

TC. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KRİTİK BOYUTLU KEMİK DEFİKTLERİNDE
LOKAL SİMVASTATİN VE LED İLE UYGULANAN
FOTOBİYOMODÜLASYONUN
KEMİK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

DIŞ HEKİMİ

MSc. Dt. Çağrı BURDURLU

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Ediz DENİZ

İSTANBUL – 2014

TC. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KRİTİK BOYUTLU KEMİK DEFEKTLERİNDE
LOKAL SİMVASTATİN VE LED İLE UYGULANAN
FOTOBİYOMODÜLASYONUN
KEMİK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

DIŞ HEKİMİ

MSc. Dt. Çağrı BURDURLU

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Ediz DENİZ

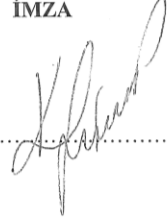
İSTANBUL – 2014

ONAY SAYFASI

Doktora öğrencisi Dt. Muammer Çağrı BURDURLU'nun çalışması jürimiz tarafından Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı doktora tezi olarak uygun görülmüştür.

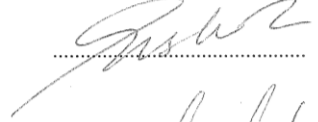
İMZA

Başkan : Prof. Dr. Kemal ŞENÇİFT
Üniversite : Yeditepe Üniversitesi



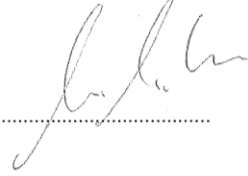
.....

Üye : Prof. Dr. Nurhan GÜLER
Üniversite : Yeditepe Üniversitesi



.....

Üye : Doç. Dr.A.Hamdi ARSLAN
Üniversite : Yeditepe Üniversitesi



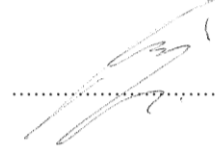
.....

Üye : Prof Dr. Ertuğrul KILIÇ
Üniversite : Medipol Üniversitesi



.....

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ediz DENİZ
Üniversite : Yeditepe Üniversitesi

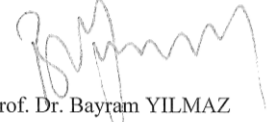


.....

ONAY

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun .02/02/2014
sayılı kararı ile onaylanmıştır.

tarih ve5.5.2.....



.....

Prof. Dr. Bayram YILMAZ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü V.

ÖZET

Burdurlu M.Ç. Kritik Boyutlu Kemik Defektlerinde Lokal Simvastatin ve Led İle Uygulanan Fotobiyomodülasyonun Kemik İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Histopatolojik İncelenmesi. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Tezi, İstanbul 2014. Kemik iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalar kolay elde edilebilen ve ucuz ilaçlar ile hasta konforunu yüksek tutan biyostimülatif cihazlar üzerine yoğunlaşmıştır. Yüksek kan kolesterol seviyesini düşürme amaçlı kullanılan statinler pleiotropik etkileri ile bu ilaçların başında gelmektedir. Fotobiyomodülasyon (FBM) ışık saçan diyod (LED) cihazlarla kemik oluşumunu hızlandırmaya yönelik tedavi alternatifidir. Bu çalışmanın amacı sıçan kalvaryumlarında oluşturulan kritik boyutlu defektlerde FBM ve lokal simvastatinin yeni kemik yapımına etkilerini histopatolojik olarak değerlendirmektir. Çalışmada 13 haftalık 28 adet Spraque Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Deneklerin kalvaryumlarına bilateral olarak açılan kritik boyutlu defektlerin birine lokal simvastatin yerleştirildi diğeri boş bırakıldı. Deneklerin yarısına FBM tedavisi uygulanırken diğeri yarısı spontan iyileşmeye bırakıldı. Denekler 7 ve 14 gün sonra sakrifiye edilerek örnekler histopatolojik incelemeye alındı. Histopatolojik inceleme sonrası 14. gün FBM ve simvastatinin yeni kemik yapım değerleri 7. günden anlamlı derecede yüksek bulundu. FBM ve simvastatinin birlikte yeni kemik yapım değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. FBM ve lokal simvastatinin yeni kemik yapımına olumlu etkilerinin olduğunu ancak daha çok çalışma yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Simvastatin, Fotobiyomodülasyon, Yeni Kemik Yapımı, Lokal, Defekt

ABSTRACT

Burdurlu M.Ç. Histopathologic Evaluation of Effects of Local Simvastatin and Photobiomodulation by Led on Bone Healing in Critical Sized Defects.

Yeditepe University Health Science Institute Department of Oral and Maxillofacial Surgery Phd Thesis, Istanbul 2014.

Studies on bone healing have recently focused on easily achievable and less costly medications as well on biostimulative devices. Statins which are used for lowering high cholesterol levels are leading products in this context with their pleiotropic effects. Photobiomodulation (FBM) is a treatment alternative which aims to stimulate bone formation with light emitting diode (LED) devices. The purpose of this study is to histopathologically evaluate the effect of FBM and locally applied simvastatin on bone formation in critical size defects formed in rat calvaria. Twenty-eight sprague dawley male rats of 18 weeks were used. Two bilateral defects are created in the calvaria of the experimental animals. Local simvastatin was applied in one of the defects where on the other one was left empty. Half of the animals were subjected to FBM treatment where on the remaining half were left to spontaneous healing. The animals were sacrificed at 7 and 14 days and the specimens were histopathologically analyzed. Histopathologic evaluation revealed that the 14 day new bone formation levels were significantly higher compared to 7 days. Both combined and individual bone formation levels of FBM and simvastatin were significantly higher than the control group. It was concluded that FBM and local simvastatin had favorable effects on new bone formation however further supported researchs are definitely warranted to make more definite statements.

Keywords: Simvastatin, Photobiomodulation, New Bone Formation, Local, Defect

TEŞEKKÜR

Bölümümüz için fedakârca çalışarak bizlere yol gösteren, baş asistanlığım döneminde klinik ve akademik çalışmalarını takip edip çalışma disiplinini kendime hedef edindiğim Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kemal ŞENÇİFT hocama,

Master ve doktora tezlerimde benden çok emek sarf eden, mesleki ve hayati tecrübeleriyle örnek olan, tezimin fikir babası değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Ediz DENİZ' e,

Bilgi birikim ve donanımıyla örnek bir öğretim üyesi, yaşamın siyah ve beyaz dönemlerinde varlığını esirgemeyen yakın bir dost ve abla olan Prof. Dr. Nurhan GÜLER hocama,

Tezimin hazırlanmasında gerek mesleki tecrübesi gerek ekibi ile bilfiil çalışmalara katılarak emeğini esirgemeyen, beyin felci çalışmalarıyla ülkemizi dünyaya tanıtan Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı değerli öğretim üyesi Prof. Dr. Ertuğrul KILIÇ hocama,

Arkadaşlığı ve dostluğu ile onur duyduğum dönem arkadaşım MSc. Dt. Can TATAR' a, tezimin laboratuvar çalışmalarında benden çok emek sarfeden MSc. Dt. Doğuhan TAŞÇI ve Dt. Hakan GÜLŞEN' e, fakülteadaki en yakın mesai arkadaşım Dt. Osman ÇETİN başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Ameliyathane ve klinik ekibine,

Varlıkları yaşam gayem olan eşim Ecz. Elif BURDURLU, annem Saide BURDURLU, babam Dt. Sedat BURDURLU, kardeşlerim Uzm. Ecz. Tuğrul BURDURLU ve Seçil BURDURLU' ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER	x
ŞEKİLLER	xii
RESİMLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kemiğin Yapısı	3
2.2. Kemik Hücreleri	4
2.2.1. Osteoprogenitör Hücreler	4
2.2.2. Osteoklastlar	4
2.2.3. Osteoblastlar	4
2.2.4. Osteositler	4
2.3. Kemik İyileşmesi	5
2.4. Kritik Boyutlu Defekt	5
2.5. Kemik Greftleri	6

2.5.1.	Otojen Kemik Greftleri	6
2.5.2.	Allogreftler	7
2.5.3.	Ksenogreftler	7
2.5.4.	Alloplastik Materyaller	7
2.6.	Statinler	7
2.6.1.	Statinlerin Farmakolojik Özellikleri	8
2.6.2.	Statinlerin Sınıflandırılması	10
2.6.2.1.	Simvastatin	12
2.6.3.	Statinlerin Etkileri	12
2.6.3.1.	Statinlerin Kemik Üzerine Etkileri	13
2.6.3.1.1.	Osteoklast Aktivasyonunun Engellenmesi	14
2.6.3.1.2.	BMP-2 Aktivasyonu ve VEBF Üretimi	15
2.6.4.	Diş Hekimliğinde Statın Kullanımı	15
2.7.	Lazer	16
2.7.1.	Lazer Işınının Özellikleri	17
2.7.2.	Lazer Güvenliği	19
2.7.3.	Lazer Sınıflaması	20
2.7.3.1.	Yüksek Enerji Seviyeli Lazerler (YESL)	20
2.7.3.2.	Düşük Enerji Seviyeli Lazerler (DESL)	21
2.7.4.	DESL Tedavisi	22
2.7.5.	DESL Tedavisinin Klinik Uygulamaları	23
2.8.	FBM	23

2.8.1.	Sitokrom C-Oksidaz (SCO)	25
2.8.2.	FBM' nin Hücresel Etkisi	26
2.8.3.	FBM' nin Dokular Üzerine Etkisi	27
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.2.	Cerrahi Yöntem	30
3.3.	Histopatolojik İnceleme	36
3.4.	İstatistiksel Değerlendirme	37
4.	BULGULAR	38
4.1.	Histopatolojik Bulgular	38
4.2.	İstatistiksel Bulgular	43
5.	TARTIŞMA	56
6.	SONUÇLAR	75
7.	KAYNAKLAR	77
Ek 1:	Etik Kurul Onay Belgesi	91
ÖZGEÇMİŞ		92

KISALTMALAR ve SİMGELER

ANSI	American National Standards Institute
ark.	Arkadaşları
Asetil-CoA	Asetil Koenzim A
ATP	Adenozin Trifosfat
BMP	Kemik Morfogenik Proteini
CDRH	Center for Devices and Radiological Health
cm	Santimetre
cm²	Santimetrekare
CO	Karbonmonoksit
CO₂	Karbondioksit
DESL	Düşük Enerji Seviyeli Lazer
dk	Dakika
FBM	Fotobiyomodülasyon
FDA	Food and Drug Administration
FPP	Farnesilpirofosfat
GGPP	Geranilgeranilpirofosfat
gr	Gram
HMG-CoA	Hidroksimetilgluteril Koenzim A
IL	İnterlökin

ILGF	Insulin Like Growth Factor
J	Joule
kg	Kilogram
LED	Işık Saçan Diyod
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
mW	Miliwatt
NIR	Yakın Kızıl Ötesi
nm	Nanometre
NSAİ	Non-steroid Antiinflamatuvar
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
PBS	Fosfat Tamponlu Tuzlu Su
PGE₂	Prostoglandin E ₂
SCO	Sitokrom C-Oksidaz
sn	Saniye
TGF-β	Transforming Growth Factor Beta
VEBF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
W	Watt
YESL	Yüksek Enerji Seviyeli Lazer
°C	Celcius Derece

ŞEKİLLER

	sayfa
Şekil 2.1. Statinlerin Kimyasal Yapısı	9
Şekil 2.2. Mevalonat Yolu	10
Şekil 2.3. Osteoklastik Aktivite İnhibisyonu	14
Şekil 4.1. 7 Günde FBM' nin Etkisi	43
Şekil 4.2. 14 Günde FBM' nin Etkisi	45
Şekil 4.3. FBM Uygulanmamış Gruba 7 ve 14. Günlerin Etkisi	47
Şekil 4.4. FBM Grubuna 7 ve 14. Günlerin Etkisi	49
Şekil 4.5. FBM' nin Gruplara 7 Günlük Etkisi	51
Şekil 4.6. FBM Uygulanmayan Gruba 7. Günün Etkisi	53
Şekil 4.7. FBM' nin Gruplara 14 Günlük Etkisi	54
Şekil 4.8. FBM Uygulanmayan Gruba 14. Günün Etkisi	55

RESİMLER

	sayfa
Resim 2.1. a) Farklı Renk ve Dalga Boylarında Güneş Işını b) Monokromatik Kohorent Olmayan Işın c) Monokromatik Kohorent Lazer Işın Demeti	17
Resim 2.2. Kohorent Lazer Dalgaları	18
Resim 2.3. Lazer Işınının Canlı Dokudaki Hareketleri	19
Resim 2.4. Elektromanyetik Spektrum	20
Resim 2.5. Kızıl ve Kızıl Ötesine Yakın Bölgedeki Işık	25
Resim 2.6. Yaralanmış Hücrede Düşük Proton Konsantrasyonuna Bağlı Azalan ATP Üretimi	26
Resim 3.1. Simvastatin	29
Resim 3.2. Jelatin Sünger	29
Resim 3.3. OsseoPulse™ AR 300	30
Resim 3.4. Operasyon Sahası	31
Resim 3.5. Sıçan Kafatası Şeması	32
Resim 3.6. Kalvaryum Ekspozisyonu	32
Resim 3.7. Kavitelelerin Açılması	33
Resim 3.8. Bilateral Kaviteleler	33
Resim 3.9. Boş ve Simvastatin Emdirilmiş Sünger Bulunan Kaviteleler	34
Resim 3.10. FBM Seansı	35

Resim 4.1.	7 gün FBM ve simvastatin uygulanan grupta simvastatin çevresinde damardan zengin aktif bağ dokusu içinde bir alanda simvastatin ile kontakt halinde yeni kemik yapımı	38
Resim 4.2.	7 gün FBM grubunda, aktif bağ dokusu içinde osteoblastlara diferansiye olan genç mezenkim hücreleri ve yeni salgılanmaya başlanan kemik matriksi	39
Resim 4.3.	7 gün simvastatin grubunda damardan zengin aktif bağ dokusu içinde yeni kemik yapımı alanı ve resmin sağ tarafında greft partikülleri	39
Resim 4.4.	7 gün boş bırakılan grupta aktif bağ dokusu içinde, eski ve yeni kanama alanları, küçük birkaç alanda osteoblastik farklılaşma gösteren genç mezenkim hücreleri	40
Resim 4.5.	14 gün FBM + simvastatin grubunda defekt kenarları arasında büyük oranda köprüleşme sağlayan yeni kemik yapımı	40
Resim 4.6.	14 gün FBM grubunda defekt bölgesinde köprüleşmeye başlayan yeni kemik yapımı	41
Resim 4.7.	14 gün simvastatin grubunda residüel simvastatin materyali çevresinde defektin yaklaşık yarısını dolduran yeni kemik trabekülleri	41
Resim 4.8.	14 gün boş bırakılan grupta defekt bölgesinde ince köprü tarzında defektin 1/3' ünde görülen yeni kemik trabekülleri	42

TABLolar

	sayfa
Tablo 3.1. Allen Kırık İyileşme Skoruması	36
Tablo 4.1. 7. Günde FBM' nin Etkisi	43
Tablo 4.2. 14. Günde FBM' nin Etkisi	45
Tablo 4.3. FBM Uygulanmamış Gruba 7 ve 14. Günlerin Etkisi	47
Tablo 4.4. FBM Grubuna 7 ve 14. Günlerin Etkisi	49
Tablo 4.5. FBM' nin Gruplara 7 Günlük Etkisi	51
Tablo 4.6. FBM Uygulanmayan Gruba 7. Günün Etkisi	52
Tablo 4.7. FBM' nin Gruplara 14 Günlük Etkisi	53
Tablo 4.8. FBM Uygulanmayan Gruba 14. Günün Etkisi	54

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kemik iyileşmesi, oral ve maksillofasiyal cerrahide sık tartışılan konuların başında gelmektedir. Kemik defektlerinin greft materyalleri ile ogmentasyonu başarılı bir tedavi yöntemi olarak bildirilmektedir (1). Otojen greftleme altın standart olarak kabul edilmesine rağmen; donör saha morbiditesi, yüksek maliyet ve hospitalizasyon süresi gibi dezavantajları bulunmaktadır (2). Mevcut dezavantajlar araştırmacıları daha konservatif, ucuz ve kullanışlı greft materyalleri araştırmaya yönlendirmiştir. Trikalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat gibi canlı olmayan kimyasal bileşenler olan alloplastik kemik materyalleri, farklı türden bir canlıdan elde edilen ksenogreftler ve insan kaynaklı allogreftler en sık kullanılan alternatif greft materyalleridir.

Araştırmacılar yeni kemik formasyonunu arttıran veya indükleyen yüksek osteogenik potansiyele sahip greft materyali geliştirmek için, alternatif greft materyallerini osteoindüktif maddelerle kombine etmişlerdir (3). Kullanılan biyoaktif maddelerin başında kemik morfojenik proteini (BMP) gelmektedir. BMP-2 bütün BMP' ler arasında en yüksek osteoindüktif etkiye sahiptir. Biyoaktif maddelerin kemik yapımı üzerine olumlu etkileriyle beraber yüksek dozlarda kullanılmaları, alıcıda ters etki gösterme riski ve yüksek maliyeti nedeniyle araştırmacıları farklı maddeler araştırmaya yönlendirmiştir (4).

Statinler, yüksek kan kolesterol seviyesine sahip hastalarda serum kolesterol konsantrasyonunu düşürmek için yaygın olarak kullanılan ilaçlardır (5). Kolesterol düşürücü etkilerinin yanı sıra osteoklast inhibisyonu ve osteoblast stimülasyonu ile iskelet sistemi üzerine yararlı etkileri de mevcuttur (5,6). Statinlerin kemik iyileşmesi ve metabolizması üzerine olumlu etkisi ilk kez Mundy ve ark. (1999) tarafından tespit edilmiştir (7). Kemik yapımını hızlandırıcı etkisi, düşük maliyeti, kolay elde edilebilirliği ve uygulama kolaylığı sayesinde oral ve maksillofasiyal cerrahide üzerinde araştırmalar yapılan bir ilaç haline gelmiştir.

Düşük enerji seviyeli lazer (DESL) uygulaması 1970' den bugüne diş hekimliğinde terapötik amaçlı uygulanmaktadır. DESL terapisi ve FBM uygulandığı bölgede yıkıma sebep olmayan, optimum dozlarda biyolojik prosesi hızlandıran foto biyolojik bir tedavi yöntemidir (8). Kullanımındaki ana prensip hücre proliferasyonunun stimülasyonu esasına dayanmaktadır.

Lokal simvastatin ve FBM' nin kemik iyileşmesi üzerine etkilerini araştıran başka bir çalışma literatürde yer almamaktadır. Çalışmamızda sıçan kalvaryumunda oluşturulan defektlerde 625 nanometre (nm) dalga boyunda LED cihazı ile lokal simvastatin uygulamalarının birlikte ve ayrı ayrı 7 ve 14. günlerde kemik iyileşmesi üzerine olan etkilerini histopatolojik olarak incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemiğin Yapısı

Organizmaya destek görevi gören kemik aynı zamanda vücudun kalsiyum deposudur. Kemik dokusu, %35' ini organik, %65' ini inorganik komponentlerin oluşturduğu kompleks bir yapıdır. Kemik yapısında çeşitli tipte hücreler (osteoblast, osteoklast vb.) ve hücreler arası madde (matriks) bulunmaktadır. Organik matriksin büyük kısmını tip I kollajenden, inorganik matriks ise %80-90 oranında kalsiyum hidroksiapatit kristallerinden oluşturmaktadır (9). Kemik yapısı 3 farklı sınıflamada incelenebilir (10):

1. Makroskobik Yapı
 - Kortikal Kemik
 - Trabeküler Kemik
2. Mikroskobik Yapı
 - Primer Kemik
 - Sekonder Kemik
3. Moleküler Yapı
 - Kollajen
 - Hidroksiapatit
 - Su
 - Proteoglikanlar
 - Kollajen Olmayan Proteinler

Kemik dokusunun erişkinlik boyunca görülen ve birbirini izleyen yapım/yıkım sürecine remodelizasyon adı verilir. Bu süreç kortikal kemikte ortalama 100 gün trabeküler kemikte 200 gün devam eder. Remodelizasyon kemik hücreleri tarafından kontrol edilir (11).

2.2. Kemik Hücreleri

2.2.1. Osteoprogenitör Hücreler

Mezenkimal kaynaklı olan bu hücreler, büyüme-gelişim döneminde aktivitelerini korurken erişkin dönemde yaralanma sonrası iyileşme fazında aktive olurlar. Osteoklast ve osteoblastların oluşumuna öncülük ederler (12).

2.2.2. Osteoklastlar

Başlıca görevi kemik matriksinin rezorpsiyonu olan osteoklastlar, serbest ribozom ve belirgin mitokondrilere sahip osteoprogenitör hücreler tarafından oluşturulurlar. Osteoprogenitör hücrelerin yanı sıra mononükleer fagosit sistemi ve dolaşımdaki farklılaşmamış mononükleer hücreler tarafından da oluşturuldukları düşünülmektedir. Yüksek hareket yeteneğine sahip, çok çekirdekli hücrelerdir (13,14).

2.2.3. Osteoblastlar

Mineralize olmayan kemik matriksini oluşturmak için kollajen sentezlerler ve bu yapının kalsifiye olmasına aracılık ederler. Periosttan, kemik iliğinde bulunan hücrelerden veya osteoprogenitör hücreler tarafından oluşturulurlar (15). Büyüme, remodeling ve tamirde görev alırlar (11,16).

2.2.4. Osteositler

Kalsifiye matriks içine gömülen osteoblastlar tarafından oluşturulurlar. Yaklaşık %95 oranıyla kemik içerisinde en fazla bulunan hücre tipidir. Yaşam süreleri uzundur. Turn-over hızına bağlı olarak 25 yıla kadar yarılanma ömrüne sahip osteositler mevcuttur (17,18). Oksijen ve kalsiyum transferi sağlayarak kemiğin beslenmesinde önemli role sahip hücrelerdir (11,16).

2.3. Kemik İyileşmesi

Yaralanan doku iyileşirken sıklıkla skar meydana gelir. Yeni oluşan doku estetik ve fonksiyon olarak orijinal halinden farklıdır. Kemik dokusu, küçük hacimli defektlerde fibröz skar oluşturmadan tamamen rejenasyon ile iyileşebilme kapasitesine sahiptir. Kemik dokusundaki iyileşme defektin hacmi ve yaralanmanın şekline göre skarlar veya rejenerasyon ile olmaktadır (19,20).

2.4. Kritik Boyutlu Defekt

Maksillofasiyal cerrahide defektleri onarmak için farklı materyaller kullanılmaktadır. Kullanılan materyallerin geliştirilmesi amacıyla iyileşmenin gözlenmek istendiği defekt boyutu spontan olarak iyileşebileceği boyuttan geniş olmalıdır (21). Kritik boyutlu defekt, bir hayvanda herhangi bir osteopromotif bir materyal kullanmaksızın yaşam boyu spontan olarak kemik yapımı ile iyileşme gösteremeyen en küçük boyutlu kemik yarası olarak belirtilmektedir. Kritik boyutlu defektler daha çok fibröz bağ dokusuyla yapım ve iyileşme eğilimi göstermektedirler (22-24).

Kalvarya, morfolojik ve embriyolojik olarak membranöz kemikleşme göstererek maksillofasiyal bölgede membranöz kemikleşme gösteren diğer kemiklerle benzerlik taşır. Anatomik olarak bikortikal tabakaya sahip olması mandibulaya benzer (25). Fizyolojik olarak ise atrofiye uğramış mandibula modeline benzer. Sayılan özellikleri kalvaryum bölgesini deneysel araştırmalar için ideal bir bölge haline getirmiştir (26). Kalvaryum defektleri için sıklıkla tercih edilen denekler sıçanlardır. Deneysel olarak sıçanlarda osteopromotif materyal uygulamaları 40 sene öncesine Freeman (25) ve Turnbull (27) isimli araştırmacıların yaptıkları çalışmalara dayanmaktadır. Wistar Albino sıçanların parietal kemiklerine açtıkları 2 mm çapındaki defektlerin iyileşmesini değerlendirmişlerdir. İlerleyen zamanlarda 3, 4, 5 ve 8 mm çapındaki defektlerde çalışmalar yapılmıştır (28). Defektin çapı ile ilgili farklı fikirler sonucu şu 5 parametrenin önemi vurgulanmıştır (21):

1. Deneğin türü
2. Deneğin yaşı
3. Defektin lokasyonu
4. Defektin boyu
5. Periost

Kritik boyutlu parietal defektlerin tabanında dura mater, üzerinde ise periostun bulunması iyileşmeye katkıda bulunurken yerleştirilecek biyomateryalinde de defekt içerisinde stabil kalmasını sağlar.

2.5. Kemik Greftleri

Bütünlüğü veya konturu bozulmuş dokunun rekonstrüksiyonu için kullanılan doku veya materyallere greft adı verilir. Kemik grefti, kan naklinden sonra dünyada en sık uygulanan ikinci transplantasyon işlemidir (29). Başarılı bir kemik grefti uygulamasında üç farklı bağlanma şekli meydana gelir:

1. **Osteogenez:** Transplante edilen canlı greft materyalindeki osteoblastların yeni kemik oluşumuna katılmaları.
2. **Osteokondüksiyon:** Greft materyalinin alıcı sahadaki osteoblastların içine doğru büyümesi için çatı görevi görmesi.
3. **Osteoindüksiyon:** Alıcı sahadaki mezenkimal hücrelerin greft çevresinde ve içerisinde yeni kemik oluşumunu sağlaması.

Kemik greftleri elde edilme yöntemlerine göre otojen kemik greftleri, allogreft, ksenogreft ve alloplastik materyaller olmak üzere 4 ana sınıfa ayrılır.

2.5.1. Otojen Kemik Greftleri

Vericinin kendi kemiğinin bir bölgeden alınıp başka bir bölgeye nakledilmesidir. Kemik greftleri arasında altın standart olarak kabul edilir (30). Osteogenez, osteokondüksiyon ve osteoindüksiyon yoluyla kemik iyileşmesi meydana gelir (31). Altın standart olarak kabul edilmelerine rağmen donör saha morbiditesi, ikincil cerrahi gereksinimi, uzun hospitalizasyon süresi ve yüksek

maliyet gibi dezavantajlara sahip olması otojen greft transplantasyonunun optimum tedavi yöntemi olmasını engellemektedir (30).

2.5.2. Allogreftler

Aynı türden farklı genetik yapıya sahip canlıdan alınan kemik greftidir. Yüksek antijenik özelliklerinden dolayı liyofilizasyon, demineralizasyon, deproteinizasyon gibi uygulamalara tâbi tutulmaktadırlar (32). Yüksek osteokondüktif aktiviteye sahiptirler. Osteoindüktif aktivite de gösterebilirler.

2.5.3. Ksenogreftler

Farklı türden bir canlıdan elde edilen greft materyalleridir. Günümüzde sıklıkla sığır ve domuz kaynaklı ksenogreftler kullanılmaktadır. Osteokondüktif özelliğe sahiptirler. Deproteinizasyon işlemine tâbi tutulurlar.

2.5.4. Alloplastik Materyaller

Canlı doku içerisine yerleştirilen sentetik yapılardır. Hidroksiapatit, trikalsiyumfosfat, biyoaktif cam seramikler, kalsiyum sülfat en sık kullanılan alloplastik materyallerdir (33).

Kemik iyileşmesi ve döngüsünde etkili olan BMP, Transforming Growth Factor Beta (TGF- β), Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEBF), Insulin Like Growth Factor-1 (ILGF-1) gibi sitokinlerin kemik iyileşmesi üzerine etkili olmalarına rağmen elde edilmelerinin zor ve pahalı olması alternatif maddelerin araştırılmasını gündeme getirmiştir(34).

2.6. Statinler

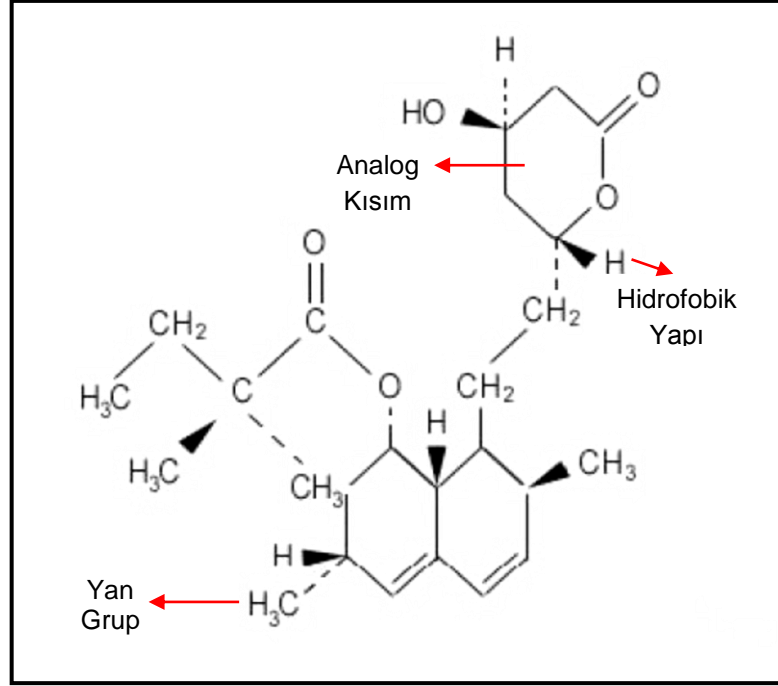
3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri olarak bilinen statinler günümüzde en çok reçete edilen ilaçlardır (35). 1976 yılında Penicillium Citrinium' dan izole edilen düşük toksisiteye sahip mevastatin (kompaktin) statin grubu ilaçların ilk türevi olarak yüksek kolesterolün tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (10). Kolesterol seviyesini

düşürülmesinde etkili oldukları için yüksek kan kolesterol seviyesine sahip hastalarda, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde güvenilir bir şekilde kullanılan en etkili ilaçlardır (36,37).

2.6.1. Statinlerin Farmakolojik Özellikleri

Statinler için hedef organ karaciğerdir. Tüm statin çeşitleri karaciğer tarafından metabolize olurlar (38). Karaciğer yetmezliği ilacın birikimine neden olabilir. Oral yolla kullanıldıklarında 1-3 saat arasında pik seviyeye ulaşırlar. Kolesterol sentezi gece daha fazla olduğundan yarı ömrü kısa olan statinlerin gece alınması daha etkilidir. %30-90 arasında gastrointestinal emilim göstermektedirler. Teratojenik etkiye sahip oldukları için gebelerde kullanımları kontrendikedir. Kolesterol düşürücü diğer ilaçlara göre güvenilir olsalar da yan etki gösterebilirler. Statin kullanımında karşılaşılabilecek en büyük yan etki miyopatidir. Bütün statinler miyopati ve rabdomiyolizle ilişkilidir. Tek başlarına kullanıldıklarında yan etki gösterme olasılıkları düşüktür. Aşırı alkol tüketimi, kronik böbrek yetersizliğine eşlik eden diyaliz gibi metabolik bozukluklar, kollajen doku hastalıkları, makrolid grubu antibiyotikler, azole grubu antifungaller, amiodron, verapamil, nikotinik asit gibi riskli ilaçlarla beraber kullanıldıklarında yan etki görülme olasılığı yükselir (39,40). Statinlerin kimyasal yapısı üç ana parçadan oluşmaktadır (Şekil 2.1.):

1. Hedef enzimin substratı olan HMG-CoA analogu kısmı
2. Statini enzime bağlayan hidrofobik halka yapısı
3. Halka yapılarına bağlı yan gruplar

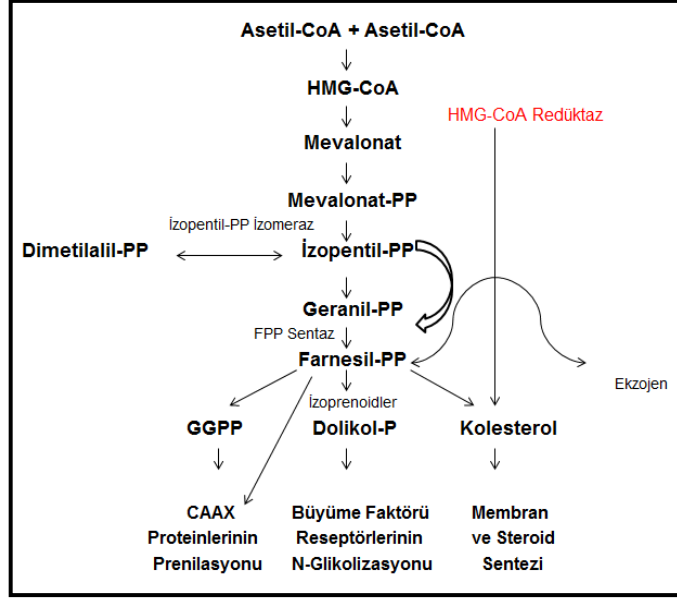


Şekil 2.1. Statinlerin Kimyasal Yapısı (6).

Statinler, “Mevalonat Yolu” adı verilen kolesterol biyosentezinde mevalonatin oluşumunu engelleyerek etki gösterirler. Kolesterol yapımı şu basamakları izler (Şekil 2.2.) (6,36):

1. Asetil-koenzim A (Asetil-CoA) ve asetoasetil-koenzim A ‘nın HMG-CoA oluşturmak üzere yoğunlaşır.
2. HMG-CoA, HMG-CoA redüktaz enzimi ile mevalonata dönüşür.
3. Mevalonat, geranilpirofosfata, geranilpirofosfat da farnesilpirofosfat sentaz enzimi ile farnesilpirofosfata (FPP) dönüşür.
4. Skualen oluşur.
5. Kolesterol meydana gelir.

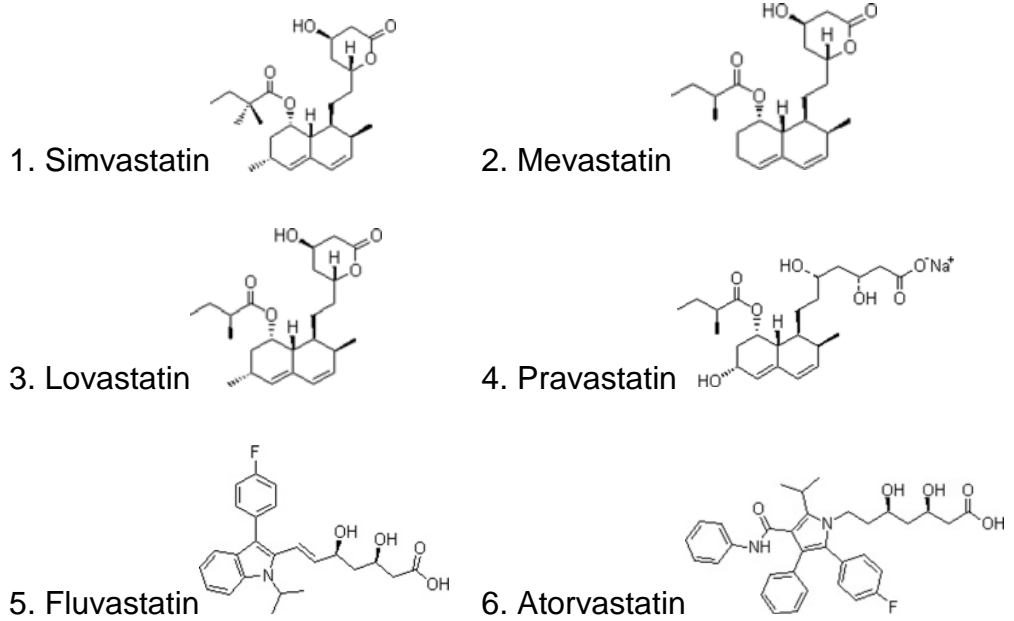
Mevalonat sadece kolesterol için değil, aynı zamanda osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonu kontrolünde de önemli bir öncüdür (36,41).

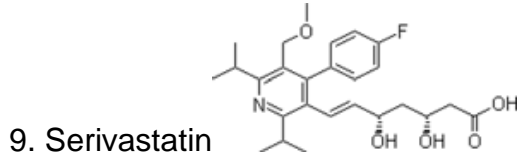
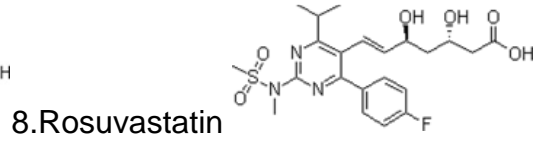
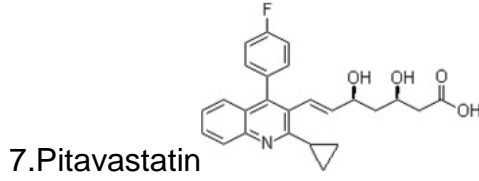


Şekil 2.2. Mevalonat Yolu

2.6.2. Statinlerin Sınıflandırılması

Sentetik ve doğal kaynaklardan elde edilen 9 farklı statin çeşidi bulunmaktadır (42). Statinler; fizikokimyasal özellikleri, elde edilişleri, karaciğer metabolizması ve spesifik aktivitelere göre sınıflandırılırlar (43).





Simvastatin, atorvastatin, lovastatin ve serivastatin lipofilik (36,44); rosuvastatin ve pravastatin hidrofilik statinlerdir (36). Fluvastatin her iki özelliğe sahiptir (43). Lipofilik statinler pasif difüzyon ile hücre membranından geçerek hücre içine kolayca girebilirler. Hidrofilik statinler ise hücre içine girebilmek için özel taşıyıcı mekanizmaya ihtiyaç duyarlar (5).

Simvastatin, mevastatin, pravastatin ve lovastatin mantar fermantasyonundan elde edilen doğal statinlerdir. Rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin, fluvastatin ve serivastatin ise kimyasal sentez yoluyla elde edilirler (36,45). Serivastatin 2001 yılından itibaren üretim bandından çekilmiştir. Doğal statinler benzer etkinlik göstermelerine rağmen simvastatinin, lovastatin ve pravastatininden 2 kat fazla etkili olduğu bildirilmiştir (5,36).

Statinlerin tamamı karaciğerde metabolize olurlar ve yüksek oranlarda karaciğerde tutulurlar. Simvastatin %80 oranla karaciğerde en çok tutulan statin çeşitidir. Statinlerin büyük bir kısmı dolaşımda düşük konsantrasyonda bulunurlar. Dolaşımdaki konsantrasyonları arttıkça emilimleri azalacağı için etkinlikleri de azalmaktadır. Simvastatin ve lovastatin %5 oran ile dolaşımda en az bulunan, dolayısıyla etkinliği en fazla olan statinlerdir (41,43,45,46).

Simvastatin ve lovastatin enzimatik yollarla aktif forma dönüşürken; diğer tüm statin çeşitleri aktif bileşik olarak sunulurlar (47,48).

2.6.2.1. Simvastatin

Nocardiaaautrophica' dan elde edilen mantar kaynaklı doğal bir maddedir (49,50). %60-80 oranında emilime uğrarken %5' i sistemik dolaşıma geçer (51). Yarılanma ömrü 3 saattir. Kolesterol sentezi gece daha fazla olduğu için ilacın akşam alınması sabah saatlerine göre daha etkilidir. En büyük etkisi ilk geçişte elimine olduğu karaciğer üzerindedir (52,53). Karaciğer hastalığı bulunan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.

2.6.3. Statinlerin Etkileri

Statinlerin biyosentezini inhibe eden mevalonat sadece kolesterol için değil, FPP ve geranilgeranilpirofosfat (GGPP) gibi birçok nonsteroidal izoprenoidik bileşikler için de öncüdür. Statinlerin kolesterol düşürücü spesifik etkisinin dışında gösterdiği etkilerin tümüne pleiotropik etki denir. Bir genin ilave olarak genelde başka bir dokuda ilgisiz bir fonksiyonu aynı kromozomdaki alternatif düzenleyici elementler ile beraber etki göstererek ortaya çıkarması pleiotropi için öne sürülen muhtemel mekanizmadır. Pleiotropi tanımı zararlı yan etkileri kapsıyor olsa da bu kavram daha çok yararlı yan etkiler için kullanılmaktadır (54). Statinlerin pleiotropik etkileri nedeniyle endikasyon dışı kullanımının da söz konusu olabileceği belirtilmiştir (55). Statinlerin pleiotropik etkileri şunlardır (5,36,37):

1. Alzheimer hastalığında azalma.
2. Anjiogenezin artması.
3. Antiinflamatuvar etki.
4. Antioksidan etki.
5. Aterosklerotik lezyonların boyutunda ve miyokard infarktüsü riskinde azalma.
6. Diyabet gelişiminde azalma.
7. Felç ve iskemik atak riskinde azalma.
8. İmmunosupresif etki.
9. Kemik oluşumunda artma (anabolik etki).

10. Koroner arter hastalığı riskinde azalma.
11. Nefropati gelişiminde azalma.
12. Osteoklast oluşumunda azalma.
13. Trombosit agregasyonu ve trombus birikiminde azalma.
14. Tümöral hücrelerin gelişimi ve metastazını engelleme.

2.6.3.1. Statinlerin Kemik Üzerine Etkileri

Statinlerin sistemik kullanımının kemikte kırık riskini azalttığı, kemik mineral yoğunluğunu artırdığı bununla beraber; serumda bulunan osteokalsin, alkalenfosfataz gibi kemik biyomarkerlarında artışına neden olduğu, osteoporöz gibi sistemik kemik hastalıklarının tedavisinde kullanabilecek potansiyel ilaçlar olduğu bildirilmiştir (56,57).

Statinlerin kemik üzerine etkileri, karaciğer üzerindeki etkileri ile paralel değildir. Karaciğere yüksek seçicilikleri olduğu için karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayarak kemiğe düşük konsantrasyonda ulaşırlar. Statinlerin kemikte etkili olabilmeleri için periferik dağılımının ve kemik hücreleri tarafından emilimlerinin fazla olması gereklidir. Simvastatin, atorvastatin, lovastatin ve serivastatin lipofilik oldukları için kemiğe etkileri hidrofilik statinlerden daha fazladır (53,58,59).

Statinlerin, osteoklast aktivasyonunu inhibe ederek ve BMP-2 geninin açığa çıkmasını sağlayarak, kemik üzerine pleiotropik etki gösterdikleri çalışmalarda yer almaktadır (5,6,60). Statinlerin kemik metabolizması üzerine pleiotropik etkilerini ilk olarak Mundy ve ark. (1999) incelemişlerdir. Çalışmada osteoblast farklılaşması ve kemik oluşumunun artırılması hedeflenmiştir. BMP-2 salınımını arttıracak bir molekül bulmak için 30000' den fazla bileşeni farelerden alınan kalvaryal kültürlerde in vitro olarak incelemişlerdir. İn vivo incelemelerde lovastatin ve simvastatin fare kalvaryal dokularına subkutan olarak enjekte edilmiş, sıçanlara da oral yoldan verilmiştir. Kemik hacmindeki artış sonrasında statinler arasında özellikle simvastatinin kemik iyileşmesi ve metabolizması üzerine olumlu etkileri olabileceği düşünülmüştür (7).

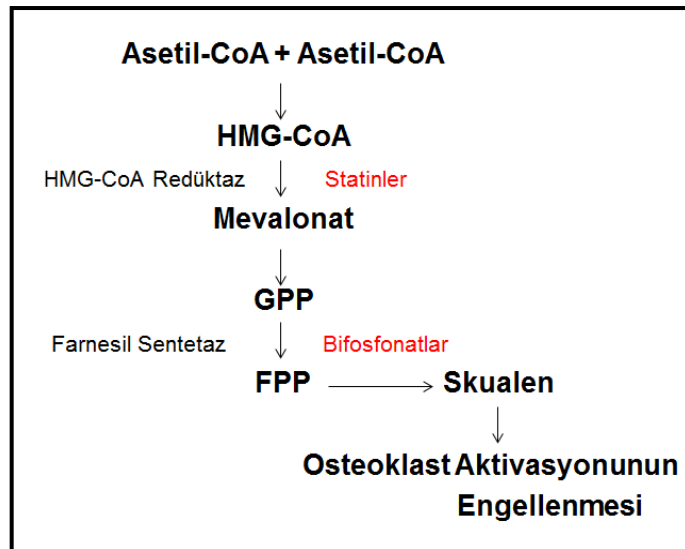
Statinlerin kemik metabolizmasına iki ana yol üzerinden etki edebileceği düşünülmektedir:

1. Osteoklast Aktivasyonunun Engellenmesi
2. BMP-2 Aktivasyonu ve VEBF Üretimi

2.6.3.1.1. Osteoklast Aktivasyonunun Engellenmesi

Osteoklastlar, mevalonat yolu üzerindeki ara ürünlerden FPP ve bundan oluşan GGPP' leri osteoklast hücre membranının oluşumu, fonksiyonu ve şekillendirilmesinden sorumlu bazı proteinleri modifiye ve aktive etmek için kullanırlar. Bu olay prenilasyon olarak adlandırılır (6,61-63). FPP ve GGPP oluşmaz ise osteoklastik aktivasyon engellenerek kemik rezorpsiyonu azalır (64,65).

Osteoklastik aktiviteyi azaltan diğer bir ilaç ise bifosfonatlardır. Bifosfonatlar farnesil sentetazı inhibe ederek osteoklastların apoptosizine neden olur. Statinler ise HMG-CoA redüktaz inhibisyonu ile melovanat oluşumunu daha üst bir basamaktan keserek benzer etki göstermektedirler (Şekil 2.3.). Bifosfonatlar, kemik yıkımını azaltırken, kemik oluşumunu statinler gibi önemli derecede uyarmazlar (64,65).



Şekil 2.3. Osteoklastik Aktivite İnhibisyonu

2.6.3.1.2. BMP-2 Aktivasyonu ve VEBF Üretimi

BMP-2; osteoblast proliferasyonu, matürasyonu ve yeni kemik oluşumunu sağlayan önemli bir büyüme faktörüdür. BMP-2 salınımını sağlayan her madde kemik oluşumunda artışa sebep olur. İmmünohistolojik incelemeler statinlerin BMP-2 mRNA artışını ve BMP-2 proteininin çoğalmasını sağladığını göstermektedir (5,37,38,66).

VEBF, anjiyogenik bir sitokindir ve anjiyogenezin güçlü bir düzenleyicisidir. Kan damarlarını genişletir ve damarların yara bölgesine invazyonunu hızlandırarak mezenşimal hücrelerin bölgedeki popülasyonu artırır. Endotel hücrelerin osteoanabolik faktörler üretmesini uyararak osteoblastların farklılaşmasını ve çoğalmasını sağlar. Lipofilik bir statin olan simvastatinin VEBF' nin daha erken açığa çıkmasını sağladığı bildirilmiştir (66).

2.6.4. Diş Hekimliğinde Statin Kullanımı

Spesifik etkileriyle beraber pleiotropik etkilerinin de fazlalığı statinlerin farklı endikasyonlarda kullanımlarına olanak sağlamıştır. Kemik üzerine anabolik etkisi, osteoklast sayısını azaltması ve interlökin-6 (IL-6), IL-8 gibi sitokinlerin üretimini azaltarak antiinflamatuvar etki göstermesi diş hekimliğinde kullanımı gündeme getirmiştir (67,68).

Statinler klinik kullanımda sistemik olarak uygulanmakta ve karaciğerde metabolize olmalarından dolayı kemiğe düşük konsantrasyonda ulaşabilmektedir. Statinlerin kemik üzerine etkinliğinin fazla olabilmesi için lokal uygulanmasının verimliliği arttıracığı düşünülmektedir (69). Diş hekimliğinde statinler üzerine yapılan araştırmalarda lokal kullanımı ön plana çıkmıştır. Simvastatin; lipofilik özelliği, kolay ve ucuz elde edilebilmesi, lokal ve sistemik kullanıma uygunluğu sayesinde üzerinde çalışmaların en çok yapıldığı statin çeşitidir. Statinlerin diş hekimliğinde kullanımları üzerine yapılan araştırmalar şu şekilde sıralanabilir:

1. Periodontal defektlerin tedavisi (70)
2. Peri-implant bölgede osteogenezi artırma (71)
3. Distraksiyon osteogenezi (58)
4. Kırık iyileşmesi (72)
5. İmplant osseointegrasyonu artırma (73)
6. Ogmentasyon (74)
7. Greftleme sonrası süreyi kısaltma (75)

2.7. Lazer

Lazer 1960' da Theodore Maiman tarafından icat edildikten sonra tıp ve diş hekimliğinde hızla kullanım alanı bulmaya başlamıştır (76). Dermatolog Leon Goldman 1965 yılında lazeri dövme çıkarmak için kullanmaya başladıktan sonra diş hekimi olan kardeşinin dişi üzerinde mine yüzeyini ağrısız bir şekilde aşındırmayı başarmıştır (77). Medikal alanda kullanımın yaygınlaşması 1970' lerin ortaları ve sonlarına, ağız içi dokularda ise 1980' lerin başlarına rastlamaktadır (78).

Lazer kullanımı konvansiyonel tekniğe göre daha yavaş, pahalı ve tecrübe gerektiren bir uygulama şekli olsa da; operasyon sahasında hemostaz sağlaması, basit cerrahi girişimlerde lokal anesteziye ihtiyaç duyulmaması, doku iyileşmesinin daha düzgün olması, post operatif ağrı ve ödem ile skar formasyonunun daha az olması büyük avantaj sağlamaktadır (79).

Günümüzde lazer; epulis operasyonu, frenektomi, lökoplaki, hemangioma, melanin pigmentasyonu tedavisi, preprotetik cerrahi, benign lezyonların eksizyonu, koagülasyon bozuklukları onarılması, vasküler lezyonların eksizyonu gibi diş hekimliği uygulamalarında yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Sayılan endikasyonlarının yanı sıra bistüri veya elektrokoter ile uygulanamayacak yeniden yüzeleştirme gibi prosedürler de lazerle gerçekleştirilebilir (79).

2.7.1. Lazer Işınının Özellikleri

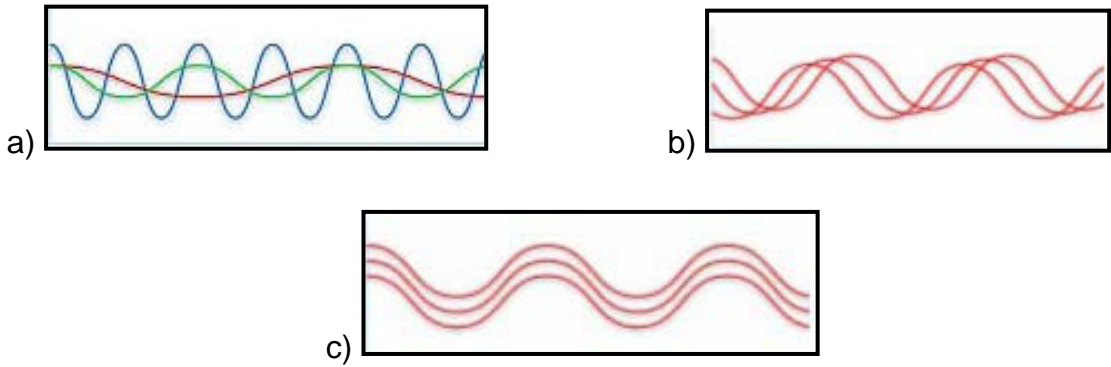
Lazer ışını monokromatik olarak adlandırılan tek spesifik bir renge sahiptir. Dental uygulamalarda ışının dalga boyuna göre farklı renklere görünürler. Lazerin monokromatik renge sahip olmasının yanında bir takım karakteristik özellikleri mevcuttur (Resim 2.1. , 2.2.) (80-82):

Kohorent: Lazer ışını belirli bir dalga boyuna sahiptir, yayılımı sırasında dalga şekli, yüksekliği ve derinliği bozulmaz.

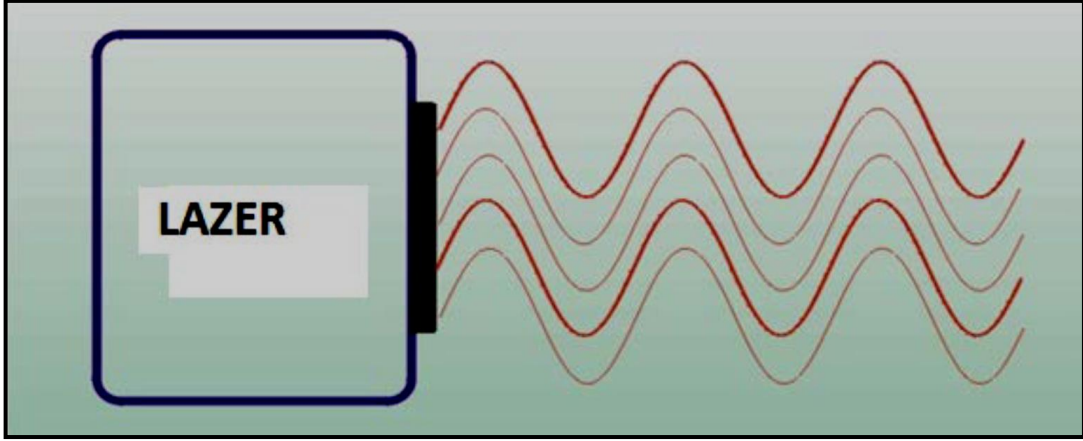
Kolimasyon: Kolimasyon terimi ışının paralelliğini ifade eder. Lazer ışını yüksek derecede kolimasyon gösterir çok az saçılmaya uğrar.

Etkinlik: Işının verimliliğini ifade eder. Lazer ışını kaynaktan çıktığı güçte herhangi bir kayba uğramadan hedefe ulaşır.

Dalga Boyu: Horizontal düzlemde simetrik iki nokta arasındaki mesafedir. Dalga boyu, lazer ışığının cerrahi alana nasıl ulaşacağını ve dokunun göstereceği reaksiyonu belirleyen fiziksel bir ölçüdür.



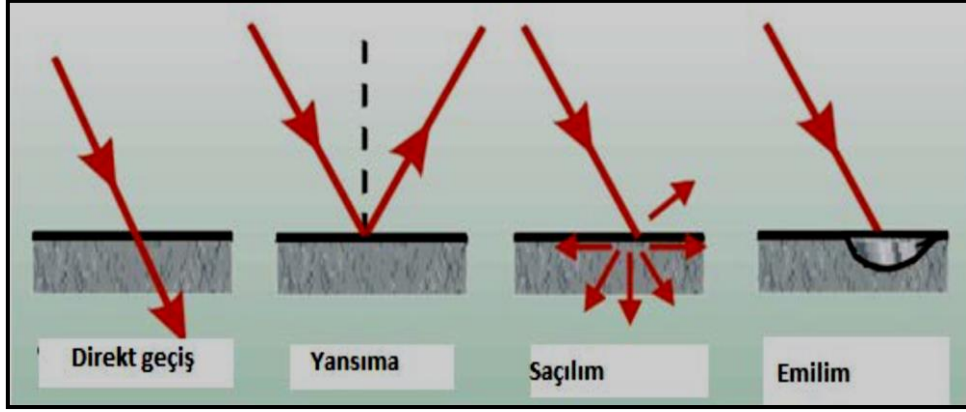
Resim 2.1. a) Farklı renk ve dalga boylarında güneş ışını. b) Monokromatik kohorent olmayan ışın. c) Monokromatik kohorent lazer ışın demeti (83).



Resim 2.2. Kohorent lazer dalgaları (83).

Lazer ışını canlı bir dokuyla karşılaştığında şu 4 durum ortaya çıkmaktadır (Resim 2.3.):

- 1. Transmission (İçinden Geçiş):** Lazer enerjisinin hedef dokulardan daha derine iletilmesi.
- 2. Reflection (Yansıma):** Lazer enerjisinin hedef dokuda etki oluşturmadan yansıması.
- 3. Scattering (Saçılma):** Lazer enerjisinin hedef dokuda etki oluşturmadan başka yönlere saçılması.
- 4. Absorbtion (Emilim):** Lazer enerjisinin hedef doku tarafından soğrulması.



Resim 2.3. Lazer ışınının canlı dokudaki hareketleri (83)

2.7.2. Lazer Güvenliği

Lazer kullanımı American National Standards Institute (ANSI), Food and Drug Administration (FDA), Center for Devices and Radiological Health (CDRH) ve Occupational Safety and Health Administration (OSHA) tarafından onaylanmıştır (84). “Lazer Güvenlik Sınıflandırması” şu şekilde yapılmaktadır:

Sınıf I: CD player gibi hiçbir sağlık sorununa yol açmayan lazer enerjisi.

Sınıf II: Maksimum 1 miliwatt (mW)’lık bir enerji oluşturabilen lazer sistemleri (Lazer pointerler). Bu lazerler 1000 saniye (sn)’den fazla göze tutulursa zarara sebep olabilir.

Sınıf III a: 0,5 Watt (W)’dan daha az enerji üreten lazer sistemleridir. Göz kırpma refleksinden daha kısa bir sürede ortaya çıkıp kaybolduğu için korumasız gözlere zarar vermez (LED cihazlar).

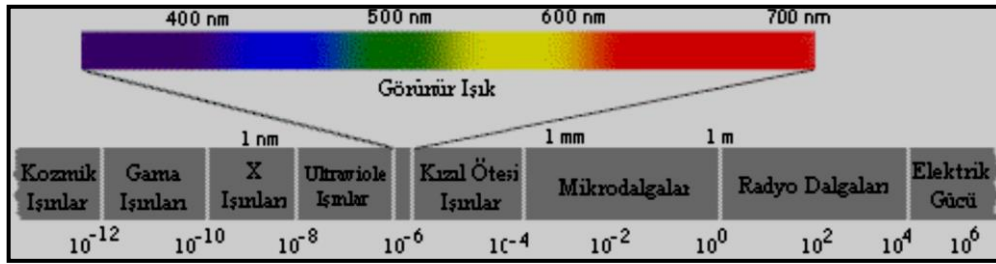
Sınıf III b: 0,5 W’den daha az enerji üreten lazer sistemleridir. Korumasız gözlere zarar verebilir.

Sınıf IV: 0,5 W’den daha fazla enerji üreten lazer sistemleridir. Direkt olarak uygulandığında dokuya zarar (yanık veya doku tahribi) verebilen lazer

sistemleridir (84). Diş hekimliğinde kullanılan lazer sistemleri III ve IV. sınıfa girerler.

2.7.3. Lazer Sınıflaması

Lazer kaynağında kullanılan materyal enerjinin atoma hangi şekilde pompalanacağını belirler. Lazerin sınıflaması ve rengi de kaynağın içerisinde kullanılan materyale göre değişir. Farklı formlardaki kimyasal materyaller 7000' den fazla lazer çeşidini tanımlama imkânı verir. Diş hekimliğinde kullanılan lazer cihazları 500-10600 nm arasında dalga boyuna sahiptir (Resim 2.4.) (78,83,85). 0,5 W' dan daha fazla enerji üreten lazerler YESL sınıflamasına girerken 0,5 W' dan daha az enerji üreten lazerler DESL sınıflamasına girmektedir.



Resim 2.4. Elektromanyetik Spektrum (83).

2.7.3.1. Yüksek Enerjili Seviyeli Lazerler (YESL)

Karbondiyoksit (CO₂) Lazerler: 10600 nm dalga boyu ile oral ve maksillofasial cerrahide en çok kullanım alanı bulan lazer çeşididir. Yumuşak dokuda kolay kesi yapabilir, koagülasyon sağlayabilir ancak sert dokuda nekroza sebep olabilir (79).

Nd:YAG Lazerler: 1064 nm dalga boyuna sahiptir. Melanin tarafından yüksek miktarda absorbe edilir. Yumuşak doku kesimi ve koagülasyonlarda başarıyla kullanılmaktadır (79).

Er:YAG Lazerler: 2940 nm dalga boyu ile su tarafından yüksek derecede absorbe edilir. Sert ve yumuşak doku cerrahisinde güvenli bir şekilde kullanılır (79).

Ho:YAG Lazerler: 2100 nm dalga boyuna sahiptir. TME cerrahisinde kullanılmaktadır (79).

2.7.3.2. Düşük Enerji Seviyeli Lazerler (DESL)

HeNe Lazerler: 633 nm dalga boyuna sahiptir. Doku iyileşmesini hızlandırıcı etkiye sahiptir (86).

Argon İon Lazerler: 458 veya 514 nm' lik dalga boyu ile mavi-yeşil görünümde ışık yayan bir kaynaktır. Oftalmolojide kullanılır (87).

Diyod Lazerler: 600-1200 nm dalga boyu ile dokuya 3-10 mm gibi yüksek bir oranda penetre olur. Yüksek penetrasyon gücünden dolayı dokuya temas etmeden kullanılır. Yumuşak doku cerrahisi, melanin pigmentasyonu, diş beyazlatma, yara iyileşmesini uyarıcı etkilerinden dolayı diş hekimliğinde popülerliği hızla artan bir sistem haline gelmiştir (88).

Diş hekimliği pratiğinde lazer teknolojisinin uygulamasıyla ilgili yapılan araştırmalar son dönemde artış göstermiştir. Gerek diş ve kemik gibi sert dokuda gerekse yumuşak doku cerrahisinde kullanılan CO₂, Nd:YAG gibi hard (katı) veya hot (sıcak) cerrahi lazerlerin birçok avantajı olmasına rağmen, yüksek maliyet ve termal hasarlar bu sistemlerin genel diş hekimliğinde kullanımını nispeten kısıtlamıştır (89). Diyod lazerler ise cold (soğuk) veya soft (yumuşak) lazerler olarak da tanımlanan yarı geçirgen lazerlerdir. Hard lazerler gibi yüksek güce sahip olmayan diyod lazerler, yüksek etkinliğe sahip düşük maliyetli lazerlerdir. Diyod lazerler diş hekimliğinde ve tıpta DESL veya biyostimulasyon olarak adlandırılan uygulamalarda sıklıkla kullanılır (90).

2.7.4. DESL Tedavisi

Lazer ışınının mW seviyesinde canlı dokuya uygulanması prensibine dayanan, non-invaziv, atermik ve foto-biyolojik bir tedavi yöntemidir (91). DESL cihazları kullanılarak uygulanan tedaviye biyostimülasyon veya fotobiyomodülasyon adı verilir. Stimülasyon etkisinin yanında yüksek dozlarda inhibisyon da yapabildiği için FBM terimi daha doğru bir kullanımdır (92,93).

“Arndt-Schultz Kanunları” DESL tedavisinde fotobiyostimülatif ve fotobiyoinhibitör etkilerin açıklanmasında yol göstericidir. Düşük dozlarda lazerin etkisiz olduğunu, tedavi edici optimum bir doz aralığının bulunduğunu ve bu aralığın üzerindeki enerji seviyelerinde aktivasyonun tersine döndüğünü savunur. Optimum dozun 1-2 Joule (J) olduğu tespit edilmiştir (93). Arndt-Schultz Kanunu' na göre:

- Biyolojik sistemde artmış bir aktivasyon veya etki olabilmesi için gerekli stimülasyon miktarının bir eşik değeri vardır, lazer biyolojik doku sisteminde bu eşik değer lazerin dozajıdır.

- Doza bağlı etki, eşik değerini hemen üzerinde ortaya çıkmaya başlar ve doz arttıkça biyolojik sistem aktivasyonu artar.

- Eşik değerini geçtikten sonraki stimülasyon dozunun hemen üzerinde bir plato etkisi görülür.

- Doz yükseldikçe, biyolojik sistem veya proseste inhibisyon etkisi ortaya çıkmaya başlar.

DESL' lerin hücresel etkileri inflamasyonu azaltmak, yara iyileşmesini hızlandırmak ve ağrıyı gidermek esasına dayanmaktadır. Dokular tedavi edici özelliklerini;

- Hücre proliferasyonunu tetikleyip yara iyileşmesini hızlandırarak
- Mikro sirkülasyonu arttırarak
- Kandaki antioksidan seviyeyi arttırarak
- Hücre membranındaki lipid peroksidasyonunu stabilize ederek

- ATP sentezini arttırarak
- Vazodilatasyon yaparak
- Endorfin salınımını tetikleyerek
- Eritrosit oluşumunu tetikleyerek gösterirler.

2.7.5. DESL Tedavisinin Klinik Uygulamaları

DESL tedavisi diş hekimliği uygulamalarında intraoral 2-4 J, ekstraoral 4-10 J dozlarında kullanılmaktadır (94). Diş hekimliğinde; periodontitis ve periimplantitis tedavisinde, TME rahatsızlıklarında, alveolit tedavisinde, dentin hipersensitivitesinde, trigeminal nevralji tedavisinde, ortodontik tedavide, diş çekimi sonrası iyileşme hızını artırma amaçlı, herpes labialis ve aftöz ülserlerin tedavisinde, parestezi tedavisinde kullanılmaktadır (95-97).

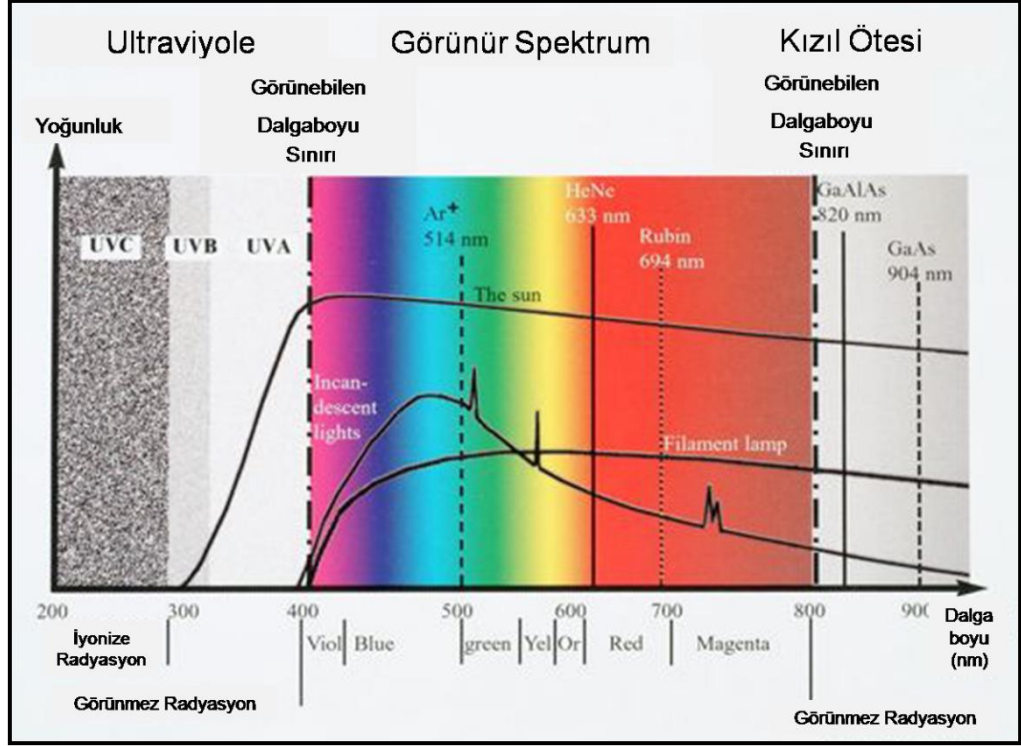
Artmış granülasyon dokusu, erken epitelizasyon, artmış fibroblast proliferasyonu ve matriks sentezi, artmış vaskülarizasyon DESL tedavisinin yara iyileşmesini hızlandırıcı etkileri olarak bildirilmektedir (98).

DESL tedavisinin osteoblast hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşmasında etkili olduğu, kalsifikasyonu hızlandırdığı ve kalsiyum birikimini artırdığı bildirilmiştir (99). DESL' nin bu özelliği ile kemik kırıklarının iyileşmesinde, kemik defektlerinin rejenerasyonunda, çekim soketlerinin iyileşmesinde ve dental implantların osseointegrasyon süresinin kısaltılmasında kullanılabileceği düşünülmektedir (100-102).

2.8. Fotobiyomodülasyon (FBM)

FBM; DESL ve LED cihazları kullanarak kızıl ötesine yakın (NIR) ya da kırmızı fotonların enerjisinin kimyasal enerjiye dönüşerek çok sayıda hücresel fonksiyonu etkileyen düşük yoğunluklu ışık tedavisidir (103). 630-1000 nm arasında değişen dalga boylarında etki gösterir (Resim 2.5.). FBM için kohorent ışık demetine sahip lazer kaynakları sıklıkla kullanılsa da inkohorent ışık saçan ve lazer ile benzer etki sağlayan LED cihazlarının kullanımı gün geçtikçe daha popüler olmaktadır. İlk olarak Ulusal Havacılık ve Uzay Dairesi (NASA)

tarafından uzayda bitki büyütme düşüncesi ile geliştirilen LED' ler ile bitkilerin büyümesinin hızlandığı tespit edilmiştir (104). Denizaltında yüksek atmosferik basınç altında bulunan donanma askerleri ile atmosferin bulunmadığı uzay ortamındaki astronotların yara iyileşmelerini hızlandırmak amacıyla kullanımları araştırılan LED' lerden olumlu sonuçlar elde edilmesiyle medikal kullanımları gündeme gelmiştir (105). Kombine dalga boyları çok sayıda biyokimyasal reaksiyonu aynı anda tetiklemekte ancak monokromatik lazerlerde bu durum gerçekleşmemektedir. LED' ler lazerlere göre geniş alana etki ederek büyük yaraların tedavilerini daha kolay kılar. Isı üretimi olmadığı için termal hasara neden olmazlar. LED dizilerinden saçılan optimum dalga boylarındaki ışık, deri ve diğer dokularda 23 cm derinliğe kadar penetre olabilmektedir (106,107). LED' ler bahsedilen özellikleri sayesinde lazerlerden ön plana çıkmışlardır (107,108). LED' in saçtığı fotonların biyolojik sistem üzerine etki edebilmesi için fotonların kromofor veya fotoalıcılar tarafından absorbe edilmesi gerekir (105). Hemoglobin, miyoglobin ve Sitokrom C-Oksidaz (SCO) dokulardaki 3 ana fotoalıcılardır. Bu moleküllerden sadece membran proteini olan ve mitokondride elektron taşıma zincirinde yer alan SCO enerji üretiminde yer almaktadır (103). İlerleyen dönemde SCO' nun görünür kırmızı ışık spektrumundan NIR spektrumuna kadar olan aralıktaki ışınları absorbe ettiği ve FBM' nin ortaya çıkardığı pozitif etkinin SCO' nun ışık absorpsiyonuyla elde edildiği bulunmuştur (106,109).



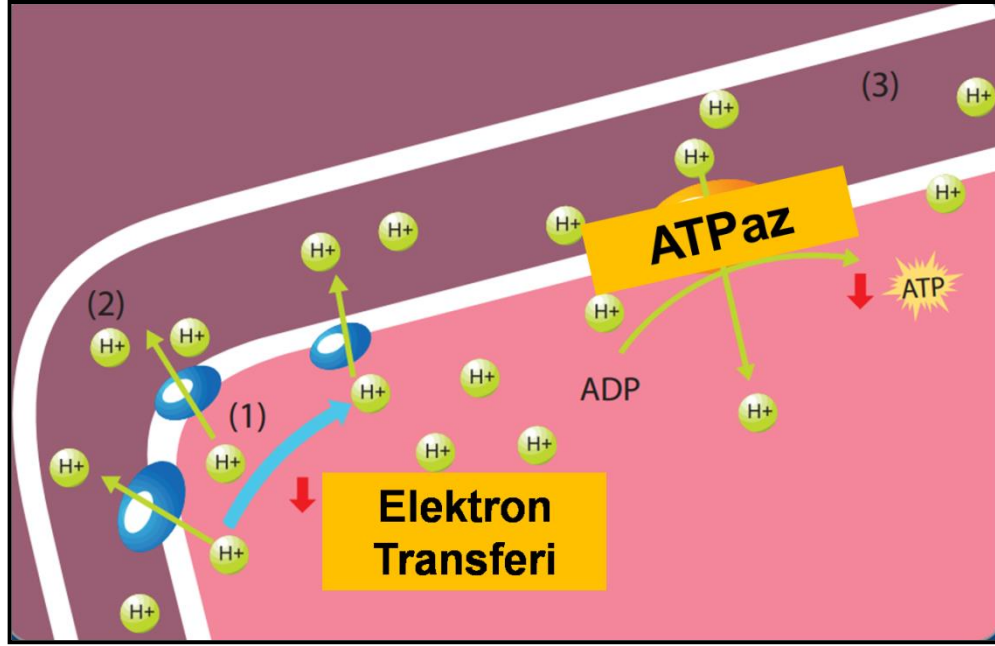
Resim 2.5. Kızıl ve Kızıl Ötesine Yakın Bölgedeki Işık (110).

2.8.1. Sitokrom C-Oksidaz (SCO)

Otto Warburg, SCO'yu mitokondriyal oksidatif respirasyon zincirinin terminal enzimi olarak tanımlayarak 1931'de Nobel Ödülü almıştır. Karbonmonoksitin (CO) oksijen yerine SCO'ya bağlanarak solunumu inhibe edebileceği ve bir ışık parlamasının CO'nun yerini değiştirerek oksijenin tekrar bağlanmasını sağlayabileceği; bu reaksiyonlar sonucunda solunumun tekrar başlayacağı açıklanmıştır (104).

600-1000 nm aralığındaki dalga boylarında SCO en yüksek absorpsiyon oranına sahiptir. Işığın absorpsiyonu sonrasında başlayan reaksiyonlarda NIR ışınların %50'si SCO içeren mitokondriyal kromoforlar tarafından absorbe edilerek hücre içine proton pompalanmaya başlar. Hücre içerisinde artan proton miktarıyla AdenozinTriFosfat (ATP) az enzimi ATP sentezi için uyarılır. Oluşan reaksiyonlar sonucunda mitokondride ATP sentezi artar. Artan enerji metabolizmasıyla hücre canlılığı gelişir (111).

Hasarlı hücrede vaskülarizasyon kesintiye uğradığından metabolizma yavaşlar. Proton konsantrasyonunun düşük olması ATP üretiminin de azalmasına neden olur (Resim 2.6.). SCO tarafından absorbe edilen ışık bu tip yaralanmış hücrelerde proton pompası etkisiyle ATP sentezini artırır (112).



Resim 2.6. Yaralanmış hücrede düşük proton konsantrasyonuna bağlı azalan ATP üretimi (113).

2.8.2. FBM' nin Hücresel Etkisi

FBM, hücresel düzeyde kollajen üretimi ve anjiyogenezisi artırarak hücresel aktiviteyi hızlandırır (106,114). Fibroblast proliferasyonunu artırarak makrofaj ve lenfositler uyarır. Büyüme faktörlerini de uyararak üretimlerini artırır (103,115). LED, hücrede apoptozisin önlenmesi ya da azaltılması, kan akımının hızlanması ve transkripsiyon faktörlerinin uyarılmasını sağlar (105). Bu şekilde fibroblastlarda hücre proliferasyonu ve migrasyonu, anti-apoptotik proteinlerin artışı, inflamatuvar mediatörlerin seviyelerinin düzenlenmesi sağlanır (116).

2.8.3. FBM' nin Dokular Üzerine Etkisi

LED' lerin ürettiği görünür kırmızı ışıktan NIR spektruma kadar olan ışınların deri, kemik, sinir dokusu ve iskelet kaslarında anjiyogenezisi hızlandırarak anabolik etkiler sağladığı rapor edilmiştir. FBM ile uyarılan metabolik aktivite; deoksiribonükleikasit sentezini, osteoblast çoğalması ve değişimini hızlandırır. Fibroblast proliferasyonu, kollajen üretimi, osteosit sayısı ve osteoid doku formasyonu artarak kemikleşme süreci hızlanır (117,118).

FBM biyolojik etkisini yara iyileşmesinin proliferasyon fazında göstermektedir. Whelan ve ark.' nın (2001) diyabetik farelerde NIR-LED' in yara iyileşmesi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada rejenerasyon genlerinin ve yara iyileşmesinde gerekli olan proteinlerin LED uygulandıktan sonra arttığı tespit edilmiştir (107). Dall Agnol ve ark.' nın (2009) yaptığı benzer bir çalışmada LED uygulanan diyabetik farelerdeki yara boyutunun kontrol grubundaki deneklere göre daha hızlı küçüldüğü tespit edilmiştir (108).

Lim ve ark.' nın (2007) yaptıkları çalışmada LED' in elektron geçişiyle reaktif oksijen türlerini azalttığı, prostoglandin E₂ (PGE₂) ve siklooksijenaz inhibisyonu gerçekleştirerek antiinflamatuvar etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. 635 nm dalga boyunda kullandıkları LED ile siklooksijenaz inhibitörü olan ibuprofen ve indometazin gibi non-steroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlarla benzer antiinflamatuvar etki göstermiştir (119).

Diş hekimliğinde FBM için sıklıkla lazeler tercih edilse de LED' lerin klinik kullanımları yaygınlaşmaktadır. FBM; alveolar fraktürlerin ve çekim soketlerinin iyileşmesini hızlandırmak, ortodontik tedavinin süresini ve dental implant osseointegrasyon süresinin kısaltılmak amacıyla diş hekimliğinde yaygın kullanım alanı bulmaktadır (120).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Yeditepe Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Etik Kurulu Onayı alındıktan sonra (Ek-1); hayvan deneyleri Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde, histopatolojik incelemeler İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi ve Onkoloji Sitoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmada 13 haftalık 28 adet Sprague Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Ağırlık ortalamaları 281 gram (gr) olarak ölçüldü. Denekler, çalışma boyunca laboratuvar hayvanları bakım prensibine (121) uygun olarak 22±2 santigrat derece (°C) kontrollü oda sıcaklığında, % 50±10 nem oranında, 12 saat gündüz 12 saat gece sirkülasyonunda (11), gıda ve suya serbest ulaşabilecekleri şartlarda muhafaza edildiler. Denekler eşit sayıda 2 gruba ayrıldılar:

1. FBM Grubu (n=14):

- A. 7. Günde Sakrifiye Edilenler (n=7)
- B. 14. Günde Sakrifiye Edilenler (n=7)

2. FBM Uygulanmayan Grup (n=14):

- A. 7. Günde Sakrifiye Edilenler (n=7)
- B. 14. Günde Sakrifiye Edilenler (n=7)

3.1. Materyalin Hazırlanması

Simvastatin çözeltisi, literatür incelemeleri sonrası, optimum etki sağlamak için, 0,5 miligram(mg)/mililitre(ml) konsantrasyonunda hazırlandı. Toz şeklinde 5 mg simvastatin (Simvastatin; Sigma-Aldrich, Canada) (Resim 3.1.). 10 ml fosfat tamponlu tuzlu su (PBS) kullanılarak çözdürüldü. Çözelti hazırlandıktan sonra üretici firmanın öngördüğü şekilde +4°C sıcaklıkta karanlık ortamda saklandı.



Resim 3.1. Simvastatin

Çözeltinin cerrahi sahada yavaş salınımla uzun süre etkinlik gösterebilmesi için kolloid gümüş içerikli, köpükleştirilmiş jelatinden yapılmış taşıyıcı bir sünger (Gelamp®; Coltene/Whaledent, Ohio, USA) kullanıldı. Taşıyıcı sünger yumuşak doku panç frezi yardımıyla 4 mm çapında kesilerek 4x10 milimetre (mm) ebatlarında 0,02 gr ağırlığında silindir şekline getirildi (Resim 3.2.). Uygulama öncesi taşıyıcı sünger oda sıcaklığında 15 dakika (dk) çözelti içerisinde bekletilip 0,2 ml çözeltiyi absorbe etmesi sağlandı.



Resim 3.2. Jelatin Sünger

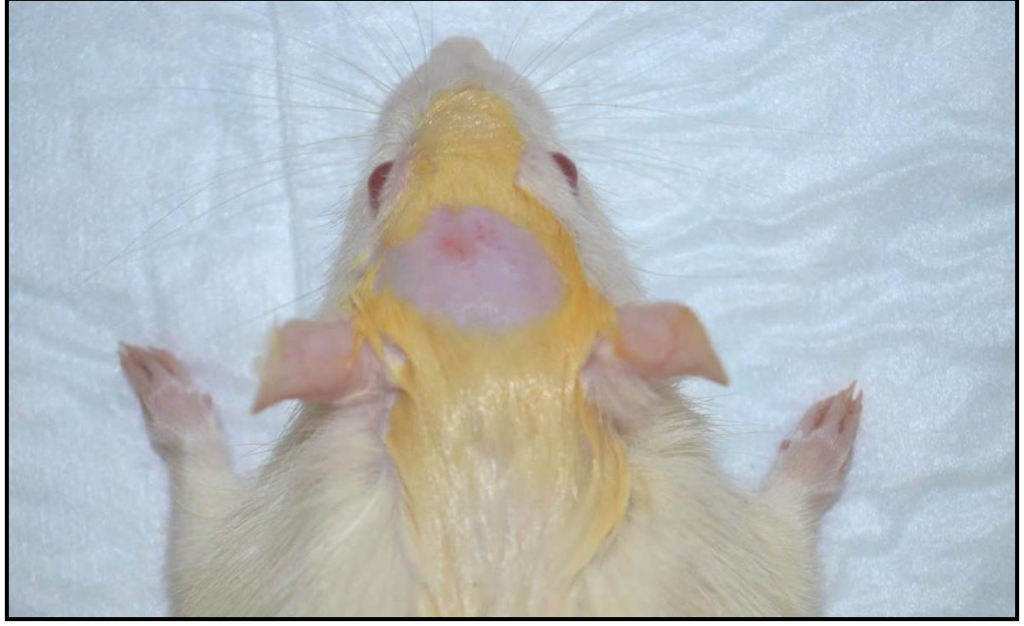
FBM grubu için 8 adet ışık kaynağı içeren, 625 nm dalga boyuna sahip LED cihazı (OsseoPulse™ AR 300; Biolux, Vancouver, Canada) kullanıldı (Resim 3.3.).



Resim 3.3. OsseoPulse™ AR 300 (113)

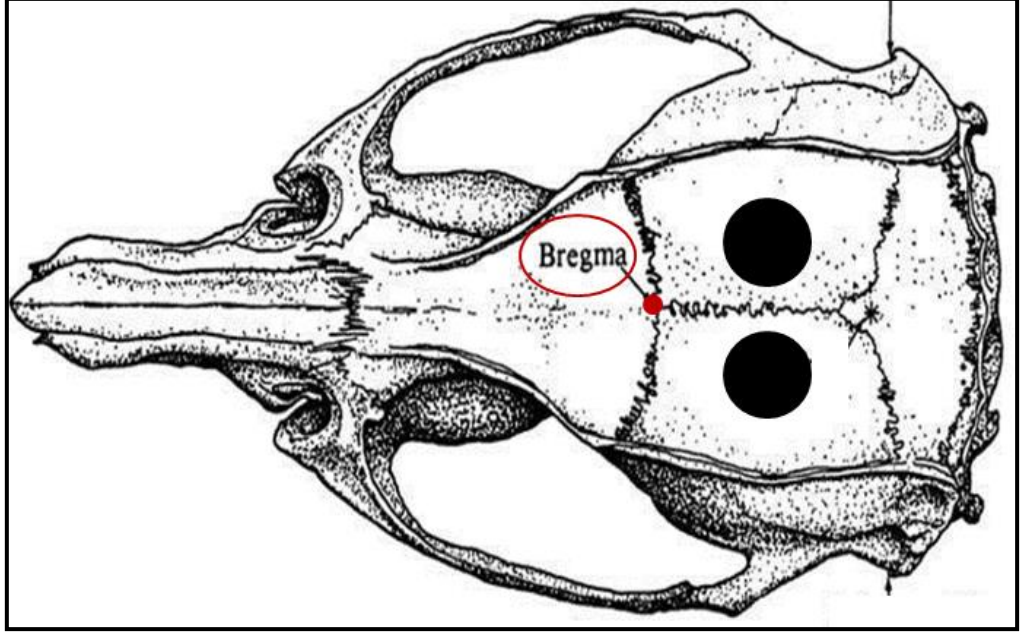
3.2. Cerrahi Yöntem

Dissosiyatif anestezi Ketamin HCl (Ketalar®; Eczacıbaşı-Warner Lambert, İstanbul, Türkiye) 90 mg/kg oranında, trankilizan olarak α -2 adrenerjik agonisti Ksilizan (Rompun® %2; Bayer, İstanbul, Türkiye) 8 mg/kg oranında intramusküler yolla enjekte edilerek denekler genel anesteziye alındı. Genel anestezi süresince vücut ısılarını stabilize edebilmek için 35-37°C' de ısıtıcı cihazda bekletilerek hipotermi gelişmesi engellendi. Cerrahi girişimin uygulanacağı saha polivinilpirolidon-iyot (Batticon®; Adeka, İstanbul, Türkiye) içerikli antiseptik solüsyonla silinerek tıraş edildi (Resim 3.4.).



Resim 3.4. Operasyon Sahası

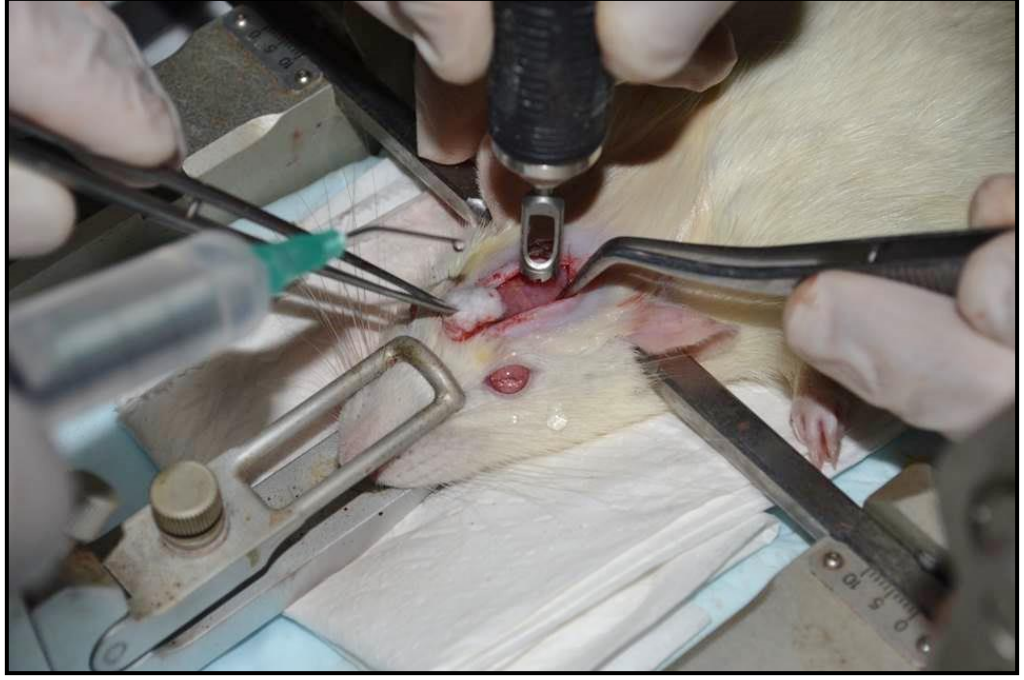
Anestezinin derecesi çimdikleme refleksi ile değerlendirildi. Anestezi yapılmayan taraftaki ayak çimdiklenerek deneğin tepkisi ölçüldü. Tepki veren hayvanlarda anestezinin derinleşmesi için beklenerek tekrar test yapıldı. Tepki vermeye devam eden hayvanlara ek doz uygulamasına gidildi. Denekler dorsal pozisyonda stereotaktik frame aygıtında stabilize edildikten sonra cerrahi işlem başlatıldı. Sagittal suture boyunca kulaklar arası sınıra kadar 20 mm insizyon yapıldı. Subkutan dokular ve periost eleve edilerek kranyum ekspozite edildi. Bregma noktası referans alınarak parietal kemiklerde trefayn frez yardımıyla 4000 devir/dakika hızında 2 adet 5 mm çapında bilateral kavite oluşturuldu. Soğutma amaçlı %0,9' luk steril sodyum klorürle irrigasyon yapıldı. Kavite açılırken dura materin zarar görmemesine dikkat edildi (Resim 3.5., 3.6., 3.7., 3.8.).



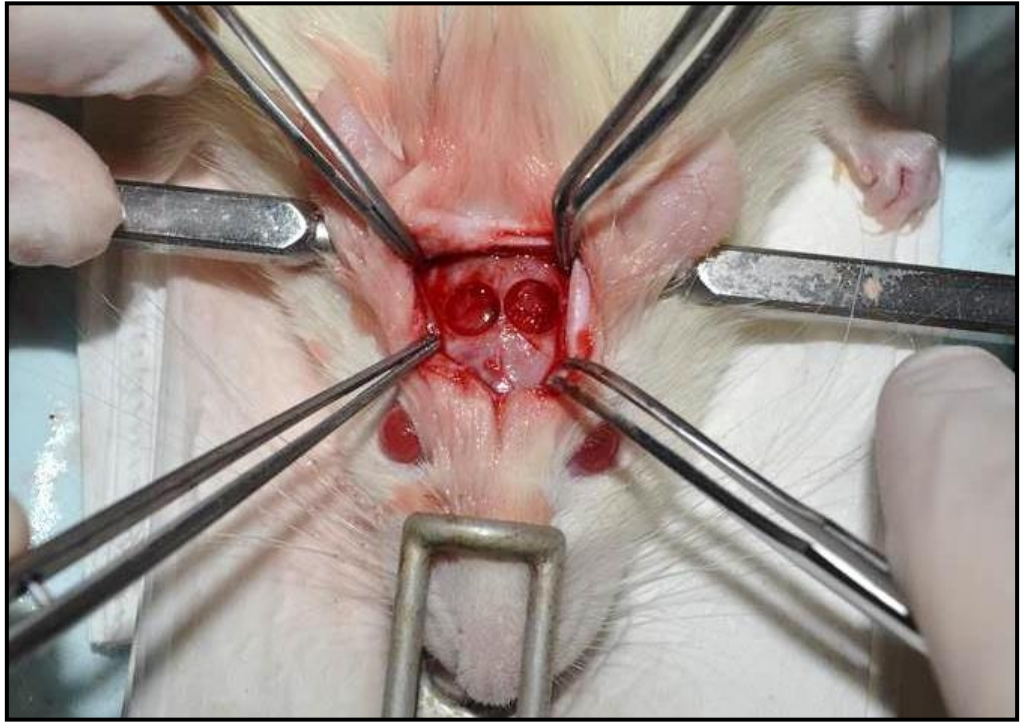
Resim 3.5. Sıçan Kafatası Şeması



Resim 3.6. Kalvaryum Ekspozisyonu



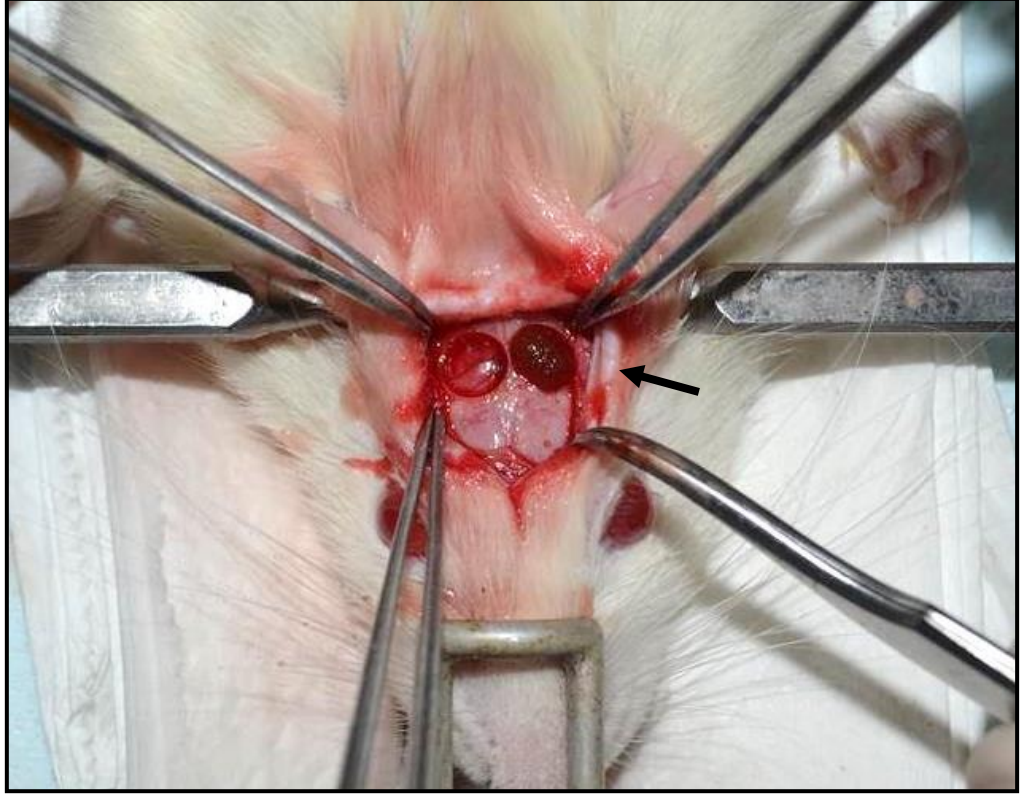
Resim 3.7. Kaviterin Açılması



Resim 3.8. Bilateral Kaviterler

Sağ kaviteler kontrol bölgesi olarak boş bırakıldı, sol kavitelere simvastatin çözeltisi emdirilmiş taşıyıcı sünger yerleştirildi (Resim 3.9.). Periost ve subkutan dokular rezorbe olabilen 4-0 suture materyali (Pegelak®; Doğan, Trabzon, Türkiye) ile, cilt dokusu 3-0 ipek suture (İpek; Doğan; Trabzon, Türkiye) ile primer olarak kapatıldı. İnsizyon hattı Batticon ile temizlendi. Denekler cerrahi öncesi 4 kafese eşit sayıda saklandı. Cerrahi sonrası konforu artırmak ve birbirlerine zarar vermelerini önlemek için 8 kafese 3 ve 4' erli gruplar halinde yerleştirildi.

FBM grubu ışına yapılmak üzere önceden zamanlaması ayarlanmış, konumu operasyon bölgesine 10 cm mesafede stabilize edilmiş OsseoPulse™ cihazının altına 2' şerli gruplar halinde yerleştirildi. Üretici firmanın öngördüğü şekilde cerrahi girişimden hemen sonra başlanarak her gün 20 mW/santimetrekare (cm²) enerjiyle 20 dk operasyon bölgesine ışına yapıldı (Resim 3.10.). $20 \text{ mW} \times 1200 \text{ sn} = 24000 \text{ mJ} = 24 \text{ J}$ bir seans boyunca uygulanan toplam enerji, seans başına verilen toplam doz $24 \text{ J} / 3,6 \text{ cm}^2$ (prob alanı) = 6,7 J/cm² olarak uygulandı. Kullanılan cihaz optik hasar oluşturmuyor olsa da FBM seansları süresince deneklerin korneasında oluşabilecek dehidratasyonu önlemek için %0,9' luk steril sodyum klorürle irrigasyon yapıldı. Cerrahi sonrasındaki günlerde ışına seanslarında denekleri stabilize edebilmek için 10 mg/kg Rompun sedatif olarak kullanıldı. FBM grubundaki deneklere her ışına seansı sonrası 5 ml dekstroz, 5 ml izotonik sodyum klorür çözeltileri enjekte edilerek sıvı replasmanı sağlandı. Denekler cerrahiden 7 ve 14 gün sonra sakrifiye edildi. Sakrifikasyon, inhalasyon anestezisini takiben giyotin kullanılarak gerçekleştirildi. Deneklerin parietal kemikleri diseke edildikten sonra histopatolojik incelemede standardizasyon sağlamak amacıyla simvastatin çözeltisi uygulanan defektlerin bulunduğu taraftaki sağlam kemik üzerine kavite açılarak ipek suture kondu.



Resim 3.9. Boş ve simvastatin emdirilmiş sünger bulunan kaviteler



Resim 3.10. FBM Seansı

3.3. Histopatolojik İnceleme

Diseke edilen sıçan parietal kemikleri %10' luk tamponlanmış formalinde 1 hafta süre ile fiske edildi. Fiksasyondan sonra tüm materyal %50' lik formik asit ve %20' lik sodyum sitrat çözeltilerinden 1' er ölçek alınarak hazırlanan solüsyonda dekalsifiye edildi. Dekalsifiye parçalar rutin doku takibinden geçirildikten sonra hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 5-7 mikron kalınlığındaki kesitler hematoksilen-eozin yöntemiyle boyanıp ışık mikroskobunda incelendi.

Histopatolojik incelemede "Olympus Soft imaging system analysis Five" (Tokyo Japan) görüntü analiz sistemi kullanıldı. İncelenen kesitlerde 400 büyütme altında tüm görüntü alanını kaplayan üçer saha esas alınarak dijital görüntüler elde edildi. Bu alanlarda inflamasyon, nekroz, fibrozis, membranöz ve kondral kemik yapımı göz önüne alınarak yeni kemik yapımının kapladığı alanlar hesaplandı. Yeni kemik yapımı "Allen Kırık İyileşmesi Skorlaması" ' na göre (122); inflamasyon, nekroz ve fibrozis parametreleri ise bir büyük büyütme alanında kapladıkları bölgenin yüzdesine göre 0 (-), %5-30 (+), %30-60 (++) ve <%60 (+++) olmak üzere subjektif olarak değerlendirildi (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. Allen Kırık İyileşme Skorlaması (122)

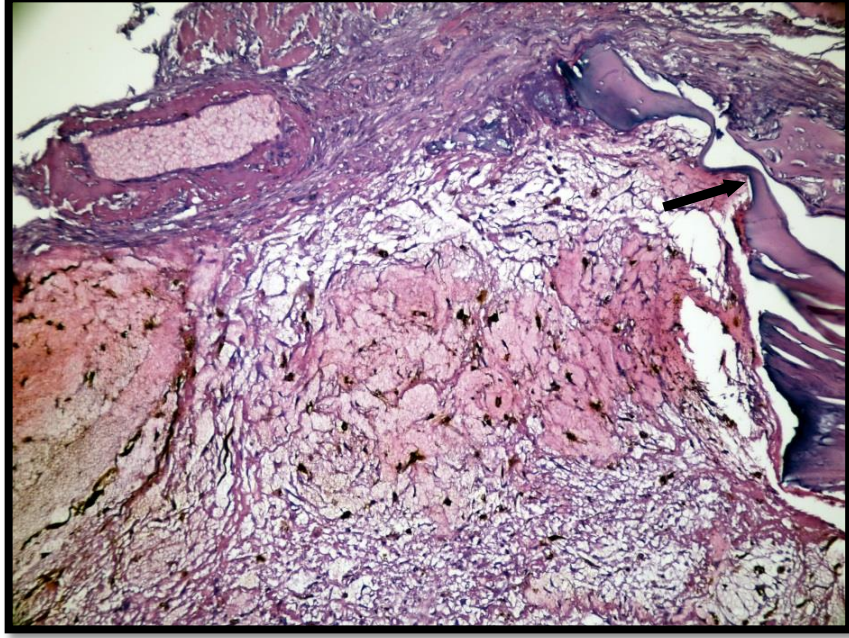
Skor	İyileşme Derecesi	Açıklama
0	İyileşme Yok	Fibröz doku
1	Tamamlanmamış Kıkırdak İyileşmesi	Fibröz doku içeren kıkırdak
2	Tamamlanmış Kıkırdak İyileşmesi	Tamamen kıkırdak
3	Tamamlanmamış Kemik İyileşmesi – Erken kemikleşme safhasında	Kıkırdak ağırlıklı trabeküler kemik
4	Tamamlanmamış Kemik İyileşmesi – Orta derecede kemikleşme safhasında	Kıkırdak ve trabeküler kemik eşit seviyede
5	Tamamlanmamış Kemik İyileşmesi – İleri derecede kemikleşme safhasında	Trabeküler kemik ağırlıklı kıkırdak
6	Tamamlanmış Kemik İyileşmesi	Tamamen kemik

3.4. İstatiksel Değerlendirme

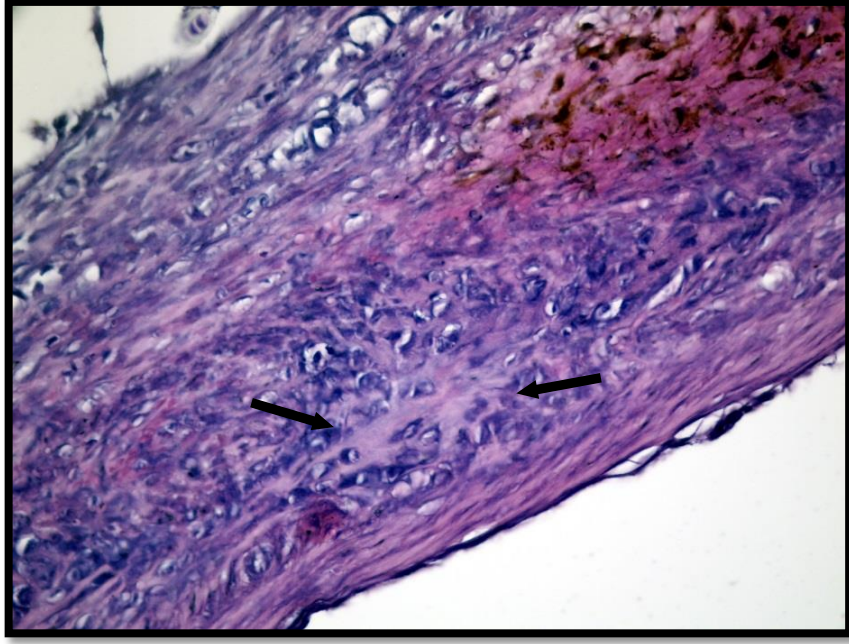
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için (SPSS) Statistical Package for Social Sciences for Windows 17.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon İşaret Testi kullanılmıştır. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

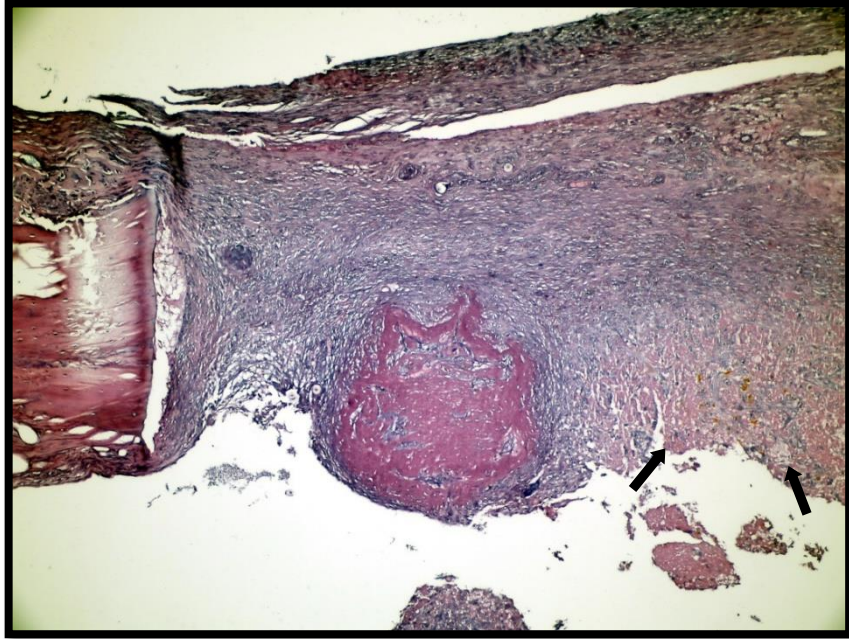
4.1. Histopatolojik Bulgular



Resim 4.1. 7gün FBM ve simvastatin uygulanan grupta simvastatin çevresinde damardan zengin aktif bağ dokusu içinde bir alanda simvastatin ile kontakt halinde yeni kemik yapımı (Siyah Ok) (H&E x200)



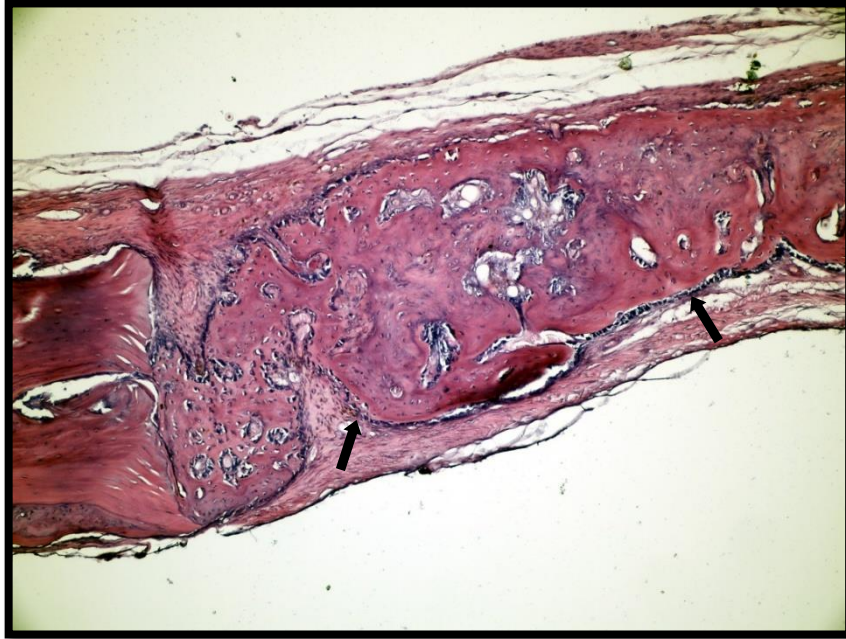
Resim 4.2. 7 gün FBM grubunda, aktif bağ dokusu içinde osteoblastlara diferansiye olan genç mezenkim hücreleri ve yeni salgılanmaya başlanan kemik matriksi (Siyah Oklar) (H&E x400)



Resim 4.3. 7 gün simvastatin grubunda damardan zengin aktif bağ dokusu içinde yeni kemik yapımı alanı ve simvastatin partikülleri (Siyah Oklar) (H&E x100)



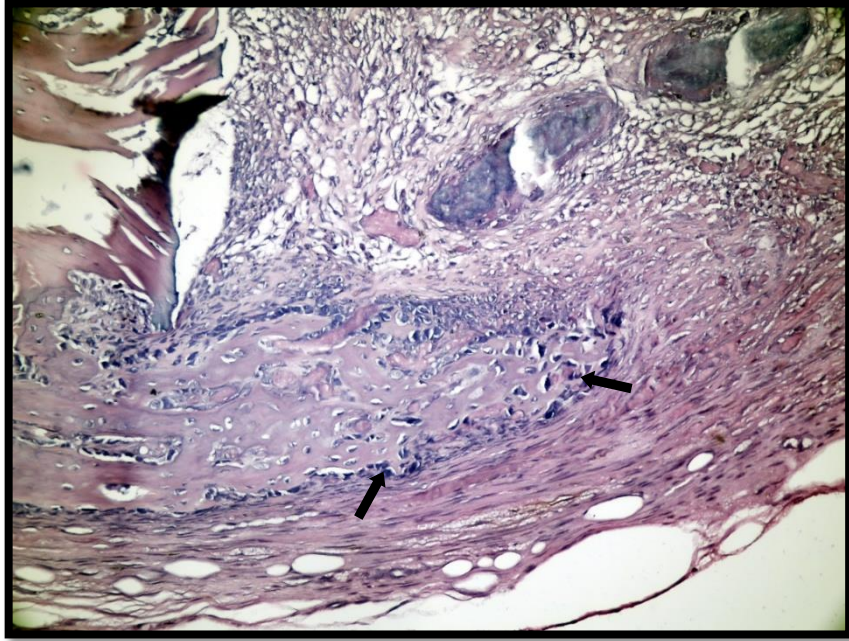
Resim 4.4. 7 gün boş bırakılan grupta aktif bağ dokusu içinde, eski ve yeni kanama alanları, küçük birkaç alanda osteoblastik farklılaşma gösteren genç mezenkim hücreleri (Siyah Oklar) (H&E x100)



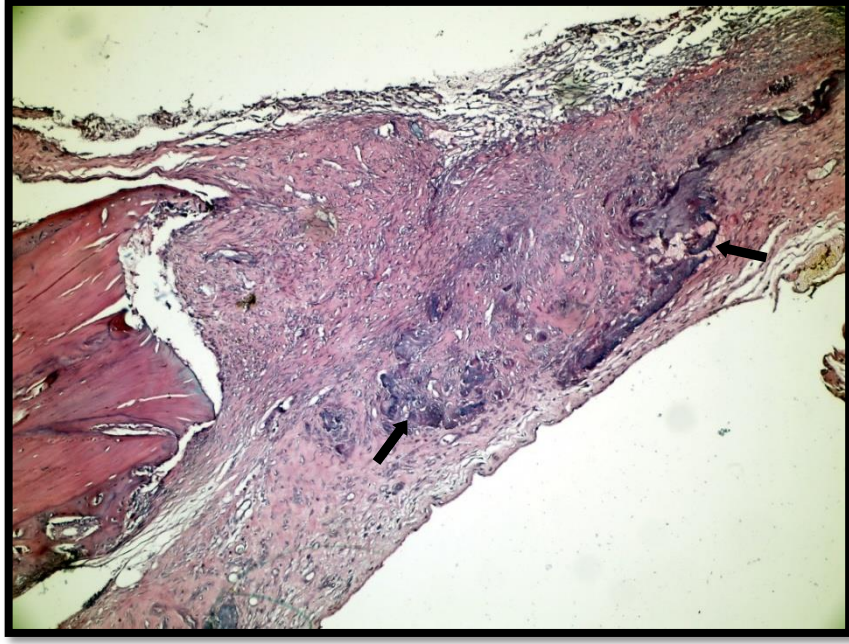
Resim 4.5. 14 gün FBM + simvastatin grubunda defekt kenarları arasında büyük oranda köprüleşme sağlayan yeni kemik yapımı (Siyah Oklar) (H&E x100)



Resim 4.6.14 gün FBM grubunda defekt bölgesinde köprüleşmeye başlayan yeni kemik yapımı (Siyah Oklar) (H&E x100)



Resim 4.7. 14 gün simvastatin grubunda rezidüel simvastatin materyali çevresinde defektin yaklaşık yarısını dolduran yeni kemik trabekülleri (Siyah Oklar) (H&E x100)



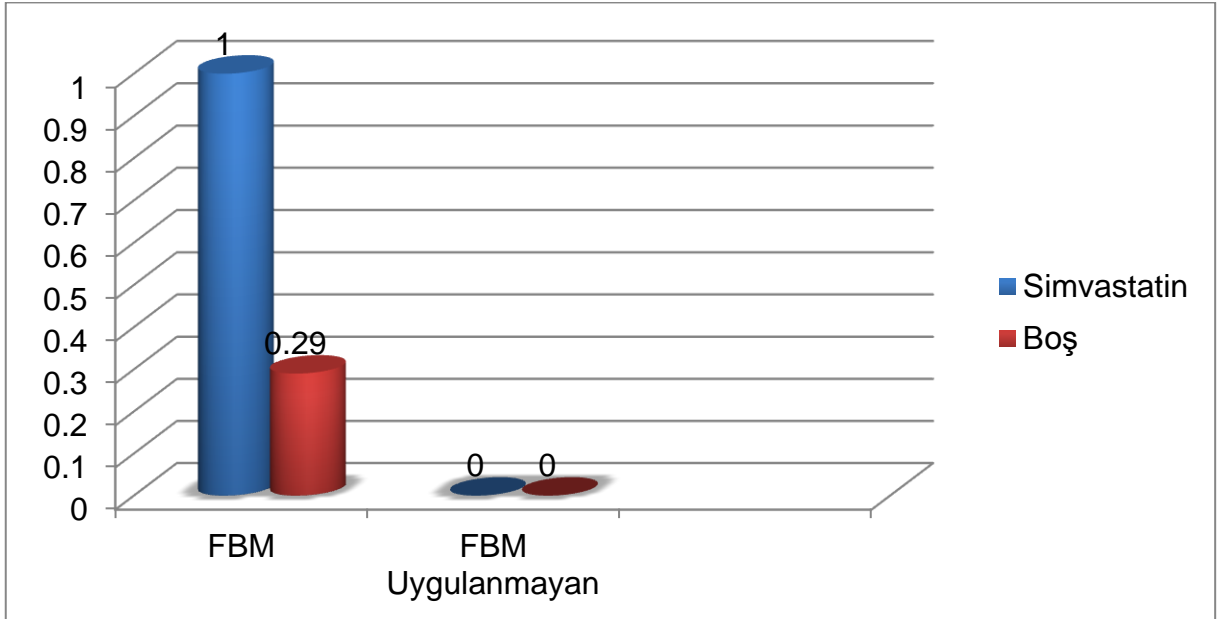
Resim 4.8.14 gün boş bırakılan grupta defekt bölgesinde ince köprü tarzında defektin 1/3' ünde görülen yeni kemik trabekülleri (Siyah Oklar) (H&E x100)

4.2. İstatistiksel Bulgular

Tablo 4.1. 7.günde FMB' nin Etkisi

7.günde FMB' nin Etkisi		N	FMB Grubu	FMB Uygulanmayan	p
			Ort±ss	Ort±ss	
SİMVASTATİN	İnflamasyon	7	1,57±0,53	1,71±0,49	0,591
	Fibrozis	7	1,86±0,38	2,57±0,53	0,019*
	Nekroz	7	0,29±0,49	0,71±0,49	0,122
	Y.Kemik	7	1±0	0±0	0,000*
BOŞ	İnflamasyon	7	1,57±0,53	2,29±0,49	0,030*
	Fibrozis	7	2,00±0	2,43±0,53	0,060
	Nekroz	7	0,57±0,53	1±0	0,060
	Y. Kemik	7	0,29±0,49	0±0	0,141

*p<0,05



Şekil 4.1. 7 Günde FMB' nin Etkisi (y.kemik)

Simvastatin uygulanan kaviterlerde FBM grubuyla (ort=1,57) FBM uygulanmayan grupta (ort =1,71) inflamasyon değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanan kaviterlerde FBM grubundaki fibrozis değerleri (ort=1,86) FBM uygulanmayan gruptaki fibrozis değerlerinden (ort=2,57) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanan kaviterlerde FBM grubuyla (ort=0,29) FBM uygulanmayan grupta (ort=0,71) nekroz değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanan kaviterlerde FBM grubundaki yeni kemik değerleri (ort=1,00) FBM uygulanmayan gruptaki yeni kemik değerlerinden (ort=0) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanan kaviterlerde FBM grubundaki inflamasyon değerleri (ort=1,57) FBM uygulanmayan gruptaki inflamasyon değerlerinden (ort=2,29) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanmayan kaviterlerde FBM grubuyla (ort=2,00) FBM uygulanmayan grupta (ort=2,43) fibrozis değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

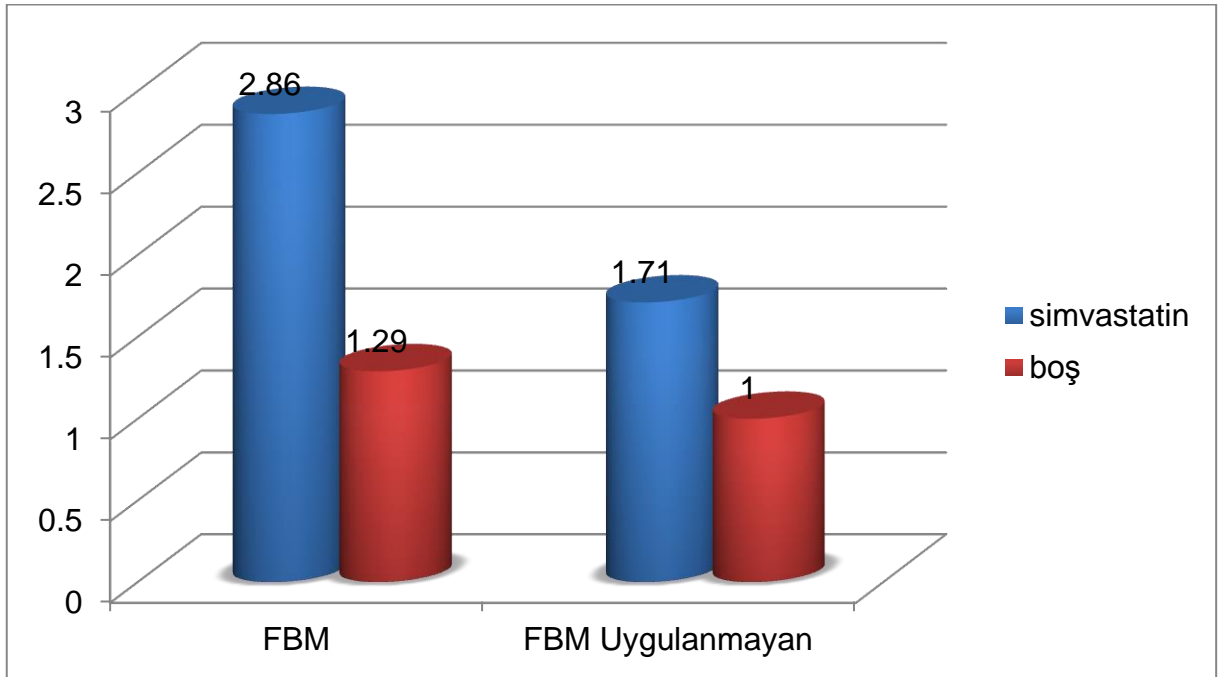
Simvastatin uygulanmayan kaviterlerde FBM grubuyla (ort=0,57) FBM uygulanmayan grupta (ort=1,00) nekroz değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanmayan kaviterlerde FBM grubuyla (ort =0,29) FBM uygulanmayan grupta (ort=0) yeni kemik değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.2. 14. günde FBM' nin Etkisi

14.günde FBM' nin Etkisi		N	FBM Grubu	FBM Uygulanmayan	p
			Ort±ss	Ort±ss	
SİMVASTATİN	İnflamasyon	7	0,29±0,49	1,00±0	0,007*
	Fibrozis	7	1,14±0,38	1,57±0,53	0,107
	Nekroz	7	0±0	0±0	1,000
	Y. Kemik	7	2,86±0,38	1,71±0,49	0,002*
BOŞ	İnflamasyon	7	1,29±0,49	2,14±0,37	0,007*
	Fibrozis	7	1,71±0,49	2±0	0,141
	Nekroz	7	0,43±0,53	1±0	0,023*
	Y. Kemik	7	1,29±0,49	1±0	0,141

*p<0,05



Şekil 4.2. 14 Günde FBM' nin Etkisi (y.kemik)

Simvastatin uygulanan kaviterlerde FBM grubundaki inflamasyon değerleri (ort=0,29) FBM uygulanmayan gruptaki inflamasyon değerlerinden (ort=1,00) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanan kaviterlerde FBM grubuyla (ort=1,14) FBM uygulanmayan grupta (ort=1,57) fibrozis değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanan kaviterlerde FBM grubuyla (ort=0) FBM uygulanmayan grupta (ort=0) nekroz değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanan kaviterlerde FBM grubundaki yeni kemik değerleri (ort=2,86) FBM uygulanmayan gruptaki yeni kemik değerlerinden (ort=1,71) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanan kaviterlerde FBM grubundaki inflamasyon değerleri (ort=1,29) FBM uygulanmayan gruptaki inflamasyon değerlerinden (ort=2,14) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanmayan kaviterlerde FBM grubuyla (ort=1,71) FBM uygulanmayan grupta (ort =2,00) fibrozis değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

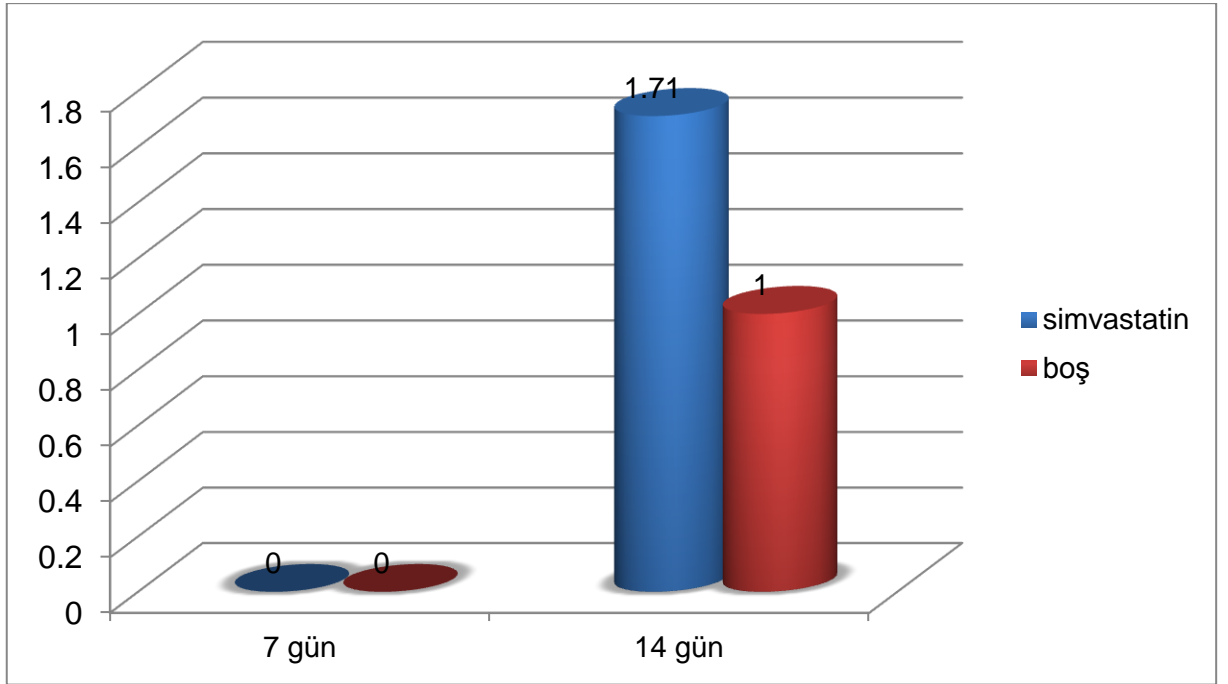
Simvastatin uygulanan kaviterlerde FBM grubundaki nekroz değerleri (ort=0,43) FBM uygulanmayan gruptaki nekroz değerlerinden (ort=1,00) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanmayan kaviterlerde FBM grubuyla (ort=1,29) FBM uygulanmayan grupta (ort=1,00) yeni kemik değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.3. FBM Uygulanmamış Gruba 7 ve 14. Günlerin Etkisi

FBM Uygulanmamış Gruba 7 ve 14. Günlerin Etkisi		N	7. gün	14.gün	p
			Ort±ss	Ort±ss	
SİMVASTATİN	<i>İnflamasyon</i>	7	1,71±0,49	1±0	0,007*
	<i>Fibrozis</i>	7	2,57±0,53	1,57±0,53	0,010*
	<i>Nekroz</i>	7	0,71±0,49	0±0	0,007*
	<i>Y. Kemik</i>	7	0±0	1,71±0,49	0,001*
BOŞ	<i>İnflamasyon</i>	7	2,29±0,49	2,14±0,38	0,530
	<i>Fibrozis</i>	7	2,43±0,53	2±0	0,060
	<i>Nekroz</i>	7	1±0	1±0	1,000
	<i>Y. Kemik</i>	7	0±0	1±0	0,000*

*p<0,05



Şekil 4.3. FBM Uygulanmamış Gruba 7 ve 14. Günlerin Etkisi (y.kemik)

Simvastatin uygulanan kaviterlerde 7. gün inflamasyon değerleri (ort=1,71) 14. gün inflamasyon değerlerinden (ort=1,00) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanan kaviterlerde 7. gün fibrozis değerleri (ort=2,57) 14. gün fibrozis değerlerinden (ort=1,57) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanan kaviterlerde 7. gün nekroz değerleri (ort=0,71) 14. gün nekroz değerlerinden (ort=0) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanan kaviterlerde 7. gün yeni kemik değerleri (ort=0) 14. gün yeni kemik değerlerinden (ort=1,71) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanmayan kaviterlerde 7. gün inflamasyon değerleriyle (ort=2,29) 14. gün inflamasyon değerleri (ort=2,14) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanmayan kaviterlerde 7. gün fibrozis değerleriyle (ort=2,43) 14. gün fibrozis değerleri (ort=2,00) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

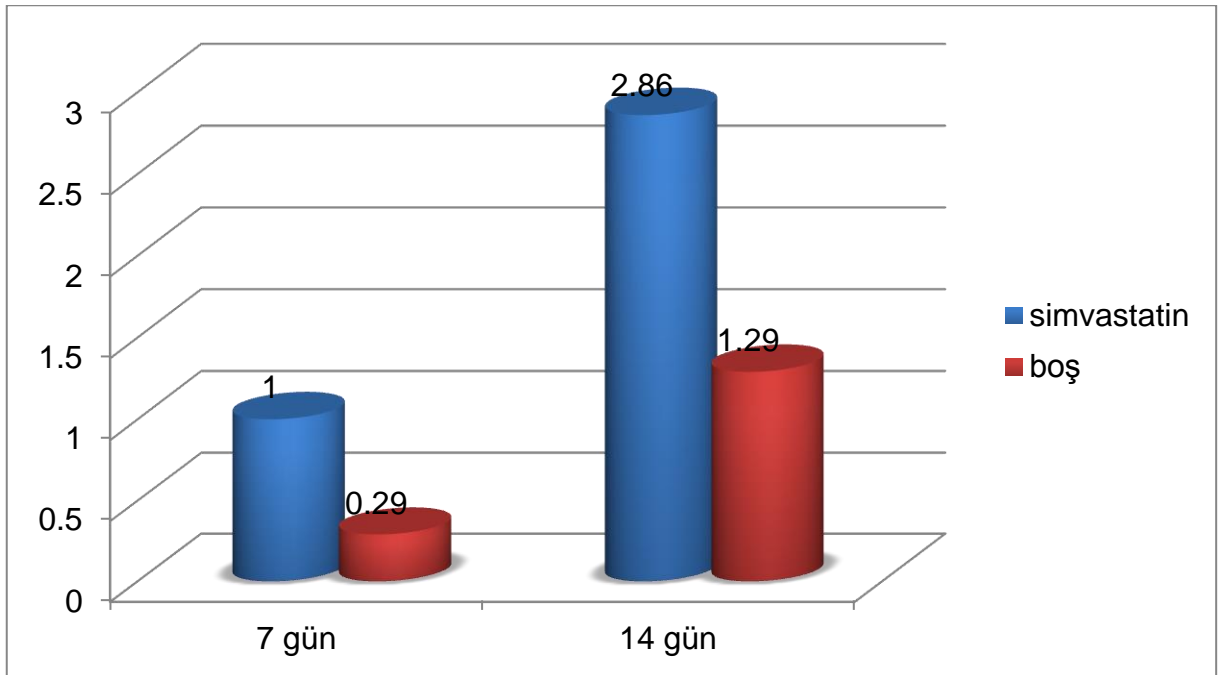
Simvastatin uygulanmayan kaviterlerde 7. gün nekroz değerleriyle (ort=1,00) 14. gün nekroz değerleri (ort=1,00) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanmayan kaviterlerde 7. gün yeni kemik değerleri (ort=0,00) 14. gün yeni kemik değerlerinden (ort=1,00) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.4.FBM Grubuna 7 ve 14. Günlerin Etkisi

FBM Grubuna 7 ve 14. Günlerin Etkisi		N	7. gün	14.gün	p
			Ort±ss	Ort±ss	
SİMVASTATİN	<i>İnflamasyon</i>	7	1,57±0,53	0,29±0,49	0,004*
	<i>Fibrozis</i>	7	1,86±0,38	1,14±0,38	0,010*
	<i>Nekroz</i>	7	0,29±0,49	0±0	0,141
	<i>Y. Kemik</i>	7	1±0	2,86±0,38	0,000*
BOŞ	<i>İnflamasyon</i>	7	1,57±0,53	1,29±0,49	0,298
	<i>Fibrozis</i>	7	2±0	1,71±0,49	0,141
	<i>Nekroz</i>	7	0,57±0,53	0,43±0,53	0,606
	<i>Y. Kemik</i>	7	0,29±0,49	1,29±0,49	0,006*

*p<0,05



Şekil 4.4. FBM Grubuna 7 ve 14. Günlerin Etkisi (y.kemik)

Simvastatin uygulanan kaviterlerde 7. gün inflamasyon değerleri (ort=1,57) 14. gün inflamasyon değerlerinden (ort=0,29) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanan kaviterlerde 7.gün fibrozis değerleri (ort=1,86) 14. gün fibrozis değerlerinden (ort=1,14) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanan kaviterlerde 7.gün nekroz değerleriyle (ort=0,29) 14. gün nekroz değerleri (ort=0) nekroz değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanan kaviterlerde 7.gün yeni kemik değerleri (ort=1,00) 14. gün yeni kemik değerlerinden (ort=2,86) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanmayan kaviterlerde 7. gün inflamasyon değerleriyle (ort=1,57) 14. gün inflamasyon değerleri (ort=1,29) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanmayan kaviterlerde 7. gün fibrozis değerleriyle (ort=2,00) 14. gün fibrozis değerleri (ort=1,71) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

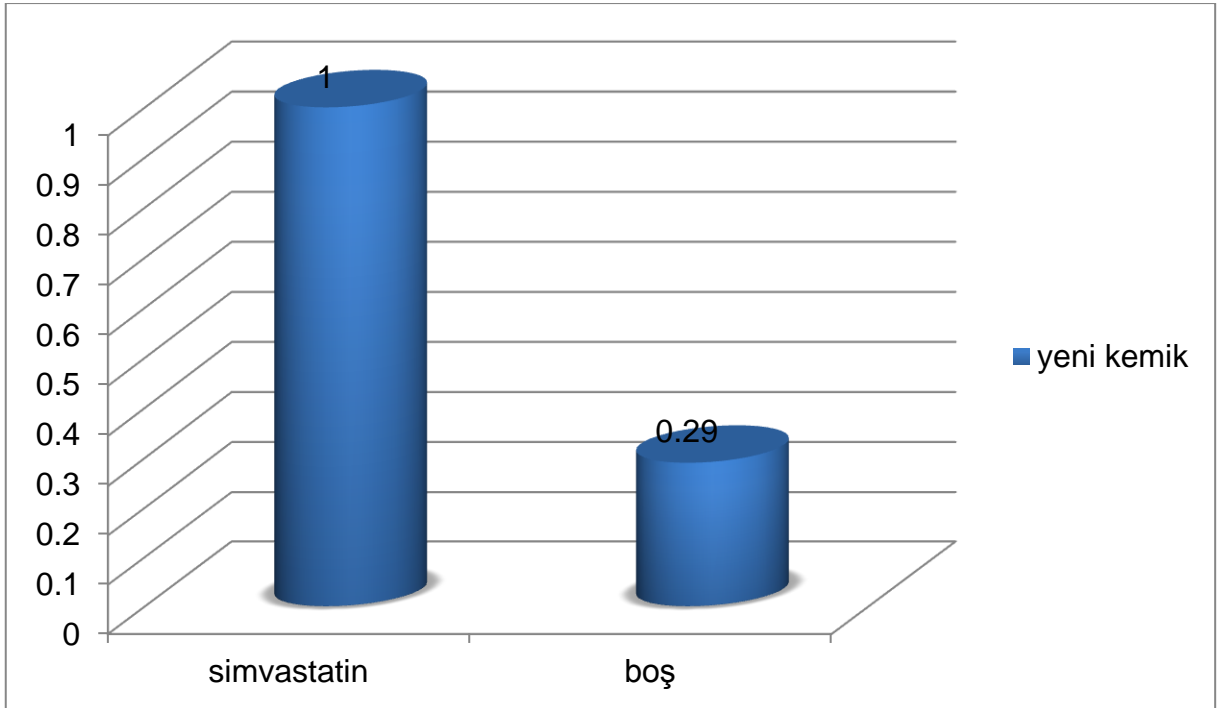
Simvastatin uygulanmayan kaviterlerde 7. gün nekroz değerleriyle (ort=0,57) 14. gün nekroz değerleri (ort=0,43) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

Simvastatin uygulanmayan kaviterlerde 7.gün yeni kemik değerleri (ort=0,29) ile 14. gün yeni kemik değerlerinden (ort=1,29) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.5. FBM' nin Gruplara 7 Günlük Etkisi

FBM' nin Gruplara 7 Günlük Etkisi	SIMVASTATİN	BOŞ	p
	Ort±ss	Ort±ss	
<i>İnflamasyon</i>	1,57±0,53	1,57±0,53	1,000
<i>Fibrozis</i>	1,86±0,38	2±0	0,317
<i>Nekroz</i>	0,29±0,49	0,57±0,53	0,157
<i>Y. Kemik</i>	1±0	0,29±0,49	0,025*

*p<0,05



Şekil 4.5. FBM' nin Gruplara 7 Günlük Etkisi (y.kemik)

Simvastatinin etkileri Wilcoxon İşaret Testi ile değerlendirilmiştir.

FBM grubunda simvastatin uygulanan kaviterle (ort=1,57) boş kaviterin (ort=1,57) inflamasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

FBM grubunda simvastatin uygulanan kaviterle (ort=1,86) boş kaviterin fibrozis değerleri (ort=2,00) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

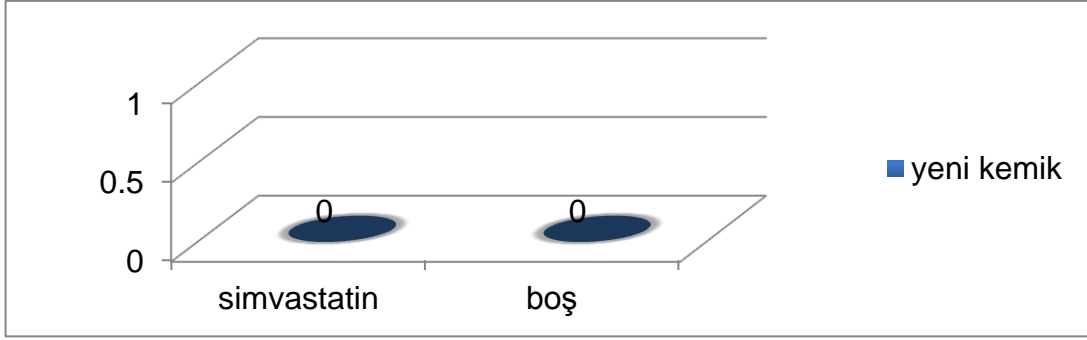
FBM grubunda simvastatin uygulanan kaviterle (ort=0,29) boş kaviterin (ort=0,57) nekroz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

FBM grubunda simvastatin uygulanan kaviterin yeni kemik yapım değerleri (ort=1,00) boş kaviterin yeni kemik yapım değerlerinden (ort=0,29) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p<0,05$).

Tablo 4.6. FBM Uygulanmayan Gruba 7. Günün Etkisi

FBM Uygulanmayan Gruba 7. Günün Etkisi	SIMVASTATİN	BOŞ	p
	Ort±ss	Ort±ss	
<i>İnflamasyon</i>	1,71±0,49	2,29±0,49	0,046*
<i>Fibrozis</i>	2,57±0,53	2,43±0,53	0,655
<i>Nekroz</i>	0,71±0,49	1±0	0,157
<i>Y. Kemik</i>	0±0	0±0	1,000

* $p<0,05$



Şekil 4.6. FBM Uygulanmayan Gruba 7. Günün Etkisi (y.kemik)

FBM uygulanmayan grupta simvastatin uygulanan kaviterlerin inflamasyon değerleri (ort=1,71) boş kaviterlerin inflamasyon değerlerinden (ort=2,29) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

FBM uygulanmayan grupta simvastatin uygulanan kaviterlerle (ort=2,57) boş kaviterlerin fibrozis değerleri (ort=2,43) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

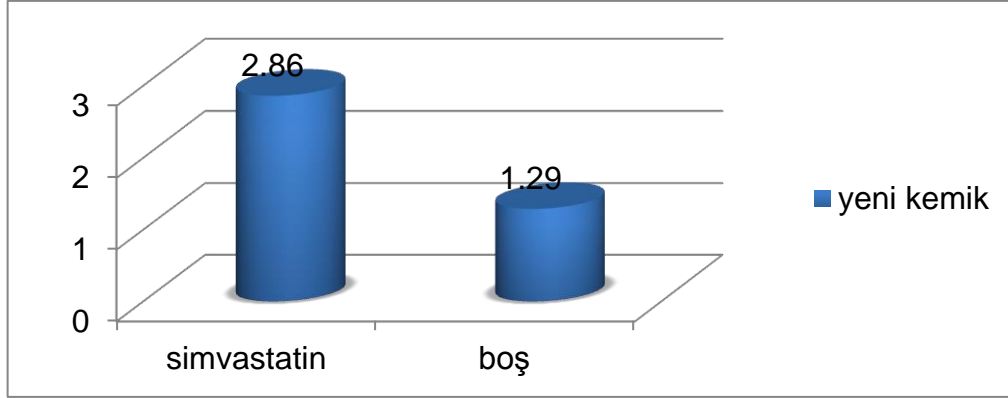
FBM uygulanmayan grupta simvastatin uygulanan kaviterlerle (ort=0,71) boş kaviterlerin nekroz değerleri (ort=1,00) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

FBM uygulanmayan grupta simvastatin uygulanan kaviterlerle (ort=0) boş kaviterlerin yeni kemik yapım değerleri (ort=0) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

Tabo4.7. FBM' nin Gruplara 14 Günlük Etkisi

FBM' nin Gruplara 14 Günlük Etkisi	SIMVASTATİN	BOŞ	p
	Ort±ss	Ort±ss	
<i>İnflamasyon</i>	0,29±0,49	1,29±0,49	0,020*
<i>Fibrozis</i>	1,14±0,38	1,71±0,49	0,046*
<i>Nekroz</i>	0±0	0,43±0,53	0,083
<i>Y. Kemik</i>	2,86±0,38	1,29±0,49	0,015*

* $p<0,05$



Şekil 4.7. FBM' nin Gruplara 14 Günlük Etkisi (y.kemik)

FBM grubunda simvastatin uygulanan kaviteilerin inflamasyon değerleri (ort=0,29) boş kaviteilerin (ort=1,29) inflamasyon değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

FBM grubunda simvastatin uygulanan kaviteilerin fibrozis değerleri (ort=1,14) boş kaviteilerin (ort=1,71) fibrozis değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

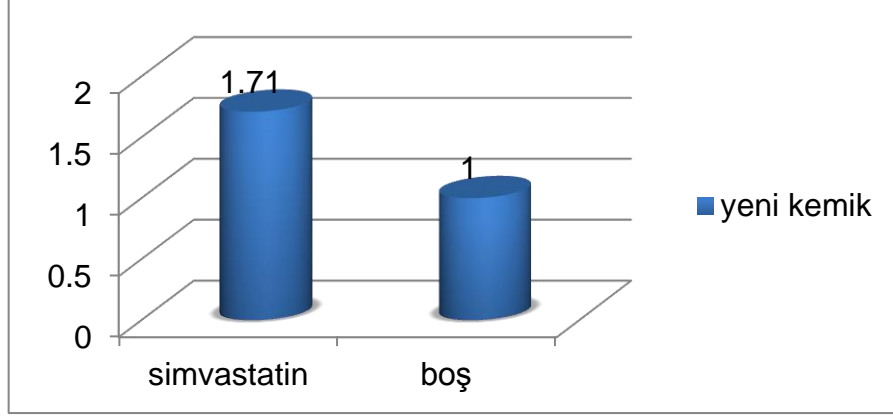
FBM grubunda simvastatin uygulanan kaviteelerle (ort=0) boş kaviteelerin (ort=0,43) nekroz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

FBM grubunda simvastatin uygulanan kaviteelerin yeni kemik değerleri (ort=2,86) boş kaviteelerin (ort=1,29) yeni kemik değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.8. FBM Uygulanmayan Gruba 14. Günün Etkisi

FBM Uygulanmayan Gruba 14. Günün Etkisi	SİMVASTATİN	BOŞ	p
	Ort±ss	Ort±ss	
<i>İnflamasyon</i>	1,00±0	2,14±0,37	0,011*
<i>Fibrozis</i>	1,57±0,53	2±0	0,083
<i>Nekroz</i>	0±0	1±0	0,008*
<i>Y. Kemik</i>	1,71±0,49	1±0	0,025*

* $p<0,05$



Şekil 4.8. FBM Uygulanmayan Gruba 14. Günün Etkisi (y.kemik)

FBM grubunda simvastatin uygulanan kavite­lerin inflamasyon değ­erleri (ort=1,00) boş kavite­lerin inflamasyon değ­erlerinden (ort=2,14) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

FBM uygulanmayan grupta simvastatin uygulanan kavite­lerle (ort=1,57) boş kavite­lerin (ort=2,00) fibrozis değ­erleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0,05$).

FBM grubunda simvastatin uygulanan kavite­lerin nekroz değ­erleri (ort=0) boş kavite­lerin nekroz değ­erlerinden (ort=1,00) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

FBM grubunda simvastatin uygulanan kavite­lerin yeni kemik değ­erleri (ort=1,71) boş kavite­lerin yeni kemik değ­erlerinden (ort=1,00) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Kemik hacminin yetersiz olduğu bölgelerde, allojen veya otojen materyaller kullanılarak yapılan ogmentasyonlar, sinüs lift operasyonları, split osteotomi, distraksiyon osteogenesizi, interpozisyonel greftleme gibi yöntemlerle yeterli kemik hacmini sağlamak mümkün olmaktadır (123).

Otojen kemik greftleri, kemik hacmi sağlamak amacıyla uzun süredir altın standart olarak kabul edilmektedir. Allogreft, ksenogreft ve alloplastik materyaller otojen greftlere alternatif olarak kullanılan diğer biyomateryallerdir (124).

Kemik matriksinde BMP olarak adlandırılan protein gruplarının bağımsız olarak osteokondüktif özellik taşıdıkları tespit edilmiştir. Yaklaşık 20 adet proteini içeren bu grup içerisinde özellikle BMP-2' nin kemik oluşturma kapasitesinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Kemik oluşumunu ve tamirini arttırmak amaçlı BMP-2 proteini kullanımının etkili bir yöntem olduğu düşünülmektedir. Rekombinant BMP-2' nin uygulama ve saklama güçlüklerinin yanında pahalı bir yöntem olması BMP-2 salınımı arttırabilecek yeni ajanların araştırılmasını gündeme getirmiştir (124)

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olarak bilinen statinler uzun yıllardır yüksek kan kolesterol seviyeli hastaların kolesterol seviyelerinin kontrolü amaçlı kullanılan ilaçlardır. Son yıllarda popülerlik kazanan güncel bir protokol ise sistemik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların pleiotropik etkileriyle kemik defektlerinde greft materyallerine alternatif olarak kullanılmasıdır (66-68). Literatürde statinlerin kolesterol düşürme özelliklerine ilave olarak özellikle antiinflamatuvar, kemik oluşumunu uyarma ve anjiogenezisi arttırma gibi pleiotropik etkileri olduğu bildirilmiştir. Ayrıca statinlerin kemik greft materyallerine göre maliyetinin düşük olması, yan etki ve komplikasyonlarının az olması ve kolay elde edilebilmesi sebebiyle oral ve maksillofasiyal cerrahi alanının dikkatini çekmiştir.

Literatür incelendiğinde uygulanacak statin çeşidi, veriliş yolu, uygulama şekli ve dozu, kullanılacak taşıyıcı gibi parametrelerde henüz bir fikir birliğine varılmadığı görülmüştür (5,43). Yine literatür bilgileri dahilinde simvastatin ve FBM' nin beraber kemik defektleri üzerindeki etkisini hücresele düzeyde inceleyen herhangi bir çalışmanın bulunmadığı görülmüştür. Tüm bu veriler ışığında çalışmamızda FBM ve kollajen taşıyıcı ile hazırlanan simvastatin çözeltisinin kemik defektleri üzerinde etkisini histopatolojik olarak 7 ve 14. günlerde araştırılması hedeflenmiştir. Statinlerin kemik metabolizması üzerine henüz klinik kullanımda olmaması ve lokal uygulamaları ile ilgili araştırmaların az sayıda olması çalışmamızı deneysel planlamaya uygun kılmıştır.

Hiperlipidemi tedavisi için statin kullanan hastalarda, statinlerin kemik dokusu üzerine olan etkilerinden dolayı osteoporoz ve kırık görülme riski açısından değerlendirilmesi fikri gündeme gelmiştir. Çalışmaların bir kısmında statinlerin kemik dokusu üzerine pozitif etkilerinin olduğu ve osteoporotik kırıkların profilaktik tedavisinde kullanılabilecek potansiyel ajanlar oldukları belirtilmiştir.

Edwards ve ark. (2000) statin tedavisi gören 41 bayan hastada, kontrol grubuna göre kemik yoğunluğunun yaklaşık % 10 yüksek olduğunu belirtmişlerdir (125).

Meier ve ark. (2000) 91611 hastayı kapsayan çalışmalarında statin kullanan hastalarda, kullanmayan hastalara oranla pelvis kırıklarının % 88 diğer kemikleri kapsayan kırıkların % 45 oranında azaldığını tespit etmişlerdir (126).

Montagnani ve ark. (2003) 1 yıl boyunca günlük 40 mg simvastatin tedavisi gören menapoz dönemindeki hastalarda, simvastatin kullanımının kemik yapımı ve kemik mineral yoğunluğu üzerine pozitif etkisi olduğunu belirtmişlerdir (127).

Lupattelli ve ark. (2004) hiperkolesterolemi bulunan 40 bayana 2 yıl boyunca günlük 40 mg simvastatin tedavisi uygulamışlar ve tedavinin pelviste kemik mineral yoğunluğunu artırdığını belirtmişlerdir (128).

Statinlerle ilgili yapılan bazı klinik çalışmalarda ise, statinlerin insan kemik dokusu üzerine herhangi bir etkisi olmadığı belirtilmiştir.

Rejnmark ve ark. (2002) 2 yıldan uzun süre statin kullanan, menapoz dönemindeki 140 bayan hastada kemik mineral yoğunluğunu incelemişler ve kontrol grubu ile statin grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (129).

Stein ve ark. (2001) 40 ve 80 mg simvastatin tedavisi uyguladıkları hiperkolesterolomi hastalarında yaptıkları çalışmada, simvastatinin kemik üzerine etkisini kemik spesifik alkalin fosfataz ölçümü ile yapmışlar ve istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı bir fark bulamamışlar ancak; simvastatinin bu marker üzerinde doza bağlı bir etkisinin olduğunu belirtmişlerdir (130).

Yaturu ve ark. (2001) en az 1 yıl boyunca statin kullanan hastalarda yaptıkları çalışmada, kemik mineral yoğunluğunu incelemişler ve statinlerin herhangi bir etkisini tespit edememişlerdir (131).

Yapılan insan çalışmalarının çoğunda kullanılan dozların kemik dokusuna yüksek oranda bağlanmadığından kemik mineral yoğunluğu üstüne etki göstermediği fikri kabul görmektedir (5). Ayrıca çalışmaların büyük bir kısmı retrospektif olduğu için ilaçların düzenli kullanımı da kesin olarak bilinmemektedir. Bu sebeple statinlerin kemik dokusu üzerine etkilerinin daha objektif değerlendirilebilmesi amacıyla hayvan çalışmaları yapılmıştır. Çalışmaların bir kısmında statinlerin kemik mineral yoğunluğu üzerinde pozitif yönde etkili olduğu belirtilirken diğer bir kısmında statinlerin herhangi bir etkisi belirlenememiştir (132-134).

Oxlund ve Andreassen (2004) 60 sıçana ovarektomi yaptıktan sonra bir grup sıçana 3 ay boyunca oral yoldan günlük 40 mg/kilogram (kg) simvastatin tedavisi uygulamışlardır. Simvastatin grubunda, plasebo grubuna göre kemik kaybının daha az olduğunu ve simvastatinin kemik yapımını stimüle ettiğini belirtmişlerdir (133).

Ayukawa ve ark. (2004) sıçanların tibialarına implant yerleştirmişler, 30 gün boyunca oral yoldan 10 mg/kg simvastatin tedavisi uyguladıktan sonra kemik ile implantın kontakt miktarını ve implantın etrafındaki kemik yoğunluğunu ölçmüşlerdir. Simvastatin grubunda ölçüm değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (132).

Banu ve Kalu' nun (2002) çalışmasında sıçanlara oral yoldan verilen statinin kemik dokusu üzerine herhangi bir etki göstermediği belirtilmiştir (135).

Stechow ve ark. (2003) ovariectomi yaptıkları farelere 8 hafta boyunca, oral yoldan günlük 10 mg/kg simvastatin tedavisi uygulamışlardır. Kortikal ve trabeküler femoral kemik dokusu üzerinde yaptıkları incelemede simvastatin grubu ile kontrol grubu arasında herhangi bir fark olmadığını, simvastatinin kemik yapımını stimüle etmediğini belirtmişlerdir (134).

Başarır ve ark. (2009) tarafından hazırlanan titanyum implantlar tavşanların tibialarına yerleştirilmiş ve 6 hafta boyunca 50 mg/kg/gün simvastatin uzun süre ve yüksek dozda subkutanoz olarak verilmiştir. Mekanik testler ve elektron mikroskopu taramaları titanyum implantlara kemik tutunma oranlarını simvastatin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (136).

Erdemli ve ark. (2002) sıçanların tibialarında kırık oluşturduktan sonra 5 gün boyunca kırık bölgesinde subkutan 5 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarda simvastatin enjeksiyonu yapmışlardır. Histolojik incelemeler sonucunda kırık iyileşmesinin simvastatin gruplarında daha hızlı seyrettiğini belirtmişlerdir (137).

Sugiyama ve ark. (2007) tarafından yapılan çalışmada 5 µgr rekombinant BMP-2 ve tip1 kollajen içeren diskler, erkek sıçanların kasları içine yerleştirilmiştir. Denekleri; simvastatin, aktif formda simvastatin, serivastatin ve kontrol grubu olarak 4 ana gruba; oral ve subkutan olarak da 2 alt gruba ayırmışlardır. Subkutan yoldan simvastatin verilen grupta anlamlı farklılık gözlenirken diğerlerinde gözlenmemiştir (138).

Kılıçoğlu ve ark. (2007) sıçanlarda oluşturdukları kapalı tibial kırıklara günlük 1 ve 2 mg'lık dozlarda simvastatin uygulamışlardır. Dozlar arasında herhangi bir farklılık bulunmasa da simvastatin gruplarındaki iyileşme istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (139).

Wang ve ark. (2007) ovarektomize sıçanlarda oluşturulan tibial kırıkların 1, 2 ve 4. haftada iyileşmelerini incelemişlerdir. Kırık bölgesine post operatif 5 gün boyunca enjekte edilen 10 mg/kg/gün doz simvastatinin kırık iyileşmesini hızlandırdığı sonucuna varmışlardır (140).

Statinler sistemik olarak uygulandığında karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayarak metabolize olur. Karaciğere spesifite göstermesi ve periferik dolaşıma çok düşük oranda dağılması nedeniyle kemik dokusuna çok az düzeyde ulaşır. Lokal uygulamada ilk geçiş etkisi gerçekleşmeyeceğinden, kemik gibi periferik dokularda daha düşük dozlarla daha yüksek seviyelere ulaşacağı ve sistemik uygulamaya göre kemik dokusunda daha kuvvetli etki göstereceği belirtilmiştir. Gutierrez ve ark. (2006) farelere transdermal yolla uyguladıkları statinin sistemik uygulamalardan daha etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Uyguladıkları yöntem ile sistemik uygulamaya göre daha yüksek orandan statinin kanda dolaştığını ve kemiklerde anabolik etkiyi oluşturmak için alınan statin miktarının daha düşük olduğunu böylece hepatoksisite veya miyotoksisite riskinin daha az olacağını bildirmişlerdir (141). Yapılan çalışmalarda lipofilik bir statin olan simvastatinin hidrofilik statinlere göre kemik dokusuna afinitesinin daha fazla olduğu, yağda znebildiğinden hücre penetrasyonunun kolay olduğu ve kemik üzerine anabolik etkilerinin diğer statin grubu ilaçlara göre daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir (7,53,67,68,142). Sistemik kullanıma göre daha düşük dozda defekt bölgesinde ideal etki gösterebilmesi için biz de çalışmamızda simvastatin çözeltisini lokal uygulamayı tercih ettik.

Ezirganlı ve ark. (2013) diabetik sıçanların kalvaryumunda oluşturdukları 8 mm çapındaki kritik boyutlu defektlerde simvastatinin kemik iyileşmesine olan etkinliğini araştırmışlardır. Denekleri aktif ve pasif kontrol, 0,5, 1 ve 1,5 mg simvastatin grubu olarak 5 gruba ayırmışlardır. Simvastatini jelatin içerikli

sünger ile lokal uygulamışlardır. Denekler 1 ay sonra sakrifiye edilerek radyolojik ve histomorfometrik olarak incelenmiştir. 0,5 mg simvastatin uygulanan grupta gözlenen inflamasyon oranı diğer simvastatin gruplarından anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Kemik iyileşmesinin simvastatin gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede hızlı olduğunu tespit etmişlerdir (2).

Özeç ve ark. (2007) sıçanların mandibulasına 2,5 mg/ml, 5 mg/ml ve 7,5 mg/ml şeklinde 3 farklı konsantrasyonda hazırlanan simvastatin solüsyonlarını lokal olarak uygulamışlardır. 14. günde denekleri sakrifiye etmişlerdir. Simvastatinin kemik defekti iyileşmesine pozitif etki ettiğini ancak dozun artmasıyla inflamasyonun da artış gösterdiğini tespit etmişlerdir (143).

Wu ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada 60 sıçanın mandibular santral dişlerini çekerek 2 gruba ayırmışlardır. Çekim soketlerine kontrol grubunda sadece taşıyıcı, deney grubunda ise 1 mg simvastatin içeren taşıyıcı yerleştirilmiştir. Deney grubunda kemik oluşumunun daha fazla olduğu ve simvastatinin çekim sonrası rezidüel kretin rezorbe olmasını önleyebileceğini bildirmişlerdir (51).

Tylin ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada 2,2 mg simvastatini metil selüloz taşıyıcılarla fare kalvaryumlarında oluşturdukları defektlere uygulamışlardır. Kullanılan dozun kemik oluşumunu stimüle edebilecek bir seviyede olduğunu ancak; yüksek oranda inflamasyona neden olduğunu tespit etmişlerdir. 2,2 mg dozun 0,5 mg seviyesine düşürmenin kemik oluşumunda farklı bir etki oluşturmadan inflamasyonu azaltarak optimum etkinlik göstereceğini bildirmişlerdir (67).

Stein ve ark. (2005) sıçanlarda oluşturdukları mandibular defeklerde 0,1, 0,5, 1, 1,5 ve 2,2 mg dozlarda simvastatinin kemik oluşumu ve inflamasyon bulgusunu değerlendirdikleri çalışmalarında denekleri 3, 7 ve 24. günlerde sakrifiye etmişlerdir. 0,1 mg'lık doz dışında tümünde inflamasyon görüldüğünü, 7. günde en yüksek seviyeye ulaşan inflamasyonun 2,2 mg'lık doz dışında belirgin bir şekilde azalmaya başladığını bildirmişlerdir. 2,2 mg'lık dozun 0,5 mg

seviyesine düşürmenin klinik inflamasyon bulgusunu azalttığını ancak; kemik oluşumu ile inflamasyon arasındaki bağlantının göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmişlerdir (144).

Nyan ve ark. (2007) 0,1 mg simvastatinin sıçan kalvaryumunda maksimum kemik rejenerasyonu oluşturabilecek optimum lokal doz olduğu sonucuna varmışlardır (3).

Calixto ve ark. (2011) sıçan kalvaryumlarında oluşturdukları defektlere 0,5 ve 2,2 mg simvastatin uygulamış, 30 ila 60. günlerde yaptığı histolojik ve radyolojik incelemelerde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (145).

Dindar (2012) lokal simvastatini otojen ve trikasyumfosfat greftler ile beraber kullandığı çalışmasında denekleri 14 ve 28. günlerde sakrifiye ederek defektleri histolojik olarak incelemiştir. 0,1 mg'lık dozun kemik oluşumuna katkı sağlayacak bir oran olmadığı sonucuna varmıştır (10).

Wong ve Rabie (2003) simvastatinin kemik iyileşmesi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada tavşanlarda parietal kemik defektlerine 0,5 mg simvastatin içeren, 0,2 ml simvastatin solüsyonu absorbe olabilen kollajen sünger içerikli bir taşıyıcı ile defekt bölgesine yerleştirmişlerdir. Yara iyileşmesinin ilk fazlarını takip ederek 1, 2, 3, 4, 5, 6. günler ve 14. gün olmak üzere toplam 7 adet sakrifikasyon zamanı belirlemişlerdir. Yeni kemik oluşumunun ilk belirtilerinin simvastatin grubunda 5. günde başlayarak kontrol grubuna göre yaklaşık 1 gün erken devam ettiğini tespit etmişlerdir. Kemik oluşumunun simvastatin grubunda kontrol grubuna göre % 308 daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Simvastatin içeren kollajen taşıyıcıların osteoindüktif olduklarını ve lokal uygulamalarda kemik greftlerine alternatif olarak kullanılabileceklerini belirtmişlerdir. 0,5 mg'lık simvastatinin kemik oluşumuna minimum inflamasyon ile etki edebilecek optimum doz olabileceğini bildirmişlerdir (146).

Oliveira ve ark. (2011) tavşanların mandibulasında oluşturdukları 0,8 mm çapındaki defektlere % 2,5 konsantrasyonda simvastatin jel yerleştirerek kemik

iyileşmesini değerlendirdikleri çalışmalarında simvastatin grubunda kemik kalitesinin kontrol grubuna göre daha yüksek, rezorbsiyonun daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (147).

Özeç ve ark. (2007) lokal simvastatinin etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında 23 farenin mandibulasında 3 mm çapında kemik defekti oluşturmuşlardır. Deney grubunda 10 mg simvastatin içeren tableti 2,5 mg/ml konsantrasyonda çözdükleri simvastatin solüsyonundan 0,2 ml alarak 0,02 mg jelatin süngere emdirmiş ve defekt alanına uygulamışlardır. Aktif kontrol grubunda 0,2 ml izotonik sodyum klorür çözeltisini jelatin süngere emdirerek defekte yerleştirmiş, pasif kontrol grubunda ise defekt alanını boş bırakmışlardır. Simvastatin grubunda yeni kemik miktarı daha fazla bulunmuştur. Statinlerin kemik oluşumu üzerine pozitif etkisinin olduğu ve kemik greft materyali olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (68).

Aykan (2007) çalışmasında kobayların maksilla ve mandibularında oluşturduğu defektlerde 0,5 ve 2,2 mg simvastatinin etkinliğini karşılaştırmıştır. Simvastatini polimer taşıyıcı ile beraber defekt bölgesine yerleştirmiştir. Denekleri 7, 14, 30 ve 45. günlerde sakrifiye etmiştir. 2,2 mg'lık dozun erken dönemde inflamasyon, ödem ve abseye neden olduğunu; 0,5 mg simvastatin uygulanan bölgede iyileşmenin sorunsuz gerçekleştiğini tespit etmiştir. Çalışma sonucunda 1 ve 2. haftalarda kemikleşmenin başladığı ve 6-8. haftalarda olgun kemik oluştuğunu belirtilmiştir (38).

Lee ve ark. (2008) lokal simvastatinin kemik oluşumu üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında sıçanların mandibulasında oluşturdukları bilateral defektlerin bir tarafı kontrol grubu olarak boş bırakırken diğer tarafa lokal simvastatin uygulamışlardır. Lokal simvastatin bir gruba metilselüloz taşıyıcı ile yerleştirilirken diğerine operasyon bölgesine enjekte edilmiştir. Simvastatin grubunda kontrol grubuna göre kemik oluşumu daha fazla gözlenmiştir. Simvastatinin taşıyıcı ile yerleştirildiği gruptaki yeni kemik yapımı enjekte edilen gruptan daha hızlı seyretmiştir (4).

Simvastatinin lokal uygulandığı hayvan çalışmalarında bir çok farklı dozun tercih edildiği ve bu konuda farklı sonuçlara varıldığı görülmüştür. Çalışmalarda tercih edilen dozun operasyon bölgesinde herhangi bir yan etki oluşturmadan optimum etki göstermesi hedeflenmiştir. İncelediğimiz literatürlerde optimum doz için çelişkili sonuçlar olsa da 0,5 mg' dan düşük dozların etkinlik göstermede yetersiz kaldığı; yüksek dozların ise yeni kemik yapımında ilave bir etkisinin olmayıp bölgede inflamasyonu artırdığını tespit ettik. Biz de alışmamızda; Ezirganlı ve ark. (2013), Aykan (2007), Stein ve ark. (2005), Wong ve Rabie (2003), Tylin ve ark. (2002)' nin çalışmalarıyla benzer şekilde optimum doz olabileceğini düşündüğümüz 0,5 mg simvastatin kullanmayı tercih ettik (2,38,144,67,146). Lokal simvastatin uyguladığımız kavitelerdeki yeni kemik yapımı 7. günde kontrol grubuyla herhangi bir fark göstermese de; 14. günde yeni kemik yapımını kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk ($p < 0,05$). Lokal simvastatinin antiinflamatuvar etkisini 7. ve 14. günlerde kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Kemik defektlerinin lokal tedavisinde kullanılan ilaçlar biyolojik olarak rezorbe olabilen ajanlar yardımıyla defekt bölgesine yerleştirilir (148). Lokal simvastatin uygulamaları da benzer prensiple uygulanan bölgede farmakolojik etkinliğini uzun süre devam ettirecek bir taşıyıcıya ihtiyaç duymaktadır. Taşıyıcılar, yerleştirilen ilaçların kontrollü salınım ile istenilen etkiyi sağlamak için düşük miktarda ilaca gerek duyulması avantajına sahiptir. Biyolojik olarak rezorbe olabilen materyaller içinde taşınan ilaçlar uzun zaman periyodunda uygulandıkları bölgede istenen konsantrasyonda bulunabilir ve farmakolojik etkilerini sürekli olarak gösterebilirler (61).

Lokal statin kullanımında uygun taşıyıcı seçimi için henüz bir fikir birliğine varılamamıştır. İsmail FA. (2006) simvastatin için farklı lokal salım sistemlerini değerlendirdiği çalışmasında, simvastatini taşımak amacıyla bir polimer olan hidroksipropilmetilselüloz, sodyum karboksimetil selüloz ve kitosanı, jel ve granül şeklinde kullanmıştır. Çalışmanın sonucunda simvastatinin taşınmasında hidroksipropilmetilselüloz granüllerinin uygun bir taşıyıcı olabileceği ileri

sürülmüştür (142). Araştırmacılar çoğunlukla metilselüloz jel, polilaktik asit/poliglikolik asit kopolimer, jelatin sünger, kalsiyum sülfat kombinasyonu içerikli taşıyıcıların üzerinde durmuşlardır (3,51). Biz de çalışmamızda taşıyıcı olarak düşük maliyeti, uygun saklama koşulları, kolay manüplasyonu gibi olumlu özellikleri ve yapılan literatür incelemeleri sonrası jelatin içerikli sünger kullanmayı tercih ettik. Çalışmamızın 14. sakrifikasyon gününde lokal simvastatin uygulanan kavitelelerin boş kavitelere göre anlamlı derecede düşük inflamasyon ve yüksek yeni kemik yapımı değerleri, kullanmış olduğumuz taşıyıcının bölgede kaldığı sürede etkinlik gösterdiğini desteklemektedir.

Kapsamlı bir literatür taraması yapıldığında diş hekimliğinde lazer kullanımı oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında başladığı ve son 20 yıl içerisinde gelişen lazer teknolojisi ile artış göstererek günlük hayatın bir parçası haline geldiği görülmektedir. Oral ve maksillofasiyal cerrahide en sık endikasyon bulan lazer türleri Nd: YAG, Er: YAG, CO₂ ve diyod lazerlerdir. 1970' lerden günümüze yapılan çok sayıda deneysel ve klinik çalışmalarda YESL cihazların yerine DESL cihazlarının kullanımı ağırlık kazanmıştır. DESL cihazları 1-400 mW arasında güce, 300-1064 nm dalga boyuna sahiptirler.

Biyostimülasyon, yara iyileşmesini hızlandırarak tedavi süresini kısaltan güncel bir uygulamadır. DESL ve LED cihazları ile uygulanan FBM, terapötik alternatiflerin başında gelir. Mitokondriyal aktiviteyi stimüle ederek ATP üretiminin hızlanmasıyla hücrelerin rejenerasyon kapasitesinin artması esasına dayanan FBM ile hasarlı dokular daha kısa sürede iyileşebilmektedir.

Uyguladığı güç ve dalga boyu parametreleri açısından incelendiğinde LED cihazları DESL sınıflamasına girse de ürettiği ışık odaklanmadığından dokular üzerindeki etkileri benzer olsa da (108) aynı değildir. Bazı araştırmacılar uygun penetrasyon derinliği ve derin doku stimülasyonu sağlamak için DESL cihazlarını tercih etseler de (149) çalışmamızda inkohorent ışık saçan LED cihazını tercih ettik. LED tercih etmemizdeki en önemli etken termal hasara yol açmaması ve DESL cihazlarına göre optik hasarın minimum olmasıdır. Sayılan avantajlarının yanında düşük maliyet, geniş uygulama alanı, biyolojik yönden DESL cihazlarıyla arasında fark bulunmaması, uygulama kolaylığı ve 23 cm' ye

varan penetrasyon derinliği diş hekimliği pratiğinde daha geniş kullanım alanı bulacağı fikri tercih sebebimizi kuvvetlendirmiştir.

Diş hekimliğinde FBM ile ilgili yapılan araştırmalarda DESL tedavisi ağırlık kazansa da LED ile yapılan çalışmalara da rastlanmaktadır.

Brawn ve ark. (2008) 35 hasta üzerine uyguladıkları 63 dental implant ile yaptıkları çalışmada hastalardan 23' üne cerrahi gününden itibaren post operatif 21 gün boyunca 618 nm dalga boyuna sahip LED ile FBM uygulamışlardır. İmplantların 14, 30, 60 ve 90. günlerde yapılan stabilizasyon ölçümlerinde FBM grubunda 14, 30 ve 60. günlerde primer stabiliteleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken 90. günde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışma sonucunda FBM uygulanan implantların protetik yüklemelerinin daha erken dönemde yapılabileceği görüşüne varmışlardır (150).

Uysal ve ark. (2012) tavşanlarda ortodontik mini vidaların stabilitesi üzerine yaptıkları çalışmada 618 nm dalga boyunda 20 mW/cm² güce sahip LED ile operasyon gününden itibaren 10 gün boyunca 20 dk FBM uygulamışlardır. FBM grubunda mini vidalarda yüksek stabilite değerleri görülürken; kontrol grubunda başlangıca göre daha düşük stabilite değerleri tespit edilmiştir (151).

Khadra ve ark. (2008) 660 nm dalga boyuna sahip LED ile yapılan FBM' nin titanyum implant diskleri üzerine insan osteoblast-benzeri hücrelerin ataşman ve proliferasyonlarını incelediği çalışmada titanyum implant yüzeyindeki hücrelerde proliferasyonun belirgin bir şekilde artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca LED' in implant çevresindeki hücrelerin ve dokuların aktivitesini düzenleyebileceğini bildirmişlerdir (152).

Gökmenoğlu (2011) LED ile yapılan FBM' nin implantın osseointegrasyon sürecine olan etkisini incelediği çalışmasında kontrol grubunda zaman içerisinde stabilite değerlerinde azalma gözlenirken FBM grubunda bu değerlerin korunduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçların implantların primer stabilitelerinin korunması ve protetik aşama öncesinde

bekleme süresinin kılmasını sağlamak için LED uygulamasının alternatif olabileceği görüşüne varılmıştır (104).

İmplant uygulandıktan sonra etrafındaki kemikte kan desteği bozulduğu için iskemik bir ortam oluşur. Kan desteği bozulan kemik dokuda osteoklastik aktivite artmakta ve implantlar 14. günde stabilite kaybı yaşamaktadır. Hawkins ve Abrahamse (2006) yaptıkları çalışmada DESL ile FBM uygulamasının yaralı ve iskemik ortamda hücre içinde ATP üretiminin yeniden başlamasını uyardığını göstermiştir (109). FBM ile bozulan kanlanma düzeltilerek stabilite değerlerinde görülen düşüş engellenebilmekte ve implantın yüklenmesi için gerekli olan stabilite değerlerine daha erken dönemde ulaşılması sağlanabilmektedir (150).

Pinheiro ve ark. (2009) 45 sıçanın femuru üzerinde oluşturdukları defektleri 4 grupta incelemiştir. 1. Grup: Kontrol Grubu, 2. Grup: FBM Grubu, 3. Grup: Hidroksiapatit Grubu, 4. Grup: Hidroksiapatit+ FBM Grubu olarak ayrılmıştır. FBM grubuna cerrahiden hemen sonra 14 gün boyunca DESL ile günlük ışına yapılmıştır. Denekler 15, 21 ve 30. günlerde sakrifiye edilmiştir. FBM grubundaki deneklerde iyileşme 15. günde daha hızlı iken 30. günde kontrol grubuyla benzer olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda FBM tedavisinin kemik defektlerinin erken iyileşme döneminde olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (120). Lazer ışığının kemik üzerine uyarıcı etkisi, fibroblast ve osteoblastların proliferasyon fazının başlangıcında olmaktadır. Hücresel komponent bu dönemde lazer ışığından etkilenmeye daha meyillidir. Bu durum 30. günde sakrifiye edilenlerde FBM' nin kemik iyileşmesi üzerine olan etkisinin belirgin olmamasını açıklayabilir.

Martinez ve ark. (2008) FBM' nin, sıçan femurlarında liyofilize sıgır greftiyle doldurulan defektlerdeki etkisini histolojik olarak inceledikleri çalışmalarında denekleri; kontrol, greft ve greft ile beraber FBM olarak 3 gruba ayırmışlardır. DESL ile FBM uygulanan gruba cerrahiden hemen sonra başlayarak post operatif 14 gün boyunca 48 saatte bir 16 J/cm^2 ışına yapılmıştır. Denekler 15, 21 ve 30. günlerde sakrifiye edilmiştir. İyileşmenin erken aşamalarında kontrol grubuna göre kollajen liflerin birikiminin daha fazla olduğu ve iyi organize olmuş kemik trabeküllerinin miktarının artış gösterdiği

tespit edilmiştir. FBM grubunda yüksek miktarda bulunan kollajen lifler geçmiş çalışmaları destekler nitelikte FBM' nin erken tamir dönemindeki etkisinin önemini vurgulamaktadır (153).

Brawn ve Kwong-Hing (2007) sundukları vaka raporunda hastanın bilateral alt I. molarlarını çekip her ikisine de HA greft koymuşlardır. Bir tarafa 21 gün boyunca günde 10 dk 20 mW/cm² total 12 J/cm² (yüzey alanı 3,6 cm²) 625 nm dalga boyuna sahip LED ile FBM uygulamışlardır. 35 gün sonra yapılan biyopsi örneklerinde FBM uygulanan tarafta kemik oluşumunun daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Kemik oluşumundaki artışın yeni vaskülarizasyonun meydana gelmesi, lokal kan akımının artması ve fibroblast metabolizmasının hızlanmasıyla olduğu görüşüne varılmıştır. Çekim soketinde vaskülarizasyonun artması O₂ ve besin konsantrasyonunu artırarak yeni kemik oluşumunu hızlandırmaktadır (154).

Kwong-Hing ve Brawn (2006) sundukları vaka raporunda bilateral sinüs lifting ile simultane implant yerleştirerek bir tarafa 21 gün boyunca LED ile FBM uygulamışlardır. FBM uygulanan tarafta başlangıç stabilite değeri 39 iken iki hafta içerisinde 70' e ulaşmıştır. Kontrol tarafında ölçülen başlangıç stabilite değeri ikinci aydan sonra 41' den 64' e ulaşabilmiştir. LED uygulaması stabilitenin daha hızlı artış göstermesini sağladığı görüşüne varılmıştır (155).

Çalışmamızda LED' in uygulama şekli yapılan çalışmalara benzer şekilde iyileşmenin erken döneminde operasyon günü başlamış ve denekler sakrifiye edilene kadar günlük periyodlarda devam etmiştir. Çalışmamız sonucunda bahsedilen çalışmalara benzer şekilde FBM' nin hücrel proliferasyonun yüksek olduğu erken dönemlerde uygulanmasının daha etkili olabileceğini düşüncesiyle denekleri 7 ve 14. günlerde sakrifiye ettik. 7 ve 14. günlerde FBM uygulanan kavitelere yeni kemik yapımı kontrol grubuna göre daha yüksek bulursa da istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir (p<0,05). FBM uygulanan kavitelere inflamasyon değerlerini 7 ve 14. günlerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit ettik (p<0,05).

Kemik ve kırık iyileşmesinin lazer ile tedavisi üzerine farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı yazarlar 1-5 J/cm² lik dozun kemik ve yumuşak dokuda stimülasyonu başlatacak etkiyi oluşturmada yeterli görürken (156), bazıları da seans başına 16 J/cm² lik dozun daha etkili olacağını savunmaktadır (157). Diğer bir grup ise 16 J/cm² den daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulduğunu savunmaktadır (158). Mevcut farklı görüşlerden dolayı ideal tedavi protokolü bilinmemektedir.

Conlan ve ark. (1996) HeNe lazer ile yaptıkları çalışmada daha olumlu sonuçların ortalama 633 nm dalga boyunda ve devam eden seanslar ile elde edildiğini belirtmişlerdir (95). Sun ve ark. (2004) ile Kreisler ve ark. (2002) yaptıkları çalışmalarda DESL ile yumuşak doku uygulama dozunun stimülatif etkisinin 4 J/cm² olduğu, doz yükseldikçe inhibisyon etkisinin başladığını belirtmişlerdir (157,118).

Pereira ve ark. (2002) yara iyileşmesinde kırmızı ışığın spektrumdaki en uygun dalga boyu aralığı olduğunu, düşük doz ile yüksek atım gücü ve optimum penetrasyon derinliğine ulaştığını belirtmişlerdir (159). Al-Watban ve Anders (2000) sağlıklı sıçanlar üzerindeki doz ve dalga boyunu araştırdıkları çalışmalarında dozun; 2-16 J/cm² aralığında stimülasyon, 20 J/cm² de etkisiz ve 24-28 J/cm² ve yukarısında inhibisyon etkisini tespit etmişlerdir (160).

Moore ve ark. (2005) çalışmalarında fibroblast ve endotel hücre kültürü üzerinde kırmızı ışık spektrumu aralığında bulunan 625, 635, 645, 655, 665, 675 ve 810 nm dalga boylarında 10 J/cm² lik tek bir doz uygulamış ve 72 saat sonra hücrelerin proliferasyonunu incelemişlerdir. Fibroblast hücreleri 665 ve 675 nm dalga boyunda maksimum proliferasyon gösterirken diğer düşük dalga boylarında da proliferasyon artışı izlenmiştir. Endotel hücrelerinin proliferasyonu 655, 665 ve 675 nm dalga boylarında en yüksek seviyelere ulaşırken, düşük dalga boylarında da proliferasyon izlenmiştir. 810 nm dalga boyu fibroblastlara inhibitör etki yaparken endotel hücrelerinde istatistiksel olarak bir anlam ifade etmeyen proliferasyon artışına yol açmıştır. Çalışma sonucunda her hücrenin farklı dalga boyuna hassas olduğu ve dalga boyuna özel etki beklemek gerektiği görüşüne varmışlardır (161).

Moore ve ark. (2005) insan endotel hücresi kültür çalışmalarında Schindl ve ark. (2003)' nın yaptıkları çalışmaya paralel bir sonuçla, 670 nm diyod lazerle 2, 4, 8 J/cm² dozların tümünde anlamlı proliferasyon oranları bulmuşlardır (161,162).

Düşük dalga boyu sonuçları olumsuz etkileyeceği gibi yüksek dalga boyu da derin bölgelere penetre olacağından optimum dozda çalışmak önemlidir. Çalışmamızda kullandığımız ışık kaynağı 625 nm dalga boyu ile görünür kırmızı ışık spektrumundadır ve literatürlere uyum göstermektedir. 632,8 nm dalga boyuna sahip bir lazer kaynağı 0,5-1 mm penetrasyonda yoğunluğunun %37' sini kaybederken NIR kaynaklar 2 mm penetrasyondan sonra enerjilerini kaybetmeye başlar. Bu da NIR kaynaklarının sıçan kalvaryumlarında daha kesin sonuçlar elde edilmesini sağlar (153). Enerji yoğunluğunun eşik değeri de önemli bir parametredir. FBM' nin etkisiz olması uygulanan dozun eşik değerinin altında olmasıyla da ilişkili olabilir (150). Çalışmamızda kullandığımız 625 nm dalga boyu ve 6,7 J/cm² doz değeri yapılan çalışmalarla uyum gösteren sınırlar içerisinde dir.

FBM tedavisini cerrahi sonrası uzun süreli tek bir doz uygulamayı tercih edenler olduğu gibi (163), birden fazla seans şeklinde ardışık uygulamalara daha sık rastlanmaktadır (89,94,95,118,164).

Pereira ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada FBM seanslarını tek veya ardışık uygulama konusunda çelişkide kalmışlar, konservatif bir yaklaşımla en azından 6 saatlik bir ara vererek 3 J/cm² lik dozu 1 ve 2 J/cm² şeklinde bölerek uygulamışlardır (159).

Gabriel ve ark. (2004) 2 adet tek seans yüksek doz lazer uygulamalı çalışmalarından sonra uyguladıkları dozun ancak inflamatuvar safhada etkili olacağını düşünmüşler ve aktif proliferasyon fazının 2. gün başlayacağından ardışık uygulamayı doğru bulmuşlardır. Sıçan kollateral ligament tamiri üzerine yaptıkları tek doz ve ardışık 9 günlük FBM uygulamasını karşılaştırmışlar ve ardışık uygulamayı daha etkili bulmuşlardır (164).

Reddy ve ark. (1998) diyabetik tavşanların sırtlarında oluşturdukları panç yaralarına 632,8 nm dalga boyunda 1 J/cm² dozda 5 gün ardışık şekilde FBM uygulamış ve yara iyileşmesinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tespit etmişlerdir (165).

FBM' nin etkisi total ışımaya dozuyla beraber ışımaya devamlılığı ve biçimi ile de ilişkilidir (150). Yara iyileşmesinin devam eden bir süreçtir. FBM uygulamasının proliferasyon fazında etkinliğinin daha fazla olduğu ve proliferasyon fazının yaralanmadan itibaren 10 gün devam ettiği için ardışık uygulamaları tercih ettik. İlk gruba 7, ikinci gruba 14 gün boyunca üretici firmanın da öngördüğü şekilde FBM uyguladık.

FBM' nin kemik yapım mekanizması ve antiinflamatuvar etkisi henüz netlik kazanmamıştır. FBM osteogenezisi stimüle eden, kemik iyileşmesini hızlandıran etkili ve non-invaziv bir yöntemdir. Mezenşimal hücreleri etkileyerek veya direk osteoblast stimülasyonu ile kemik yapımına katkı sağladığı düşünülmektedir. Biyomodülasyon yapılan dokularda fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri salınımı artmakta ve hücre proliferasyonu ile matriks sekresyonunda bulunan başkalaşmış hücreler çoğalmaktadır (166).

Favaro ve ark. (2011) DESL tedavisinin kemik oluşumuna etkisini araştırdıkları çalışmalarında deney grubunun kontrol grubuna göre daha hızlı iyileşme gösterdiğini tespit etmişlerdir (167).

Lim ve ark. (2007) LED ile uygulanan FBM' nin PGE₂ ve siklooksijenaz inhibisyonu gerçekleştirerek antiinflamatuvar etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. 635 nm dalga boyunda kullandıkları LED ile siklooksijenaz inhibitörü olan ibuprofen ve indometazin gibi NSAİ ilaçlarla benzer antiinflamatuvar etki göstermiştir (119).

Choi ve ark. (2012) 635 nm dalga boyundaki LED' in IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiğini tespit etmişlerdir (168).

Desmet ve ark. (2006) ve Xavier ve ark. (2010) yaptıkları çalışmalarda LED uygulamasının antiinflamatuvar hücre akışını yavaşlatarak inflamasyonu azalttığını tespit etmişlerdir (169,170).

Çalışmamızda FBM ve lokal simvastatinin ayrı ayrı uygulandığı kaviterlerdeki inflamasyon değerleri boş kaviterlerin 14. gün inflamasyon değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). FBM ve lokal simvastatinin kombine kullanıldığı kaviterlerdeki inflamasyon değerleri, gerek ayrı ayrı uygulandıkları kaviterlerin gerekse boş kaviterlerin inflamasyon değerlerinden 14. günde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Uygulamış olduğumuz FBM ve lokal simvastatinin ayrı veya kombine kullanımlarının kemik defektleri üzerinde antiinflamatuvar etkilerinin olabileceğini düşünmekteyiz.

FBM ve statin ile yapılan hayvan çalışmaları incelendiğinde kemirgen hayvanların en çok tercih edilen denekler olduğu tespit edilmiştir (8,81,95,159,161). Düşük maliyet, kolay ulaşılabilirlik ve çalışma kolaylığı ile kemirgenler sınıfından en çok sıçanlar tercih edilmektedir. Biz de çalışmamızda Spraque Dawley cinsi erkek sıçan tercih ettik. Erkek cinsiyet tercih etmemizin nedeni dişilerde menstural siklusun yara iyileşmesini olumsuz etkileyerek verilerin standardizasyonunu negatif etkileyecek olmasıdır. Bununla beraber cinsiyet farkı gözetmeksizin yapılan çalışmalar da mevcuttur. Literatür incelemesinde, osteojenik potansiyelin yaşa göre değişiklik gösterdiğinin bildirilmesi sebebiyle çalışmamızda tüm deneklerin erişkin olmasına dikkat ederek yaş farklılığının kemik oluşumu üzerine göstereceği değişikliklerin elimine edilmesi hedeflenmiştir (163,171).

Deney hayvanlarında, kraniyal defektlerin rejeneratif kapasitelerinin insanlardan daha iyi olduğu bilinmektedir. Kalvaryaya, morfolojik ve embriyolojik açıdan bir membran prosesünden gelişim göstererek yüz bölgesinde yer alan, membranöz yolla gelişen diğer kemiklerle benzerlik taşır. Anatomik olarak iki kortikal tabakaya sahip olan kalvaryaya mandibula ile; fizyolojik olarak da atrofik mandibulayla benzerlik gösterir. Kalvaryaya bölgesi sayılan sebeplerle en çok tercih edilen deney bölgelerinin başında gelir. Parietal bölgeye açılan defektlerin

tabanında dura mater üzerinde ise periost bulunmaktadır. Her iki doku da, kemik oluşumuna öncülük edecek osteoprogenitör hücreleri içermektedir (22,26).

Denek farklılıklardan kaynaklanabilecek ve çalışma sonuçlarını etkileyebilecek faktörlerin gruplar üzerine olan etkilerinin eşitlenebilmesi amacıyla çalışmamızda deney ve kontrol grubunu oluşturan defektleri aynı sıçanda oluşturduk. Kemik defektlerinin benzer bölgelerde yer alması, dura mater ve periostun osteojenik potansiyeli, cerrahi girişim kolaylığı ve post operatif dönemde hayvanın kendine zarar verme olasılığının eliminasyonu amacıyla çalışmamızda parietal kemiklerde çalışmayı tercih ettik. Sayılan avantajlarıyla beraber kalvaryumun parietal bölgede yaklaşık 2 mm kalınlıkta olması, operasyon sırasında dura materin perforasyonu labeyin hasarı ve hemoraji meydana gelebilmesi çalışmada hassasiyet gerektiren risk faktörlerini oluşturmaktadır.

Kritik boyutlu defekt, bir hayvanda herhangi bir osteopromotif materyal kullanılmadan yaşam boyu spontan olarak kemik yapımı ile iyileşme gösteremeyen en küçük boyutlu kemik yarası olarak tanımlanmaktadır. Bu tip defektler kemik iyileşmesinden çok, fibröz bağ dokusu ile iyileşme eğilimi göstermektedir (22,24,25). Bir kemik defektindeki iyileşmenin miktarı geniş ölçüde yara büyüklüğü ile ilişkili olduğundan iyileşmenin gözlenmek istendiği defekt tipi spontan olarak iyileşebileceği boyuttan fazla olmalıdır (21). Bununla beraber çalışmalarda sürenin kısıtlı olmasından dolayı kritik boyuttaki defektler çalışma süresince iyileşme göstermeyecek boyuttaki defektler olarak kabul edilmektedir (172). Literatüde sıçan kalvaryumunda kritik defekt boyutu için fikir birliğine varılmamış olsa da genel olarak kabul gören boyut 4-5 mm olarak bildirilmiştir. Nyan ve ark. (2007), Calixto ve ark. (2011) ve Lima ve ark. (2011) lokal simvastatin ile yaptıkları çalışmalarında sıçan parietal kemiğinde kritik defekt boyutunun çapını 5 mm olarak tercih etmişlerdir (3,75,145). Biz de çalışmamızda deneğin yaşı ve cinsiyeti, periost ve dura materin osteojenik potansiyeli, defektin lokalizasyonunu göz önünde bulundurarak 5 mm çapında kritik defekt oluşturduk.

Kemik iyileşmesinin histolojik olarak incelendiği çalışmalarda farklı sakrifikasyon zamanları tercih edilmiştir. Zaman aralıkları ilk 14 günlük süreyi kapsayan iyileşmenin erken dönemi veya 30-60 günlük süreyi kapsayan geç dönemi tercih edilmiştir.

Anbinder ve ark. (2006) simvastatinin sıçan tibialarında iyileşmeye ve kan kolesterol seviyesine olan etkisini incelemek için yaptıkları çalışmalarında sakrifikasyon zamanları 15 ve 30. günler olarak belirlenmiştir (172).

Wong ve Rabie (2005) tavşan kalvaryumunda lokal simvastatin ile yaptıkları çalışmada denekleri 14 günlük bekleme periyodundan sonra sakrifiye etmişlerdir (173).

Rosa ve ark. (2012) 42 sıçanın parietal kemiklerinde oluşturdukları defektlerde DESL tedavisinin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında denekleri histomorfometrik analiz için 15. günde sakrifiye etmişler ve DESL grubundaki kemik oluşumu diğerlerinden belirgin biçimde yüksek bulunmuştur (174).

Uzun (2011) DESL tedavisinin sıçanlarda yara iyileşmesindeki etkinliğini araştırdığı çalışmasında denekleri 7 ve 14. günlerde sakrifiye etmiş, 1. haftada DESL' nin daha etkili sonuçlar verdiğini tespit etmiştir (83).

Yapılan çalışmalar incelendiğinde FBM ve statinin kemik iyileşmesine olan etkinliğinin erken dönemde daha fazla olduğu, geç dönemi kapsayan çalışmalarda deney ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmadığını tespit ettik. Biz de çalışmamızda sağlıklı kemik dokusunun proliferasyon fazında FBM ve lokal simvastatinin yüksek etkinlik göstereceğini düşündüğümüz için sakrifikasyon zamanlarımızı 8 ve 15. günler olarak belirledik. 7 ve 14. günlerde uyguladığımız son FBM seanslarının da etkinlik gösterebilmesi için sakrifikasyon öncesi 24 saat daha beklemeyi uygun gördük.

6. SONUÇLAR

FBM ve lokal simvastatinin kemik yapımına olan etkilerini birlikte ve ayrı ayrı histopatolojik olarak değerlendirdiğimiz tez çalışmamızda;

7. günde yeni kemik yapımı FBM grubunda simvastatin ve kontrol gruplarından yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir. FBM ile simvastatinin beraber uygulandığı grupta ise diğer 3 gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

14. günde yeni kemik yapımı simvastatin grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ancak; FBM grubundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir. FBM grubundaki yeni kemik yapımı kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir. FBM ile simvastatinin beraber uygulandığı grupta ise diğer 3 gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Tüm gruplarda 14. günde yeni kemik yapımı 7. güne göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

7. günde simvastatin grubunun değeri; FBM ile simvastatinin beraber uygulandığı grup ve FBM grubundaki değerlerden yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir. Kontrol grubundaki değerler ise diğer 3 gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0,05$).

14. günde simvastatin grubunun değeri FBM grubundan düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir. FBM ile simvastatinin beraber uygulandığı grubun değeri, diğer 3 gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p<0,05$).

- 0,5 mg simvastatin çözeltisinin yeni kemik oluşumunda etkili bir materyal olabileceğini,
- LED ile uygulanan FBM' nin uygun dalga boyu ve doz aralıklarında kemik yapımına katkı sağlayabileceğini,
- Simvastatinin yeni kemik yapımındaki etkinliğini ve antiinflamatuvar etkisini arttırmak için LED ile FBM uygulamasının katkı sağlayacak bir tedavi protokolü olabileceğini,
- Kontrol grubu olarak boş bırakılan kavitelere, simvastatin çözeltisi emdirilmeyen taşıyıcı sünger yerleştirerek aktif ve pasif kontrol grupları oluşturarak yeni çalışmalar yapılabileceğini,
- LED ile uygulanan FBM ve lokal simvastatinin, kemik defektlerinin iyileşmesi üzerine etkilerinin farklı doz ve uygulama sürelerini kapsayan daha fazla araştırmalar ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Young S, Patel ZS, Kretlow JD, Murphy MB, Mountziaris PM, Baggett LS, Ueda H, Tabata Y, Jansen JA, Wong M, Mikos AG. Dose effect of dual delivery of vascular endothelial growth factor and bone morphogenetic protein-2 on bone regeneration in a rat critical-size defect model. *Tissue Eng Part A*, 15(9): 2347-62, 2009.
2. Ezirganlı Ş, Polat S, Barış E, Tatar İ, Çelik HH. Comparative investigation of the effects of different materials used with a titanium barrier on new bone formation. *Clin Oral Implants Res*, 24(3): 312-9, 2013.
3. Nyan M, Sato D, Oda M, Machida T, Kobayashi H, Nakamura T, Kasugai S. Bone formation with the combination of simvastatin and calcium sulfate in critical-sized rat calvarial defect. *J Pharmacol Sci*, 104(4): 384-6, 2007.
4. Lee Y, Schmid MJ, Marx DB, Beatty MW, Cullen DM, Collins ME, Reinhardt RA. The effect of local simvastatin delivery strategies on mandibular bone formation in vivo. *Biomaterials*, 29(12): 1940-9, 2008.
5. Horiuchi N, Maeda T. Statins and Bone Metabolism. *Oral diseases*, 2: 85-101, 2006.
6. Cruz AC, Gruber BL. Statins and osteoporosis: Can these lipid-lowering drugs also bolster bones. *Cleve Clin J of Med*, 69(4): 277- 88, 2002.
7. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, Boyce B, Zhao M, Gutierrez G. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*, 3;286(5446): 1946-9, 1999.
8. Schindl A, Schindl M, Pernerstorfer-Schön H, Schindl L. Low-intensity laser therapy: a review. *J Investig Med*, 48: 312-326, 2000.
9. Gartner LP, Hiatt JL. *Color textbook of Histology*. Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2001.
10. Dindar B. Deneysel Kemik Defektlerinde Lokal Olarak Uygulanan Simvastatinin İyileşme Üzerine Etkilerinin Histopatolojik Yöntemler İle İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi, Doktora Tezi, İstanbul, 2012.
11. Fonseca Rj, Walker R.V, Betts N.J, Barber H.D, Powers M.P. *Oral and Maxillofacial Trauma*, 3rd. Edition Vol. 1, 2005.
12. Caplan AI, Pechak DG. The cellular and molecular embryology of bone formation, in *Bone and Mineral Research*. Vol. 5. New York: W.A. (Ed.), Elsevier, 117-184, 1987.
13. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology Text & Atlas*. New York: The Mc Graw-Hill Co. Chap. 8, 2007.

14. Marks, S.C.Jr. The origin of osteoclasts: Evidence, Clinical Implications and Investigate Chalanges of an Extraskelatal Source. *J Oral Pathol*, 12: 226-256, 1983.
15. Borovecki F, Pecina-Slaus N, Vukicevic S. Biological mechanisms of bone and cartilage remodelling genomic perspective. *Int Orthop*, 31(6): 799-805, 2007.
16. Karl-Erik Kahnberg. *Bone Grafting Techniques for Maxillary Implants*, Gothenburg, 2006.
17. Çankaya AB. Deneysel Olarak Oluşturulan Kemik Defektlerinde Sıvı Nitrojen Ve Karbondioksit Gazı Uygulamasının Kemik İyileşmesi Üzerine Olan Etkilerinin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi. İstanbul Üniveristesesi, Doktora Tezi, İstanbul, 2006.
18. Deng HW, Liu YZ. *Current Topics in Bone Biology*. Singapur: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.; 2005.
19. Lindhe J, Karring T, Lang N.P. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Blackwell Pub, 4th edition, USA, 867-877, 2003.
20. Aaboe M, Pinholt EM, Hjorting-Hansen E. Healing of experimentally created defects: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 33(5): 312-8, 1995.
21. Develioğlu H. Kritik Boyutlu Ve Kritik Boyutlu Olmayan Defektler. *Cumhuriyet Üniv Diş Hekim Fak Der. Sayı:1, Cilt:6*, 2003.
22. Frame JW. A convenient animal model for testing bone substitute materials. *J.Oral Surg*, 38: 176, 1980.
23. Rowe NL. Nonunion of the mandible and maxilla. *J.Oral Surg*, 27: 520, 1969.
24. Takagi K, Urist MR. The reaction of the dura the bonemorphogenetic protein (BMP) in repair of skull defects. *Ann. Surg*, 196: 100,1982.
25. Freeman E, Turnbull R.S. The role of osseous coagulum as a graft material. *J.Periodont Res*, 8: 229,1973.
26. Prolo DJ, Gutierrez RV, DeVine JS, Oklund SA. Clinical utility of allogenal skull discs in human craniotomy. *Neurosurgery*, 14: 183, 1984.
27. Turnbull RS, Freeman E. Use of wounds in the parietal bone of the rat for evaluating bone marrow for grafting into periodontal defects. *J.Peridontal Res*, 9: 39, 1974.
28. Schmitz JP, Schwartz Z, Hollinger JO, Boyan BD. Characterization of rat calvarial nonunion defects. *Acta Anat (Basel)*, 138(3): 185-92,1990.

29. Giannoudis P, Psarakis S, Kontakis G. Can we accelerate fracture healing? A critical analysis of the literature. *Injury*, 38 (Suppl) 1:81-9, 2007.
30. Geiger M, Li RH, Friess W. Collagen sponges for bone regeneration with rhBMP-2. *Adv Drug Deliv Rev*, 28;55(12): 1613-29, 2003.
31. Lynch S.E, Genco R.J, Marx R.E. *Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics*. Quintessence Pub, USA, 1999.
32. Arpak B. Farklı Porözitelerdeki Ni-Ti Greft Materyallerinin Kemik İyileşmesine Etkilerinin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi. Başkent Üniversitesi, Doktora Tezi, Ankara, 2009.
33. Dalkız M, Özcan A, Yapar M, Gökay N, Yüncü M. Evaluation of the effects of different biomaterials on bone defects. *Implant Dent*, 9(3): 226-35, 2000.
34. Yazawa M, Kishi K, Nakajima H, Nakajima T: Expression of bone morphogenetic proteins during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg*, 61: 587-92, 2003.
35. Hernández JL, Olmos JM, Romaña G, Martínez J, Castillo J, Yezerka I, Ramos C, González-Macías J. Bone turnover markers in statin users: a population-based analysis from the Camargo Cohort Study. *Maturitas*, 75(1): 67-73, 2013.
36. Alegret M, Silvestre JS. Pleiotropic effects of statins and related pharmacological experimental approaches. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 28(9): 627- 56, 2006.
37. Garrett IR, Gutierrez G, Mundy GR. Statins and bone formation. *Current Pharmaceutical Design*, 7: 715 -36, 2001.
38. Aykan T. Simvastatinin Deneysel Alveol Defektlerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi, Doktora Tezi, Ankara, 2007.
39. Aktürk O. Hiperkolesterolemi Oluşturulan Ratlarda, HMGCoA Redüktaz İnhibitörü İlaçlarla (Statinler) Tedavinin Hipokampal NMDA Reseptörü Subunitlerine Etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, Isparta, 2006.
40. Staal A, Frith JC, French MH, Swartz J, Güngör T, Harrity. The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity. *J Bone Miner Res*, 18(1): 88-96, 2003.
41. Van Staa TP, Wegman S, De Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *J Am Med Assoc*, 285: 1850-5, 2000.
42. Ruan F, Zheng Q, Wang J. Mechanisms of bone anabolism regulated by statins. *Biosci Rep*, 32(6): 511-9, 2012.

43. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med*, 5(4): 378-87, 2001.
44. Davidson MH. Controversy surrounding the safety of cerivastatin. *Expert Opin Drug Saf*, 1(3): 207-12, 2002.
45. Blumenthal RS. Statins: Effective antiatherosclerotic therapy. *Am Heart J*, 139(4): 577-83, 2000.
46. Chan MH, Mak TW, Chiu RW, Chow CC, Chan IH, Lam CW. Simvastatin increases serum osteocalcin concentration in patient treated for hypercholesterolaemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(9): 4556-9, 2001.
47. Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins), including rosuvastatin and pitavastatin. *J Clin Pharmacol*, 42(8): 835-45, 2002 Aug. Review. Erratum in: *J Clin Pharmacol*, 43(9): 1015, 2003.
48. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med*, 14;346(7): 539-40, 2002.
49. Cejka J, Kratochvil B, Cisarova I, Jegorov A: Simvastatin. *Acta Cryst*, C59: 428-30, 2003.
50. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı, Ankara, ss: 553-82, 2002.
51. Wu Z, Liu C, Zang G, Sun H. The effect of simvastatin on remodelling of the alveolar bone following tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 37(2): 170-6, 2008.
52. Atagündüz P. Farmakoloji. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, ss 207-15, 1998.
53. Havsa T. Ooferektomili sıçanlarda simvastatinin, kemik, karaciger ve böbrek fonksiyonlarına etkisinin incelenmesi. Marmara Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2002.
54. Searls DB. Pharmacophylogenomics: genes, evolution and drug targets. *Nat Rev Drug Discov*, 2(8): 613-23, 2003.
55. Sarıdoğan ME, Özkul İ. Statinlerin kemik üzerine etkileri. *Ost Düny*, 9(3): 114-9, 2003.
56. Oxlund H, Dalstra M, Andreassen TT. Statin given perorally to adult rats increases cancellous bone mass and compressive strength. *Calcif Tissue Int*, 69(5): 299-304, 2001.
57. Tikiz C, Unlu Z, Tikiz H, Ay K, Angin A, Onur E. The effect of simvastatin on serum cytokine levels and bone metabolism in postmenopausal subjects:

- Negative correlation between TNF-alpha and anabolic bone parameters. *J Bone Miner Metab*, 22(4): 365-71, 2004.
58. Kılıç E. Lokal ve Sistemik Simvastatin Uygulamalarının Distraksiyon Osteogenezisi Üzerine Etkilerinin Deneysel Olarak İncelenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi, Doktora Tezi, Sivas, 2005.
59. Sugiyama M, Kodama T, Konishi K, Abe K, Asami S, Oikawa S. Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 271(3): 688-92, 2000.
60. Hess DC, Demchuk AM, Brass LM, Yatsu FM. HMG-CoA reductase inhibitors (statins): a promising approach to stroke prevention. *Neurology*, 22;54(4): 790-6, 2000.
61. Jadhav SB, Jain GK. Statins and osteoporosis: New role for old drugs. *J Pharm Pharmacol*, 58(1): 3-18, 2006.
62. Pytlík M, Janiec W, Misiarz-Myrta M, Gubala I. Effects of simvastatin on the development of osteopenia caused by ovariectomy in rats. *Pol J Pharmacol*, 55(1): 63-71, 2003.
63. Coons JC. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in osteoporosis management. *Ann Pharmacother*, 36 (2): 326-30, 2002.
64. Blake GJ, Ridker PM. Are statins anti-inflammatory? *Curr Control Trials Cardiovasc Med*, 1(3): 161-165, 2000.
65. Buhaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutic implications. *Clin Biochem*, 40(9-10): 575-84, 2007.
66. Wong RW, Rabie AB. Early Healing Pattern of Statin-induced Osteogenesis. *BrJ Oral Maxillofac Surg*, 43(1): 46- 50, 2005.
67. Thylin MR, McConnell JC, Schmid MJ, Reckling RR, Ojha J, Bhattacharyya I, et al. Effects of simvastatin gels on murine calvarial bone. *J Periodontol*, 73(10): 1141-8, 2002.
68. Özec I, Kilic E, Gumus C, Goze F. Effect of local simvastatin application on mandibular defects. *J Craniofac Surg*, 18(3): 546-50, 2007.
69. Higuchi T, Kinoshita A, Takahashi K, Oda S, Ishikawa I. Bone regeneration by recombinant human bone morphogenetic protein-2 in rat mandibular defects. An experimental model of defect filling. *J Periodontol*, 70(9): 1026-31, 1999.
70. Morris MS, Lee Y, Lavin MT, Giannini PJ, Schmid MJ, Marx DB, Reinhardt RA. Injectable simvastatin in periodontal defects and alveolar ridges: pilot studies. *J Periodontol*, 79(8): 1465-73, 2008.

71. Du Z, Chen J, Yan F, Xiao Y. Effects of Simvastatin on bone healing around titanium implants in osteoporotic rats. *Clin Oral Implants Res*, 20(2): 145-50, 2009.
72. Saraf SK, Singh A, Garbyal RS, Singh V. Effect of simvastatin on fracture healing--an experimental study. *Indian J Exp Biol*, 45(5): 444-9, 2007.
73. Moriyama Y, Ayukawa Y, Ogino Y, Atsuta I, Koyano K. Topical application of statin affects bone healing around implants. *Clin Oral Implants Res*, 19(6): 600-5, 2008.
74. Ayukawa Y, Yasukawa E, Moriyama Y, Ogino Y, Wada H, Atsuta I, Koyano K. Local application of statin promotes bone repair through the suppression of osteoclasts and the enhancement of osteoblasts at bone-healing sites in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 107(3): 336-42, 2009.
75. Lima CE, Calixto JC, Anbinder AL. Influence of the association between simvastatin and demineralized bovine bone matrix on bone repair in rats. *Braz Oral Res*, 25(1): 42-8, 2011.
76. Maiman TH. Stimulated optical radiation in ruby. *Nature*, 187: 493-494, 1960.
77. Goldman L, Gray JA, Goldman J, Goldman B, Meyer R. Effects of laser impacts on teeth. *J Am Dent Assoc*, 70: 601-6, 1965.
78. Keleş M. Düşük Enerji Seviyeli Lazerin Ratlarda Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histolojik Ve Deneysel İncelenmesi. GATA, Doktora Tezi, Ankara, 2006.
79. Strauss RA, Fallon SD. Lasers in contemporary oral and maxillofacial surgery. *Dent Clin North Am*, 48: 861-888, 2004.
80. Karu TI, Tiphlova OA, Fedoseyeva GE. Biostimulating action of low intensity monochromatic visible light: is it possible. *Laser Chemistry*, (5):19-25, 1984.
81. Khadra M, Renold HJ, Lyngstadaas SP. Low level laser therapy stimulates bone implant interaction: an experimental study in rabbits. *Clinical Oral Implants Research*, 15(3): 325-332, 2004.
82. Ponts T.P, Compana B.A, Weber J.E. Soft-Tissue Trauma. In Rosen P, Barkin R. *Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice*. Fourth edition. St. Louis, Mosby, 49-51, 1997.
83. Uzun O. Düşük Enerji Seviyeli Lazerlerin Sıçanlarda Üç Farklı Dikiş Materyali İle Primer Olarak Kapatılan Cerrahi Yaraların İyileşmesindeki Biyostimülatif Etkisinin İncelenmesi. Marmara Üniversitesi, Doktora Tezi, İstanbul, 2011.

84. Piccione PJ. Dental laser safety. *Dent Clin North Am*, 48: 795-807, 2004.
85. Aras MH. Gömük Mandibular 3. Molar Diş Operasyonlarını Takiben Farklı Enerji Dozlarında Tatbik Edilen Düşük Seviyeli Diode Lazerin Postoperatif Ağrı, Trismus Ve Ödem Üzerine Olan Etkilerinin Klinik Olarak İncelenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi, Doktora Tezi, Sivas, 2008.
86. Noble PB, Shields ED, Blecher PD, Bentley KC. Locomotory characteristics of fibroblasts within a three-dimensional collagen lattice: modulation by a helium/neon soft laser. *Lasers Surg Med*, 12: 669-674, 1992.
87. Sevil A. Kahraman. LLLT in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*, 16: 277-288, 2004.
88. Gorjestani M, Demaut I, Thierens H. Infrared laser and bone metabolism: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 23: 54-6, 1994.
89. Walsh LJ. Dental lasers: some basic principles. *Postgrad Dent*, 4: 26-29, 1994.
90. Goldman L, Goldman B, Van Lieu N. Current laser dentistry. *Lasers Surg Med*, 6: 559-562, 1987.
91. Schindl A, Schindl M, Pernerstorfer-Schön H, Schindl L. Low-intensity laser therapy: a review. *J Investig Med*, 48: 312-326, 2000.
92. A. Mohommed, J.S. Rabo, A.A. Ibrahim, Technical Note: Reaction of skin to suture materials in Borno White goats *Small Ruminan Research*, 16: 191-194, 1995.
93. Mester E, Mester AF, Mester A. The biomedical effects of laser application. *Laser Surg Med*, 5: 31-39, 1985.
94. Sun G, Tunér J. Low-level laser therapy in dentistry. *Dent Clin North Am*, 48(4): 1061-76, 2004.
95. Conlan M.J, Rapley J.W, Copp C.M. Biostimulation of Wound Healing by Low Energy Laser Irradiation. A Review. *J Clin Periodontol*, 23: 492-6, 1996.
96. Milaro, M, Repsky, M. Low-Level Laser Effect on Neurosensory Recovery After Sagittal Ramus Osteotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 89: 12-8, 2000.
97. Khuller S.M, Brodin P, Barkvoll P, Haanes R. Preliminary Study of Low-Level Laser for Treatment of Long-Standing Sensory Aberration in the Inferior Alveolar Nerve. *J Oral Maxillofac Surg*, 54: 2-8, 1996.

98. Bisht D, Gupta SC, Misra V, Mital VP, Sharma P. Effect of low intensity laser radiation on healing of open skin wounds in rats. *Indian J Med Res*, 100: 43-46, 1994.
99. Yamada K. Biological effects of low power laser irradiation on clonal osteoblastic cells (MC3T3-E1). *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi*, 65: 787-799, 1991.
100. Dortbudak O, Haas R, Mailath-Pokorny G. Effect of low-power irradiation on bony implant sites. *Clin Oral Implants Res*, 13(3): 288– 92, 2002.
101. Guzzardella GA, Torricelli P, Nicoli-Aldini N, Giardino R. Osseointegration of endosseous ceramic implants after post operative low power laser stimulation: an in vivo comparative study. *Clin Oral Implants Res*, 14(2): 226-32, 2003.
102. Pinheiro LBA. Recent studies on bone regeneration. *Int Congress Series*, 1248: 69– 72, 2003.
103. Desmet KD, Paz DA, Corry JJ, Eells JT, Wong-Riley MT, Henry MM, Buchmann EV, Connelly MP, Dovi JV, Liang HL, Henshel DS, Yeager RL, Millsap DS, Lim J, Gould LJ, Das R, Jett M, Hodgson BD, Margolis D, Whelan HT. Clinical and experimental applications of NIR-LED photobiomodulation. *Photomed Laser Surg*, 24(2): 121-28, 2006.
104. Gökmenoğlu C. LED Fotobiyomodülasyonun İmplant Stabilitesi Üzerindeki Etkisi. Gazi Üniversitesi, Doktora Tezi, Ankara, 2011.
105. Barolet D. Light-emitting diodes (LEDs) in dermatology. *Semin Cutan Med Surg*, 27(4): 227-38, 2008.
106. Beauvoit B, Kitai T, Chance B. Contribution of the mitochondrial compartment to the optical properties of the rat liver: a theoretical and practical approach. *Biophys J*, 67(6): 2501-10, 1994.
107. Whelan HT, Smiths RJ, Buchman EV, Whelan NT, Turner SG, Margolis DA, Cevenini V, Stinson H, Ignatius R, Martin T, Cwiklinski J, Philippi AF, Graf WR, Hodgson B, Gould L, Kane M, Chen G, Caviness J. Effect of NASA light-emitting diode irradiation on wound healing. *J Clin Laser Med Surg*, 19(6): 305-14, 2001.
108. Dall Agnol MA, Nicalau R, de Lima CJ, Munin E. Comparative analysis of coherent light action (laser) versus non-coherent light (light-emitting diode) for tissue repair in diabetic rats. *Lasers Med Sci*, 24(6): 909-16, 2009.
109. Hawkins D, Abrahamse H. Effect of multiple exposures of low-level laser therapy on the cellular responses of wounded human skin fibroblasts. *Photomed Laser Surg*, 24(6): 705-714, 2006.

110. Turner PL, Mainster M. Circadian photoreception: ageing and the eye's important role in systemic health. *Br J Ophthalmol*, 92(11): 1439-44, 2008.
111. Wong-Riley MT, Liang H, Eells JT, Chance B, Henry MM, Buchmann E, Kane M, Whelan HT. Photobiomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins: role of cytochrome c oxidase. *J Biol Chem*, 280(6): 4761-71, 2005.
112. Eells J.T, Henry M.M, Summerfelt P, Wong-Riley M.T, Buchmann E.V, Kane M, et al. Therapeutic photobiomodulation for methanol-induced retinal toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(6): 3439-3444, 2003.
113. www.bioluxresearch.com
114. Abergel RP, Lyon R, Castel JC, Dwyer RM, Uitto J. Biostimulation of wound healing by lasers: experimental approaches in animal models and in fibroblast cultures. *J Dermatol Surg Oncol*, 13(2): 127-33, 1987.
115. Lipovsky A, Nitzan Y, Lubart R. A possible mechanism for visible light-induced wound healing. *Lasers Surg Med*, 40(7): 509-14, 2008.
116. Hamblin MR, Demidova T. Mechanisms of low-light therapy. *Proceedings of the SPIE*, 61: 1-12, 2006.
117. Zhang R, Mio Y, Pratt P.F, Lohr N, Warltier D.C, Whelan H.T. et al. Near infrared light protects cardiomyocytes from hypoxia and reoxygenation injury by a nitric oxide dependent mechanism. *J Mol Cell Cardiol*, 46(1): 4-14, 2009.
118. Kreisler M, Christoffers A.B, Al-Haj H, Willershausen B, d'Hoedt B. Low level 809-nm diode laser-induced in vitro stimulation of the proliferation of human gingival fibroblasts. *Lasers Surg Med*, 30(5): 365-369, 2002.
119. Lim W, Lee S, Kim I, Chung M, Kim M, Lim H, Park J, Kim O, Choi H. The antiinflammatory mechanism of 635 nm light-emitting-diode irradiation compared with existing COX inhibitors. *Lasers Surg Med*, 39(7): 614-21, 2007.
120. Pinheiro AL, Martinez Gerbi ME, de Assis Limeira F Jr, Carneiro Ponzi EA, Marques AM, Carvalho CM, de Carneiro Santos R, Oliveira PC, N6ia M, Ramalho LM. Bone repair following bone grafting hydroxyapatite guided bone regeneration and infra-red laser photobiomodulation: a histological study in a rodent model. *Lasers Med Sci*, 24(2): 234-40, 2009.
121. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. NIH Publication No. 85-23. Revised 1985.
122. Allen HL, Wase A, Bear WT. Indomethacin and aspirin: effect of nonsteroidal antiinflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthop Scand*, 51: 595-600, 1980.

123. Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M. Bone augmentation procedures in implant dentistry. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 24 (Suppl): 237-59, 2009.
124. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*, 10923 (Suppl 1): III39-43, 2004.
125. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet*, 355: 2218-9, 2000.
126. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA*, 283: 3205-10, 2000.
127. Montagnani A, Gonelli S, Cepollaro C, Pacini S, Campagna MS, Franci MB, Lucani B, Gennari C. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study. *Bone*, 32: 427-33, 2003.
128. Lupattelli G, Scarponi AM, Vaudo G, Siepi D, Roscini AR, Gemelli F, Pirro M, Latini RA, Sinzinger H, Marchesi S, Mannarino E. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Metabolism*, 53(6): 744-8, 2004.
129. Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, Andreasen F, Larsen ML, Mosekilde L. Statin decrease bone turnover in postmenopausal women: A cross-sectional study. *Eur J Clin Invest*, 32(8): 581-9, 2002.
130. Stein EA, Farnier M, Liu M, Waldstreicher J, Mercuri M. Do statins affect bone metabolism? Effects of simvastatin and atorvastatin on biomarkers of bone turnover. *J Am Coll Cardiol*, 37(2) (Suppl 1): 268, 2001.
131. Yaturu S, Alferos MG, Deprisco C, Tynes J, Wade S: Statins and bone mineral density. www.abstractsonline.com/viewer/SearchResults.asp, 2001.
132. Ayukawa Y, Okamura A, Koyano K. Simvastatin promotes osteogenesis around titanium implants. A histological and histometrical study in rats. *Clin Oral Impl Res*, 15: 346-50, 2004.
133. Oxlund H, Andreassen TT. Simvastatin treatment partially prevents ovariectomy-induced bone loss while increasing cortical bone formation. *Bone*, 34: 609-18, 2004.
134. Stechow DV, Fish S, Yahalom D, Bab I, Chorev M, Müller R, Alexander JM. Does simvastatin stimulate bone formation in vivo?. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 4(8): 1-10, 2003.
135. Banu J, Kalu DN. Effects of cerivastatin parathyroid hormone on the lumbar vertebra of aging male Sprague-Dawley rats. *Bone*, 31: 173-9, 2002.

136. Basarir K, Erdemli B, Can A, Erdemli E, Zeyrek T. Osseointegration in arthroplasty: can simvastatin promote bone response to implants?. *Int Orthop*, 33(3): 855-9, 2009.
137. Erdemli E, Serin S, Tekiloglu M: Osteoporozu yeni çözümler. *AÜ Tıp Fak Derg*, 55(1): 11-6, 2002.
138. Sugiyama T, Nakagawa T, Sato C, Fujii T, Mine K, Shimizu K, Murata T, Tagawa T. Subcutaneous administration of lactone form of simvastatin stimulates ectopic osteoinduction by rhBMP-2. *Oral Dis*, 13(2): 228-33, 2007.
139. Kılıçoğlu S, Erdemli E. New addition to the statin's effect. *J Trauma*, 63(5): 1190, 2007.
140. Wang JW, Xu SW, Yang DS, Lv RK. Locally applied simvastatin promotes fracture healing in ovariectomized rat. *Osteoporos Int*, 18(12): 1641-50, 2007.
141. Gutierrez GE, Lalka D, Garrett IR, Rossini G, Mundy GR. Transdermal application of lovastatin to rats causes profound increases in bone formation and plasma concentrations. *Osteoporos Int*, 17(7): 1033-42, 2006.
142. Ismail FA. Design and in vitro evaluation of polymeric formulae of simvastatin for local bone induction. *Drug Dev Ind Pharm*, 32: 1199-206, 2006.
143. Özeç İ, Kılıç E, Gümüş C, Göze F. Lokal olarak üç farklı dozda simvastatin uygulamasının kemik defekti iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniv Diş Hekim Fak Der. Sayı:2, Cilt:10*, 2007.
144. Stein D, Lee Y, Schmid M.J, Killpack B, Genrich M.A, Narayana N, Marx D.B, Cullen D.M, Reinhardt R.A. Local Simvastatin Effects on Mandibular Bone Growth and Inflammation. *J Periodontol*, 76(11): 1861–1870, 2005.
145. Calixto JC, Lima CE, Frederico L, Lima RP, Anbinder AL. The influence of local administration of simvastatin in calvarial bone healing in rats. *J Craniomaxillofac Surg*, 39(3): 215- 20, 2011.
146. Wong RW, Rabie AB. Statin collagen grafts used to repair defects in the parietal bone of rabbits. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 41(4): 244-8, 2003.
147. Oliveira M.N, Correa B.V, Arana-Chavez VE. Early alveolar bone regeneration in rats after topical administration of simvastatin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 112(2): 170-9, 2011.
148. Martins VCA, Goissis G, Ribeiro AC, Marcantonio Jr E, Bet MR. The controlled release of antibiotic by hydroxapatite: Anionic collagen composites. *Artif Organs*, 22(3): 215- 21, 1998.

149. Byrnes K.R, Wu X, Waynant R.W, Ilev I.K, Anders J.J. Low power laser irradiation alters gene expression of olfactory ensheathing cells in vitro. *Lasers Surg Med*, 37(2): 161-171, 2005.
150. Brawn P, Kwong-Hing A, Boeriu S, Clokie C.M. Accelerated Implant Stability After LED Photobiomodulation. *J Dent Res*, 87: 2021, 2008.
151. Uysal T, Ekizer A, Akcay H, Etoz O, Guray E. Resonance frequency analysis of orthodontic miniscrews subjected to light-emitting diode photobiomodulation therapy. *Eur J Orthod*, 34(1): 44-51, 2012.
152. Khadra M, Kasem N, Brawn P. Phototherapy Promotes Attachment and Subsequent Proliferation of Human Osteoblast-Like Cells. *J Dent Res*, 87(Spec Iss B): 3308, 2008.
153. Márquez Martínez ME, Pinheiro AL, Ramalho LM. Effect of IR laser photobiomodulation on the repair of bone defects grafted with organic bovine bone. *Lasers Med Sci*, 23(3): 313-7, 2008.
154. Brawn PR, Kwong-Hing A. Histologic comparison of light emitting diode phototherapy-treated hydroxyapatite-grafted extraction sockets: a same-mouth case study. *Implant Dent*, 16(2): 204-11, 2007.
155. Kwong-Hing A, Brawn P. Accelerated implant stability in indirect sinus lifts with bone grafts using LED phototherapy. *FDI World Dental Congress*, 2006, Shenzhen.
156. Maiman, T. Stimulated Optical Radiation in Ruby. *Nature*, 187: 493–4,1960.
157. Sun G, Tuner J. Low-Level Laser Therapy in Dentistry. *Dent Clin N Am*, 48: 1061–76, 2004.
158. Khuller S.M, Brodin P, Barkvoll P, Haanes R. Preliminary Study of Low-Level Laser for Treatment of Long-Standing Sensory Aberration in the Inferior Alveolar Nevre. *J Oral Maxillofac Surg*, 54: 2–8, 1996.
159. Pereira A.N, Eduardo C.P, Matson E, Marques M.M. Effect of Low-Power Laser Irradiation on Cell Growth and Procollagen Synthesis of Cultured Fibroblasts. *Lasers Surg Med*, 31: 263–67, 2002.
160. Al-Watban F.A.H, Andres B. Laser Photons and Pharmacological Treatment in Wound Healing. *Laser Therapy*, 12: 3-12, 2000.
161. Moore P, Ridgway T.D, Higbee R.G, Howard E.W, Lucroy M.D. Effect of Wavelength on Low Intensity Laser Irradiation Stimulated Cell Proliferation In Vitro. *Lasers Surg Med*, 36: 8–12, 2005.
162. Schindl A, Merwald H, Schindl L. Direct Stimulatory Effect of Low intensity 670 nm Laser Irradiation on Human Endothelial Cell Proliferation. *Br J Dermatol*, 148: 334–6, 2003.

163. Medrado A.R.A.P, Pugliese L.S, Reis S.R.A, Adrede Z.A. Influence of Low Level Laser Therapy on Wound Healing and Its Biological Action Upon Myofibroblasts. *Lasers Surg Med*, 32: 239-44, 2003.
164. Gabriel Y.F, Fung D.T.C, Leung M.C.P, Guo X. Comparison of Single and Multiple Applications of GaAlAs Laser on Rat Medial Collateral Ligament Repair. *Lasers Surg Med*, 34: 285–89, 2004.
165. Reddy G.K, Stehno-Bittel L, Enwemeka C.S. Laser Photostimulation of Collagen Production in Healing Rabbit Achilles Tendons. *Lasers Surg Med*, 22: 281–7, 1998.
166. Eells JT, Wong-Riley MT, VerHoeve J, Henry M, Buchman EV, Kane MP, Gould LJ, Das R, Jett M, Hodgson BD, Margolis D, Whelan HT. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion*, 4(5-6): 559-67, 2004.
167. Fávaro-Pípi E, Ribeiro DA, Ribeiro JU, Bossini P, Oliveira P, Parizotto NA, Tim C, de Araújo HS, Renno AC. Low-level laser therapy induces differential expression of osteogenic genes during bone repair in rats. *Photomed Laser Surg*, 29(5): 311-7, 2011.
168. Choi H, Lim W, Kim I, Kim J, Ko Y, Kwon H, Kim S, Kabir KM, Li X, Kim O, Lee Y, Kim S, Kim O. Inflammatory cytokines are suppressed by light-emitting diode irradiation of *P. gingivalis* LPS-treated human gingival fibroblasts: Inflammatory cytokine changes by LED irradiation. *Lasers Med Sci*, 27(2): 459-67, 2012.
169. Desmet KD, Paz DA, Corry JJ, Eells JT, Wong-Riley MT, Henry MM, Buchmann EV, Connelly MP, Dovi JV, Liang HL, Henshel DS, Yeager RL, Millsap DS, Lim J, Gould LJ, Das R, Jett M, Hodgson BD, Margolis D, Whelan HT. Clinical and experimental applications of NIR-LED photobiomodulation. *Photomed Laser Surg*, 24(2): 121-8, 2006.
170. Xavier M, David D, de Souza RA, Arrieiro AN, Miranda H, Santana ET, Silva JA Jr, Salgado MA, Aimbire F, Albertini R. Anti-inflammatory effects of low-level light emitting diode therapy on Achilles tendinitis in rats. *Lasers Surg Med*, 42(6): 553-8, 2010.
171. Hosny M, Sharawy M. Osteoinduction in young and old rats using demineralized bone powder allografts. *J Oral Maxillofac Surg*, 43(12): 925-31, 1985.
172. Anbinder AL, Junqueira JC, Mancini MNG, Balducci I, Rocha RF, Carvalho YR. Influence of simvastatin on bone regeneration of tibial defects and blood cholesterol level in rats. *Braz Dent Journal*, 17(4): 267-73, 2006.
173. Wong RW, Rabie AB. Histologic and ultrastructural study on statin graft in rabbit skulls. *J Oral Maxillofac Surg*, 63(10): 1515-21, 2005.

174. Rosa AP, de Sousa LG, Regalo SC, Issa JP, Barbosa AP, Pitol DL, de Oliveira RH, de Vasconcelos PB, Dias FJ, Chimello DT, Siéssere S. Effects of the combination of low-level laser irradiation and recombinant human bone morphogenetic protein-2 in bone repair. *Lasers Med Sci*, 27(5): 971-7, 2012.

Ek 1: ETİK KURUL ONAY BELGESİ









T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ, DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU (YÜDHEK)

ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
23.10.2012	285	15.10.2012 tarihli yazı	Yrd.Doç.Dr. Ediz DENİZ

'Kemik Defektlerinde Rosuvastatin İle Birlikte Düşük Dereceli Diyet Lazet Uygulamasının Kemik Yapımı Üzerine Etkinliğinin Araştırılması' başlıklı bilimsel araştırma Etik Kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Etik Onay Geçerlilik Süresi: 1Yıl

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Prof. Dr. M. Ece GENÇ	
Başkan Yardımcısı	Prof. Dr. Erdem YEŞİLADA	
Raportör	Prof. Dr. Işıl Aksan KURNAZ	
Üye	Prof. Dr. Bayram YILMAZ	
Üye	Prof. Dr. Ertuğrul KILIÇ	
Üye	Doç. Dr. C. Narter YEŞİLDAĞLAR	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Ediz DENİZ	KATILMADI
Üye	Hatice ÖZTÜRK	KATILMADI
Üye	Semra TECÜMEN	KATILMADI

ÖZGEÇMİŞ

17 Eylül 1983' de Isparta' da doğdu. İlköğrenimini Yalvaç İlköğretim Okulu' nda, orta ve lise öğrenimini Maltepe Anadolu Lisesi' nde tamamladı. 2002 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi' ne girdi ve 2007 yılında mezun oldu. Aynı yıl Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı' nda master programına başladı. 2009 yılında Mandibular Gömülü Üçüncü Molar Cerrahisi Sonrası Topikal Ozon Uygulamasının Etkilerinin Araştırılması konulu master tezini sunarak mezun oldu. 2010 yılında Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı' nda doktora programına başladı. Halen aynı bölümde eğitime devam etmektedir.

