmüştür. OPG oranları tek yönlü olarak ele alındığında bu sonuçlara dayanılarak osteoklastik aktivitenin baskılandığından söz edilebilir yalnız söz konusu baskılanmanın çene kemiklerine özel bir durum olarak ortaya çıkmadığı düşünülmüştür.

60 Paget hastası üzerinde yapılan serum RANKL ve OPG başlangıç değerleri ile tedavi olarak verilen Pamidronat sonrası 30, 60, 90, 120 gün sonraki değerler karşılaştırılmıştır (151). Sonuç olarak OPG değerlerinin bir artış trendi içerisinde 90 ve 120 günlük süreçlerde de istatistiksel anlamlılığı yakalayacak şekilde arttığını belirtmişlerdir. RANKL değerleri yönünden bir miktar düşüş gözlemlendiğini ancak düşüşün süreçle çok fazla değişim göstermediğini ve hiçbir zaman istatistiksel anlamlılığı yakalamadığını rapor etmişlerdir. Belirtilen OPG artışı araştırmamızda da her iki kemik türünde de gözlenmiştir.

Pan ve ark. (152) kemik hücrelerinden elde ettikleri primer osteoblast benzeri hücreler ile yaptıkları çalışmada; zoledronatın istatistiksel olarak anlamlı dereceye erişmeye de OPG oranlarını artırırken RANKL oranlarını düşürdüğünü ve bu değişimleri TNF- α converting enzim (TACE) aracılığı ile gerçekleştirdiğini rapor etmişlerdir. Belirtilen sonuçlar doğrultusunda Zoledronatın; OPG artışı ile osteoklastik inhibisyona neden olurken aynı zamanda RANKL oranlarında oluşturduğu azalma ile osteoklastik aktivasyonu da azalttığı düşünülmüştür.

Martini G. Ve ark ları insan gingival fibroblastlarının bifosfonatlarla etkileşimi sonrası ürettikleri RANKL, OPG ve IL-6 düzeylerinin ELİSA testi ile araştırıldığı in vitro çalışmada kültür ortamında Alendronat ve Pamidronat ile inkübasyona tabi tutulan insan gingival fibroblast hücrelerinin LPS veya IL-1 ile stimülasyonu sonrası RANKL değerlerinin azaldığı ve OPG oranları ile IL-6 oranlarının arttığı rapor edilmiştir (153).

Bifosfonatlar sebep oldukları komplikasyonlar olmasına rağmen halen geçerli yararları nedeniyle geniş bir hastalık grubunda kullanılmaya devam etmektedir.

Bifosfonatlara bağlı osteonekrozlar ise medikal ve dental ekiplerin bilinçlenmesi ve önlem alması gereken bir konu olarak görünmektedir. Özellikle RANK/RANKL/OPG sistemi üzerinden yapılan çalışmalar patogeneizde yer alan ve sert dokuda oluşabilecek değişiklikler hakkında kayda değer bilgiler sunmaya aday çalışmalar olarak düşünölmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gelişimsel maloklüzyonların tedavisinde en sık başvuru ortognatik cerrahi yöntemleri Le Fort I osteotomi ile BSSRO'dur. Ancak bu tür hastaların tedavilerinde sadece cerrahi tedavi yeterli olamamaktadır. Ortognatik cerrahi öncesinde ve sonrasında ortodontik tedavi uygulanması ile hem daha iyi, hem de daha kalıcı estetik ve fonksiyonel sonuçlar elde edildiğini düşünmekteyiz.

Biz yaptığımız bu çalışmada ortognatik cerrahi gereksinimi olan hastalarda hasta seçim kriterlerimize uygun 17 birey üzerinden yürütülmüştür. 10 kadın ve 7 erkek hastaya ayrı ayrı ortognatik cerrahi ameliyatı uygulanmıştır. Yapılan ortognatik cerrahi tekniklerden lefort 1 cerrahisi, bilateral sagittal split cerrahisi ve her iki cerrahi geçiren hastaların kan serum RAN, RANKL ve OPG değerlerinin cinsiyet, zaman ve ameliyat tipi olarak karşılaştırılmasını değerlendirdik.

Tartışmamızda da açıkladığımız veriler neticesinde kan serum RANK, RANKL ve OPG oranları kemiğe yapılan herhangi müdehalede ve belirtilen kemik hastalıklarında daha önce yapılan çalışmalarda belirli oranlarda değişkenlik göstermiştir.

Çeşitli çalışmalar arasındaki çelişki OPG, RANK ve RANKL'in kemiğin yanında diğer dokulardada sentezlenmesi nedeniyle OPG/RANKL sistem değişikliğinin kemik metabolizmasına spesifik olmayacağı ve mevcut ELİSA testlerinin sensivite ve spesifite farklılığı gibi nedenlerle açıklanabilir.

Çalışmamızda ameliyat teknikleri, cinsiyetler arası ilişki farklılıkları ve alınan serum örneklerinin zamanlaması olarak hastalarda RANK, RANKL, OPG düzeyi ve RANKL/OPG oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. RANKL düzeyi ve RANKL/OPG oranı farklı ameliyat tekniklerinde, farklı cinsiyetlerde ve farklı zamanlarda değişkenlik göstermesine rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Osteoimmünolojik bilgilere yenilerinin eklenmesiyle ortognatik cerrahide kemik rezorbsiyonunun ve ardından remodeling in altında yatan mekanizmalar ve birçok enflamatuvar hastalığın patogenezi daha da iyi anlaşılabilir. RANKL/OPG oranının ve kan serum RANK düzeyinin ortognatik cerrahide iyileşme

hızı için diagnostik degeri olabilir. Bu çalışmada elde ettigimiz veriler ışığında, şüphesiz daha kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte, RANKL/OPG oranınınve kan serum RANK düzeyinin ortognatik cerrahi sonrası kemikte oluşan kemik rezorpsiyonunun ilerleyisini ve kemik remodeling aktivitesini gösterebilecegi kanısına varılmıştır. OPG füzyon proteini ve diger RANK aracılı osteoklastogenez inhibitörlerinden yararlanılarak RANKL-RANK-OPG ekseninin modülasyonu yakın gelecekte mümkün olabilir. Ortognatik cerrahide kemik iyileşme hızını artırmak ve remodelingi düzenlemek için bir yerde RANKL düzeyini düşürmek, OPG seviyesini arttırmak, dolayısıyla RANKL/OPG oranını azaltmak amaçlı olmalıdır.



ÖZET

Ortognatik Cerrahi Geçiren Hastalarda Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri Değerlendirmesi

AMAÇ: Klimizde ortognatik cerrahi tekniklerden lefort 1 cerrahisi, bilateral sagittal split cerrahisi ve her iki cerrahi geçiren hastaların kan serum RAN, RANKL ve OPG değerlerinin cinsiyet, zaman ve ameliyat tipi olarak karşılaştırılmasını değerlendirdik. Amacımız cerrahi gereksinimi olan ve ameliyat uygulanan hastalarda kan serum sitokin değerlerinin ortognatik cerrahide kemik iyileşme hızını ve remodelingi ne denli etkilediğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ortognatik cerrahiye gereksinim duyan 17 hasta ortodontist tarafından değerlendirilerek muayene edildi. Operasyondan önce kan örneğinden (kontrol grubu) alınan kandaki RANK, RANKL ve OPG değerlerinin belirlenmesi amaçlanır. Operasyondan sonra yine örnek (çalışma grubu). Hastalardan alınan kan örnekleri ependorf tüplerinde -80C'de serumize edilerek saklanmıştır. Bu tüplerdeki serum örneklerinde RANK, RANKL, OPG miktarların ELISA cihazları yardımıyla saptanmıştır.

BULGULAR: Hem OPG hem de sRANKL için, lokal ve sistemik düzeyler arasında anlamlı bir fark bulunmadı ve değerleri, ameliyat edilen zaman noktalarında cerrahi sonrası kırık iyileşme süreci ile değiştirilmedi. RANK, RANKL ve OPG molekülleri arasında kırık onarımı sürecinde ana rol sRANK tarafından oynanmaktadır. RANK osteoklast aktivitesinde önemli bir rol oynadığından, cerrahi sonrası bu sitokinin düzeylerinin hızlı ve lokal olarak artması, onarım sürecindeki osteoklastik aktivitenin artışına işaret edebilir. Elde edilen sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç olmasına rağmen, ameliyattan 1 ve 10 gün sonra ameliyat öncesi serum örneklerinde OPG değerinin hafif arttığı belirlendi. RANKL değerlerinin, RANKL değerlerinin cerrahi öncesi azalmasına rağmen, RANKL değerlerine ters orantılı olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu.

SONUÇ: Bu biyobelirteçleri kemik iyileşme sürecini izlemek için olası bir araç olarak değerlendirmek amacıyla, çalışmamız ortognatik cerrahi sırasında RANK / RANKL / OPG sisteminin ilk kapsamlı değerlendirilmesi olarak düşünülebilir. Bu parametrelerin cerrahinin klinik değerlendirmesi ve ameliyat sonrası iyileşme ile korelasyonunu geliştirmek için daha fazla araştırma yapılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ortognatik, opg, rank, rankl

SUMMARY

Assessment of Bone Formation and Demolition Markers in Orthognathic Surgery Patients

OBJECTIVES: We compared the blood serum RAN, RANKL and OPG values of orthognathic surgery techniques in terms of gender, time, and type of surgery for left 1 surgery, bilateral sagital split surgery and both surgical patients. Our aim is to investigate the effect of blood serum cytokine levels on orthognathic surgery on bone remodeling and remodeling in surgically treated patients.

MATERIALS and METHODS: Seventeen patients who need orthognathic surgery will be identified after being evaluated and examined by the orthodontist. It is aimed to determine the values of RANK, RANKL and OPG in the blood be taken from the blood sample (control group) before the operation and the blood sample (study group) again after the operation. Blood samples taken from patients will be serumized and stored at -80C in ependorf tubes. It is aimed to determine the amounts of RANK, RANKL, OPG in serum samples in these tubes with the help of ELISA devices.

RESULTS: For both OPG and sRANKL there were no significant differences between local and systemic levels and their values were not altered by the fracture healing process after surgery at the considered time points. Among the RANK, RANKL and OPG molecules, the main role during the fracture repair process is played by sRANK. Since RANK has a major role in osteoclast activity, the rapid and local increase of the levels of this cytokine after surgery could indicate an increase of the osteoclastic activity involved in the repair process. Although there was a statistically significant result in the obtained results, it was determined that OPG value was slightly increased in the serum samples before surgery from the patients on days 1 and 10 after ameliyat. RANKL values were found to be inversely proportional to the values of RANKL values despite the decrease in RANKL values before surgery, but not statistically significant

CONCLUSIONS: Our study can be considered the first comprehensive evaluation of the RANK/RANKL/OPG system during orthognathic surgery, in order to evaluate these biomarkers as a possible tool to monitor the bone healing process. Further investigation will be performed to improve the correlation of these parameters with clinical evaluation of surgery and post surgery recovery.

Keywords: Orthognathic, rank, rankl, opg

KAYNAKÇA

1. Bailey LJ, Proffit WR, White RP, et al. Patient selection for orthognathic surgery. In: Fonseca RJ, Betts NJ, Turvey TA, Eds. Oral and Maxillofacial Surgery, Vol. 2, Philadelphia: Saunders, 2000: 3-23
2. Schendel SA. Orthognathic surgey. In: Achauer BM, Eriksson E, Guyuron B, Coleman JJ, Russell RC, Vander Kolk CA, Eds. Plastic Surgery, Vol. 2, St. Louis: Mosby, 2000: 871-895
3. Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: A Physiological and Pharmacological Inhibitor of Bone Resorption. *Curr Pharm Des.* 2001; 7: 613-35.
4. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res* 2007; Ther. 9:1.
5. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davey E, Bucay N, Renshaw-Gregg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P,Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted 77 protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 89 1997; 309–319.
6. Tsuda E, Goto M, Mochizuki SI, Yano K, Kobayashi F, Morinaga T, Higashio K. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*1997; 234: 137–42.
7. WOLFORD, L.M., FIELDS, R.T. (2000). Diagnosis and treatment planning for orthognathic surgery. In: Fonseca RJ, Betts NJ, Turvey TA, Eds. Oral and Maxillofacial Surgery, Vol. 2, Philadelphia: Saunders, p.: 24 –55.
8. BUSBY, B.R., BAILEY, L.J., PROFFIT, W.R., PHILLIPS, C., WHITE, R.P. (2002). Jr. Long term stability of surgical Class III teratment: a study of 5-year post-surgical results. *Int J Adult Orthod Orthognath Surgery*, 17: 159-170.
9. (Robinson ve ark., 1971; Lines ve Steinhauser, 1974; Kobayashi ve ark., 1990; Koh ve Chew, 2004; Lew ve ark., 1990; Jensen ve ark., 1992; Hu ve ark., 1999; Mobarak ve ark., 2000; Landes ve ark., 2002; Chew, 2005; Chou ve ark., 2005; Day ve Lee, 2006)
10. KIYAK, H.A., MC NEILL, R.W., WEST, R.A., HOHL, T., HEATON, P.J. (1986). Personality Characteristics as predictors and sequelae of surgical and conventional orthodontics. *Am J Orthod*, 89: 383.
11. (Bloomquist ve Lee 2004). Bloomquist DS, Lee JL. Principles of mandibular orthognathic surgery. In: Michael Miloro, Ed. Peterson’s Principles of Oral and Maxillofacial Surgery, 2nd Ed, Vol. 2, Ontario, Canada: BC DeckerInc, 2004: 1135-1178

12. BLOOMQUIST, D.S. (1992). Principles of mandibular orthognathic surgery. In: Peterson LJ, Indresano AT, Marciani RD, Roser SM, Eds. Principles of oral and maxillofacial surgery. Vol 3. Philadelphia: J.B. Lippincott, p.: 1416.
13. Rosen HM. Aesthetic orthognathic surgery. In: Mathes JM Ed. Plastic Surgery, Vol. 2, China: Saunders, 2006: 649-686
14. Bloomquist DS. Principles of mandibular orthognathic surgery. In: Peterson LJ, Indresano AT, Marciani RD, Roser SM, Eds. Principles of oral and maxillofacial surgery. Vol 3. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1992: 1416 10. Hausamen JE. The scienti
15. Lupori JP, Kewitt GF, Van Sickels JE. Bilateral sagittal split osteotomy advancement and setback. In: Fonseca RJ, Betts NJ, Turvey TA, Eds. Oral and Maxillofacial Surgery, Vol. 2, Philadelphia: Saunders, 2000: 297 – 310.
16. STEARNS, J.W., FONSECA, R.J., SAKER, M. (2000). Revascularization and healing of orthognathic surgical procedures. In: Fonseca RJ, Betts NJ, Turvey TA, Eds. Oral and Maxillofacial Surgery, Vol. 2, Philadelphia: Saunders, p.: 151-168.
17. Patel PK. Craniofacial, Orthognathic Surgery. In: Persing J, Talavera F, Newsome RE, Slenkovich N, Downey SE, Eds. Eriřim: (<http://www.emedicine.com/plastic/topic177.htm>) 28.06.2006. Eriřim tarihi: 09.10.2006
18. Turvey TA, Schardt-Sacco D. Le Fort I osteotomy. In: Fonseca RJ, Betts NJ, Turvey TA, Eds. Oral and Maxillofacial Surgery, Vol. 2, Philadelphia: Saunders, 2000: 232 – 248
19. Gartner Lp, Hiatt Jl, StrumO Jm. Cell Biology And Histology. 6th Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, p. 92-105
20. Aytekin Y, Solakođlu S. Temel Histoloji, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2009, s. 135-141
21. Michael H. Ross, Wojciech Pawlina. Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology. 5th Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, p. 202-237
22. Deng HW, Liu YZ. Current Topics in Bone Biology. Singapur: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, 2005
23. Sağlam M, Aştı R, Özer A. Genel Histoloji. İstanbul: Yorum Matbaacılık, 1997, s. 194-204.
24. Cruess RL. Healing of bone, tendon and ligament: Fractures. 2nd Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1984.
25. 25.Kılıçoğlu S. Mikroskopi Düzeyinde Kırık iyileşmesi. Ankara Üniv. Tıp. Fak. Mecm 2002;55(2):143-150.
26. 26.Ovalle WK, Nahirney PC, Netter FH. Netter's essential histology. 1st Ed., Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2008.

27. Altunatmaz K. Kırık iyileşmesinin biyolojisi ve biyolojik osteosentez. İstanbul Üniv Vet Fak Derg 2004;30:141-147.
28. Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. Clin Orthop Rel Res 1998:7-21.
29. Lavine LS, Grodzinsky AJ. Electrical stimulation of repair of bone. J Bone Joint Surg Am 1987;69(4):626-630.
30. Lieberman JR, Friedlaender GE. Bone Regeneration and Repair. Biology and Clinical Applications. Totowa NJ: Humana Press, 2005.
31. Miller MD. Bone. In: Miller MD, Thomson SR, Hart JA, editors. Review of Orthopaedics. 6th Ed., Philadelphia: Saunders; 1996, p. 1- 2.
32. Ham AW, Cormack DH. Ham's histology. 9th Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1987.
33. Li G, White G, Connolly C, D M. Cell Proliferation and Apoptosis During Fracture Healing. J Bone Miner Res. 2002;17(5):791-799.
34. Fonseca RJ, Walker RV. Oral and Maxillofacial Trauma. Philadelphia: WB Saunders; 1991.
35. Martin TJ, Seeman E. Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008 Oct;22(5):701–22.
36. Brockstedt H, Kassem M, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Age- and sexrelated changes in iliac cortical bone mass and remodeling. Bone 1993 Jul-Aug;14 (4):681–91.
37. Johnell O, Oden A, De Laet C, Garnero P, Delmas PD, Kanis JA. Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fractureprobability. Osteoporos Int 2002 Jul;13 (7):523–6.
38. Boivin G, Meunier PJ. The degree of mineralization of bone tissue measured by computerized quantitative contact microradiography. Calcif Tissue Int 2002 Jun;70 (6):503–11.
39. O'Brien CA, Plotkin LI, Galli C Goellner JJ, Gortazar AR, Allen MR, Robling AG, Boussein M, Schipani E, Turner CH, Jilka RL, Weinstein RS, Manolagas SC, Bellido T. Control of bone mass and remodeling by PTH receptor signaling in osteocytes. PLoS One 2008 Aug;13(3):e2942.
40. Vatsa A, Breuls RG, Semeins CM, Salmon PL, Smit TH, Klein-Nulend J. Osteocyte morphology in fibula and calvaria — is there a role formechanosensing?. Bone 2008 Sep;43 (3):452–8.
41. Naidoo U, Goff DC, Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. Psychoneuroendocrinology 2003 Apr;28 Suppl 2:97-108.

42. Melton LJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Relative contributions of bone density, boneturnover and clinical risk factors to longterm fracture predictions. *J Bone Miner Res* 2003 Feb;18(2):312-8.
43. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenoushormones and the risk of fractures in postmenopausal women: The OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000 Aug;15(8):1526-36.
44. Srivastava AK, Vliet EL, Lewiecki EM, Maricic M, Abdelmalek A, Gluck O, Baylink DJ. Clinical use ofserum and urine bone markers in the management of osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005 Jul;21(7):1015-26.
45. Lee AJ, Hodges S, Eastell R. Measurement of osteocalcin. *Ann Clin Biochem* 2000 Jul;37(Pt 4):432-46.
46. Delmas PD, Christiansen C, Mann KG, Price PA. Bone Gla protein (osteocalcin) assay standardization report. *J Bone Miner Res* 1990 Jan;5(1):5-11.
47. Ross PD, Kress BC, Parson RE, Wasnich RD, Armour KA, Mizrahi IA. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000;11(1):76-82.
48. Chapurlat RD, Garnero P, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. Serum type I collagen breakdown product (serum CTX) predicts hip fracture risk in elderly women: the EPIDOS study. *Bone* 2000 Aug;27(2):283-6.
49. Garnero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. *Clin Chem* 2001 Apr;47(4):694-702.
50. Gerrits MI, Thijssen JH, van Rijn HJ. Determination of pyridinoline and deoxypyridinoline in urine, with special attention to retaining their stability. *Clin Chem* 1995 Apr;41(4):571-4.
51. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N, Sato Y, Goto M, Yamaguchi K, Kuriyama M, Kanno T, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology*. 1998;139:1329-37.
52. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998;93:165-76.
53. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D, Galibert L. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*. 1997;390:175-79.

54. Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, Kalachikov S, Cayani E, Bartlett FS III, Frankel WN, Lee SY, Choi Y. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem.* 1997;272:25190-94.
55. Taubman MA, Kawai T, Han X. The new concept of periodontal disease pathogenesis requires new and novel therapeutic strategies. *J Clin Periodontol.* 2007;34(5):367-9
56. American Society for Bone and Mineral Research President's Committee on Nomenclature. Proposed standard nomenclature for new tumor necrosis factor family members involved in the regulation of bone resorption. The American Society for Bone and Mineral Research President's Committee on Nomenclature. *J Bone Miner Res* 2000 Dec;15(12):2293-6.
57. Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Nov;90(11):6323-31.
58. Fuller K, Wong B, Fox S, Choi Y, Chambers TJ. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *J Exp Med* 1998 Sep 7;188(5):997-1001
59. Vidal NOA, Brändström H, Jonsson KB, Ohlsson C Osteoprotegerin mRNA is expressed in primary human osteoblast-like cells: down-regulation by glucocorticoids. *J Endocrinol* 1998 Oct;159(1):191-5.
60. Lerner UH. New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004; 15: 64-81.
61. Damay BG, Haridas V, Ni J, Moore PA, Aggarwal BB. Characterization of the intracellular domain of receptor activator of NF-kappaB (RANK): interaction with tumor necrosis factor receptor-associated factors and activation of NF-kappaB and c-Jun N-terminal kinase. *J Biol Chem.* 1998; 273: 20551-20555.
62. Blair JM, Zheng Y, Dunstan CR. RANK ligand. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39: 1077- 1081.
63. Troen BR. Molecular mechanisms underlying osteoclast formation and activation. *Exp Gerontol.* 2003; 38: 605-614
64. Bartl R, Frisch B, Bartl C. Osteoporozun Tanımı. Tan AA, Osteoporoz. 1. Baskı, Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A.S, 2006: 24-29.
65. Delmas PD. The role of markers of bone turnover in the assesment of fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int;* 1998;8: 32-36.
66. Kurban S, Mehmetoğlu İ. Osteoprotegerin Rank ve Rank Ligandı. *Turk J Biochem* 2007; 32 (4); 178-184
67. Hofbauer LC. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Eur J Endocrinol* 1999;141: 195-210.

68. Brandstrom H, Bjorkmann T, Ljunggren O. Regulation of osteoprotegerin secretion from primary cultures of human bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 280: 831–35.
69. Shoback D, Marcus R, Bikle D. Metabolic bone disease. In: Greenspan FS, Gardner DG (ed). *Basic & Clinical Endocrinology.* 7th edition USA 295-362, 2004.
70. Fata, J.E., Kong, Y.Y., Li, J., Sasaki, T., Irie-Sasaki, J., Moorehead, R.A. ve diğeri.(2000) The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin-ligand is essential for mammary gland development. *Cell*, 103(1), 41-50.
71. Kim, N.S., Kim, H.J., Koo, B.K., Kwon, M.C., Kim, Y.W., Cho, Y. Ve diğeri.(2006) Receptor activator of NF-kappaB ligand regulates the proliferation of mammary epithelial cells via Id2. *Mol Cell Biol*, 26(3), 1002-1013.
72. Chen, G., Sircar, K., Aprikian, A., Potti, A., Goltzman, D., Rabbani, S.A.(2006) Expression of RANKL/RANK/OPG in primary and metastatic human prostate cancer as markers of disease stage and functional regulation. *Cancer*, 107(2), 289-298.
73. Hughes, A.E., Ralston, S.H., Marken, J., Bell, C., MacPherson, H., Wallace, R.G. ve diğeri.(2000) Mutations in TNFRSF11A, affecting 109 the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. *Nat Genet*, 24(1), 45-48.
74. Khosla S. (2001). Minireview: The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 142: 5050-5055.
75. Lomaga MA, Yeh WC, Sarosi I, Duncan GS, Furlonger C, Ho A, Morony S, Capparelli C, Van G, Kaufman S, van der Heiden A, Itie A, Wakeham A, Khoo W, Sasaki T, Cao Z, Penninger JM, Paige CJ, Lacey DL, Dunstan CR, Boyle WJ, Goeddel DV, Mak TW, 1999. TRAF6 deficiency results in osteopetrosis and defective interleukin-1, CD40, and LPS signaling. *Genes Dev*, 13, 1015-24.
76. Wada T, Nakashima T, Oliveira-dos-Santos AJ, Gasser J, Hara H, Schett G, Penninger JM, 2005. The molecular scaffold Gab2 is a crucial component of RANK signaling and osteoclastogenesis. *Nat Med*, 11, 394-9.
77. ATHANASIOU, A., E., TOUTOUTZAKIS, N., MAVREAS, D., RITZAUS, M., WENZEL, A. (1991). Alterations of hyoid bone position and pharyngeal depth and their relationship after surgical correction of mandibular prognathism. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 100:259-265.
78. WENZEL, A., WILLIAMS, S., RITZAU, M. (1989a) Changes in head posture and nasopharyngeal airway following surgical correction of mandibular prognathism. *Eur J Orthod.* 11: 37-42
79. PAHKALA, R. H., KELLOKOSKİ, J. K., (2007). Surgical-orthodontic treatment and patients' functional and psychosocial well-being. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 132: 158-64.

80. ZHOU, Y. H., HÄGG, U., RABGE, A. B. (2001). Patient satisfaction following orthognathic surgical correction of skeletal Class III malocclusion. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg.* 16: 99-107.
81. TRAUNER, R., OBWEGESER, H. (1957). The surgical correction of mandibular prognathism and retrognathia with consideration of genioplasty. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 10: 677-689.
82. DAL PONT, G. (1961). Retromolar osteotomy for the correction of prognathism. *J Oral Surg.* 19: 42-47. DAVIES, R. J., STRADLING
83. HUNSUCK, E. E. (1968). A modified intraoral sagittal splitting technique for correction of mandibular prognathism. *J Oral Surg.* 26: 249-252.
84. EPKER, B. N. (1977). Modifications in teh sagittal osteotomy of the mandible. *J Oral Surg.* 35: 157-159.
85. Engvall E, Jonsson K, Perlmann P (1971). Enzyme-linked immunosorbent assay. II. Quantitative assay of protein antigen, immunoglobulin G, by means of enzyme-labelled antigen and antibody-coated tubes. *Biochim Biophys Acta.* Dec 28;251(3):427-34.
86. Engvall E. (2005). Perspective on the historical note on EIA/ELISA by Dr. R.M. Lequin. *Clin Chem.* Dec;51(12):22-25.
87. Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE, 2001. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: po-tential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer*, 92, 460-70.
88. Boyce BF, Xing L, Chen D, 2005. Osteoprotegerin, the bone protector, is a surprising target for beta-catenin signaling. *Cell Metab*, 2, 344-5.
89. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC, 2002. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22, 549- 53.
90. Takayanagi H, 2005. Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. *J Periodont Res*, 40, 287–93.
91. Sara Soliman*, Mamdouh Ahmed Oral and Maxillofacial Surgery Department, Faculty of Dentistry, Cairo University, Cairo, Egypt ID Design 2012/DOOEL Skopje, Republic of Macedonia Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2016 Dec 15; 4(4):705-708.
92. Giganti MG, Liuni F, Celi M, Gasbarra E, Zenobi R, Tresoldi I, et al. Changes in serum levels of TNF-alpha, IL-6, OPG, RANKL and their correlation with radiographic and clinical assessment in fragility fractures and high energy fractures. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012; 26: 671–80. PMID:23241117
93. Lee JS, Ryu CH, Moon NH, Kim SJ, Park SY, Suh KT. Changes in serum levels of receptor activator of nuclear factor-kB ligand, osteoprotegerin, IL-6 and TNF in patients with a concomitant head injury and fracture. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009; 129: 711-8. <https://doi.org/10.1007/s00402-008-0632-8> PMID:18427820

94. Colombini A, Lombardi G, Galliera E, Dogliotti G, Randelli P, Meerssemann A, et al. Plasma and drainage fluid levels of soluble receptor activator of nuclear factor- κ B (sRANK), soluble receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (sRANKL) and osteoprotegerin (OPG) during proximal humerus fracture healing. *Int Orthop*. 2011; 35: 777–82. <https://doi.org/10.1007/s00264-010-1088-3> PMID:20623281 PMCID:PMC3080502
95. Freedman J, Goddard D. Elevated levels of transforming growth factor β and prostaglandin E2 in aqueous humor from patients undergoing filtration surgery for glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2008; 43: 3. <https://doi.org/10.3129/i08-037>
96. Pape HC, Giannoudis PV, Krettek C, Trentz O. Timing of fixation of major fractures in blunt polytrauma: role of conventional indicators in clinical decision making. *J Orthop Trauma*. 2005; 19: 551–62. <https://doi.org/10.1097/01.bot.0000161712.87129.80> PMID:16118563
97. Sen O, Gokcel A, Kizilkilic O, Erdogan B, Aydin MV, Sezgin N. The relation between serum levels of osteoprotegerin and postoperative epidural fibrosis in patients who underwent surgery for lumbar disc herniation. *Neurol Res*. 2005; 27: 452–55. <https://doi.org/10.1179/016164105X15631> PMID:15949247
98. J. Ma, Y. Wu, W. Zhang et al., “Up-regulation of multiple proteins and biological processes during maxillary expansion in rats,” *BMC Musculoskeletal Disorders*, vol. 9, article 37, 2008.
99. M. Pérez-Say'ans, J. M. Somoza-Martín, F. Barros-Angueira, J. M. G. Rey, and A. García-García, “RANK/RANKL/OPG role in distraction osteogenesis,” *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, vol. 109, no. 5, pp. 679–686, 2010.
100. Garlet, TP; Coelho, U; Silva, JS; Garlet, GP. Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans. *Eur J Oral Sci* 2007;115:355-362.
101. Yamaguchi, M; Aihara, N; Kojima, T; Kasai, K. RANKL increase in compressed periodontal ligament cells from root resorption. *J Dent Res* 2006;85:751-6.
102. Theoleyre, S; Wittrant, Y; Tat, SK; Fortun, Y; Redini, F; Heymann, D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15:457-475.
103. Yang, G; Im, HJ; Wang, JH. Repetitive mechanical stretching modulates IL-1 β induced COX-2, MMP-1 expression, and PGE2 production in human patellar tendon fibroblasts. *Gene* 2005;363:166-172.
104. Grimaud, E; Soubigou, L; Couillaud, S; Coipeau, P; Moreau, A; Passuti, N; et al Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) ratio is increased in severe osteolysis. *Am J Pathol* 2003;163:2021-2031.

105. T. Kon, T.J. Cho, T. Aizawa, M. Yamazaki, N. Nooh, D. Graves, et al. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NF-kappaB ligand (osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing *J Bone Miner Res*, 16 (2001), pp. 1004-1014
106. B.J. Mehrara, N.M. Rowe, D.S. Steinbrech, M.E. Dudziak, P.B. Saadeh, J.G. McCarthy, et al. Rat mandibular distraction osteogenesis: II. Molecular analysis of transforming growth factor beta-1 and osteocalcin gene expression *Plast Reconstr Surg*, 103 (1999), pp. 536-547
107. L.M. Flick, J.M. Weaver, M. Ulrich-Vinther, F. Abuzzahab, X. Zhang, W.C. Dougall, et al. Effects of receptor activator of NFkappaB (RANK) signaling blockade on fracture healing *J Orthop Res*, 21 (2003), pp. 676-684
108. T.N. Crotti, M.D. Smith, D.M. Findlay, H. Zreiqat, M.J. Ahern, H. Weedon, et al. Factors regulating osteoclast formation in human tissues adjacent to peri-implant bone loss: expression of receptor activator NFkappaB, RANK ligand and osteoprotegerin *Biomaterials*, 25 (2004), pp. 565-573
109. M. Ulrich-Vinther, E.E. Carmody, J.J. Goater, K. S balle, R.J. O'Keefe, E.M. Schwarz Recombinant adeno-associated virus-mediated osteoprotegerin gene therapy inhibits wear debris-induced osteolysis *J Bone Joint Surg Am*, 84 (A) (2002), pp. 1405-1412
110. Kong YY, Boyle WJ, Penninger JM (2000) Osteoprotegerin ligand: a regulator of immune responses and bone physiology. *Immunol Today* 21:495–502
111. Kudlacek S, Schneider B, Woloszczuk W et al (2003) Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. *Bone* 32:681–686
112. Tan KB, Harrop J, Reddy M et al (1997) Characterization of a novel TNF-like ligand and recently described TNF ligand and TNF receptor superfamily genes and their constitutive and inducible expression in hematopoietic and non-hematopoietic cells. *Gene* 204:35–46
113. Hofbauer LC, Heufelder AE (2000) The role of receptor activator of nuclear factor-kB ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2355–2363
114. Ikeda T, Utsuyama M, Hirokawa K: Expression profiles of receptor activator of nuclear factor kB, and Osteoprotegerin messenger RNA in aged and ovariectomized rat bones. *J Bone Miner Res* 16: 1416-1425, 2001
115. Kartsogiannis V, Zhou H, Horwood NJ, Thomas RJ, Hards DK, Quinn JMW, Niforas P, Ng KW, Martin TJ, Gillespie MT: Localization of RANKL (receptor activator of NFkB ligand) mRNA and protein in skeletal and extraskeletal tissues. *Bone* 25: 525–534, 1999
116. Ikeda T, Kasai M, Kuroyama H, Seki S, Utsuyama M, Hirokawa K: Multimerization of the RANKL isoforms and regulation of osteoclastogenesis. *J Biol Chem* 278: 47217–47222, 2003

117. Wei-Qiao ZHU, Xing WANG, Xiao-Xia WANG, Zhi-Ying WANG Orthognathic Surgery Centre (Chair: Prof. Xing Wang, MD, PhD), Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Peking University, School of Stomatology, South Zhongguancun Avenue 22, Beijing 100081 PR China
118. Boyle W.J, Simonet W.S, Lacey D.L. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423:337- 42.
119. Taubman MA, Kawai T. Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2001;12:125–35.
120. Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, Makihira S, Seki M, Karimbux NY, Goncalves RB, Valverde P, Dibart S, Li YP, Miranda LA, Ernst CW, Izumi Y, Taubman MA. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol*. 2006;169(3),987-98.
121. Liu D, Xu JK, Figliomeni L, Huang L, Pavlos NJ, Rogers M, Tan A, Price P, Zheng MH. Expression of RANKL and OPG mRNA in periodontal disease: possible involvement in bone destruction. *Int J Mol Med*. 2003;11:17–21.
122. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Töz H, Atilla G, Hughes FJ, Belibasakis GN. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *J Clin Periodontol*. 2007a;34(5):370-6.
123. Curtis, M.A., Griffllths, G.S., Price, S.J., Coulthurst, S.K., Johnson, N.W. The total protein concentration of gingival crevicular fluid. Variation with sampling time and gingival inflammation, *J Clin Periodontol*. 1988;15:628-32.
124. Adonogianaki, E., Moughal, N.A., Kinane, D.F. Lactoferrin in the gingival crevice as a marker of polymorphonuclear leukocytes in periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 1993;20:26-31.
125. Lamster IB, Oshrain RL, Gordon JM. Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: Considerations in data reporting based on anlysis of individual crevicular sites. *J Clin Periodontol*. 1986;13:799-804.
126. Mogi M, Otogoto J, Ota N, Togari A. Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Dent Res*. 2004;83:166–69.
127. Baud’huin M, Lamoureuxa F, Duplomba L, Redini F, Heymann D. RANKL, RANK, osteoprotegerin: key partners of osteoimmünology and vascular diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2007; 64: 2334-50.
128. Teng YTA, Nguyen H, Gao X, Kong YY, Gorczynski RM, Singh B. Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection. *J Clin Invest*. 2000; 106:R59-R67.
129. LE, Boyle WJ, Penninger JM. RANK-L and RANK. T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Ann Rev Bmmünol*. 2002; 20:795-823.

130. Ogasawara T, Yoshimine Y, Kiyoshima T, Kobayashi I, Matsuo K, Akamine A, Sakai H. In situ expression of RANKL, RANK, osteoprotegerin, and cytokines in osteoclasts of rat periodontal tissue. *J Periodont Res.* 2004; 39: 42-49.
131. Kawamoto S, Ejiri S, Hoshi K, Nagaoka E, Ozawa H. Immunolocalization of osteoclast differentiation factor in rat periodontium. *Arch Oral Biol.* 2002; 47: 55-58.
132. M. Duvina, L.Barbato, L.Brancato, G. Rose, F. Amunni, P. Tonelli (2012). Biochemical markers as predictors of bone remodelling in dental disorders: a narrative description of literature. *Clinical cases in mineral and bone metabolism.* 9(2) : 100-106.
133. Nakagawa N, Kinoshita M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Yano K, Morinaga T, Higashio K. (1998). RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* Dec 18;253(2):395-400.
134. Stern A, Laughlin GA, Bergstrom J, et al. The sex-specific association of serum osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor B ligand with bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:555-62.
135. Jabbar S, Drury J, Fordham JN, et al. Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Pathol.* 2011; 64(4): 354-7.
136. Kim JG., Kim JH., Lee DO., et al. Changes in the serum levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator for nuclear factor κ B ligand after estrogen-progesterone therapy and their relationship with changes in bone mass in postmenopausal women, *Menopause.* 2008; 15(2):357-362.
137. Doumouchtsis KK., Kostakis AI., Doumouchtsis SK., et al. Associations between osteoprotegerin and femoral neck BMD in hemodialysis patients, *J Bone Miner Metab.* 2008; 26: 66-72.
138. Oh K., Rhee E., Young LW., et al., Circulating Osteoprotegerin and Receptor Activator of NF- κ B ligand system are associated with bone metabolism in middle-aged males, *Clin Endocrinol.* 2005; 62: 92-98.
139. Liu JM. Zhao HY, Ning G., et al. Relationships between the changes of serum levels of opg and rankl with age, menopause, bone biochemical markers and bone mineral density in Chinese women aged 20-75, *Calcif Tissue Int,* 2005; 76: 1-6.
140. Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H, Piswanger-Soelkner C. Osteoprotegerin serum levels in women: correlation with age, bone mass, bone turnover and fracture status. *Wien Klin Wochenschr.* 2003; 115:291-297.
141. Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 631-637.

142. Rogers A, Saleh G, Hannon RA. Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol mMetab.* 2002; 87: 4470–4475.
143. Junk K, Lein M, Hosslin K. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor-Kappa B ligand (RANKL) in the serum of healthy adults. *Int J Biol Markers.*2002; 17: 177–
144. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest.* 2003; 118:1221– 1230.
145. H-Y.Zhao, J-M. Liu. et al. Relationships between insulin-like growth factor-1 and OPG, RANKL, bone mineral density in healthy Chinese women. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 221–22
146. Oelzner P, Franke S, Lehmann G,,et al. Soluble receptor activator of NFkappa B-ligand and osteoprotegerin in rheumatoid arthritis relationship with bone mineral density, disease activity and bone turnover. *Clin Rheumatol.* 2007; 26: 2127–2135
147. Uemura H., Yasui T., Miyatani Y., et al. Circulating profiles of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kappaβ ligand in postmenopausal women, *J Endocrinol Invest.* 2008; 31(2):163-168.
148. Marx RE, Stern DS: *Biopsy principles and techniques. Oral and Maxillofacial Pathology: A Rationale for Diagnosis and Treatment.* Chicago: Quintessence; 36-38, 2002.
149. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons; Position paper: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.*, 65: 369-76, 2007
150. Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosch KH, Blascke S, Grundker C, Hofbauer LC: Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*, 291:680-686, 2002.
151. Martini G, Gennari L, Merlotti D, Salvadori S, Franci MB, Campagna S, Avanzati A, Paola V, Valleggi F, Nuti R: Serum Opg and RANKL levels before and after intravenous bisphosphonate treatment in Paget's disease of bone. *Bone* 40:457-63, 2007.
152. Pan B, Farrugia AN, To LB, Findlay DM, Green J, Lynch K, Zannettino AC: The nitrogen-containing bisphosphonate, zoledronic acid, influences RANKL expression in human osteoblast-like cells by activating TACE. *J Bone Miner Res.*, 19: 147-54, 2004.
153. Tipton DA, Seshul BA, Dabbous MK: Effect of bisphosphonates on human gingival fibroblast production of mediators of osteoclastogenesis: RANKL, osteoprotegerin and IL-6. *J Perio Res.*, 46(1):39-47, 2011.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı		Ortognatik cerrahi geçiren hasta gruplarında kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin değerlendirilmesi. (05.04.2017 tarih ve 54 sayılı karar)			
Araştırmanın Protokol Kodu					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı - (2012-KAEK-38)			
	AÇIK ADRESİ	S.D.Ü. Doğu Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı Binası – ISPARTA			
	TELEFON	246.2113704			
	FAKS	246.2371165			
	E-POSTA	tipetik@sdu.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Yavuz FINDIK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne müracaat edilecek.			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Yrd. Doç. Dr. Yavuz FINDIK			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 : <input type="checkbox"/>	FAZ 2 : <input type="checkbox"/>	FAZ 3 : <input type="checkbox"/>	FAZ 4 : <input type="checkbox"/>
		Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>	
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz : Prospektif					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLARARASI	
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	07.03.2017	01.001	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	S.D.Ü./ B.A.P. Birimine müracaat edilecek		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	ILAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER	<input type="checkbox"/>				

Prof. Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı Araştırmanın Protokol Kodu		Ortognatik cerrahi geçiren hasta gruplarında kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin değerlendirilmesi							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 54		Tarih: 05.04.2017						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.								
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Mekin SEZİK							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Mekin SEZİK	Kadın Hast. ve Doğum	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa TÜZ	Kulak Burun Boğaz Hast.	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Buket ARIDOĞAN	Tıbbi Mikrobiyoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU	Halk Sağlığı	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet Fahrettin ÖNDER	Hukuk	SDÜ Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya YILDIRIM	Ağız Diş ve Çene Radyoloji	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Halil AŞCI	Farmakoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Derya CEYHAN	Pedodonti	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Abdullah Meriç ÜNAL	Ortopedi ve Travmatoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzman Dr. Seçkin AYDIN SAVAŞ	Plastik ve Estetik Cerrahi	Isparta Kamu Hastaneleri	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzman Dr. Murat YILDIRIM	Kalp ve Damar Cerrahisi	Isparta Kamu Hastaneleri	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	GÖREVLİ
Öğr. Gör. Mehmet Erhan ŞAHİN	Biyomedikal ve Cihaz Teknoloji	SDÜ Teknik Bil. M.Y.O.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Osman PARÇAOĞLU	Sivil Üye	Esnaflık	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* : Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

ADI, SOYADI: İHSAN ÖZGÜR OŞAR
 ÇALIŞTIĞI KURUM ve BİRİMİ: AĞIZ DIŞ ÇENE CERRAHİSİ
 AKADEMİK ÜNVANI (Varsa): ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ
 YAZIŞMA ADRESİ: Süleyman Demirel Üniversitesi
 Dişhekimliği Fakültesi
 Doğu YerleşkesiÇünür/ ISPARTA/TÜRKİYE
 TELEFON: 0 246 211 33 34
 E-MAIL: ozgurosar@gmail.com

2. EĞİTİM (Mezun olduğu üniversite ve sonrası)

YILI	DERECESİ	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
2013		ANKARA ÜNİVERSİTESİ	DIŞ HEKİMLİĞİ

3. AKADEMİK DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ	ÜNVAN	BÖLÜM	ÜNİVERSİTE
2014	Arastrma görevlisi	Diş hekimliği Ağız dış çene cerrahisi	SÜLEYMAN DEMIREL ÜNİVERSİTESİ

4. ÇALIŞMA ALANLARI

ÇALIŞMA ALANI	ANAHTAR SÖZCÜKLER

5. SON BEŞ YILDAKİ ÖNEMLİ YAYINLARI: