

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TAVŞAN MANDİBULASINDA DİSTRAKSİYON BOŞLUĞUNA LOKAL
OLARAK UYGULANAN ALENDRONATIN YENİ KEMİK DOKUSU
OLUŞUMU VE DİSTRAKSİYON HIZI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yunus Emre ALP

AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Umut Tekin

2013- KIRIKKALE

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TAVŞAN MANDİBULASINDA DİSTRAKSİYON BOŞLUĞUNA LOKAL
OLARAK UYGULANAN ALENDRONATIN YENİ KEMİK DOKUSU
OLUŞUMU VE DİSTRAKSİYON HIZI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yunus Emre ALP

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Umut Tekin

**Bu tez, Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2011-66 numaralı proje ile desteklenmiştir.**

2013- KIRIKKALE

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi
Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri
tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: ... / ... / 2013

İmza
Ünvanı, Adı ve Soyadı
.....Üniversitesi, Fakültesi
Jüri Başkanı

İmza
Ünvanı, Adı ve Soyadı
...Üniversitesi, ... Fakültesi
Üye

İmza
Ünvanı, Adı ve Soyadı
....Üniversitesi, ... Fakültesi
Üye

İmza
Ünvanı, Adı ve Soyadı
...Üniversitesi, Fakültesi
Üye

İmza
Ünvanı, Adı ve Soyadı
....Üniversitesi,.... Fakültesi
Üye

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
İçindekiler	III
Önsöz	V
Simgeler ve Kısaltmalar	VI
Şekiller	VII
Çizelgeler	IX
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ	3
1.1. Distraksiyon Osteogenezisi Tanımı ve Tarihçesi	3
1.1.1. Tanım	3
1.1.2. Tarihçe	4
1.2. Distraksiyon Osteogenezisi Teknikleri	7
1.2.1. Kallotazis	7
1.2.1.1. Monofokal Distraksiyon Osteogenezisi	7
1.2.1.2. Bifokal Distraksiyon Osteogenezisi	8
1.2.1.3. Trifokal Distraksiyon Osteogenezisi	8
1.2.2. Fiziyal Distraksiyon	8
1.2.2.1. Distraksiyon Epifizyolojisi	9
1.2.2.2. Kondrodiatazis	9
1.3. Distraksiyon Osteogenezisinde Yeni Oluşumunun Biyolojik Temelleri	10
1.3.1. Osteotomi	11
1.3.2. Latent Periyod	12
1.3.3. Distraksiyon Periyodu	13
1.3.4. Konsolidasyon Periyodu	15
1.3.5. Remodeling Periyodu	16
1.4. Kraniofasial Distraksiyon Osteogenezisinin Endikasyonları, Kontrendikasyonları, Avantaj ve Dezavantajları	16
1.5. Kraniofasial Distraksiyon Cihazlarının Sınıflandırılması	19
1.5.1. Mandibuler Distraksiyon	21
1.5.2. Maksilla ve Orta Yüz Distraksiyonu	24
1.5.3. Transport Distraksiyon Osteogenezisi	25
1.5.4. Alveolar Distraksiyon	27
1.6. Bifosfonatlar	29
1.6.1. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı ve Osteonekroz Oluşturma Mekanizmaları	29

1.6.2. Endikasyonları, Kontrendikasyonları, Yan Etkileri	33
1.6.3. Bifosfonatlara Bağlı Çenelerde Gelişen Osteonekroz	35
1.6.4. Alendronat Sodyum	37
1.6.4.1. Alendronat Sodyum'un Farmakodinamik Özellikleri	38
1.6.4.2. Alendronat Sodyum Endikasyon, Kontrendikasyon, Yan Etkileri, Kullanım Dozu	39
2. GEREÇ VE YÖNTEM	41
2.1. Cerrahi Teknik	44
2.2. Alendronat Sodyumun Hazırlanması ve Uygulanması	50
2.3. Operasyon Sonrası Bakım	51
2.4. Latent, Distraksiyon ve Konsolidasyon Dönemi	51
2.5. Sakrifikasyon İşlemi	53
2.6. Densitometrik ve Histolojik Değerlendirme	53
2.7. İstatistiksel Değerlendirme	54
3. BULGULAR	55
3.1. Histolojik Bulgular	55
3.1.1. Gruplar Arası Enflamasyon Skorları Değerlendirme Sonuçları	60
3.1.2. Gruplar Arası Fibröz Doku Skoru Değerlendirme Sonuçları	61
3.1.3. Gruplar Arası Yeni Oluşan Kemik Doku Skoru Değerlendirme Sonuçları	63
3.1.4. Gruplar Arası Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) Değerlendirilmesi Sonuçları	64
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	67
KAYNAKLAR	77
ÖZGEÇMİŞ	88

ÖNSÖZ

Doktora öğrenimim ve tez çalışmalarım boyunca ilgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Umut TEKİN'e,

Klinik ve Akademik çalışmalarım süresince değerli yardımlarını gördüğüm Prof. Dr. Hakan Hıfzı TÜZ, Yrd. Doç. Dr. Fethi ATIL, Yrd. Doç. Dr. Doruk KOÇYİĞİT'e, doktora hayatına beraber başlayıp, sürdürdüğüm Dr Alper TAŞKALDIRAN'a, Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda görev yapan asistan ve çalışanlarına, tez çalışmamıza deneklerin bakımı ve histolojik inceleme konularında desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Siyami KARAHAN ve Kırıkkale Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarı'na,

Öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini yanımda hissettiğim aileme ve tezimde en az benim kadar emeği olan eşime teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

μ	Mikron
AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
AS	Alendronat Sodyum
ATP	Adenozin Trifosfat
CTX	C-Telopeptit
DEXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
DO	Distraksiyon Osteogenezisi
EKD	Distraksiyon Aralığına Komşu Kemik Dokusu
FD	Fibröz Doku
HE	Hematoksilen Eozin
IM	İntramuskuler
İNF	İnflamasyon
kg	Kilogram
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
MMP2	Matriks Metallopeptidase-2
°C	Santigrat Derece

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Distraksiyon osteogenezisinin sınıflandırılması.	9
Şekil 1.2.	Kraniyofasiyal distraksiyon aygıtlarının sınıflandırılması.	20
Şekil 1.3.	Tek, çift ve çok yönlü mandibuler distraksiyon aygıtları.	22
Şekil 1.4.	Transport distraksiyonunun uygulanması. a) Proksimal segment. b) Distal segment. c) Transport segment.	26
Şekil 1.5.	Alveolar distraksiyon osteogenezisi aygıtları.	28
Şekil 1.6.	(a) Pirofosfonatların analogu olan bisfosfonatlar ile arasındaki moleküler farklılıklar gösterilmiştir. (b) Karbon atomuna bağlanan değişken R1 – R2 zincirleri.	30
Şekil 1.7.	Alendronat Sodyum'un kimyasal yapısı.	38
Şekil 2.1.	Distraksiyon aygıtı ve vidalar.	42
Şekil 2.2.	Alendronate Sodyum (Sigma, ABD).	44
Şekil 2.3.	Cerrahinin uygulanacağı bölgenin tıraşlanarak tüylerinden arındırılması.	45
Şekil 2.4.	Mandibula alt kenarı üzerinde insizyonun uygulanmasını takiben derialtı dokuların görünümü. Subperiosteal olarak insizyonun devam ettirilmesini takiben, mental sinirin korunması ve osteotomi hattını içeren kemik dokunun açığa çıkarılması.	46
Şekil 2.5.	Osteotomi hattının rond frezler yardımı ile işaretlenmesi.	47
Şekil 2.6.	Fissür frezler yardımı ile osteomi hattının belirlenmesi.	47
Şekil 2.7.	Osteotomi hattının belirlenmesini takiben vidaların ve distraktörün yerleştirilmesi.	48
Şekil 2.8.	Osteotominin tamamlanmasını takiben distraktörün aktive edilerek distraksiyon işleminin kontrol edilmesi.	49
Şekil 2.9.	23 gauge'luk iğne takılı enjektör ve enjektöre aktarılacak ependorf tüp içerisindeki alendronat.	50

Şekil 2.10.	Distraksiyon periyodunun ardından keser dişler arasında gözlenen orta hat sapması.	52
Şekil 2.11.	Distraksiyonun tamamlanması sonrası distraktörün görünümü.	52
Şekil 2.12.	Sakrifikasyon işlemi sonrası, günlük 1mm distraksiyon hızı uygulanmış olan gruptan alınan radyograf.	53
Şekil 3.1.	Grup1' den (Alendronat+1mm) alınan histolojik kesit. HE boyaması.	56
Şekil 3.2.	Grup 4' den (Serum+1mm) alınan histolojik kesit. HE boyaması.	57
Şekil 3.3.	Grup 2' den (Alendronat+2mm) elde edilen histolojik kesit. HE boyaması. INF: İnflamasyon, FD: Fibröz doku	58
Şekil 3.4.	Grup 3' den (Serum+2mm) alınmış histolojik kesit. HE boyaması. EKD: Distraksiyon aralığına komşu kemik dokusu, INF: İnflamasyon.	59

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Ticari preparatlar şeklinde bulunan bifosfonatlar.	32
Çizelge 2.1.	Çalışma gruplarının günlük distraksiyon oranlarına ve lokal enjeksiyon türüne göre sınıflandırılması.	43
Çizelge 3.1.	Gruplar arasında enflamasyon değerleri dağılımı.	60
Çizelge 3.2.	Gruplar arası enflamasyon değerleri karşılaştırıldığında günlük 1mm distraksiyon uygulanmış alendronate grubu en düşük enflamasyon değerlerini göstermiştir ($p<0,05$).	61
Çizelge 3.3.	Gruplar arasında fibröz doku değerleri dağılımı.	62
Çizelge 3.4.	Gruplar arasında fibröz doku değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmektedir ($p<0,05$).	62
Çizelge 3.5.	Gruplara göre yeni oluşan kemik dokusu dağılımı.	63
Çizelge 3.6.	Gruplar arası yeni oluşan kemik dokusu değerleri göz önüne alındığında; günlük 1mm'lik distraksiyon hızına sahip grup en yüksek sonuçları göstermiştir.	64
Çizelge 3.7.	Gruplar arasında KMY değerleri dağılımı.	65
Çizelge 3.8.	KMY değerleri göz önüne alındığında günlük 1mm distraksiyon hızına sahip alendronate grubu en yüksek KMY değerleri göstermiştir.	66

ÖZET

Tavşan mandibulasında distraksiyon boşluğuna lokal olarak uygulanan alendronatın yeni kemik dokusu oluşumu ve distraksiyon hızı üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

Yapılan çalışmanın amacı distraksiyon osteogenezisinde, lokal alendronat enjeksiyonunun yeni kemik oluşumu ve distraksiyon oranına olan etkisinin değerlendirilmesidir.

Bu amaçla 28 Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Distraksiyon cerrahileri sol mandibulalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Beş günlük latent periyodu takiben, 10 mm'lik distraksiyona ulaşılan kadar, distraksiyon periyoduna devam edilmiştir. Denekler her grupta beşer adet olacak şekilde 3 deney ve 1 kontrol grubu olarak 4 eşit gruba ayrıldı. 1.deney grubuna günlük 1 mm'lik distraksiyon ve 0.75 µ/kg konsantrasyonda serumda çözelti olarak hazırlanan Alendronat Sodyum (AS) distraksiyon boşluğuna uygulandı. 2. deney grubuna günlük 2mm'lik distraksiyon ve 0.75 µ/kg konsantrasyonda serumda çözelti olarak hazırlanan AS distraksiyon boşluğuna uygulandı. 3.deney grubuna günlük 2 mm'lik distraksiyon ve distraksiyon boşluğuna serum fizyolojik (0.2 ml) uygulandı. Kontrol grubuna günlük 1 mm'lik distraksiyon ve distraksiyon boşluğuna serum fizyolojik (0.2 ml) uygulandı. Tüm enjeksiyonlar operasyon sonrasında hemen ve birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü haftalarda uygulandı.

Distraksiyon alanları DEXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) ve histolojik olarak değerlendirildi. Çalışma sonuçları, lokal alendronat enjeksiyonunun yeni kemik oluşumu yönünden distraksiyon osteogenezisine olumlu yönde katkıları olduğunu göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Alendronat, Bifosfonat, Distraksiyon Hızı, Distraksiyon Osteogenezisi, Histopatoloji, Kemik İyileşmesi, Tavşan Mandibulası.

SUMMARY

Effect of locally administered alendronate on new bone formation and distraction rate on distraction osteogenesis in a rabbit mandible

The objective of present study was the evaluation of the effect of locally administered alendronate on new formation and the rate of distraction on rabbit mandible.

For his purpose, 28 new Zeland rabbit were used. Surgery was performed on the left side of all mandibles. After five days latency period, distraction were performed until the 10 mm distraction were achived. The animals were divided into three experimental and one control group. The first experimental group consist of animals with distraction at a rate of 1mm/day and receiving postoperative local alendronate injection to the distraction gap (0,75 μ g/kg). The second experimental group consist of animals with distraction at a rate of 2 mm/day and receving postoperative local alendronate injection to the distraction gap(0,75 μ g/kg). The third experimental group consist of animals with distraction at a rate of 2 mm/day and receiving postoperative local saline injection to the distraction gap(0.2 ml). The control group consist of animals with distraction at a rate of 1 mm/day and receiving postoperative local saline injection to the distraction gap(0.2 ml). All the injections will be applied immediatly after the operation and post operatively on the first, second, third and fourth weeks.

Distraction zones were evaluated using DEXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) and histological analysis. Study results showed that locally injected alendronate applied group gave the best results regarding to new bone formation.

Keywords: Alendronate, Biphosphanates, Bone healing, Distraction rate, Distraction osteogenesis, Histopathology, Rabbit mandible.

1. GİRİŞ

Oral ve maksilofasiyal bölgede oluşan kemik deformitelerinin, konjenital anomalilerin ya da uzun süreli kemik rezorbsiyonuna bağlı kemik yetersizliklerinin düzeltilmesi amacı ile farklı cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Distraksiyon osteogenezisi (DO), hem yumuşak dokuda hem de kemik dokuda aşamalı bir doku artışına olanak sağlaması nedeni ile oral ve maksilofasiyal cerrahide kemik rekonstrüksiyonu amacı ile tercih edilen ve oldukça sık kullanılan bir yöntemdir (Pereira et al. 2007).

1.1. Distraksiyon Osteogenezisi Tanımı ve Tarihçesi

1.1.1. Tanım

Kallus distraksiyonu, kallotazis ve osteodistraksiyon isimleri ile de anılan DO iskeletsel deformiteleri düzeltmede ve kemik dokunun uzunluğunun artırılmasında kullanılan cerrahi bir yöntemdir (Paley et al. 1997, Tavakoli et al. 1998). Kemik üzerinde oluşturulan bir kortikotomi hattı ile oluşturulan iki segmentin aşamalı olarak hareketlendirilmesi temeline dayanır. DO, kemik doku ve yumuşak dokuda eşzamanlı hacim artışı sağlaması nedeni ile diğer rekonstrüksiyon tekniklerinden ayrılmaktadır (Aquerreta et al. 1994, Joss et al. 2012, Schoemann et al. 2012).

1.1.2. Tarihçe

Maksillofasiyal DO'nun gelişimi, dentofasiyal traksiyon, maksillofasiyal osteotomi ve iskeletsel fiksasyon yöntemlerinin gelişimi temeline dayanmaktadır. Uzun kemiklerde uygulanan DO'daki tecrübeler, kraniyofasiyal distraksiyon tekniklerindeki gelişmelere büyük katkı sağlamıştır (Cope et al. 1999).

DO'nun temelini oluşturan, kemik segmentlerinin mekanik manipölasyonu ile ilgili prensipler çok eski tarihlere dayanmaktadır ve DO'daki gelişimler de kemik segmentlerinin manipölasyon ve fiksasyonu ile doğrudan ilişkilidir (Keçeli ve Demiralp 2006). DO'nun tarihsel gelişimi içerisinde, tekniğe ait ilk çalışma Hipokrat tarafından ortaya konmuştur. 2500 yıl öncesinde Hipokrat traksiyon kuvvetlerinin uygulanabilirliğini tarif etmiş ve eksternal fiksasyon yöntemini tibia kırıklarının tedavisi için kullanmıştır (Thür 2002). Hipokrat sonrası dönemde, kırıklarda oluşan kemik segmentlerin redükte edilebilmesi amacı ile çalışmalar yapılmaya başlanmış ve Guy de Chauliac devamlı traksiyon tekniğini ortaya koymuştur. Daha sonrasında yapılan çalışmalar, uzun kemikler üzerinde osteotomi hatlarının belirlenmesi ve uygun osteotomiler yapılması esaslarının gelişimi ile paralellik göstermiştir.

Yirminci yüzyılın başında İtalyan cerrah Alessandro Codivilla (1905) uzun kemiklerde uzatma işlemini ilk tarif eden araştırmacıdır. Codivilla konjenital ya da sonradan kazanılmış femur kısalığının tedavisinde, oblik osteotomiler ve eksternal pinler yardımıyla gerilim kuvvetlerini kullanarak, kemiğin distraksiyonunu sağlamıştır (Swennen et al. 2002). Yirminci yüzyılın ilk yarısında bu teknik, enfeksiyonun sık görölmesi, cerrahi bölgenin yeterli beslenememesi ve fiksasyonun istenilen düzeyde sağlanamaması nedeni ile çok tercih edilmemiştir (Paterson 1990).

Abbott (1927), pinler içeren ve distraksiyon hızını kontrol eden bir vidanın oluşturduğu distraksiyon sistemini kullanarak Codivilla'nın metodunu geliştirmiştir (Akay 2005).

1960'lı yıllarda, eksternal distraktörlerin tasarımı üzerinde çeşitli gelişmeler yaşanmış, ancak distraksiyon biyolojisi üzerinde önemli bir atılım gerçekleşmemiştir. Bu nedenle, distraksiyon boşluğunda oluşan yeni kemik dokusunun kalitesi ve miktarı üzerinde yeterli gelişme sağlanamamıştır (Paterson 1990).

Rus doktor Gabriel Ilizarov, uzun kemiklerde kallusun aşamalı distraksiyonu ile yeni kemik dokusu oluşumunu ortaya koymuştur. Ilizarov'un çalışmaları, DO'nun doğru şekilde yapılması için doğru parametrelerin neler olduğunu açıklamaktadır (Paterson 1990).

Ilizarov Tekniği

Ilizarov tekniği ismini Dr. Gavril Abramovich Ilizarov'dan almaktadır. Ilizarov 1921 yılında Sovyet Rusya'da doğmuş ve Crimea Tıp Fakültesinde eğitim almıştır. İlk işi Kuzey Sibirya'da Kurgan eyaletinde aile hekimliğidir. Askeri cerrahi alanında aldığı 6 aylık eğitim ile birçok cerrahi işlem gerçekleştirmiştir (Wojcik et al. 2011).

Ilizarov'un rekonstrüksiyon ve ortopediye olan merakı, 2. Dünya Savaşı'dan dönen askerleri tedavi ettiği dönemlere rastlar. 1950'li yıllarda fraktürlerin farklı yöntemlerle tedavi edilebileceğini düşünerek, kendi ismi ile anılan eksternal fiksatorü uygulamaya başlamıştır. Batılı hekimlerce tedavi edilemeyen Sovyet yüksek atlamacı Valery Brumel'i tedavi etmesinin ardından ortopedi alanında dünyada adından söz edilmeye başlanmıştır. Ilizarov'un distraksiyon ile yeni kemik oluşumunun keşfetmesi ise tesadüfidir. Kompresyon osteogenezisi ile tedavi edilmesi

düşünülen hastanın, apareyindeki bir problem nedeni ile, cihazın kemikleri birbirine yaklaştırmak için kullanılan bölümü segmentlerin uzaklaştırılmasına neden olmuştur ("The Ilizarov Centre today" 2012). Alınan radyograflarda bulutumsu kemik dokusunun oluştuğunu gören Ilizarov, böylelikle DO kuramını ortaya koymuştur. Ilizarov kemik dokusunun yanında, sinir, damar ve yumuşak dokuların da aşamalı distraksiyonu ile rejenere olabildiklerini ispatlamıştır. DO çalışmalarına yoğun olarak devam eden Ilizarov, DO tedavisinde başarı için gerekli olan kuralları kendi adıyla anılan ilkeler bütünü şeklinde tanımlamıştır (Çakmak ve Kocaoğlu 2012).

Ilizarov İlkeleri:

1. Periost ve kemik iliğine minimum zarar veren perkütanöz kortikotomi ile distraksiyon sonrası istenilen kalitede kemik elde edilir.
2. Operasyon sonrası belirli bir süre beklenmeli ve distraksiyon periyoduna bu süre sonrasında başlanmalıdır.
3. Distraksiyon işlemi her gün olmak kaydı ile günlük 1 mm'nin üzerinde olmamalıdır.
4. Fragmanlar uygun şekilde fiksatörler ve teller yardımı ile sabitlenmelidir.
5. Kemik defektlerinin kapatılması için transport disk oluşturulmalıdır (Ilizarov 1989).

Maksilofasiyal bölgede DO uygulaması ilk olarak 1973 yılında Snyder'in çalışması ile başlamıştır. Köpek mandibulaları üzerinde ekstraoral bir aygıt kullanarak Ilizarov prensiplerini distraksiyon süresince kullanmıştır. Snyder'in çalışmalarının ışığında 1990'lı yılların başına kadar deneysel olarak DO'nun maksilofasiyal kompleksteki etkileri radyolojik, histolojik ve biyolojik boyutlarda tartışılmıştır. Batıda ilk kez 1992 yılında, McCharty ve ark., DO'yu mandibuler yetersizlikleri olan çocuklarda uygulamışlardır. Nager sendromu ve hemifasiyal mikrostomia sendromlarına sahip çocuklarda DO kullanarak başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (Pereira et al. 2007, Samchukov ve Cherkashin 1999).

DO'nun maksillofasiyal bölgede uygulamalarına ilişkin araştırmalar halen devam etmekte olup, konvansiyonel yöntemlere göre avantajları ortaya konmaktadır (Samchukov ve Cherkashin 1999).

1.2. Distraksiyon Osteogenezi Teknikleri

DO, uygulama alanlarına göre kallotazis ve fiziyal distraksiyon olmak üzere iki kısımda incelenir (Pereira et al. 2007).

1.2.1. Kallotazis

Kırık oluşumu sonrası ya da osteotomi oluşturulmasını takiben, segmentler arası ve çevresinde oluşan tamir kallusunun aşamalı gerilmesi sonucu oluşur. Distraksiyon bölgelerinin sayısı baz alınarak monofokal, bifokal ve trifokal olarak sınıflandırılır. (De Bastiani et al. 1987)

1.2.1.1. Monofokal Distraksiyon Osteogenezi

Oluşturulan osteotomiler ile meydana gelen iki segmentin aşamalı olarak distrakte edilmesi ile yeni kemik dokusu oluşturulur. Distraksiyon ile yeni oluşan kemik doku, iki segment arasında meydana gelir (Block et al. 2000).

1.2.1.2. Bifokal Distraksiyon Osteogenezisi

Bir defektin rekonstrüksiyonu amacı ile kullanılan DO türüdür. Geniş defektlerde uygulanır ve defekte yakın kemik segmenti üzerinde oluşturulan osteotomi ile transport edilebilir vaskülarize yeni bir segment (disk) oluşturulur. Transport disk aşamalı olarak diğer segment yönünde hareket ettirilerek, defektin DO ile kapatılması hedeflenir. Eş zamanlı olarak uzaklaşmış olduğu segment ile arasında yeni kemik dokusu oluşur. Böylece bir bölgede rejenerasyon oluşurken defektin kapandığı bölgede kompresyon osteogenezisi meydana gelir (Block et al. 2000).

1.2.1.3. Trifokal Distraksiyon Osteogenezisi

Bifokal DO ile kapatılamayacak büyüklükteki geniş defektlerde, her iki segment üzerinde osteotomiler ile transport kemik segmentleri oluşturulur. Oluşturulan kemik segmentleri birbirlerine yönlendirilerek distrakte edilir. Böylelikle transport segmentlerin uzaklaştığı kemik segmenti ile arasında yeni kemik dokusu oluşurken, her iki transport segment arasında ise kompresyon oluşur (Basa et al. 2000).

1.2.2. Fiziyal Distraksiyon

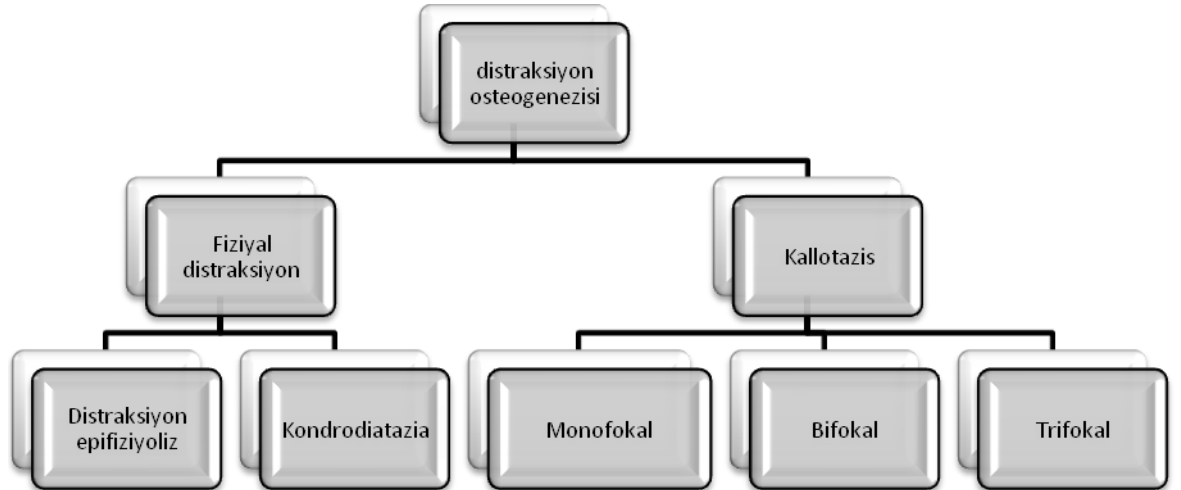
Kemik büyüme plaklarına uygulanan kuvvet sonucunda meydana gelen distraksiyondur. Büyüme plakları arasındaki distraksiyon oranları temel olarak distraksiyon epifiziyolizis ve kondrodiatazis olmak üzere 2 teknikte incelenir (Pablos et al. 1986).

1.2.2.1. Distraksiyon Epifiziyolizis

Büyüme bölgelerine artan oranlarda değişen distraksiyon kuvvetleri uygulanarak fraktür oluşturulması esasına dayanan fiziyal distraksiyon türüdür. Epifiz ve metafiz arasında oluşturulan fraktürle distraksiyon oluşturulur. Distraksiyon sonrası oluşan trabeküler kemik ile büyüme plakları yer değiştirir (Pablos et al. 1986).

1.2.2.2. Kondrodiatazis

Kondrodiatazis, büyüme plakları üzerinde herhangi bir fraktür oluşturulmaması ve distraksiyon hızının düşük tutulması ile distraksiyon epifiziyolizisinden ayrılır. Günde 0,5 mm' lik distraksiyon uygulanarak yeni kıkırdak hücrelerinin oluşumu tetiklenmektedir (Bayram 2005). (Şekil 1)



Şekil 1.1: Distraksiyon osteogenezisinin sınıflandırılması (Dheeraj 2011).

1.3. Distraksiyon Osteogenezisinde Yeni Kemik Oluşumunun Biyolojik Temelleri

Son dönemlerde, DO uygulamalarındaki artışa rağmen, kemik biyolojisi açısından DO gizemini koruyan bir fenomen olarak görülmektedir. Kemik segmentleri üzerine uygulanan traksiyon sonucu oluşan yeni kemik dokusu, iskelet sisteminde görülen diğer kemik iyileşme aşamalarından farklılık göstermektedir (Meyer et al. 2004).

DO, osteotomi sonrası oluşturulan iki kemik segmenti arasında oluşan tamir kallusu ile başlar. Primer kallus oluşumunu takiben, her iki kemik segmentine uygulanan distraksiyon kuvveti, segmentler arasında oluşan doku üzerinde gerilim kuvveti oluşturur. İstenen kemik uzunluğuna ulaşıldığında, distraksiyon işlemine son verilir. Sonraki aşamada, yeni kemik dokusu olgunlaşmaya başlar ve orjinal kemik ile benzer formasyona ulaşır (Samchukov ve Cherkashin 1999).

Klinik olarak DO 5 aşamadan oluşmaktadır;

- 1.Osteotomi
- 2.Latent periyod (osteotomi ve traksiyon arasındaki dönem)
- 3.Distraksiyon (traksiyon oluşturulduğu dönem)
- 4.Konsolidasyon (kemik olgunlaşmasının sağlandığı dönem)
- 5.Remodeling (oluşan yeni kemik dokusunun fonksiyonel yükleme ile olgunlaşması) (Pereira et al. 2007)

1.3.1. Osteotomi

Osteotomi ile kemik iki segmente ayrılır ve sonucunda kemik devamlılığı bozularak kırık oluşturulur. Devamlılığın bozulması ile kırıktaki kemik iyileşmesinde görülen evreler görülmektedir. Bu işlemi, osteoprogenitör hücrelerin bölgeye göçü, osteoindüksiyon ve hücrel modülasyonun oluşması takip eder ve osteokondüksiyon ile son bulur. Sonuç olarak, tamir kallusu kırık kemik segmentlerinin uçlarında ve etrafında oluşur ve normal şartlarda oluşan tamir kallusu yerini mekanik kuvvetlere daha dayanıklı lameller kemiğe bırakır (Constantino ve Friedman 1991).

Geleneksel olarak, kırık iyileşmesinin 3 temel aşamadan oluştuğu kabul edilir.

Bu aşamalar;

1) Reaktif Faz

- a) Kırık oluşumu ve enflamasyon fazı
- b) Granülasyon dokusu oluşumu

2) Tamir fazı

- a) Kallus formasyonu
- b) Lameller kemik formasyonu

3) Remodeling Fazı

Reaktif faz, gerilimin kemiğe yüklenmesi ile başlayıp, gerilim ile oluşan enerjinin kemik tarafından absorbe edilmesi ile devam eder ve kemik üzerinde yaralanmanın oluşumu ile son bulur. Tamir fazı, tamir için bölgeye hücrelerin gelmesi ve çoğalmasını kapsar. Hücre ölümü, oksijen gradienti, elektrik potansiyelinde artış oluşur (Murray ve Fitch 1996).

1.3.2. Latent Periyod

Latent periyod, kemik segmentlerinin oluşturulması ve distraksiyon arasındaki süreyi tanımlar. Bu süre içerisinde tamir kallusu oluşmaktadır. Latent periyod süresinde meydana gelen olaylar, kırık iyileşmesi ile benzerlik gösterir. Kemiğin iki segment haline gelmesini takiben, kemik iyileşmesi süreci başlamış olur (Karaharju et al. 1992).

Damarsal yaralanmayı takiben, kemik segmentleri arasında ve çevresinde hematom oluşur. Hematom sonrasında pıhtı formasyonu oluşur. Pıhtı formasyonu, damar tamiri için gerekli elementleri ve yeni kapiller dokuyu kapsar ve hücrel proliferasyonu indükler. Enflamasyon safhası, 1-3 gün sürmektedir ve bu zaman içerisinde pıhtı formasyonunun yerini, enflamasyon hücreleri, fibroblastlar, kollojen ve zengin kapiller damarlardan oluşan granülasyon dokusu alır (Keçeli et al. 2006 a,b).

Enflamasyon sürecini yumuşak kallus oluşumu izler. Üç hafta devam eden bu süreçte fraktür kallusu içerisinde yeni kapiller oluşurken aynı zamanda kırık hattına paralel, proksimal ve distal segmentler arasında da medullar kanallar boyunca yeni kapiller ağ kurulur (Keçeli et al. 2006 a,b).

Yumuşak kallus aşamasında, granülasyon dokusu, fibroblastlar yardımı ile fibröz dokuya dönüşür. Bu oluşum kırık sonrası oluşan segmentler arasındaki aralıkta, periferden merkeze doğrudur (Keçeli et al. 2006 a,b).

Kallus formasyonu, osteoprogenitör hücrelerin cevabı sonucu oluşur. Osteoprogenitör hücreler, periosteum ve endosteumdan köken alırlar ve taze yara oluşumundan sonra artan aktive edici hücreler ile çoğalırlar. Kallus formasyonu, segment kenarlarından ve karşılıklı olarak gelişir. Histolojik olarak, direk apozisyonel kemik formasyonu meydana gelir. Kallus, segmentler arasında bir ağ meydana getirerek yeni oluşacak kemik dokusu için yer ve temel oluşturur (Keçeli et al. 2006 a,b).

1.3.3. Distraksiyon Periyodu

Distraksiyon periyodu, traksiyon kuvvetinin osteotomize kemik segmentlerine uygulanması ile karakterizedir. Kemik segmentleri uygulanan kuvvet ile zıt yönde ayrılmaya çalışılır. Segmentlerin ayrılmasının sonucunda, segmentler arası boşlukta aşamalı artan yeni kemik dokusu oluşur (Tunalı 2002).

Distraksiyon fazı başlamadan önceki aşamada iyileşme normal kırık iyileşmesinde gerçekleştiği gibi meydana gelir. Segmentler arasında pıhtı oluşumunu granülasyon dokusu ve sonrasında fibrokartilaj doku oluşumu izler. Fibrokartilaj dokudan oluşan yumuşak kallus, sert kallus denilen osteoblastlar tarafından oluşturulan yapıya dönüşür. Yumuşak kallus, kalsifiye kartilaj doku içerisine osteoblastların göçü ile kalsifiye olmaya başlar. Sert kallus dönemi 3 ila 4 ay arasındaki süreci kapsar ve remodeling safhası ile devam eder. Fiber kemik doku remodeling safhasında lameller kemik haline dönüşmeye başlar ve medullar kanallar oluşur. Remodeling safhası medullar yapınının tamamen oluşması ile son bulur (Cohen et al. 1995).

Osteodistraksiyon safhasında, yumuşak kallus dokusu üzerine uygulanan traksiyon kuvveti ile normal kırık iyileşmesi kesilir. Bu bölgeye traksiyon uygulanması ile segmentler arası boşlukta kendine özgü bir mikro ortam oluşur. Hücresel ve hücrealtı dokularda değişim meydana gelir. Bu değişimler büyüme stimüle edici etki ile açıklanabilir (Samchukov ve Cherkashin 1999, Türker 2003, Karaharju 1993).

Büyüme stimüle edici etki, segmentler arası bölgede biyolojik elemanların aktive olmasına neden olur. Bu etki sonucu yükselen oksijen kapasitesi ile damarlanma artmakta, biyosentetik etkinin aktivitenin artması ile de fibroblast sayında artış meydana gelmektedir (Samchukov ve Cherkashin 1999).

Oluşan yeni ortam ile yeni kemik formasyonu traksiyon vektörüne paralel olarak meydana gelir. Distraksiyonun başlaması ile yumuşak kallusta bulunan fibröz doku, distraksiyon aksı boyunca uzamaya başlar. Fibroblast benzeri hücreler de, kollojen fiberler arasında bulunurlar ve distraksiyon vektörü boyunca sıralanırlar. Fibrillerden köken alan bu hücreler segmentler arası dokunun distal ve proksimal uçlarında fiberler arasında gruplaşma gösterirler (Samchukov ve Cherkashin 1999).

Distraksiyonun 3. ve 7. günleri arasında, fibröz dokuda kapiller büyüme olur ve bu büyüme sadece segmentler arasındaki boşluk merkezine doğru değil, aynı zamanda her iki segmentin medullar kanalları içerisine doğru da meydana gelir. Oluşan yeni kapiller ağ hem birbirlerine hem de distraksiyon aksına paralellik gösterir. Kapiller terminaller fibröz doku içerisinde büyürler ve bu bölgeye diferansiye olmamış hücreleri getirirler ve bu hücreler, fibroblast, kondroblast ve osteoblastlara farklılaşırlar (Samchukov ve Cherkashin 1999).

Distraksiyonun ikinci haftasında, primer trabeküller oluşmaya başlar. Kollojen fiberler boyunca konumlanmış osteoblastlar, kollojen doku üzerinde osteid doku oluştururlar. Osteogenesis, kemik duvarları üzerinden başlar ve distraksiyon aralığının merkezine doğru devam eder. İkinci haftanın sonunda, osteoid mineralize olmaya başlar (Samchukov ve Cherkashin 1999).

Distraksiyon sürecinde, kemik doku oluşumu kendine özgü özellikler gösterir. Mineralizasyon açısından fakir radyolüsent fibröz bölge, gerilim kuvvetinin en yüksek olduğu distraksiyon aralığının ortasında konumlanır. Bu bölge fibroblastların çoğaldığı ve fibröz doku oluşturduğu bir merkez olarak işlev görür. Fibroblast ve kartilaj dokunun birlikte bu bölgede bulunması ise, distraksiyon süreci boyunca membranöz ve endokondral kemikleşmenin yeni kemik dokusu oluşumunda önemli bir rol oynadığını gösterir. Fibröz bölgenin periferinde, silindirik piramid şeklinde trabeküller uzanmaktadır ve üzerlerinde birbirlerine doğru gelişen osteoblastlar görülür (Samchukov ve Cherkashin 1999).

Yeni kemik oluşumu, distraksiyon süreci boyunca apeksleri açık olan kemik trabeküllerinde, gerilim vektörleri boyunca oluşmaktadır. Bu bölgeler "büyüme alanları" olarak isimlendirilir ve süreç boyunca gerilime bağlı aktif osteogenezis bu bölgelerde oluşur. Yeni kemik dokusu oluşumu distraksiyon fazı sonuna kadar devam eder (Samchukov ve Cherkashin 1999).

1.3.4. Konsolidasyon Periyodu

Konsolidasyon periyodu, distraksiyon fazı sonu ile distraksiyon aygıtının çıkartılması arasında kalan zamanı ifade eder ve distraksiyon ile kazanılmış yeni kemik dokusunun mineralizasyonunun tamamlanması için gerekli süreyi kapsar.

Distraksiyon sonrası, fibröz alan kemikleşmeye başlar ve distraksiyon boşluğunun her iki kenarındaki segmenti birbirine bağlayan bir kemik köprü oluşturur. Distraksiyonda yeni kemik oluşumu çoğunlukla membranöz kemikleşme ile sağlanırken, bazı alanlarda izole kartilaj dokunun gözlemlenmesi endokondral kemikleşmeye de işaret eder (Block et al. 2000).

1.3.5. Remodeling Periyodu

Remodeling periyodu, yeni oluşan kemik dokusunun tamamen orijinal kemikleşme dönemini tamamlayabilmesi için gerekli, fonksiyonel yüklemenin uygulandığı dönemdir. Kortikal kemik tabakası ve kemik iliği bu aşamada yeniden oluşmaktadır. Kortikal kemik tabakası oluşumunun son aşaması havers kanallarının oluşumudur ve havers kanallarının oluşumu ile kemik dokusunun olgunlaşması tamamlanmaktadır. Distraksiyon sonrası yeni oluşan kemik tabakasının, operasyon öncesi kemik tabakası ile yakın benzerlik göstermesi en az bir yıllık süre sonunda gerçekleşmektedir (Samchukov ve Cherkashin 1999).

1.4. Kraniofasial Distraksiyon Osteogenezisinin Endikasyonları, Kontrendikasyonları, Avantaj ve Dezavantajları

Geleneksel ortognatik cerrahi kraniofasial deformitelerin tedavisinde genel kabul gören yaklaşım olsa da, belirli sınırları bulunmaktadır. Genel olarak geniş miktarlarda kemik deformitelerine sahip ve büyük oranlarda kemik ilerletmelerine ihtiyaç duyulan vakalarda DO endikedir (Dheeraj et al. 2011, Mihmanlı ve ark 2011).

Endikasyonları

Konjenital Deformiteler

- Pierre Robin Sendromu: Mandibuler yetmezlik ve nefes alımının kolaylaştırılması amacı ile uygulanır.
- Retrognatiye neden olan Treacher Collins ve Goldenhar gibi sendromlar
- Mandibuler darlık olan çocuk ve yetişkinlerde
- Herhangi bir sendroma bağlı olmayan konjenital mikrogeni vakalarında
- Yarık damak ve dudak cerrahisi geçirmiş ve maksiler yetmezlik olan vakalarda
- Tek ya da çift taraflı Kraniofasiyal mikrosomiya
- Orta yüz hipoplazisi
- Obstüktif Uyku apnesi
- Yetişkinlerde maksiller darlık
- Fasiyal Asimetri (Dheeraj et al. 2011, Dolanmaz ve ark. 2009)

Kazanılmış Deformiteler

- Temporomandibuler eklem ankilozu sonucu oluşan mandibula hipoplazisi gibi travma sonucu oluşan büyüme eksikliklerinde
- İyileşmemiş kırıklarda
- Dişsiz çene bölgelerinde atrofi
- Onkolojik mandibula defeklerinde kullanılır (Dheeraj et al. 2011).

Göreceli Kontrendikasyonları

- Kötü beslenme ve yumuşak dokuda yetersizlik
- Yeni doğanlarda yeterli kemik dokusunun bulunmaması
- Yaşlı bireylerde
- Radyasyon görmüş kemiklerde
- Osteoporötik kemiklerde
- Kemik metabolizmasını etkileyen sistemik hastalıklarda (Dheeraj et al. 2011)

DO'nun maksilofasiyal cerrahide kullanımları büyük çoğunlukla ortognatik cerrahiye alternatif olarak düşünülmektedir. DO'nun ortognatik cerrahiye göre belirli ***avantajları*** vardır.

Avantajları;

- Yeni oluşan kemik dokusunun belirli bir süre içerisinde düşük oranlarda oluşumu, ortognatik cerrahi sonucu oluşan yumuşak doku gerilimlerinin önüne geçer ve nüks riski azalır.
- Hastanade kalış süresi kısadır.
- Operasyon sonrası ağrı ve şişlik daha azdır.
- Inferior alveolar sinir zedelenme riski daha azdır.
- Alt ve üst çenelerde ortognatik cerrahiye oranla daha fazla ilerletmeye olanak tanır.
- Kemik grefti kullanımına gerek duyulmaz (Dheeraj et al. 2011).

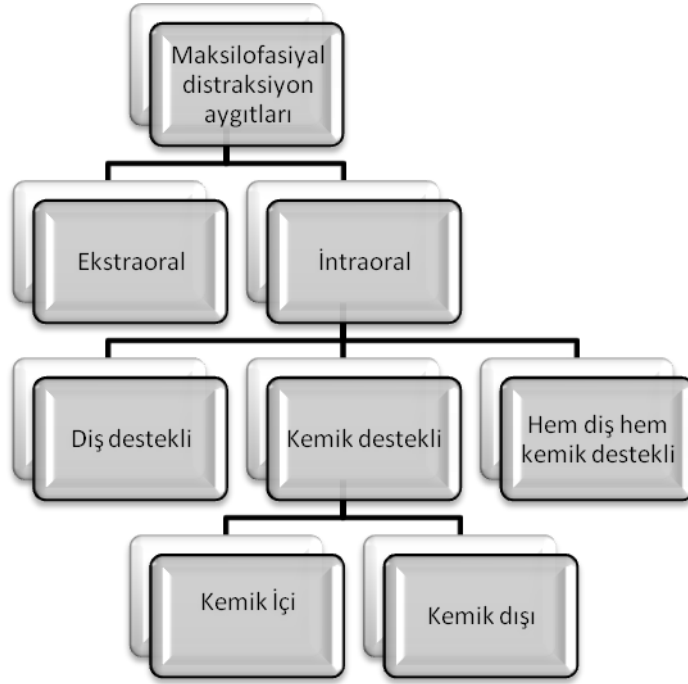
Dezavantajları;

- Çoğu hastanın distraktörün aktivasyonu amacı ile günlük randevuya gereksinimi olur.
- Distraksiyonun aktivasyon süreci içerisinde ağrı olur.
- Plak kontrolünün zorluğu mevcuttur.
- Distraktörün uzun süreli kullanımında, distraktör aygıtını oluşturan parçalarda deformasyon ve kırılmalar oluşabilir.
- Distraktörün uzun süreli kullanımı, estetik ve fonksiyonel problemlere yol açabilir. Enfeksiyon gelişim riski artar.
- Vektörün doğru planlanmaması temporomandibuler eklemlerde problemlere yol açabilir (Dheeraj et al. 2011).

1.5. Maksilofasiyal Distraksiyon Cihazlarının Sınıflandırılması

Genel olarak, maksilofasiyal bölgede distraksiyon cihazları, ağız dışı ve ağız içi distraksiyon cihazları olarak sınıflandırılmaktadır. Ağız dışı cihazlar, yeni oluşan kemik dokusunun yönü göz önüne alınarak, tek yönlü, çift yönlü ve çok yönlü olarak sınıflandırılır (Samchukov ve Cherkashin 1999). (Şekil 1.2)

Ağız içi cihazlar, diş destekli, kemik destekli ya da hem diş hem kemik destekli olarak sınıflandırılır. (Samchukov ve Cherkashin 1999). (Şekil 1.2)



Şekil 1.2: Maksilofasiyal distraksiyon cihazlarının Sınıflandırılması

Maksilofasiyal distraksiyon aygıtlarının sınıflandırılmasında uygulanan bölgeler de önem taşımaktadır. Kraniyofasiyal distraksiyon aygıtları uygulandıkları bölgelere göre;

- ❖ Mandibuler
- ❖ Maksiller ve Orta yüz
- ❖ Alveolar
- ❖ Transport distraksiyon olarak sınıflandırılır (Suzanne et al. 2004).

1.5.1. Mandibuler Distraksiyon

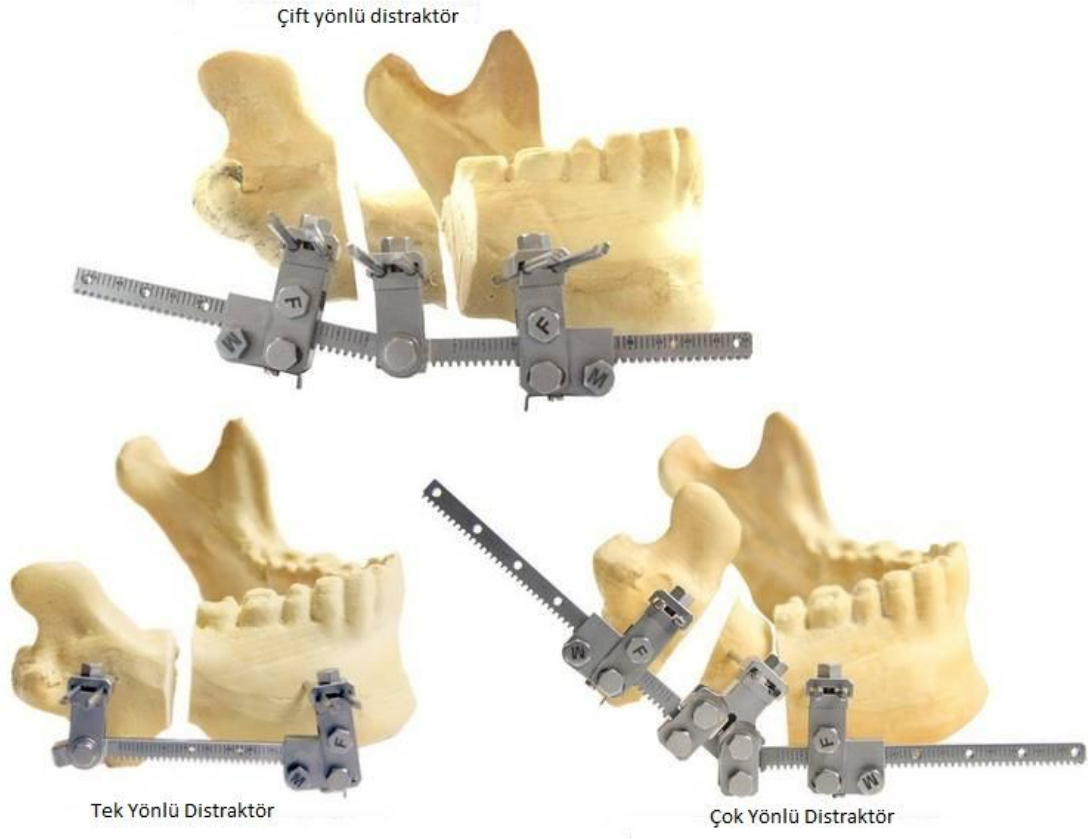
Mandibuler distraksiyon aygıtları da uygulama alanlarına göre ağız dışı ve ağız içi olarak sınıflandırılabilir. Ağız dışı mandibuler distraksiyon aygıtları uygulanmaya başladığı ilk dönemlerde, uzun kemiklerin distraksiyonunda kullanılan aygıtların minyatürize edilmiş hallerine benzerlik göstermektedirler. Ağız dışı mandibuler distraksiyon ilk kez 1989 yılında McCarthy ve ark. tarafından konjenital mandibuler defekte sahip dört çocukta kullanılmıştır (McCarthy 1994, McCarthy et al. 1992). McCarthy'nin çalışmaları ile aynı dönemde Guerrero, Hyrax tipi bir apareyi simfiz distraksiyonu amacı ile kullanmış ve başarılı sonuçlar ortaya koymuştur.

McCarthy ve Guerrero'nun uygulamalarının ardından DO klinisyenlerin ilgisini çekmiş ve başarılı uygulamalar ortaya konmaya başlamıştır (Samchukov ve Cherkashin 1999).

İlk hazırlanan mandibuler distraksiyon aygıtları, tek yönlü ve mandibulanın uzatılmasına yönelik hazırlanmışlardır. Ancak özellikle mikrostomia ya da makrognati hastalarında, korpus, ramus ve mandibuler angulus bölgelerini de içeren yetmezliklerin bulunması nedeni ile tek yönlü distraktörlerin bu tip vakalarda yetersiz kaldığı ve bu nedenle birbirinden bağımsız iki distraktörün farklı yönlerde kullanılmasının bu vakalarda etkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak mandibulanın 'V' şekilli yapısı nedeni ile korpus ve ramus bölgesinde her ne kadar aynı oranlarda ve eş zamanda distraksiyon işlemi yapılırsa da, angulus bölgesinde istenen devamlılık sağlanamamıştır. Bu nedenle çok yönlü distraksiyon aygıtları gündeme gelmiştir (McCarthy 1997, McCarthy et al. 1998).

Çok yönlü distraktörler 2 rod ve distraktörün ortasında yer alan bir menteşeden oluşmaktadır. (Şekil 1.3) Menteşe ile sagittal planda istendiğinde açılabilir, istendiğinde

doğrusal bir distraksiyon sağlanabilmektedir. Böylelikle distraksiyon boyunca distraksiyonun yönü ve yeni oluşan kemik tabakasının doğrultusu yönlendirilebilmektedir (Samchukov ve Cherkashin 1999). (Şekil 1.3)



Şekil 1.3: Tek, çift ve çok yönlü mandibuler distraksiyon aygıtları Erişim: (http://www.normed-online.com/Extra-Oral-Distraction-Systems.57+B6Jkw9MQ_.0.html)

Ağız dışı distraksiyon aygıtlarının, uygulama kolaylığı, çok küçük çocuklarda uygulanabiliyor olması, hem çift hem de çok yönlü distraksiyonların uygulanabilmesi gibi avantajları vardır. Ancak görünür olması ve estetik olmayan duruşları, çıkarılmalarının ardından skar oluşması gibi dezavantajları nedeniyle ağız içi aygıtlara yöneliş olmuştur (McCarthy 1997).

Ağız içi distraksiyon cihazlarının ilk yapıları, ağız dışı cihazların minyatürize edilmeleri ya da ortodontik apareylerin modifiye edilmeleri ile oluşturulmuştur (McCarthy et al. 1995).

Ağız içi distraksiyon cihazları ile osteodistraksiyon teknikleri önemli ölçüde gelişmiştir. Ağız dışından görünmemeleri ve skar oluşturmamaları önemli avantajlarıdır. Ancak bu gelişmelerin yanında, uygulama zorlukları, çalışma alanının kısıtlı olması, aygıtların istenen büyüklük ve tasarımda yapılamaması gibi dezavantajları da vardır. Kısıtlı kullanım alanları nedeni ile farklı yaklaşımlar ve tasarımlar geliştirilmiştir. Anatomik lokalizasyona uygun tasarımlar (korpus ve ramus distraktörleri), farklı klinik uygulamalar için farklı distraktör tasarımları (uzama ve genişletme için ayrı tip cihazlar), her hasta için özel hazırlanıp, yapılmış ve hastanın anatomik oluşumları ile birebir uyum gösteren cihazlar geliştirilmiştir (X Wang et al. 2000). Ağız dışı distraktörlerin gelişimine benzer şekilde ağız içi distraktörler de tek yönlü, çift yönlü ve çok yönlü olarak evrimleşmişlerdir (Chin ve Toth 1996, Schleier et al. 2007, Wojcik et al. 2011).

Günümüzde mandibuler distraktörlerdeki gelişmeler, anatomik yapıya uygun ve distraksiyon işlemini kolaylaştıran tarzda cihazların tasarlanmasına yönelik çalışmaları içermektedir. Günümüzde, eğrisel (curvilinear), motorlu, hidrolik vb. distraksiyon aygıtları bu çalışmalar sonucu geliştirilen aygıtlardır. Eğrisel distraktörler, mandibulanın kendi gelişim eğrisine paralel ve benzer bir vektör sağlarken, hidrolik ve motorlu distraktörler, kontrol edilebilir hassas bir distraksiyon sağlamaktadırlar (Schmelzeisen et al. 1996, Fritz ve Sidman 2004, Schleier et al. 2007).

1.5.2. Maksilla ve Orta Yüz Distraksiyonu

Maksiller ve orta yüz distraktörlerinin seçiminde yapılacak cerrahi işlemin amacı stabil fonksiyonel bir oklüzyon ve iyi bir yüz estetiği sağlanabilmesidir. Orta yüz distraksiyonları ağız dışı apareyler kullanarak yapılırken, maksilla distraksiyonu hem ağız içi hem de ağız dışı distraktörler kullanılarak yapılabilir (Block et al. 1997).

Maksiller distraksiyondaki gelişmeler, mandibuler distraksiyondaki gelişmelerle paralellik göstermektedir. Orta yüz distraksiyonunda ilk deneysel çalışmalar 1990'lı yıllarda Rachmiel ve ark. (1993,1995) ve Block ve ark. (1997) tarafından yapılmıştır.

İlk deneysel çalışmaların ardından, farklı osteotomiler ve farklı distraktör tasarımları konusunda deneysel çalışmalar yapılmaya devam etmiştir. Carls ve ark. (1997) yaptıkları bir çalışmada, sert damak üzerinde yapılan distraksiyon işlemi ile sert damak, yumuşak damak yönünde distrikte edilmiş ve velofarengeal yetmezlik için yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir.

İlk klinik çalışma 90'lı yılların ortalarında ortaya çıkmıştır. Polley ve ark. orta yüz distraksiyonu için eksternal olarak sabitlenmiş kraniyal bir halo kullanmışlardır. Polley ve ark.'nı referans olarak yapılan, benzer distraktörler kullanmış olan çalışmalarda da orta yüz yetmezliklerinde halo kullanımının hem kemik hem yumuşak dokuda istenen oranda distraksiyon sağladığı görülmüştür (Figuroa et al. 1999, Polley ve Figuroa 1998).

Ağız dışı distraktörler, özellikle kraniyofasiyal deformitelerin düzeltilmesinde kullanılmaktadır. Bu cihazların yararı maksilla, orta yüz ve göz bölgesini de kapsayan 3 boyutlu distraksiyonlar sağlayabilmeleridir. Hem çocuk hem de

yetişkinlerde de kullanılabilirler ve kemik veya diş destekli olabilirler. En büyük dezavantajları, distraktörlerin halo apareyine bağlanması ve halonun distraksiyon ve konsolidasyon periyodları boyunca takılı kalması zorunluluğudur. Halo apareyinin psikososyal olarak tolere edilebilme zorluğu hastalarda kullanımını kısıtlamış ve araştırmacıları ağız içi apareylere yönlendirmiştir (Aizenbud et al. 2008).

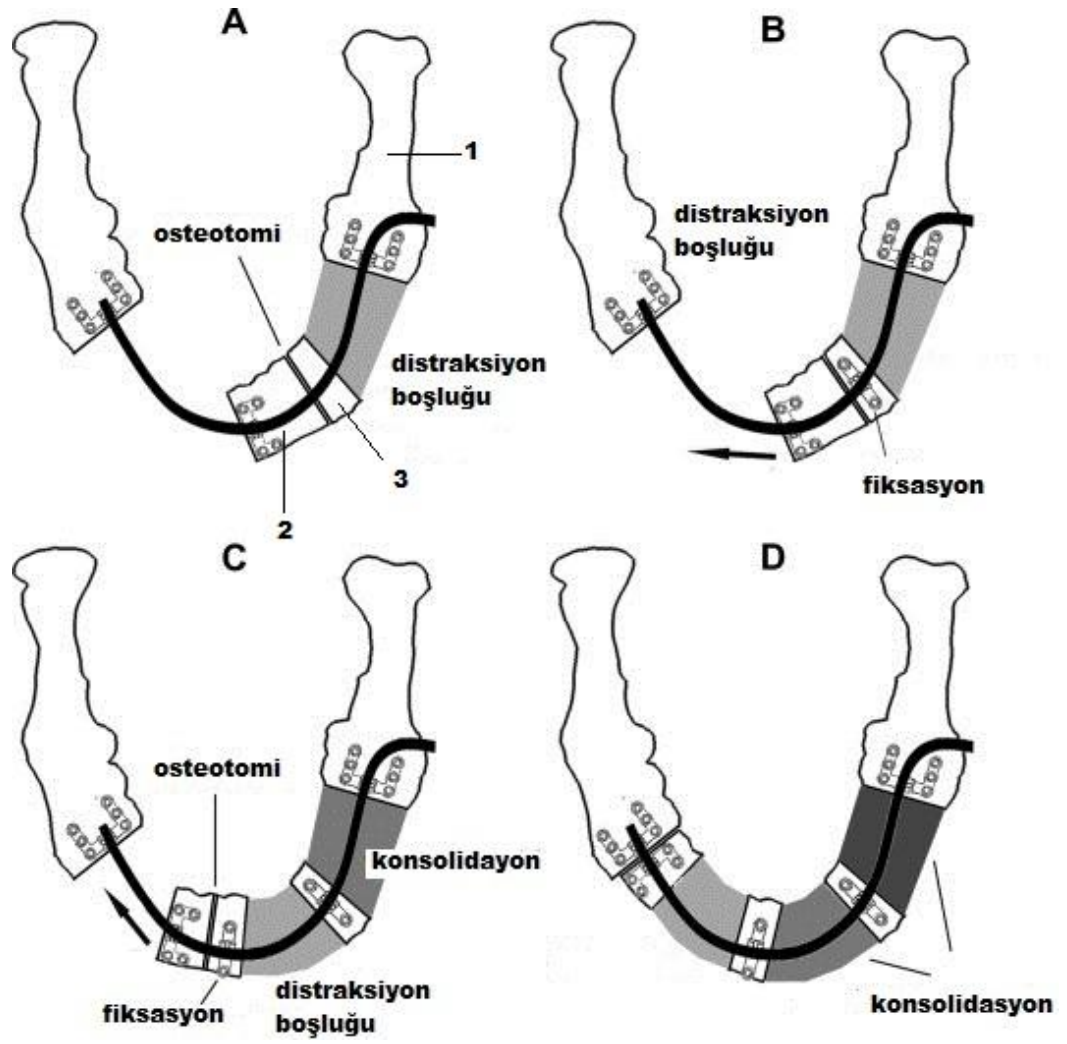
1.5.3 Transport Distraksiyon Osteogenezi

Transport DO, özellikle mandibuladaki büyük defektlerin onarımında kullanılır. Distraksiyon uygulanacak kemik doku üzerinde transport edilecek kemik disk oluşturulur ve rezeke alan ya da devamlılığı bozulmuş kemik bölgesine doğru oluşturulan disk distrakte edilir (McCarthy et al. 1998). Transport DO, Ilizarov tarafından uzun kemik defektlerinin tedavisinde kullanılmıştır. Ilizarov patolojik kemik bölgesini rezeke etmiş, sağlıklı kemik üzerinde transport disk oluşturarak, bu diski defekt sahasına distrakte etmiştir (Ilizarov 1971).

1990 yılında Costantino ve ark., köpek modelinde mandibulanın segmental defekti üzerinde transport DO yöntemini uygulamış ve başarılı olmuştur. İlk klinik çalışma da yine Costantino ve ark. (1990,1991) tarafından, kanser nedenli rezeksiyon sonucu oluşan mandibuler defekt üzerinde transport DO uygulanması ile yapılmıştır. Bu tarihten sonra, transport DO kemik defeklerinin tamirinde sıklıkla kullanılmaya başlamıştır.

Transport DO, hem eksternal hem de internal distraktörler ile uygulanabilmektedir. Distraktörün fiksasyonu için 3 fiksasyon noktası belirlenmelidir; (1) proksimal bölüm, (2) distal bölüm, (3) transport disk bölümü. Rijit fiksasyon plağı segmentlerin fiske edilmesini sağlar ve distraksiyon vektörü için

bir rehber görevi görür. Hasta aktif distraksiyon periyodu boyunca takip edilmeli ve yumuşak doku yırtılmalarına karşı gözlenmelidir (Miloró ve Peter 2004). (Şekil 1.4)



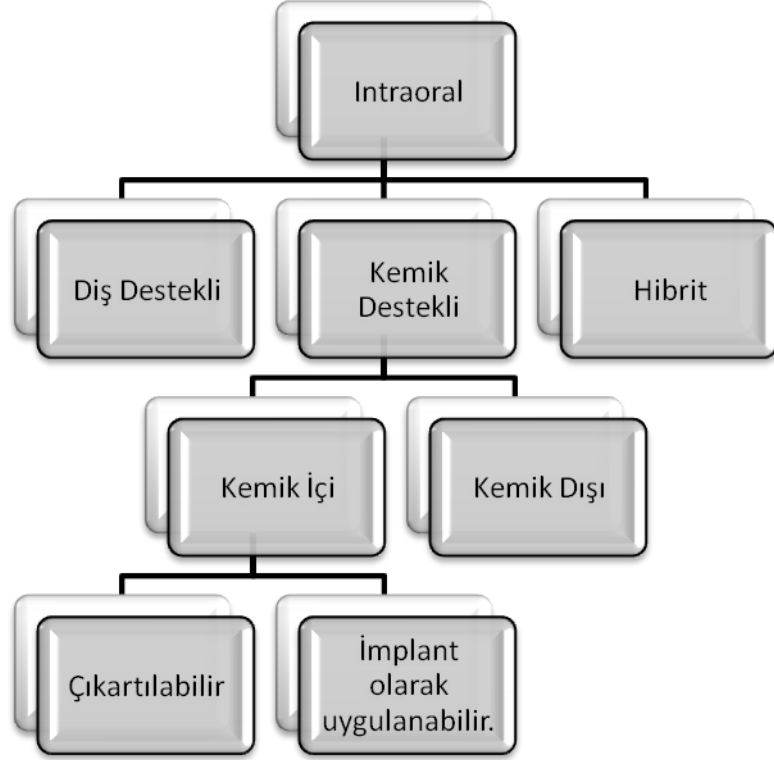
Şekil 1.4: Transport distraksiyonunun uygulanması. a) Proksimal segment, b) Distal segment, c) Transport segment (Zhou ve ark.).

1.5.4. Alveolar Distraksiyon

Alveolar distraksiyon, mandibula ve maksillada gözlenen alveolar defektlerin onarımı için kullanılmaktadır. Alveolar defektler gelişimsel anomaliler, maksilofasiyal travma, periodontal hastalıklar gibi farklı patolojik durumlarda oluşabilir. Bu patolojilerin düzeltilmesinde, otojen kemik greftleri, alloplastik materyaller, bağ doku greftleri ve/veya yönlendirilmiş doku rejenerasyonu kullanılabilir. Ancak bu tekniklerin avantajları kadar dezavantajları da vardır. Otojen greftlemede karşılaşılan rezorbsiyon problemi ya da allojen greftler ile istenilen kemik hacmine ulaşılamaması gibi dezavantajların olması klinisyenleri farklı cerrahi prosedürlerin araştırılmasına yöneltmiştir (Chin 1997).

Alveolar distraksiyonla ilgili ilk deneysel çalışmalar, Block ve Otten (1996) tarafından köpekler üzerinde uygulanmış ve deneysel çalışmaların başarılı olmasının ardından ilk klinik uygulama Chin ve Toth tarafından 1996 yılında yayınlanmıştır. Mandibulada vertikal yönde DO uygulanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Alveolar kemik distraksiyonunun tanımlanmasından bugüne kadar, tekniğin uygulanmasında birçok farklı cihaz geliştirilmiştir. Sınıflandırma ağız içi distraktörlerin sınıflandırması ile benzerlik gösterir ve diş destekli, kemik destekli ve hibrit olarak sınıflandırılabilir. Kemik destekli distraktörler ise kemik dışı ve kemik içi distraktörler olarak sınıflandırılmaktadır (Samchukov ve Cherkashin 1999). (Şekil 1.5)



Şekil 1.5: Alveolar distraksiyon osteogenezisi aygıtlarının sınıflandırılması (Samchukov ve Cherkashin 1999)

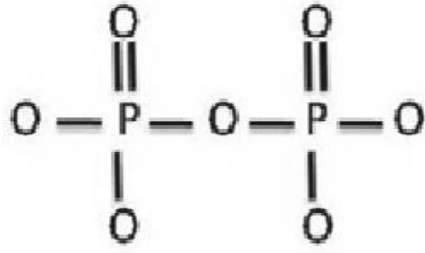
Kemik dışı distraktörler alveol kemiğinin lateral yüzeyine yerleştirilerek transport ve verici saha kemiğine sabitlenirler. Kemik dışı distraktörler vertikal kemik kayıplarının düzeltilmesini sağlamakta yararlı olmalarının yanında, yumuşak doku yırtılmaları ve enfeksiyon gibi sık görülen komplikasyonları da beraberinde getirmektedir (Samchukov ve Cherkashin 1999).

1.6. Bisfosfonatlar

1.6.1. Bisfosfonatların Kimyasal Yapısı

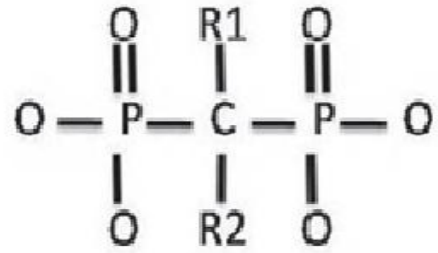
Günümüzde kemik hastalıklarının tedavisinde sıklıkla başvuru alan ilaç kaynaklarından olan bisfosfonatların keşfi yaklaşık 1 yy. geçmişe dayanmaktadır. 19. yy ortalarında Alman kimyagerler Von Baeyer and Hoffmann tarafından üretilen bisfosfonatlar, ilk olarak endüstride kalsiyum tuzlarının petrol borularını kaplamasını engellemek için kullanılmışlardır. Ancak ticari amaçlı kullanımları 1960'lı yıllarda deterjanların içerisinde kullanılmaya başlaması ile olmuştur. Bisfosfonatların biyolojik özelliklerinin 1968'de rapor edilmesiyle birlikte klinik kullanımları gündeme gelmiştir ve ilk olarak böbrek taşı oluşmasını önlemek amacıyla kullanılmışlardır (Marx ve Cillo 2007).

Bifosfanatlar, farmakolojik yapısı göz önüne alındığında endojen pirofosfat analoglarıdır. Bifosfonatlarda, pirofosfonatlarda merkezde bulunan oksijen atomu, karbon atomu ile yer değiştirmiştir ve bu karbon atomuna iki radikal ilave edilmiştir (Gören 2006). (Şekil 1.6)



(a)

PİROFOSFAT



(b)

BİFOSFONAT

Şekil 1.6:

(a) Pirofosfonatların analogu olan bisfosfonatlar ile arasındaki moleküler farklılıklar gösterilmiştir.

(b) Karbon atomuna bağlanan değişken R1 – R2 zincirleri.

Bifosfonatlar, farmakolojik yapısı göz önüne alındığında pirofosfat analoglarıdır. Bifosfonatlarda, pirofosfanatlarda merkezde bulunan oksijen atomu, karbon atomu ile yer değiştirmiştir ve bu karbon atomuna iki radikal ilave edilmiştir (Gören 2006, Marx ve Cillo 2007). Pirofosfatlar ve bifosfonatlar arasındaki kimyasal farklılık bisfosfonatların asidik ortamda hidrolize olmasını engeller ve dokularda daha uzun süre kalmasını sağlar. Bisfosfonatlar merkezlerindeki karbon ile kemikteki hidroksiapatite bağlanırlar, periferel zincirleri (R1, R2) ise değişkendir. Antirezorptif mekanizmadan sorumlu major zincir azot grubu olan R2 zinciridir. Bifosfonatlardaki P-C-P yapısı, bifosfonatın kemik mineral dokusuna bağlanmasından ve kemik yapı içerisinde enzimler nedeni ile oluşmuş asidik yapıda hidrolize olmasını uzun süre engeller. P-C-P bağlantısı, dokularda bifosfonatların kemik doku mineralizasyonu üzerine etkilerinde de önemli rol oynar. Osteoklastlar üzerinde inhibe edici rolleri vardır. Yapılan çalışmalar bifosfonatların osteoklastların etkinliklerinde ve sayılarında azalmaya neden olduklarını göstermektedir (Drake ve Cremers 2010).

Kemik rezorbsiyonunun olduğu bölgelere osteoklastların gelmesi ile aktive olurlar. Aktive olmaları ile birlikte osteoklastların kemik rezorbsiyonunu oluşturmak için gerekli olan kemik yapısı modifikasyonlarını gerçekleştirmelerini engellerler. Bisfosfonatlar olgunlaşmış osteoklastlara olduğu gibi olgunlaşmamış ve öncü osteoklast hücrelerine de etki gösterebilirler (Gören 2006). Etki ettikleri bölgelerde kemik doku rejenerasyonunu da bozduklarından dolayı, aşırı dozları kemik doku iyileşmesinde gecikme ve spontan kırıklara neden olmaktadır (Blank et al. 1997, Fleisch 1997).

Bisfosfonatların osteoklastlar üzerindeki etkileri kanıtlanmışken, osteoblastlara olan etkisi tam olarak açıklanmamıştır. Yapılan çalışmalar, bisfosfonatların osteoblast diferasyonunu stimüle ederek ile kemik mineral yoğunluğunu artırdıklarını göstermiştir (Ruggiero et al. 2004).

Bisfosfonatlar nitrojen içeren ve içermeyen bisfosfonatlar olarak ayrılırlar ve nitrojen içerikleri kemik doku üzerindeki etkilerinde ciddi farklılıklar yaratmaktadır. Nitrojen içermeyen bisfosfonatlar 1. jenerasyon bisfosfonatlar olarak da adlandırılan eski bisfosfonatlardır. R2 zincirleri kısadır ve nitrojen içermezler. Etkilerini kemik dokuda osteoklastlar ile etkileşmeleri sonrası gösterirler. Osteoklastlar ile karşılaştıklarında hücre içine alınırlar ve adenzin trifosfat (ATP) analoglarına dönüşerek etkilerini gösterirler. Vücutta çok hızlı metabolize edilirler. Nitrojen içermeyen bisfosfonatlar ve ticari isimleri: Etidronat (Difosfen®, Osteum®), Tiludronat (Skelide®), Klodronat. Nitrojen içeren bisfosfonatların (aminobisfosfonatlar), nitrojen içeren uzun R2 zincirleri vardır. Nitrojen içermeyen bisfosfonatlardan 100–2000 kat daha güçlüdürler. Antirezorptif etkilerini mevalonat yolu üzerinden gösterirler. Nitrojen içeren bisfosfonatlar ve ticari isimleri: Alendronat (Fosamax ®), Risedronat (Actonel®, Acrel®), Pamidronat (Aredia ®), Zoledronat (Zometa®), İbandronat (Boniva®, Roche) (Soydan ve Araz 2009). (Çizelge 1.1)

Ancak sadece nitrojen içerikli bifosfonatların osteoblast diferasyonunu artırdığı gözlemlenmiştir (Koch et al. 2010, Maruotti et al. 2012). Bisfosfonatların osteoklast inhibe edici aktiviteleri kemik dokuyu ilgilendiren tümöral hastalıklarda da kullanım olanağı sağlamıştır. Nitrojen içerikli bifosfonatların direk antitümöral etkileri de vardır. Bisfosfonatlar tümöral hücrelerde apoptozise neden olarak ve kemikteki tümör hücrelerinin intraselüler matrikse geçmesine engel olarak tümör invazyonunu engellerler (McLeod 2007). Ayrıca anti-anjiyojenik etkileri, metastazı önleyerek anti-tümöral etkilerine katkı sağlamaktadır (Clézardin et al. 2011, Russell 2011).

JENERİK	DOZ	FORMÜLASYON	KULLANIM	NİTROJEN	FDA ONAYI
ALENDRONAT	10 mg 70 mg	Oral Oral	Günlük Haftalık	+	1995
RİSEDRONAT	5 mg 35 mg	Oral Oral	Günlük Haftalık	+	1998
ZOLEDRONAT	4-5 mg	IV	Aralıklı	+	2001
İBANDRONAT	2.5 mg 150 mg 3 mg	Oral Oral IV	Günlük Aylık Aralıklı	+	2003 2005 2006
PAMİDRONAT	90 mg	IV	Aralıklı	+	1991
TİLUDRONAT	200mg	Oral	Aralıklı	-	1997
ETİDRONAT	400 mg	Oral	Aralıklı	-	1977

Çizelge 1.1: Ticari preparatlar şeklinde bulunan bifosfonatlar.

Bifosfanatlar yapısal benzerlikleri ve ortak etki mekanizmalarına rağmen etkinlik ve toksisite açısından önemli farklılıklara sahiptir. Etki güçlerine göre (zayıftan güçlüye); etidronat, klodronat, tiludronat, pamidronat, alendronat sodyum (AS), risedronat, ibandronat şeklinde sıralanabilirler (Gören 2006).

Etidronate ilk bulunan fakat şu an kullanımı yasaklanmış bifosfonat türevi ilaçtır. Bulunuşunu takiben osteoporoz tedavisinde kullanılmıştır. Ancak kemik rezorbsiyonunu baskıladığı dozlarda mineralizasyonu da inhibe etmesi büyük bir sorun olarak ortaya çıkmıştır. 5 mg/kg/gün dozlarda kemik mineralizasyonunda fokal defektlere neden olabilmektedir. Daha yüksek dozlarda [≥ 10 mg/kg/gün] mineralizasyonu tamamen inhibe eder. Buna karşılık AS'ın kemik mineralizasyonunu baskıladığı doz, rezorbsiyonu inhibe ettiği dozun yaklaşık 1000 katıdır. Bu nedenle AS ile kronik tedavide osteomalazi gelişme riski söz konusu değildir (Gertz et al. 1995, Gören 2006).

Bifosfanatların gastrointestinal kanaldan emilimi, düşük lipid afiniteleri nedeniyle genel olarak kötüdür. Oral bir dozun yaklaşık %1-10'undan daha azı emilebilir. Emilim, doza bağımlıdır ve yüksek dozlarda verildiğinde biyoyararlanım hızı artar. Emilimin büyük kısmı ise ince barsakta gerçekleşir (Gören 2006, Algrove 1997, Sun et al. 2012). Emilen bifosfanatlar kanda proteinlere bağlı olarak taşınır. Emilen bifosfanatın büyük bir kısmı kemikler tarafından tutulur. Emilim olmayan kısmı ise direkt böbrek yolu ile atılır. Kemik tarafından tutulan bifosfanat miktarı kişinin cinsiyetine, yaşa ve verilen ilacın içeriğine bağlıdır. Bifosfanatların yarı ömrü plazmada 0.5-2 saattir. Emilim sonrası ilacın büyük bir kısmı kemiğe ilk geçişte, kemik doku tarafından tutulur. Bifosfanatlar kemiğe yerleştiklerinde burada ömür boyu kalırlar (Gören 2006, Fleisch 1997).

1.6.2. Endikasyonları, Kontrendikasyonları, Yan Etkileri

Bifosfonatlar osteoporöz, Paget hastalığı gibi kemik deformasyonları oluşturan hastalıklarda, multiple myeloma, kemik metastazı gösteren tümörler gibi kemiklerin fragil, dayanıksız, kırılabilirlik gösterdiği hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu ajanlar ayrıca yaşlanmaya, glukokortikoid kullanımına ve östrojendeki azalmaya bağlı olarak kemikte oluşan kitlesel azalmayı engellemektedir. Bu tip hastalıklarda oral tablet formları kullanılmaktadır (Blank et al. 1997).

Potensi yüksek ve intravenöz yolla verilen bifosfonat türleri göğüs, prostat kanseri gibi kemik metastazı yapabilen kanserlerde kullanılmaktadır. Bu tip kanserlerde hem kemik metastazlarında kemik kaybı önlenmiş olmakta hem de antitümöral özellikleri kullanılmaktadır (Gnant et al. 2009). Multiple myeloma'da osteoklastik aktivitenin stimule olması sonucu oluşan iskeletsel komplikasyonları önlemeye yönelik kullanılmaktadır. Osteogenezis imperfekta çocuklarda kemik fragilitasını azaltmak amacıyla. Gaucher Sendromunun kemik lezyonlarının tedavisinde de bisfosfonatlar kullanılmaktadır (Shapiro 2009).

Endikasyonları;

- Menapoz sonrası osteoporöz görülen kadınlarda
- Yaşlı erkeklerde travmaya bağlı olmayan kırıklarda
- Kortikosteroidlere bağlı osteoporöz vakalarında
- Paget hastalığında
- Kemik metastazı yapan kanser türlerinde
- Yüksek kemik rezorpsiyonu görülen hastalıklarda kullanılır (Saridoğan 2010).

Kontrendikasyonları;

- Hamile ya da hamilelik planlayan kadınlarda
- Kronik böbrek hastalarında
- Düşük serum kalsiyum düzeyi

- Osteomalazi
- Vitamin D yetmezliği(düzeldiğinde kullanıma başalanabilir)
- Önemli derecede özafagal hastalığı olanlarda
- 1 saat kadar oturabilmesi mümkün olmayan yatalak hastalarda kullanılmamalıdır (Güven 2013).

Yan Etkileri:

Oral bifosfonat kullanımının en önemli yan etkisi üst solunum yollarında görölmektedir. Nitrojen içerikli bifosfonatlarda özafagusta enflamasyon ve erozyon görölmektedir. İlerleyen periyodlarda özafagusta perforasyonlar görölebilmektedir. Bu nedenle ilacın su ile alınmasını takiben 1 saat süresince yatılmaması önerilmektedir. İntravenöz bifosfonat kullanımda ise, ilk infüzyon sonrası nezle benzeri semptomlar görölebilmekte (T hücrelerini aktive etmelerinden dolayı) fakat sonrasında bu semptomlar geçmektedir (Brookler 2008).

Çene ve yüz cerrahisi açısından en önemli yan etkisi çene kemiklerinde görölen osteonekrozlardır (Marx et al. 2005).

1.6.3. Bifosfonatlara Bağlı Çenelerde Gelişen Osteonekroz

Marx ve ark. 2003 yılındaki raporları ile ortaya konan bifosfonatlara bağlı çene kemiklerinde oluşan osteonekrozun nedeni şu an için tam olarak açıklanamamaktadır. Bifosfonatların özellikle yenilenme hızı yüksek olan kemiklere karşı gösterdikleri afinite, alveol kemiği gibi yüksek yenilenme potansiyeline sahip

kemiklerde daha fazla emilimine neden olmaktadır. Buna bağlı olarak mukoza bütünlüğünün bozulması halinde yara iyleşmesinin gerçekleşmediği ve açıkta kalan çene kemiklerinde sekonder enfeksiyonların oluştuğu, ilerleyen dönemde de osteonekroza dönüştüğü düşünölmektedir. Bisfosfonatlar teropatik dozlarda kullanıldıklarında osteoklastların rezorptif aktivitesini inhibe ederken, osteoblastları ise stimüle ederler (Zafersoy ve Altundag 2008).

Osteoblastların reseptör aktivatör nükleer kβ ligand (rankl) üretetek uyardığı fizyolojik kemik rezorbsiyonunu ise engellemezler ve kemik metabolizmasına daha az sitotoksik etki oluştururlar. Bisfosfonatların yüksek dozda kullanılması ise hem osteoblastlar hem de osteoklastlarda hücre içi kalsiyum birikmesine neden olarak sitotoksik etki oluşturur. Buna bağlı olarak kemik yenilenme mekanizması bozulur ve gereken remodelasyon gerçekleşemez. Kemikte yenilenmenin azalması avasküler nekroz riskini artırır. Kemikte osteoklastik aktivite başladığı zaman, oluşan yeni kemik matriksinin matürasyonu için sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanır. Kemikte rezorbsiyonun azalmasıyla birlikte apozisyon da azalmaya başlar; kemik tamir metabolizması, büyüme-gelişme kapasitesi ve kalitesi bozulur. Travma, periodontal hastalık, periradiküler lezyon ya da dental işleme bağlı gelişen nekrozlarda osteoklastlar, nekrotik kemiği ortadan kaldırmak için gerekli aktivasyonu gösteremezler (Marx et al. 2005).

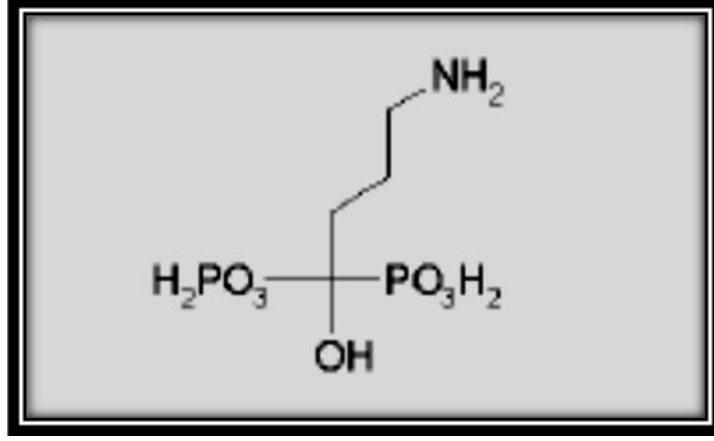
Nekrotik doku hacmi yeterli seviyeye ulaştığı zaman ise lokal değişiklikler başlar. Oral kavitenin geniş bir mikrofloraya sahip olması, oral kavitede asla aseptik bir ortam oluşturulamaması ve travmaya yatkın olması çene kemiklerinde osteonekroz oluşması riskini artırır. Tüm iskelet sisteminden farklı olarak çene kemikleri dişler aracılığı ile sürekli dış çevreyle ilişkidir. Vaskülarizasyon özellikleri nedeniyle %60 mandibula, %30 maksillada osteonekroz görülürken, %10 her iki kemikte birlikte görölmektedir. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) tarafından belirlenen kemik metabolizması ile ilişkili serum parametreleri kalsitonin, troid stimulatör hormon, T4, T3, N-Telopeptit,

C-Telopeptit (CTX), 25 Hidroksi vitamin D, kemiğe özgü alkalin fosfotaz, osteokalsin, paratroid hormon ve TLX telopeptitdir. Bisfosfonat kullanan hastalarda kemikte remodelasyon ve rezorptif aktiviteyle ilgili bu değerlerin önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir (Lester et al. 2006, Reszka ve Rodan 2003).

Lester ve ark. (2006) bisfosfonatlarla ilişkili çene kemiklerinde oluşan osteonekrozun genetik mutasyona bağlı olarak hassas bireylerde olduğu hipotezini savunmuşlardır. Matriks metalloproteinaz ailesinden matriks metalloproteinaz-2 (MMP2) genindeki mutasyonun bisfosfonatın yarattığı osteonekrozla ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Ayrıca zoledronat ve alendronatın neden olduğu atrial fibrilasyonla vücutta ilişkili tek genin MMP2 olduğu belirlenmiştir (Soydan ve Araz 2009, Woo ve Hellstein 2006).

1.6.4. Alendronat Sodyum

Alendronat sodyum, nitrojen içeren, oldukça potent bifosfonat grubu bir ilaçtır. Beyaz kristalin toz yapıda olup moleküler formülü “C₄H₁₈NNaO₁₀P₂”dür. Molekül ağırlığı 325.124 g/mol’dür. Diğer bifosfonatlar gibi pirofosfat analoglarıdır. Pirofosfatların, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu ve osteoblastlar tarafından oluşturulan yeni kemik dokusu mineralizasyonunu birlikte inhibe etmesine karşılık, alendronat ve tüm azot içerikli bifosfonatlar sadece osteoklastlar üzerinde etki ederler. Alendronatın kemik rezorpsiyonunu inhibe etmesi doza bağlıdır ve ilk kullanıma sokulan bifosfanat türevi ilaç olan etidronattan yaklaşık 1000 kat güçlüdür. Tedavi süresince, normal kemik dokusu gelişimine devam eder ve alendronat kemik matriksinde farmakolojik olarak inaktif formda birikir (Onuk et al. 2006). (Şekil 1.7)



Şekil 1.7: Alendronat Sodyum'un Kimyasal Yapısı.

1.6.4.1. Alendronat Sodyum'un Farmakodinamik Özellikler

Alendronat sodyum, bifosfonat grubu ilaçların farmokodinamik özellikleri ile benzerlikler gösterir. Diğer nitrojen içeren bifosfonat grubu ilaçlar gibi kemikteki hidroksiapatit kristallerine bağlanırlar. Alendronat sodyum'un göreceli olarak kemik rezorbsiyonunun ve osteoklastik aktivitenin fazla olduğu bölgelere daha fazla bağlantı yapmaktadır. Ayrıca kemik yüzeyinin asidifikasyonu, bağlanmış Alendronatın serbest kalmasına yol açar (Aspenberg ve Astrand 2002, Algrove 1997). Kemik yüzeyindeki asidifikasyon osteoklastik aktivitenin olduğunu göstermektedir. Osteoklastlar rezorbsiyonu gerçekleştirebilmek için asidik bir ortam hazırlar ve bu asidik ortam alendronat sodyumun etkisini göstermesini sağlayan bir ortam meydana getirir (Algrove 1997).

1.6.4.2. Alendronat Sodyum Endikasyon, Kontrendikasyon, Yan Etkileri, Uygulama Şekli ve Dozu

Endikasyonları:

- Kadınlarda osteoporözün tedavisinde
- Erkeklerde osteoporözün tedavisinde
- Kortikosteroid nedenli osteoporözün tedavisinde kalsiyum ve D vitamini ile kullanılır.
- Paget Hastalığı (Gören 2006)

Kontrendikasyonları:

- Gastrointestinal sistemin akut enflamasyonları(özofajit, gastrit, ülserasyon)
- Osteomalazi
- Özofagusun malformasyon ve fonksiyon bozuklukları.
- İlerlemiş Böbrek rahatsızlıklarında
- Alendronat ve içeriğine alerjik olanlar
- Hipokalsemi
- Hamilelik ve emzirme dönemlerinde (Gören 2006)

Yan Etkileri:

Alendronat sodyumun sıklıkla karşılaşılan yan etkileri gastrointestinal sistem üzerinde görülmektedir. Özellikle üst solunum yolunda irritasyonlara neden olan alendronat sodyum, özofagus ülserleri, özofagus erezyonları ve özofajit'e neden olmaktadır (Graham ve Malaty 1999). Ticari preparat şekli oral yolla alınmaktadır ve yan etkileri bazı hastalarda şiddetli geçebilmektedir (Scheen 1998, Graham ve Malaty 1999).

Uygulanma şekli ve dozu:

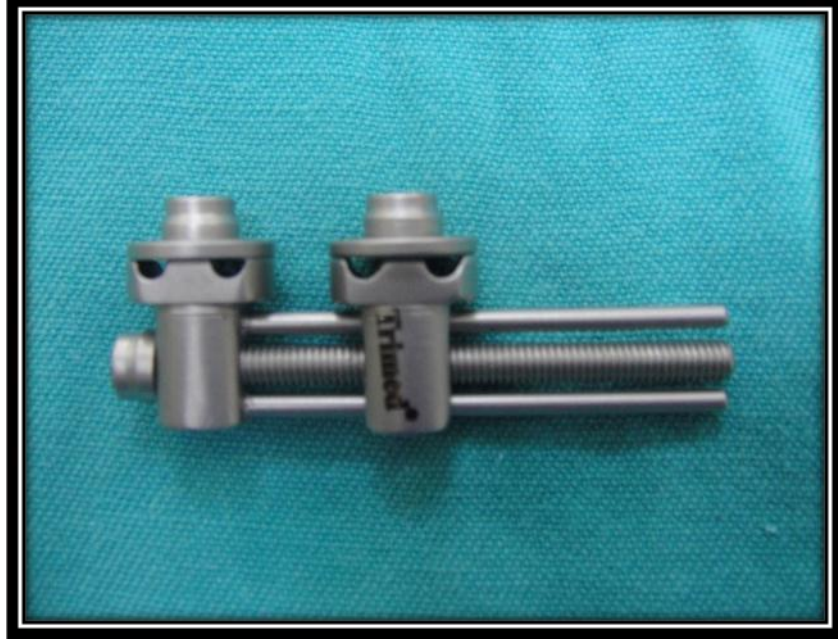
- Kadınlarda osteoporözün önlenmesinde: 5–10 mg günlük ya da 35–70 mg haftalık.
- Osteoporözün tedavisinde : 10 mg günlük ya da 70 mg haftalık.
- Kortikosteroid nedenli osteoporöz: 5–10 mg günlük ya da 35–70 mg haftalık.
- Paget's Hastalığı: 40 mg günlük 6 ay süresince kullanılır (Gören 2006, Shinkai 1996, Schneider 2006, Sun et al. 2012).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2011/66 numaralı proje ile desteklenmiştir. Çalışmanın deneyleri kapsayan bölümü, Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 22.10.2010 tarih ve 10/160 sayılı kararı ile Kırıkkale Üniversitesi Veterinerlik Fakülte'si hayvan laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmada 20 adet 20 haftalık ağırlıkları 2.5 - 3.0 kg arasında değişen *Oryctolagus cuniculus* cinsi Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Denekler uygun kafeslerde, $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta ve 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamın sağlandığı koşullarda barındırıldı. Yeterli sağlık şartlarının sağlanması, enfeksiyondan korunmaları, yeni yerlerine uyum sağlamaları ve genel sağlık durumlarının kontrolü için cerrahi operasyondan en az 1 ay önce deneylerin gerçekleştirileceği laboratuvar ortamına nakledildi. Denekler standart laboratuvar yemi ve su verilerek beslendi, su ve yiyeceğe rahat ulaşabilmeleri, yeterli hareket alanına sahip olmaları ve stressiz ortam sağlanması açısından her biri ayrı kafeslerde barındırıldı.

Çalışmada, ortopedide kullanılan parmak distraktörlerin modifiye edilerek tasarlanan formları kullanıldı (Trimed Elektronik Medikal Ankara). Distraktörlerin sabitlenmesi amacı ile her bir denek için 4 adet vida uygulandı. (Şekil 2.1)



Şekil 2.1: Distraksiyon aygıtı ve vidalar

Denekler distraksiyon hızına ve Alendronat Sodyum'un lokal olarak uygulanmasına göre 4 gruba ayrıldı;

- 1. Grup:** Lokal olarak distraksiyon boşluğuna Alendronat Sodyum enjekte edilen ve günlük 1 mm distraksiyon uygulanan grup. (Alendronat+1mm)
- 2. Grup:** Lokal olarak distraksiyon boşluğuna Alendronat Sodyum enjekte edilen ve günlük 2 mm' lik distraksiyon uygulanan grup. (Alendronat+2mm)
- 3. Grup:** Lokal olarak distraksiyon boşluğuna serum fizyolojik enjekte edilen ve günlük 2 mm' lik distraksiyon uygulanan grup. (Serum+2mm)
- 4. Grup:** Lokal olarak distraksiyon boşluğuna serum fizyolojik enjekte edilen ve günlük 1 mm' lik distraksiyon uygulanan grup. (Serum+1mm) (Çizelge 2.1)

Çizelge 2.1: Çalışma gruplarının günlük distraksiyon oranlarına ve lokal enjeksiyon türüne göre gruplandırılması.

Gruplar	Günlük Distraksiyon Hızı	Lokal Enjeksiyon Türü
Grup 1	1mm	Alendronat Sodyum
Grup 2	2mm	Alendronat Sodyum
Grup 3	2mm	Serum Fizyolojik
Grup 4	1mm	Serum Fizyolojik

Çalışmada deneklere lokal enjeksiyonda etken madde olarak Alendronat Sodyum Trihidrat (Sigma, ABD) kullanıldı. (şekil 2.2) Alendronat Sodyum trihidrat etken maddesi Omi ve ark. (2007)' nın çalışmaları referans alınarak 200 ml. serum fizyolojik içerisinde 0,75 μ /kg etken maddenin çözdürölmesi ile hazırlandı.



şekil 2.2: Alendronat Sodyum Trihidrat (Sigma, ABD)

2.1. Cerrahi Teknik

Cerrahi işlemler Kırıkkale Üniversitesi Veterinerlik Fakóltesi hayvan laboratuvarında gerçekleştirildi. Cerrahi işlem öncesi denekler tartılmış ve kilolarına uygun olarak genel anestezinin sağlanabilmesi amacı ile Xylazine (Rompun, Bayer, Almanya) 5 mg/kg ve Ketamin Hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul) 50 mg/kg

intramuskuler (IM) enjeksiyon yolu ile uygulandı. Genel anestezi etki süresini takiben her deneğin mandibularlarının cerrahi sahayı kapsayan sol bölgesi tıraş edilerek tüylerden arındırıldı. (Şekil 2.3) Cerrahi sahayı kapsayan cilt yüzeyi povidin iyot (Betadine[®], Kansuk Lab. İst.) ile dezenfekte edildi. (Şekil 2.3) Kanamayı azaltmak için operasyon bölgesine 2ml 1/100000' lik adrenalin içeren artikain HCl (Ultracain DS-forte[®]) uygulandı.



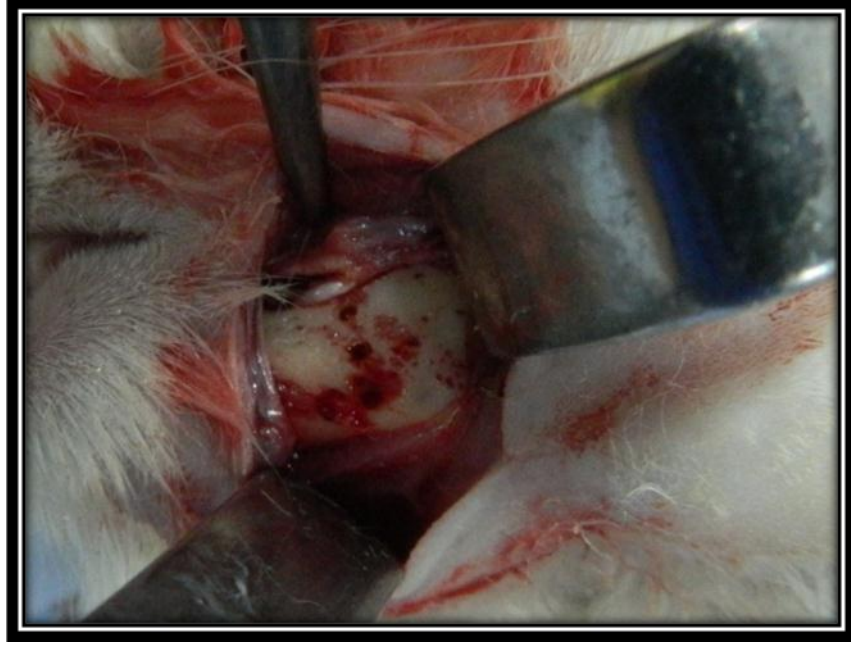
Şekil 2.3: Cerrahinin uygulanacağı bölgenin tıraşlanarak tüylerinden arındırılması.

Mandibula alt kenarına paralel premolar diş bölgesini kapsayan 2.5 cm cilt insizyonunu takiben, subperiosteal diseksiyon yapılarak periosteal dokuya zarar vermeden elevasyon gerçekleştirilerek kemik doku açığa çıkarıldı. (Şekil 2.4) Diseksiyon esnasında mental sinir korundu. Osteotomi hattı premolar dişlerin ve mental sinirin mesialinde, mandibula ile dik açı oluşturacak şekilde, rond frezler ile işaretlendi. (Şekil 2.5) Rond frezler ile işaretlenen bölge fisür frezler ile birleştirildi.

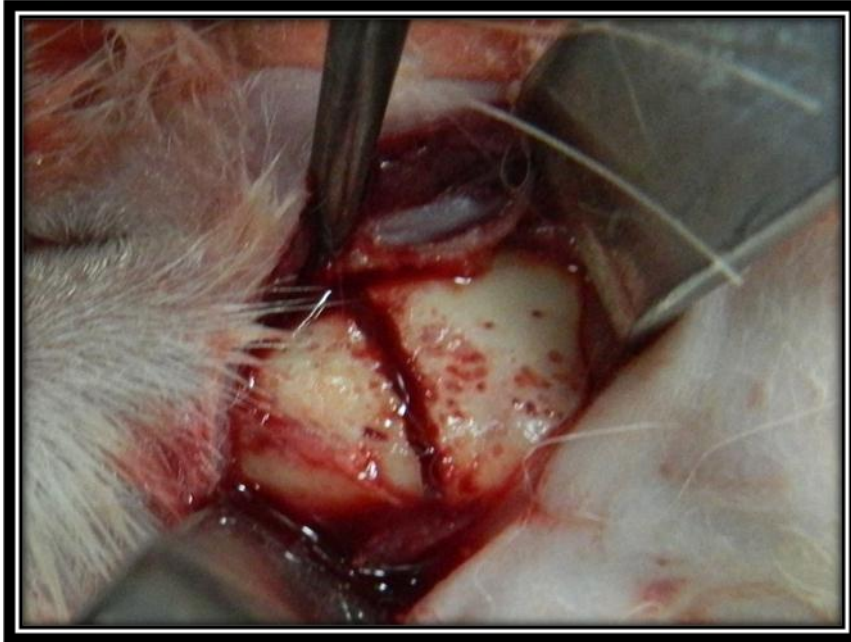
Frezle uygulanan kortikotomi işlemi steril serum fizyolojik soğutması altında gerçekleştirildi. (Şekil 2.6)



Şekil 2.4: Mandibula alt kenarı üzerinde insizyonun uygulanmasını takiben derialtı dokuların görünümü. Subperiosteal olarak insizyonun devam ettirilmesini takiben, mental sinirin korunması ve osteotomi hattını içeren kemik dokunun açığa çıkarılması.

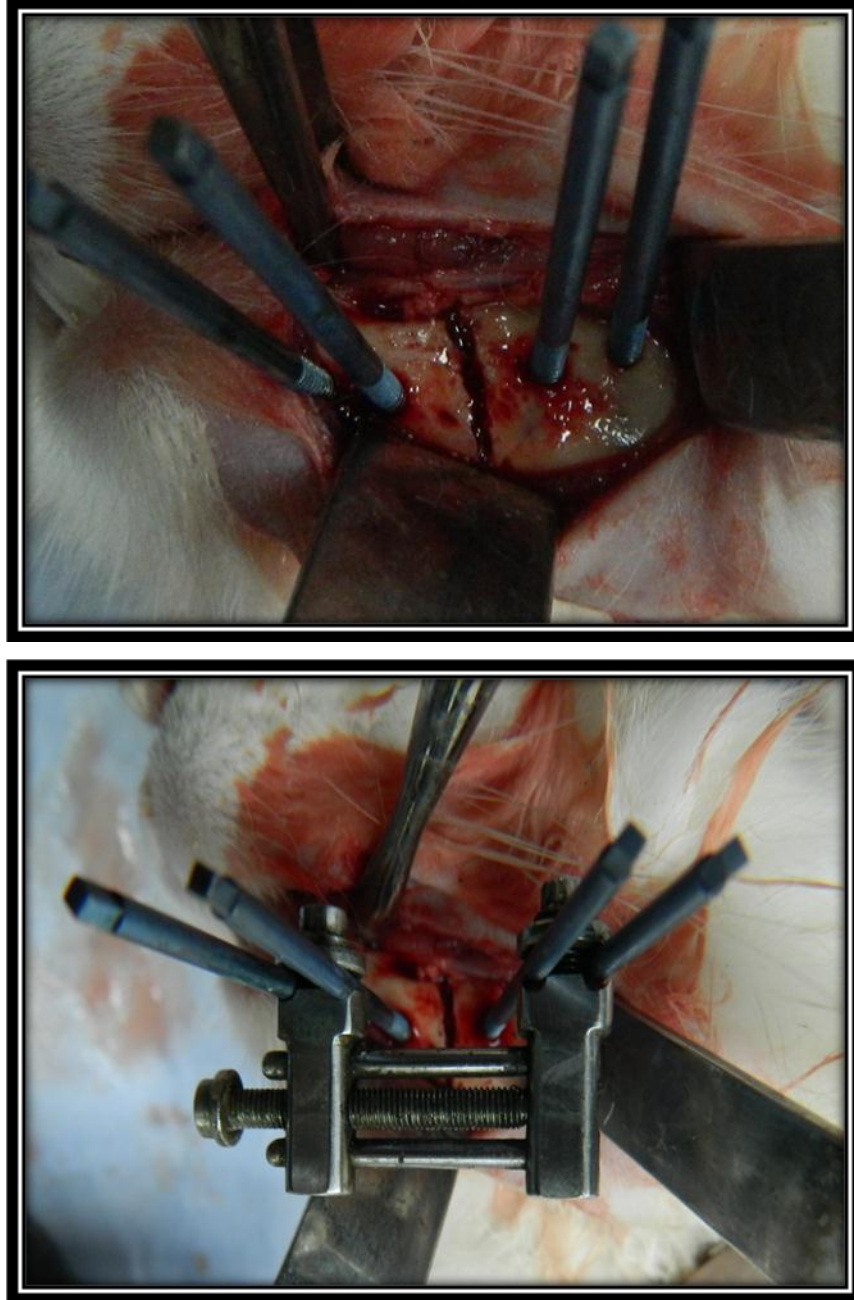


Şekil 2.5 :Osteotomi hattının rond frezler yardımı ile işaretlenmesi



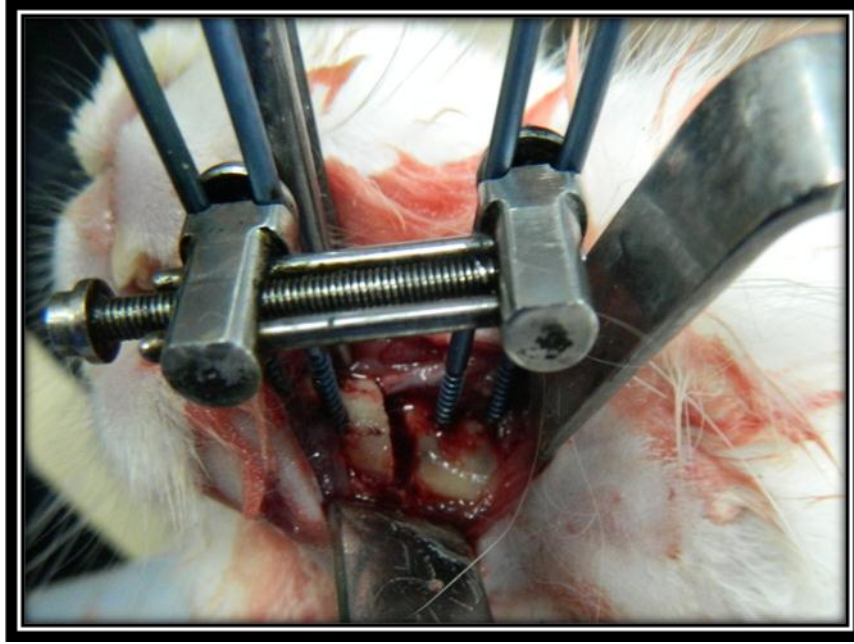
Şekil 2.6 : Fissür frezler yardımı ile osteomi hattının belirlenmesi.

Koremik kesisinin tamamlanması ardından, distraktörler kemik kesisinin mesial fragmanında iki, distal fragmanında iki olmak üzere toplamda 4 adet 1,8 mm çapında vidalar kullanılarak bölgeye uygulandı. Vidaların mandibulaya yerleştirilmesinde, fragman hattına ve birbirlerine eşit mesafede ve paralellikte olmalarına özen gösterildi. (Şekil 2.7)



Şekil 2.7: Osteotomi hattının belirlenmesini takiben vidaların ve distraktörün yerleştirilmesi

Distraktörlerin uygulanmasının ardından osteotomlar yardımı ile osteotomi yapıldı. Distraktörler aktive edilerek fragmanların yer değiştirmesinin tespiti için test edilmesinin ardından, yara bölgesi serum fizyolojik ile yıkanarak oluşan debrislerin uzaklaştırılması sağlandı. (Şekil 2.8)



Şekil 2.8: Osteotominin tamamlanmasını takiben distraktörün aktive edilerek distraksiyon işleminin kontrol edilmesi

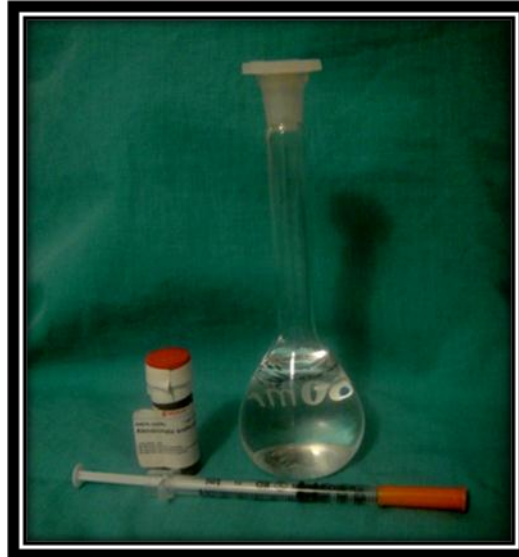
Yara bölgesinde, 'Polyglycolic acid' içerikli eriyebilen 4.0 (Vicryl-Johnson and Johnson®) dikişler yardımı ile periost ve kas tabakası, 4,0 naylon dikiş (Polipropilen-Ethicon®) kullanılarak da cilt kapatıldı.

2.2. Alendronat Sodyumun Hazırlanması ve Uygulanması

Grup 1 (Alendronat+1mm) ve 2 (Alendronat+2mm)' deki deneklere uygulanacak alendronat sodyum çözeltisi operasyon öncesi deneklerin ağırlıkları ölçülerek hazırlandı. Çözeltideki alendronat sodyum konsantrasyonu Omi ve ark. (2007) çalışmasında belirtildiği üzere 0,2 ml' lik serum içerisinde 0,75 µg/kg olacak şekilde hazırlandı. Her denek için solüsyon ayrı ayrı ependorf tüplerine alındı. Operasyon sonrası enjektörlere çekilen alendronat solüsyonu 23 gauge kalınlığındaki iğneler yardımı ile distraksiyon aralığına enjekte edilmek üzere hazırlandı (Şekil 2.9).

Grup 2 (Alendronat+2mm) ve Grup 3 (Serum+1mm) 'deki deneklere 0,2 ml' lik serum fizyolojik, lokal alendronat grubunda kullanılan yöntem ile distraksiyon aralığına uygulandı.

Enjeksiyonlar operasyon sonrası hemen, birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü haftalarda uygulandı.



Şekil 2.9: 23 gauge' luk iğne takılı enjektör ve enjektöre aktarılacak ependorf tüp içerisindeki alendronat

2.3. Operasyon Sonrası Bakım

Operasyon sonrasında deneklerin bakım ve korunmaları için 5 gün boyunca enrofloksasin (Enofilin® 2,5 mg/kg IM) ve meloksikam (Maxicam® 1 mg/kg) IM enjeksiyonu yapıldı.

Deneklerin günlük bakımları ve kafes temizliği kontrol edildi. Deneklerin ağırlıkları, yara bölgelerinin sağlığı düzenli olarak kontrol edilerek, yeterli yem ve su sağlandı.

2.4. Latent, Distraksiyon ve Konsolidasyon Dönemi

Operasyon sonrası beş günlük latent dönemin ardından distraksiyon periyoduna geçildi. Günlük 1 mm uygulanan grupta distraksiyon sabah ve akşam 0,5 mm olacak şekilde toplamda 1 mm, günlük 2 mm distraksiyon uygulanan grupta sabah ve akşam 1 mm olacak şekilde toplam 2 mm distraksiyon uygulandı. Distraksiyon, toplamda 10 mm' lik distraksiyon tamamlandıktan sonra sonlandırıldı. (Şekil 2.10) Günde 1mm distraksiyon uygulanan grupta distraksiyon periyodu 10 gün, 2 mm distraksiyon sağlanan grupta ise 5 gün olarak işlem yapıldı. Distraksiyon periyodunun ardından günlük 1mm distraksiyon uygulanan grupta 30 günlük, 2 mm distraksiyon uygulanan grup 15 günlük konsolidasyon periyodunun tamamlanması sağlandı. (Şekil 2.11)



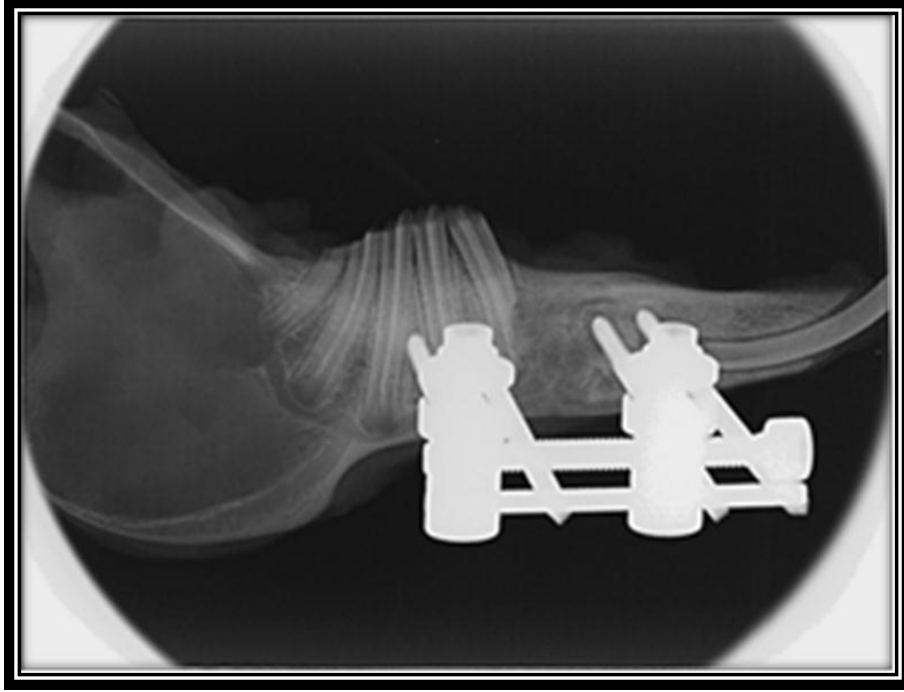
Şekil 2.10: Distraksiyon periyodunun ardından keser dişler arasında gözlenen orta hat sapması.



Şekil 2.11: Distraksiyonun tamamlanması sonrası distraktörün görünümü.

2.5. Sakrifikasyon İşlemi

Sakrifikasyon işlemi konsolidasyon periyodunu tamamlamış deneklere intrakardiak olarak letal dozda Ksilazin HCl (30 mg/kg Rompun® IM) ve % 10' luk Ketamin HCl (70 mg/kg Alfamine®) IM enjekte edilerek yapıldı. Sakrifikasyon işleminin ardından deneklerin distraksiyon uygulanmış olan mandibulaları subperiosteal olarak diseke edilerek, %10' luk formaldehit solusyonunda korundu. (Şekil 2.12)



Şekil 2.12: Sakrifikasyon işlemi sonrası, günlük 1mm distraksiyon hızı uygulanmış olan gruptan alınan radyograf.

2.6. Densitometrik ve Histolojik Değerlendirme

Formaldehit solusyonuna alınmış mandibulalarda, yeni oluşan kemik bölgesinin değerlendirilmesi amacı ile Dual Energy X Ray Absorptiomery (DEXA) yöntemi kullanıldı. DEXA cihazı ile alınan görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı ve yeni oluşan kemik bölgeleri kemik mineral yoğunluğu açısından değerlendirilip, distraksiyon aralığında kemik mineral yoğunlukları (KMY) hesaplandı.

Histolojik değerlendirme, Kırıkkale Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Örnekler oda sıcaklığında % 10' luk formaldehit içerisinde 72 saat bekletildi. Tüm örneklerin % 10' luk formik asid içerisinde 3-4 günde yenilenecek dekalsifikasyonu sağlandı. Örnekler 24 saat akan suda yıkandıktan sonra otomatik doku takip cihazına (Thermo Scientific Excelsiores, ABD) alındı. Dokular sırasıyla birer kez 80°, 90°, 3 kez 96° alkollerden, izopropil alkolden, 2 kez sıcak parafinden geçirildi. Dokular parafin bloklara gömüldükten sonra mikrotom (Leica RM 2255, İsviçre) yardımı ile 6µm kesitler elde edildi. Tüm deneklerden 3'er adet kesit seçildi ve kesitlerin ikinci olanları seçilerek incelemeye alındı. Tüm örnekler rutin hematoksilin eozin (HE) boyası ile boyandıktan sonra tüm kesitler konvansiyonel ışık mikroskobu (Zeiss Primo Star, Almanya) kullanılarak histolojik olarak değerlendirildi. Bütün kesitlerden *Leica Q Win V3* (Leica Microsystem, İsviçre) bilgisayar programı kullanılarak x40 büyütmede distraksiyon alanını ve komşu kemik dokusunu içeren, her preparattan 3 ayrı bölgeden olmak koşulu ile fotoğraflar çekildikten sonra görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı.

Hazırlanan preparatlar;

- ❖ Yeni oluşan kemik dokusu
- ❖ Enflamasyon
- ❖ Fibröz doku miktarı parametreleri kullanılarak skorlandı.

Skorlama ise;

0 – Yok

1 – Az

2 – Orta

3 – Çok

4– Çok fazla olarak sınıflandırılıp, sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

2.7. İstatistiksel Değerlendirme

Histolojik ve densitometrik değerlendirmeler sonucu elde edilen veriler istatistiksel değerlendirmeye alındı. İstatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 (Illinois,USA) programı üzerinde *Kruskal Wallis* testi ve *Mann-Whitney U* testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel verilerde standart sapma 0,05 olarak alındı.

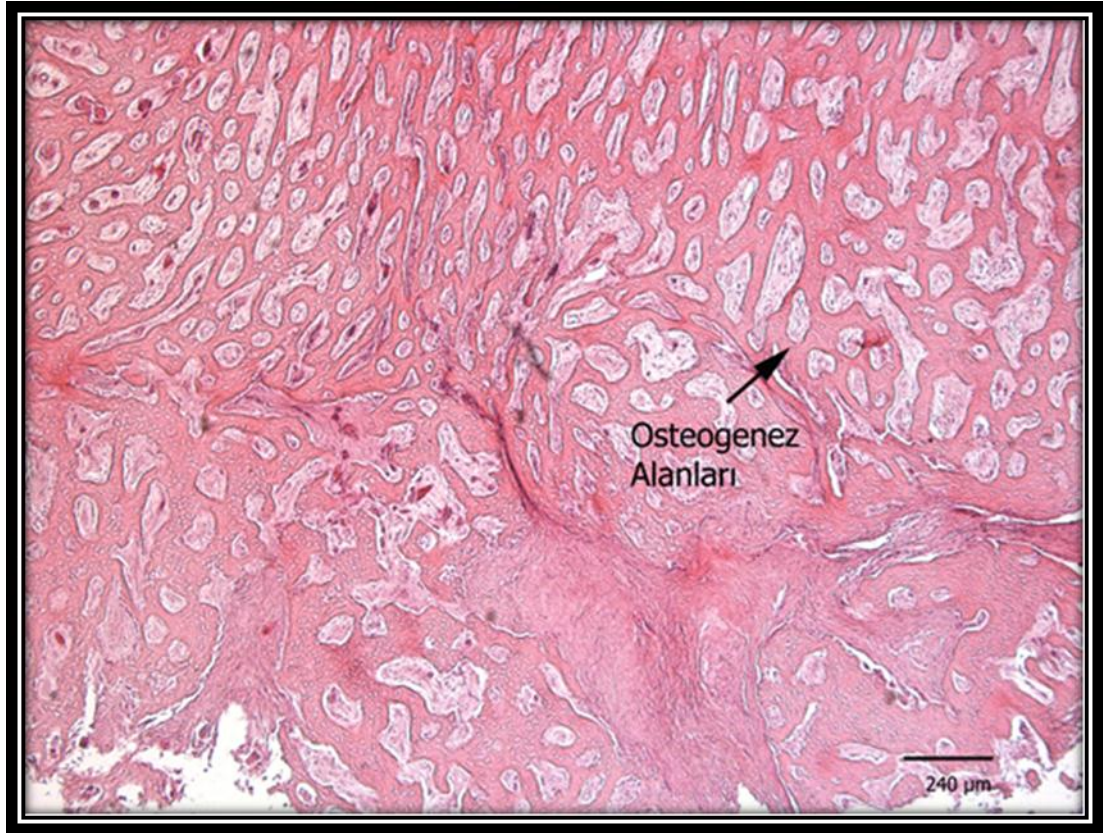
3. BULGULAR

Çalışma 20 adet denek kullanılacak şekilde planlandı. Dört denekte yara bölgesinde meydana gelen enflamasyon, distraktör kaybına neden oldu. Bu denekler çalışmadan çıkarılarak yerlerine 4 adet yeni denek çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın sonunda, yapılan gözlemlerinde tüm deneklerin çalışma aşamalarını sağlıklı bir şekilde tamamladıkları ve istenen distraksiyon hızına ulaştıklarına karar verildi.

3.1. Histolojik Bulgular

Histolojik değerlendirmeler sonucunda, Grup 1 (Alendronat+1mm) ve Grup 4' de (Serum+1mm) intramembranöz kemikleşme ile distraksiyon aralığının dolduğu ve buna bağlı olarak enflamasyon ve fibröz doku oluşumunun düşük miktarda oluştuğu tespit edildi. (Şekil 3.1, 3.2)

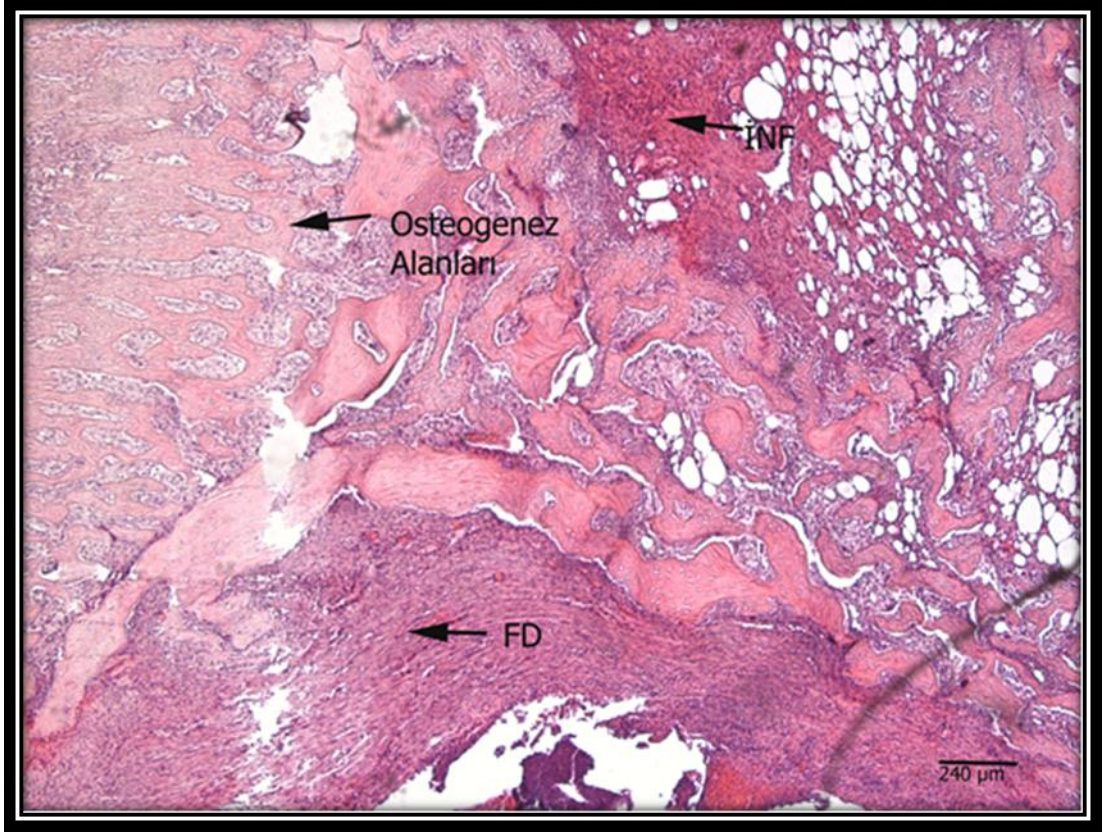
Grup 2 (Alendronat+2mm) (Şekil 3.3) ve Grup 3' de (Serum+2mm) (Şekil 3.4) yeni oluşan kemik tabakaları arasında yaygın enflamasyon odakları görüldü. Fibröz dokunun yoğun olarak görüldüğü bu gruplarda fibröz dokulara komşu alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ve gevşek bağ dokusu tespit edildi.



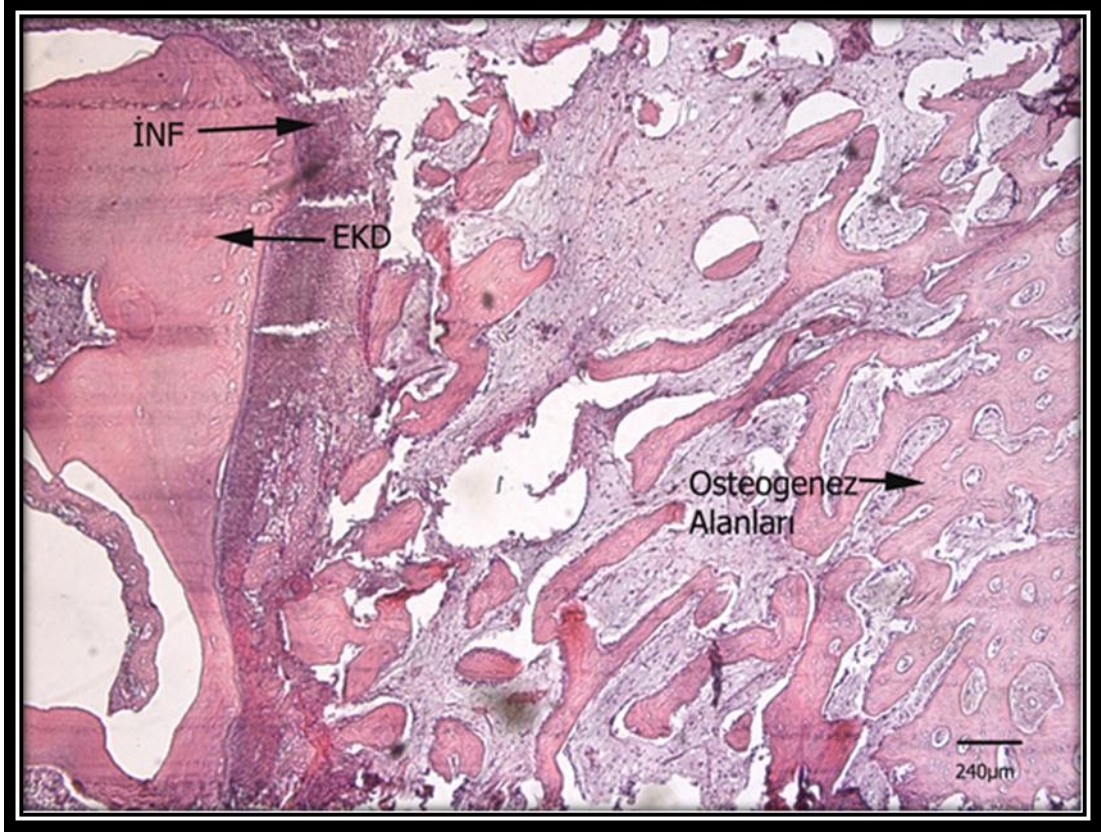
Şekil 3.1: Grup1' den (Alendronat+1mm) alınan histolojik kesit. HE boyaması.



Şekil 3.2: Grup 4' den (Serum+1mm) alınan histolojik kesit. HE boyaması.



Şekil 3.3: Grup 2' den (Alendronat+2mm) elde edilen histolojik kesit. HE boyaması.
INF: İnflamasyon, FD: Fibröz doku



Şekil 3.4: Grup 3' den (Serum+2mm) alınmış histolojik kesit. HE boyaması.
EKD: Distraksiyon aralığına komşu kemik dokusu,
İNF: İnflamasyon.

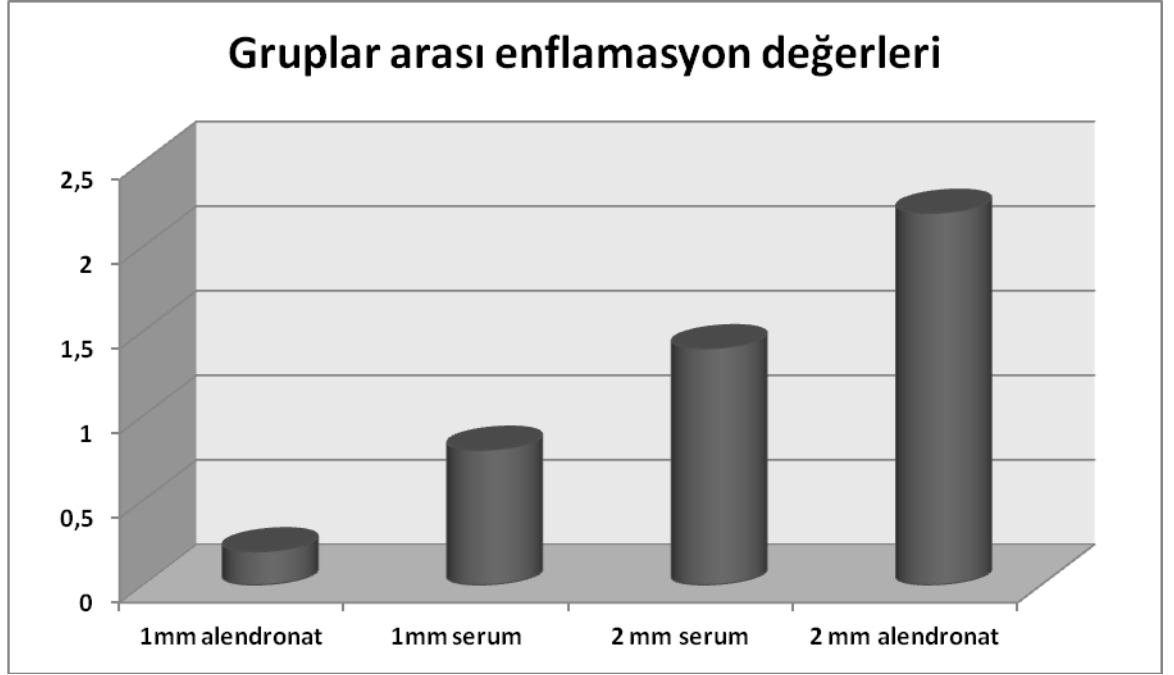
3.1.1. Gruplar Arası Enflamasyon Skorları Değerlendirme Sonuçları

Gruplar enflamasyon skorları açısından karşılaştırıldığında, Grup 1' de (Alendronat+1mm) enflamasyon skorunun diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu bulundu. ($p<0,05$). Günlük 1 mm' lik distraksiyon uygulanan her iki grup (Grup 1,4) ile 2 mm distraksiyon uygulanan gruplar (Grup 2,3) karşılaştırıldığında 1 mm' lik distraksiyon uygulanan gruplarda enflamasyon anlamlı derecede düşük olarak tespit edildi. ($p<0,05$). (Çizelge 3.1, 3.2)

Çizelge 3.1 : Gruplar arasında enflamasyon değerleri dağılımı

		Grup						Kruskal Wallis H Testi			İkili Karşılaştırmalar
		n	Mean	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	H	P	
Enflamasyon	1 mm Alderonat	5	0.20	0	0	1	0.45	4.7	12.672	0.05	1-4 3-4
	2 mm Alderonat	5	2.20	2	2	3	0.45	16.8			
	2 mm Serum	5	1.40	1	1	2	0.55	12.1			
	1 mm Serum	5	0.80	1	0	2	0.84	8.4			
	Toplam	20	1.15	1	0	3	0.93				

Çizelge 3.2: Gruplar arası enflamasyon değerleri karşılaştırıldığında günlük 1mm distraksiyon uygulanmış alendronat grubu en düşük enflamasyon değerlerini gösterdi ($p<0,05$).



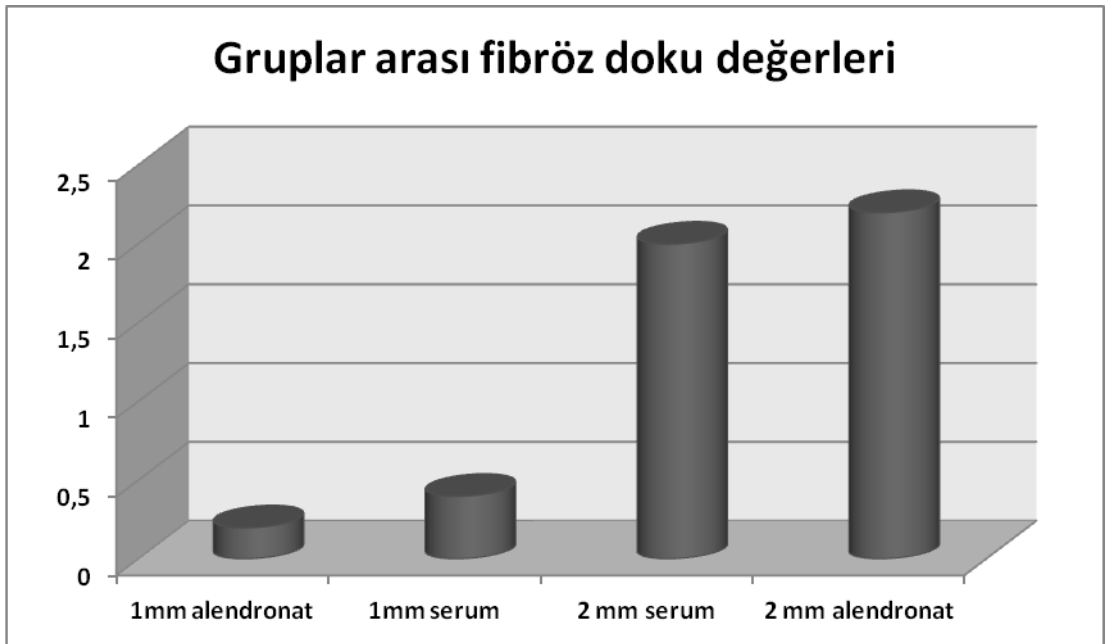
3.1.2. Gruplar Arası Fibröz Doku Skoru Değerlendirme Sonuçları

Gruplar fibröz doku skorları açısından karşılaştırıldığında, Grup 1' de (Alendronat+1mm) fibröz doku skorunun diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu bulundu ($p<0,05$). Grup 4 (Serum+1mm) fibröz doku skorlarının, Grup 1' e (Alendronat+1mm) oranla daha yüksek olduğu ancak bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. (Çizelge 3.3, 3.4)

Çizelge 3.3 : Gruplar arasında fibröz doku değerleri dağılımı

		Grup						Kruskal Wallis H Testi			İkili Karşılaştırma ^a
		n	Mean	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	H	p	
Fibröz Doku	1 mm Alderonat	5	0.20	0	0	1	0.45	5.6	12.638	0.05	1-4 3-4
	2 mm Alderonat	5	2.20	2	2	3	0.45	15.4			
	2 mm Serum	5	2.00	2	1	3	1.00	14.5			
	1 mm Serum	5	0.40	0	0	2	0.89	6.5			
	Toplam	20	1.15	1	0	3	0.93				

Çizelge 3.4: Gruplar arasında fibröz doku değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmektedir ($p < 0.05$).



3.1.3. Gruplar Arası Yeni Oluşan Kemik Doku Skoru Değerlendirme Sonuçları

Yeni oluşan kemik dokusu skorları karşılaştırıldığında, gruplar arasında yeni oluşan kemik doku skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0.05$) (Çizelge 3.5).

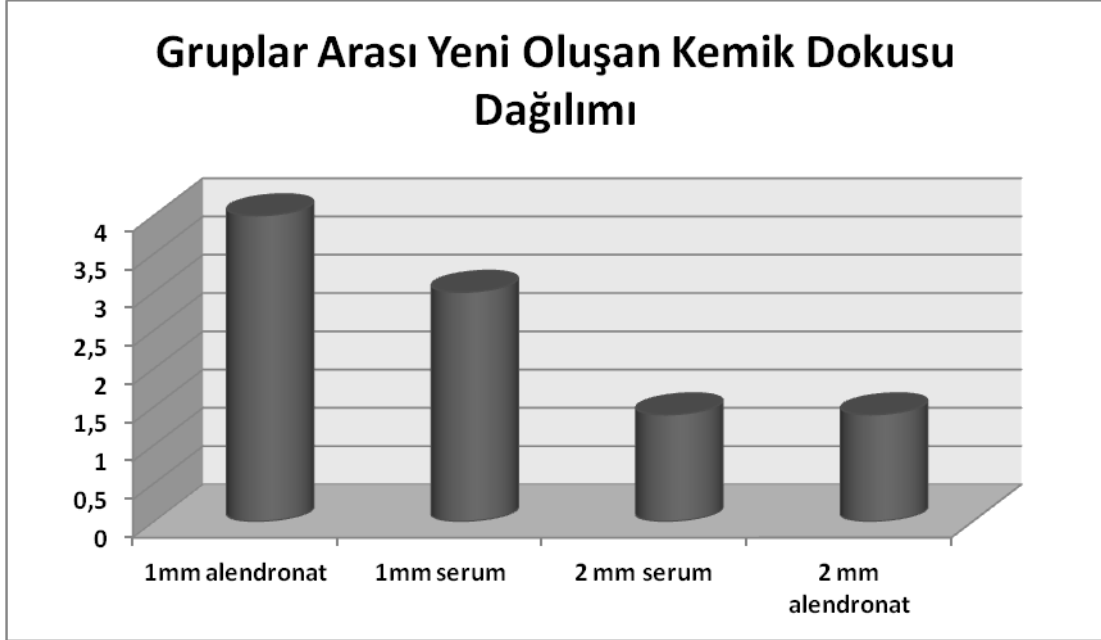
Günlük 2 mm' lik distraksiyon hızı uygulanan gruplarda (Grup2,3) yeni oluşan kemik dokusu skorları, günlük 1 mm' lik distraksiyon hızı uygulanan gruplara (Grup 1,4) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$).

Gruplar yeni kemik doku skorları açısından karşılaştırıldığında, Grup 1' de (Alendronat+1mm) yeni kemik doku skorunun diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$) (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.5: Gruplara göre yeni oluşan kemik dokusu dağılımı

		Grup						Kruskal Wallis H Testi			İkili Karşılaştırma
		n	Mean	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	H	p	
Kemik	1mm Alderonat	5	4.00	4	4	4	0.00	17.5	15.325	0.002	1-2 1-4 2-3 3-4
	2mm Alderonat	5	1.40	1	1	2	0.55	5.5			
	2mm Serum	5	1.40	2	0	2	0.89	6.0			
	1mm Serum	5	3.00	3	2	4	0.71	13.0			
	Toplam	20	2.45	2	0	4	1.28				

Çizelge 3.6: Gruplar arası yeni oluşan kemik dokusu değerleri göz önüne alındığında; Grup 1 (Alendronat+1mm) en yüksek sonuçları göstermiştir.



3.1.4. Gruplar Arası Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) Değerlendirilmesi Sonuçları

Gruplar arasında KMY değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmektedir ($p < 0.05$). (Çizelge 3.7)

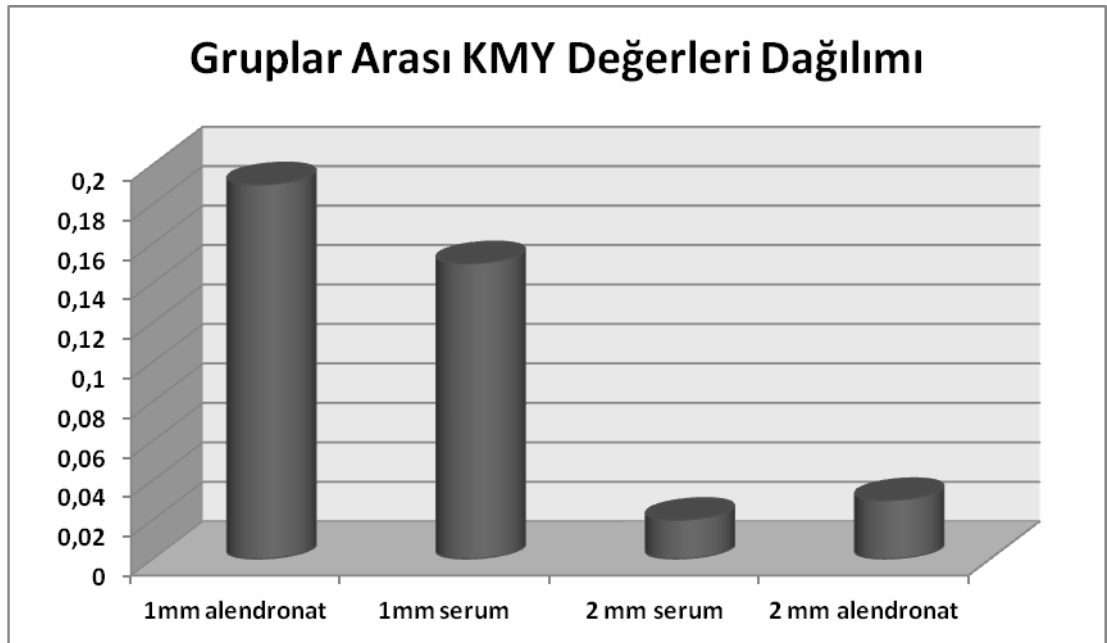
Gruplar KMY skorları açısından karşılaştırıldığında, Grup 3' de (Serum+2mm) KMY skorunun diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu bulundu ($p < 0.05$). Günlük 2 mm' lik distraksiyon uygulanan her iki grup

(Grup 2,3) ile 1 mm distraksiyon uygulanan gruplar (Grup 1,4) karşılaştırıldığında 2 mm' lik distraksiyon uygulanan gruplarda KMY anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). 1 mm distraksiyon uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, Grup 4 (Serum+1mm) KMY değerleri Grup 1'e (Alendronat+1mm) göre anlamlı derecede düşüktü (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.7: Gruplar arasında KMY değerleri dağılımı

		Grup						Kruskal Wallis H Testi			İkili Karşılaştırma
		n	Mean	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	H	p	
KMY	1mm Alderonat	5	0.19	0.19	0.19	0.20	0.00	18.0	17.676	0.001	1-2 1-3 1-4 2-3 2-4 3-4
	2mm Alderonat	5	0.03	0.04	0.03	0.04	0.00	7.8			
	2mm Serum	5	0.02	0.03	0.02	0.03	0.01	3.2			
	1mm Serum	5	0.15	0.14	0.11	0.17	0.02	13.0			
	Toplam	20	0.10	0.07	0.02	0.20	0.07				

Çizelge 3.8: KMY değerleri göz önüne alındığında günlük Grup 1 (Alendronat+1mm) en yüksek KMY değerlerini göstermiştir.



4. TARTIŞMA VE SONUÇ

DO, kemik segmentleri arasında distraksiyon kuvvetlerinin uygulanması ile kallusun büyüme potansiyelinin etkilenerek, istenen yükseklik ve genişlikte yeni kemik dokusunun oluşturulması işlemidir (Thür 2002). DO ile kemik dokunun uzatılma tekniği ilk olarak Codivilla tarafından tanımlanmıştır (Codivilla 1994). Codivilla'nın femur üzerinde uyguladığı çalışmanın ardından farklı çalışmalar ve teknikler ortaya konya da Ilizarov'a kadar büyük gelişmeler yaşanmamıştır. Ilizarov'un prensiplerini ortaya koyması ile DO, ortopedik cerrahi alanında popüler olmuştur. DO, uzun kemiklerin uzunluklarının artırılması, deformitelerinin düzeltilmesi, geniş defektlerin onarımı gibi ortopedik cerrahi işlemlerde kullanılmaktadır (Ilizarov 1989, Hüseyin et al. 2006).

Fauchard'ın 1728 yılında arkların ekspansiyonunu hedefleyen aygıtları tanımlaması ile kompresyon ve gerilim kuvvetlerinin kraniyofasiyal iskelet üzerinde kullanılmasına ilişkin ilk çalışmalar ortaya çıkmıştır (Steiner 1933). Kraniyofasiyal bölgede DO tekniğini ilk olarak McCarthy 1922 yılında tanımlamıştır. McCarthy'nin çalışmalarını takiben DO çalışmaları artmış ve günümüzde kraniyofasiyal anomalilerin tedavisinde popüler bir seçenek haline gelmiştir (McCarthy 1997, Samchukov ve Cherkashin 1999). DO, kraniyofasiyal bölgede, kraniyofasiyal deformitelerde (Cohen 1999b) (Cruzon sendromu, Apert's sendromu), hemifasiyal mikrosomiya, (Cohen 1999a) Goldenhar's sendromu, yüzün alt üçlüsünü ilgilendiren hipoplaziler (Pierre Robin sendromu, Treacher-Collins Sendromu), yarı damak ve dudak, orta ve alt yüz bölgesini ilgilendiren hipoplaziler, temporomandibuler eklem ankilozu, travma sonrası oluşan kemik defektleri, ramus hipoplazisi (Swennen et al. 2002) gibi deformitelerin onarımında sıklıkla kullanılmaktadır.

DO uygulamalarında yeni yaklaşımların geçerliliğinin anlaşılabilmesi için hayvan deneylerini içeren pek çok araştırma yapılmıştır (Pogrel ve Wang 2012, Pampu ve ark. 2009). Domuz, koyun ve keçi gibi büyük hayvan modellerinin kullanımı hem çalışılacak sahanın geniş olması ve operasyonun kolay yapılmasına imkan vermekte hem de insan dokularına benzer büyüklükte olmaları yapılan operasyonları gerçeğe yakın kılmaktadır (Henkel et al. 2001, Terheyden et al. 2001, Uckan et al. 2001). Büyük hayvan modellerinin kullanımı çeşitli avantajlar sağlasa da, tıbbi deneylerde hayvan modellerinin kullanımı, günümüzde kısıtlanmış ve araştırmacıları küçük hayvan modellerinin kullanımına yöneltmiştir. Ratlar ve tavşanlar, tıbbi kullanım amacı ile en çok tercih edilen hayvan modelleri olmuşlardır. Tavşanlar, elde edilmesinin ve yetiştirilmesinin kolay, cerrahi çalışma sahalarının ratlara göre daha elverişli olması, kemik iyileşme biyolojisinin ve zamanlamasının insanlar ile benzerlik göstermesi açısından diğer hayvan modellerinden ayrılmaktadır. İngiliz Tavşan Konseyinin tanımladığı 76 tür tavşan bulunmaktadır. Beyaz Yeni Zelanda cinsi tavşanlar dayanıklılık, büyüklük bakımından diğer türlerin önüne geçmiş ve 1920'li yıllardan itibaren en çok kullanılan tavşan deney modeli olmuştur (Suckow et al. 2002). Çalışmamızda hayvan modeli olarak Beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanılmış, gerekli hayvan etik kurul raporları alınmıştır.

Deneysel hayvan çalışmalarında deneylerin uygulanması sırasında pek çok güçlükle karşılaşmaktadır. Deney hayvanlarının anatomileri, uygulanan deneysel yöntem gibi faktörler bu durumu etkilemektedir. Çalışmamızda, tavşan mandibulaları distraksiyon osteogenezisi amacı ile kullanılmış, operasyon sahasının küçüklüğü, ağız dışı distraktör kullanılmasının yara bölgesinin temizliğinin sağlanmasında zorluklara neden olması, distraksiyon bölgesine lokal ilaç enjeksiyonunun minimal bile olsa invaziv bir girişim yöntemi olması nedeni ile yara bölgesinde enfeksiyon oluşum riskini artırması gibi bazı güçlüklerle karşılaşmıştır. Ağız dışı distraktör kullanımı, uygulamasının ve distraksiyon periyodunda aktivasyon işleminin kolay olması gibi avantajları nedeniyle deneysel aşamada kolaylık sağlamıştır. Bu çalışmanın da deneysel aşamasında ve sonrasında karşılaşılan güçlükler, avantaj ve

dezavantajların paylaşılmasının bu tip çalışmaları daha sonra yapacak olan araştırmacılara rehber olacağını düşünmekteyiz.

Çene ve yüz bölgesinin farklı bölgelerinde sıklıkla kullanılan DO, Swennen ve ark. (2002) yaptığı derleme niteliğindeki çalışmada 109 adet klinik çalışmayı içeren makale DO açısından incelenmiştir. Çalışmaya göre maksilofasiyal bölgede DO uygulamaları bölgeler göz önüne alındığında 74 makalenin mandibuler DO (%67,9), 16 makalenin maksillar DO (%14,7), 3'ünün maksilla ve mandibulanın eşzamanlı DO(%2,8), 23 makalenin ise orta yüz ve kranial DO (%21,1) ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmanın sonuçları DO uygulamalarının en fazla mandibulada uygulandığını göstermiştir. Çalışmamızda DO uygulamasının mandibulada gerçekleştirilmesi ile bu çalışmalara bir katkıda bulunulduğu düşünülmektedir.

Mandibulanın DO ile uzatılmasına ilişkin ilk yayınlar köpek mandibulasında yapılmıştır (Snyder et al. 1973, Michieli ve Miotti 1977). Takip eden 20 yıl boyunca maksilofasiyal bölge distraksiyonunda kayda değer atılımlar yaşanmamış, 1990'ların ilk yarısında Karp ve ark. (1990) DO sonucu oluşan yeni kemik dokusunun intramembranöz kemikleşme ile sağlandığını ortaya koymuşlardır. McCarthy ve ark., insan mandibulasındaki ilk distraksiyon uygulamasını 1992 yılında gerçekleştirmişlerdir. Günümüzde DO maksilofasiyal bölgede sıklıkla kullanılan bir cerrahi operasyon haline gelmiştir (Al Ruhaimi 2001, Tuz et al 2008).

Literatürde tavşan mandibularına uygulanan distraktörler incelendiğinde farklı tiplerde distraktörlerin kullanıldığı gözlemlenmektedir (Muhonen et al. 2002, Al Ruhaimi 2001, Stewart et al. 1998). Çalışmada, ortopedide kullanılan parmak distraktörlerin modifiye edilerek tasarlanan formları kullanılmıştır. Bu tip distraktörlerin, uygulamasının ve elde edilmesinin kolay ve maliyetinin düşük olması gibi avantajları vardır. Tavşan mandibulasının anatomisi göz önüne alındığında, mandibuladaki hacimsel ve kompakt kemik miktarının en yoğun olduğu bölgenin

premolar dişler bölgesi olduğu ortaya konmuştur. Bu bilgi ışığında, çalışmamızda da distraktörler, tavşan mandibulasında premolar dişler bölgesine yerleştirilmiştir. Distraktörlerin bu bölgeye yerleştirilmesi ile damar-sinir paketi korunmuş olup distrikte segmentin beslenmesi kesilmemiştir. Uygulanan bölgede kemik hacminin yüksek olması ve kortikal tabakanın kalınlığı, distraktörün stabilitesini de artırmıştır.

DO'nun, kemik greftlerine gereklilik duyulmaması, böylece verici saha morbiditesi oluşmaması, distraksiyon yapılan bölgeyi çevreleyen yumuşak dokuda da simultane ekspansiyon gerçekleşmesi ve çocuklar ve yeni doğanlarda da kullanılabilmesi gibi avantajları vardır (Lo ve Cheung 2007). Distraksiyon aygıtının aktive edilmesi sırasında ağrı, aktivasyonu takip eden günlerde günlük randevu gereksiniminin olması, ekstraoral distraksiyon aletlerinin görünümünün estetik kaygılar taşıyan hastalarda olumsuz karşılanması, distraktörlerin konsolidasyon periyodu sonuna kadar uygulanan bölgede kalma zorunluluğunun hastalarda konforsuzluk yaratması gibi belli başlı dezavantajları da bulunmaktadır. (Dheeraj et al. 2011). DO' nun dezavantajlarının önüne geçilebilmesi amacı ile farklı çalışmalar yapılmış ve çalışmalar büyük çoğunlukla distraksiyon periyodunun kısaltılması üzerine kurgulanmıştır.

Ilizarov'a göre, günlük ideal distraktör aktivasyon hızı 1 mm olarak tanımlanmıştır (Ilizarov 1971, 1989). Bir mm genel kabul gören distraksiyon hızı olsa da bahsedilen dezavantajları ortadan kaldırabilmek amacı ile distraksiyon hızını artırmaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Ruhaimi ve ark. (2001) mandibula üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada farklı distraksiyon hızlarında yeni oluşan kemik dokusunun özelliklerini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmanın sonuçları ilizarov'un ilkelerini doğrular niteliktedir ve günlük 1 mm' lik distraksiyonun ideal olduğunu ortaya koymaktadır. Long ve ark. (2009)' da farklı distraksiyon hızlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, 0,8 mm' lik günlük distraksiyon hızının ideal olduğunu ortaya koymuşlardır. Van Der Meulen ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada distraksiyon hızında yapılan değişikliklerin kas doku üzerindeki etkilerini

araştırmışlar ve günlük 1 mm' lik distraksiyon uygulanan grupta bölge kas dokusunda kontrol bölgesi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir hasar olmadığı sonucuna varmışlardır. Çalışmada göze çarpan diğer bir sonuç ise, distraksiyon hızı artırılan grupta kas sarkomerlerinin ortalama limitlerin üzerinde olması ve bunun sonucu olarak da kas dokusunda gerilim türü incinmelerin meydana gelmesidir.

Mandibulada uygulanan DO uygulamalarında günlük distraksiyon hızlarının artırılmasına yönelik çalışmaların sonuçları, hızın artırılmasının, distraksiyon ile elde edilen yeni kemiğin hem kalite hem de kantite olarak yeterli olmadığını ve oluşacak yeni kemik dokusunun kalite ve kantitesini artıracak farklı uygulamaların gerekliliğini ortaya koymuştur. (Long et al. 2009, Van der Meulen et al. 2005). Hiperbarik oksijen terapisi (Muhonen et al. 2002), düşük yoğunluklu ultrason uygulaması (Juenger et al. 1999), elektrik stimülasyonu (Hagiwaraa ve Bellb 2000), osteoblast benzeri hücreler ve kemik iliğinin distraksiyon aralığına uygulanması, gen terapisi, trombosit zengin plazmanın ve büyüme faktörlerinin uygulanması (Abbaspour et al. 2008, 2009, Zhu et al. 2011) gibi güncel prosedürler kullanılarak yeni oluşan kemik dokusunun kalitesinin artırılmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır.

Büyüme faktörleri maksilofasiyal bölgede kemik iyileşmesini stimüle etmek amacıyla birçok çalışmada kullanılmıştır. DO' inde büyüme faktörlerinin kullanımına ilişkin yapılan bir çalışmada rhFGF-2'nin DO üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları, konsolidasyon periyodu süresince büyüme faktörlerinin uygulanmasının kemik iyileşmesinde anlamlı bir artışa sebep olduğu ve lokal uygulamanın herhangi bir sistemik etkiye neden olmadığını ortaya koymuştur (Abbaspour et al. 2009).

Hiperbarik oksijen tedavisi, anjiyogenezisi artırarak kemik iyileşmesini arttıran bir yöntem olarak kabul görmektedir (Muhonen et al. 2002). Hiperbarik oksijen

tedavisinin DO' deki etkisini araştıran bir çalışmada, hiperbarik oksijen tedavisinin konsolidasyon periyodunu kısaltabilecek bir işlem olduğu gösterilmiştir (Kudoh, 2008). Ancak hiperbarik oksijen tedavisinin ve büyüme faktörleri uygulamalarının maliyetli ve ek tedavi protokolu gerektiriyor olması yöntemin uygulanmasını kısıtlamaktadır. Bu nedenle araştırmacılar, ticari olarak bulunabilen ve uygulanması kolay olan osteojenik aktiviteyi arttıran materyallerin DO' da kullanımı üzerine yoğunlaşmışlardır. Bifosfonatlar DO' de en çok kullanılan materyallerin başında gelmektedir (Clzardin et al. 2011, Iglesias-Linares et al. 2010, Jeppsson et al. 2003, Pampu ve ark.2006,2008).

Bifosfonatlar, inorganik pirofosfat türevleridir ve kalsiyuma yüksek afiniteleri vardır. Kemik yenilenmesinin yüksek olduğu bölgeye tutunurlar. Bifosfonatlar osteoporöz, kemik hastalıkları, kanser nedenli kemik rahatsızlıklarında kullanılan ilaçlardır (Hughes et al. 1991, Reszka ve Rodan 2003). Bifosfonatlar, osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu engellerler (Licata 2005). Rezorpsiyona karşı olan etkisini, ilacın hücre içerisine alınması ve osteoklastik hücre fonksiyonunu engellemesi ile gösterir (Van Beek et al. 2003). Düşük dozlarda oral yolla kullanılan bifosfonatlar osteoporöz tedavisinde kullanılırken, uzun süreli yüksek dozlarda parenteral yolla uygulanan bisfosfonatlar ise multiple miyeloma ve kemik metastazı yapan kanserler gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Marx ve Cillo 2007, Marx et al. 2005, Ruggiero et al. 2004). Kanser tedavisinde kullanmasının yararlı sonuçları görülse de, uzun süreli kullanımda osteoklastik aktivitenin yüksek oranda baskılanması ve buna bağlı olarak osteoblastik aktivitenin azalmasına sebep olarak kemik döngüsünü olumsuz etkilediği dşnlmektedir (Zahrowski 2007).

Bifosfonatlar osteoklastik inhibisyonunu belirleyen potens derecelerine göre sıralanacak olursa, etidronat 1; tiludronat 10; pamidronat 100; alendronat 1000; risedronat 1000- 10,000; ibandronat 1000-10,000 ve zoledronat 10,000 (Licata 2005). Bifosfonatların potens derecesini kimyasal yapılarında bulunan azot yan

grupları belirlemektedir. Azot yan gruplarından olan siklik azot grubu osteoklastik aktivitenin azaltılmasında büyük rol oynamaktadır (Hughes et al. 1991, Watts 1992).

Azot grubu bifosfonatlar hücre içerisine alındıklarında, öncelikle farnesil pirofosfat sentezini ve sonrasında osteoklast aktive edici faktörlerin salınımını engellerler. Histolojik olarak, azot içerikli bifosfonat grubu ilaçlarla etkileşime girmiş osteoklastlar, yüzeylerindeki pürüzlü dokularını kaybederek inaktif hale gelirler ve programlı hücre ölümüne ya da apoptozise neden olurlar (Van Beek et al. 1994, Marx ve Cillo 2007, Marx et al. 2005).

Bifosfonatların rezorpsiyona karşı etkilerinin olması, çene ve yüz cerrahisinde özellikle kemik dokuda kullanımını gündeme getirmiştir. Alendronat'ın, DO'da uygulanması ile ilgili çalışmalar büyük çoğunlukla sistemik uygulama üzerinedir ve başarılı oldukları görülmüştür (Ni et al. 2011, Sen et al. 2006). Ancak sistemik olarak bifosfonatların uygulanmasının bazı yan etkileri olduğu da göz önüne alınmalıdır. Oral bifosfonatlar, üst gastroentestinal sistemde tahribat, kas iskelet sistemi ağrıları, sekonder hiperparatiroidi, özellikle mandibulada görülen osteonekrozlar, renal toksisite ve göz dokularını ilgilendiren yan etkilere sahiptirler. Sistemik olarak kullanılan bifosfonatların oral kullanıma göre etkilerini daha hızlı ve şiddetli göstermesi, yan etkilerin görülme sıklığının da daha fazla olmasına neden olmaktadır. Uygulanan bifosfonat grubu ilacın, potensi, dozu ve verilme süresi de yan etkilerin şiddetini belirleyen diğer faktörlerdir (Van Beek et al. 2003, Bhutta et al. 2005, Demerjian et al. 1999, Sarıdoğan 2010, Salmen et al. 2002). Çene kemikleri üzerinde bifosfonat grubu ilaçların etkilerini inceleyen çalışmada, pamidronat ve zolendronat'ın sistemik ve uzun süre uygulanmasının mandibulada osteo nekroza neden olabilecekleri sonucuna varılmıştır (Senel ve ark. 2010). Bifosfonat grubu ilaçların sistemik kullanımlarında görülen yan etkiler, araştırmacıları DO'da lokal uygulamaların etkinliğini inceleyen çalışmalara yöneltmiştir.

Farklı dozlardaki lokal ve sistemik uygulanan bifosfonat grubu ilaçların DO üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada, lokal dūřuk dozda distraksiyon aralığına enjeksiyonla uygulanan alendronatın DO sonrası yeni oluşan kemik dokusu üzerinde olumlu etkileri olduğu ve yeni oluşan kemik dokusu mineral içeriğini artırdığı ortaya konmuştur (Omi et al. 2007). Konu edilen çalışma, endokondral kemikleşme gōsteren tibia üzerinde uygulanmış olup, intramembranōz bir kemik olan mandibulada DO uygulamalarında etkinliği ile ilgili bir çalışma bulanmaması tez çalışmamızın planlanmasında ve yapılmasında rehber olmuş ve mandibula gibi intramembranōz bir kemikte DO uygulamalarında nasıl bir etki oluşacağının araştırılmasına yōnelmemizi sağlamıştır. Benzer bir diğer çalışmada, kōpek mandibulasında lokal olarak enjeksiyonla zolendronat ve alendronat uygulanmış ve bu preparatların lokal enjeksiyonla uygulanmasının yeni kemik dokusunun erken olgunlaşmasını sağladığı gōsterilmiřtir (Baiomy et al. 2012).

Tavřanlarda farklı distraksiyon hızlarında alendronat sodyumun sistemik uygulanmasının yeni kemik dokusu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. İki deney ve bir kontrol grubundan oluşan çalışmada, birinci gruba sistemik alendronat enjeksiyonu yapılmış ve gūnlük 1 mm' lik distraksiyon uygulanmıştır. Diđer deney grubuna ise alendronat yine sistemik olarak uygulanmış ancak gūnlük 2 mm distraksiyon uygulanmıştır. Sonuçlar sistemik alendronat uygulamasının gūnlük distraksiyon hızını arttırmada başarılı olabileceğini gōstermiřtir. Çalışmamızın cerrahi ve distraksiyon safhalarının temelini oluşturan bu çalışma gōz önüne alınarak lokal alendronat uygulamasının etkinliği araştırılmıştır (Tekin et al. 2008).

Çalışmamızın sonuçları histolojik ve DEXA analizleri ile değerlendirilmiştir. DEXA kemik mineral densitesini ōlen bir cihazdır. İki farklı enerji seviyesindeki dūřuk yoğunluklu X-ray ışını ile ōlüm yapılmaktadır. Uygulanan X ışınlarının yumuşak dokulardaki absorbsiyon oranları hesaplamadan çıkarılarak, kemik absorbsiyon değerleri ile kemik mineral yoğunluğu ōlölür (Humadi et al. 2010). Kemik mineral yoğunluğunun ōlümünde en çok uygulanan ve doğruluğu

kanıtlanmış bir ölçüm olması sebebi ile çalışmamızda da DEXA kullanılmıştır. Köpek mandibulaları üzerinde yapılan bir DO çalışmasında, distraksiyon aralığına zolendronik asit ve alendronat uygulanmasının sonuçlarını DEXA analizleri yardımı ile incelenmiş ve deney gruplarında KMY değerleri açısından anlamlı bir artış görülmüştür (Baiomy et al. 2012). Bir diğer çalışmada, 0,8 mm günlük distraksiyon uygulanan tavşan mandibularına jelatin sünger lokal alendronat uygulamasının DEXA analizleri sonuçlarında başarılı olduğu görülmüştür (Küçük et al. 2011). Çalışmamızın DEXA analizleri sonucunda alendronat sodyumun DO uygulamalarında yeni oluşan KMY üzerinde anlamlı bir artışa neden olduğu ve günlük 1mm'lik distraksiyon hızına sahip gruplardaki KMY değerlerinin, 2 mm'lik distraksiyon hızına sahip gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu ortaya konmuştur. Koyun mandibularında yapılan bir çalışma, günlük 0,8 mm distraksiyon hızı uygulanan grupta, günlük 1,6 mm ve 2,0 mm'lik distraksiyon hızı uygulanan gruplara göre anlamlı derece kemik densitesinin yüksek olduğunu göstermektedir (Long et al. 2009). Çalışmamızda, lokal alendronat enjeksiyonu ile 2 mm'lik distraksiyon hızında yeni oluşan kemik miktarının artırılması amaçlanmış ancak 1mm/gün serum uygulanmış grubun KMY değerleri, 2 mm/gün alendronat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu sonuçları çalışmamızın histolojik inceleme sonuçları da desteklemektedir.

Histolojik değerlendirme DEXA analizlerine benzer şekilde kemik dokuyu esas alan çalışmalarda sıklıkla kullanılmakta ve mikroskobik düzeydeki değişimler izlenebilmektedir (Djasim et al. 2009, Luo et al. 2004, Wu et al. 2007). Çalışmamızın histolojik değerlendirilmesinde skorlama sistemi kullanılmış ve histolojik preparatların skorlandırılmasında, distraksiyon aralığında oluşan enflamasyon, yeni kemik dokusu, fibröz doku değerleri göz önüne alınmıştır. Yeni kemik dokusu göz önüne alındığında günlük 1 mm'lik distraksiyon hızına sahip alendronat sodyum uygulanmış grup en yüksek skorları almış ve DEXA analiz sonuçları ile uyumluluk göstermiştir. Kemik yoğunluğunun günlük 1 mm distraksiyon hızına sahip serum grubundan daha yüksek bulunması, bifosfonat grubu ilaçların DO üzerinde yeni kemik dokusu oluşumunu olumlu yönde etkilediğini

göstermektedir. Günlük 2 mm' lik distraksiyon uygulanan gruplarda fibröz doku ve enflamasyon oranlarının yüksek çıkması ise, günlük distraksiyon hızının artırılması ile distraksiyon aralığında yer yer enflamasyon gösteren fibröz iyileşmesinin oluştuğunu göstermektedir. Farklı distraksiyon hızlarının araştırıldığı bir çalışmada, günlük 1 mm distraksiyon uygulanan gruplarda kemikleşmenin ideal olduğu, günlük 3 mm' lik distraksiyonlarda ise kemik devamlılığının oluşmadığı gözlemlenmiştir (Stewart et al. 1998). Yine diğer bir çalışmada, günlük 2 mm' lik distraksiyon hızında distraksiyon aralığının fibröz doku ile iyileştiği görülmüştür (Al Ruhaimi 2001). Ancak yüksek distraksiyon hızına sahip deneklere sistemik alendronat enjeksiyonu uygulanan bir çalışmada ise, alendronatın hızlı distraksiyon uygulanan grupta yeni kemik oluşumunu artırdığı ve böylece tedavi sürecinin kısılabileceği sonucuna varılmıştır (Tekin et al. 2008). Çalışmamızda ise lokal alendronat uygulanan 2 mm' lik distraksiyon hızına sahip gruplarda da fibröz iyileşmenin görülmesi, lokal alendronat uygulamasının belirlenen dozlarda distraksiyon hızını artırmada yeterli olmadığını göstermiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda, lokal ve düşük dozlarda alendronat enjeksiyonunun DO'da yeni kemik dokusu oluşumunu artırmada etkili olduğu ortaya konmuştur. Ancak çalışmamızda uygulanan lokal düşük doz alendronat enjeksiyonun günlük distraksiyon hızını artırmada ve böylece tedavi sürecini kısaltma ile ilgili öngörümüzü desteklemede etkin olmadığı sonucuna varılmıştır. DO'da tedavi süresini kısaltmaya yönelik bifosfonatların kullanılmasını da içeren ve özellikle deneysel çalışmalarda mikro bilgisayarlı tomografi gibi daha etkin görüntüleme metodlarının kullanıldığı yeni klinik ve deneysel çalışmaların yapılmasının, DO'da bifosfonatların etkin dozunun ve uygulama protokolünün belirlenmesinde literatüre önemli bir katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- ABBASPOUR A, TAKAHASHI M, SAIRYO K, TAKATA S, YUKATA K, INUI A, YASUI N (2009) Optimal increase in bone mass by continuous local infusion of alendronate during distraction osteogenesis in rabbits. *Bone*, 44(5), 917–23.
- ABBASPOUR A, TAKATA S, SAIRYO K, KATOH S, YUKATA K, YASUI N (2008) Continuous local infusion of fibroblast growth factor-2 enhances consolidation of the bone segment lengthened by distraction osteogenesis in rabbit experiment. *Bone*, 42(1), 98–106.
- AIZENBUD D, RACHMIEL A, EMODI O (2008) Minimizing pin complications when using the rigid external distraction (RED) system for midface distraction. *Oral surgery oral medicine oral pathology oral radiology and endodontics*, 105(2), 149–154.
- AKAY MC (2011) Distraction Osteogenesis of the Maxillofacial Skeleton: Clinical and Radiological Evaluation, CT Scanning - Techniques and Applications, Dr. Karupppasamy Subburaj (Ed.), Erişim :(<http://www.intechopen.com/books/ct-scanning-techniques-andapplication-distraction-osteogenesis-of-the-maxillofacial-skeleton-clinical-and-radiological-evaluation>)Erişim Tarihi:22.07.2013.
- ALLGROVE J (1997) Biphosphonate. *Arch Dis Child*, (76), 73–75.
- AL RUHAIMI KA (2001) Comparison of different distraction rates in the mandible: an experimental investigation. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 30(3), 220–7.
- AQUERRETA JD, FORRIOL F, CAÑADELL J (1994) Complications of bone lengthening. *International Orthopaedics*, 18(5), 299–303.
- ASPENBERG P, ASTRAND J (2002) Bone allografts pretreated with a bisphosphonate are not resorbed. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 73(1), 20–23.
- BAIOMY AA, NASSAN MA, ABDELLATIF EM, ABDEL FATTAH A, EL-FEKEY AAH, ABDEL AAL (2012) Experimental comparison of the effects of locally administered zoledronic acid and alendronate on the rate of mandibular distraction osteogenesis in dogs. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, (70), 1–8.
- BASA S, UNER E, CITIR M, (2000) Reconstruction of a large mandibular defect by distraction osteogenesis: A case report. *J Oral Maxillofac Surg*, 58, 1425.
- BAYRAM M (2005) İki farklı aparey ile yapılan distraksiyon osteogenezis alt çene genişletmesinin dentofasiyal yapılara etkilerinin incelenmesi. Doktora Tezi 19 Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- BHUTTA MF, RANCE M, GILLETT D, WEIGHILL JS (2005) Alendronate-induced chemical laryngitis. *The Journal of Laryngology and Otology*, 119(1), 46-7.
- BLANK MA, EMS BL, GIBSON GW (1997) Nonclinical model for assessing gastric effects of bisphosphonates. *Dig Dis Sci*, 42, 281–288.
- BLOCK MS, AKIN R, CHANG A, GOTTSEGE GB, GARDINER D (1997) Skeletal and dental movements after anterior maxillary advancement using implant-supported distraction osteogenesis in dogs. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 55(12), 1433–1439.
- BLOCK MS, ALMERICO B, CRAWFORD C, GARDINER D, CHANG A (2000) Bone response to functioning implants in dog mandibular alveolar ridges augmented with distraction osteogenesis. *The International Journal of Oral Maxillofacial Implants*, 13(3), 342–351.
- BROOKLER K. (2008) Medical treatment of otosclerosis: rationale for use of bisphosphonates. *Int Tinnitus J*, 14(2), 92–6.
- CHİN M (1997) Alveolar process reconstruction using distraction osteogenesis. International Congress on Cranial and Facial Bone distraction osteogenesis. Bologna, 1999.
- CHİN M, TOTTH BA (1996) Distraction osteogenesis in maxillofacial surgery using internal devices: review of five cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 54(1), 45-53.
- CLÉZARDIN P, BENZAÏD I, CROUCHER PI (2011) Bisphosphonates in preclinical bone oncology. *Bone*, 49(1), 66–70.
- CODIVILLA A (1994) On the means of lengthening, in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity. 1904. *Clin Orthop Relat Res*, 301, 4-9.
- COHEN S (1999a) Monobloc and facial bipartition distraction with internal devices. *J Craniofac Surg*, 10, 244–251.
- COHEN S (1999b) Midface distraction. *Semin Orthod*, 5, 52–58.
- COPE JB, SAMCHUKOV ML, CHERKASHİN AM (1999) Mandibular distraction osteogenesis: a historic perspective and future directions. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 115(4), 448–460.
- GUVEN D (2013) Bifosfonatlar ve diş hekimliği. Bitirme Tezi Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- DE BASTIANI G, ALDEGHERI R, RENZI BRIVIO L, TRIVELLA G (1987) Limb lengthening by callus distraction (callotaxis). *Journal Of Pediatric Orthopedics*, 7(2), 129–134.
- DEMERJIAN N, BOLLA G, SPREUX A (1999) Severe oral ulcerations induced by alendronate. *Clinical Rheumatology*, 18(4), 349-50.
- DHEERAJ K, RASTOGI N, SINGH M (2011) Modern practice in orthognathic and reconstructive surgery – *Craniofacial distraction osteogenesis*, 3, 129–137.
- DJASIM UM, MATHOT BJ, WOLVIUS EB, NECK JW, WAL K, VAN NECK JW, VAN DER WAL KGH (2009) Histomorphometric comparison between continuous and discontinuous distraction osteogenesis. *Journal of CranioMaxilloFacial Surgery*, 37(7), 398–404.
- DOLANMAZ D, KARAMAN AI, GUREL HG, KALAYCI A, KUCUKKOLBASİ H, USUMEZ S. (2009) Correction of Mandibular Retrognathia and Laterognathia by Distraction Osteogenesis: Follow up of 5 cases. *Eur J Dent*. Oct;3(4):335-42
- DRAKE MT, CREMERS S (2010) Bisphosphonate therapeutics in bone disease: the hard and soft data on osteoclast inhibition. *Molecular Interventions*, 10(3), 141–152.
- FIGUERO AA, POLLEY JW, KO EW (1999) Maxillary distraction for the management of cleft maxillary hypoplasia with a rigid external distraction system. *Seminars in Orthodontics*, 5(1), 46-51.
- FRITZ MA, SIDMAN JD (2004) Distraction osteogenesis of the mandible. *Current Opinion in Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 12(6), 513–518.
- GERTZ BJ, HOLLAND SD, KLINE WF (1995) Studies of the oral bioavailability of Alendronat. *Clin Pharmacol Ther*, 58, 288– 298.
- GNANT M, MLINERITSCH B, SCHIPPINGER W (2009) Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*, 360(7), 679–91.
- GOREN O (2006) Alendronat ' ın neden olduğu mide hasarının mekanizmasının ve buna karşı koruyucu ilaçların araştırılmasına yönelik bir araştırma. Yüksek Lisans Tezi Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- GRAHAM D Y, MALATY HM (1999) Alendronate gastric ulcers. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, (13), 515–519.
- FLEISCH H (1997) Bisphosphonates: Preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med*, 29, 55– 62.

- HENKEL KO, LENZ JH, JONAS L, GUNDLACH KK (2001) Guided osteogenesis using synthetic membranes: an experimental pilot study. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery*, 24(3), 163–167.
- HUGHES DE, MIAN M, GUILLAND-CUMMING DF, RUSSELL RG (1991) The cellular mechanism of action of bisphosphonates. *Drugs Under Experimental and Clinical Research*, 17(2), 109–114.
- HUMADI A, ALHADITHI RH, ALKUDIARI SI (2010) Validity of the DEXA diagnosis of involutional osteoporosis in patients with femoral neck fractures. *Indian Journal of Orthopaedics*, 44(1), 73–78.
- ICHIRO SHINKAI YO (1996) Alendronate. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 4(1), 3-4.
- IGLESIAS-LINARES A, YÁÑEZ-VICO RM, SOLANO-REINA E, TORRES-LAGARES D, GONZÁLEZ MOLES MA (2010) Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: Systematic review. *Journal of Dentistry*, 38(8), 603–11.
- ILIZAROV GA (1971) Basic principles of transosseous compression and distraction osteosynthesis. *Ortop Travmatol Protez*, 32, 7–20.
- ILIZAROV GA (1989) The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. *Clin Orthop*, (239), 263–285.
- JEPPSSON C, ASTRAND J, TÄGIL M, ASPENBERG P (2003) A combination of bisphosphonate and BMP additives in impacted bone allografts. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 74(4), 483–9.
- JOSS CU, TRIACA A, ANTONINI M, KILIARIDIS S, KUIJPERS-JAGTMAN M (2012) Soft tissue stability after segmental distraction of the anterior mandibular alveolar process: a 5.5 year follow-up. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 42(3), 345-51.
- JUENGER TH, KLINGMUELLER V, HOWALDT HP (1999) Application of ultrasound in callus distraction of the hypoplastic mandible: an additional method for the follow-up. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 27(3), 160–7.
- KECELI HG, DEMIRALP B, MUHTAROGULLARI M (2006) Distraksiyon Osteogenez : Yeni Kemik Formasyonu, Tarihçe ve Biyolojik Prensipler : Bölüm 1 *Hacettepe Diş Hek Fak Der*, 30(1), 31–41.
- KOCH FP, YEKTA SS, MERKEL C, ZIEBART T, SMEETS R (2010) The impact of bisphosphonates on the osteoblast proliferation and Collagen gene expression in vitro. *Head Face Medicine*, 6, 12.

- KUDOH A (2008) Effects of hyperbaric oxygen treatment on healing of maxillary distraction osteogenesis in beagle dogs. *The Journal Of The Stomatological Society Japan*, 75(1), 55–64.
- KUCUK D, AY S, KARA MI, AVUNDUK MC, GUMUS C (2011) Comparison of local and systemic alendronate on distraction osteogenesis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 40(12), 1395–400.
- LESTER JE, PENTY L, BROWN JE, RADSTONE C, PUROHIT OP, COLEMAN RE (2006) Characteristics and toxicity profile of patients receiving more than 2 years treatment with bisphosphonates for bone metastases from breast cancer. *Bone*, 38(3), s79.
- LICATA AA (2005) Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *The Annals of Pharmacotherapy*, 39(4), 668–677.
- LO J, CHEUNG LK (2007) Distraction Osteogenesis for the Craniomaxillofacial Region. Part 2: a Compendium of Devices for the Mandible. *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 19(1), 6–18.
- LONG J, TANG W, FAN Y, TIAN W, FENG F, LIU L, ZHENG X (2009) Effects of rapid distraction rate on new bone formation during mandibular distraction osteogenesis in goats. *Injury*, 40(8), 831–4.
- LUO Q, WANG X, YIN B, LI Z, LIANG C (2004) The effect of platelet-rich plasma on the distraction osteogenesis. *Chinese Journal of Plastic Surgery*, 20(5), 376–379.
- MARUOTTI N, CORRADO A, NEVE A, CANTATORE FP (2012) Bisphosphonates: effects on osteoblast. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 68(7), 1013–8.
- MARX RE, CILLO JE (2007) Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 65, 2397–410.
- MARX RE, SAWATARI Y, FORTIN M (2005) Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 63(11), 1567–75.
- MCCARTHY JG (1994) The role of distraction osteogenesis in the reconstruction of the mandible in unilateral craniofacial microsomia. *Clinics in Plastic Surgery*, 21(4), 625–31.
- MCCARTHY JG (1997) Craniofacial microsomia. A primary or secondary surgical treatment program. *Clinics in Plastic Surgery*, 24(3), 459–474.

- MCCARTHY JG, SCHREIBER J, KARP N, THORNE CH, GRAYSON BH (1992) Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 89(1), 1-8.
- MCCARTHY JG, STAFFENBERG DA, WOOD R J, CUTTING CB, GRAYSON BH, THORNE CH (1995) Introduction of an intraoral bone-lengthening device. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 96(4), 978–981.
- MCCARTHY JG, WILLIAMS JK, GRAYSON BH, CROMBIE JS (1998) Controlled multiplanar distraction of the mandible: device development and clinical application. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 9(4),322-9.
- MCLEOD NM, MCLEOD NM, DAVIES BJ, BRENNAN PA (2007) Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws; an increasing problem for the dental practitioner. *BrDent J*, 203, 641–644.
- MEYER U, KLEINHEINZ J, JOOS U (2004) Biomechanical and clinical implications of distraction osteogenesis in craniofacial surgery. *J Craniomaxillofac Surg*, 32, 140-149.
- MİHMANLI A, DOLANMAZ D, TÜZ H, PAMPU A, DÖNMEZ HH (2012) Histomorphometric examination of long-term changes in temporomandibular joints after mandibular lengthening by distraction osteogenesis in rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, [Epub ahead of print]
- MUHONEN A, MUHONEN J, MINN H, KULMALA J, KLOSSNER J, TERÄS M, KNUUTI J (2002) The effects of irradiation and hyperbaric oxygen on bone formation during rabbit mandibular distraction. *Archives of Oral Biology*, 47(10), 701–7.
- NI M, LI G, TANG PF, CHAN KM, WANG Y (2011) rhBMP-2 not alendronate combined with HA-TCP biomaterial and distraction osteogenesis enhance bone formation. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 131(11), 1469-76.
- OMI H, KUSUMI T, KIJIMA H, TOH S (2007) Locally administered low-dose alendronate increases bone mineral density during distraction osteogenesis in a rabbit model. *The Journal of bone and joint surgery*, British Volume, 89(7).
- PABLOS JDE, VILLAS C, CANADELL J (1986) Bone lengthening by physial distraction. *International Orthopaedics*, 10(3), 163–170.
- PALEY D, HERZENBERG JE, PAREMAIN GUY, BHAVE A (1997) Femoral lengthening over an intramedullary nail. A matched-case comparison with Ilizarov femoral lengthening. *J Bone Joint Surg Am*, 79(10), 1464-80.

- PAMPU AA, OZKAYNAK O, SENEL FC, CANKAYA M, DOLANMAZ D, ERSÖZ S, AVUNDUK MC (2009) The effects of osteoformin on mineralisation and quality of newly formed bone during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 108(6), 833-7.
- PAMPU AA, DOLANMAZ D, TÜZ HH, AVUNDUK MC, KİŞNİŞCİ RS (2008) Histomorphometric evaluation of the effects of zoledronic acid on mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg*, May, 66(5), 905-10.
- PAMPU AA, DOLANMAZ D, TÜZ HH, KARABACAKOĞLU A (2006) Experimental evaluation of the effects of zoledronic acid on regenerate bone formation and osteoporosis in mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg*, Aug, 64(8), 1232-6.
- PATERSON D (1990) Leg-lengthening procedures. A historical review. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 250, 27–33.
- PEREIRA MA, LUIZ DE FREITAS PH, DA ROSA TF, XAVIER CB (2007) Understanding distraction osteogenesis on the maxillofacial complex: a literature review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(12), 2518–23.
- POGREL MA, WANG X (2012) Use of the dog and cat in experimental maxillofacial surgery. In: *Oral and Maxillofacial Surgery in Dogs and Cats*. Elsevier Ltd, Chapter 10, pp: 93–96.
- POLLEY JW, FIGUEROA AA (1998) Rigid external distraction: its application in cleft maxillary deformities. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 102(5), 1360–1372.
- RESZKA AA, RODAN GA (2003) Mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Osteoporosis Rep*, 1(2), 45–52.
- RUGGIERO SL, MEHROTRA B, ROSENBERG TJ, ENGROFF SL (2004) Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 62(5), 527–534.
- RUSSELL GG (2011) Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*, 49(1), 2–19.
- SALMEN S, BERRUETA L, SÁNCHEZ N, MONTES H, BORGES L (2002) Nongranulomatous anterior uveitis associated with alendronate therapy. *Investigacion Clinica*, 43(1), 49-52.
- SAMCHUKOV ML, CHERKASHIN AM (1999) Distraction osteogenesis: history and biologic basis of new bone formation. In: M. R. (eds) Lynch SE, Genco RJ (Ed.), *Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics*. Carol Stream: Quintessence, p: 131–146.

- SARIDOGAN M (2010) Postmenapozal Osteoporoz Tedavisi: Bifosfonatlar Erişim: http://www.akademikgeriatri.org/geriatri_konusmaci_metinleri/26.pdf, p:183–188.Erişim Tarihi: 12.07.13.
- SCHEEN AJ (1998) Drug clinics. The drug of the month. Alendronate (Fosamax). *Revue Medicale De Liege*, 53(4), 220–222.
- SCHLEIER P, WOLF C, SIEBERT H, SHAFER D, FREILICH M, BERNDT A, SCHUMANN D (2007) Treatment options in distraction osteogenesis therapy using a new bidirectional distractor system. *The International Journal of Oral Maxillofacial Implants*, 22(3), 408–416.
- SCHMELZEISEN R, NEUMANN G, VON DER FECHT R (1996) Distraction osteogenesis in the mandible with a motor-driven plate: a preliminary animal study. *The British Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 34(5), 375–378.
- SCHNEIDER JP (2006) Should Bisphosphonates be Continued Indefinitely? An Unusual Fracture in a Healthy Woman on Long-Term Alendronate. *Geriatry* 61(1), 31–33.
- SCHOEMANN MB, BURSTEIN FD, BAKTHAVACHALAM S (2012) Immediate mandibular distraction in mandibular hypoplasia and upper airway obstruction. *J Craniofac Surg*, 23(7), 39–42.
- SEN C, GUNES T, ERDEM M, KOSEOGLU RD, FILIZ NO (2006) Effects of calcitonin and alendronate on distraction osteogenesis. *International Orthopaedics*, 30(4), 272–277.
- SENEL FC, KADIOGLU DUMAN M, MUCİ E, CANKAYA M, PAMPU AA, ERSOZ S, GUNHAN O Jaw bone changes in rats after treatment with zoledronate and pamidronate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Mar;109(3):385-91.
- SHAPIRO JR, SPONSELLOR PD (2009) Osteogenesis imperfecta: questions and answers. *Curr Opin Pediatr*, 21(6), 709–16.
- SOYDAN S, VEZIROGLU F, ARAZ K (2009) Bifosfonata Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Gelişen Osteonekrozun Patogenezi ve Tedavisi. *Hacettepe Diş Hek Fak Der*, 33(3), 61–68.
- STEINER C (1933) Is there one best orthodontic appliance? *Angle Orthodontic*, 3(227).
- STEWART KJ, LVOFF GO, WHITE SA, BONAR SF, WALSH WR, SMART RC, POOLE MD (1998) Mandibular distraction osteogenesis: a comparison of distraction rates in the rabbit model. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 26(1), 43–9.

- SUCKOW M A, BRAMMER W, RUSH HG, CHRISP CE (2002) "Biology and Diseases of Rabbits. In et. al. James G. Fox (Ed.), Laboratory Animal Medicine, (2nd ed.). New York: Academic Press.
- SUN K, LIU JM, SUN HX, LU N (2012) Bisphosphonate treatment and risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int*, 24(1), 27.
- SUZANNE U. STUCKI-MCCORMICK (2004) Distraction osteogenesis in Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. Third edition. eds. Miloro M, Peter, Ghali GE, Peter L, p:1278-1279.
- SWENNEN G, SCHLIEPHAKE H, DEMPF R, SCHIERLE H, MALEVEZ C (2002) Craniofacial distraction osteogenesis: a review of the literature: Part 1: clinical studies. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 30(2), 89–103.
- TAVAKOLI K, WALSH WR, BONAR F, SMART R, WULF S, POOLE MD (1998) The role of latency in mandibular osteodistraction. *Journal of CranioMaxilloFacial Surgery*, 26(4), 209–219.
- TEKIN U, TUZ HH, ONDER E, OZKAYNAK O, KORKUSUZ P (2008) Effects of Alendronate on Rate of Distraction in Rabbit Mandibles. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(10) , 2042-2049.
- TERHEYDEN H, KNAK C, JEPSEN S, PALMIE S, RUEGER DR (2001) Mandibular reconstruction with a prefabricated vascularized bone graft using recombinant human osteogenic protein-1: an experimental study in miniature pigs. Part I: Prefabrication. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 30(6), 461–463.
- THE ILIZAROV CENTRE TODAY. (2012). Erişim: (www.ilizarov.ru).Erişim Tarihi:22.07.2012
- THUR A. BAGATIN M (2002) Distraction Osteogenesis, *Acta Stomat Croat*, 103-10536, 2–4.
- TOSHIYUKI H F, BELLB W H (2000) Effect of electrical stimulation on mandibular distraction osteogenesis. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 28, 12–19.
- TUZ HH, KIŞNIŞCI R, GÜNHAN Ö (2003) Histomorphometric Evaluation of Short-Term Changes in Masseter Muscle after Lengthening the Rabbit Mandible by Distraction Osteogenesis, *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery*, 61(5), 615-620.

- UCKAN S, SCHWIMMER A, KUMMER F, GREENBERG AM (2001) Effect of the angle of the screw on the stability of the mandibular sagittal split ramus osteotomy: a study in sheep mandibles. *The British Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 39(4), 266–268.
- VAN BEEK E, HOEKSTRA M, VAN DE RUIT M, LOWIK C, PAPAPOULOS S (1994) Structural requirements for bisphosphonate actions in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research*, 9(12), 1875–1882.
- VAN BEEK E R, COHEN LH, LEROY IM, EBETINO FH, LOWIK CW, PAPAPOULOS SE (2003) Differentiating the mechanisms of antiresorptive action of nitrogen containing bisphosphonates. *Bone*, 33(5), 805–811.
- VAN DER MEULEN JH, BORSCHER GH, LYNCH JB, NICKLIN, HO CK, GIANOUTSOS MP, WALSH WR (2005) The Effect of Rate of Distraction Osteogenesis on Structure and Function of Anterior Digastric Muscle Fibers. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 115(3), 831–837.
- WANG X, LIN Y, ZHOU Y (2000) Intraoral distraction osteogenesis. *Chinese Journal of Stomatology*, 35(3), 170–173.
- WATTS NB (1992) Bisphosphonate therapy for postmenopausal osteoporosis. *The Southern Medical Journal*, 85(8), 31–33.
- WOJCIK T, TOUZET S, FERRI J, SCHOUMAN T, RAOUL G (2011) Improvement of maxillofacial bone distraction osteogenesis: Future prospects. *Revue De Stomatologie et de Chirurgie Maxillofaciale*, 112(4), 229–232.
- WOO SB, HELLSTEIN JW (2006) Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*, 144(10), 753–61.
- WU Z, LIU Y, SINGARE S, LI D (2007) Animal model for evaluation of strain gauge in mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *The British Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 45(8), 633–636.
- ZAFERSOY A, ALTUNDAG K (2008) Kemik metastazı yapmış prostat kanseri tedavisinde kullanılan bifosfonata bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz: vaka raporu ve literatür derlemesi. *Atatürk Üniv Dis Hek Fak Derg*, 18(3), 105–110.
- ZAHROWSKI JJ (2007) Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 131(3), 311–20.
- ZHOU L SHANG H FENG Z LIU C, YEQIN W, WU M, LIU Y (2012) Segmental curvilinear distraction osteogenesis *Medical Hypotheses*, (79)4, 427-429.

ZHU S, SONG D, JIANG X, ZHOU H, HU J (2011) Combined effects of recombinant human BMP-2 and Nell-1 on bone regeneration in rapid distraction osteogenesis of rabbit tibia. *Injury*, 42(12), 1467–73.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler:

Ad-Soyad: Yunus Emre Alp

Doğum tarihi: 23/10/1982

Doğum yeri: Ankara

Uyruğu: T.C.

Medeni Hali: Evli

Askerlik İle İlişkisi: 2007-2008 İstanbul Hava Harp Okulu Baştabipliği

Öğrenim Bilgileri:

İlkokul: 1988/1993 Ankara Yalçın Eskiyan İlköğretim Okulu

Ortaokul: 1993/1996 Ankara Yalçın Eskiyan İlköğretim Okulu

Lise: 1996-2000 Ankara Ayrancı Süper Lisesi

Üniversite: 2000-2005 Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Doktora: 2008 - Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

2009- Araştırma Görevlisi

Rotasyonlar: 2010 Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon A.D

2011 Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz A.D

2013 Sağlık Bakanlığı Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Acil Tıp Bölümü

Yayınlar:

- 1.** Ultrasonik Cerrahi Osteotomi Tekniği ile Maksilladaki Fibröz Displazinin Sebep olduğu Asimetrimin Düzeltilmesi: Bir Olgu Sunumu İ. Doruk Koçyiğit, **Y. Emre Alp**, Fethi Atıl, Alper Taşkaldıran, Yasemin Kartal, Umut Tekin, Hakan H. Tüz, Burcu Güven Quintessence Türkçe 5:63-68, 2009
- 2.** Preterm Eylemle Sonuçlanan Odontojen Kaynaklı Enfeksiyon. İsmail Doruk Koçyiğit, Alper Taşkaldıran, **Yunus Emre Alp**, Umut Tekin, Fethi Atıl, Hakan Hıfzı Tüz, Nevin Sağsöz. GÜ Diş Hek Fak Derg 2011;28(3):203-7
- 3.** Odontojenik Kist Tedavisinde Başarılı Sonuçlarla Marsüpyalizasyon. Alper Taşkaldıran, İsmail Doruk Koçyiğit, Fethi Atıl, **Yunus Emre Alp**, Fatma Şenses, Umut Tekin, Hakan Hıfzı Tüz, ADO Klinik Bilimler Dergisi 2010;4(4):739-44
- 4.** Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Bir Hastada Yaygın Perikoronar Enfeksiyon. **Yunus Emre Alp**, Alper Taşkaldıran, Fatma Şenses, İsmail Doruk Koçyiğit, Fethi Atıl, Umut Tekin, Hakan Hıfzı Tüz 2012;83(20):4-7
- 5.** Correction of Postsurgical Alveolar Ridge Defect With Vertical Alveolar Distraction of the Onlay Block Graft Kocyiğit Ismail Doruk; Tuz, Hakan H.; **Alp Yunus Emre**; Atıl Fethi; Tekin Umut; Coskunes Fatih Mehmet Journal of Craniofacial Surgery: 2012; 23 (5) : 1550–1552
- 6.** Piezosurgery versus conventional surgery in radicular cyst enucleation. Kocyiğit İD, Atıl F, **Alp YE**, Tekin U, Tuz HH. J Craniofac Surg. 2012 Nov;23(6):1805-8

Ulusal ve Uluslararası Kongrelerde Sunulan Bildiri ve Posterler:

- 1.** Koçyiğit İD, **Alp YE**, Atıl F, Taşkaldıran A, Kartal Y, Tekin U, Tüz H Ultrasonik cerrahi osteotomi tekniği ile maksilladaki fibröz displazinin sebep olduğu asimetrimin düzeltilmesi: Bir vaka raporu, Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 16. Uluslararası Bilimsel Kongresi, Ürgüp-Nevşehir, 166(76), 2009
- 2.** Taşkaldıran A, **Alp YE**, Koçyiğit İD, Atıl F, Tekin U, Tüz H Dentofasiyal deformitelerde cerrahi yaklaşımlar,, Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 16. Uluslararası Bilimsel Kongresi, Ürgüp-Nevşehir, 166(76), 2009.

3. Taşkaldıran A, **Alp YE**, Şenses F, Atıl F, Koçyiğit İD, Tekin U, Tüz H Marsupialization of the large cystic lesions of the jaws , 4th International Oral and Maxillofacial Surgery Congress May 26-30, Antalya, Türkiye, 2010.
4. **Alp YE**, Taşkaldıran A, Şenses F, Atıl F, Koçyiğit İD, Tekin U, Tüz H Tibial bone grafting technique for maxillofacial reconstruction., 4th International Oral and Maxillofacial Surgery Congress May 26-30, Antalya, Türkiye, 2010.
5. Taşkaldıran A, **Alp YE**, Şenses F, Atıl F, Koçyiğit İD, Tekin U, Tüz H, Özsoy FS, Çatalbaş B Orthognathic surgery in dentofacial deformities., 4th International Oral and Maxillofacial Surgery Congress May 26-30, Antalya, Türkiye, 2010.
6. Taşkaldıran A, **Alp YE**, Şenses F, Atıl F, Koçyiğit İD, Tekin U, Tüz H. Mandibular fractures and treatments, 4th International Oral and Maxillofacial Surgery Congress May 26-30, Antalya, Türkiye, 2010.
7. **Alp YE**, Taşkaldıran A, Şenses F, Atıl F, Koçyiğit İD, Tekin U, Tüz H. Severe pericoronar infection in chronic failure patient, 4th International Oral and Maxillofacial Surgery Congress May 26-30, Antalya, Türkiye, 2010.
8. Şenses F, Taşkaldıran A, **Alp YE**, Atıl F, Koçyiğit İD, Tekin U, Tüz H Osteonecrosis of the jaw in a patient with rectum cancer treated with zoledronic acid., 4th International Oral and Maxillofacial Surgery Congress May 26-30, Antalya, Türkiye, 2010.
9. Koçyiğit D, **Alp YE**, Barış E, Tokman B, Tüz H. Botryoid Odontogenic Cyst With Extensive Clear Cells Histopathologic Findings And The Reconstruction Of A Cyst Cavity With Platelet Rich Fibrine 6th International Oral and Maxillofacial Surgery Congress May-Jun 30-03, Antalya, Türkiye, 2012.
10. Tekin U, Tüz H., Önder E, Koçyiğit D, **Alp YE**, Korkusuz P, Bilgiç E The Effect Of Locally Administered Alendronate On Bone Formation Of The Onlay Bone Graft In A Rabbit Model 6th. International Oral and Maxillofacial Surgery Congress May-Jun 30-03, Antalya, Türkiye, 2012.
11. **Alp YE**, Tekin U, Karahan S, Atıl F, Tüz H, Kocyiğit D, Taşkaldıran A. Effect of Locally Applied Alendronate on New Formation and Distraction Rate on Distraction Osteogenesis in Rabbit Mandible ‘İnsan doku Mühendisliği ve Rekonstrüktif cerrahi’ Birinci Uluslar arası Çek Biyomekanik Derneği Konferansı. Mayıs 20-22, Prag/Çek Cumhuriyeti 2013.

Katıldığı Konferans ve Sempozyumlar:

- 1.** 3. Uluslararası Ağız, Çene, Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi Nisan 22-26, Antalya, Türkiye, 2009.
- 2.** American Institute of Implant Dentistry İmplantoloji Kursu Modül 1. 17&18 Ekim, İstanbul, Türkiye, 2009
- 3.** Astra Tech □ Türkiye 2. Bilimsel Sempozyumu, İmplantolojiye 4 Boyuttan Bakış: Biyomekanik, Cerrahi, Periodontoloji ve Protez. Aralık 4-5, Ankara, Türkiye, 2009.
- 4.** 4. Uluslararası Ağız, Çene, Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi Mayıs 26-30, Antalya, Türkiye, 2010
- 5.** AOCMF Principles Course, Şubat 5-7 İstanbul, Türkiye, 2010
- 6.** 5. Uluslararası Ağız, Çene, Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi Mayıs 25-29, Antalya, Türkiye, 2011
- 7.** 3. Uluslararası Zimmer-Mutlu dental implantoloji günleri Sempozyumu Eylül 22-25, Antalya, 2011
- 8.** İmplantolojinin evrimsel gelişimi: Hangi noktadayız; hangi noktaya kadar gidebiliriz? Astra Tech 3. Bilimsel Sempozyumu Kasım 25-26, Antalya, 2011
- 9.** 5. Uluslararası Ağız, Çene, Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi Mayıs-Haziran 30-3, Antalya, Türkiye, 2012
- 10.** 'İnsan doku Mühendisliği ve Rekonstrüktif cerrahi' Birinci Uluslararası Çek Biyomekanik Derneği Konferansı. Mayıs 20-22, Prag/Çek Cumhuriyeti 2013