

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

**LOKAL OLARAK UYGULANAN
YAĞLI KALSİYUM HİDROKSİTİN
DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL
OLARAK İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Hidayet Burak POLAT

Danışman

Doç. Dr. Hasan YELER

OCAK-2007

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

**LOKAL OLARAK UYGULANAN
YAĞLI KALSİYUM HİDROKSİTİN
DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL
OLARAK İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Hidayet Burak POLAT

Danışman

Doç. Dr. Hasan YELER

OCAK-2007

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
RESİMLER DİZİNİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ	4
2.1.1. Distraksiyon Osteogenezisinin Tanımı ve Tarihçesi	4
2.1.2. Distraksiyon Osteogenezisinin Kraniofasiyal Bölgedeki Endikasyonları	7
2.1.3. Distraksiyon Osteogenezisinin Avantajları ve Dezavantajları	8
2.1.4. Distraksiyon Osteogenezisinin Safhaları	10
2.1.5. Distraksiyon Osteogenezisinde Kullanılan Apareyler	13
2.2. DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİNDE İYİLEŞME	16
2.2.1. Kemik Histolojisi	16
2.2.2. Kemikleşme	18
2.2.2.1. İntramembranöz Kemikleşme	18
2.2.2.2. Endokondrial Kemikleşme	19
2.2.3. Kemik İyileşmesi ve Safhaları	19
2.2.4. Distraksiyon Osteogenezisinde Kemik İyileşmesi	20
2.2.5. Distraksiyon Histogenezisi	23
2.2.6. Biyoloji-Biyomekanik, Gerilim Stres Prensibi	24

2.3. KALSIYUM HİDROKSİT	28
2.3.1. Yağlı Kalsiyum Hidroksit	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Cerrahi İşlem	35
3.2. Radyolojik Değerlendirme	40
3.3. Histomorfometrik ve Histolojik Değerlendirme	40
4. BULGULAR	44
4.1. Klinik Bulgular	44
4.2. Radyolojik Bulgular	45
4.3. Histomorfometrik Bulgular	50
4.4. Histolojik Bulgular	53
5. TARTIŞMA	58
SONUÇLAR	74
ÖZET	75
SUMMARY	76
KAYNAKLAR	77
ÖZGEÇMİŞ	95

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Bilgisayarlı tomografi (BT) kesitlerinden elde edilen kallus alanlarının ortalama değerleri.

Tablo 2. BT kesitlerinden elde edilen kallus alanlarının densitelerinin ortalama değerleri.

Tablo 3. Gruplar arası kallus alan ve densite değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Tablo 4. 14 gün konsolidasyon beklenen gruplara ait ortalama kemik dokusu/toplam doku oranları değerleri.

Tablo 5. 28 gün konsolidasyon beklenen gruplara ait ortalama kemik dokusu/toplam doku oranları değerleri.

Tablo 6. Histomorfometrik inceleme sonucu gruplar arası kemik dokusu/toplam doku oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tavşan mandibulasının demineralizasyondan önce kesilen parçası.

Şekil 2. Tavşan mandibulasının demineralizasyondan sonra kesilen parçaları.

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Çok yönlü ekstraoral distraksiyon apareylerinin görüntüsü.

Resim 2. Diş destekli intraoral distraksiyon apareyi görüntüsü.

Resim 3. Kemik destekli intraoral distraksiyon apareyinin görüntüsü.

Resim 4. Diş ve kemik destekli intraoral distraksiyon apareyinin görüntüsü.

Resim 5. Distraksiyon apareyenin görüntüsü.

Resim 6. Osteoinductal'in görüntüsü.

Resim 7. Submandibular insizyonun görüntüsü.

Resim 8. Foramen mentalenin arkasında yapılan kemik kesisinin görüntüsü.

Resim 9. Distraksiyon apareyi yerleştirildikten ve osteotomi tamamlandıktan sonraki görüntü.

Resim 10. Operasyon bölgesinin primer suture edilmesinden sonraki görüntüsü.

Resim 11. Hacim fraksiyonlarının nasıl yapıldığının görüntüsü.

Resim 12. Tavşanlarda oluşan çapraz kapanışın görüntüsü.

Resim 13. Sırasıyla grup 1,2,3 ve 4 olmak üzere herbir gruptan alınmış birer direk radyografi görüntüsü.

Resim 14. 14 gün konsolidasyon beklenen kontrol ve deney gruplarının distraksiyon aralığından elde edilen aksiyal bilgisayarlı tomografi görüntüleri.

Resim 15. 28 gün konsolidasyon beklenen kontrol ve deney gruplarının distraksiyon aralığından elde edilen aksiyal bilgisayarlı tomografi görüntüleri.

Resim 16. 14 gün konsolidasyon beklenen kontrol ve deney gruplarının üç boyutlu bilgisayarlı tomografi görüntüleri.

Resim 17. 28 gün konsolidasyon beklenen kontrol ve deney gruplarının  boyutlu bilgisayarlı tomografi görüntüleri.

Resim 18. Her bir grubun distraksiyon bölgesinden alınmış birer mikrofotoğraf.

Resim 19. Yeni kemik oluşumu (28 gün konsolidasyon beklenmiş deney grubu hayvan no 2)

Resim 20. Yeni kemik oluşumu (14 gün konsolidasyon beklenmiş deney grubu hayvan no 4)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Maksillomandibuler deformitelerin ve defektlerin cerrahi olarak düzeltilmesi vücudun diğer bölgelerine göre hem hasta hem de hekim açısından daha zordur. Günümüzde fonksiyonun ve estetiğin geri kazandırılması için geleneksel ortognatik cerrahi prosedürler serbest veya pediküllü kemik greftleriyle ve allojenik veya alloplastik materyallerle birlikte defekt onarımı ve deformite düzeltilmesi için sıklıkla kullanılır. Geleneksel cerrahi yöntemlerin çok iyi sonuçları olduğu bilinmekle beraber komplikasyonlarının göz ardı edilemeyecek kadar çok olması araştırmacıların yeni teknikler geliştirmesine sebep olmuştur.^{22,39} Kemik deformitelerinin düzeltilmesi için ilk olarak Gavril Abramovich Ilizarov^{44,45} tarafından kullanılan distraksiyon osteogenezisi tekniği, geliştirilerek maksillofasiyal bölgede kullanılmaya başlanmıştır.

Distraksiyon osteogenezisi, kemiklere ve yumuşak dokuya rejenerasyon için dereceli gerilme stresi uygulanması ve kemik yapımının mekanik olarak uyarılması sonucu hızlı bir şekilde, lameller kemik oluşumunun sağlanması sayesinde klasik rekonstrüktif cerrahi tekniklerine ve ortognatik cerrahi prosedürlerine alternatif bir tedavi yöntemi haline gelmiştir.^{79,122} Günümüzde maksillomandibuler bölgede alveoler kemiğin vertikal veya horizontal boyutunun arttırılmasından, ortayüzün ilerletilmesine, Kruzon sendromundan yarık damaklı hastalara kadar birçok durumda ve hastada kullanılan distraksiyon osteogenezisi tekniği geleneksel osteotomi yöntemlerine göre birçok avantaja

ve kullanılabilirliğe sahiptir.^{39,91} Bunun yanında distraksiyon osteogenezisinin 8-12 hafta konsolidasyon periyodu gerektirmesi dolayısı ile toplam tedavi süresinin çok uzun olması en büyük dezavantajlarından birisidir.^{29,52,78,119} Güncel çalışmalar bu uzun süreyi kısaltmak için yapılmaktadır. Konsolidasyon periyodunun süresinin azaltılmasının dolayısı ile kallus stimülasyonunun bu uzun süreyi kısaltmada en etkili çözüm olduğu savunulmuştur.^{75,120}

Diş hekimliğinde geniş kullanım alanı olan kalsiyum hidroksitin değişik maddelerle birlikte kullanıldığında periapikal dokuların ve vital pulpanın iyileşmesini sağlayan ve diş dokusunda sert doku oluşumunu arttıran en iyi ilaçlardan biri olduğu rapor edilmiştir.^{4,14,24,32} Kalsiyum hidroksite birçok yağ asidi ve gliserol ilavesi ile elde edilen yağlı kalsiyum hidroksitin kemik formasyonunu indüklediği birçok çalışmada gösterilmiştir.^{48,71,72,115,117} Roecher ve ark.^{28,93,94,95,96} yaptığı hücre kültürü deneylerinde yağlı kalsiyum hidroksitin primer osteoblastların diferansiyasyonunu hızlandığını ve kemik rekonstrüksiyonunu sağlayan metabolik ürünleri stimüle ettiğini rapor etmiştir. Merten ve Dietz^{71,72} hayvan çalışmalarında yağlı kalsiyum hidroksitin domuzlarda deneysel olarak oluşturulmuş kemik kaviterinde vital marjinlerden merkeze doğru kaviterin uniform olarak yeni kemikle dolmasını hızlandığını belirtmişlerdir. Ito ve ark.⁴⁸ ratların diş çekim kaviterinde yağlı kalsiyum hidroksitin iyi kalitede ossifikasyon oluşturduğunu belirtmiştir. Yağlı kalsiyum hidroksitin insan kemik dokusundaki etkilerini ise ilk defa Stratul ve Onisei¹¹⁵ incelemiştir. Yağlı kalsiyum hidroksitin kist, periapikal kemik kaviteri, diş çekimi

sonrası kemik kavitesi gibi kapalı kemik dokularında kemik rejenerasyonunu arttırdığını rapor etmişlerdir.

Sonuç olarak, yağlı kalsiyum hidroksitin kemik dokusunda uniform olarak iyileşmeyi hızlandırdığı birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Bu nedenle bu çalışmada yağlı kalsiyum hidroksitin distraksiyon osteogenezisinde de daha hızlı ve dens kemik oluşturup oluşturmadığı dolayısı ile distraksiyon osteogenezisinin uzun konsolidasyon süresini kısaltıcı bir etkisi olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. İnsan ve hayvan kemik dokusunda iyileşmeyi hızlandırdığı bilinen yağlı kalsiyum hidroksit, distraksiyon osteogenezisinde rejenere kallusun ve yeni oluşan kemiğin stimülasyonunun araştırılması için lokal olarak uygulanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ

2.1.1. Distraksiyon Osteogenezisinin Tanımı ve Tarihçesi

Distraksiyon osteogenezisi kısa, defektli veya devamlılığı bulunmayan kemiklerde osteotomi yapılmış ve birbirinden ayrılmış komşu kemik segmentlerine distraksiyon aygıtı yerleştirilerek yavaş çekme kuvveti uygulanması sonucu segmentlerin birbirlerine bakan yüzeylerinde yeni, hızlı kemik ve komşu dokuda yeni yumuşak doku formasyonunun meydana geldiği ve şekillendiği biyolojik bir olaydır. Bu çekme kuvvetinin oluşturduğu gerilim distraksiyon vektörüne paralel olacak şekilde yeni kemik formasyonunu stimüle eder.^{37,103} Bu yöntemle bölünmüş kemik segmentleri arasında oluşan tamir kallusuna dereceli traksiyon uygulanmaktadır. Tekniğin temeli tamir kallusuna vaskülariteyi bozmadan uzun süreli, ilerleyen ve dereceli gerilim uygulanmasıdır. Dokuya uygulanan bu dereceli gerilim dokunun yaralanmaya karşı olan cevabını sürekli hale getirmekte ve iyileşmeyi hızlandırmaktadır. Distraksiyon osteogenezisinde sert dokuya uygulanan bu kuvvetler, periost, diş eti, deri, fasya, kas, kartilaj, kan damarları ve periferel sinirler gibi çevre yumuşak dokularda da gerilim oluşturmakta ve distraksiyon histogenezisi adı verilen adaptif değişiklikler meydana gelmektedir. Bu adaptif değişiklikler ise geleneksel cerrahi tekniklerle yapılamayacak büyük iskeletsel hareketlere izin vermekte ve relaps riskini minimale indirmektedir.^{66,103}

1905 yılında ilk olarak Codivilla, femura osteotomi yaptıktan sonra eksternal kuvvet uygulayarak, boy uzatma işlemini gerçekleştirmiştir. Putti 1921 yılında, femoral uzatma için proksimal ve distal segmentlere pinlerle tutturulmuş unilateral aygıt kullanmıştır. Bu aparey sürekli kuvvet uygulayarak, osteotomi bölgesini yavaşça birbirinden ayırmıştır. 1927 yılında, Abbott tibiada distraksiyon osteogenezisi benzeri bir uzatma işlemi uygulamıştır. Fakat bu dönemlerde fibröz birleşme, birleşmeme, gecikmiş iyileşme, fraktür, sinir zedelenmesi ve eklem kontraktürü gibi komplikasyonların yüksek oranda görülmesinden dolayı, bu teknik geniş bir klinik uygulama alanı bulamamıştır.^{25,70} Bu görüş Rus ortopedist, Gavril Abramovich Ilizarov'un alt ekstremitede 1954 yılında distraksiyon çalışmalarına başlamasıyla son bulmuştur. Ilizarov,⁴⁴ komplikasyon riskini azaltmak için kortikotomi tekniği kullandığında periostun ve intramedüller vaskülarizasyonun minimum zedelendiğini ortaya koymuştur. Yüzlerce hastada kortikotomi sonrası, günlük 1 mm distraksiyon oranı uygulayarak, eksternal fiksatörler aracılığı ile kemik oluşabildiğini göstermiştir. Bu yöntemle, travma sonrası oluşan kemik defektlerinden, konjenital olarak kısa olan ekstremitelere kadar bir çok hastayı tedavi edebilmiştir. Ilizarov yaptığı çalışmalar ile canlı dokular üzerinde dereceli traksiyonun oluşturduğu stresin doku rejenerasyonunu stimüle ettiğini ve belli dokularda büyümeyi aktive ettiğini açıklamıştır. Bu kural gerilme stresi kanunu olarak bilinmektedir.³⁷ On beş binden fazla hastada bu yöntemin yararlılığı gösterildikten sonra, bu yöntem dünya çapında kabul görmüştür. Ilizarov'un

çalışmaları 1970'li yıllarda batı dünyasına yansdıktan sonra büyük bir ivme kazanmıştır.⁷⁰

Distraksiyon osteogenezisinin, kraniofasiyal bölgedeki kullanımı 1972 yılına kadar gerçekleştirilememiştir. Bu dönemde Snyder Swanson eksternal fiksatörü kullanarak bir köpek mandibulasını uzatmayı başarmıştır. Snyder çalışmasında, çapraz kapanış meydana getirmek amacıyla mandibuladan 15 mm'lik bir kemik segmentini cerrahi olarak çıkarıp bölgeyi iyileşmeye bırakmıştır. On hafta sonra, bu bölgeye osteotomi yapıp, eksternal bir fiksatör yerleştirdikten sonra, yavaş ritimle ekspansiyon uygulamış ve bu ekspansiyona çapraz kapanış normale dönünceye kadar devam etmiştir. 1976 yılında Michieli ve Miotti, Snyder'ın çalışmasını intraoral distraksiyon aygıtı kullanarak yapmışlardır. 1984 yılında, Kutsevliak ve Sukachev bu çalışmayı ilerleterek normal köpek mandibulasını 12 mm uzatmışlardır. Bu çalışmalar Karp ve arkadaşlarına rehber olmuş ve bu bilim adamları New York Üniversitesinde yaptıkları yeni çalışmalarla, köpeklere uygulanan mandibular distraksiyon osteogenezisini takiben meydana gelen ossifikasyon sürecinin histolojisini detaylı bir şekilde incelemişlerdir.^{6,10,70} Bu laboratuar çalışmaları sonunda 1989 yılında McCarthy ve arkadaşları ilk olarak bir insanda mandibular distraksiyon osteogenezisi uygulamışlardır. Daha sonra, 1992 yılında başarı ile tedavi edilmiş 4 distraksiyon vakası yayınlanmıştır.⁶⁹ Herhangi bir komplikasyon gelişmeden insanlarda mandibular distraksiyon operasyonları başarılı bir şekilde

yapılmıştır. Bu çalışma ile kraniofasiyal distraksiyon alanında yeni bir dönem açılmıştır.

2.1.2.Distraksiyon Osteogenezisinin Kraniofasiyal Bölgedeki Endikasyonları

Günümüze kadar çok sayıda hastada kraniofasiyal iskeletin değişik bölümlerinde distraksiyon osteogenezisi başarılı bir şekilde uygulanmıştır.^{52,53,69,126} Distraksiyon osteogenezisinin kraniofasiyal bölgedeki başlıca endikasyonları şu şekilde sayılabilir.

- Şiddetli retrojeni vakaları. Özellikle geleneksel osteotomi yöntemlerinin uygulanamadığı hava yolunun tıkanıklığına ve solunum güçlüğüne neden olan Apert, Carpanter, Pfeiffer, Pierre Robin, Treacher Collins, Nager, Goldenhar Sendromu gibi şiddetli retrojeni görülebilen sendromlarda çocuk ve bebek hastalarda trakeal entübasyon ve trakeostomi ihtiyacını ortadan kaldırmak için distraksiyon osteogenezisi tekniği kullanılabilir.^{29,69,76,82,86}

- Mandibulanın unilateral veya bilateral hipoplazisi (Örneğin; hemifasiyal mikrosomia, travmaya veya temporomandibular eklemin ankilozuna bağlı mandibular hipoplazi veya dental maloklüzyonla ilgili herhangi bir sendroma bağlı olmayan mandibular hipoplazi).^{10,29}

- Tümörlerin eksizyonundan veya gelişimsel kistlerin agresif küretajından sonra oluşan mandibular defektler.¹⁰⁰

- Orta yüz hipoplazisi.^{70,86}

- Dudak-damak yarıklarıyla birlikte görülen maksiller retrojeni.^{46,84}

- Şiddetli obstrüktif uyku apnesi olan hastalar.^{52,112}
- Dental maloklüzyon ve dental çapraşıklıkla beraber mandibulanın transvers eksikliği.^{41,83,129}

- Ortodontik tedavinin hızlandırılması⁵⁵
- Temporomandibular eklem rekonstrüksiyonu⁵³
- Dişsiz alveoler kemiğin azalmış vertikal yüksekliği.¹²⁷

Distraksiyon osteogenezisinin kesin kontrendikasyonu yoktur. Bununla birlikte, göreceli kontrendikasyonlar şu şekilde sıralanabilir.

- Uyumsuz hastalar.¹⁰
- Apeyinin yerleştirilmesi için yeterli kemik dokusu olmayan ve rejenerasyon için yeterli osteotomi yüzeyi sağlanamayacak hastalar¹⁰
- Yaşlı hastalarda, genel olarak kemik iyileşmesinin yavaş ve geç olmasından dolayı dikkat etmek gerekir.¹⁰

Sonuçta distraksiyon apeyininin yerleştirilmesi işlemi de bir cerrahi prosedür olduğundan cerrahi kontrendikasyonlar distraksiyon osteogenezisini sınırlandırabilir.¹⁰

2.1.3.Distraksiyon Osteogenezisinin Avantajları ve Dezavantajları

Distraksiyon osteogenezisinin geleneksel cerrahi tekniklere göre birçok avantajı vardır. Uygulama kolay ve etkilidir, operasyon zamanı daha kısadır, yumuşak dokular yavaş kemik hareketlerine ayak uydurabilirler, komplikasyon daha azdır, hastanın hastanede kalma süresi azdır, basit kabul edilebilir cerrahi prosedürü vardır, cerrahi travma, kanama ve şişlik daha azdır, operasyon

zamanı daha kısadır, intermaksiller fiksasyona ihtiyaç yoktur, iyileşme zamanı daha kısadır, serbest veya vaskülarize otojen greft ihtiyacı ortadan kalkar dolayısıyla donör saha morbiditesi, skar ve enfeksiyon riskleri alınmamış olur, yetersiz kemik dokusu ve diş köklerine veya germlerine zarar verme riski olan geleneksel osteotomize tekniklerin uygulanamayacağı çocuk ve bebeklerde uygulanabilir, üç boyutta kemik oluşturulabilir (Örneğin; mandibulanın genişletilmesi, uzatılması ve yüksekliğinin artırılması), relaps görülme oranı daha azdır, ağız içi distraksiyon apareylerinin geliştirilmesiyle hastanın operasyonu kabullenmesi ve kooperasyonu daha iyidir, sagittal split osteotomisine göre temporomandibular eklemden daha az distorsiyon ve yüklenme görülür, sagittal split osteotomisine göre distraksiyon osteogenezisinde inferior alveoler sinire zarar verme ihtimali daha azdır ve yüz kemikleri orijinal boyutlarının %30'una kadar uzatılabilir.^{10,25,29,46,52,78,81,127}

Distraksiyon osteogenezisinin dezavantajları ise; apareylerin çıkarılması için ikinci bir cerrahi işlem gerekir, apareye veya işleme karşı duyarlılık gelişebilir, ekstraoral apareylerin pinlerinin yerleştirilmesine bağlı skar dokusu gelişebilir, intraoral apareylerde distraksiyon vektörü seçeneği limitlidir, yüksek düzeyde hasta kooperasyonu gerektirir ve toplam tedavi süresi uzundur.^{51,78,81,123}

2.1.4. Distraksiyon Osteogenezisinin Safhaları

Osteotomi safhası, latent periyod, distraksiyon periyodu ve konsolidasyon periyodu olmak üzere 4 safhadan oluşur.

Osteotomi Safhası

Bu safha distraksiyon uygulanacak bölgede osteotomi ile kemik segmentlerinin oluşturulmasını ve distraksiyon apareyinin yerleştirilmesini içeren cerrahi prosedür aşamasıdır. Uygun anesteziyenin ardından operasyona insizyonla başlanır. Subperiosteal tabaka periost korunmaya çalışılarak eleve edilir ve osteotomi yapılacak olan kemik bölgesi açığa çıkarılır. Daha sonra resiprokan testere veya fissür frez ile irrigasyon altında kemik kesisi yapılır. Bu işlem esnasında kemik içinden geçen veya karşı taraftaki damar, sinir gibi anatomik oluşumlara zarar vermemek için mümkünse diğer el rehber vazifesi görmesi için osteotominin yapıldığı kemik bölgesinin karşıt tarafına konur. Distraksiyon apareyi fiksasyonu ile sabitlendikten sonra osteotomlar aracılığı ile kemik kesisinin osteotomisi yapılır. Bu aşamada, distal ve proksimal segmentlerin hareketliliğinden emin olmak için aparey aktive edilir ve daha sonra tekrar başlangıç pozisyonuna getirilir. Son olarak aparey üzerinden doku dikkatlice suture edilir. Osteotominin yapılacağı bölge ve kemik kesisi hattı distraksiyon vektörüne göre belirlenir. Distraksiyon osteogenezisi tam doğru, kesin bir tedavi planı ve cerrahi uygulama gerektiren bir prosedürdür. Osteotominin veya distraksiyon apareyinin pozisyonundaki değişiklik fragmanların hareket yönünü etkileyecektir. Bu da planlanan ve elde edilen

distraksiyon osteogenezisi arasında farklılık oluşturacaktır. Belli bölgelere osteotomi yapılmasından kaçınılmalıdır. Örneğin osteotominin mandibula angulusunun anterioruna veya superioruna yapılması daha uygundur. Osteotomi yapılırken veya distraksiyon apareyinin vidaları yerleştirilirken diş kökleri, diş germeleri, inferior alveoler sinir ve lingual sinir gibi anatomik oluşumlara dikkat etmek ve zarar vermemeye özen göstermek gerekir. Osteotomi ile ayrılmış kemik segmentlerinin stabil fiksasyonu ve distraksiyon apareyinin oryantasyonu başarılı bir distraksiyon için kritik bir faktördür. Yapılan çalışmalar sonucunda, stabil fiksasyon gerçekleştirildiğinde kemik formasyonunun gelişiminde herhangi bir sorunla karşılaşılmadığı belirtilmiştir. Bunun aksine, stabilizasyonun tam sağlanamadığı durumlarda distraksiyon aralığında kartilajenöz formasyon ve osseoz remodelingde önemli ölçüde bir gecikme izlenmiştir.^{37,52,78,119,127}

Latent Periyot

Latent periyot, osteotomi yapıldıktan ve aparey yerleştirildikten sonra yumuşak doku iyileşmesi ve distraksiyon kuvvetleri uygulanmaya başlamadan kallus formasyonunun oluşması için beklenen 5-7 günlük bekleme süresidir. Bu sürede, endosteal ve periosteal osteogenik hücrelerin proliferasyonu ile birlikte iyi vaskülarize granülasyon dokusu oluşmaktadır. Birçok deneysel çalışmanın sonucuna göre optimal osteogenezis, osteotomiyi takiben distraksiyona 5-7'nci günlerde başlanıldığında elde edilmiştir.^{1,29,132} Distraksiyon osteogenezisi uygulanacak olan kemiğin türü, osteotomi bölgesi, operasyon sırasında

oluşturulan travma ve hastanın yaşı latent periyodun belirlenmesinde dikkat edilmesi gereken etkenlerdir.^{52,125,127}

Distraksiyon Periyodu

Distraksiyon periyodu apareyin aktive edilmesiyle kemik segmentlerinin distraksiyon kuvvetleri altında birbirlerinden ayrılma sürecidir. Bu safhaya geçilmeden önce distraksiyon oranının, ritminin ve toplam sürenin belirlenmesi gerekir. Oran günlük aktivasyon miktarını, ritm ise günlük aktivasyon miktarının kaç seferde yapılacağını göstermektedir. Günde toplam 1 mm'lik aktivasyonun 2 defa 0,5 mm olmak üzere yapıldığı düşünülürse; 0,5 mm ritmi, 1 mm ise distraksiyon oranını göstermektedir.

Standart distraksiyon oranı yüz kemikleri için günlük 1 mm'dir. Ilizarov'a göre de osteogenez için günlük distraksiyon oranı 1 mm'dir. Bu oran günde bir sefer veya gün içinde bölünerek birkaç sefer yapılabilir. Son yıllarda günlük 1 mm distraksiyon oranını devamlı aktivasyonla yapabilen otomatik aygıtlar geliştirilmiştir. Distraksiyon osteogenezisinde ideal olan dokuları sabit bir gerilimde tutmak için toplam günlük oranı birkaç parçaya bölmektir. Böylece yumuşak dokular daha az hasar görür ve vaskülarizasyon artar. Distraksiyon periyodunun toplam zamanı, her hastanın ihtiyacına ve deformitenin şiddetine göre değişir.^{8,70,81,126}

Konsolidasyon Periyodu

Distraksiyon osteogenezisi prosedüründe son safhadır. Distraksiyon periyodu ile istenilen düzeltme sağlandıktan sonra, immatür kemiğin

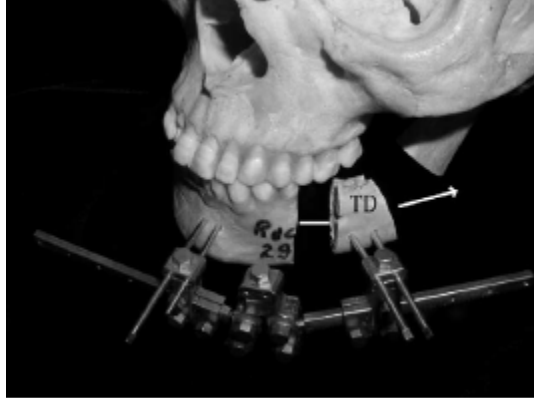
minerilizasyonunun gerçekleşmesi için beklenen fiksasyon süresidir. Distraksiyon apareyi yeni oluşan kemiğin yeterli kuvvete ulaşması ve stabiliteyi sağlamak amacı ile bulunduğu pozisyonda bırakılır. Distraksiyon segmetinin uzunluğuna bağlı olarak uzun kemiklerde 6-12 hafta, maksillofasiyal bölgede ise en az distraksiyon periyodunun iki katı olmak üzere 4-8 hafta beklenmelidir.⁴⁶

Distraksiyon osteogenezisinde komplikasyon görülme oranı düşük olmasına rağmen, olası komplikasyonlar şunlardır; fibröz birleşme veya kemiğin prematür birleşmesi, enfeksiyon, hastanın kooperasyonsuzluğundan kaynaklanan tedavinin başarısız sonuçlanması, ekstaoral apareylerde meydana gelen skar formasyonu, hatalı distraksiyon vektörü nedeniyle oluşan maloklüzyon, apareyin kırılması veya aparey mekanizmasındaki başarısızlık, komşu bölgedeki diş köklerine verilen zarar, inferior alveoler sinire verilen zarar, pin yolu enfeksiyonu ve relaps.^{10,81}

2.1.5. Distraksiyon Osteogenezisinde Kullanılan Apareyler

Distraksiyon uygulamalarında ekstraoral ve intraoral olmak üzere iki tip distraksiyon apareyi kullanılır.

1) Ekstraoral Apareyler: Distraksiyonun uygulandığı yöne göre tek, çift ve çok yönlü olmak üzere üçe ayrılır.²²



Resim 1. Çok yönlü ekstraoral distraksiyon apareylerinin görüntüsü

2) İntraoral Apareyler: Destek aldıkları bölgeye göre diş, kemik ve diş ve kemik destekli olmak üzere üçe ayrılır.



Resim 2. Diş destekli intraoral distraksiyon apareyi görüntüsü



Resim 3. Kemik destekli intraoral distraksiyon aпаратыnın görüntüsü



Resim 4. Diş ve kemik destekli intraoral distraksiyon aпаратыnın görüntüsü

Son yıllarda distraksiyon osteogenezisinde, intraoral aпаратыn geliştirilmesi ile ekstraoral aпаратыn kullanımı azalmıştır. Skar, enfeksiyon gibi riskleri daha az olan intraoral aпаратыn hasta tarafından daha kolay kabullenilebilir. Bununla birlikte bazı durumlarda ekstraoral aпаратыn kullanılmaktadır. Bebek ve çocuk hastalarda intraoral aпаратыn kullanılmaz. Distraksiyonun uygulanabileceği vektörler intraoral aпаратыn limitli iken

ekstraoral apareylerde böyle bir dezavantaj söz konusu değildir. Bununla birlikte, hastanın ekstraoral apareyleri tolere etmesi daha zordur ve deride skar formasyonuna neden olurlar.^{7,10,42,52}

2.2. DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİNDE İYİLEŞME

2.2.1. Kemik Histolojisi

Kemik dokusu, özel bir yapı gösteren mineralize olmuş bağ dokusudur. Vücudun en sert dokusu olup diğer yapıları destekler ve pek çok hayati organı korur. Kemik dokusu kemik matriksi denilen hücreler arası madde ve kemik hücrelerinden oluşur. Kemiğin kimyasal yapısında %71 inorganik tuzlar (kalsiyumfosfat ve kalsiyumhidroksiapatit), %18,5 kollajen, %0,25 mukopolisakkarid, %1,75 protein ve % 8,5 de su bulunur. Kemik dokusu mm² başına 15 kilogram basınca ve 10 kilogram çekme kuvvetine dirençlidir. Bu kemiğin elastik özelliğindedir ve bu değerler aşıldığında kemik dokusunda kırık veya çatlak oluşur.^{48,97,127}

Genel olarak osteoblast, osteoklast ve osteosit olmak üzere 3 çeşit kemik hücresi vardır. Osteoblastlar kemik matriksinin organik kısmını, sonradan mineralizasyona uğrayarak kemiğe sağlamlık ve sertlik sağlayan, kollajen liflerden zengin, glikoprotein ve polisakkaridlerden oluşan osteoid maddeyi ve matriks sentezi süresince transport için gereken proteini sentezlerler. İnorganik yapının depozisyonu osteoblastların varlığına bağlıdır. Kemik yapımı ilerlediğinde doku içinde kalıp osteositlere dönüşürler. Osteoblast tabakasının

ürettiği matriksle eski kemik matriksi temasa geçer ve arada yeni matriks tabakası oluşur. Buna kemik apozisyonu denir. ^{48,97,127}

Osteoklastlar kemik rezorbsiyonundan sorumludurlar. Çok çekirdekli olan osteoklastlar hematopoetik dokulardan oluşmuştur. Rezorbe edecekleri kemik yüzeyinde hidrolitik enzimler salgılayarak kemiğin ve kalsifiye olmuş kıkırdağın organik ve inorganik matrikslerini yıkıma uğratırlar. Osteoblastlarla beraber kuvvete bağlı olarak kemik şekillenmesine imkan verirler. Kemik ve kıkırdağın repozisyonu ve kemiğin yeniden şekillenmesinde rol oynarlar. ^{48,97,127}

Osteositler kemik dokusunun oluşumu sırasında kemik matriksi içinde hapsolan olgun osteoblast hücreleridir. İskelet sisteminin %90'ını oluştururlar ve kemik matriksinin devamlılığını sağlarlar. Lakunlar içinde yer alan bu hücreler kemik matriksi sentezler, mineral içeriğini korur, kalsiyum ve fosfatın konsantrasyonunu kontrol ederler. ^{48,97,127}

Kemik matriksinin % 50'sini inorganik yapılar oluşturur. Kalsiyum ve fosfat miktarı fazladır. Organik kısmı tip I kollajen ve proteine bağlı glikozaminoglikandan oluşur. Hidroksiapatit kristallerinin kollajene bağlanması kemiğin ser yapıda olmasını sağlar. ^{48,97,127}

Kemik dokusu temelde ikiye ayrılır; kompakt kemik çok serttir ve dış kuvvetlere dayanıklıdır, yassı kemiklerin iç ve dış yüzeylerini, uzun kemiklerin ise dış yüzeylerini oluşturur, kansellöz kemik daha yumuşaktır ve kompakt (kortikal) kemiğe göre daha zayıftır, ancak strese dayanıklı olup içinde kemik iliği mevcuttur. ^{48,97,127}

Kemik dokusu şu sıraya göre oluşur; mezenkim hücrelerinin osteoblastlara farklılaşması, osteoblastların kemik dokusunun organik kısmı olan kollajen fibrilleri ve esas maddeyi salgılaması, organik maddenin mineralizasyonu (hidroksiapatit kristallerinin esas maddeye çökmesi) ve osteoklastların ortamda belirmesi.^{48,97,127}

Osteoblastlar yeni kemik lamelleri yaparken osteoklastlar yapılan kemik lamellerini rezorbe ederler. Böylece bir yanda yeni kemik dokusu oluşurken (apozisyon) bir yanda da rezorbsiyon olur. Bu esnada kemik dokusu sertliğini ve devamlılığını korumaya devam eder.^{48,97,127}

2.2.2. Kemikleşme

2.2.2.1. İntramembranöz Kemikleşme

Osteoblastların salgıladıkları matriksin doğrudan doğruya mineralizasyonudur. Mezenkim hücreleri membranöz kemiğin oluşacağı yere göç ederler ve kemiğin şemasının oluşacağı bölgelere yapışırlar. Mezenkim dokusu vaskülarize olmaya başlar. Mezenkim hücreleri sitolojik değişimlere bağlı olarak osteoblastlara dönüşürler ve osteoblastlar da kemik matriksini oluşturmak üzere kollajen ve proteoglikanların üretimine başlarlar. Kemikleşmenin ilk başladığı noktaya 'primer kemikleşme merkezi' denir. Kemik matriksinin artmasıyla birlikte osteoblastlar birbirlerinden uzaklaşmaya başlarlar ve bazıları kemik matriksi içerisinde osteositlere dönüşürler. Mezenkim hücreleri bölünerek osteoblast oluşurmaya devam ederler, böylece kemikleşme merkezleri artar. Bu merkezler birbirleriyle birleşir, birleşme alanlarında bağ dokusu yer alır. Kemik

matriksinin mineralizasyonu ile membranöz kemik kalsifiye olmaya başlar. Kraniyal kemiklerin oluşması ve uzun kemiklerin kalınlaşması bu şekilde olur. Doğumdan sonra kafatası kemiklerinin iç ve dış yüzeylerindeki intramembranöz kemiğin yapımı yıkımına nazaran belirgin bir üstünlük gösterir.⁴⁸

2.2.2.2. Endokondrial Kemikleşme

Varolan kıkırdak matriksin üzerine kemik matriksinin çökmesidir. Mezenkim hücreleri ilk önce kondroblastlara dönüşür ve bu hücreler kemiğin genel şeklini vermek üzere hiyalin kıkırdak matriksi oluştururlar. Hiyalin kıkırdağın kondrositleri hipertrofiye uğrar ve harap olarak ölür, geriye lakunlar kalır. İkinci aşamada osteoprogenitor hücreler ve kan damarlarından oluşan yapı, kıkırdak hücrelerinden geriye kalan alanlara dolar. Osteoprogenitör hücreler osteoblastlara dönüşür, böylece kartilaj yapı kemik matriksiyle örtülmeye başlar. Kalsifiye kıkırdak dokusunda kemikleşme başlar. Sonra bu primer kemik dokusunun yerini sekonder kemik dokusu alır.^{48,97,127}

2.2.3. Kemik İyileşmesi ve Safhaları

Hematom Oluşumu

Travma sonucunda bölgedeki kan damarları zarar görür ve kanama oluşur. Bu kanama nedeniyle bölgeye kan dolar ve hematom oluşur (1-6 gün).^{48,97,127}

Fibrokartilaj Kallus Oluşumu

Küçük kapiller damarların pıhtıyı sarmasıyla granülasyon dokusu oluşur. Bu dokunun içindeki makrofajlar debris temizlemeye yardım ederler. Granülasyon dokusu makrofajların rezorbe ettiği sahalara doğru yayılır. Periost

ve endosteumdan gelişen fibroblastlar bölgeye göç ederler. Fibroblastlar kemik uçlarını birleştirecek olan kollajen fibrilleri salgırlar. Bazı fibroblastlar ise kondroblastlara farklılaşarak bölgeye kartilaj sentezleyip fibrokartilaj bir yapı oluştururlar. Hücre farklılaşması sonucunda fibroblastlar osteoblastlara dönüşür ve yeni kemik dokusu oluşmaya başlar (6-12 gün).^{48,97,127}

Osteoid Doku Oluşumu

Osteoblastlar arasına sement maddesinin çökmesiyle yarı katı bir madde olan osteoid dokusu oluşur. Bu yarı katı maddeye kalsiyum tuzlarının çökmesiyle de geçici kallus meydana gelir. Bunun sonucunda kırık hattının hareketliliği azalır ve kemik sahasında şişkinlik oluşur (12-21 gün).^{48,97,127}

Geçici Kallusun Kalsifikasyonu

Kalsiyum tuzları osteoid dokunun üzerine tam olarak çöker ve lameller doku oluşmaya başlar. Bu dönemde hareketlilik azalmıştır. Bölge daha sonra periost ile kaplanır ve tamir işlemi tamamlanmış olur. Bundan sonra kemikte remodeling meydana gelir. Kallusun yerleşimine göre kansellöz veya kompakt kemiğe dönüşür (21.günden sonrası) .^{48,97,127}

2.2.4. Distraksiyon Osteogenezisinde Kemik İyileşmesi

Distraksiyon osteogenezisi sırasında kemik fragmanları arasında fibröz arabölge oluşur. Bu bölge yakınındaki kemik dokularına nazaran daha az damarlanma gösterir. Yetersiz stabilizasyon, vasküler uyumsuzluklar ve hızlı distraksiyon bu bölgenin kıkırdak veya fibröz dokuya dönüşmesine ve kistik dejenerasyona uğramasına yol açar. Uygun şartlar sağlandığında osteoblastlara

dönüştürülen ve paralel trabekül kolonları oluşturan mezenkimal hücreleri ihtiva eder.^{23,49,127}

Latent Dönem: Kemik iyileşmesinin başlangıç safhasından farkı yoktur. Kortikotomi bölgesindeki boşluk fibrin kılıfı ile çevrelenen iltihabi hücre infiltrasyonu ve hematomla dolar. Mezenkimal hücreler immatür vasküler sinüzoidler ve kollajen köprüler oluşturmak üzere organize olmuştur.^{23,49,127}

Distraksiyonun Başlangıcı: Fibrovasküler köprü kendini distraksiyon yönünde organize eder. Kollajen ağı tendon gibi yoğun ancak daha az vasküler bir hal alır. Bu dönemde aradaki yapının gerilim toleransını aşmayan hız ve ritimde kuvvet uygulamak çok önemlidir.^{23,49,127}

Distraksiyonun Bitiminde: Distraksiyon boşluğu büyük oranda fibrovasküler yapıyla doludur. Kollajen demetlerle birlikte paralel dizilim gösterirler. Kartilaj yoktur. Osteotomi kenarlarından rejenerasyon başlar, rejenerasyon trabeküller distraksiyon yönüne paralel şekildedir.^{23,49,127}

Distraksiyondan Sonra 1. hafta: Distraksiyon sahası organize olmaya başlar. Distraksiyon aralığındaki fibröz avasküler doku 'fibröz interzon' olarak adlandırılan ve kollajen lifler arasında içi şeklinde fibroblastlar içeren yapı halini alır. Kollajen lifler gerilme kuvvetinin yönüne göre düzene girer. Osteoid ve osteoblastlar henüz mevcut değildir. Osteotomi sahasına komşu bölgelerde kapiller yer alırken boşluğun merkezi avaskülerdir.^{23,49,127}

Distraksiyondan Sonra 2. hafta: Fibröz interzonun her iki tarafında vasküler sinüzoidlere komşu kümeler halinde osteoblastik hücreler ortaya çıkar.

Kollajen demetler osteoid benzeri bir matriks ile kaynaşır. İkinci haftanın sonuna doğru osteoid hücreler mineralize olmaya başlar. Bu osteojenik aktivite periost, korteks, medüller kanal olmak üzere tüm yapıları içerir.^{23,49,127}

Distraksiyondan Sonra 3. hafta: Mineralizasyon artar. Osteojenik yapılanma, mikrokolon oluşumu ve fibröz interzonun kemikleşmesi göze çarpar. Osteogenez kenarlardan merkeze doğrudur.^{23,49,127}

Distraksiyondan Sonra 4. hafta: Fibröz interzon kemikleşmeye başlar, distraksiyon boşluğunda bir tane kalın mikrokolon oluşur.^{23,49}

Başlangıçtaki cevap kırık iyileşmesiyle aynıdır, ilk günlerdeki hücre popülasyonu da aynıdır. Latent dönem ve bunu takip eden distraksiyonun ilk haftası sürecindeki iyileşme, distrikte segmentlerin arasında meydana gelen fibrokartilaj dokunun kemikleşmesi şeklindedir. Kırık uçlardaki kırıkta kallus dokusu distraksiyonun 10-20. günleri arasında rezorbe olarak yerini yeni kemiğe bırakır. Bu bir endokondrial iyileşme mekanizmasıdır. Bu safhada kırık bölgesinden embriyonel kemikleşmede görülen Tip I ve II kollajenleri izole edilebilir. Zamanla kemikleşme modeli intramembranöz şekle döner ve ortamda sadece Tip I kollajen baskın hale gelir, matrikste Tip II kollajenin olmaması distraksiyon osteogenezisinde fibrokartilaj safhanın olmadığını gösterir.^{49,80}

Distraksiyon osteogenezisi sırasında kemik oluşumu artar. Gerilme bölgedeki aktiviteyi artırır, bu da kan akımını ve kemik oluşturan hücreleri uyarır. Distraksiyon osteogenezisi sırasındaki kemik oluşum oranı normal kemik iyileşmesinden daha fazladır.^{44,45}

2.2.5. Distraksiyon Histogenezisi

Distraksiyon kuvveti çevre yumuşak dokularda gerilmeye neden olur, dokulardaki adaptif değişikliklere 'distraksiyon histogenezisi' denir.^{22,103}

Kas Cevabı

Distraksiyon osteogenezisi ile birlikte kasların aktivitesi ve metabolizması artar. Distraksiyon yönüne dik kaslarda protein sentezi azalır, bu kaslar atrofiye olur. Distraksiyon osteogenezisi gerilmesi kaslardaki sarkomerleri gerer, kas faaliyetinin devamı için yeni sarkomerler oluşur. Kas kemikten daha az uzar. Histolojik çalışmalar kasların mevcut yapının uzamasıyla değil yeni kas yapısı oluşturarak büyüdüğü yönündedir. İdeal kas oluşumu, kemik için gerekenden daha yavaş distraksiyon hızında mümkündür. Hızlı distraksiyon kasta organizasyon bozukluğu, nekroz ve bağ dokusu oluşumuna neden olur. Distraksiyon kuvveti ne kadar sık uygulanırsa kastaki dejeneratif değişiklikler de o kadar az olur.^{36,103}

Sinir Cevabı

Mevcut sinirlerde büyüme olur ve yeni sinir fibrilleri oluşur. Distraksiyon kuvvetine en ideal cevap sinir dokusundan gelir.^{12,22,103}

Dişetin Cevabı

Distraksiyonun bitiminde epitel tabakası incelik ve hücrelerin organizasyonu bozulur, intersellüler ödem oluşur. Konsolidasyon devam ederken epitel hücreleri yeniden organize olur, hücre maturasyonu ve farklılaşması devam eder. Konsolidasyonun 8. haftasında dişetin yapısal ve

fonksiyonel bütünlüğü yeniden sağlanmış olur.¹⁰³

2.2.6. Biyoloji, Biyomekanik ve Gerilim- Stres Prensibi

1905'de Aleksandro Codivilla'nın ekstremitelerin uzatılmasını osteotomi, stabilizasyon, distraksiyon ve konsolidasyon safhalarına ayırması ile başlayan distraksiyon osteogenezisine ait çalışmalar Ilizarov'un^{44,45} çalışmalarının batı dünyasına yansması ile büyük ivme kazanmıştır. Ilizarov'un uzun yıllar süren medikal, biyolojik ve mühendislik çalışmaları sonunda doku büyümesini ve rejenerasyonunu uyarıcı 'gerilim-stres prensibi' ortaya çıkmıştır. Bu teoriye göre, sürekli gerilme canlı dokuların bir çoğunda aktif büyümeyi uyarıcı stresler oluşturmaktadır. Canlı dokular yavaş ve sürekli gerilime maruz kalınca biyosentetik ve proliferatif yollarla metabolik olarak aktif hale geçerler. Bu metabolik aktivite, kanlanmanın artışı ve fonksiyonel kullanıma bağlıdır.

Kemiğin bütünlüğünü sağlamak ve devam ettirmek için mekanik uyarı gerekli olmasına rağmen distraksiyon osteogenezisinin bu uyarıdan nasıl etkilendiği hala belirgin değildir. Mekanik gerilme dokudaki pek çok hücresel, biyokimyasal ve moleküler fonksiyonu etkiler, hemostazda önemli rol oynar, kemik oluşumu ve mineral yoğunluğunun artmasında da önemlidir. Hücresel seviyedeki mekanik gerilme osteoblastları etkiler. Bu hücreler kemik hemostazında rol alan pek çok faktörün artmasına neden olur.²¹

Histolojik, histokimyasal, biyokimyasal ve radyonükleer görüntüleme yöntemleriyle yapılan çalışmaların sonucunda distraksiyon osteogenezisi ile oluşan kemiğin kalite ve kantitesini osteotomi sırasında kemik iliği, periosteal

yumuşak dokular ve damarlarda oluşan hasar miktarı, fiksasyonun rijiditesi, latent dönem, distraksiyonun hızı, distraksiyonun ritmi gibi faktörlerin belirlediği bildirilmiştir.^{17,22,102,104}

Ilizarov'a göre kemik fragmanlarının stabilitesi osteogenez için çok önemlidir. Yaptığı deneylerde, minimal osteosentezli gruplarda distraksiyon bölgesinde büyük kırıkta adacıkları içeren kötü bir yapı oluşmuş, bölge fibröz doku ile dolmuş ve distraksiyonun sonunda bile kemik oluşumu görülmemiştir, burada 'pseudoartroz' oluşmuştur. Buna göre kemik fragmanlarının üzerindeki mikro hareketlerin ve makaslama kuvvetlerinin engellenmesi fibrokırıkdan kallus oluşmasını kolaylaştırmaktadır ve böylece ideal kemik iyileşmesi sağlanmaktadır.^{17,44,45,77,127}

Osteotomiye takiben beklenen latent dönem kemik oluşumunu güçlendirir. Bu dönem kırık iyileşmesinin enflamatuvar fazının atlanarak distraksiyona tamir safhasıyla başlanmasını ve böylece erken osteogenezin sağlanmasını amaçlar.¹ Ilizarov 5-7 günlük latent periyodu önermektedir. Bu periyodun uzunluğu hastanın yaşı ve uygulanan osteotomi metoduna göre değişmektedir. Çocuklarda 3 günlük süre yeterli olurken bu süre erişkinlerde 5-10 güne çıkar. Latent periyodun 15-20 güne uzaması prematür konsolidasyona yol açar.^{44,45}

Ilizarov ideal osteosenez için günlük 1 mm distraksiyonun uygun olduğunu belirtmiştir. Segment daha çok kortikal yapı içeriyorsa yani vaskülarizasyon az ise bu miktar azaltılabilir. Ayrıca çocuklarda gelişim hızlı olduğundan bu değer arttırılabilir, yaşlılarda düşürülebilir. Önemli olan bu hızın dokudaki vasküler

büyüme hızını geçmemesi ve prematür konsolidasyona sebep olacak şekilde yavaş kalmamasıdır. Ayrıca çevre yumuşak dokular da göz önünde bulundurulmalıdır. Hızlı distraksiyon fibröz doku oluşumuna neden olur. Ilizarov'a göre ideal günlük distraksiyon ritmi 4x0.25 mm'dir, bu şekilde ağrı daha az olur.^{44,45,77,102} En uygunu motor uygulamalı apareyler kullanılarak günde 60 defa aktivasyon sağlanmasıdır.¹⁰⁸

Gerilim-stres kuvvetlerinin etkisi altındaki kemikte, rejenerasyon sahasının ortasında bulunan büyüme bölgesinde, fibroblast benzeri hücrelerin gerilim yönünde dizilen kollajen fibrilleri oluşturduğu ve osteoblastların bu temel üzerine osteoid dokuyu örerek distale ve proksimale doğru yeni kemik büyümesi sağladığı görülür. Sinüzoidal kapillerin etrafına yerleşen fibroblast benzeri bu hücrelerin, sitoplazmalarındaki endoplazmik retikulum ve nukleolusları hiperplazik olan ve yüksek biyosentetik aktiviteli hücreler olduğu saptanmıştır. Transkondroid kemik oluşumu olarak adlandırılan bu dokunun kondroidten çok osteoid dokuya benzer özellikler gösterdiği belirtilmiştir. Histolojik araştırmalar göstermiştir ki, distraksiyon osteogenezisinde kemik primer olarak intramembranöz kemikleşme ile oluşmaktadır. Latent sürenin uzaması, kartilaj matriksin kalsifikasyonunu gerektiren endokondrial kemikleşmeyi ve sonrasında da remodelingi getirdiğinden bu tip kemikleşme daha uzun bir mekanizma sonucu oluşmaktadır. Büyüme bölgesinde, fibroblastlar tarafından sentezlenen kollajen matriksin oluşumunda ve mineralizasyonunda görev alan alkalin fosfatın arttığı görülür. Pürvik asit ve laktik asitte de artma saptanır. Ayrıca

gerilimin osteoblastlar üzerindeki uyarıcı etkisiyle ortamdaki siklik AMP ve prostoglandinin sentez ve aktivasyonu hızla artar ve hücre bölünmesi de hızlanır.^{6,44,45,127}

Kemik metabolizmasındaki en önemli faktörler, transforming büyüme faktörü beta-1 (TGF- β 1) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'dir. TGF- β 1 konsantrasyonu operasyondan sonra artar, osteoblastların proliferasyonunu uyarır ve subperiosteal mezenkim hücrelerinin osteoblastlara dönüşmesini sağlar. Serumda TGF- β 1'in artması mandibula uzatıldıktan sonraki kemik iyileşmesi için gereklidir. IGF-1 kemik oluşumunu artırır, osteotomiden sonraki geç dönemde artar.^{21,73,101} Temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) anjiyogenezin oluşumuna katkıda bulunur, mekanik kuvvetler periost hücrelerindeki bFGF'yi artırır, bu da hücre proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu uyarır. Distraksiyon osteogenezisi esnasında bu faktörün varlığı mezenkim hücreleri ve osteoblastların proliferasyonunu uyararak daha fazla kemik oluşmasını sağlar.¹³³ Kemik metabolizmasındaki bir diğer önemli faktörde Bone Morphogenetic Proteinlerdir (BMP). 15 çeşit BMP belirlenmiş olmasına rağmen bunlar arasında BMP-2'nin osteoindüktif etkisi en fazla olan protein olduğu bildirilmiştir. BMP kemik gelişimi için bazı genleri aktive etmekte ve kırık iyileşmesinde indüksiyon ile yeni kemik formasyonunu sağlamaktadır. BMP'lerin heterotopik bölgelerde endokondral kemik formasyonu indüksiyonu yaptığı birçok hayvan çalışmasında gösterilmiştir. Yüksek derecede pürifiye edilerek veya rekombinant olarak elde edilen BMP'lerin uygun bir taşıyıcı ile

kombine edildikleri zaman; diferansiye olmamış mezenşimal hücrelerin kemotaksis ile aktive edilerek migrasyonlarına, mitoz bölünme ile proliferasyonlarına ve sonra osteoblastlara dönüşmelerine, kemik matriksi depolanmasına, yeni depo edilen kemik matriksinin mineralizasyonuna ve kemik iliği diferansiyasyonuna neden oldukları gösterilmiştir.¹³²

2.3. KALSİYUM HİDROKSİT

Kalsiyum hidroksit diş hekimliğine 1920'de Hermann tarafından tanıtılmıştır. Literatürdeki ilk başarılı pulpa tedavileri 1934 ve 1941 yılları arasında gerçekleştirilmiştir. Zaman içinde kullanımında ve taşıyıcılarında değişiklikler olsa da günümüz diş hekimliğinde klinik olarak hızlı iyileşme istenen hemen hemen bütün vakalarda kullanılmaktadır.³²

Kireç taşı kalsiyum karbonat içeren doğal bir kaya türüdür ve 900 ila 1200 °C de kalsiyum oksit ve karbondioksite ayrışır. Kalsiyum oksit su ile reaksiyona girerse kalsiyum hidroksit oluşur. Kalsiyum hidroksit beyaz, kokusuz bir tozdur ve molekül ağırlığı yaklaşık 74,08'dir. Sudaki çözünürlüğü azdır, yüksek pH (12,5-12,8)'a sahiptir ve alkolde çözünmez. Bu düşük çözünürlük kalsiyum hidroksitin, direkt vital dokularla temas edince doku sıvılarında çözünür hale gelmeden önce uzun bir süre yararlı etkisini sürdürmesini sağlar.³²

Kalsiyum hidroksitin vital dokular üzerindeki etki mekanizmalarının tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen, bütün biyolojik etkilerinin kalsiyum (Ca^{+2}) ve hidroksit (OH^-) iyonları tarafından oluşturulduğu iddia edilmektedir.³² Kalsiyum hidroksiti taşıyan madde bütün süreç boyunca önemli bir rol oynar

çünkü taşıyıcı madde kök kanalında ve periapikal dokularda değişik oranlarda rezorbe olmasına ve çözünmesine neden olarak iyonik çözünme hızını belirler.³²

Kalsiyum hidroksit değişik taşıyıcılarla, endodontide pulpa tedavilerinde yaygın olarak kullanılan bir maddedir. Kök kanal dolgusu olarak, direkt ve indirekt pulpa kaplamasında, kök kanal pansuman ilacı olarak serum fizyolojik, lokal anestezi solusyon, paraklorofenol ve gliserin gibi maddelerle birleştirilerek kullanılmaktadır. Geniş kullanım alanının başlıca sebepleri arasında, kök kanal tedavisinde kolay preparasyon, alkalen pH, rezorptif defektlerde lokal çevre faktörlerini iyileşme açısından ideal şartlara çevirme, kök kanal sistemi dışına çıkınca kolay rezorbe olabilme ve sert doku oluşumu ve birikimi açısından uygun koşulları sağlaması sayılabilir. Serbestleşen hidroksit (OH⁻) ve kalsiyum (Ca⁺²) iyonları sayesinde kalsiyum hidroksit, diş dokusunda sert doku oluşmasını indükler ve rezidüel pulpa dokusu ve bakteriyel kitleler üzerinde total lizis ile bakterisid ve dezenfektan etki yapar.⁴

Pek çok klinikçi saf kalsiyum hidroksiti kimyasal preparatlara tercih etmektedir. Bu seçimde saf malzeme kullanılabilmesi yanında istenen kıvam ayarlamasının yapılabilmesi de bir diğer etkidir. Kalsiyum hidroksitin antibakteriyel etkisinden dolayı preparasyona bakterisid bir madde ilavesine gerek yoktur. Bu nedenle dokularla uyumlu ve taşma halinde reaksiyon uyandırmayacak bir likit taşıyıcı ile beraber kullanılır.⁴

Kalsiyum hidroksit gerek pansuman ilacı gerekse kanal patı olarak periapikal lezyonlu dişlerin tedavilerinde kullanılmakta ve sıklıkla apikalden taşırılarak uygulanmaktadır. Apikalden taşırmada maddenin toksisitesine karşı oluşan reaksiyon çoğunlukla belirgin bir şikayet oluşturmamaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda periapikal ve kombine endodontik periodontal lezyonlar üzerine yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir.¹¹⁷ Dentine yerleştirilen kalsiyum hidroksit koruyucu bir bariyer olarak dentin kanalcıklarını bloke eder ve sınırlı düzeyde kalsiyum (Ca^{+2}) ve hidroksit (OH^-) iyonlarına ayrışır. Öte yandan kalsiyum hidroksit sadece dentin kanallarını bloke ederek değil ayrıca belirli siman ve dolgu materyallerinden süzülen ürünleri ve inorganik asitlerin etkisini nötralize ederek de pulpa dokusu için koruyucu bir bariyer teşkil etmektedir.⁴

Ayrıca kalsiyum hidroksitin antijen özelliği olmayan materyal olduğu ve kök kanalında apekse yakın veya ampute edilmiş pulpa dokusuna direk uygulandığı bölgede vital dokuların destrüksiyonuyla ve sonuç olarak uygulandığı bölgenin altında sert doku bariyeri formasyonu ile sonuçlanan süreci başlattığı bildirilmiştir.²⁸

Literatürdeki bir çok yayında kalsiyum hidroksitin değişik maddelerle birlikte kullanıldığında periapikal dokuların ve vital pulpanın iyileşmesini sağlayan ve dişin sert dokusunun oluşmasını arttıran en iyi ilaçlardan biri olduğu rapor edilmiştir.^{4,14,24,32}

2.3.1. Yağlı Kalsiyum Hidroksit

Yağlı kalsiyum hidroksit preparasyonlarını diş hekimliğine Dietz²⁸ tanıtılmıştır. Dietz başlangıçta çalışmalarında yağlı kalsiyum hidroksiti kök kanal dolgu maddesi olarak kullanılmıştır. Kronik apikal periodontitisi veya büyük alveolar kemik defekti olan hastalarda kanaldan taşırarak kullanılan yağlı kalsiyum hidroksitin kemik dokusunda iyileşmeyi hızlandırdığını bulmuştur.²⁸

Kalsiyum hidroksitin sulu çözeltileri canlı dokularla direkt temas edince yüksek pH değerini ekspoz diş pulpasında olduğu gibi var olan bütün proteinleri, bakterileri proteolizise uğratır. pH gradiyenti inflamasyonun olduğu bölgeye difüzyon yoluyla geçer. Serbest sinir uçlarını direkt etkileyen ağrıdan sorumlu hidrojen iyonlarını nötralize eder. Sonuç olarak ağrı ve inflamasyonda belirgin azalma kaydedilir.^{28,117}

Kalsiyum hidroksitin yağlı taşıyıcı içinde kullanılması ile yağın suda çznmemesinden kaynaklanan uzun süreli bir proteolizis sağlanır. Bu sayede kalsiyum hidroksit uzun süre pH gradiyentini koruyabilecek ve dokulara irritasyon yapmayacak şekilde kullanılmış olur. Kalsiyum hidroksitin normal taşıyıcılar ile kullanılması, bu pH gradiyentinin sadece başlangıçta etkili olmasını sağlar ve dokudaki pH'ın 7,5 ten 12-13'e çıkmasına neden olur. Yağlı kalsiyum hidroksitte ise bu alkalizasyon yavaş ve basamaklı bir şekilde meydana gelir.^{28,117}

Ticari ismi Osteoinductal (Osteoinductal GmbH, Münih, Almanya) olarak bilinen yağlı kalsiyum hidroksit içerik olarak kalsiyum hidroksit (CaOH₂), sıvı ve

katı karbonhidrat zincirleri, gliserolle esterlenmiş yağ asitlerinden (miristaleinik, oleik, palmotoleinik, gadolenik, margarik, pentadekanik, miristik, linolenik, sterik, palmitik, araşhidik, laurik, linolik asit) oluşur. Organik asitlerde çözünmez, suda çok az, gliserinde ise mükemmel çözünür. Osteoindüktal'in beyaz ve kremi bir içeriği vardır, sertleşmez ve yoğunluğunu kaybetmez. Mükemmel histolojik ve biyouyumluluğu vardır. Bilinen yan etkisi yoktur ve vücutta çok yavaş rezorbe olur. Yüksek ısıya dayanabilir. 188 C⁰ de sterilize edilebilir.^{28,117}

Osteoindüktal kemik cerrahisinde kemik iyileşmesini hızlandırmak için vital kemik yüzeylerinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Materyal tabaka etkisi oluşturur ve kalsiyum hidroksit iki yüzey arasındaki sıvı yağ komponentleriyle yavaşça makrofajlar tarafından tamamen rezorbe edilir. Sulu kalsiyum hidroksit solüsyonlarının tersine, yağlı solusyon uzun süren orta derecede pH 9-10,5 alkalizasyon sağlar. Bu pH platosu osteoklastik ve bakteriyel aktiviteleri inhibe ederken lokal osteoblastik ve fibroblastik metabolizmaları stimüle eder. Bu plato sulu kalsiyum hidroksit solüsyonlarda pH'ın aniden 12-13'e çıkmasıyla kuvvetli bakterisidal etki sağlar fakat kontak alanda hücre ölümü ile sonuçlanır. Üretici firma vital kemik dokusuna direk uygulamadaki osteostimülatif, antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkilerine dayanarak materyali kemik iyileşmesinin hızlanmasının istendiği her durumda kullanılabileceğini belirtmiştir.^{28,117}

Yağlı kalsiyum hidroksit üzerine yapılan değişik deneysel çalışmalarda, kalsiyum hidroksitin antimikrobial, antiinflamatuvar ve sert doku tamirini hızlandırıcı etkisi olduğu rapor edilmiştir.^{28,47,71,72,96} Bu çalışmalarda yağlı

kalsiyum hidroksitin makrofajların ve osteoklastların asidik metabolik ürünlerini nötralize ederek, osteoblastik alkalen fosfatazı aktive ederek ve osteoformatif hücrelerin metabolik aktivitelerini arttırarak kemik rezorpsiyonunu azalttığı ve kemik rejenerasyonunu hızlandırdığı bilinen enzimlerin salgılanmasını arttırdığı bildirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın deneysel kısmı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma, yaşları 6-8 ay arasında değişen ve ağırlıkları ortalama 2,3 kg olan 24 adet Yeni Zelanda tavşanı üzerinde yapıldı. 24 tavşan 4 gruba şu şekilde ayrıldı:

Grup:1 14 gün konsolidasyon beklenen kontrol grubu,

Grup:2 14 gün konsolidasyon beklenen yağlı kalsiyum hidroksit grubu,

Grup:3 28 gün konsolidasyon beklenen kontrol grubu,

Grup:4 28 gün konsolidasyon beklenen yağlı kalsiyum hidroksit grubu.

Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu tarafından 10.11.2005 tarih ve 66 sayılı karar ile onaylandı.

Distraksiyon aпараты olarak literatürde⁵² daha önceden kullanılmış olan aпараты kullanıldı. Ortodontide kullanılan ve her bir turunda 0,8 mm aktivasyon yapabilen ekspansiyon vidası (Leone, İtalya) modifiye edildi. Aпаратыn mandibulaya vidalarla stabilizasyonunu sağlamak için 0,9 mm çapında, tam yuvarlak, paslanmaz çelik tellerle yapılan bükümler, ekspansiyon vidasına lehim aracılığı ile tutturuldu (Resim 5).

Hayvanlara lokal olarak uygulanacak olan yağlı kalsiyum hidroksit preparatı olarak Osteoinductal® (Osteoinductal GmbH, München, Germany) kullanıldı (Resim 6).



Resim 5. Distraksiyon apareyinin görüntüsü.



Resim 6. Osteoinductal'in görüntüsü.

3.1. Cerrahi İşlem

Operasyonun tüm safhaları asepsi ve antisepsi kurallarına dikkat edilerek gerçekleştirildi. Anesteziyi sağlamak için denek hayvanlarının hepsine operasyondan önce Ketamin Hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) 50 mg/kg ve Xylazine (Rompun, Bayer, Almanya) 5 mg/kg enjeksiyonu intramüsküler yolla yapıldı. Anestezi sonrası steril şartlarda, hayvanların mandibulasının sol tarafında insizyonun yapılacağı bölge tıraş edildi. Operasyon sahası povidon iyot (Batticon, Adeka, Türkiye) ile temizlendikten sonra steril örtüler ile operasyon sahası açıkta kalacak şekilde örtüldü. Lokal hemostaz

amacıyla operasyon bölgesine 0.5 cc %4'lük artikain HCL + 1/100000 epinefrin HCL (Ultracain DS Forte, Hoechst Marion Roussel, Almanya) enjeksiyonu yapıldı. Operasyona, mandibula alt kenarına paralel yaklaşık 2 cm boyunda submandibular cilt insizyonu ile başlandı (Resim 7).

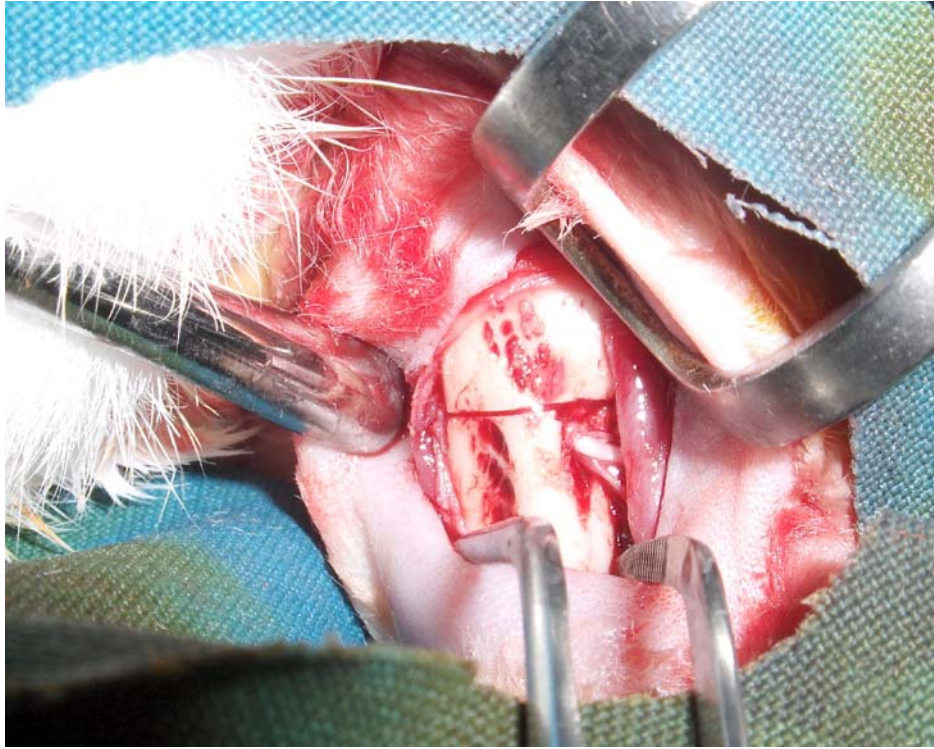


Resim 7. Submandibular insizyonun görüntüsü.

Künt diseksiyonla subkütan dokular diseke edilip, periosta zarar vermeyecek şekilde, osteotomi bölgesine karşılık gelen kısım dikkatlice kemikten sıyrıldı. Resiprokan testere ile foramen mentalenin arkasında, serum fizyolojik soğutması altında fragmanlar tam olarak ayrılmayacak şekilde kemik kesisi yapıldı (Resim 8).

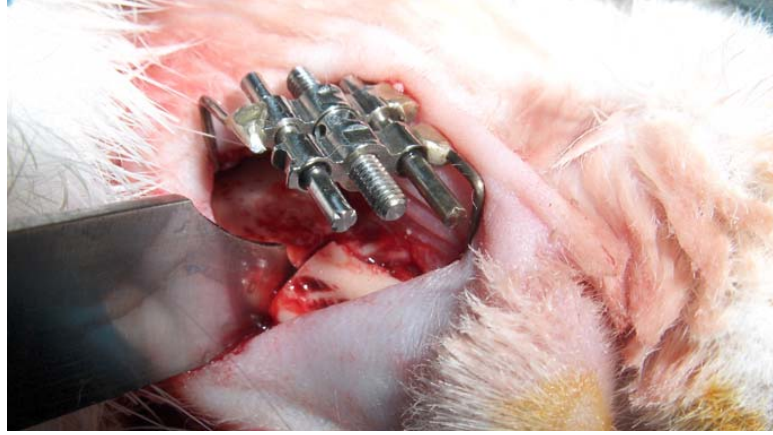
Foramen mentalenin arkasında hazırlanan kemik kesisinden sonra kırık tam olarak oluşturulmadan önce, kemik kesisinin her iki tarafında distraksiyon apareyi kapalı iken ayarlanmış apareyin vida ayaklarına uyacak şekilde, kemik kesisinin posteriorunda iki, anteriorunda bir olmak üzere toplam 3 vida yuvası 2 mm çapındaki dril yardımı ile hazırlandı. Daha sonra distraksiyon apareyi

posteriordaki vida yuvalarına 7 mm (Medartis, Basel, Almanya) ve anteriordaki vida yuvasına da 9 mm (Medartis, Basel, Almanya) boyutunda vidaların yerleştirilmesi ile mandibulaya sabitlendi. Distraksiyon apareyinin distraksiyon yönüne paralel olacak şekilde fiksasyonundan sonra osteotom ile nervus alveolaris inferiora zarar vermeyecek şekilde osteotomi tamamlandı (Resim 9). Fragmanların tam olarak ayrıldığından emin olunduktan sonra operasyon bölgesi serum fizyolojik ile yıkandı.

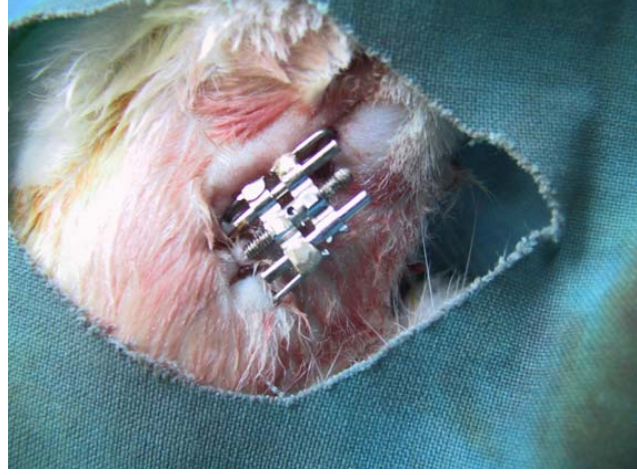


Resim 8. Foramen mentalenin arkasında yapılan kemik kesisinin görüntüsü.

Yağlı kalsiyum hidroksit gruplarındaki hayvanların osteotomi bölgesine, insülin iğnesi yardımı ile 0,2 ml yağlı kalsiyum hidroksit yerleştirildi. Yağlı kalsiyum hidroksit literatüre^{26,27,47} uygun olarak deforme kemik bölgesinin kemik duvarlarına tamamen temas edecek şekilde uygulandı. Kontrol gruplarında hayvanların osteotomi bölgesine herhangi bir materyal yerleştirilmedi. Daha sonra operasyon bölgesi 3/0 katgüt (Doğsan, İstanbul, Türkiye) ile önce kaslar sonra deri olmak üzere primer olarak suture edildi (Resim 10).



Resim 9. Distraksiyon apareyi yerleştirildikten ve osteotomi tamamlandıktan sonraki görüntü.



Resim 10. Operasyon bölgesinin primer suture edilmesinden sonraki görüntüsü.

Operasyondan sonra beş gün boyunca bütün deneklere Ceftriaxon 25 mg/kg (Rocephin, Roche, Basel, İsviçre) intramuskuler ve Carprofen 4 mg/kg (Rimadyl, Pfizer, New York, Illinois, ABD) subkütan olarak uygulandı. Hayvanların beslenmesi için günlük toz halinde pelet yem ve havuç verildi. Hayvanlar her hafta düzenli bir şekilde tartıldı. Bütün hayvanlar operasyondan sonra beş gün boyunca operasyon sahasındaki yaranın iyileşmesi ve osteotomi hattında osteoid kallus oluşması için iyileşmeye bırakıldı. Bu beş günlük latent periyodun sonunda tavşanların mandibulalarının sol tarafına yerleştirilmiş olan distraksiyon apareyleri sabah ve akşam 0,4 mm olmak suretiyle, günde toplam 0,8 mm açılarak 10 gün boyunca aktive edildi. Distraksiyon periyodu tamamlandıktan sonra grup 1 ve 2'deki tavşanlarda iki hafta, grup 3 ve 4'deki tavşanlarda dört hafta konsolidasyon periyodu için beklendi. Tüm bu

işlemlerden sonra hayvanlar intravenöz 200 mg/kg sodyum pentotal enjeksiyonu (Petotal, Abbott, ABD) ile sakrifiye edildi.

3.2. Radyolojik Değerlendirme

Sakrifiye edilen hayvanların mandibulaları radyolojik değerlendirme için bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülendi. Mandibulalar, BT cihazında (Philips Brilliance CT Systems, Eindhoven, Netherland) gantriye yerleştirildikten sonra, pilot görüntüler alındı. Bu pilot görüntüler üzerinde mandibulalardan 1 mm kalınlığında, aralıksız aksiyel kesitler alındı. Bu kesitler daha sonra MX View Workstation'a aktarıldı. Elde edilen görüntülerde kallus alanlarının sınırları çizilerek belirlendi ve belirlenen bölgelerin yüzey alanları ve bu alanların densiteleri hesaplandı.

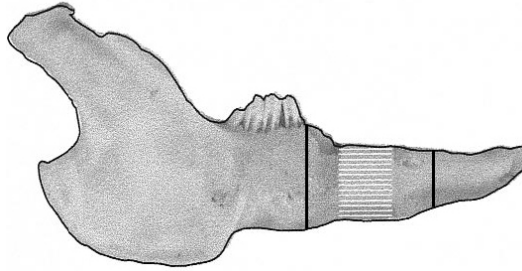
3.3. Histomorfometrik ve Histolojik Değerlendirme

Tavşan mandibulalarından öncelikle kaslar ve bütün yumuşak dokular sıyrıldı. Örnekler %10'luk formalin solüsyonunda korundu, daha sonra distraksiyon bölgesi, proksimal ve distal segmentlerden bir miktar kemik kalacak şekilde distraksiyon bölgesine zarar vermeden airrotor ile kesildi (Şekil 1). Daha sonra %10'luk formik asit içinde 10 gün boyunca demineralize edildi. Demineralizasyonun ardından örnekler sagittal düzlemde alt ve üst olmak üzere ikiye ayrıldı ve sagittal düzlemde 3x5 mm alan kaplayacak şekilde mikrotom bıçağı ile kesildi (Şekil 2). Alt taraf histolojik inceleme için, 3x5 mm'lik kısım ise histomorfometrik değerlendirme için kullanıldı. Daha sonra rutin histolojik takip işlemlerine geçildi. Takip işlemlerinin ardından dokular parafine gömülerek

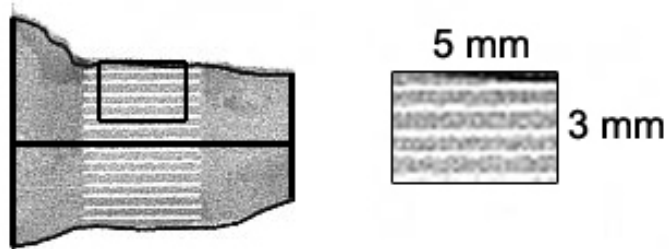
rotary mikrotom (Shandon AS 325, Waltham, İngiltere) ile sagital yönde 5 µm kalınlığında seri kesitler yapıldı. Her hayvandan elde edilen kesitler, sistematik rastgele örnekleme yöntemi ile belirlendi. Buna göre her on ve katlarına denk gelen kesitler hematoxilen-eosin (HE) ile boyandı. Bu örnekleme ile her tavşan mandibulasından ortalama 20 kesit elde edildi ve kantitasyon için yeterli olan yaklaşık 10 adet kesitin belirlenmesi için tekrar örnekleme yapıldı. Bunun için kesitlerin her ikincisinin kullanılması yeterli oldu. Gruplarda oluşan yeni kemik miktarı hacim fraksiyonu yöntemi kullanılarak karşılaştırıldı.⁶⁸ Bu karşılaştırmalarda distraksiyon bölgesinde yeni oluşan kemik dokusu/toplam doku oranı kullanıldı. Bu işlem, kullanılan her bir kesitte sistematik rasgele örnekleme ile belirlenen her ikinci alanda gerçekleştirildi. Bunun için bilgisayarda hazırlanan her bir noktasının birbirinden uzaklığı 1 cm olan 100 noktalık kare şeklinde bir grid kullanıldı. Bu grid distraksiyon bölgesine özel bir mikroskop (Jenamed, BW Optic, Aschendorf, Almanya) ile x20 büyütmede yansıtıldı. Bu şekilde doku seviyesinde her bir noktasının birbirinden uzaklığı 50 µm olan bir grid elde edildi. Doku seviyesindeki bu grid ile her 2. alandaki yeni oluşan kemik dokusu üzerine rasgelen noktalar sayıldı (Resim 11). Buna göre herbir tavşandan elde edilen 10 kesitte herbir kesitte 5 alan olmak üzere toplam 50 alan sayılmış oldu. Bu şekilde elde edilen değerler, ilgili yapıların gerçek değerlerini temsil etmemekle birlikte, yeni oluşan kemik dokusunun toplam dokuya oranı ile gruplar arasında karşılaştırma yapabilecek nisbi bir parametre

oluşturuldu. İlgili nokta sayıları oranlandıktan sonra her bir tavşanda 50 alanın ortalaması alındı ve gruplar karşılaştırıldı.

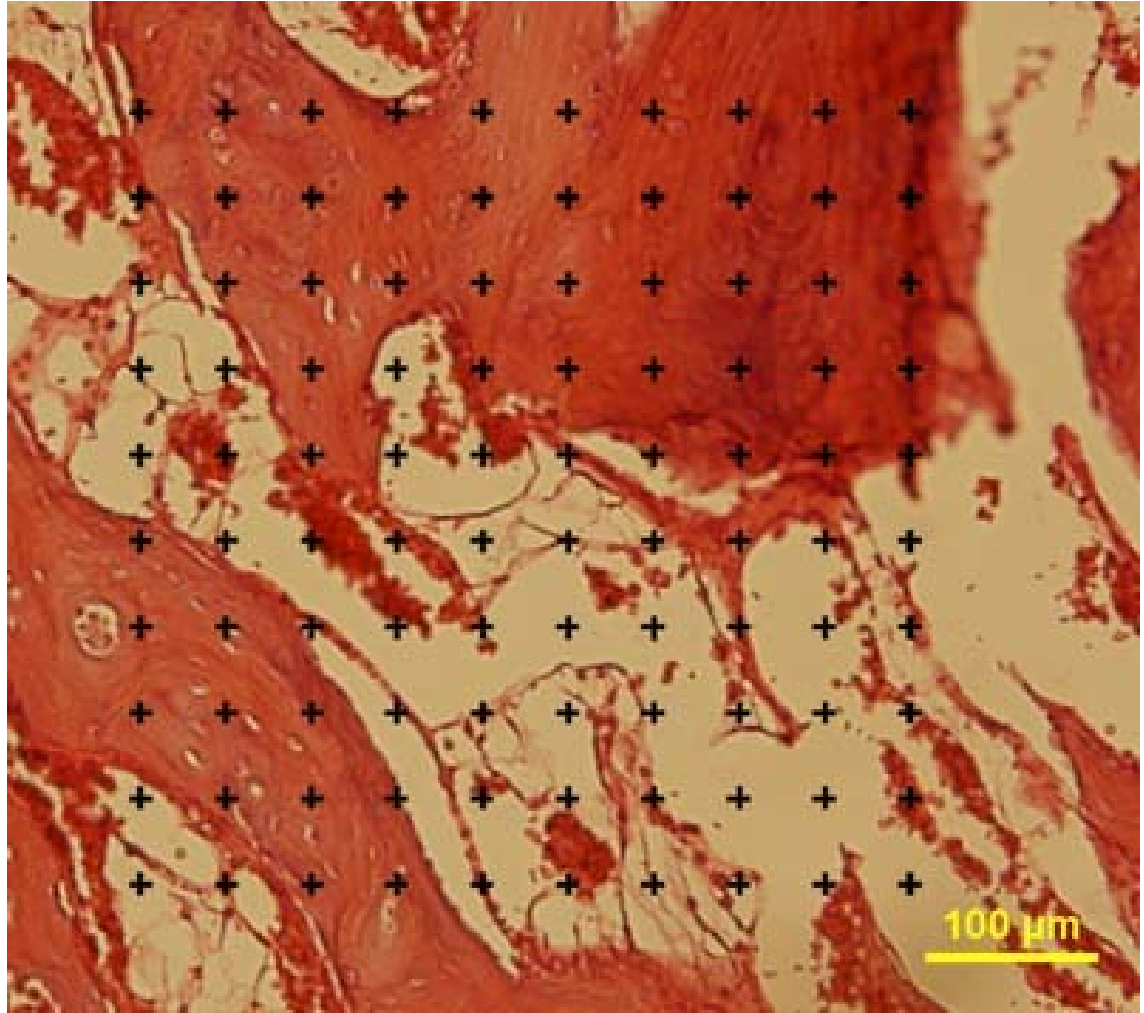
İşlemlerin sonunda radyolojik ve histomorfometrik olarak elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Ver 13.0, Illinois, USA) istatistik programına yüklenerek, Mann-Whitney U Testi kullanılarak yorumlandı. Veriler tablolarda ortalama veriler±standart sapma şeklinde belirtildi. Yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.



şekil 1. Tavşan mandibulasının demineralizasyondan önce kesilen parçası



şekil 2. Tavşan mandibulasının demineralizasyondan sonra kesilen parçaları



Resim 11. Hacim fraksiyonlarının nasıl yapıldığının görüntüsü

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Hayvanların düzenli olarak yapılan ağırlık ölçümlerinde operasyondan sonra belirgin kilo kaybı gözlenen 9 hayvan kaybedildi. Klinik olarak hayvanların bir tanesinde enfeksiyona rastlandı. Tavşanlarda kullanılan distraksiyon apareyi dört hayvanda lehim yerinden kırıldı. Kilo kaybı ve enfeksiyondan kaybedilen ve apareyi kırılan bu hayvanlar çalışmadan çıkartıldı. Her grupta 6 olmak üzere toplam 24 tavşanı tamamlamak için 38 tavşan kullanıldı. Çalışmayı tamamlayan 24 hayvanda distraksiyon osteogenezisi sonucunda yaklaşık olarak 6-8 mm kemik uzunluğu elde edildi. Tavşanların hepsinde buna bağlı olarak tek taraflı çapraz kapanış oluştu (Resim 12).

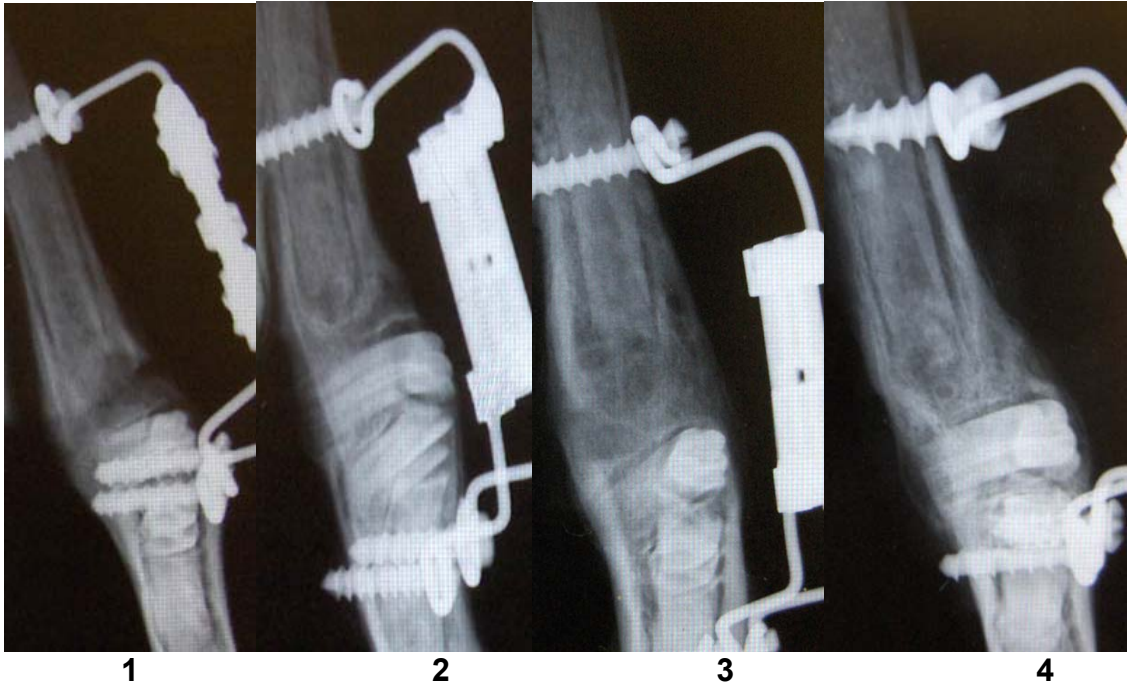


Resim 12. Tavşanlarda oluşan çapraz kapanışın görüntüsü.

4.2. Radyolojik Bulgular

Bütün örneklerden distraksiyon aralığını ve kullanılan distraksiyon apareyinin durumunu görebilmek için alınan direkt radyografilerde distraksiyon bölgesi daha radyolusent olarak belirlendi. Distraksiyon aralığındaki kallus gözlemlendi (Resim 13).

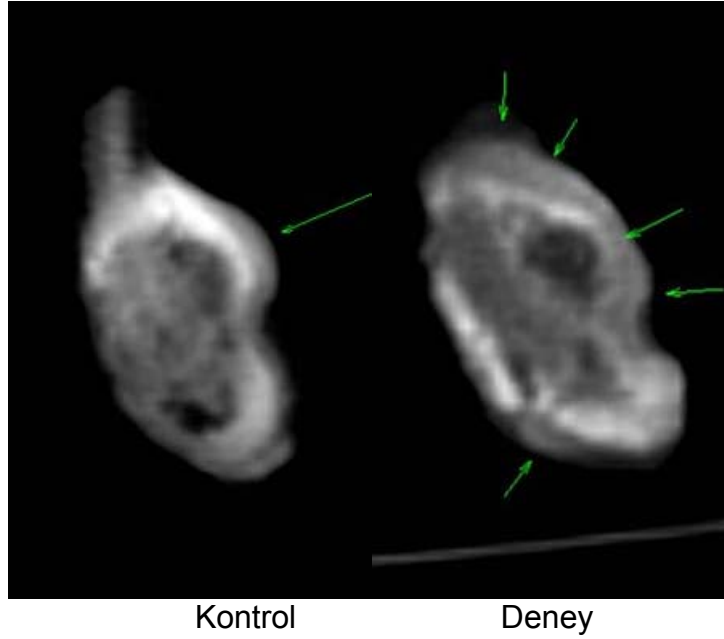
Konsolidasyon periyodları sonrasında alınan bilgisayarlı tomografi kesitlerinde (Resim 14,15) belirlenen ortalama kallus alanı değerleri grup 1'de $23,2\pm 5,5 \text{ mm}^2$, grup 2'de $29,2\pm 11,6 \text{ mm}^2$, grup 3'de $13,65\pm 4,79 \text{ mm}^2$ ve grup 4'de $20,03\pm 6,14 \text{ mm}^2$ olarak hesaplandı (Tablo 1).



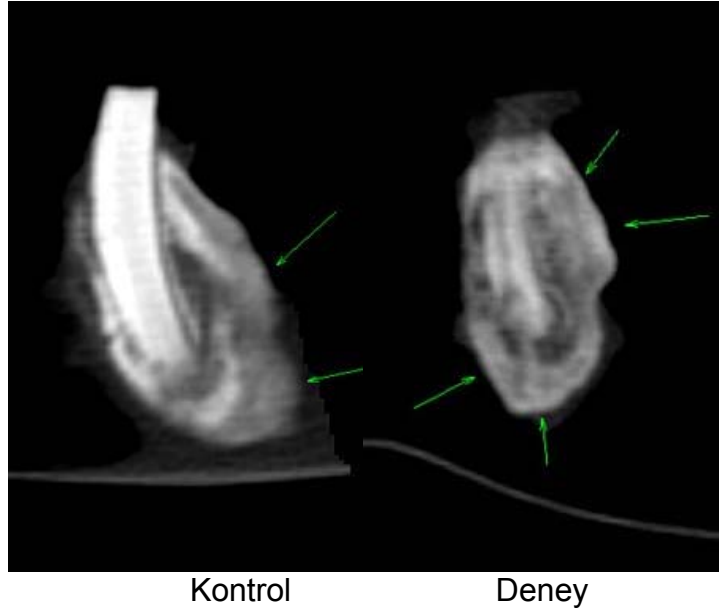
Resim 13. Sırasıyla grup 1,2,3 ve 4 olmak üzere her bir gruptan alınmış birer direk radyografi görüntüsü.

Ortalama kallus alanlarının densiteleri ise, grup 1'de $688,3\pm 101,3$ hounsfield unit, grup 2'de $763\pm 97,4$ hounsfield unit, grup 3'de $633,5\pm 85,16$

hounsfield unit, grup 4'de $862 \pm 78,5$ hounsfield unit olarak hesaplandı (Tablo 2). Grup 1 ile grup 2 ve grup 3 ile grup 4 arasındaki kallus alan ve densite değerlerindeki gruplar arası farklılığın araştırılması için Mann-Whitney U Testi kullanıldı (Tablo 3). Sonuç olarak 14 gün konsolidasyon beklenen grup 1 ile grup 2 arasında kallus alan ($p=0,521$ ($p>0,05$)) ve densiteleri ($p=0,150$ ($p>0,05$)) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. 28 gün konsolidasyon beklenen grup 3 ile grup 4 arasında kallus alanları ($p=0,025$ ($p<0,05$)) ve kallus densitesi ($p=0,004$ ($p<0,05$)) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur.

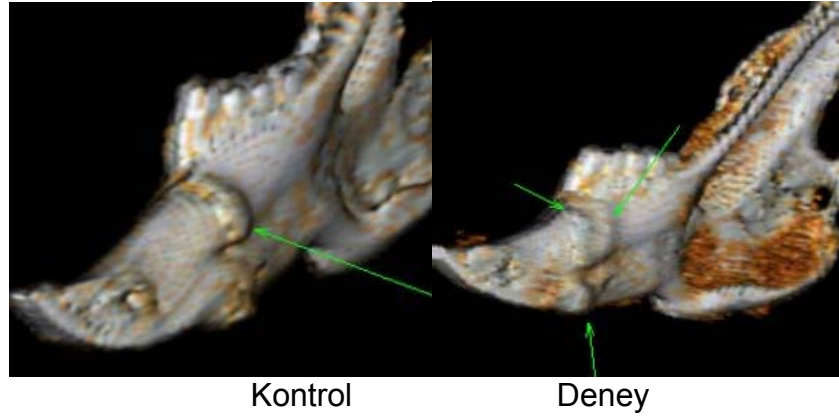


Resim 14. 14 gün konsolidasyon beklenen kontrol ve deney gruplarının distraksiyon aralığından elde edilen aksiyal bilgisayarlı tomografi görüntüleri. (Ok işaretleri distraksiyon yapılan bölgede oluşan kallusu göstermektedir.)

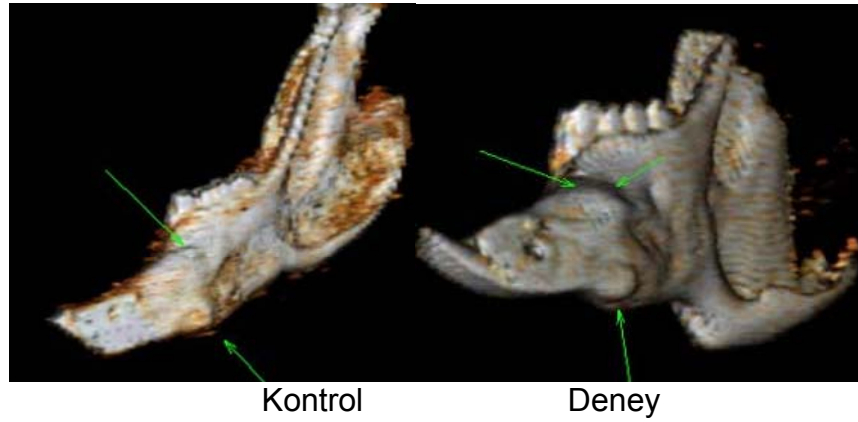


Resim 15. 28 gün konsolidasyon beklenen kontrol ve deney gruplarının distraksiyon aralığından elde edilen aksiyal bilgisayarlı tomografi görüntüleri. (Ok işaretleri distraksiyon yapılan bölgede oluşan kallusu göstermektedir.)

Aksiyal kesitler bilgisayar programı kullanılarak üç boyutlu hale getirildi (Resim 16,Resim 17).



Resim 16. 14 gün konsolidasyon beklenen kontrol ve deney gruplarının 3 boyutlu bilgisayarlı tomografi görüntüleri. (Ok işaretleri distraksiyon yapılan bölgede oluşan kallusu göstermektedir.)



Resim 17. 28 gün konsolidasyon beklenen kontrol ve deney gruplarının 3 boyutlu bilgisayarlı tomografi görüntüleri. (Ok işaretleri distraksiyon yapılan bölgede oluşan kallusu göstermektedir.)

Tablo 1. BT kesitlerinden elde edilen kallus alanlarının ortalama değerleri

Kallus Alan	14 gün konsolidasyon beklenen gruplar		28 gün konsolidasyon beklenen gruplar	
	Tavşan no	Kontrol Grubu	Yağlı Ca(OH) ₂ Grubu	Kontrol Grubu
1	17,2	15,7	18,1	21,8
2	20,2	35	18,2	31,4
3	30,2	45,4	6,8	19,9
4	20,4	26,6	15,9	16,0
5	30,2	35,9	8,9	16,1
6	21	16,8	14	27

Tablo 2. BT kesitlerinden elde edilen kallus alanlarının densitelerinin ortalama değerleri

Kallus Densite	14 gün konsolidasyon beklenen gruplar		28 gün konsolidasyon beklenen gruplar	
	Tavşan no	Kontrol Grubu	Yağlı Ca(OH) ₂ Grubu	Kontrol Grubu
1	870	765	697	932
2	716	634	659	772
3	628	796	728	930
4	702	674	576	920
5	624	804	646	855
6	590	905	495	763

Tablo 3. Gruplar arası kallus alan ve densite değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Gruplar		Alan $x \pm Se$	Densite $x \pm Se$
14 gün konsolidasyon	Kontrol	23,2 \pm 5,5	688,3 \pm 101,3
	Yağlı Ca(OH) ₂	29,2 \pm 11,6	763 \pm 97,4
		p=0,521 p>0,05	p=0,150 p>0,05
28 gün konsolidasyon	Kontrol	13,6 \pm 4,7	633,5 \pm 85,1
	Yağlı Ca(OH) ₂	20 \pm 6,1	862 \pm 78,5
		p=0,025 p<0,05	p=0,004 p<0,05

4.3. Histomorfometrik Bulgular

Yapılan histomorfometrik değerlendirmeler sonucu gruplardan elde edilen kemik dokusu/toplam doku oranları (Tablo 4, tablo 5) ortalamaları 14 gün konsolidasyon beklenen grup 1'de 0,5838 \pm 0,072, grup 2'de 0,6772 \pm 0,014 olarak bulundu. 28 gün konsolidasyon beklenen grup 3'de 0,6070 \pm 0,043, grup 4 'de 0,7283 \pm 0,042 olarak bulundu. Gruplar istatistiksel olarak Man-Whitney U Testi kullanılarak karşılaştırıldı. Yapılan testlerin sonucuna göre 14 gün konsolidasyon beklenen grup 1 ile 2 arasında (p=0,03 (p<0,05)) ve 28 gün

konsolidasyon beklenen grup 3 ile 4 arasında ($p=0,004$ ($p<0,05$)) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (Tablo 6).

Tablo 4. 14 gün konsolidasyon beklenen gruplara ait ortalama kemik dokusu/toplam doku oranları değerleri.

Kontrol	Kemik/Toplam doku	Yağlı Ca(OH)₂	Kemik/Toplam doku
1	0,5436	1	0,6532
2	0,5050	2	0,6716
3	0,5370	3	0,6916
4	0,5704	4	0,6904
5	0,6752	5	0,6740
6	0,6716	6	0,6825

Tablo 5. 28 gün konsolidasyon beklenen gruplara ait ortalama kemik dokusu/toplam doku oranları değerleri.

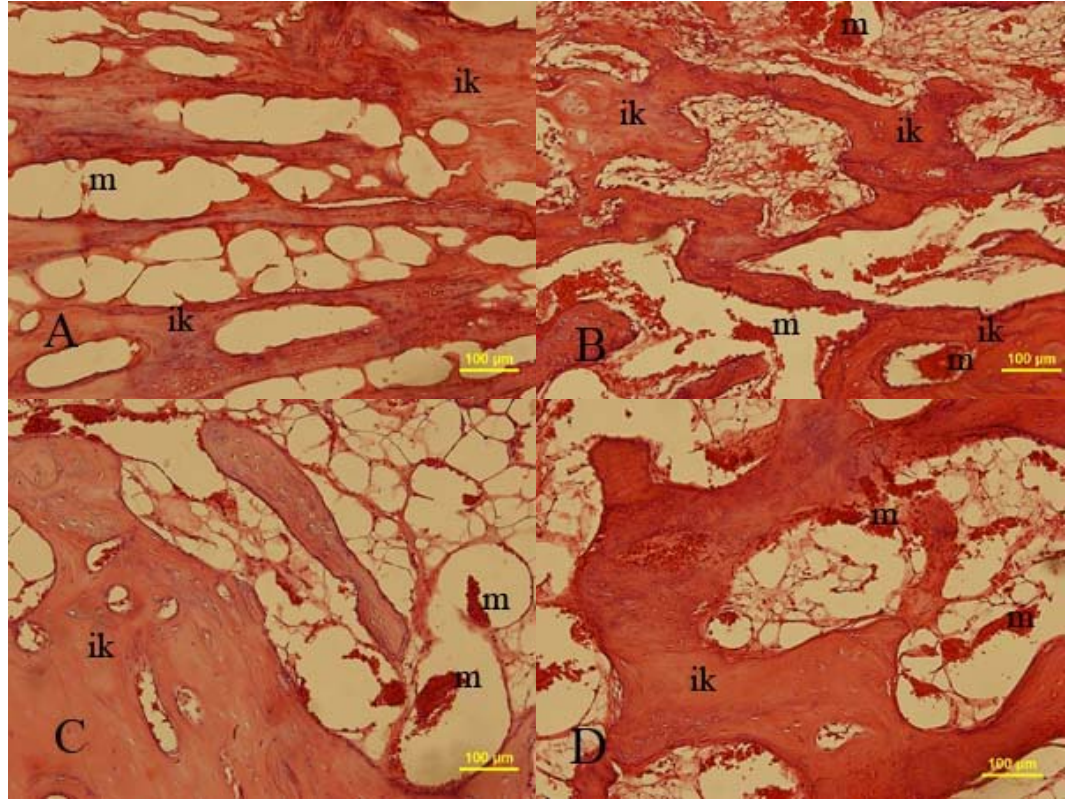
Kontrol	Kemik/Toplam doku	Yağlı Ca(OH) ₂	Kemik/Toplam doku
1	0,6718	1	0,6767
2	0,6074	2	0,7500
3	0,6406	3	0,7773
4	0,5980	4	0,7503
5	0,5606	5	0,6760
6	0,5636	6	0,7396

Tablo 6. Histomorfometrik inceleme sonucu gruplar arası kemik dokusu/toplam doku oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

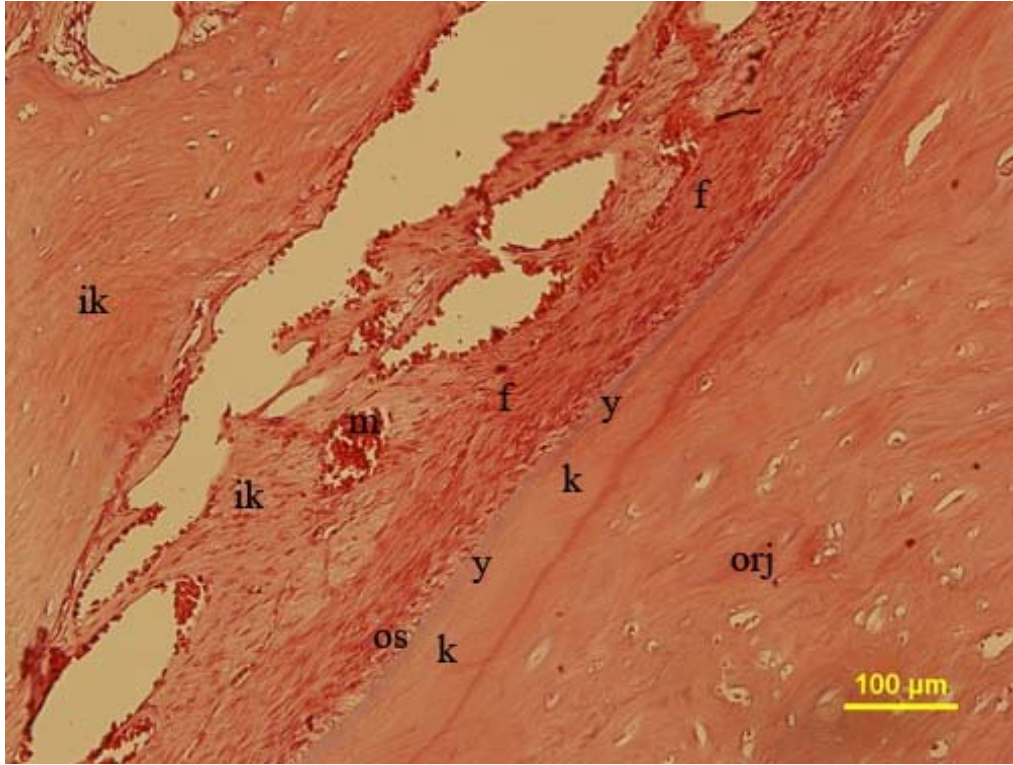
Gruplar		Kemik Dokusu/Toplam doku $\bar{x} \pm Se$	
14 gün konsolidasyon	Kontrol	0,5838 \pm 0,072	p=0,030
	Yağlı Ca(OH) ₂	0,6772 \pm 0,014	p<0,05
28 gün konsolidasyon	Kontrol	0,6070 \pm 0,043	p=0,004
	Yağlı Ca(OH) ₂	0,7283 \pm 0,042	p<0,05

4.4. Histolojik Bulgular

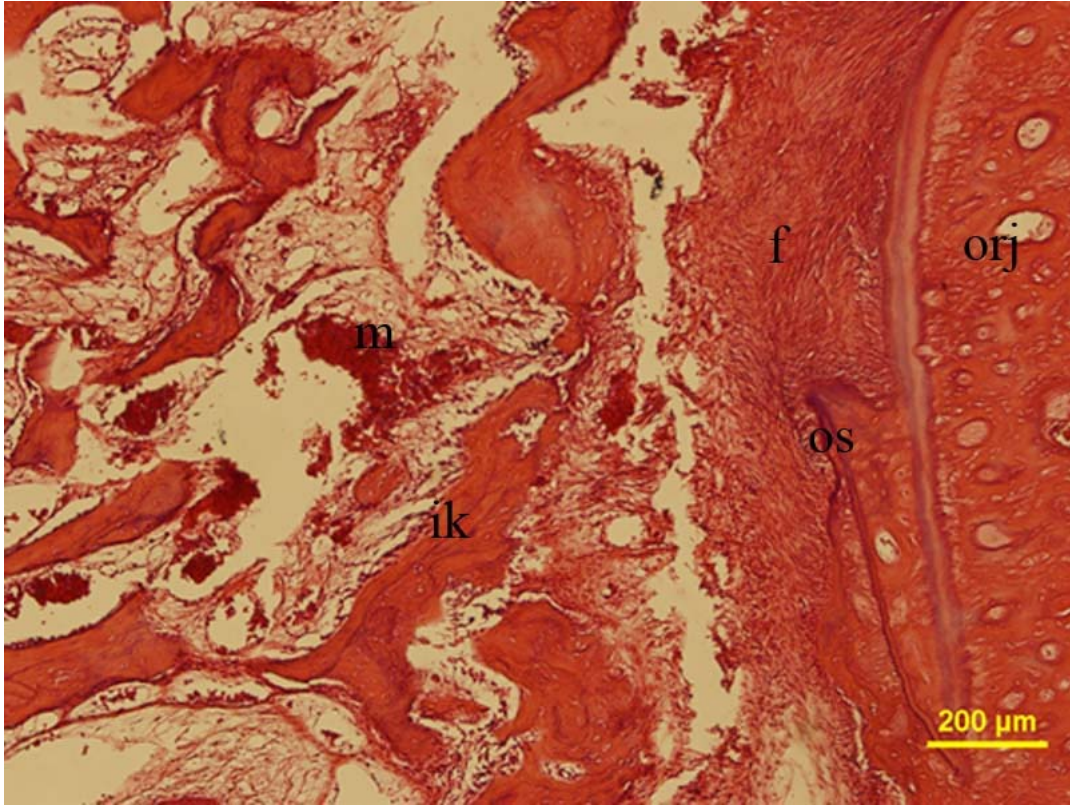
Histolojik kesitler incelendiğinde, bütün gruplarda distraksiyon sahasının intramembranöz olarak oluşan yeni trabeküler kemik ve fibrovasküler stroma ile dolduğu görülmektedir. Bütün gruplarda anjiogenezisin olduğu ve deney gruplarında daha yüksek oranda olduğu gözlemlendi. Deney gruplarında (Resim 18B ve Resim 18D) kontrol gruplarına (Resim 18A ve Resim 16C) oranla yeni kemik oluşumu hızlandıran mezenkim ve kan hücrelerinin daha fazla olduğu ve trabeküllerin daha iyi geliştiği gözlemlenmiştir (Resim 18). Bununla birlikte gelişmekte olan lameller yapı tesbit edilmiştir. Yeni oluşan kemik yapının dentinin kök kısımlarından ve orijinal kemikten köken aldığı ve bu kemiğin içine hapsedilmiş osteositler dikkat çekmektedir (Resim 19). Kemik trabeküllerinin kısmen distraksiyon bölgesinde kalan kemik ve/veya dentin parçalarından devam ettiği de belirlendi. Distraksiyona paralel oluşmuş bu kemik trabekülleri düzensiz yerleşimli osteositler içeren immatür kemik şeklindeydi ve osteoblastlarla örtülüydü (Resim 20). Bazı hayvanlarda distraksiyon osteogenezisinde 2. haftada görülen fibröz arabölge net izlendi (Resim 21).



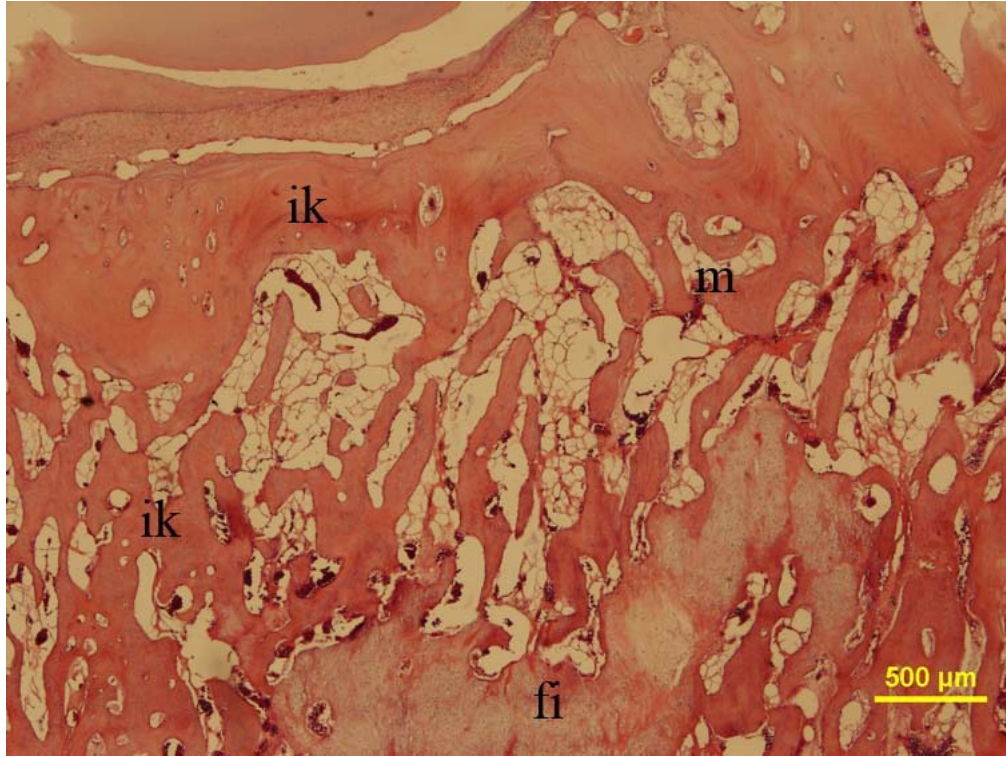
Resim 18. Her bir grubun distraksiyon bölgesinden alınmış birer mikrofotoğraf. A: 14 gün konsolidasyon beklenen kontrol grubu. B: 14 gün konsolidasyon beklenen yağlı kalsiyum hidroksit grubu. C: 28 gün konsolidasyon beklenen kontrol grubu. D: 28 gün konsolidasyon beklenen yağlı kalsiyum hidroksit grubu. (H&E x40) **ik** : İntramembranöz olarak oluşan yeni kemik **m** : Mezenkim ve kan hücreleri.



Resim 19. Yeni kemik oluşumu (28 gün konsolidasyon beklenmiş deney grubu hayvan no 2) **ik** : İntramembranöz olarak oluşan yeni kemik. **m** : Mezenkim ve kan hücreleri. **os**: Osteoblast dizisi. **y**: Yeni sentezlenen matriks. **k**: Kalsifiye olmamış kemik yapı. **f**: Yoğunlaşan hücre bandı, farklılaşan mezenşimal hücreler. **orj**: Orijinal kemik yapı.



Resim 20. Yeni kemik oluşumu (14 gün konsolidasyon beklenmiş deney grubu hayvan no 4) **ik** : İntramembranöz olarak oluşan yeni kemik. **m**:Mezenkim ve kan hücreleri . **os**: Osteoblast dizisi. **f**: Yoğunlaşan hücre bandı, farklılaşan mezenşimal hücreler. **orj**: Orijinal kemik yapı.



Resim 21. 14 gün konsolidasyon beklenmiş deney grubu hayvan no 1

ik : Intramembranöz olarak oluşan yeni kemik. **m** : Mezenkim ve kan hücreleri. **fi** : Fibröz arabölge.

5. TARTIŞMA

Günümüzde maksillofasiyal ortognatik cerrahide komplikasyonları ve relaps oranı fazla olan osteotomize cerrahi tekniklerin yerini alabilecek yeni bir teknik olan distraksiyon osteogenezisinin endikasyonları giderek artmaktadır. Mandibula boyunun uzatılması¹⁶ ve genişletilmesi⁵², alveoler rekonstrüksiyon^{38,127,128}, maksillanın ve orta yüzün ilerletilmesi⁹², temporomandibular eklem rekonstrüksiyonu^{19,53}, tümör rezeksiyonları ya da travma sonrası gelişen sert doku defektlerinin rekonstrüksiyonları⁵⁹, alveoler yarıkların onarılması³⁰ ve ortodontik tedavinin hızlandırılması⁵⁵ gibi bir çok amaçla kullanılarak maksillofasiyal bölgede önemli bir tedavi seçeneği olmuştur. Son yıllarda bu konuda artan çalışmalarla distraksiyon apareyleri ve tekniği gelişim göstermiştir. Geleneksel ortognatik cerrahi işlemlere göre en büyük dezavantajı ise maksillofasiyal bölgede distraksiyon osteogenezisinin 8-12 haftalık uzun konsolidasyon periyodu dolayısı ile toplam tedavi süresinin uzun olmasıdır. Bu uzun konsolidasyon periyodu boyunca distraksiyon apareyleri çok hantal kalmakta ve hastayı psikolojik olarak çok fazla etkilemektedir. Bunlardan başka, hastalar bu uzun süre boyunca pinlerin kaybı, enfeksiyon ve kırık oluşması dolayısı ile bölgenin geç iyileşmesi gibi risklerle karşı karşıyadırlar. Distraksiyon osteogenezisi protokolünde bu uzun süreyi kısaltmak için birçok çalışma yapılmıştır.^{2,9,31,40,52,57,61,65,78,111,114,121,122,123,124,131} Çalışmalarda distraksiyon aralığındaki kallus formasyonunun ve mineralizasyonunun

stimülasyonu büyük önem kazanmaktadır.^{120,121} Bu bilgilere ek olarak maksillofasiyal bölgedeki uygulamaların distraksiyon oranı, bekleme süresi, aktivasyon ve konsolidasyon dönemleri gibi biyolojik parametrelerinin temelleri geçmiş dönemde yapılmış ortopedik çalışmaların sonuçlarına dayanmaktaydı. Son yıllarda bu konuda yapılan birçok çalışma ile maksillofasiyal bölgede distraksiyon osteogenezisi protokolü açıklığa kavuşmaya başlamıştır. Maksillofasiyal bölgedeki membranöz kemikler uzun kemiklerden farklı olmakla birlikte, uzun kemiklerin distraksiyonu ile ilgili klasik bilgiler ancak bilimsel temeller esas alınarak transfer edilebilir. Bu nedenle maksillofasiyal bölgede yöntemin biyolojik ve biyomekanik prensiplerini anlamak açısından deneysel çalışmalar çok büyük önem taşımaktadır.¹¹⁰ Bu literatür verilerine dayanarak bu çalışmanın da giderek önemi artan ve gelişen maksillofasiyal distraksiyon osteogenezisi üzerine yapılması planlandı.

Distraksiyon osteogenezisi üzerine yapılan deneysel hayvan çalışmalarında koyun^{78,121}, köpek^{12,101,105}, maymun¹³, domuz^{18,125}, rat¹¹¹ ve tavşan^{1,15,20,29,31,52,57,61,63,65,113,114,124,126,132} gibi değişik hayvanlar kullanılmıştır. Son zamanlarda tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalar çoğunluktadır. Bu çalışmada da kolay bulunması ve uysal olmasının yanısıra barındırılmasının ve beslenmesinin kolaylığı ve ucuz olmasından dolayı tavşan kullanıldı.

Distraksiyon osteogenezisi prosedüründe cerrahi işlem sırasında periostun durumu ve kemik kesisinin osteotomi veya kortikotomiyle mi yapılacağı konusu tartışmalıdır. Ilizarov^{44,45} bu ayırma işlemi sırasında endosteumun ve

periosteumun korunması gerektiğini söylemiştir. Osteotomi sırasında kemik iliği, periosteal yumuşak dokular ve damarlarda oluşabilecek hasar nedeniyle Ilizarov kortikotomiği tercih etmektedir. Bu metotta korteksin 2/3'ü kesildikten sonra kemik fragmanlarının hareketlendirilmesiyle geriye kalan korteksin kırılması amaçlanmıştır. Ancak bu zor bir tekniktir. Daha sonra yapılan araştırmalarda, osteotomi tekniği ne olursa olsun öncelikli olarak sadece kendine ait damarlanması olan periostun korunması şart koşulmuştur. Bu fikre göre boydan boya osteotomiler bile kemik iliğindeki osteogenezi bozmaz, sadece konsolidasyon süresinin uzamasına neden olur, çünkü kemik iliği iyi ve çabuk rejenere olabilen bir yapıdır.^{44,77} Bununla birlikte Lu ve ark.⁴³ distraksiyon osteogenezisinde kortikotomi ile osteotomiği karşılaştırdıkları deneysel çalışmalarında yeni oluşan kemiğin miktarı ve kemik iyileşmesi yönünden kortikotomi ile daha fazla ve dens yapıda kemik oluştuğunu bildirmişlerdir.

Distrakte edilen kemiğin vaskülarizasyonunun kemik rejenerasyonunda önemli olduğu bilinmektedir. Kanlanmanın fizyolojik olarak osteogeneziste en önemli faktörlerden biri olduğu belirtilmiştir.¹¹¹ Kraniomaksillofasial bölgede ekstremitelere göre daha hızlı bir iyileşme görülmesi bu bölgede daha büyük damar pleksuslarının olmasına bağlanmıştır.³ Bununla birlikte operasyon esnasında kemik fragmanlarının tamamen ayrılmasının distraksiyon prosedürünün sonuçlarının tahmin edilebilmesi ve güvenilir olması açısından önemli olduğu da belirtilmiştir.⁵⁶ Literatürdeki bu verilere dayanılarak bu çalışmada hem kanlanmanın bozulmaması hem de fragmanların tam olarak

ayrıldığından emin olmak için, mandibulada anterior bölgenin inervasyonunu ve kanlanmasını sağlayan alveoler inferior nörovasküler demet, osteotomi yapılması esnasında tam bir kemik kesisi yapılmayarak korundu. Kemik fragmanlarının birbirinden ayrılması osteotomun fragmanlar arasına yerleştirilerek kendi eksenini etrafında çevrilmesi ile gerçekleştirildi. Bu uygulama ile distrikte edilen kemiğin ve dişlerin kanlanmasının korunması amaçlandı. Çalışmada periostun korunmasına dikkat edildi; fakat periosta hiç zarar vermeden işlem yapmak mümkün değildir. Periostun yerinden eleve edilmesi bile periosta bir miktar zarar vermektedir. Periosta belirli oranda zarar verilmesine rağmen deney ve kontrol gruplarında yeni kemik oluşumu tespit edildi.

Latent periyot osteotomi safhası ile distraksiyon periyodu arasında beklenen süredir. İnsanlarda maksillofasiyal klinik uygulamalarda bu süre için 3-7 gün beklenildiği rapor edilmiştir.¹¹⁸ Bu sürenin hastanın yaşına ve operasyon sırasında oluşan travmaya göre değişmesi gerektiği öngörülmüştür. Henüz büyüme ve gelişmesini tamamlamamış ergen veya çocuk hastalarda erken ossifikasyonun önlenmesi için latent periyodun süresi azaltılır. Periost travmaya uğramışsa 7 gün beklenmesi önerilmektedir.⁸¹

Literatürde tavşanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda latent periyot için üç⁴⁰, dört⁷⁴, beş²⁹ ve yedi¹³² gün gibi değişik sürelerde beklenmiştir ancak tavşanlarda latent periyodun belirlenmesi için Aida¹ ve ark. tavşan modeli üzerinde yaptığı çalışmalarında 0, 2, 5, 10 günlük latent periyodlar

karşılaştırılmış ve latent periyot için 5 gün beklenildiğinde periost etrafında maksimum yeni kemik formasyonunun oluştuğunu bildirilmişlerdir. Tavşanlarda latent periyot için 5 gün beklenmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada ise latent periyot için tavşanların tam erişkin olmamasından dolayı ve literatür verilerine dayanarak 5 gün beklendi.

Distraksiyon, yeterli ve devamlı stimülasyonla, kemikteki stabiliteyi ve kan akımını korurken, periosteal ve endosteal hücrelerin osteojenik potansiyele sahip hücrelere dönüşmesine imkan veren bir yöntemdir. Distraksiyon safhası reperatif kallusun gerilim altında tutulduğu safhadır.⁶ Yavaş ve sürekli traksiyon sonucu dokular metabolik olarak aktif hale gelir. Bu aktivasyonun başlıca nedeni, dokuya gelen kan miktarının artması ve fonksiyonel kullanım ile verilen ağırlığın stimülatör etki göstermesidir.⁷⁹ Sonuç olarak gerilim, kallus üzerinde yeni kemik oluşumunda stimülasyona neden olur. Bu yüzden farklı distraksiyon oranı ve ritmi, kemik ve etrafındaki yumuşak dokuların oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle farklı distraksiyon oranları ve ritimleri çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Ilizarov^{44,45} ideal kemik oluşumu için günde 1 mm distraksiyon oranı bildirmiştir ve bu oranın ne kadar sık aralıklarla uygulanırsa distraksiyon bölgesinde o kadar daha az fibröz doku oluştuğunu ve primer kemik iyileşmesinin de o kadar fazla olduğunu rapor etmiştir. Ilizarov günde 1 mm uzatmayı dört seferde yapmayı ya da her 24 dakikada 0,017 mm uzama sağlayan otodistraktörü önermektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda günlük 0,3-0,7 mm'lik distraksiyonun kas rejenerasyonuna ve oluşan kemiğin

anjyogenezine faydalı olduğu ortaya konmuştur.^{62,63} Cheung ve ark.²⁰ değişik distraksiyon oranlarında Bone Morphogenetic Protein (BMP) salınımını karşılaştırdıkları çalışmalarında günlük 0,9 mm'lik oranda daha fazla BMP-2 ve BMP-4 salınımının olduğunu bildirmişlerdir. Stewart¹¹³ tavşanlarda günlük 1mm ve 3 mm olmak üzere iki farklı distraksiyon oranı uygulayarak yaptığı çalışmasında, 2 haftanın sonunda radyolojik ve biyomekanik olarak bir fark bulamamıştır. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda günlük distraksiyon 0,5 mm¹, 0,7 mm⁴⁰, 1 mm¹³¹, 2 mm⁶¹, 3 mm³² gibi değişik oranlarda uygulanmıştır. Al Ruhaimi³ optimal distraksiyon oranını belirlemek için tavşanlarda yaptığı çalışmada günlük 1 mm distraksiyonun en kabul edilebilir oran olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada distraksiyon oranı literatürdeki bu bilgilere dayanılarak 0.8mm olarak belirlendi. Bir tur çevrildiğinde 0,8 mm aktivasyon yapan ekspansiyon vidası modifiye edilerek distraksiyon apareyi olarak kullanıldı. Distraksiyon işlemi 12 saatte bir 0,4 mm'lik aktivasyonla gerçekleştirildi.

Distraksiyon osteogenezisi ile ilgili olarak yapılan hayvan çalışmalarında kemik iyileşmesinin değişik safhalarında kullanılan materyalin veya tekniğin etkilerini görmek amacı ile araştırmacılar, konsolidasyonun değişik zamanlarında hayvanları sakrifiye ederek incelemişlerdir. Hagiwara ve ark.⁴⁰ elektriksel stimülasyonun distraksiyon osteogenezisi üzerine etkilerini araştırmak için yaptıkları çalışmada, 10, 20, 30 ve 60 günlük konsolidasyon süresi sonunda distraksiyon aralığındaki rejenere kemik dokusunu histolojik ve densitometrik olarak incelemişler ve 10 günlük ve 20 günlük konsolidasyon

sonunda elektriksel stimülasyonun erken devrede daha fazla yeni kemik oluşturduğunu bildirmişlerdir. Al Ruhaimi² kalsiyum sülfatın distraksiyon osteogenezisi üzerine etkilerini incelediği çalışmasını tavşanlar üzerinde yapmış ve 11 ve 21 günlük iki konsolidasyon periyodu sonunda kemik oluşumuna bakmıştır. Sonuçta 11 günlük konsolidasyon sonunda osteogenezisin görüldüğünü ve 21 günlük konsolidasyon beklenen deney gruplarında lamellerden zengin yeni kemik depozisyonunun istatistiksel olarak kontrol gruplarından daha fazla olduğunu rapor etmiştir. El-Bialy ve ark.³¹ ultrasonun distraksiyon osteogenezisi üzerine etkilerini incelemiş ve 4 haftalık konsolidasyon sonunda tavşanları sakrifiye ederek örnekleri histolojik olarak incelemiştir ve ultrasonun distraksiyon osteogenezinde kemik oluşmasını arttırdığını bildirmiştir. Yine Li ve ark.⁶¹ rhBMP-2'nin distraksiyon osteogenezisi üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, 14 günlük konsolidasyon periyodu sonunda, hem rhBMP-2 grubunda, hem de kontrol grubunda radyografilerde kemik birleşiminin izlendiğini belirtmişlerdir. Rowe ve ark.⁹⁹ ratların mandibulalarında yaptıkları distraksiyon osteogenezisi çalışmasında, iki haftalık konsolidasyon süresi sonunda distraksiyon aralığında aktif osteoblastlarla birlikte yeni kemik formasyonunun görüldüğünü belirtmişlerdir. Özeç ve ark.⁷⁸ koyun mandibulalarında yaptığı çalışmalarında 14 günlük konsolidasyon süresi sonunda lokal olarak uygulanan rh-BMP-2'nin distraksiyon osteogenezisinde erken dönemde oluşan kallusu stimüle ettiğini bildirmişlerdir. Literatürdeki bu bilgilere ek olarak yağlı kalsiyum hidroksitin kullanıldığı çalışmalarda 4. hafta

sonuçları incelenmiştir. Merten ve Dietz^{71,72} domuzlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, femur diafizleri üzerinde kemik kavitesi oluşturmuşlar ve kaviteyi yağlı kalsiyum hidroksit ile doldurmuşlardır. Operasyondan 4 hafta sonra hayvanlar sakrifiye edilmiş ve örnekler histolojik olarak incelenmiştir. Ito ve ark.⁴⁷ ratların diş çekim kavitelerinde yaptığı çalışmasında deney grubundaki hayvanların çekim kavitelerini yağlı kalsiyum hidroksit ile doldurmuştur. Hayvanları 4. ve 8. haftalarda sakrifiye etmiş ve histolojik olarak incelemiştir. Lazzereni¹¹⁷ insanlarda değişik nedenlerle dişleri çekilen ve ilerde implant yerleştirilecek 8 hastada yaptığı çalışmasında diş çekiminden sonra her hastadan histolojik inceleme için alveol kemiği almış ve kaviteyi yağlı kalsiyum hidroksit ile doldurmuştur. 4 ila 8 hafta sonra diş çekim bölgeleri implant yerleştirilmesi için tekrar açılmış ve preperasyon sırasında çıkan kemiği de karşılaştırma yapmak için almış ve histolojik olarak incelemiştir. Literatürdeki bu bilgilere dayanarak bu çalışmada yağlı kalsiyum hidroksitin distraksiyon osteogenezisi üzerine erken dönem etkisinin incelenmesi amacıyla çalışmada konsolidasyon periyodu olarak 14 ve 28 gün beklenmesi uygun bulundu.

Distraksiyon osteogenezisi protokolünün en büyük dezavantajı uzun süren konsolidasyon periyodu ve bu sürenin tahmin edilememesidir. Konsolidasyon periyodu boyunca operasyon bölgesi, distraksiyon apareyinin veya rezidüel kemiğin fraktürü, pinlerin enfeksiyonu gibi komplikasyonlar açısından risk altındadır. Bu sebeplerden ötürü konsolidasyon periyodunun kısaltılması gerekmektedir. Bu amaçla distraksiyon osteogenezisinde oluşan kallusu stimüle

etmek ve kemik oluşumunu arttırmak için değişik metodlar kullanılmıştır. Ultrason^{31,123,124}, osteoblast benzeri hücrelerin transplantasyonu¹²², kalsiyum sülfat², elektriksel stimülasyon⁴⁰, simvastatin⁵², BMP-2^{61,78,111}, VEGF¹¹¹, BMP-4¹¹¹, BMP-7¹¹¹, IGF-1¹¹⁴, PRP¹²¹, ED-71¹³¹, rekombinant büyüme hormonu⁹, kalsitonin⁵⁷, zoledronik asit⁶⁵ distraksiyon aralığındaki kallusun stimülasyonu ve kemik iyileşmesini hızlandırmak için kullanılmıştır.

Roecher ve ark.^{28,93,94,95,96} 1985-1995 yılları arasında yaptığı hücre kültürü deneylerinde yağlı kalsiyum hidroksitin kemik metabolik ürünleri üzerine etkisini incelemiştir. Roecher 31 kalça eklemi operasyonu geçirmiş hastadan aldığı örnekleri hücre kültüründe bir hafta saklamış ve yağlı kalsiyum hidroksit uygulanan grupta osteoblastik diferansiasyonda, osteoblastik büyümede, osteoblastik LDH aktivitesinde, ALP aktivitesinde, osteokalsin sentezinde, osteoblastik PGE2 aktivitesinde ve dokusal PGE2 sentezinde büyük oranda artma, osteoblastik kollajen sentezinde, dokusal kollajen sentezinde ve dokusal LDH aktivitesinde çok aşırı bir artma, bakterilerde, osteoblastik DNA sentezinde ve dokusal kollajenaz aktivitesinde azalma bildirmiştir. Bu sonuçlara dayanarak yağlı kalsiyum hidroksitin primer osteoblastların diferansiyasyonunu hızlandırdığını ve kemik rekonstrüksiyonunu sağlayan metabolik ürünleri stimüle ettiğini rapor etmiştir. Merten ve Dietz^{28,71,72,117} domuzlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, femur diafizleri üzerindeki kortikal tabakayı tamamen kaldıran ve normal şartlarda spontane kemik iyileşmesinin tamamen sağlanamayacağı kadar büyük 4 ml'lik kemik kavitesi oluşturmuşlar ve kaviteyi yağlı kalsiyum

hidroksit ile doldurmuşlardır. Operasyondan 4 hafta sonra hayvanlar sakrifiye edilmiş ve örnekler histolojik olarak incelenmiştir. Deney grubundaki kavitelere kemik kavitelelerinin hemen hemen tamamen ossifikasyona uğradığını, yeni trabekülasyonla çevrilen aktif osteoblast tabakasının ortasında halen durmakta olan yağlı kalsiyum hidroksit olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca yağlı kalsiyum hidroksitin, vital marjinlerden kavite merkezine doğru kavitelelerin uniform olarak yeni kemikle dolmasını hızlandırdığını belirtmişlerdir. Ito ve ark.⁴⁷ ratların diş çekim kavitelelerinde yaptığı çalışmasında deney grubundaki hayvanların çekim kavitelelerini yağlı kalsiyum hidroksit ile doldurmuştur. Hayvanları 4. ve 8. haftalarda sakrifiye etmiş ve örneklerin histolojik olarak incelenmesi sonucu yağlı kalsiyum hidroksitin iyi kalitede ossifikasyon oluşturduğunu belirtmiştir. Hayvan çalışmalarından yola çıkarak Lazzereni¹¹⁷ insanlarda değişik nedenlerle dişleri çekilen ve ileride implant yerleştirilecek 8 hastada yaptığı çalışmasında diş çekiminden sonra her hastadan histolojik inceleme için alveol kemiği almış ve kaviteyi yağlı kalsiyum hidroksit ile doldurmuştur. 4-8 hafta sonra diş çekim bölgelerini implant yerleştirilmesi için tekrar açmış ve preperasyon sırasında çıkan kemiği de karşılaştırma yapmak için almış ve histolojik olarak incelemiştir. Sonuç olarak yağlı kalsiyum hidroksite karşı yabancı doku reaksiyonunun oluşmadığını ve yeni kemik oluşumunun artmış olduğunu bildirmiştir. Merten ve Dietz¹¹⁵ 320 gönüllü üzerinde yağlı kalsiyum hidroksitin antiinflamatuvar ve analjezik etkilerini araştırmışlardır. Hastalara uygulanan değişik cerrahi prosedürlerden sonra kemik kavitelelerine yağlı kalsiyum hidroksit uygulamışlar

ve hastalarda tedavi başlangıcında, ertesı gün, 1. hafta ve 2. hafta olmak üzere ağrı, ödem ve inflamasyonu karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak yağlı kalsiyum hidroksitin post-operatif olarak ağrı, ödem ve inflamasyonu hafiflettiğini bildirmişlerdir. Yağlı kalsiyum hidroksitin alt 3. molar cerrahisindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda^{33,34,117} yağlı kalsiyum hidroksitin post-operatif ağrıyı ve ödemi belirgin bir şekilde azalttığı bildirilmiştir. Kemik defektlerine lokal olarak uygulanan yağlı kalsiyum hidroksitin insan kemik dokusundaki etkilerini ise ilk defa Dietz²⁸ araştırmıştır ve kemik rejenerasyonunu kist, periapikal kemik kaviteleri, diş çekimi sonrası kemik kavitesi gibi kapalı kemik dokularında yeni kemik oluşumunu arttırdığını rapor etmiştir. Endodontik orijinli 34 hastanın kullanıldığı kontrollü bir klinik çalışmada¹¹⁵ postoperatif ödem, ağrı, ilk iki haftadaki yara iyileşmesi, 3. ayda yaranın tamamen kapanması ve 6. ayda skar dokusunun bulunup bulunmayışı gibi parametrelerde yağlı kalsiyum hidroksit kaydadeğer bir gelişme sağlamıştır. Daha sonra yağlı kalsiyum hidroksitin periodontal kemik içi defektlerde etkileri araştırılmıştır. Sonuçta cerrahiden 6 ay sonra kontrol grubuna göre yağlı kalsiyum hidroksit grubunda periodontal ceplerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, ataçman seviyesinde ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek bir artış saptanmıştır.¹¹⁶ Yağlı kalsiyum hidroksitin kullanıldığı bir diğer periodontal klinik çalışmada Kasaj ve ark.⁵⁰ test grubuna osteoinductali kronik periodontitisli hastalarda kök düzeltilmesi ve detertrajdan sonra lokal olarak uygulamışlar ve yağlı kalsiyum hidroksitin erken periodontal yara iyileşmesi üzerine çok etkili olduğunu bildirmişlerdir. Shwartz

ve ark.¹⁰⁹ köpeklerde periodontal kemikiçi defektlerde lokal olarak uygulanan yağlı kalsiyum hidroksitin etkilerini histolojik ve histomorfometrik olarak araştırmışlardır. Sonuçta yağlı kalsiyum hidroksitin flep cerrahisinde kullanılmasının tek başına uygulanan flep cerrahisine göre periodontal kemikiçi defektlerde yeni kemik oluşumunu arttırdığını bildirmişlerdir. Yağlı kalsiyum hidroksitin kemik ve yara iyileşmesi hızlandırdığını bildiren literatür bilgilerinin aksine Kohal ve ark.⁵⁰ yaptıkları çalışmalarında yağlı kalsiyum hidroksiti köpeklerde implant yerleştirmeden önce implant yuvalarına uygulamışlardır ve sonuç olarak yağlı kalsiyum hidroksitin implantların osteointegrasyonunda zararlı bir etkiye sahip olduğunu ve materyalin dental implantlarla kullanılmamasını önermişlerdir. Bu çalışmada literatür bilgilerine dayanılarak, yağlı kalsiyum hidroksit distraksiyon osteogenezisinde hızlı ve dens kemik oluşturup oluşturmadığını ve rejenere kallusu stimüle edip etmediğini araştırmak için kullanıldı. Uygulama literatürde olduğu ve üretici firmanın önerdiği şekilde direk kemik yüzeylerine temas edecek şekilde, osteotomi safhasında kemik kesisinin boşluğunu dolduracak şekilde yapıldı.

Literatürde distraksiyon osteogenezisinde yeni oluşan kemiğin değerlendirilmesinde klinik, direk radyografik^{58,124}, bilgisayarlı tomografi^{90,110,127}, biyomekanik^{58,67,124}, histolojik^{61,67,124,127}, histomorfometrik^{52,124}, densitometrik^{29,124} inceleme kullanılmıştır.

Direk radyografiler distraksiyon bölgesindeki yeni oluşan kemiğin değerlendirilmesinde iki boyutlu olduklarından ve rejenerasyonun dens kalsifikasyonununundan sonra yeni kemik formasyonunu gösterdiklerinden dolayı yetersiz kalmaktadırlar. Bunlara ek olarak yeni oluşan kemiğin hacmini ve biyomekanik özelliklerini net bir şekilde göstermezler. Bilgisayarlı tomografi distraksiyon bölgesindeki yeni oluşan kemiğin kalite (trabeküler kemik densitesi) ve kantitesi açısından diğer görüntüleme tekniklerinden daha detaylı bilgi sağlar.¹³⁴ Bilgisayarlı tomografi değerleri ve kemik kalsiyum miktarı arasındaki ilişki incelenmiş ve mandibula dahil olmak üzere insan vücudunda değişik kemiklerde anlamlı bulunmuştur.^{64,89,106} Bilgisayarlı tomografilerin kantitatif volumetrik analizlerinin distraksiyon osteogenezisi yapılmış hastalardaki rejenera kemiğin miktarını ölçmek için güvenilir bir yöntem olduğu bildirilmiştir.^{98,120} Bu literatür bilgilerine dayanılarak bu çalışmada kontrol ve deney gruplarında distraksiyon aralığındaki yeni oluşan kemikteki kallus miktarının ve densitesinin sayısal olarak belirlenmesi için bilgisayarlı tomografi kullanıldı. Sonuçta bu çalışmada tavşan mandibulalarına osteotomi safhasında lokal olarak uygulanan yağlı kalsiyum hidroksitin distraksiyon osteogenezisinde, 14 gün konsolidasyon süresi sonunda kallus alan ve densitesi üzerine istatistiksel olarak herhangi bir etkisi olmadığı fakat deney grubu ortalamalarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, 28 gün konsolidasyon süresi sonunda kallus alan ve densitesini istatistiksel olarak arttırdığı bulundu.

Histomorfometri biyolojik yapıyı açıklayan üç boyutlu parametrelerin kesitlerle elde edilen iki boyutlu ölçümlerinin matematiksel yöntemler bütünü olarak açıklanabilir. Yapı ve işlev arasında tam bir korelasyon kurmak için organeller, hücreler, dokular ve organlar hakkında kantitatif morfolojik bilgi elde etmek zorunludur ve bu, morfometrik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilebilir. Son yıllarda, doku kesitlerinin yapısal elemanlarının ölçülmesi ile iki boyutlu ölçümlerden üç boyutlu kantitatif değerler elde edilmesini sağlamıştır. Kullanılan morfometrik yöntemlerin ucuz olmalarının yanısıra, kolay uygulanabilir ve kantitatif değerler vermesinden dolayı bu çalışmada histolojik incelemeden sonra histomorfometrik değerlendirme de yapıldı. Rutin histolojik yöntemlerde kişisel tecrübe ve bilgi ön plana çıkar halbuki histomorfometrik değerlendirme ile nesnel sonuçlar elde edilebilir.⁶⁸

Stewart ve ark.¹¹⁴ tavşan mandibulalarında IGF-1'in distraksiyon osteogenezisi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında histomorfometrik inceleme için distraksiyon aralığından 4x5x3 mm'lik bir kesit almışlar ve histomorfometrik incelemeyi bu kesitte yapmışlardır. Yine Yamene ve ark.¹³¹ tavşan tibiasında ED-71'in distraksiyon osteogenezisi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında distraksiyon aralığından periostun hemen altından ve medial bölgeden 2x10 mm olmak üzere iki kesit almışlar ve histolojik ve histomorfometrik incelemelerini bu kesitlerde yapmışlardır. Daha önce yapılan bu çalışmalara dayanılarak ve histolojik kesit alma ve takip işlemlerinin daha kolay olacağı düşüncesiyle bu çalışmada tavşan mandibulaları sagittal düzlemde

3x5 mm'lik kesit alanlar oluşturacak şekilde kesildi ve histomorfometrik inceleme bu kesit alanda yapıldı, histolojik inceleme için ise mandibulanın alt kısmı kullanıldı. Çalışmada distraksiyon aralığındaki yeni oluşan kemiğin kapladığı alan, toplam dokuya oranlanarak histomorfometrik olarak incelendi ve sayısal olarak değerlendirildi. Bu çalışmada histomorfometrik inceleme sonucunda, tavşan mandibulalarına osteotomi safhasında lokal olarak uygulanan yağlı kalsiyum hidroksitin distraksiyon osteogenezisinde yeni kemik oluşumunu 14 ve 28 günlük konsolidasyon süresi sonunda istatistiksel olarak arttırdığı bulundu.

Hücre kültür deneylerinde kemik rekonstrüksiyonunu sağlayan metabolik ürünleri stimüle eden, insan ve hayvan çalışmalarında iyi kalitede ossifikasyon sağlayan, değişik oral cerrahi prosedürlerden sonra ağrı, ödem ve inflamasyonu hafifleten, periodontal tedavide yara ve kemik iyileşmesini hızlandıran yağlı kalsiyum hidroksitin distraksiyon osteogenezisinde osteotomi safhasında lokal olarak uygulanması sonunda oluşan yeni kemik ve kallus radyolojik ve histomorfometrik olarak incelendi. Sonuçta radyolojik inceleme ile 14 günlük konsolidasyon sonunda, deney grubunda kontrol grubuna göre yeni oluşan kemiğin kallus alanı ve densitesi istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen az da olsa yüksek bulundu. 28 gün konsolidasyon sonunda ise yağlı kalsiyum hidroksitin kallus alanı ve kalsifikasyon miktarını arttırdığı bulundu. Histomorfometrik inceleme ile 14 ve 28 gün konsolidasyon sonunda yağlı kalsiyum hidroksitin yeni kemik miktarını istatistiksel olarak arttırdığı bulunmuştur. Yağlı kalsiyum hidroksitin distraksiyon aralığındaki rejenere kemik

dokusuna etkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için yeni çalışmalar yapılmasının gerektiği ve bu çalışmanın konuyla ilgili yapılacak araştırmalara ışık tutabileceği sonucuna varıldı.

SONUÇLAR

Tavşan mandibulalarına lokal olarak uygulanan yağlı kalsiyum hidroksitin distraksiyon osteogenezisi üzerine etkilerinin incelendiği bu çalışmada bulguların değerlendirilmesinde şu sonuçlara varılmıştır:

1. Ekspansiyon vidası modifiye edilerek elde edilen distraksiyon apareyinin stabilitesini çoğu hayvanda koruyabildiği fakat lehim yerinden kopabileceği buna rağmen apareyin distraksiyon osteogenezisi uygulamasında başarılı olduğu,

2. Histolojik incelemeler sonunda bütün deneklerde distraksiyon aralığında fibrovasküler stroma ve yeni oluşmuş kemik trabekülleri oluştuğu,

3. Bilgisayarlı tomografik incelemeler sonucunda 14 gün konsolidasyon beklenen gruplarda kallus alanı ve densitesi yönünden istatistiksel açıdan önemli bir fark olmadığı, 28 gün konsolidasyon beklenen gruplarda ise kallus alanı ve densitesi yönünden kontrol ve deney grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu,

4. Histomorfometrik incelemeler sonucunda 14 ve 28 gün konsolidasyon beklenen kontrol ve deney gruplarında kemik dokusu/ toplam doku oranları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve bunun sonucunda yağlı kalsiyum hidroksitin distraksiyon osteogenezisinde yeni kemik ve kallus oluşumunu arttırdığı tespit edilmiştir.

ÖZET

Distraksiyon osteogenezisi kemik fragmanlarına dereceli traksiyonun uygulandığı ve yeni kemik rejenerasyonunun sağlandığı cerrahi bir tekniktir. Bu tekniğin oral maksillofasiyal cerrahide endikasyonlarının gün gittikçe artmasına rağmen tedavi süresinin uzun olması en büyük dezavantajdır.

Bu çalışmanın amacı, lokal olarak uygulanan yağlı kalsiyum hidroksitin mandibuler distraksiyon osteogenezisi üzerine etkilerini radyolojik ve histomorfometrik olarak incelemektir.

Bu amaçla yirmi dört Yeni Zelanda tavşanına unilateral mandibular osteotomi uygulanmıştır. Tavşanlar 14 gün konsolidasyon beklenen kontrol ve yağlı kalsiyum hidroksit ve 28 gün konsolidasyon beklenen kontrol ve yağlı kalsiyum hidroksit grupları olmak üzere dörde ayrılmıştır. Deney gruplarındaki hayvanlara operasyon sırasında osteotomi bölgesine lokal olarak yağlı kalsiyum hidroksit uygulanmıştır. Bütün hayvanlara 5 günlük latent periyoddan sonra 10 gün boyunca günlük 0,8 mm oranla distraksiyona başlanmıştır. Hayvanlar 14 ve 28 gün konsolidasyon sonunda sakrifiye edilmiştir.

Yapılan radyografik ve histomorfometrik analizler sonunda, yağlı kalsiyum hidroksitin distraksiyon osteogenezisi sonunda oluşan kallusu ve yeni kemiği arttırdığı bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Distraksiyon osteogenezisi, mandibula, yağlı kalsiyum hidroksit.

SUMMARY

Distraction osteogenesis is a surgical technique in which new bone regeneration is induced by gradual traction of bone segments. Although this technique's indications have been increasing in oral maxillofacial surgery day by day, the biggest disadvantage of the technique is long treatment time.

The aim of the study to assess the effects of oily calcium hydroxide on mandibular distraction osteogenesis by radiologically and histomorphometrically.

Twenty-four New Zealand white rabbits underwent unilateral mandibular osteotomy. The rabbits divided into 4 groups as: 14 day consolidation period with oily calcium hydroxide and its control group, and 28 day consolidation period with oily calcium hydroxide and its control group. Oily calcium hydroxide was applied to experimental groups' osteotomy site during operation. No treatment was applied to the control groups. After five days latency period distraction was commenced at a rate of 0.8 mm/day for 10 days in animals. The animals were sacrificed 14 and 28 days after the completion of the distraction phase.

The radiographic and histomorphometric analysis showed that oily calcium hydroxide increases the formation of callus and new bone during distraction osteogenesis.

Keywords: Distraction osteogenesis, mandible, oily calcium hydroxide.

KAYNAKLAR

1. Aida T, Yoshioka I, Tominaga K, Fukuda J: Effects of latency period in a rabbit mandibular distraction osteogenesis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32:54-62.
2. Al Ruhaimi KA. Effect of calcium sulphate on the rate of osteogenesis in distracted bone. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001;30:228-33.
3. Al Ruhaimi KA. Comparison of different distraction rates in the mandible: an experimental investigation. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001;30:220–7.
4. Alaçam T. Endodonti, Barış yayınları, sf:515-22, Ankara, 2000.
5. Annino DJ, Goguen LA, Karmody CS. Distraction osteogenesis for reconstruction of mandibular symphyseal defects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120:911-6.
6. Aronson J, Han BH, Steward CL, Harp JH. The histology of distraction osteogenesis using different external fixators. *Clin Orthop Rel Res.* 1989;241:106-16.
7. Ayoub AF, Richardson F. A new device for microincremental automatic distraction osteogenesis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2001;39:353-5.
8. Ayoub AF, Richardson W, Barbenel JC. Mandibular elongation by automatic distraction osteogenesis: The first application in humans. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2005;43:324–8.
9. Bail HJ, Raschke MJ, Kolbeck S, Krummrey G, Windhagen HJ, Weiler A, Raun K, Mosekilde L, Haas NP. Recombinant species-specific growth hormone

increases hard callus formation in distraction osteogenesis. *Bone*. 2002;30:117-24.

10. Baur DA, Helman JI. Distraction osteogenesis of the mandible. <http://www.emedicine.com/ent/topic765.htm>, 25.6.2006.

11. Block MS, Brister GD. Use of distraction osteogenesis for maxillary advancement: Preliminary results. *J Oral Maxillofac Surg*. 1994;52:282-6.

12. Block MS, Daire J, Stover J, Matthews M. Changes in the inferior alveolar nerve following mandibular lengthening in the dog using distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993;51:652-60.

13. Boyne PJ, Herford AS. Distraction osteogenesis of the nasal and antral osseous floor to enhance alveolar height. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:123-30.

14. Burçak CS, Batirbaygil Y, Onur MA, Atilla P, Asan E, Altay N, Cehreli ZC. Histological comparison of alendronate, calcium hydroxide and formocresol in amputated rat molar. *Dent Traumatol*. 2005;21:281-8.

15. Califano L, Cortese A, Zupi A, Tajana G. Mandibular lengthening by external distraction: an experimental study the rabbit. *J Oral Maxillofac Surg*. 1994;52:1179-83.

16. Carls FR, Sailer HF. Seven years clinical experience with mandibular distraction in children. *J Craniomaxillofac Surg*. 1998;26:197-208.

17. Carls FR, Schupbach P, Sailer HF, Jackson IT. Distraction osteogenesis for lengthening of the hard palate: part 2. Histological study of the hard and soft palate after distraction. *Plast Reconstr Surg*. 1997;100:1648-54.

18. Carstens MH, Chin M, Li XJ. In situ osteogenesis: regeneration of 10-cm mandibular defect in porcine model using recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) and Helistat absorbable collagen sponge. *J Craniofac Surg.* 2005;16:1033-42.
19. Cavaliere CM, Buchman SR. Mandibular distraction in the absence of an ascending ramus and condyle. *J Craniofac Surg.* 2002;13:527-32.
20. Cheung LK, Zheng LW, Ma L. Effect of distraction rates on expression of bone morphogenetic proteins in rabbit mandibular distraction osteogenesis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2006;34:263-9.
21. Cillo JE, Gassner R, Koepsel RR, Buckley M. Growth factor and cytokine gene expression in mechanically strained human osteoblast-like cells: implications for distraction osteogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90:147-54.
22. Cope JB, Samchukov ML, Cherkashin AM. Mandibular distraction osteogenesis: a historic perspective and future directions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999;115:448-60.
23. Cope JB, Samchukov ML. Regenerate bone formation and remodelling during mandibular osteodistraction. *Angle Orthod.* 2000;70:99-111.
24. Cruz RM, Barbosa SV. Histologic evaluation of periradicular tissues in dogs treated with calcium hydroxide in combination with HCT20 and camphorated P-chlorophenol. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100:507-9.

25. Davies J, Turner S, Sandy JR. Distraction osteogenesis – a review. *Br Dent J.* 1998;185:462-7.
26. Dietz G-H jr, Lazzerini L, Brunelli M, Stratul S-I. Is osteoinductal an osteostimulative bone replacement material ? Part one. *ZWR - DDZ* 2003;9:395-9.
27. Dietz G-H jr, Lazzerini L, Brunelli M, Stratul S-I. Is osteoinductal an osteostimulative bone replacement material ? Part two. *ZWR - Das Deutsche Zahnärzteblatt.* 2003;10:435-42
28. Dietz, G, Bartholmes P, Dietz G-H, jr, Roecher W. Calcium Hydroxide and Bone Regeneration. *Odontological Aspects of Induced Osteogenesis in Experiment and Clinical Practice.* Monography. Byblos Verlag, Munich. 1998
29. Dirasuyan S. Distraksiyon osteogenezisi sonucu oluşan rejenere kemiğin sintigrafik ve histolojik olarak incelenmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD Doktora Tezi, 2000.
30. Dolanmaz D, Karaman Aİ, Durmuş E, Malkoç S. Management of alveolar clefts using dento-osseous transport distraction osteogenesis. *Angle Orthod.* 2003;73:723-9.
31. El-Bialy TH, El-Moneim Zaki A, Evans CA. Effect of ultrasound on rabbit mandibular incisor formation and eruption after mandibular osteodistraction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2003;124:427-34.
32. Fava LR, Saunders WP. Calcium hydroxide pastes: classification and clinical indications. *Int Endod J.* 1999;32:257-82.

33. Filippi A, Irnich G, Kirschner H, Pohl Y. Lokale Beeinflussbarkeit der Wundheilung nach Osteotomie dritter Molaren. Quintessenz. 2000;51:337-44.
34. Filippi A. Wundheilung und Heilungsstörungen nach Entfernung dritter Molaren. Schweizerische Monatsschrift für Zahnmedizin. 2001;111:847-56.
35. Fischgrund J, Paley D, Suter C. Variables affecting time to bone healing during limb lengthening. Clin Orthop Rel Res. 1994;301:31-7.
36. Fisher E, Staffenberg DA, McCarthy JG, Miller DC, Zeng J. Histopathologic and biochemical changes in the muscles affected by distraction osteogenesis of the mandible. Plast Reconstr Surg 1997;99:366-71.
37. Fonseca RJ. Oral and Maxillofacial Surgery. Volume 2, sf: 347-403 W.B. Saunders Company, Pennsylvania, 2000.
38. Gaggl A, Schultes G, Karcher H. Distraction implants: a new operative technique for alveolar ridge augmentatio. J Craniomaxillofac Surg. 1999;27:214-21.
39. Grubb J, Timoth S. Practical applications of distraction osteogenesis. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2004;126:271-2.
40. Hagiwara T, Bell WH. Effect of electrical stimulation on mandibular distraction osteogenesis. J Craniomaxillofac Surg. 2000;28:12-9.
41. Harper RP, Bell WH, Hinton J, Browne R, Cherkashin AM, Samchukov ML. Reactive changes in the temporomandibular joint after mandibular midline osteodistraction. Br J Oral Maxillofacial Surg. 1997;35:20-5.

42. Haug RH, Nuveen EJ, Barber JE, Storoe W. An invitro evaluation of distractors used for osteogenesis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998;86:648-59.
43. Hu J, Li J, Wang D, Buckley MJ: Differences in mandibular distraction osteogenesis after corticotomy and osteotomy. Int J Oral Maxillofac Surg. 2002;31:185-9.
44. Ilizarov G: The tension- stress effect on the genesis and growth of tissues. Part-1. The influence of stability of fixation and soft- tissue preservation. Clin Orthop Rel Res. 1989;238:249-81.
45. Ilizarov G: The tension-stress effect on genesis and growth of tissues. Part 2. The influence of the rate and frequency of distraction. Clin Orthop Rel Res. 1989;239:263-85.
46. Imola MJ. Craniofacial distraction osteogenesis. <http://www.emedicine.com/ent/topic702.htm>, 25.6.2006.
47. Ito T, Shibukawa Y, Amano H, Kawai H, Yamada S. Effect on bone formation of calcium hydroxide paste. J Jap Soc O Imp. 2001;14:556-7.
48. Janquerira LC, Carnerio J, Kelley RO. Temel Histoloji. sf:170-195. Barış Kitabevi, İstanbul, 1993.
49. Karaharju EO, Aalto K, Kahri A, Lindberg LA, Kallio T, Karaharju –Swento T, Vauhkonen M, Peltonen J. Distraction bone healing. Clin Orthop Rel Res. 1993;297:38-43.

50. Kasaj A, Berakdar WM, Tekyatan H, Sculean A. Effect of an oily calcium hydroxide suspension on early wound healing after nonsurgical periodontal therapy. *Clin Oral Invest.* 2006;10:72–6.
51. Kohal RJ, Hurzeler MB, Schneider SR, Riede UN, Caffesse RG. The effect of a calcium hydroxide paste on wound healing and osseointegration of dental implants. A pilot study in beagle dogs. *Clin Oral Implants Res.* 1997;8:375-85.
52. Kılıç E: Lokal ve sistemik simvastatin uygulamalarının distraksiyon osteogenezisi üzerine etkilerinin deneysel olarak incelenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD Doktora Tezi, 2005.
53. Kişnişci RŞ, Dolanmaz D, Tüz HH. Reconstruction of temporomandibular joint using distraction osteogenesis: A case report. *Turk J Med Sci.* 2001;31:569-72.
54. Kişnişci RŞ, Fowel SD, Epker BN. Distraction osteogenesis in Silver Russell syndrome to expand the mandible. *Am J Orthod Dentofacial Surg.* 1999;116:25-30.
55. Kişnişci RŞ, İşeri H, Tüz HH, Altuğ AT. Dentoalveolar distraction osteogenesis for rapid orthodontic canine retraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002;60:389-94.
56. Klotch DW, Ganey TM, Haase AS, Sasse J. Assessment of bone formation during osteogenesis: a canine mandible. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;112: 291-02.

57. Kokoroghiannis C, Papaioannou N, Lyritis G, Katsiri M, Kalogera P. Calcitonin administration in a rabbit distraction osteogenesis model. *Clin Orthop Rel Res.* 2003;415:286-92.
58. Kolbeck S, Bail H, Weiler A, Windhagen H, Haas N, Raschke M. Digital radiography. A predictor of regenerate bone stiffness in distraction osteogenesis. *Clin Orthop Rel Res.* 1999;366:221–8.
59. Kondoh T, Hamada Y, Kamei K, Seto K. Transport distraction osteogenesis following marginal resection of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002;31:675-6.
60. Lemperle SM, Calhoun CJ, Curan WR, Holmes RE: Bony healing of large cranial and mandibular defects protected from soft-tissue interposition: a comparative study of spontaneous bone regeneration, osteoconduction and cancellous autografting in dogs. *Plast Reconstr Surg.* 1998;101:660-72.
61. Li G, Bouxsein ML, Luppen C, Li XJ, Wood M, Seeherman HJ, Wozney JM, Simpson H. Bone consolidation is enhanced by rhBMP-2 in a rabbit model of distraction osteogenesis. *J Orthop Res.* 2002;20:779-88.
62. Li G, Simpson AH, Kenwright J, Triffitt JT. Effect of lengthening rate on angiogenesis during distraction osteogenesis. *J Orthop Res.* 1999;17:362-7.
63. Li G, Viridi AS, Ashhurst DE, Simpson AH, Triffitt JT. Tissues formed during distraction osteogenesis in the rabbit are determined by the distraction rate: localization of the cells that express the mRNAs and the distribution of types I and II collagens. *Cell Biol Int.* 2000;24:25-33.

64. Lindh C, Petersson A, Klinge B, Nilsson M. Trabecular bone volume and bone mineral density in the mandible. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997;26:101-6.
65. Little DG, Smith NC, Williams PR, Briody JN, Bilston LE, Smith EJ, Gardiner EM, Cowell CT: Zoledronic acid prevents osteopenia and increases bone strength in a rabbit model of distraction osteogenesis. *J Bone Miner Res.* 2002;18:1300-7.
66. Lynch SE, Genco RJ, Marx RE. *Tissue Engineering Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics.* Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, p:131-146, 1999.
67. Markel MD, Morin RL, Wikenheiser MA, Lewallen DG, Chao EY. Quantitative CT for the evaluation of bone healing. *Calcif Tissue Int.* 1991;49:427-32.
68. Mayhew TM. The new stereological methods for interpreting functional morphology from slices of cells and organs. *Exp Physiol.* 1991;76:639-65.
69. McCarthy JG, Schreider J, Karp N, Thorne CH, Grayson BH. Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plast Reconst Surg.* 1992;89:1-10.
70. McCarthy JG, Stelnicki EJ, Mehrara BJ, Longaker MT. Distraction osteogenesis of the craniofacial skeleton. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:1812-27.
71. Merten HA, Dietz GH, jr. Klinische Beobachtungen nach zahnärztlich-chirurgische Eingriffen bei Anwendung von Osteoinductal®. Teil 1: Tierexperimentelle Voruntersuchung. *ZWR – DDZ* 1999;11:675-7.
72. Merten HA, Dietz GH, jr. Klinische Beobachtungen nach zahnärztlich-

chirurgische Eingriffen bei Anwendung von Osteoinductal®. Teil 2: Klinische Anwendung. ZWR – DDZ. 1999;12:748-52.

73. Meyer U, Meyer T, Schlegel W, Scholz H, Joos U. Tissue differentiation and cytokine synthesis during strain related bone formation in distraction osteogenesis. Br J Oral Maxillofac Surg. 2001;39:22-9.

74. Meyer U, Meyer T, Vosshans J, Joos U. Decreased expression of osteocalcin and osteonectin in relation to high strains and decreased mineralization in mandibular distraction osteogenesis. J Craniomaxillofac Surg. 1999;27:222-7.

75. Mofid MM, Inoue N, Atabay A, Marti G, Chao EYS, Manson PN, Kolk CAV. Callus stimulation in distraction osteogenesis. Plast Reconstr Surg. 2002;109:1621-9.

76. Monasterio FO, Molina F, Andrea L, Rodriguez C, Arregui JS. Simultaneous Mandibular and maxillary distraction in hemifacial microsomia in adults: Avoiding occlusal disasters. Plast Reconstr Surg. 1997;100:852-61.

77. Moseley CF. Leg lengthening. A review of 30 years. Clin Orthop Rel Res. 1989;247:38-43.

78. Ozec Y, Ozturk M, Kılıc E, Yeler H, Goze F, Gumus C. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on mandibular distraction osteogenesis. J Craniofac Surg. 2006;17(1):80-3.

79. Özdemir H, Akyıldız FF: Kemik defektlerin ve deformitelerinin giderilmesinde sirküler eksternal fiksatörlerin yeri ve kullanım prensipleri. Acta Orthop Traumatol

Turc. 2002;34:434-43.

80. Pacicca DM, Patel N, Lee C, Salisbury K, Lehmann W, Carvalho R, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Expression of angiogenic factors during distraction osteogenesis. *Bone*. 2003;33:889-98

81. Patel PK, Han H. Crainofacial distraction osteogenesis. <http://www.emedicine.com/plastic/topic459.htm>, 25.6.2006.

82. Pensler JM, Goldberg DP, Lindell B, Carroll NC: Skeleton distraction of the hypoplastic mandible. *Ann Plast Surg*. 1995;34:130-37.

83. Perrott DH, Berger R, Vargenit K, Kaban LB. Use of a skeletal distraction device to widen the mandible: A case report. *J Oral Maxillofacial Surg*. 1993;51:435-39.

84. Polley JW, Figueroa AA. Rigid external distraction :Its application in cleft maxillary deformities. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102:1360-74.

85. Rachimel A, Levy M. Lengthening of the mandible by distraction osteogenesis: Report of cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 1995;53:838-46

86. Rachmiel A, Aizenbud D, Pillar G, Srouji S, Peled M. Bilateral mandibular distraction for patients with compromised airway analyzed by threedimensional CT. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005;34:9-18.

87. Rachmiel A, Potparic Z, Jackson IT, Sugihara T, Clayman L, Topf JS, Forte RA. Midface Advancement by gradual distraction. *Br J Plast Surg*. 1993;46:201-7.

88. Razdolsky Y, Pensier J. Skeletal distraction for mandibular lengthening with a completely intraoral toothborn distractor. www.razdolsky.com/forDentsts/wires

/005.htm.

89. Reich NE, Seidelmann FE, Tubbs RR, Mac Intyre WJ, Meaney TF, Alfidi RJ, Pepe RG. Determination of bone mineral content using CT scanning. *Am J Roentgenol.* 1976;127:593-4.
90. Reichel H, Lebek S, Alter C, Hein W. Biomechanical and densitometric bone properties after callus distraction in sheep. *Clin Orthop.* 1998;357:237-46.
91. Reyneke JP: Distraction osteogenesis – the future? *Br J Oral Maxillofacial Surg.* 2001;39:180-1.
92. Riediger D, Poukens JM. Le Fort III osteotomy: a new internal positioned distractor. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:882-9.
93. Roecher W, Hostert E, Dietz G, Bartholmes P. De Novo synthesis of type-I collagen in bone biopsy material. *J Orthop Res.* 1995;13:649-53.
94. Roecher W, Hostert E, Dietz G, Barthomes P. Untersuchung typischer Knochenstoffwechselfparameter von menschlichen knochengewebe unter einfluss von kalziumhydroxid präparaten. Symposium on Clinical Research, University of Witten/Herdecke, 1993.
95. Roecher W, Reubke-Gothe B, Dietz G, Bartholmes P. Quantification of one metabolism marker: tissue culture versus cell culture. *Eur J Clin Chem and Clin Biochem.* 1995;33:48-72.
96. Roecher W. Kalziumhydroxid und knochenregeneration. Dissertation. Witten/Herdecke, 1995.

97. Ross MH, Rowell LJ. Histology a text and atlas. sf:45-73 Williams and Wilkins, Maryland, 1989.
98. Roth DA, Gosain AK, McCarthy JG, Stracher MA, Lefton DR, Grayson BH: A CT Scan technique for quantitative volumetric assessment of the mandible after distraction osteogenesis. *Plast Reconstr Surg.* 1997;99:1237-47.
99. Rowe NM, Mehrara BJ, Dudziak ME, Steinbreck DS, Mackool RJ, Gittes GK, McCarthy JG, Longaker MT. Rat mandibular distraction osteogenesis: Part I. Histologic and radiographic analysis. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102:2022-32.
100. Rubio-Bueno P, Naval L, Rodriguez-Campo F, Gil-Diez JL, Diaz-Gonzalez FJ. Internal distraction osteogenesis with a unidirectional device for reconstruction of mandibular segmental defects. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:598-608.
101. Ruskin JD, Hardwick R, Buser D, Dahlin C, Schenk RK. Alveolar ridge repair in a canine model using rhTGF-B1 with barrier membranes. *Clin Oral Impl Res.* 2000;11:107-15.
102. Sabatino CT. The effect of mechanical stimulation on bone formation during distraction osteogenesis. The graduate –New Brunswick Rutgers, The State of University of New Jersey and The Graduate School of Biomedical Sciences University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Doctor of Philosophy Graduate Program in Biomedical Engineering. 2005
103. Samchukov ML, Cope JB, Cherkashin AM. Crainofacial Distraction Osteogenesis. sf:10-35 Harcourt Health Sciences Company, Missouri, USA, Mosby, 2001.

104. Samchukov ML, Cope JB, Harper RP, Ross JD. Biomechanical considerations of mandibular lengthening and widening by gradual distraction using a computer model. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998;56:51-59.
105. Sant'Anna EF, Gomez DF, Sumner DR, Williams JM, Figueroa AA, Ostric SA, Theodoru S, Polley JW. Micro-computed tomography evaluation of the glenoid fossa and mandibular condyle bone after bilateral vertical ramus mandibular distraction in a canine model. *J Craniofac Surg.* 2006;17:611-9.
106. Sartoris DJ, Andre M, Resnik CS, Resnick D, Resnick C. Trabecular bone density in the proximal femur: quantitative CT assessment. *Radiology.* 1986;160:707-12.
107. Sasui N, Sato M, Ochi T, Kimura T, Kawahata H, Kitamura Y, Nomura S. Three modes of ossification during distraction osteogenesis in the rat. *J Bone Joint Surg.* 1997;79:824-30.
108. Schmelzeisen R, Neumann G, Fecht R. Distraction osteogenesis in the mandible with a motor-driven plate: a preliminary animal study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1996;34:375-8.
109. Schwarz F, Stratul S-I, Herten M, Beck B, Becker J, Sculean A. Effect of an oily calcium hydroxide suspension (Osteoinductal) on healing of intrabony periodontal defects. A pilot study in dogs. *Clin Oral Invest.* 2006;10:29-34
110. Smith SW, Sachdeva RC, Cope JB. Evaluation of the consolidation period during osteodistraction using computed tomography. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1999;116: 254-63.

111. Sojo K, Sawaki Y, Hattori H, Mizutani H, Ueda M. Immunohistochemical study of vascular endothelial growth factor (VEGF) and bone morphogenetic protein-2,-4 (BMP 2-4) on lengthened rat femurs. *J Cranio Max Surg.* 2005;33:238–45
112. Steinbacher DM, Kaban LB, Troulis MJ. Mandibular advancement by distraction osteogenesis for tracheostomy-dependent children with severe micrognathia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1072-9
113. Stewart KJ, Lvoff GO, White SA, Bonar SF, Walsh WR, Smart RC, Poole MD. Mandibular distraction osteogenesis: a comparison of distraction rates in the rabbit model. *J Craniomaxillofac Surg.* 1998;26:43-9
114. Stewart KJ, Weyand B, van't Haof RJ, White SA, Lvoff GO, Maffulli N, Poole MD. A quantitative analysis of the effect of insulin-like growth factor-1 infusion during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *Br J Plast Surg.* 1999;52:343-50.
115. Stratul S-I, Onisei D. Bone Regeneration of Cysts of Endodontic Origin by using an Oily Calcium Hydroxyde Suspension. Presentation at the 10th Biennial Congress of the European Society of Endodontology. Munich, 2001.
116. Stratul S-I, Schwarz F, Becker J, Willershausen B, Sculean A. Healing of intrabony defects following treatment with an oily calcium hydroxide suspension (Osteoinductal). A controlled clinical study. *Clin Oral Invest.* 2006;10:55–60.
117. Stratul S-I, Sculean A. The oily calcium hydroxide suspension in bone regeneration. *Timisoara Medical J.* 2004;54:184-90.

118. Stucki-McCormick SU. Reconstruction of the mandibular condyle using transport distraction osteogenesis. *J Craniofac Surg.* 1997;8:48-52.
119. Swennen G, Schliephake H, Dempf R, Schierle H, Malavez C. Crainofacial distraction osteogenesis: a review of the literature: Part 1: Clinical studies. *Int J Oral Maxillofacial Surg.* 2001;30:89-103.
120. Swennen GRJ, Eulzer C, Schutyser F, Hüttmann C, Schliephake H: Assesment of the distraction regenerate using three-dimensional quantitative computer tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34:64-73.
121. Swennen GRJ, Schutyser F, Mueller MC, Kramer FJ, Eulzer C, Schliephake H: Effect of platelet-rich-plasma on cranial distraction osteogenesis in sheep: preliminary clinical and radiographic results. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34:294–304.
122. Takamine Y, Tsuchiya H, Kitakoji T, Kurita K, Ono Y, Ohshima Y, Kitoh H, Ishiguro N, Iwata H: Distraction osteogenesis enhanced by osteoblastlike cells and collagen gel. *Clin Orthop Rel Res.* 2002;339:240-6.
123. Thurmuller P, Troulis M, O'Neill MJ, Kaban LB. Use of ultrasound to assess healing of mandibular distraction wound. *J Oral Maxillofacial Surg.* 2002;60:1038-44.
124. Tis JE, Meffert CR, Inoue N, McCarthy EF, Machen MS, McHale KA, Chao EY. The effect of low intensity pulsed ultrasound applied to rabbit tibiae during the consolidation phase of distraction osteogenesis. *J Orthop Res.* 2002;20:793-800.

125. Troulis MJ, Glowacki J, Perrott DH, Kaban LB: Effects of latency and rate on bone formation in a porcine mandibular distraction model. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58:507-13.
126. Troulis MJ. Influence of distraction rates on the temporomandibular joint position and cartilage morphology in a rabbit model of mandibular lengthening. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59:1460-1.
127. Türker N. Alveolar distraksiyon osteogenezisinde kemik rejenerasyonunun histolojik ve radyolojik olarak incelenmesi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Doktora Tezi, 2003.
128. Uçkan S, Dolanmaz D, Kalaycı A, Cilasun U. Distraction osteogenesis of basal mandibular bone for reconstruction of the alveolar ridge, *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002;40:393-6.
129. Weil TS, Van Sickels EJ, Payne CJ. Distraction osteogenesis for correction of transverse mandibular deficiency: A preliminary report. *J Oral Maxillofacial Surg.* 1997;55:953-60.
130. Yamamatu H, Sawaki Y, Ohkubo H, Ueda M. Maxillary advancement by distraction osteogenesis using osseointegrated implants. *J Craniomaxillofac Surg.* 1997;25:186-91.
131. Yamane K, Okano T, Kishimoto H, Hagino H. Effect of ED-71 on modeling of bone in distraction osteogenesis. *Bone.* 1999;24:187-93.
132. Yen SL, Wei S, Li S, Shuler C, Yamashita DD. Bending of the distraction site during mandibular distraction osteogenesis in the rabbit: a model for studying

segment control and side effects. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59:779-88.

133. Yeung HY, Lee SK. Expression of basic fibroblast growth factor during distraction osteogenesis. *Clin Orthop Rel Res.* 2001;385:219-29.

134. Zimmermann CE, Harris G, Thurmuller P, Troulis MJ, Perrott DH, Rahn B, Kaban LB. Assessment of bone formation in a porcine mandibular distraction wound by computed tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33:569-74.

135. Zimmermann CE, Thurmuller P, Troulis MJ, Perrott DH, Rahn B, Kaban LB. Histology of the porcine mandibular distraction wound. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34:411-9.

Özgeçmiş

24.11.1978 tarihinde Kayseri’de doğdum. TED Kayseri Kolejinde başlayan öğrenimime sırasıyla Nuh Mehmet Baldöktü Anadolu Lisesi ve Kayseri Fen Lisesi ile devam ettim. Yüksek öğrenimime 1997 yılında Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde başladım ve 2002’de mezun oldum. 2003’te Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı’nda doktora eğitimime başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.