

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DIŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ AD.

**LOKAL VE SİSTEMİK OLARAK UYGULANAN
ALENDRONAT SODYUMUN TAVŞANLARDA
MANDİBULER DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Hazırlayan

Dt. Dervişhan KÜÇÜK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sinan AY

SİVAS-2007

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
TABLOLAR DİZİNİ.....	iv
RESİMLER DİZİNİ.....	v
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
BULGULAR	43
TARTIŞMA.....	61
SONUÇLAR.....	84
ÖZET	86
SUMMARY	87
KAYNAKLAR	88
ÖZGEÇMİŞ.....	104
TEŞEKKÜR.....	105

ŞEKİLLER DİZİNİ

Őekil 1. Distraksiyon osteogenezisi histolojik proćeslerinin Őematik görünümü.

1. Fibröz doku alanı 2. Kemik formasyon alanı 3. Kemik remodelling alanı 4. Olgun kemik alanı.

Şekil 2. İnorganik pirofosfatın kimyasal yapısı.

Şekil 3. Jenerik bifosfonatın yapısı.

Şekil 4. Bifosfonatların mevalonat yolağı üzerine etkisi.

Şekil 5. Alendronat sodyumun kimyasal yapısı.

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. BT kesitlerinden elde edilen kallus alanlarının ortalama değerleri (mm^2).

Tablo 2. BT kesitlerinden elde edilen kallus dansitelerinin ortalama değerleri (Hounsfield Unit).

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

Tablo 4. DEXA ile elde edilen kemik mineral iğeriği (KMİ) değerleri (g).

Tablo 5. DEXA ile elde edilen kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri (g/cm^2).

Tablo 6. Gruplar arası kemik mineral iğeriği (KMİ) ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) ortalama değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Tablo 7. Kontrol, sistemik ve lokal alendronat gruplarındaki yeni kemik oluşum alanları (μm^2).

Tablo 8. Kontrol, sistemik ve lokal alendronat gruplarında birim alandaki osteoblast sayıları.

Tablo 9. Kontrol, sistemik ve lokal alendronat gruplarında birim alandaki osteoklast sayıları.

Tablo 10. Gruplar arası yeni kemik oluşum alanı, yeni kemik bۆlgesindeki osteoblast ve osteoklast sayıları ortalama değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Çok yönlü ekstraoral distraksiyon apareyi görüntüsü.

Resim 2. Diş destekli intraoral distraksiyon apareyi görüntüsü.

Resim 3. Diş ve kemik destekli (hibrid) intraoral distraksiyon apareyi görüntüsü.

Resim 4. Alendronat sodyum toz (Sigma, ABD).

Resim 5. Fosamax tablet (Merck Sharp ve Dohme, Almanya).

Resim 6. Distraksiyon apareyinin görüntüsü.

Resim 7. İnsizyon ve diseksiyondan sonra ulaşılan osteotomi bölgesinin görüntüsü.

Resim 8. Foramen mentalenin arkasında yapılan osteotominin görüntüsü.

Resim 9. Distraksiyon apareyi vidaları tam sabitlenmeden uyumlandıktan sonra yapılan osteotominin görüntüsü.

Resim 10. Lokal alendronat grubundaki deneklere uygulanacak alendronat sodyumun hazırlanışı.

Resim 11. Lokal alendronat grubundaki deneklere alendronat sodyumun jelatin sünger ile distraksiyon aralığına uygulanışı.

Resim 12. Operasyon bölgesinin primer suture edilmesinden sonraki görüntüsü.

Resim 13. Sistemik alendronat grubundaki deneklere ilacın oral gavaj yoluyla verilmiş görüntüsü.

Resim 14. Seçilen birim alanın görüntü analizi programındaki görüntüsü.

Resim 15. Analiz programında yeni kemik doku alanlarının taranmış görüntüsü.

Resim 16. Tavşanlarda oluşan çapraz kapanışın görüntüsü.

Resim 17. Sırasıyla kontrol, sistemik ve lokal alendronat gruplarından alınmış birer direkt radyografi görüntüsü.

Resim 18. Lokal alendronat grubu 4 nolu denekten alınan dijital radyografi görüntüsü.

Resim 19. Sırasıyla kontrol, sistemik ve lokal alendronat gruplarının her birinin 1 nolu deneklerinin distraksiyon aralığından elde edilen aksiyal bilgisayarlı tomografi görüntüleri.

Resim 20. Kontrol grubundan 1 nolu denekten alınan aksiyal, koronal ve sagittal kesitlerdeki bilgisayarlı tomografi görüntüleri.

Resim 21. Sistemik alendronat grubundan 1 nolu denekten alınan aksiyal, koronal ve sagittal kesitlerdeki bilgisayarlı tomografi görüntüleri.

Resim 22. Lokal alendronat grubundan 1 nolu denekten alınan aksiyal, koronal ve sagittal kesitlerdeki bilgisayarlı tomografi görüntüleri.

Resim 23. Kontrol grubu yeni oluşan kemik bölgesi **Ob:** Osteoblast, **Ok:** Osteoklast.

Resim 24. Sistemik alendronat grubu yeni oluşan kemik bölgesi **Ob:** Osteoblast, **Ok:** Osteoklast.

Resim 25. Lokal alendronat grubu yeni oluşan kemik bölgesi **Ob:** Osteoblast, **Ok:** Osteoklast.

GİRİŞ VE AMAÇ

Distraksiyon osteogenezisi (DO) son yıllarda konjenital veya kazanılmış kranio-maksillofasiyal defekt ve deformitelerin tedavisinde popüler bir teknik halini almıştır. Kemik bütünlüğünün cerrahi bir yöntemle bozulması ve kemik aralığına yavaş uygulanan bir kuvvet sonucunda yeni kemik ve yumuşak doku yapımının meydana gelmesi tekniği şeklinde tanımlanabilecek olan DO, 1952 yılında Gavril Abramovich Ilizarov tarafından ortopedide encondral kemiklerde uygulanmaya başlamıştır.¹ Maksillofasiyal bölgede ilk klinik kullanımı deneysel çalışmaları takiben 1992 yılında mandibulanın uzatılması olarak rapor edilmiştir.² Günümüzde şiddetli retrojeni vakalarında, orta yüzün ilerletilmesinde, alveoler kemiğin vertikal veya horizontal boyutunun arttırılmasında, yarık damaklı hastalarda ve temporomandibuler eklem rekonstrüksiyonunda ve daha birçok durumda artan biçimde kullanılmaktadır.³⁻¹¹

DO ile kemik rejenerasyonunun yanı sıra kan damarları, sinirler, kaslar, cilt, mukoza, dişeti, ligamentler, kıkırdak ve periostu içeren yumuşak doku matriksinin eş zamanlı olarak başarılı bir şekilde rejenerasyonu ve adaptif değişiklikler gerçekleşir. Bu adaptif değişiklikler büyük iskeletsel hareketlerin yapılmasına izin verir, böylece akut ortopedik ve geleneksel ortognatik cerrahi prosedürlerinde görülebilen relaps riski en aza iner.^{11,12}

DO uygulamasına ait genel kurallar güncelliğini korumakla birlikte yöntemin daha kolay, daha hızlı ve dolayısıyla daha etkili uygulanabilmesi için gerek cerrahi yöntem gerekse de kullanılan materyaller üzerine deneysel ve klinik birçok araştırma yapılmıştır.¹³⁻²⁶

DO'nin 8-12 hafta konsolidasyon periyodu gerektirmesi dolayısı ile toplam tedavi süresinin çok uzun olması en büyük dezavantajlarından birisidir.^{22,23,27,28} Konsolidasyon periyodunun süresinin azaltılmasının dolayısı ile kallus stimülasyonunun bu uzun süreyi kısaltmada en etkili çözüm olduğu savunulmuştur.^{17,29} Bununla birlikte yeni oluşan kemiğin kalitesini, mineralizasyonunu ve mekanik direncini arttırmaya yönelik çalışmalar da önem kazanmıştır.^{21,25,26,30,31}

Bifosfonatlar çeşitli kemik ve kalsiyum metabolizması hastalıklarının tedavisi için geliştirilmiş bir ilaç grubudur.³² Günümüzde osteoporoz, Paget hastalığı, multiple myeloma, fibröz displazi, maligniteye bağlı hiperkalsemi ve bazı metabolik kemik hastalıklarında bifosfonatlar kullanılmaktadır.³²⁻³⁵ Alendronat, nitrojen içeren ikinci jenerasyon bir bifosfonat olup içerdiği yan zincir olan amino grubu ile güçlü ve selektif yapıya sahiptir.³⁶

Son yıllarda yapılan birçok deneysel çalışmada alendronatın dişhekimi alanındaki etkileri araştırılmaktadır. Periodontal kemik kayıpları³⁷⁻³⁹, pulpa amputasyonları⁴⁰, replante edilecek dişlerin kök rezorbsiyonlarını önleme⁴¹, ortodontik diş hareketleri^{42,43}, diş çekimi sonrası alveoler kemik rezorpsiyonu³⁴ ve dental implant cerrahisi⁴⁴ üzerine alendronatın etkileri incelenmiş ve başarılı sonuçlar bulunduğu bildirilmiştir.

Alendronat diğer bifosfonatlar gibi, hücre düzeyinde osteoklast öncü hücrelerinin kemiğe geçişini, osteoklast oluşumunu ve olgun osteoklastlardan kaynaklanan kemik rezorbsiyonunu önleyerek, antirezorptif etki göstermektedir.³³ Son birkaç yıl içinde, önceleri osteoblastik aktivite üzerine etkisi olmadığı düşünülen alendronatın osteoblastik hücre proliferasyonunu

arttırdığını bunun da büyüme faktörlerinin stimülasyonu ile olabileceğini belirten çalışmalar sunulmuştur.⁴⁵⁻⁴⁷

Bu çalışmanın amacı gerek hücre ve organ kültürlerinde gerekse canlı hayvanlarda kemik yıkımını inhibe ettiği^{33,34,37-39,42}, yapılan bazı çalışmalarda da osteoblast proliferasyonunu arttırdığı⁴⁵⁻⁴⁷ gösterilen alendronat sodyumun mandibuler DO üzerine etkilerini araştırmaktır. Bu amaca yönelik olarak tavşanlarda lokal ve sistemik olarak uygulanan alendronat sodyumun kallus formasyonu ve yeni oluşan kemiğin mineralizasyonu üzerine etkileri radyolojik, dansitometrik ve histomorfometrik olarak değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ

Distraksiyon Osteogenezisinin Tanımı, Tarihçesi ve Gelişimi

DO kemiklerde osteotomi ya da kortikotomi sonrası kemik segmentlerine distraksiyon aygıtı yerleştirilerek yavaş çekme kuvveti uygulanması ile kallusun indüklenmesi sonucu segmentlerin birbirlerine bakan yüzeylerinde yeni kemik ve komşu dokuda yeni yumuşak doku formasyonunun meydana geldiği ve şekillendiği biyolojik bir olaydır.^{11,12,48} Bu yöntem uzun süreli, progresiv ve kan desteğini bozmayan kademeli uzatma esasına dayanır. Söz konusu olan iki temel hücrenel süreçten birisi kallus formasyonu diğeri de distraksiyon ile yeni kemiğin meydana getirilmesidir.¹²

DO'nde çekme kuvvetinin oluşturduğu gerilim distraksiyon vektörüne paralel olacak şekilde yeni kemik formasyonunu stimüle eder. Sert dokuya uygulanan bu kuvvetler, periost, gingiva, deri, 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.^{11,12}

DO ayrıca kemik yapımının mekanik olarak uyarılması sonucu herhangi bir greft materyaline ihtiyaç duyulmadan hızlı bir şekilde canlı lameller kemik oluşumunu sağlaması ile klasik greftleme tekniklerine de alternatif bir yöntemdir. Böylece serbest veya vaskülarize kemik greftlerine ihtiyaç duyulmaksızın

kemiğin uzatılmasında, genişletilmesinde ve/veya defektlerin rekonstrüksiyonunda önemli avantajlar sağlar.⁴⁹

Kemik segmentlerinin mekanik manipulasyonu ile ilgili prensipler yaklaşık 2500 yıl öncesine dayanmakla birlikte DO yöntemi kemiklerin uzatılması amacıyla 20. yüzyılın başlarından itibaren kullanılmaya başlanmıştır.^{4,50} İlk defa 1905 yılında Codivilla⁵¹ deformite nedeniyle kısa kalmış olan femura oblik yönde yapılan osteotomiye takiben, topuğa yerleştirdiği pinler ile eksternal kuvvet uygulayarak bu tekrarlayan yoğun aksiyal çekme kuvvetleri ile ekstremitelerin uzatılmasını göstermiştir.

1927 yılında Abbott⁵² bilateral aygıt ile modern DO'ne benzer şekilde tibiada uzama sağlamıştır. Bu dönemlerde osteotominin minimum travmayla gerçekleştirilmesi, devamlı ve kontrollü uzatma yapılması gerektiği bildirilmiş ancak uygulamanın lokal ödem, deri nekrozu, pin yolu enfeksiyonu ve düzensiz ossifikasyon gibi yüksek komplikasyon riski nedeniyle klinik olarak bu görüşler pek kabul görmemiştir.^{4,48,50}

1952 yılında Rus ortopedist Gavril Abramovich Ilizarov¹ yaptığı çalışmaların sonucunda DO'nin biyolojik temellerini ve başarılı yeni kemik formasyonu için fizyolojik ve mekanik faktörleri tanımlayarak modern uygulamalara geçişi sağlamıştır. 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.^{53,54} Ilizarov yeni oluşan kemiğin nitelik ve niceliğinin; kemik fragmanlarının stabilitesine, osteotomi sırasında periost ve kemik iliğinin durumuna, distraksiyon oranı ve ritmine yani distraksiyon hızına

bağlı olduğunu belirtmiş ve daha sonra kendi adıyla anılacak ilkeleri tanımlamıştır.^{53,54}

Ilizarov ilkeleri:

1. Periost ve kemik iliğine minimum zarar veren perkütanöz kortikotomi ile üstün kalitede rejenere kemik elde edilir.
2. Postoperatif bekleme süresi 7-10 gün olmalıdır.
3. Kemik günde toplam 1 mm distrakte edilmelidir (4x0.25 mm).
4. Fragmanlar ring fiksator ve Kirschner teli ile gerilim altında sabitlenerek aksiyal düzlemde kontrol altına alınır ve bu şekilde çok yönlü deformiteler düzeltilebilir.
5. Kemik defektlerinin kapatılması için transport disk oluşturulmalıdır.^{53,54}

Ilizarov ayrıca kemik uzatma deneyimleri ışığı altında DO'ne ait iki biyolojik prensip bildirmiştir. Bu prensipler günümüzde "Ilizarov Etkileri" olarak bilinmektedir.⁵⁴

1. Gerilim stresinin dokuların büyüme ve gelişimi üzerine etkisi.
2. Kan dolaşımının ve yükleme kuvvetlerinin kemik ve eklem şekli üzerine etkisi.

Birinci prensip düzenli olarak uygulanan çekme kuvvetinin oluşturduğu gerilimin, dokuların rejenerasyonuna ve aktif büyüme stimülasyonuna neden olduğunu ifade eder. Yeni oluşan kemik orijinal yapısına ulaşmak amacıyla hızlı bir şekilde yeniden şekillenir.⁵⁴

İkinci prensip, kemiklerin ve eklemlerin şekil ve kütlelerinin mekanik yüklenme ve kan elemanları arasındaki ilişkiye bağlı olduğunu ifade eder. Eğer kan elemanları normal veya artmış mekanik yüklenmeyi desteklemede yetersiz kalırsa, kemik yapım süreci kesintiye uğrar ve atrofik veya dejeneratif

değişiklikler oluşmaya başlar. Aksine, kan elemanları artmış mekanik yüklenmeyi desteklemede yeterli ise kemikte dengeleyici hipertrofik değişiklikler meydana gelir.⁵⁴

Kranio-maksillofasiyal bölgede ilk DO uygulaması 1973 yılında Snyder ve ark.⁷ tarafından Ilizarov ilkelerini esas alarak yapılan, köpek mandibulasının transkütanöz endosseöz pinler ile tutturulmuş ekstraoral bir aygıt kullanılarak uzatılması ile gerçekleştirilmiştir. 1977 yılında Michieli ve Miotti⁵⁵ yine köpekte geliştirdikleri diş destekli intraoral distraksiyon aygıtı ile mandibulaya distraksiyon uygulamışlar ve başarılı olmuşlardır. Karp ve ark.^{56,57} yaptıkları çalışmalarla, köpeklere uygulanan mandibular DO'ni takiben meydana gelen ossifikasyon sürecini radyolojik, histolojik ve vital boyama metodları ile detaylı bir şekilde incelemiştir. Yapılan başarılı deneysel çalışmaların ışığında ilk kez 1992 yılında McCharty ve ark.² konjenital mandibuler anomalili çocuk hastaları DO yöntemiyle tedavi etmişlerdir. Hemifasiyal mikrosomi ve Nager's sendromlu hastalarda kademeli distraksiyon ile ekstraoral bir fiksasyon düzeneği kullanarak mandibuler uzatma işlemini klinik olarak ilk kez başarıyla uygulamışlardır. Uzun kemikleri uzatmak amacıyla etkin biçimde uygulanan yöntem bu uygulamanın ardından kullanılan apereylerde uygun değişiklikler yapılarak kranio-maksillofasiyal bölgeye adapte edilmiştir. Bu gelişmeler ile kranio-maksillofasiyal bölgedeki defekt, deformasyon ve anomalilerin orjinal kendi kemiğiyle düzeltilmekte ve elde edilen yeni kemik klasik yöntemlere göre önemli üstünlükler sağlamaktadır.^{11,58,59}

Distraksiyon Osteogenezi Teknikleri

DO tekniği temel olarak kallusa uygulanan germe kuvveti şeklinde geliştirilmiştir. Bununla birlikte kemik büyüme plaklarına uygulanan kuvvetler de dikkate alınarak kallotazis ve fiziyal distraksiyon olarak sınıflandırılmıştır.^{2,11,60}

1. Kallotazis

Kallotazis osteotomi ya da kırık ile bütünlüğü bozulmuş olan kemik segmentlerinin etrafında oluşan tamir kallusunun kademeli olarak gerilmesidir. Distraksiyon-gerilim bölgelerinin sayısı dikkate alınarak sınıflandırılır:^{2,11,60}

a. Monofokal distraksiyon osteogenezi: Mevcut bir defekt olmadan kemiklerde yapılan bu uzatma işlemlerinde gerçekleştirilen kemik kesileri kemiğin uzunluğuna ve amaca uygun olarak farklılık gösterebilir. Uzun kemiklerin nispeten kısa olanlarında tek bir kesi ile kesi hattının her iki tarafındaki kemik segmentleri birbirlerinden uzaklaştırılarak kemik uzatılabilir ve bir bölgede rejenerasyon meydana gelir.^{2,11,60}

b. Bifokal distraksiyon osteogenezi: Geniş bir defekt mevcudiyetinde, defekte uzak kısımda yapılan osteotomi ile elde edilen disk şeklindeki kemik defekti kapatacak şekilde uzatılır. Bu durumda bir bölgede rejenerasyon oluşurken defektin kapandığı bölgede kompresyon osteosentezi meydana gelir.^{2,11,60}

c. Trifokal distraksiyon osteogenezi: Geniş kemik defektlerinin olduğu durumlarda defektin kapatılması için defektin her iki tarafında yapılan osteotomiler ile iki ayrı kemik disk oluşturulur ve bu kemik diskleri eşzamanlı olarak birbirlerine doğru yaklaştırılıp defektin kapatıldığı yöntem trifokal DO

olarak adlandırılır. Burada iki distraksiyon bölgesi oluşur ve orta kısımda bulunan yaklaşma sahasında da kompresyon osteogenezisi izlenir.^{2,11,60}

2. Fiziyal distraksiyon

Kemik büyüme plaklarına uygulanan kuvvet ile sağlanan uzamadır. Bu teknik, temel olarak büyüme plakları arasındaki distraksiyon oranını esas olarak sınıflandırılır:¹¹

a. Distraksiyon epifiziyolizis: Hızlı ve artan derecedeki gerilim ile büyüme plaklarında kırık meydana getirilir. Daha sonra epifiz metafizden ayrılır ve oluşan trabeküler kemikle büyüme plağı yer değiştirir. Büyüme bölgelerinde günde 1-1,5 mm'lik bir oranda yapılan hızlı bir fiziyal distraksiyon tekniğidir.¹¹

b. Kondrodiatazis: Kırık meydana getirilmeden, gerilimle kırıldak hücrelerinin biyolojik aktivitelerinin artması sağlanarak osteogenezis hızlandırılır. Günlük yaklaşık olarak 0,5 mm'lik bir hızla oluşturulan tekniktir.¹¹

Distraksiyon Osteogenezisinin Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

DO'nin kraniofasiyal bölgedeki başlıca endikasyonları şu şekilde sayılabilir:

1. Mandibuler retrognati.⁵⁻⁸
2. Apert, Carpanter, Pfeiffer, Pierre Robin, Treacher Collins, Nager, Goldenhar ve Silver Russell gibi çeşitli kraniyo-maksillofasiyal bozukluk içeren sendromlar.^{2,5,6,8,61,62}
3. Hemifasiyal mikrosomi.^{2,6,61}
4. Travma ve tümör rekonstrüksiyonu.^{6,63}
5. Orta yüz hipoplazisi.⁴⁻⁶

6. Dudak-damak yarıklarıyla birlikte görülen şiddetli retrojeni ve alveoler yarıklar.^{6,10,11}
7. Şiddetli obstrüktif uyku apnesi olan hastalar.⁶⁴
8. Mandibuler genişletme.^{3,6,62}
9. Ortodontik tedavinin hızlandırılması.⁶²
10. Temporomandibular eklem rekonstrüksiyonu.⁹
11. Yetersiz alveoler kret yüksekliği.⁶
12. Mandibuler hipoplazi, travmaya veya temporomandibular eklemin ankilozuna bağlı mandibular hipoplazi veya dental maloklüzyonla ilgili herhangi bir sendroma bağlı olmayan mandibular hipoplazi.^{6,8,65}

DO'nin kesin kontrendikasyonu yoktur. Ancak apareyin yerleştirilmesi için yeterli kemik dokusu olmayan ve rejenerasyon için yeterli osteotomi yüzeyi sağlanamayacak hastalar ile uyumsuz hastalar göreceli olarak kontrendikasyon oluşturur. Ayrıca yaşlı hastalarda, genel olarak kemik iyileşmesinin yavaş ve geç olmasından dolayı dikkat etmek gerekir. Sonuçta distraksiyon apareyinin yerleştirilmesi işlemi de bir cerrahi prosedür olduğundan cerrahi kontrendikasyonlar DO'ni sınırlayabilir.^{6,65}

Distraksiyon Osteogenezisinin Avantajları ve Dezavantajları

DO'nin geleneksel ortognatik cerrahi tekniklere göre birçok avantajı vardır.

Bu avantajlar;

1. DO ile kemik greftine ihtiyaç duyulmaksızın 20 mm veya daha fazla mandibuler ilerletme yapılabilir. Greft ihtiyacının ortadan kalkması yanında donör sahanın enfeksiyon riski, morbiditesi ve skar gibi riskler yaşanmaz.^{48,65}

2. DO bebeklerde ve çocuklarda uygulanabilir. Bu yaş grubundaki hastalar yetersiz kemik dokusu ve gelişen diş köklerine zarar verme riski yüzünden geleneksel osteotomiler için uygun değildir.⁶⁵
3. TME'de sagittal split osteotomisine göre daha az distorsiyon ve yüklenme görülür.⁶⁵
4. DO mandibulanın ilerletilmesi, genişletilmesi ve yüksekliğinin artırılması olmak üzere üç boyutta gerçekleştirilebilir.⁶⁵
5. DO'nde relaps görülme oranı daha azdır.⁶⁵ Yumuşak dokudaki adaptif değişiklikler, akut ortopedik düzeltmelerle meydana gelebilen potansiyel relapsı önleyen geniş iskeletsel hareketlere izin verir.⁴⁸
6. DO'nde inferior alveoler sinire zarar verme ihtimali daha azdır.⁶⁵
7. Operasyon zamanı daha kısadır.⁶⁵
8. Özellikle intraoral aygıtların geliştirilmesiyle hastanın operasyonu kabullenmesi daha rahat olmaktadır.⁶⁵

DO'nin başlıca dezavantajları ise apareylerin çıkarılması için ikinci bir operasyon gerekir ve ekstraoral apareylerin pinlerinin yerleştirilmesine bağlı skar dokusu gelişebilir. Bununla birlikte toplam tedavi süresinin uzun olması da önemli bir dezavantajdır.^{6,27}

DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİNDE İYİLEŞME

Kemik Histolojisi

Organizmadaki diğer bağ dokularında olduğu gibi kemik dokusu da hücreler, lifler ve kemik matriksi denilen hücreler arası maddeden oluşmuş ancak yapısındaki kalsiyumdan ötürü sertleşmiş bir destek dokusudur.⁶⁶⁻⁶⁸

Genel olarak osteoprogenitör hücre, osteoblast, osteoklast ve osteosit olmak üzere 4 çeşit kemik hücresi vardır.⁶⁶⁻⁶⁸

Osteoprogenitör Hücreler

Kemiğin ana hücreleri olup mezenkimden kaynaklanırlar. Genellikle soluk boyanan nükleuslu, asidofilik sitoplazmalı hücreler olup endosteumda, periostun iç katında ve Havers kanalları gibi bölgelerde bulunurlar. Osteoprogenitör hücreler mitozla olgun kemik hücrelerine farklılaşmaktadır. Bu hücreler kemik büyümesi, zedelenmesi veya kırık tamirinde aktif hale gelerek bölünürler ve osteoblast hücrelerine dönüşürler.⁶⁶⁻⁶⁸

Osteoblastlar

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 teması geçer ve arada yeni matriks tabakası oluşur. Buna kemik apozisyonu denir.⁶⁶⁻⁶⁸

Osteoklastlar

İri ve çok çekirdekli olan osteoklastlar kemik rezorbsiyonundan sorumludurlar. Rezorbe edecekleri kemik yüzeyinde hidrolitik enzimler salgılayarak kemiğin ve kalsifiye olmuş kırıkdağın organik ve inorganik matrikslerini yıkıma uğratırlar. Osteoblastlarla beraber kuvvete bağlı olarak kemik şekillenmesine olanak verirler. Kemik ve kırıkdağın repozisyonu ve kemiğin yeniden şekillenmesinde rol oynarlar.⁶⁶⁻⁶⁸

Osteositler

Kemiğin esas hücreleri olup, olgun kemik hücresi adını da alır. Bu hücreler lakünalar içinde yerleşmişlerdir. İskelet sistem hücrelerinin yaklaşık olarak %90'ını osteositler oluştururlar ve kemik matriksinin devamlılığını sağlarlar. Kemik dokusunun oluşumu sırasında kemik matriksi içinde yerleşen olgun osteoblast hücreleridir. Bu hücreler kemik matriksi sentezler, mineral içeriğini korur, kalsiyum ve fosfatın konsantrasyonunu kontrol ederler.⁶⁶⁻⁶⁸

Kemik matriksi inorganik ve organik yapılardan oluşur. İnorganik yapılar kalsiyum, fosfat, sitrat, magnezyum gibi maddeler olup kalsiyum ve fosfatın miktarı fazladır. Kalsiyum ve fosfat hidroksiapatit kristalleri şeklindedir. Organik yapılar ise kollajen liflerden (Tip I), protein ve glikozaminoglikanlardan oluşan temel maddeden (amorfl madde) yapılmıştır. Gelişmiş bir kemik dokuda lifler paralel ve belirli aralıklarla aralarında porlar bırakacak şekilde yerleşmiş olup aralarında hidroksiapatit kristalleri yerleşmiştir. Hidroksiapatit kristallerinin kollajene bağlanması kemiğin sert yapıda olmasını sağlar. 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.^{66,67,68}

Kemik dokusu yapısal olarak kompakt (kortikal) kemik ve spongiyöz (kansellöz) kemik olmak üzere iki farklı formdadır. Kompakt kemik çok serttir ve dış kuvvetlere dayanıklıdır, yassı kemiklerin iç ve dış yüzeylerini, uzun kemiklerin ise dış yüzeylerini oluşturur. Spongiyöz kemik ise daha yumuşaktır ve kompakt kemiğe göre daha zayıftır ancak strese dayanıklı olup içinde kemik iliği mevcuttur.⁶⁶⁻⁶⁸

Kemik dokusu sıra ile mezenkim hücrelerinin osteoblastlara farklılaşması, osteoblastların kemik dokusunun organik kısmı olan kollajen fibrilleri ve esas maddeyi salgılaması, organik maddenin mineralizasyonu (hidroksiapatit kristallerinin esas maddeye çökmesi) ile oluşur. 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.⁶⁶⁻⁶⁸

Kemikleşme

1.İntramembranöz Kemikleşme

Kemiğin bu şekildeki oluşumu bağ dokusu tarafından gerçekleştirilir. Osteoblastların salgıladıkları matriksin doğrudan doğruya mineralizasyonudur. Mezenkim hücreleri membranöz kemiğin oluşacağı yere göç ederler ve kemiğin şemasının oluşacağı bölgelere yapışır. 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 oluşturmaya 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.⁶⁶⁻⁶⁹

2.Endokondrial Kemikleşme

Bu tür kemikleşmede kıkırdak hücreleri önemli rol almaktadırlar. Özellikle

uzun kemiklerin şekillenmesi bu yolla olur. Mevcut 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 osteoprogenitör 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.⁶⁶⁻⁶⁹

Kemik İyileşmesi Safhaları

Hematom Oluşumu (1-6 gün)

Travma sonucunda bölgedeki kan damarları zarar görür ve kanama oluşur. Bu kanama nedeniyle bölgeye kan dolar ve hematom oluşur.^{24,66,67,69,70}

Fibrokartilaj Kallus Oluşumu (6-12gün)

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.^{24,66,67,69,70}

Osteoid Doku Oluşumu (12-21 gün)

Osteoblastlar arasına sement maddesinin çökmesiyle yarı katı bir madde olan osteoid dokusu oluşur. Bu yarı katı maddeye kalsiyum tuzlarının çökmesiyle

geçici kallus meydana gelir. Bunun sonucunda kırık hattının hareketliliği azalır ve kemik sahasında şişkinlik oluşur.^{24,66,67,69,70}

Geçici Kallusun Kalsifikasyonu (21. günden sonrası)

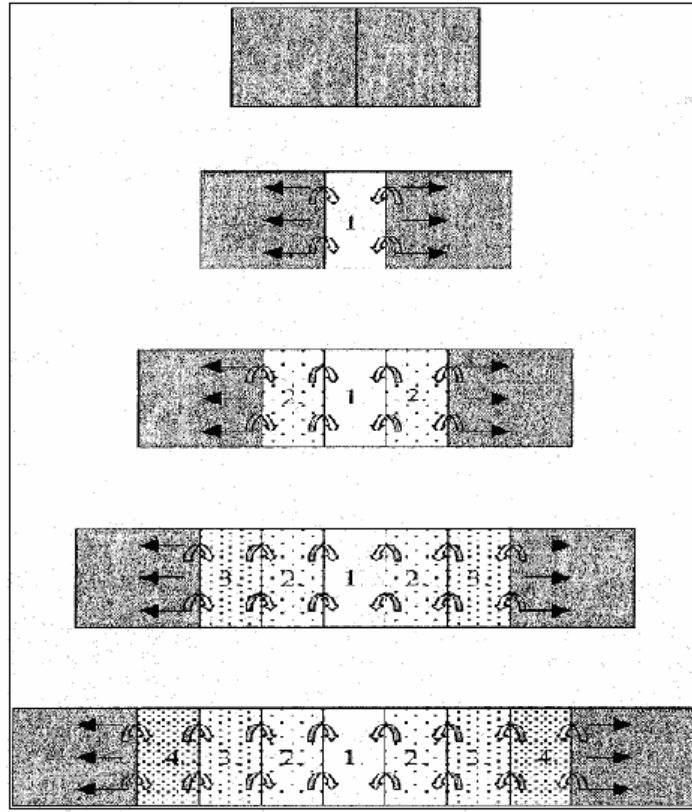
Kalsiyum tuzları osteoid dokunun üzerine tam olarak çöker ve lameller doku oluşmaya başlar. Bu dönemde hareketlilik azalmıştır. Bölge daha sonra periost ile kaplanır ve tamir işlemi tamamlanmış olur. Bundan sonra kemikte remodelling meydana gelir. Kallusun yerleşimine göre kansellöz veya kompakt kemiğe dönüşür.^{24,66,67,69,70}

Distraksiyon Osteogenezisinde Kemik İyileşmesi

DO sırasında kemik fragmanları arasında fibröz boşluk oluşur. Bu bölge yakınındaki kemik dokularına nazaran daha az damarlanma gösterir. Yetersiz stabilizasyon, vasküler uyumsuzluklar ve hızlı distraksiyon bu bölgenin kırıkta veya fibröz dokuya dönüşmesine ve kistik dejenerasyona uğramasına yol açar. Uygun koşullar sağlandığında osteoblastlara dönüşebilen ve paralel trabekül kolonları oluşturan mezenkim hücreleri ihtiva eder.^{11,66,69,70} Başlangıç kallusu oluşuktan sonra, bir distraksiyon kuvveti bu kemik segmentlerine uygulanır ve onları birbirinden bağımsız olarak farklı yönlerde doğru çeker. Kemik segmentlerinin kademeli olarak artan ayrılışı gerilim altındaki kallusu pozisyonlandırır ve böylece segmentler arasındaki dokular distraksiyon yönüne paralel olarak şekillenir. Arzulanan miktarda kemik uzaması sağlandıktan sonra distraksiyon kuvveti kaldırılır. Daha sonra yeni oluşan kemiğin olgunlaşması ve yeniden şekillenmesi yerleşik kemikle bütünleşinceye kadar devam eder.^{11,70} (Şekil 1).

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 DO'nde fibrokartilaj safhanın olmadığını gösterir.^{66,67,71}



Şekil 1. Distraksiyon osteogenezisi histolojik süreçlerinin şematik görünümü. 1. Fibröz doku alanı 2. Kemik formasyon alanı 3. Kemik remodelling alanı 4. Olgun kemik alanı.

Latent Dönem: Kemik iyileşmesinin başlangıç safhasından farkı yoktur. Kortikotomi bölgesindeki boşluk fibrin kılıfla çevrelenen iltihabi hücre

infiltrasyonu ve hematomla dolar. Mezenkim hücreleri immatür vasküler sinüzoidler ve kollajen köprüler oluşturmak üzere organize olmuştur.^{66,67,69,70}

Distraksiyonun Başlangıç Aşaması: 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.^{24,66,67,69,70}

Distraksiyonun Bitim Aşaması: 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.^{24,66,67,69,70}

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 haline gelir. Kollajen lifler gerilme kuvvetinin yönüne göre düzene girer. Osteoid ve osteoblastlar henüz mevcut değildir. Osteotomi sahasına komşu bölgelerde kapillerler yer alırken boşluğun merkezi avaskülerdir.^{24,66,67,69,70}

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.^{24,66,67,69,70}

Distraksiyondan Sonra 3. hafta: Mineralizasyon artar. Osteojenik yapılanma, mikrokolon oluşumu ve fibröz interzonun kemikleşmesi göze çarpar. Osteogenez kenarlardan merkeze doğrudur.^{24,66,67,69,70}

Distraksiyondan Sonra 4. hafta: Fibröz interzon kemikleşmeye başlar,

distraksiyon boşluğunda bir tane kalın mikrokolon oluşur.^{24,66,67,69,70}

Distraksiyon Histogenezisi

Distraksiyon kuvveti çevre yumuşak dokularda gerilmeye neden olur, dokulardaki adaptif değişikliklere 'distraksiyon histogenezisi' denir.^{11,58}

Kas Yanıtı

DO ile birlikte kasların aktivitesi ve metabolizması artar. Distraksiyon yönüne dik kaslarda protein sentezi azalır, bu kaslar atrofiye olur. DO'nde gerilme 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.^{11,72}

Sinir Yanıtı

Mevcut sinirlerde büyüme olur ve yeni sinir fibrilleri oluşur. Distraksiyon kuvvetine en ideal cevap sinir dokusundan gelir.^{11,58,73}

Dişetin Yanıtı

Distraksiyonun bitiminde epitel tabakası incilir 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.¹¹

Periodontal Dokuların Yanıtı

Periodontal dokulardaki adaptif değişiklikler aygıtın diş veya kemik

destekli olmasına göre değişir.¹¹

DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ UYGULAMA PROTOKOLÜ

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

Osteotomi Safhası

Operasyon bölgesindeki kemiğin periost ve endosteumu mümkün olduğunca korunarak, cerrahi frez, testere ve/veya osteotomlar yardımıyla kemik segmentlerinin oluşturulmasını ve distraksiyon apareyinin yerleştirilmesini içeren cerrahi prosedür aşamasıdır.^{24,48}

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 osteojenik hücrelerin proliferasyonu ile birlikte iyi vaskülarize granülasyon dokusu oluşmaktadır. DO uygulanacak olan kemiğin türü, osteotomi bölgesi, operasyon sırasında oluşturulan travma ve hastanın yaşı latent periyodun belirlenmesinde dikkat edilmesi gereken etkenlerdir.^{24,70,74}

Distraksiyon Periyodu

Distraksiyon periyodu apareyin aktive edilmesiyle kemik segmentlerinin distraksiyon kuvvetleri altında birbirlerinden ayrılma sürecidir. Distraksiyon hızı yani distraksiyon oranı ve ritmi yeni kemik ve etrafındaki yumuşak dokuların oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Ilizarov'a göre ideal osteogenez için günlük diastraksiyon oranı 1 mm'dir.⁵⁴

Distraksiyon periyodunun toplam zamanı, her hastanın ihtiyacına ve deformitenin şiddetine göre değişebilmektedir.^{4,75}

2) İnaoral Aparentler: Destek aldıkları bölgeye göre kemik, diş ve kemik ve diş destekli (hibrid) olmak üzere üçe ayrılmaktadır (Resim 2,3).



Resim 2. Diş destekli intraoral distraksiyon aпараты görüntüsü.



Resim 3. Diş ve kemik destekli (hibrid) intraoral distraksiyon aпараты görüntüsü.

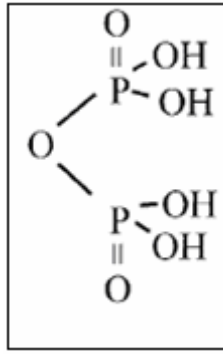
Ekstraoral aпаратыlerin pinlerinin yerleştirilmesine bağlı skar dokusu gelişebilmesi ve hasta kooperasyonunun zorlaşması gibi dezavantajları vardır. İnaoral aпаратыlerin skar riski daha azdır ve hasta tarafından daha kolay kabullenilir.⁶⁵ Ayrıca son yıllarda günlük distraksiyon oranını devamlı

aktivasyonla yapabilen otomatik aygıtlar geliştirilmiş ve klinik olarak uygulanmaya başlanmıştır.⁷⁵

BİFOSFONATLAR

Bifosfonatlar çeşitli kemik ve kalsiyum metabolizması hastalıklarının tedavisi için geliştirilmiş bir ilaç grubudur.³² 1960'lı yıllarda yapılan çalışmaları takiben iskelet ve kalsiyum metabolizması üzerindeki etkileri bildirilen bifosfonatlardan etidronat ilk defa 1971 yılında Paget hastalığında klinik olarak kullanılmıştır.⁷⁶

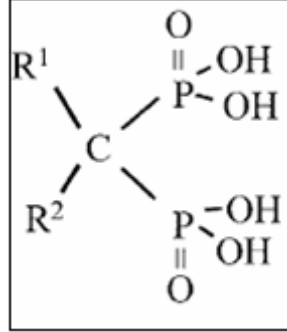
Kimyasal olarak bifosfonatlar, pirofosfatların analogudur. Pirofosfatlar bir oksijene bağlanmış iki fosforik asitten oluşmuş olup polifosfatların en basit şeklidir (Şekil 2). Bifosfonatlar, pirofosfattaki oksijenin yerine karbon içerirler ve fosfor-karbon-fosfor yapısı ile kimyasal veya enzimatik yıkıma dirençli hale gelirler.³³



Şekil 2. İnorganik pirofosfatın kimyasal yapısı.

Bifosfonatlar iki yan zincire sahiptirler. R¹ yan zinciri bileşiğin kemiğe bağlanma eğilimini etkiler, bu bir hidroksil grubu olduğunda bileşiğin kemiğe bağlanma yeteneği artar. R² yan zinciri ise bileşiğin antirezorptif gücünden ve muhtemelen yan etki profilinden sorumludur⁷⁷ (Şekil 3). Etidronat ve klodronat klinik kullanıma giren ilk bileşikler olup etidronatta R² pozisyonunda metil,

klodronatta ise bir halojen bulunur. Alendronat, pamidronat ve risedronat gibi daha yeni bifosfonatlar R² pozisyonunda bir azot taşır.



Şekil 3. Jenerik bifosfonatın yapısı.

Bifosfonatlar genel olarak üç gruba ayrılmaktadır. Bunlar;

1. kuşak bifosfonatlar (örneğin; etidronate, clodronate, tiludronate).
2. kuşak bifosfonatlar (örneğin; alendronate, ibandronate, pamidronate).
3. kuşak bifosfonatlar (örneğin; risedronate, zoledronik asit).

Etidronatın sıçanlarda kemik rezorpsiyonunu inhibe etme gücü 1 birim kabul edildiğinde, alendronatın 100-1000 birim, zoledronik asitin ise 10.000 birim kadar güçlü olduğu belirtilmiştir.³³

Bifosfonat grubu ilaçlar ayrıca nitrojen içeren (alendronat, risedronat, pamidronat, ibandronat, zoledronik asit) ve nitrojen içermeyenler (etidronat, klodronat) olarak da iki gruba ayrılır.⁷⁸

Bifosfonatların etki mekanizmaları

Bifosfonatların kemik rezorpsiyonu üzerine etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte, çoğunlukla hücre mekanizmaları aracılığı ile açıklanmaktadır.^{79,80} İlk önceleri bifosfonatların kemik rezorpsiyonunu önleme etkisinin kristal çözünürlüğüne fizikokimyasal etkisi ile hidroksiapatitlerin çözünmesini azaltmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.⁷⁹ Günümüzde ise yapılan

çalışmaların ışığında biri diğerine sıkıca bağlı olan doku, hücre ve moleküler düzeyde etki mekanizmalarından söz edilmektedir.⁸⁰

Doku düzeyindeki temel etki kemik yıkımının engellenmesine ikincil olan kemik döngüsündeki azalmadır. Kemik yıkımını engelleme etkisinin bir parçası olarak bifosfonatlar yeni kemiğin yeniden yapılanma birimlerinin oluşma hızı olan aktivasyon sıklığını azaltırlar.⁸⁰

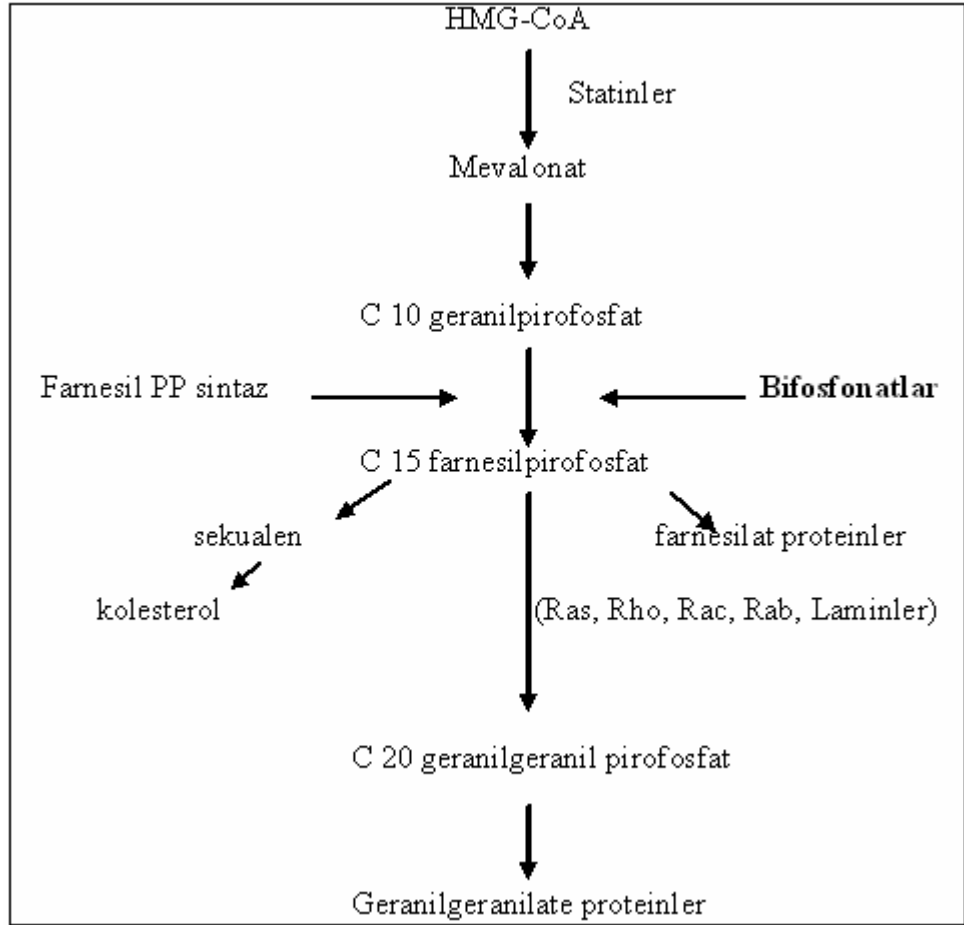
Hücresele düzeyde muhtemelen dört mekanizma söz konusu olmaktadır:^{79,80}

1. Osteoklast öncül hücrelerinin aktivasyonu ile öncül hücrelerin olgun osteoklastlara dönüşümünün engellenmesi,
2. Muhtemelen osteoklastın kemiğe kemotaksisi ve tutunmasının engellenmesi,
3. Erken apoptoz nedeniyle osteoklastın yaşam süresinin kısılması,
4. Osteoklast aktivitesinin inhibisyonu.

Moleküler düzeyde ise bifosfonatların osteoklastlar üzerindeki etkilerinden sorumlu iki farklı mekanizma öne sürülmüştür.^{34,77} Azot içermeyen bifosfonatlar hedef hücrelerde toksik adenozin trifosfat (ATP) analogları oluştururlar. Bu da rezorptif yeteneğin azalmasına ve hücre ölümüne neden olur. Aksine nitrojen içeren bifosfonatlar osteoklastlar üzerine doğrudan etki ederler. Osteoklast fonksiyonu için gerekli olan kolesterol biyosentezindeki mevalonat yolağındaki farnesil pirofosfat sintaz (FPP) enziminin inhibisyonu yoluyla protein prenilasyonunu ve kemik yıkımını engellerler (Şekil 4). Protein prenilasyonunun inhibisyonu osteoklast sayısı ile aktivitesini azaltır, osteoklast apoptozunu ise destekler.^{34,77,81}

Bifosfonatların kemik rezorpsiyonu ile ilgili olacağı düşünülen birçok biyokimyasal etkileri tanımlanmıştır. Laktik asit yapımı ve proton birikiminde

azalma, lizozomal enzim ve pirofosfataz inhibisyonu, prostoglandin sentezi ve interlökin-1 yapımının önlenmesi, membran geçirgenliğinde artış ve kalsiyum dengesinde değişikliklere neden olduğu tespit edilmiştir.⁸¹ Bifosfonatlar osteoblastların osteoklastları inhibe eden maddeler üretmelerine neden olarak dolaylı yoldan da etki gösterirler.⁸⁰



Şekil 4. Bifosfonatların mevalonat yolağı üzerine etkisi.

Bifosfonatlar ağız yoluyla alındığında barsaktan az miktarda emilirler. Oral uygulama sonucu biyoyararlanım oranı %1-10 arasında değişmektedir. Bifosfonatlar plazmadan hızlı bir şekilde atılırken, dolaşımdaki yarılanma ömrü birkaç dakika ile bir saat arasında değişmektedir. Bifosfonatlar %20-60 oranında kemik tarafından alınır ve kalan kısmı idrar ile birlikte atılır. Bununla birlikte bu

ilaçların kemikteki yarılanma ömrü ise oldukça uzundur ve kemiğin turnover hızına bağlıdır. Kemikte rezorpsiyon başladığında bifosfonatlar buradan ortama salınmaktadır.^{33,79,81}

Toksik etki

Bifosfonatların toksik etkileri ilaçtan ilaca değişiklik göstermekle birlikte yumuşak dokular ve plazmadan hızlı bir şekilde uzaklaştırılmasına ve ekstrasellüler sıvıda kısa sürede bulunmasına bağlı olarak toksisiteyi oldukça azdır. Akut toksisite hipokalsemiye bağlı olarak oluşabilmekte, kronik toksisite ise fosfat atomuna bağlı olarak böbreklerde görülebilmektedir.^{34,82} Etidronat için belirtilen ve diğer bifosfonatlarda görülmeyen toksisite ise kemik mineralizasyonunun önlenmesi ve osteomalaziye yol açmasıdır.³³

Yan etki

Tüm klinik deneyimler doz ve veriliş şekli uygun olduğunda bifosfonatların iyi tolere edildiğini göstermiştir. Bifosfonatlara bağlı en belirgin yan etki sindirim sistemi üzerine etkileridir. Ağız yoluyla alındığında bulantı, dispepsi, özefajit, gastrit veya üst gastrointestinal sistemde inflamasyon veya ülserler oluşabilmektedir.³³ İlacın genel kullanımında hasta seçimi ve ilaç verilmesine bağlı hatalar sonucu bazı sorunlar bildirilmiş bununla birlikte alendronat kullanıcısında nadiren özefajial erozyon, ülserasyon veya kanama gibi ciddi sorunlar bildirilmiştir.⁸³ Alendronat alan hastaların %10-15'inde ilk 1-2 doz alındığında ciddi olmayan grip benzeri semptomlar görülebilir.³³

Bifosfonatların hem düşük oral emilim sorununu hem de sindirim sistemi yan etkilerini gidermek amacıyla intravenöz ve perkütanöz uygulamaları yapılmaktadır.³³ Paget hastalığı nedeniyle yüksek doz bifosfonat kullanan hastalarda bulantı ve diyare oluşmakta bununla birlikte özellikle pamidronatın

tekrarlayan intravenöz uygulamalarından sonra böbrek hasarı ve göz enfeksiyonlarının geliştiği bildirilmiştir.^{33,84}

Bifosfonatlara bağlı olarak çenelerde görülen osteonekroz

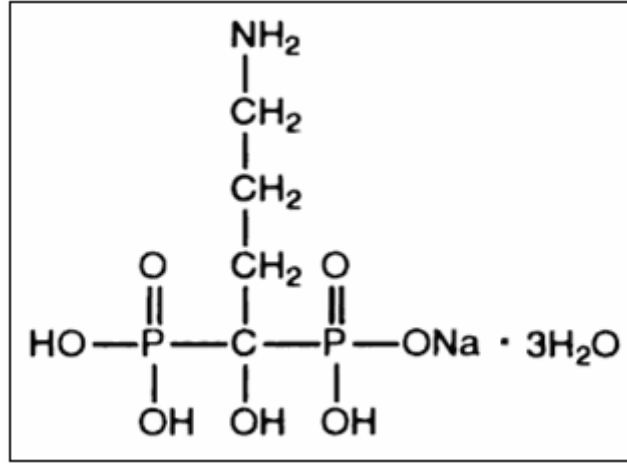
Bifosfonatlara bağlı osteonekroz, bu ilaçları kullanan ancak baş ve boyun bölgelerine radyoterapi almamış hastalarda, oral kavitede görülen nekrotik kemik gelişimi olarak tanımlanmaktadır.⁸⁵ Bu nekrozlar her iki çenede veya damakta belli bir bölgede kemiğin açığa çıkması ve bu durumun en az 6-8 hafta iyileşmemesi ile karakterizedir.⁷⁸ Bununla ilgili ilk olgu 2003 yılında Migliorati⁸⁶ tarafından bildirilmiştir. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekrozların fizyopatolojisi henüz net olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bifosfonatların osteoklastlar üzerindeki inhibe edici etkisinin kemiğin yeniden yapılanmasını ve muhtemelen anjiogenezisi baskıladığı bunların sonucunda da çene kemiklerinde osteonekroza neden olabileceği öne sürülmüştür.^{87,88} Normal kemik dengesi için kemik içinde sağlıklı bir kan akımı şarttır. Bu nedenle bifosfonatların kemiğin yeniden yapılanmasındaki baskılanmanın yanında kemik içindeki kan akımını da değiştirebileceği ve osteonekroz gelişimi için bir ortam oluşturabileceği belirtilmiştir.⁸⁵

ALENDRONAT

Alendronat nitrojen içeren ikinci jenerasyon bir bifosfonattır.³³ İçerdiği yan zincir olan amino grubu ile güçlü ve selektif bir yapıya sahiptir.³⁶ Alendronat diğer bifosfonatlar gibi kemik turnover'nın ve rezorpsiyonunun arttığı Paget hastalığı, fibröz displazi ile osteroporozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır.⁷⁹

Alendronat sodyum, kimyasal olarak 4-amino-1-hidroksibütülden-1, 1-bifosfonik asit ve monosodyum trihidrat tuzu şeklinde tarif edilmektedir (Şekil 5).

Formülü $C_4H_{12}NNaO_7P_2 \cdot 3H_2O$ şeklinde olup, formül ağırlığı 325,12 dir. Beyaz, kristalin ve nonhigroskopik bir toz halindedir. Alendronat sodyum suda çözüldüğü halde alkolde çok az çözünmekte, kloroformda ise hiç çözünmemektedir.⁸⁹



Şekil 5. Alendronat sodyumun kimyasal yapısı.

FDA (Food and Drug Administration) ilaç sınıflandırmasına göre kalsiyum metabolizmasıyla ilişkili ilaçlar sınıfına giren ve Türkiye’de bulunan Andante, Bonemax, Fosamax, Mecomax, Osalen, Osteomax ve Vegabon’un etken maddesi alendronat sodyumdur.⁹⁰

Alendronat sodyum dişhekimliğinde çeşitli amaçlarla deneysel olarak kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarda deneysel olarak oluşturulan periodontitise bağlı kemik kaybının sistemik alendronat uygulaması ile hiçbir yan etki göstermeksizin etkili bir şekilde azaldığı gösterilmiştir.³⁸ Periodontal flep cerrahisi sonrası alveoler kemikteki rezorpsiyon üzerine etkisi ratlarda araştırılmış ve alendronat sodyumun sistemik uygulanmasını takiben cerrahi bölgesinde kemik mineral yoğunluğunda artış sağladığı gösterilmiştir.⁹¹

Altundal ve ark.³⁴ alendronat sodyumun ratlarda diş çekimi sonrası alveoler kemik rezorpsiyonunu önemli derecede azalttığını belirtmişlerdir. Kum ve ark.⁹²'nin yaptıkları hücre kültürü çalışmasında alendronatın bakteriler tarafından indüklenen osteoklast ilişkili eksternal kök rezorpsiyonunu engellediği rapor edilmiştir. Ayrıca yapılan bir başka hücre kültürü çalışmasında alendronatın açık apeksli dişlerde apekte mineral depozisyonunu hızlandırdığı dolayısıyla apeksifikasyon/apeksogenezis üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir.⁹³

Son yıllarda alendronat sodyumun sistemik uygulamasının çeşitli amaçlarla verilmesinin yanında lokal etkisi araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalar bu ajanın lokal olarak kemik yüzeyine uygulamasını takiben bölgedeki kemik tarafından %20-30 oranında absorbe edildiğini ve kemik rezorpsiyonunu inhibe edebildiğini göstermiştir.^{37,39,94,95}

GEREÇ VE YÖNTEM

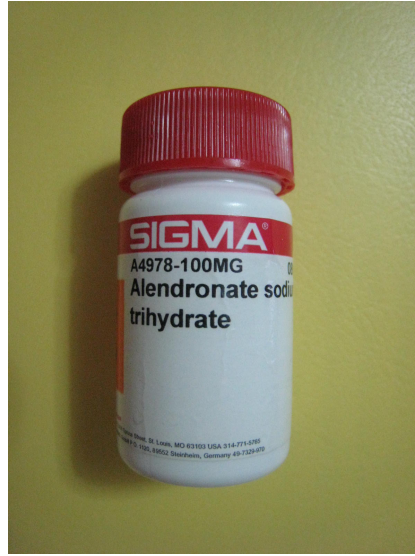
Araştırmanın deneysel kısmı Cumhuriyet Üniversitesi (C.Ü.) Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanlar Araştırma laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma, yaşları 6-9 ay, ağırlıkları 2.0-3.2 kg arasında değişen 30 adet erkek Yeni Zelanda tavşanı üzerinde yapıldı. Deneysel grubunu oluşturan tavşanlar alendronat sodyumun uygulanma biçimine göre lokal ve sistemik olarak ikiye ayrıldı. Buna göre çalışma grupları;

Grup 1: Kontrol grubu (11 denek)

Grup 2: Sistemik alendronat grubu (10 denek)

Grup 3: Lokal alendronat grubu (9 denek) şeklinde oluşturuldu.

Hayvanlara lokal uygulama için alendronat sodyum trihidrat (Sigma, ABD) (Resim 4), sistemik uygulama için Fosamax 10 mg tablet (Merck Sharp ve Dohme, Almanya) kullanıldı (Resim 5).

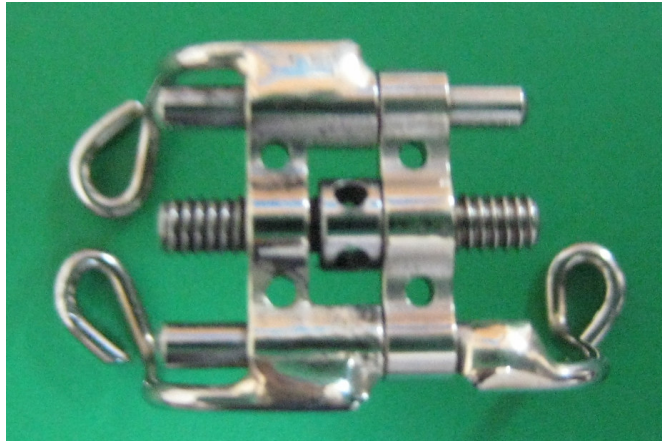


Resim 4. Alendronat sodyum toz (Sigma, ABD).



Resim 5. Fosamax tablet (Merck Sharp ve Dohme, Almanya).

Çalışmada distraksiyon apareyi olarak, ortodontide kullanılan ve her bir turunda 0,8 mm aktivasyon yapabilen ekspansiyon vidası (Leone, İtalya) modifiye edilerek^{22,24} kullanıldı. Apareyin mandibulaya vidalarla stabilizasyonunu sağlamak için 0,9 mm çapında, tam yuvarlak, paslanmaz çelik teller ekspansiyon vidasına lehim aracılığı ile tutturulduktan sonra büküm yapıldı (Resim 6).



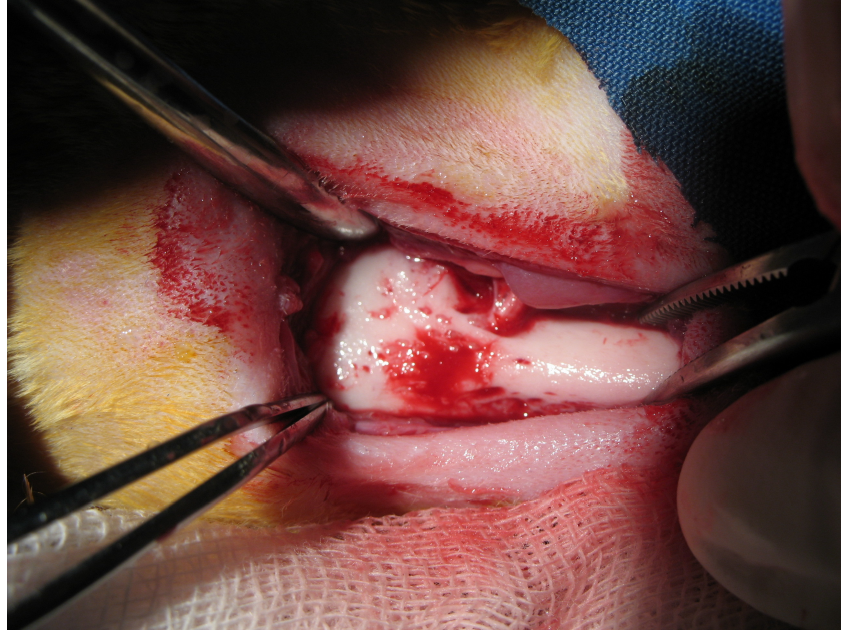
Resim 6. Distraksiyon apareyinin görüntüsü.

Bu çalışma için C.Ü. Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan 06/07/2006 tarih ve 79 sayılı karar ile onay alındı.

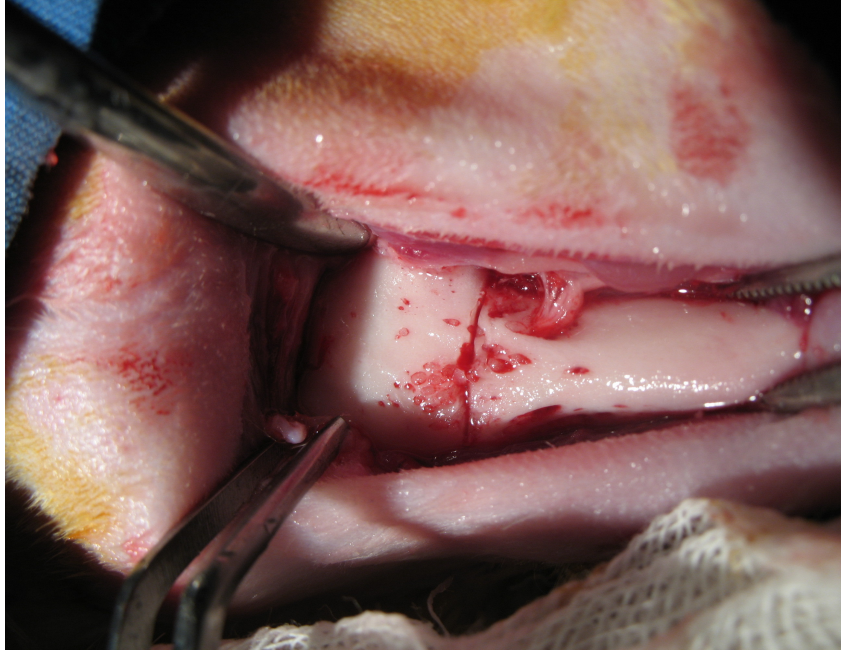
Cerrahi İşlem

Genel anesteziyi sağlamak için deney hayvanlarının hepsine Xylazine (Rompun, Bayer, Almanya) 5 mg/kg ve Ketamin Hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) 50 mg/kg enjeksiyonu intramüsküler yolla yapıldı. Anestezi sonrası tavşanların mandibulasının sağ 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. Yapılan operasyonların tüm safhaları asepsi, antisepsi ve sterilizasyon kurallarına uygun olarak gerçekleştirildi. Lokal hemostazı sağlamak amacıyla operasyon bölgesine 0,5 cc, 0,006 mg/mL epinefrin içeren %4'lük artikain (Ultracain DS, Aventis, İstanbul, Türkiye) enjeksiyonu yapıldı. Operasyona mandibula alt kenarına paralel yaklaşık 2,5 cm boyunda submandibuler cilt insizyonu ile başlandı. Diseksiyonla subkutan dokular geçilerek, periostun osteotomi bölgesine karşılık gelen kısmı zarar vermeden kemikten sıyrıldı (Resim 7). Resiprokan testere ile foramen mentalenin arkasında, posterior dişlerin önünde, serum fizyolojik soğutması altında fragmanlar tam olarak ayrılmayacak şekilde kemik kesisi (kortikotomi) yapıldı (Resim 8).

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 2, anteriorunda 1 olmak üzere toplam 3 vida yuvası 2 mm çapındaki dril yardımı ile hazırlandı. Daha sonra distraksiyon apareyi posteriodaki vida yuvalarına 7 mm (Medartis, Basel, Almanya) ve anteriordaki vida yuvasına da 9 mm (Medartis, Basel, Almanya) boyutunda vidaların yerleştirilmesi ile mandibulaya sabitlendi.



Resim 7. İnsizyon ve diseksiyondan sonra ulaşılan osteotomi bölgesinin görüntüsü.



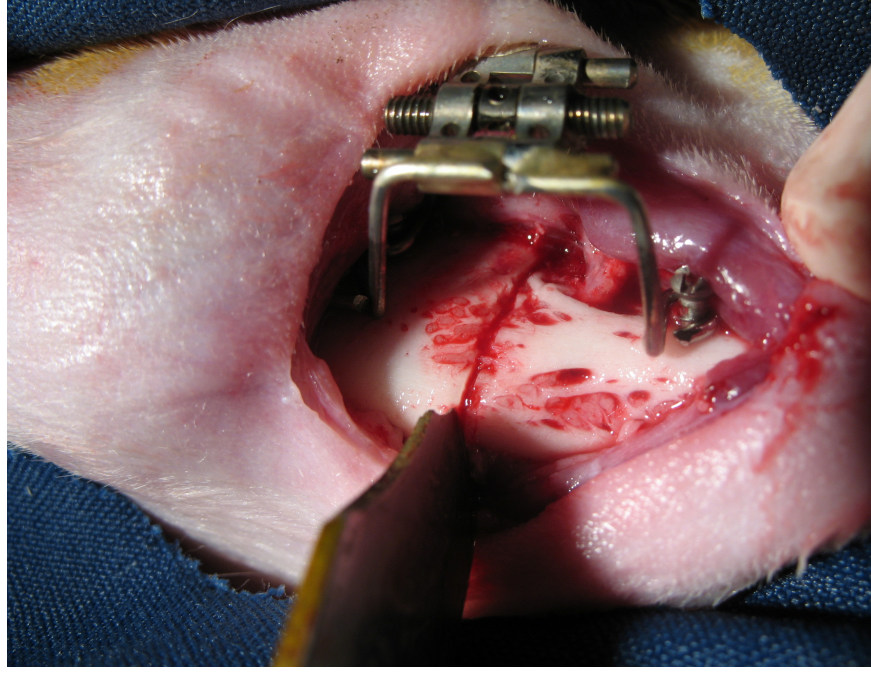
Resim 8. Foramen mentalenin arkasında yapılan osteotominin görüntüsü.

Distraksiyon apareyinin distraksiyon yönüne paralel olacak şekilde vidaları tam sabitlenmeden uyumlandıktan sonra osteotom ile inferior alveoler sinire zarar vermeyecek şekilde osteotomi tamamlandı (Resim 9). Fragmanların tam olarak

ayrıldığından emin olunduktan sonra operasyon bölgesi serum fizyolojik ile yıkandı.

Lokal alendronat grubundaki tavşanların operasyon sırasında osteotomi bölgesine yerleştirilmek üzere Eppendorf tüpleri içindeki toz 2 mg alendronat sodyum ile 0,1 mL distile su karışımı içine 10 mm uzunluğunda, 1 mm genişlik ve 1 mm kalınlığında kesilerek hazırlanmış jelatin sünger (Resim 10) operasyondan en az yarım saat önce hazırlanarak alendronat sodyumun jelatin sünger içinde homojen karışımı sağlandı.

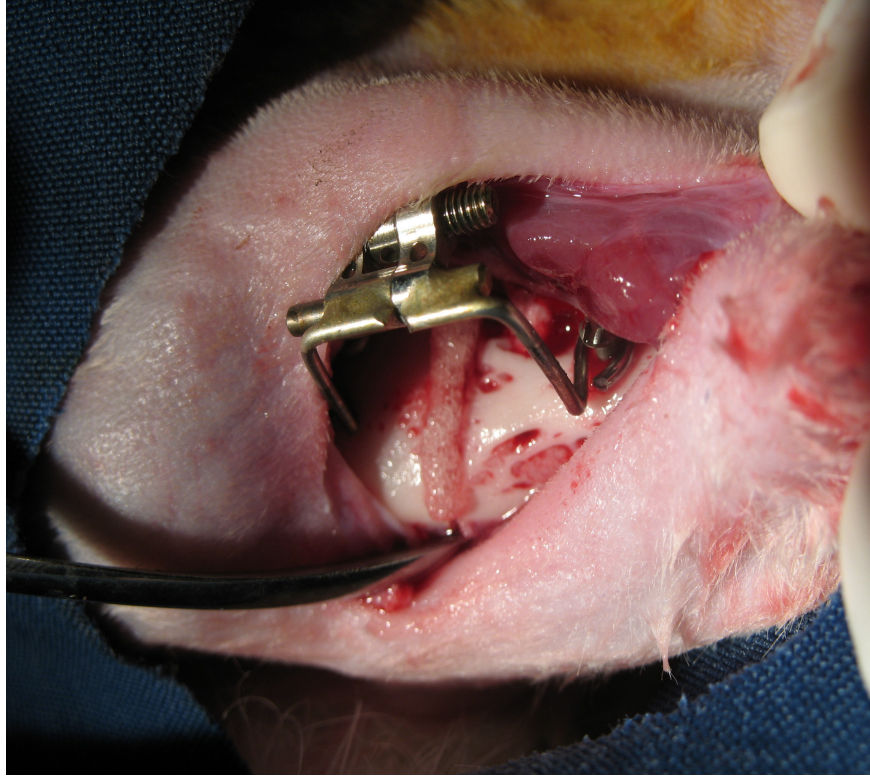
Lokal alendronat grubundaki tavşanların osteotomi yapıldıktan sonra distraksiyon aralığına literatürde uygulanan dozlarla uyumlu olarak^{37,94,95,39} 0,1 mL distile suda çözülmüş 2 mg alendronat sodyum emdirilmiş jelatin sünger (Spongostan, Eticon, Kolombiya) taşıyıcılar yerleştirildi. Kontrol ve sistemik alendronat gruplarında tavşanların 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. Sistemik alendronat grubundaki tavşanlara, operasyon günü başlayarak distraksiyon periyodunun sonuna kadar literatüre uygun olarak³⁰ günlük 0,5 mg/kg dozda alendronat sodyum oral yoldan verildi. Bu işlem için 10 ml distile suda çözüldürülen 10 mg Fosamax tablet 0,5 mg/kg dozda olacak şekilde gastrik tüp yardımı ile tavşanlara içirildi (Resim 11, 12, 13).



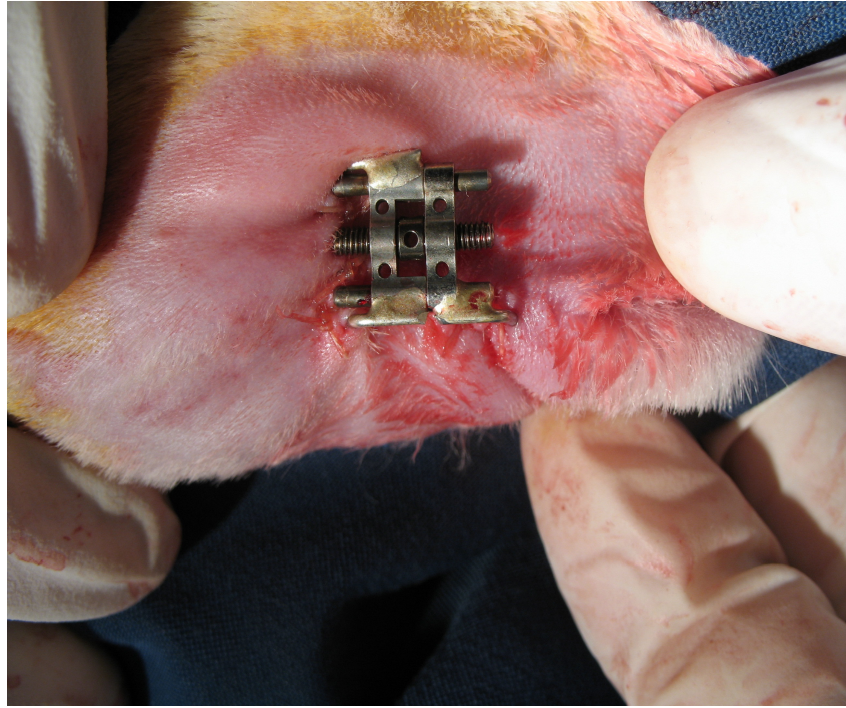
Resim 9. Distraksiyon apareyi vidaları tam sabitlenmeden uyumlandıktan sonra yapılan osteotominin görüntüsü.



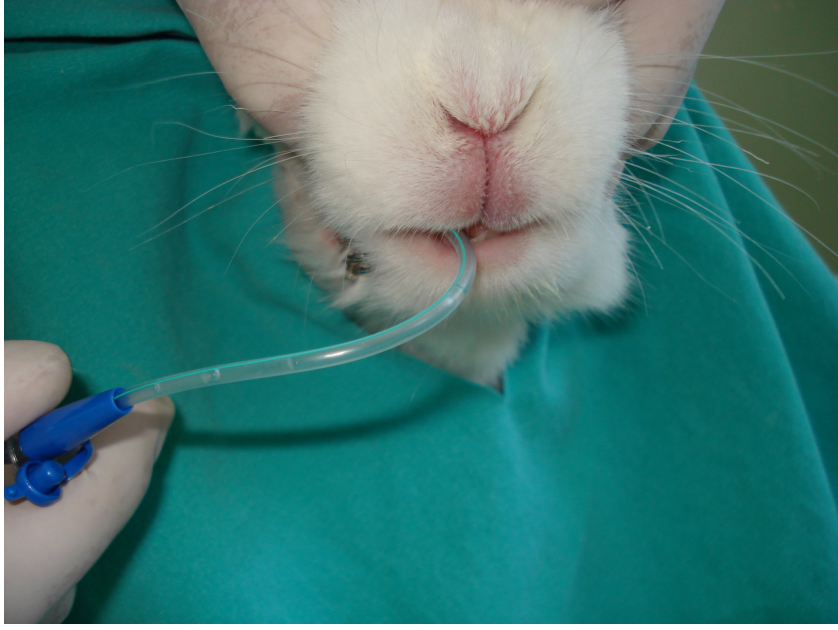
Resim 10. Lokal uygulama için alendronat sodyumun hazırlanışı.



Resim 11. Alendronat sodyumun jelatin sünger ile distraksiyon aralığına lokal olarak uygulanışı.



Resim 12. Operasyon bölgesinin primer sutureasyon sonrası görüntüsü.



Resim 13. Sistemik uygulama grubundaki deneklere ilacın oral gavaj yoluyla verilmesi.

Operasyon Sonrası Bakım ve Latent Dönem

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, rendelenmiş havuç, marul ve yeteri kadar su verildi. Hayvanlar her hafta düzenli bir şekilde tartıldı. Bütün hayvanlar operasyondan sonraki beş gün boyunca operasyon sahasındaki yaranın iyileşmesi ve osteotomi hattında osteoid kallus oluşması için iyileşmeye bırakıldı.

Distraksiyon ve Konsolidasyon Dönemi

Beş günlük latent periyodun sonunda tavşanların mandibulalarının sağ tarafına yerleştirilmiş olan distraksiyon apeareleri sabah ve akşam 0,4 mm olmak üzere günde toplam 0,8 mm oranla 9 gün boyunca aktive edildi. Distraksiyon periyodu tamamlandıktan sonra konsolidasyon periyodu için 4 hafta (28 gün) beklendi. Konsolidasyon süresinin tamamlanmasının ardından hayvanlar yüksek

dozda (200 mg/kg i.v.) sodyum pentotal enjeksiyonu (Petotal, Abbott, ABD) ile operasyonun 42. gününde sakrifiye edildi. Operasyon sahalarını içeren tüm mandibulalar subperiosteal olarak diseke edilerek çıkarıldı ve % 10'luk tamponlanmış formalinde korundu.

Radyolojik Değerlendirme

Direkt radyografisi alındıktan sonra vidaları sökülen ve distraksiyon apareyi çıkarılan mandibulalar C. Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında radyolojik değerlendirme için bilgisayarlı tomografi (BT) (Philips Brilliance CT Systems, Eindhoven, Hollanda) ile görüntüledi. Mandibulalar, BT cihazında gentrye yerleştirildikten sonra pilot görüntüler alındı. Bu pilot görüntüler üzerinde örneklerden 0,8 mm kalınlığında, aralıksız aksiyal 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 dansiteleri hesaplandı.

Dansitometrik Değerlendirme

Radyolojik incelemesi yapılan mandibulalar yeni oluşan kemik bölgesinin kemik mineral yoğunluğunu (KMY) ve kemik mineral içeriğini (KMİ) Dual Enerji X-Ray Absorptiometri (DEXA) yöntemiyle belirlemek üzere C. Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda dansitometrik değerlendirmeye alındı. DEXA cihazında (Hologic QDR 4500, ABD) alınan görüntülerin bilgisayar ortamında yeni oluşan kemik alanı taranarak KMİ (g) ve KMY (g/cm^2) değerleri hesaplandı.

Histolojik ve Histomorfometrik Değerlendirme

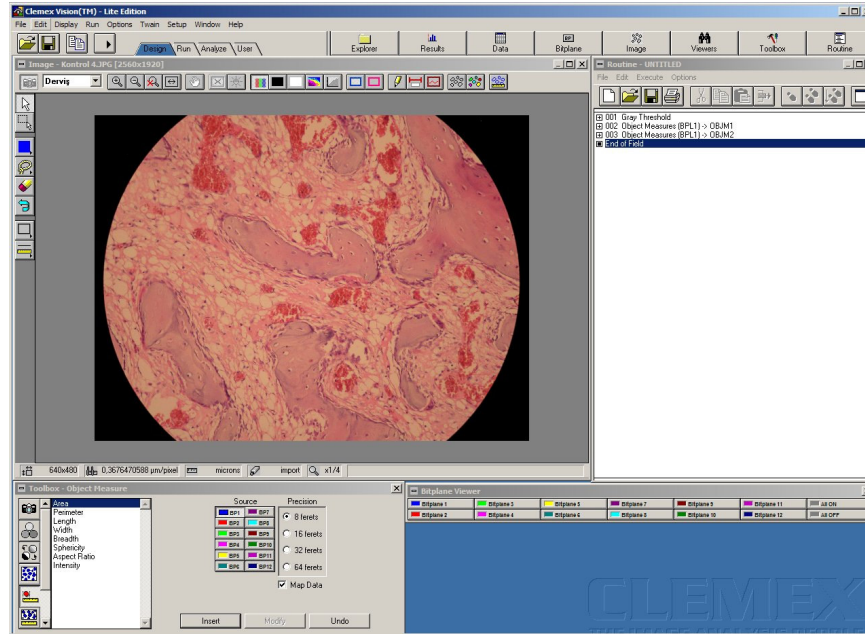
Dansitometrik incelemesi tamamlanan ve en az 48 saat %10'luk formalin solüsyonunda tespit edilen mandibulalar C. Ü. Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim

Dalı laboratuvarında tamponlu formik asit solüsyonuna alınarak dekalsifiye edildi. İki günde bir yeniden hazırlanan tamponlu formik asit solüsyonunda 8 gün bekletilen mandibuların distraksiyon bölgesi, proksimal ve distal segmentlerden bir miktar kemik kalacak şekilde distraksiyon bölgesine zarar vermeden bistüri ile kesilerek alındı. Bu örnekler 2 gün daha tamponlu formik asit dekalsifikasyon solüsyonunda bekletildikten sonra ototeknikon ile rutin doku takibi işlemine geçildi.

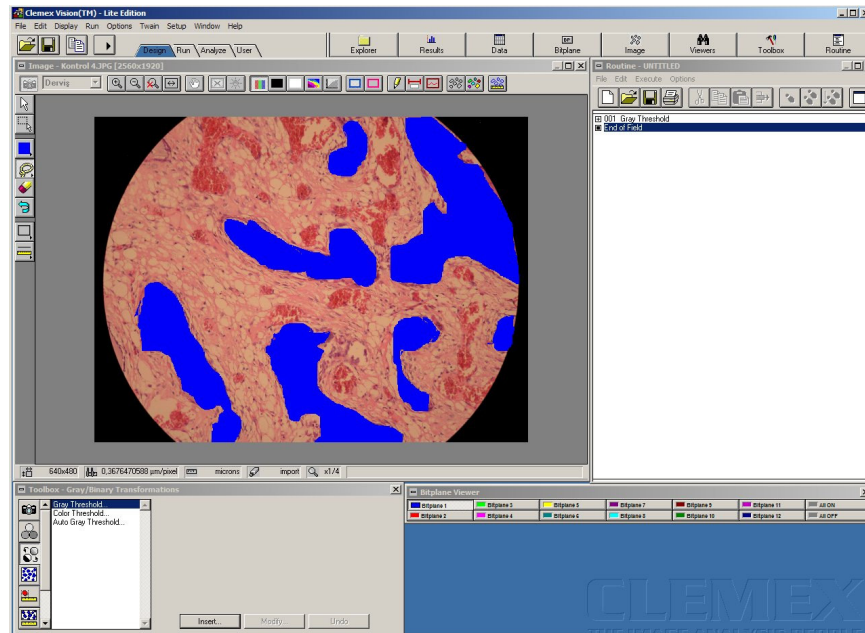
Takip işlemlerinin ardından dokular parafine gömülerek mikrotom ile sagittal yönde 5 µm kalınlığında seri kesitler lama alındı. Her denekten elde edilen kesitler, sistematik rasgele örnekleme yöntemi ile belirlendi. Buna göre her 10 ve katlarına denk gelen kesitler hematoksilin-eosin (HE) ile boyandı. Bu örnekleme ile her tavşan mandibulasından ortalama 30 kesit elde edildi ve bu kesitlerin her 6.'sının kullanılması ile her bir tavşandan distraksiyon alanını temsil eden 5 kesit elde edilmiş oldu.

Histolojik değerlendirmesi yapılan preparatlar Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında histomorfometrik incelemeye alındı. Değerlendirmede, her bir denekten distraksiyon alanını temsil eden her 5 preparattan 3.'sü Nikon Eclipse E400 POL (Nikon GmbH, Almanya) ışık mikroskobu ile incelendi. Her bir preparatta 4x büyütmede 4 yaklaşık eşit parçaya denk gelen toplam distraksiyon alanının (yeni kemik alanının) her 3.'sü mikroskoba monte Nikon Coolpix 5000 (Nikon GmbH, Almanya) dijital fotoğraf makinesi ile 20x büyütmede fotoğraflandı. Bu esnada kalibrasyon için aynı mikroskop büyütmesinde Nikon Stage Mikrometer (MBM11100, Japonya) görüntüsü de alındı. Tüm görüntüler Clemex (Vision Lite 3.5, Kanada) görüntü analizi ile incelenmek üzere bilgisayar ortamına aktarılarak (Resim 14) Nikon

Stage Mikrometer ile uzunluk kalibrasyonu yapıldı. Görüntüler üzerinde seçilen birim alandaki osteoblast ve osteoklastlar işaretlenerek saydırılırken, seçilen birim alandaki yeni kemikleşme alanları (Resim 15) da Clemex görüntü analizi programı ile hesaplandı.



Resim 14. Seçilen birim alanın Clemex görüntü analizi programındaki görüntüsü.



Resim 15. Clemex analiz programında yeni kemik doku alanlarının taranmış görüntüsü.

İstatistiksel Değerlendirme

Radyolojik, dansitometrik ve histomorfometrik değerlendirmelerden elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Ver:14,0, Illinois, USA) istatistik programına yüklenerek, Kruskal Wallis testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak yorumlandı. Veriler tablolarda ortalama veriler \pm standart sapma şeklinde belirtildi ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

BULGULAR

Klinik Bulgular

Sistemik alendronat grubundaki hayvanların 1 tanesinde operasyon sahasında gelişen enfeksiyon görüldü. Tavşanlarda kullanılan distraksiyon apareyi kontrol grubunda bir hayvanda lehim yerinden kırıldı. Hayvanların düzenli olarak yapılan ağırlık ölçümleri sırasında operasyondan sonra özellikle distraksiyon periyodunda ve konsolidasyon periyodunda diyare ve aşırı kilo kaybı gözlemlendi. Kontrol grubundan 5, sistemik alendronat grubundan 9 ve lokal alendronat grubundan 13 hayvan bu nedenlerle kaybedildi ve yerlerine yenileri dahil edildi. Kontrol grubu için 17 hayvan, sistemik alendronat grubu için 20 hayvan ve lokal alendronat grubu için 22 hayvan kullanıldı. Sistemik alendronat grubundaki 1 hayvan enfeksiyon nedeniyle, kontrol grubundaki 1 hayvan da lehimde yaşanan problem nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Böylece kontrol grubunda 11, sistemik alendronat grubunda 10 ve lokal alendronat grubunda 9 tavşanı tamamlamak üzere toplam 59 hayvan kullanıldı. Çalışmayı tamamlayan 30 hayvanda DO sonucunda yaklaşık olarak 5-7 mm kemik uzunluğu elde edildi. Tavşanların hepsinde buna bağlı olarak tek taraflı çapraz kapanış ve laterognati olduğu gözlemlendi (Resim 16).



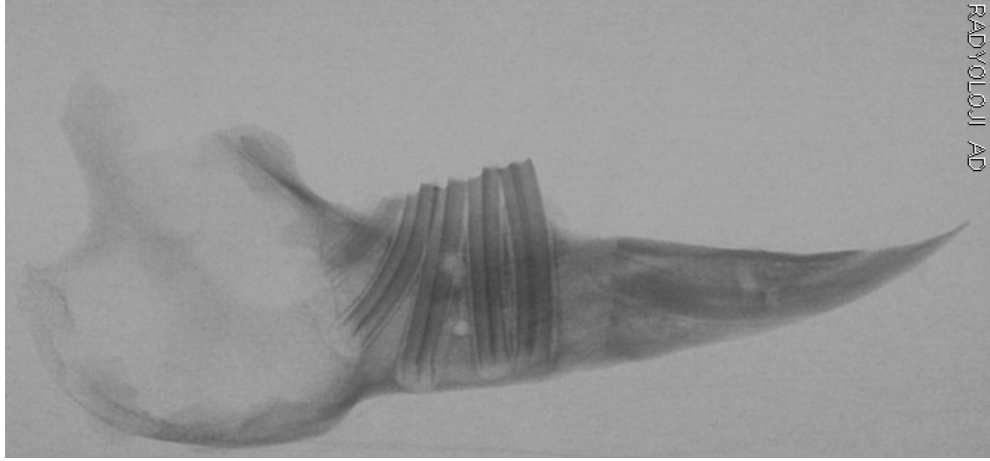
Resim 16. Tavşanlarda oluşan çapraz kapanışın görüntüsü.

Radyolojik Bulgular

Bütün örneklerden alınan direkt radyografilerde distraksiyon bölgesi ve distraksiyon aralığındaki kallus gözlemlendi (Resim 17, 18).



Resim 17. Sırasıyla kontrol, sistemik ve lokal alendronat gruplarından alınmış birer direkt radyografi görüntüsü.



Resim 18. Lokal alendronat grubu 4 nolu denekten alınan dijital radyografi görüntüsü.

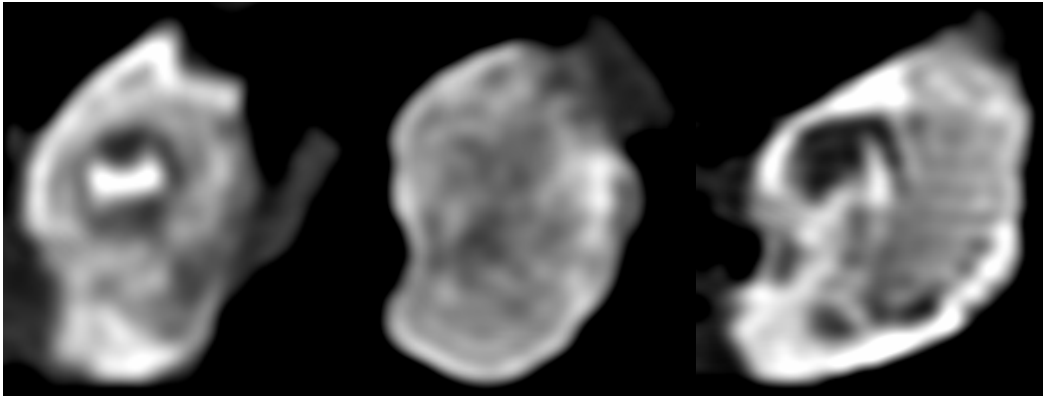
Alınan BT kesitlerinde belirlenen kallus alan ve dansite değerleri Tablo 1 ve Tablo 2’de gösterilmiştir. Ortalama kallus alanı kontrol grubunda $22,75 \pm 7,49$ mm², sistemik alendronat grubunda $28,34 \pm 13,13$ mm² ve lokal alendronat grubunda $21,83 \pm 6,81$ mm² olarak hesaplandı. Ortalama kallus dansiteleri ise, kontrol grubunda $463,95 \pm 191,19$ hounsfield unit, sistemik alendronat grubunda $753,20 \pm 112,85$ hounsfield unit ve lokal alendronat grubunda $703,95 \pm 162,99$ hounsfield unit olarak hesaplandı (Resim 19, 20, 21, 22).

Tablo 1. BT kesitlerinden elde edilen kallus alanlarının ortalama değerleri (mm²).

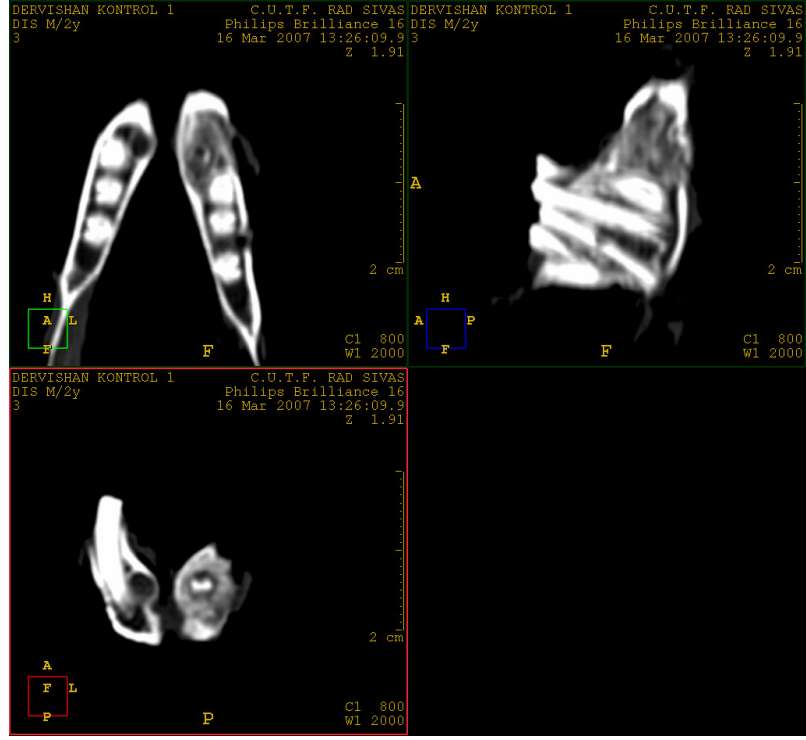
Tavşan no	Kontrol Grubu	Sistemik Alendronat Grubu	Lokal Alendronat Grubu
1	17,50	37,50	22,70
2	30,00	48,60	31,00
3	15,00	39,20	32,70
4	21,00	41,20	22,70
5	17,00	33,50	23,00
6	19,50	19,20	18,50
7	14,50	17,00	14,60
8	28,00	10,60	12,00
9	23,00	21,40	19,30
10	25,60	15,20	
11	39,20		

Tablo 2. BT kesitlerinden elde edilen kallus dansitelerinin ortalama değerleri (Hounsfield Unit).

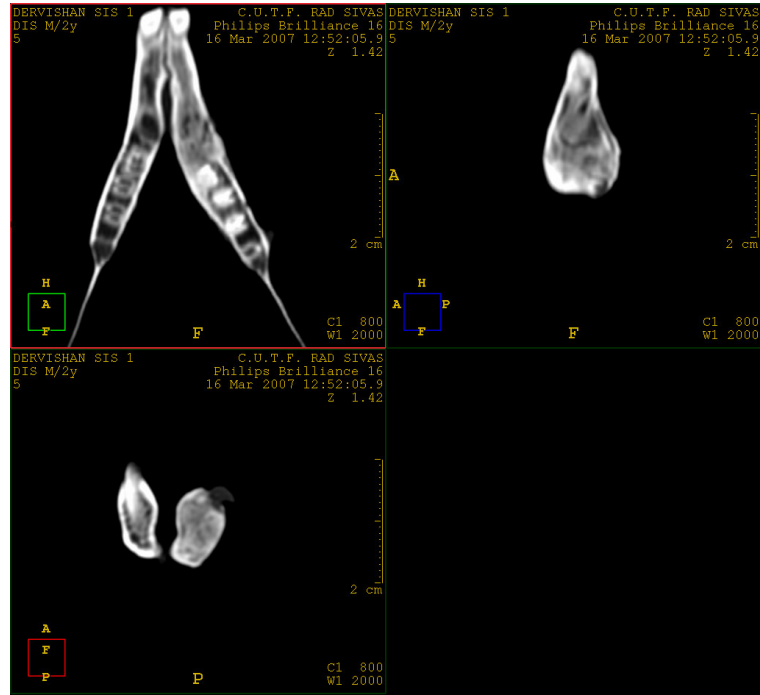
Tavşan no	Kontrol Grubu	Sistemik Alendronat Grubu	Lokal Alendronat Grubu
1	243,50	692,50	697,00
2	389,50	579,40	788,20
3	441,50	880,70	735,50
4	448,00	871,60	654,70
5	830,00	658,70	830,00
6	318,50	716,00	773,20
7	525,00	887,00	552,00
8	603,00	641,30	929,00
9	342,50	851,80	376,00
10	723,00	753,00	
11	239,00		



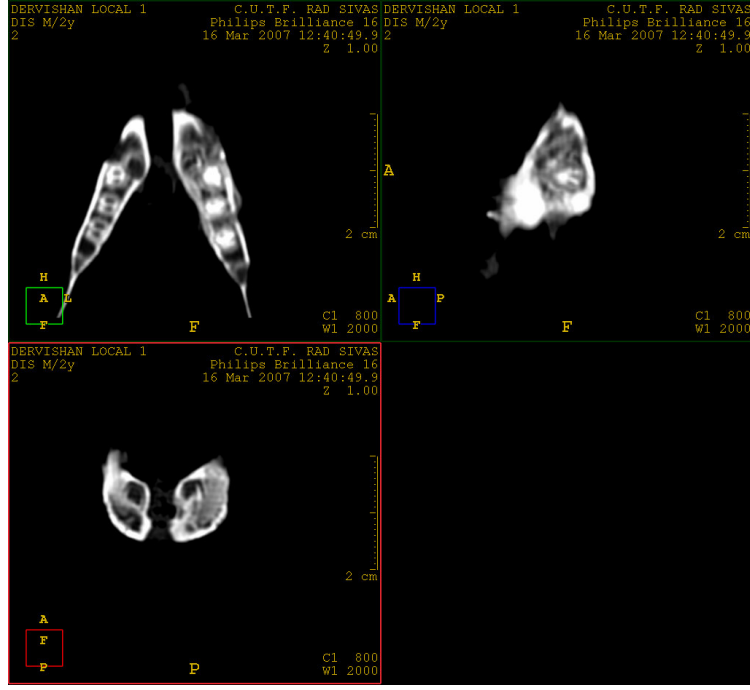
Resim 19. Sırasıyla kontrol, sistemik ve lokal alendronat gruplarının her birinin 1 nolu deneklerinin distraksiyon aralığından elde edilen aksiyal bilgisayarlı tomografi görüntüleri.



Resim 20. Kontrol grubundan 1 nolu denekten alınan aksiyal, koronal ve sagittal kesitlerdeki bilgisayarlı tomografi görüntüleri.



Resim 21. Sistemik alendronat grubundan 1 nolu denekten alınan aksiyal, koronal ve sagittal kesitlerdeki bilgisayarlı tomografi görüntüleri.



Resim 22. Lokal alendronat grubundan 1 nolu denekten alınan aksiyal, koronal ve sagittal kesitlerdeki bilgisayarlı tomografi görüntüleri.

Kallus alan değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). Kallus dansite değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplar ikişerli olarak karşılaştırıldığında kontrol ile sistemik ve kontrol ile lokal arasındaki farklılık önemli ($p<0,05$) bulunurken, sistemik ile lokal grupları arasındaki farklılık ise önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). Gruplar arası kallus alan ve dansite değerlerinin karşılaştırılması Tablo 3’de gösterilmiştir (Tablo 3).

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

Gruplar	Kallus Alan x±Se	Kallus Dansite x±Se
Kontrol	22,75±7,49	463,95±191,19
Sistemik Alendronat	28,34±13,13	753,20±112,85
Lokal Alendronat	21,83±6,81	703,95±162,99
	KW=1,04 p=0,594	KW=10,60 p=0,005

Dansitometrik bulgular (DEXA bulguları)

Bütün örneklerden 4 haftalık konsolidasyon periyodu sonrası yani operasyonun 42. gününde alınan DEXA ölçümlerinden elde edilen ortalama kemik mineral içeriği (KMİ) değerleri kontrol grubunda $0,08\pm0,03$, sistemik alendronat grubunda $0,12\pm0,04$ ve lokal alendronat grubunda $0,11\pm0,05$ olarak hesaplandı (Tablo 4). Gruplardan elde edilen ortalama kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri kontrol grubunda $0,27\pm0,04$, sistemik alendronat grubunda $0,38\pm0,06$ ve lokal alendronat grubunda ise $0,34\pm0,04$ olarak hesaplandı (Tablo 5).

KMİ değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0,05$). KMY değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Deney grupları lehine olan farklılık; ikişerli olarak karşılaştırıldığında kontrol ile sistemik ve kontrol ile lokal grupları arasında önemli ($p<0,05$), sistemik ile lokal grupları arasında ise önemsiz ($p>0,05$) bulundu (Tablo 6).

Tablo 4. DEXA ile elde edilen kemik mineral içeriği (KMİ) değerleri (g).

Tavşan no	Kontrol Grubu	Sistemik Alendronat Grubu	Lokal Alendronat Grubu
1	0,12	0,12	0,18
2	0,05	0,10	0,12
3	0,13	0,12	0,16
4	0,07	0,09	0,10
5	0,11	0,19	0,16
6	0,05	0,05	0,08
7	0,06	0,15	0,08
8	0,08	0,11	0,04
9	0,08	0,17	0,11
10	0,12	0,12	
11	0,09		

Tablo 5. DEXA ile elde edilen kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri (g/cm²).

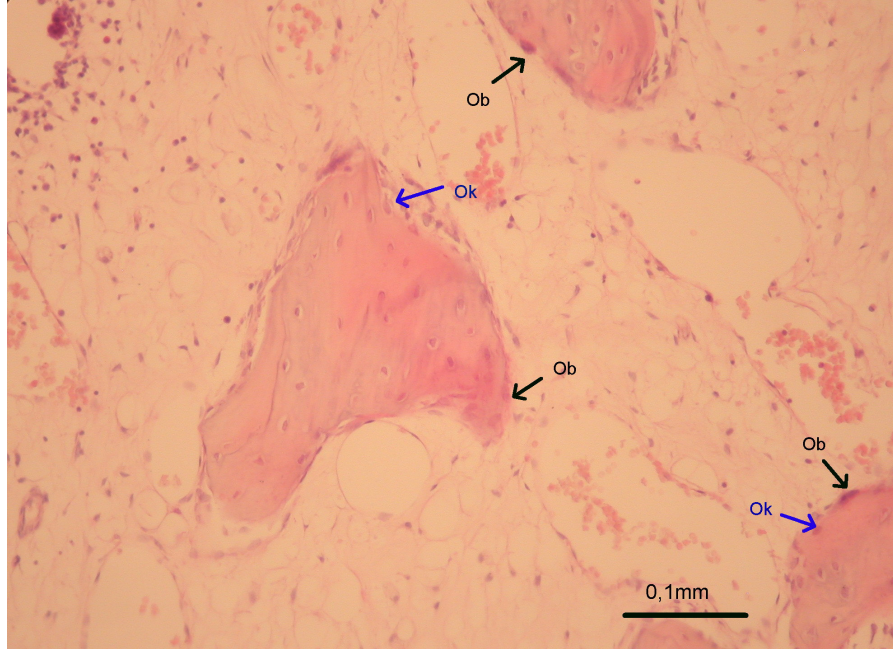
Tavşan no	Kontrol Grubu	Sistemik Alendronat Grubu	Lokal Alendronat Grubu
1	0,287	0,375	0,403
2	0,258	0,297	0,330
3	0,288	0,370	0,374
4	0,289	0,430	0,306
5	0,236	0,351	0,431
6	0,288	0,333	0,340
7	0,307	0,415	0,319
8	0,306	0,364	0,326
9	0,287	0,462	0,311
10	0,258	0,475	
11	0,288		

Tablo 6. Gruplara ait kemik mineral içeriği (KMİ) ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) ortalama değerleri ($X \pm Se$).

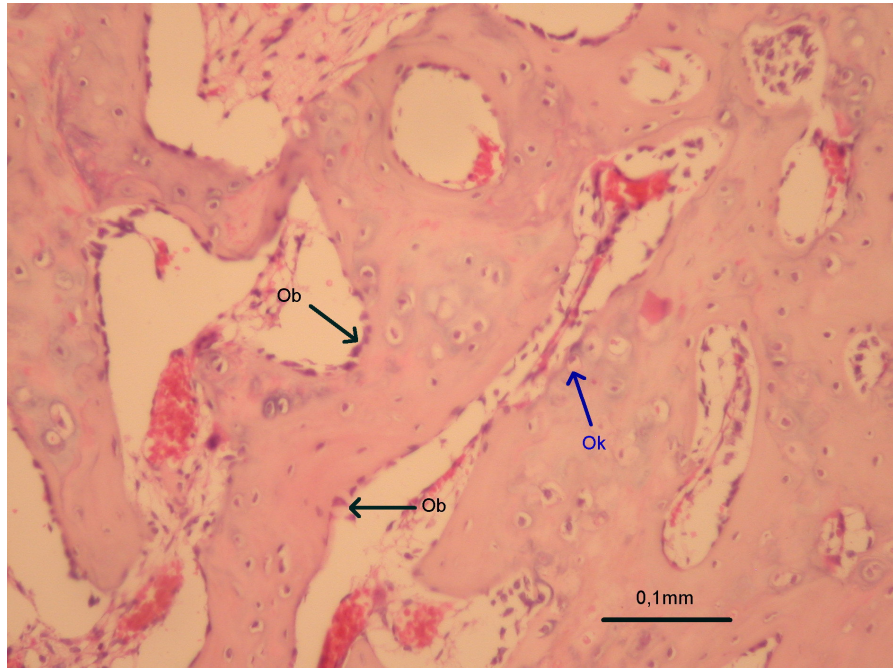
Gruplar	Kemik Mineral İçeriği (KMİ) $x \pm Se$	Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) $x \pm Se$
Kontrol	0,08 \pm 0,03	0,27 \pm 0,04
Sistemik Alendronat	0,12 \pm 0,04	0,38 \pm 0,06
Lokal Alendronat	0,11 \pm 0,05	0,34 \pm 0,04
	KW=3,92 p=0,14	KW=18,98 p=0,000

Histolojik ve Histomorfometrik Bulgular

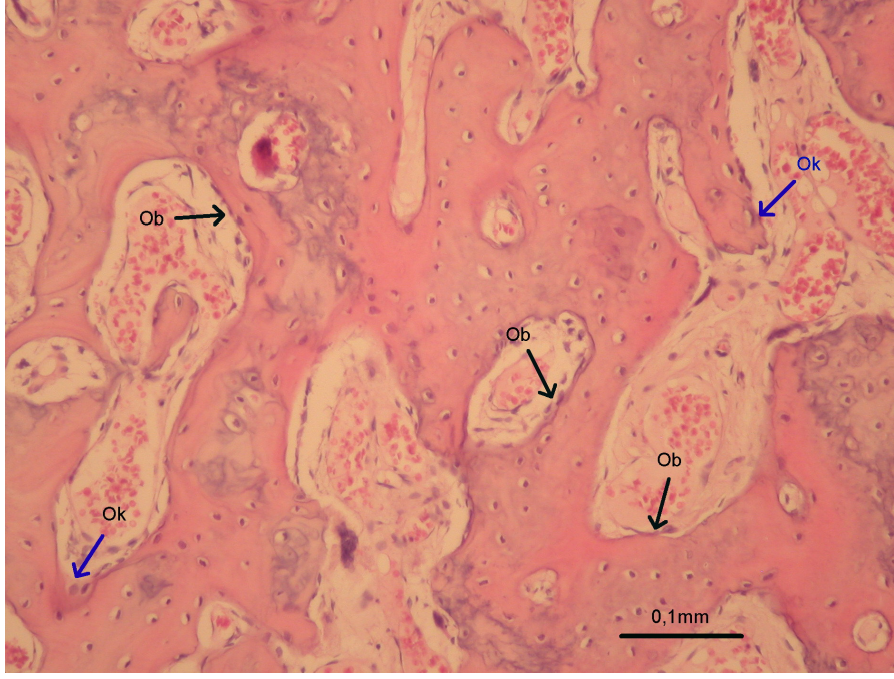
Tüm grupların distraksiyon alanları histolojik olarak değerlendirildiğinde bütün gruplarda distraksiyon sahasının intramembranöz olarak oluşan yeni trabeküler kemik ile dolduğu görülmektedir (Resim 23, 24, 25). Birim alandaki ($0,566 \text{ mm}^2$) yeni kemik oluşum alanları kontrol grubunda $0,13 \pm 0,06$, sistemik alendronat grubunda $0,30 \pm 0,02$, lokal alendronat grubunda $0,29 \pm 0,08$ olarak hesaplandı (Tablo 7). Birim alandaki osteoblast sayıları kontrol grubunda $41,09 \pm 21,03$, sistemik alendronat grubunda $83,90 \pm 9,81$, lokal alendronat grubunda $65,55 \pm 10,73$ olarak hesaplandı (Tablo 8). Birim alandaki osteoklast sayıları ortalama değerleri kontrol grubunda $8,00 \pm 7,53$, sistemik alendronat grubunda $6,70 \pm 5,37$, lokal alendronat grubunda $2,88 \pm 1,16$ olarak hesaplandı (Tablo 9).



Resim 23. Kontrol grubu yeni oluşan kemik bölgesi **Ob:** Osteoblast, **Ok:** Osteoklast.



Resim 24. Sistemik alendronat grubu yeni oluşan kemik bölgesi **Ob:** Osteoblast, **Ok:** Osteoklast.



Resim 25. Lokal alendronat grubu yeni oluşan kemik bölgesi **Ob:** Osteoblast, **Ok:** Osteoklast.

Tablo 7. Kontrol, sistemik ve lokal alendronat gruplarındaki yeni kemik oluşum alanları (μm^2).

Tavşan no	Kontrol Grubu	Sistemik Alendronat Grubu	Lokal Alendronat Grubu
1	0,249	0,141	0,178
2	0,141	0,341	0,330
3	0,146	0,327	0,163
4	0,155	0,511	0,335
5	0,093	0,209	0,351
6	0,231	0,283	0,369
7	0,147	0,327	0,261
8	0,039	0,314	0,403
9	0,089	0,336	0,253
10	0,102	0,305	
11	0,102		

Tablo 8. Kontrol, sistemik ve lokal alendronat gruplarında birim alandaki osteoblast sayıları.

Tavşan no	Kontrol Grubu	Sistemik Alendronat Grubu	Lokal Alendronat Grubu
1	19,00	99,00	67,00
2	24,00	97,00	69,00
3	20,00	88,00	61,00
4	63,00	85,00	89,00
5	31,00	87,00	55,00
6	38,00	74,00	57,00
7	73,00	83,00	55,00
8	23,00	73,00	72,00
9	47,00	69,00	65,00
10	38,00	84,00	
11	76,00		

Tablo 9. Kontrol, sistemik ve lokal alendronat gruplarında birim alandaki osteoklast sayıları.

Tavşan no	Kontrol Grubu	Sistemik Alendronat Grubu	Lokal Alendronat Grubu
1	5,00	15,00	4,00
2	4,00	18,00	3,00
3	7,00	6,00	2,00
4	17,00	6,00	1,00
5	6,00	4,00	5,00
6	12,00	3,00	2,00
7	15,00	6,00	3,00
8	4,00	3,00	3,00
9	5,00	3,00	3,00
10	7,00	3,00	
11	6,00		

Yeni kemik oluşum alanları karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplar yeni kemik alanı yönünden ikişerli olarak karşılaştırıldığında kontrol ile sistemik ve kontrol ile lokal grupları arasındaki fark önemli iken lokal ve sistemik gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdir (Tablo 10).

Osteoblast sayıları karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplar osteoblast sayıları yönünden ikişerli olarak karşılaştırıldığında tüm grupların birbirinden farklı olduğu bulundu ($p<0,05$) (Tablo 10).

Osteoklast sayıları karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplar osteoklast sayıları yönünden ikişerli olarak karşılaştırıldığında kontrol ile lokal grupları arasındaki fark önemli ($p<0,05$), diğer gruplar arası fark önemsizdir ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Grupların yeni kemik oluşum alanı (μm^2), yeni kemik bölgesindeki osteoblast ve osteoklast sayıları ortalama değerleri ($x \pm \text{Se}$).

Gruplar	Yeni Kemik Oluşum Alanı $x \pm \text{Se}$	Yeni Kemik Bölğ. Osteoblast sayıları $x \pm \text{Se}$	Yeni Kemik Bölğ. Osteoklast sayıları $x \pm \text{Se}$
Kontrol	0,13 \pm 0,06	41,09 \pm 21,03	8,00 \pm 7,53
Sistemik Alendronat	0,30 \pm 0,02	83,90 \pm 9,81	6,70 \pm 5,37
Lokal Alendronat	0,29 \pm 0,08	65,55 \pm 10,73	2,88 \pm 1,16
	KW=16,06 p=0,000	KW=17,11 p=0,000	KW=12,89 p=0,002

TARTIŞMA

DO kemiklerin doğal iyileşme mekanizmasının kontrollü bir kuvvetle yönlendirilip, kemiğin hacminin artırılmasını ya da boyunun uzatılmasını sağlayarak yeni kemik oluşmasına izin veren bir tekniktir.^{12,48,53,96} Yumuşak dokuların da adaptif kapasitesi ile kademeli uzatmaya uyum sağladığı bu teknik, günümüzde rutin uygulanan bir tedavi yöntemi haline gelmiştir ve ortopedik ve kranio-maksillofasiyal cerrahideki kullanımı giderek artmaktadır. Maksillofasiyal bölgede, mandibula boyunun uzatılması⁹⁷ ve genişletilmesi⁶², alveoler rekonstrüksiyon^{98,99}, maksillanın ve orta yüzün ilerletilmesi^{100,101}, temporomandibular eklem rekonstrüksiyonu^{9,102,103}, tümör rezeksiyonları ya da travma sonrası gelişen sert doku defektlerinin rekonstrüksiyonları¹⁰⁴, alveoler yarıkların onarılması¹⁰⁵ ve ortodontik tedavinin hızlandırılması¹⁰⁶ gibi bir çok amaçla kullanılmaktadır.

DO'nin geleneksel ortognatik cerrahi tekniklere ve rekonstrüksiyon yöntemlerine göre önemli üstünlüklerinin olmasının yanında etkin klinik sonuçları için uzun bir tedavi sürecine ihtiyaç duyulması yöntemin en önemli dezavantajıdır.^{17,27,29,107} Bununla birlikte operasyon bölgesindeki kemiğin ya da distraksiyon apareyinin kırılması, transmukozal pinler yoluyla enfeksiyon gelişmesi, kemik segmentlerinin pozisyonlarının değişmesi, eksternal fiksatörün yerinde tutulması, deride skar formasyonu, fonksiyonel kayba bağlı özellikle uzatılan kemikte osteoporoz gelişmesi, hastada fonksiyonel ve psikolojik sıkıntılara yol açması DO'nun diğer dezavantajları olarak sayılabilir.^{6,65}

Toplam tedavi sürecini en fazla etkileyen ve 12 haftaya kadar uzayabilen konsolidasyon periyodunun kısaltılmasını hedefleyen çalışmalar son dönemlerde DO ile ilgili literatürde önemli yer tutmaktadır. Bununla birlikte yeni oluşan kemiğin kalitesini, mineralizasyonunu ve mekanik direncini arttırmaya yönelik çalışmalar da devam etmektedir.^{25,30} Tüm bu çalışmalarda temel hedef daha kısa sürede daha kaliteli yeni kemik oluşturmaktır.

DO üzerine yapılan hayvan deneyi çalışmalarında çok çeşitli hayvan modelleri kullanılmıştır. Swennen ve ark.¹⁰⁷ yaptıkları kraniyofasiyal DO'nde deneysel araştırmalar ile ilgili literatür taramasında mandibuler distraksiyonda en çok köpek, bunun dışında sırasıyla koyun, tavşan, domuz, maymun ve rat gibi farklı altı hayvan modelinin kullanıldığını belirlemişlerdir. Bu araştırmalarında ayrıca kemik rejenerasyon kapasitesi ve distraksiyon sonrası remodelling hızı açısından genç hayvanların cinsi ne olursa olsun daha yaşlı hayvanlara tercih edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Tavşanlar, insanlara benzer sert ve yumuşak doku cevabı verdiği için kraniyofasiyal dokulardaki kemik biyolojisi ile ilgili çalışmalar için uygun memeli hayvan modellerinden birisi olarak kabul edilmektedir.¹⁰⁸ Ayrıca distraksiyonun aktif periyodu sırasında sedasyona gerek olmaması ve maliyetlerinin düşük olması gibi nedenlerle bu çalışmada da genç erişkin tavşanların kullanılması tercih edildi. Bununla birlikte bizim çalışmamız sırasında; çok hassas olmaları, operasyon sonrası kilo kaybı olması ve enfeksiyona çok fazla dirençli olmaları gibi tavşanların deney hayvanı olarak bazı eksik yönlerinin de olduğu gözlemlendi.

Maksillofasiyal bölgedeki DO uygulamalarının osteotomi, latent periyot, distraksiyon hızı ve konsolidasyon dönemleri gibi biyolojik parametrelerinin

temelleri büyük ölçüde geçmiş dönemde ortopedik cerrahide yapılmış çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır. Uygulamanın başarısını ortaya koyan bu parametreler uygulama şekli ve süreleri açısından yapılan deneysel ve klinik çalışmalar ile birlikte ortopedik ve maksillofasiyal cerrahide tartışılmaya devam edilmektedir.

DO uygulanırken osteotomi veya kortikotomi yöntemlerinden birinin tercih edilmesi en önemli tartışmalardan biridir. İlk uygulamalarda kemik kesisi kortikotomi şeklinde yapılmıştır.^{53,54} Ilizarov⁵⁴ osteotomi sırasında kemik iliği, periosteal yumuşak dokular ve damarlarda oluşabilecek hasar nedeniyle intermedüller kanlanmanın bozulabileceğini belirterek kortikotomiye savunmuştur. Kortikotomide korteksin 2/3'ü kesildikten sonra kemik fragmanlarının hareketlendirilmesiyle geriye kalan korteksin kırılması amaçlanmıştır. Ancak bu zor bir tekniktir ve intermedüller damarları kortikotomi ile korumak her zaman mümkün değildir. Paley¹⁰⁹ osteotomi ile kortikotomi arasında kemik iyileşmesi açısından fark olmadığını belirtmiştir. Hu ve ark.¹¹⁰ ise deneysel çalışmalarında yeni oluşan kemiğin miktarı ve kemik iyileşmesi yönünden kortikotomi ile daha fazla ve daha dens kemik oluştuğunu bildirmişlerdir.

Ilizarov'un aksine osteojenik potansiyelin intermedüller damarlardan olmadığı, periostun kemik yapımında birinci dereceden sorumlu olduğu ve osteotomi tekniği ne olursa olsun öncelikli olarak periostun korunması gerektiği savunulmuştur.^{73,112} Bununla birlikte Kojimoto ve ark.¹¹¹ tarafından kemik iliği ve vasküler yapıların yaralanması durumunda kemik iliğinin iyi ve çabuk rejenerasyonu olduğu damarların da rekanalize olduğu mikroanjiyografik yöntemlerle gösterilmiştir. Osteotominin kortikotomiden daha iyi kemik oluşumu sağladığını

gösteren çalışmalar ile birlikte ayrıca periost korunarak kemik fragmanlarının tamamen ayrılmasını sağlayan osteotominin daha güvenilir da olduğu öne sürülmektedir.^{73,112} Bu tartışmaların ışığında bizim çalışmamızda maksillofasiyal bölgedeki zengin vasküler yapı ve periostun önemi de dikkate alınarak osteotomi kortikotomiye tercih edilmiştir. Operasyon sırasında periosta zarar vermemeye çalışılarak ve inferior alveoler nörovasküler demet korunarak osteotomi ile fragmanların ayrılması sağlandı.

Latent periyot operasyon sonrasında distraksiyon işlemine başlamadan önce osteotomi hattında primer kallusun oluşması ve yumuşak doku iyileşmesinin büyük oranda gerçekleşmesi için beklenilmesi gereken süredir. Latent periyotta osteotomi sırasında bozulan dolaşımın normale döndüğü ve distraksiyon sonrasında kan damarlarının devamlılığının korunduğu Yasui ve ark.¹² tarafından mikroanjyografik yöntemlerle gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca şüpheli bir kortikotomi sonrasında hemen yapılacak uzatma işlemi yerine osteotominin ardından belli bir bekleme dönemi sonrasında distraksiyonun daha güvenli olduğu da belirtilmiştir.¹²

Maksillofasiyal bölgede 0-14 gün arasında değişen bekleme dönemleri bildirilirken insanlarda maksillofasiyal cerrahi uygulamalarında bu süre için 3-7 gün beklenen çalışmalar rapor edilmiştir.¹⁰² Henüz büyüme ve gelişimini tamamlamamış çocuk veya ergen hastalarda ise erken kemikleşmenin önlenmesi için latent periyodun süresi azaltılabilir.¹¹³

Yapılan hayvan çalışmalarında latent periyot için farklı zamanlar beklenmesi konusunda literatürde farklı görüşler yer almaktadır. Aida ve ark.¹¹⁴ tavşan mandibulasında yapmış oldukları araştırmalarında latent dönemin yeni oluşan kallus yapısı üzerine olan etkilerini incelemişler ve 0, 2, 5 ve 10 günlük

latent periyotları karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre bekleme yapılmayan grupta distraksiyon aralığının sadece hematoma ve fibröz doku ile dolduğunu, 10 günlük bekleme süresi olan grupta ise aktivasyonu güçleştirecek derecede aşırı yeni kemik oluşumu olduğunu belirtmişlerdir. En iyi primer kallusun ise 5 günlük grupta olduğunu ve bunun insan uygulamaları için karşılığının 7 gün olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da latent periyot için literatür bilgilerine dayanarak ve aynı hayvan modelinin kullanıldığı Aida ve ark.'nın¹¹⁴ çalışması temel alınarak 5 gün beklenilmesi tercih edilmiştir.

Distraksiyon periyodu, primer kallusun gerilim altında tutulduğu ve bu yavaş ve sürekli gerilim ile yeni kemik oluşumunun stimüle edildiği safhadır. Kemikte stabilite korunurken, yeterli stimülasyon ile dokuya gelen kan miktarının artması ve periosteal ve endosteal hücrelerin osteojenik potansiyele sahip hücrelere dönüşmesine imkan verir. Distraksiyon aralığındaki yeni kemik oluşumu distraksiyon kuvvetlerine paralel bir gelişim gösterir. Distraksiyon ile oluşan kemik çocuklardaki büyümeden 4-6 kat daha hızlıdır.^{113,115}

Distraksiyon hızı yani distraksiyon oranı ve ritmi yeni kemik ve etrafındaki yumuşak dokuların oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Farklı distraksiyon hızları ile ilgili çok çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına karşın net bir görüş birliği yoktur. Genellikle günde 1 mm ya da daha az ve uygulamanın yapıldığı bölgeye ve hastaya göre değişmektedir.^{27,107} Bazı araştırmacılar çocuk hastalarda erken konsolidasyonu önlemek için günde 2 mm'ye çıkarılabileceğini, yaşlı hastalarda ise fibröz birleşmeyi önlemek için günde 0,5 mm veya 0,25 mm'ye düşürülebileceğini ileri sürmüşlerdir.¹¹³

Ilizarov⁵⁴ ideal kemik oluşumu için günde 1 mm distraksiyon oranı bildirmiş ve bu oranı günde dört defaya bölerek uygulamanın distraksiyon

bölgesinde yeni kemik oluşum hızını artırdığını savunmuştur. Swennen ve ark.²⁷ yaptıkları kraniofasial DO'nde klinik araştırmalar ile ilgili literatür taramasında günlük 1 mm distraksiyon oranının standart olarak uygulandığını belirtmişlerdir. Yine Swennen ve ark.¹⁰⁷ yaptıkları kraniofasial DO'nde deneysel araştırmalar ile ilgili literatür taramasında ise tavşanlarda, günlük 0,36 mm, 0,7 mm, 1 mm ve 3 mm distraksiyon oranlarının uygulandığı belirtilmiştir. Stewart ve ark.^{16,}nın tavşanlarda distraksiyon oranı ve ritmini belirlemek için yapmış oldukları çalışmada günde 2x0,5 mm ve 2x1,5 mm distraksiyon hızları arasında 2 haftanın sonunda kemik dansitometri değerlerinde ve biyomekanik değerlerde bir fark bulunmamıştır. Ancak hızlı distraksiyon yapılan (2x1,5) grupta histolojik olarak görülen birleşmeme (non-union) alanlarına dikkat çekilmiştir. Al Ruhaimi¹¹⁶ tavşanlarda ideal distraksiyon oranını belirlemek için yaptığı çalışmada günlük 0,5 mm distraksiyonun immatür kemik iyileşmesine veya prematür birleşmeye sebep olabileceğini, günlük 2 mm distraksiyonun ise fibröz birleşmeye sebep olabileceğini belirtmiştir. Bu çalışmanın sonucunda 1 mm distraksiyonun en kabul edilebilir oran olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte Li ve ark.¹¹⁷ tarafından yapılan distraksiyon hızının anjiyogenezis üzerine etkisinin incelendiği çalışmada günlük 0,3 mm, 0,7 mm, 1,3 mm ve 2,7 mm distraksiyon oranları karşılaştırılmış ve 0,7 ile 1,3 mm arasındaki oran ile anjiyogenezisin maksimum stimüle edildiği belirtilmiştir.

Literatürdeki bu bilgilere dayanılarak bizim çalışmamız için distraksiyon hızı günlük 0,8 mm olarak belirlenmiştir. Bir tam tur çevrildiğinde 0,8 mm aktivasyon yapan ekspansiyon vidası modifiye edilerek distraksiyon aпараты olarak kullanılmış ve distraksiyon işlemi 12 saatte bir 0,4 mm'lik aktivasyonla gerçekleştirilmiştir.

Konsolidasyon periyodu, distraksiyon periyodundan sonra istenilen miktar düzeltme sağlandıktan sonra yeni oluşan kemiğin mineralizasyonunun gerçekleşmesi için beklenen fiksasyon süresidir. Konsolidasyon süresi için günümüzde farklı görüşler olmakla birlikte genellikle uzun kemiklerde 6-12 hafta, maksillofasiyal bölgede ise en az distraksiyon periyodunun iki katı olmak üzere 4-8 hafta beklenmektedir.⁶ Konsolidasyon süresi maksillada mandibuladan, enkondral kemikte intramembranöz kemikten daha uzun, çocuklarda ise erişkinden daha kısadır. Ayrıca kortikal ile kansellöz kemiklerin konsolidasyon süreleri de farklılık göstermektedir.¹¹⁸

Ilizarov⁵³ konsolidasyon süresinin en az distraksiyon süresi kadar olması gerektiğini savunmuştur. Fischgrund ve ark.¹¹⁹ yeni oluşan kemiğin yeterince kuvvetlendiğinden ve distraksiyon aygıtı çıkarıldığında kemikte kısıalma, eğilme ve kırılma olmayacağından emin olunduktan sonra konsolidasyon süresinin bitirilmesinin daha uygun olacağını söylemişlerdir. Bunun için ultrason ve bilgisayarlı tomografiden yararlanılabileceğini; ayrıca hastanın yaşı, kemiğin tipi, uzama miktarı ve osteotomi seviyesinin de dikkate alınması gerektiğini belirtmişlerdir. Ayrıca her 1 cm'ye karşılık 1 ay beklenilmesi gerektiğini ve çocuklarda iyileşmenin daha kısa sürede olacağını vurgulamışlardır.

Swennen ve ark.²⁷ mandibulada 6-8 haftayı, maksillada 8-12 haftayı konsolidasyon süresi için yeterli görürken, damarlanması daha iyi ancak daha ince kemiklere sahip olan orta yüz kompleksinde 3-6 ay beklenmesi gerektiğini önermektedir. Pensler ve ark.⁸ hipoplastik mandibulalı çocuklarda yapmış oldukları çalışmalarında konsolidasyon süresini her 1 mm için 2 gün olarak tespit etmişlerdir. Habal⁹⁶ mandibulada yaptığı DO işleminden sonra konsolidasyon

için 4 hafta beklemiş, bu dönemde oluşan yeni kemiğin çevreye adapte olarak normal mekanik fonksiyonlarını gerçekleştirmeye başlayacağını belirtmiştir.

Şen ve ark.³⁰ osteokalsin ve alendronatın tavşan tibialarında DO üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında değerlendirmelerini 3 hafta bekledikleri konsolidasyon periyodu sonunda yapmışlardır. Pampu ve ark.²⁵ bifosfonatlardan zoledronik asitin tavşanlarda mandibular DO üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında konsolidasyon periyodunu 4 hafta olarak tercih etmişlerdir. Bifosfanatlar ile ilgili yapılan çalışmalar ve diğer literatür bilgileri ışığında bizim çalışmamızda konsolidasyon periyodunun 4 hafta olarak beklenmesi uygun görülmüştür.

Konsolidasyon periyodu boyunca operasyon bölgesi, distraksiyon apareyinin veya yeni oluşan kemiğin fraktürü, pinlerin yerleştiği alanların enfeksiyonu gibi komplikasyonlar açısından risk altındadır. Toplam tedavi süresini en fazla etkileyen ve bu riskli sürenin kısaltılmasına yönelik araştırmalarda son dönemde literatürde önemli artış olmuştur. Bu amaçla kalsiyum sülfat²⁶, elektriksel stimülasyon¹³, osteoblast benzeri hücre transplantasyonu¹⁴, rekombinant büyüme hormonu¹⁵, bone morphogenetic proteinler^{23,120}, insulin-like growth factor-1(IGF-1)¹⁶, platelet-rich-plasma¹⁷, 2-β-(3-hydroxypropoxy)-1α,25-dihydroxyvitamin D3 (ED-71)¹⁸, ultrason^{19,20}, kalsitonin^{21,30}, simvastatin²², zoledronik asit²⁵ ve kalsiyum hidroksit²⁴ distraksiyon aralığındaki kallusun stimülasyonu ve daha kısa sürede daha kaliteli yeni kemik oluşturmak amaçlarıyla kullanılmıştır.

Bifosfonatlar etki mekanizmaları net olarak bilinmemekle birlikte kemik yıkımı ile sonuçlanan başta osteoporoz olmak üzere çeşitli kemik ve kalsiyum metabolizması bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca kırık

iyileşmesi üzerine etkileri araştırılan bifosfonatların kallus direncini arttırdığı belirtilmiştir.^{121,122} Alendronat azot içeren bir bifosfonat olup kemik rezorpsiyonunun güçlü bir inhibitörüdür. Alendronatın kemik üzerine etkileri ortopedi ve dişhekimliği cerrahisinde araştırılmaya devam edilmektedir. Son yıllarda maksillofasiyal bölgedeki uygulamaları hızla artan ve gelişen DO üzerine yapılması planlanan bu çalışmada, alendronat sodyumun kallus formasyonu ve yeni oluşan kemik mineralizasyonu üzerine etkilerinin incelenmesi planlandı. Bu çalışmada, enkontral kemiklerde iyileşme hızını ve mineralizasyonu arttırdığı ve dolayısıyla konsolidasyon periyodunu kısalttığı iddia edilen alendronat sodyumun membranöz bir kemik olan mandibulada DO üzerine lokal ve sistemik uygulanmasının etkilerini incelemek amaçlandı.

Menezes ve ark.¹²³ alendronat sodyumun alveoler kemik rezorpsiyonunu önleyici etkisinin yanında antienflamatuar ve antibakteriyel aktivitelerinin de olduğunu belirtmiştir. 0,01, 0,05, 0,25 mg/kg profilaktik ve 0,25 mg/kg terapötik dozlarda subkütan uygulanan alendronat sodyumun ratlarda deneysel olarak oluşturulan periodontitiste kemik kaybını kontrol grubuna göre inhibe ettikleri belirtilmiştir. Periodonsiyum ve çevre dişetini miyeloperoksidaz aktivite yönünden ve histopatolojik olarak incelemiştir. Ayrıca lokal bakteriyel florayı değerlendirmek için dişeti dokusunu aerobik ve anaerobik kültür ortamlarında değerlendirmişler ve alendronat sodyumun pigmente basil, *fusobacterium nucleatum* ve peptostreptokokların artmasını baskıladığını göstermişlerdir. Çalışmalarında alendronat sodyumun alveoler kemik rezorpsiyonunu önlediği ve bunun yanında antienflamatuar ve antibakteriyel aktivitelerinin de olduğunu bildirmişlerdir. Alendronat sodyumun *S. Mutans*, *S. Aureus*, *P.Aeruginosa* ve

Trypanosoma Cruzi (protozoon)'lara karşı antibakteriyel etkisi olduğunu belirtmişlerdir.

Alendronat sodyumun osteoblastik aktiviteye etkisi hakkında farklı görüşler vardır. Yaffe ve ark.¹²⁴ alendronatın kemik formasyonu ve rezorpsiyonu üzerine etkilerini rat ektopik kemik gelişim modelinde histolojik olarak ve mikroradyografi görüntüleriyle incelemişlerdir. Konak rattan alınan kemik iliği verici rat femurundan hazırlanan demineralize kemik silindirin içine konarak konak rata subkütan olarak yerleştirilmiştir. Deney gruplarına 100 µL, 1,5 mg/mL alendronat 1.,2.,3. haftalarda veya 3.,4.,5. haftalarda olmak üzere uygulanmış; 1.,2.,3. haftalarda alendronat verilen grupta 4 ve 8 hafta sonunda kemik dansitesinin artmadığı, 3.,4.,5. haftalarda verilen grupta ise kemik kitlesinin 6 ve 8 hafta sonunda %70 ve %166 arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda alendronatın kemik rezorbsiyon safhasında etkili olduğu, kemik formasyonu safhasında ise etkisiz olduğu ve alendronatın kemik rezorbsiyonu beklenen durumlarda kullanılabilceği ileri sürülmüştür.

Iwata ve ark.¹²⁵ bifosfonatların kemik formasyonu üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında subkütan olarak farklı dozlarda verdikleri alendronat ve risedronatın periosteal yüzeylerde kemik rezorpsiyonundan bağımsız olarak kemik formasyonunu baskıladığını bulmuşlardır. Histomorfometrik analizleri sonucunda ratların tibia ve femurlarında periosteal mineral apozisyon oranı ve kemik formasyon oranının deney gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir. Çalışmalarının sonuçlarına göre bifosfonatların hücre düzeyinde öncül osteoblastların aktivitesini etkilediklerini belirtmişlerdir. Ayrıca teriparatidlerin osteoblastik etkisinin bifosfonatlarla birlikte kullanıldığında baskılanmasının bu çalışma sonuçlarını desteklediğini belirtmişlerdir.

Garcia-Moreno ve ark.¹²⁶ yaptıkları hücre kültürü çalışmalarında alendronatın insan osteoblast hücre fizyolojisi üzerindeki direkt etkilerini incelemişler ve in vitro olarak farklı dozlarda uyguladıkları alendronatın osteoblastların proliferasyonu, yaşayabilirliği ve mineral depozisyonunu etkilemediğini göstermişlerdir.

von Knoch ve ark.⁴⁷ bifosfonatların insan kemik iliği stromal hücrelerinin proliferasyonu ve osteoblastik diferansiyasyonuna etkisini inceledikleri deneysel çalışmalarında şiddetli dejeneratif eklem hastalığı sebebiyle total kalça artroplastisi yapılacak hastalardan elde edilen primer kemik iliği stromal hücrelerinden gelişen osteoblast progenitör hücrelerinin bifosfonatların etkisiyle arttığı ve osteoblast diferansiyasyonunu başlattıklarını kültür ve biyokimyasal incelemeler (alkalen fosfataz ve PCR- polimeraz zincir reaksiyonu) ile göstermişlerdir.

Im ve ark.⁴⁶ ise bifosfonatların alendronatın osteoblastlar üzerinde anabolik etkilerinin olduğu, osteoblastların proliferasyon ve matürasyonunu arttırdığını bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada insan primer trabeküler kemik hücre kültürü, osteoblast benzeri hücre sayımı ve polimeraz zincir reaksiyonu gibi yöntemlerle alendronatın kontrol grubuna göre anlamlı derecede osteoblast sayısını arttırdığını göstermişlerdir. Bifosfonatların BMP-2, tip-1 kollajen ve osteoklasin gen dağılımını arttırdığını belirtmişlerdir. Ayrıca osteoblastların matürasyonu üzerine etkilerini değerlendirmek için alkalen fosfataz seviyesini ve osteoblast diferansiyasyon markerlarını polimeraz zincir reaksiyonuna bakarak araştırmışlardır. Alkalem fosfataz aktivitesinin arttığını ve osteoprogenitör hücrelerin osteoblast fenotiplerine dönüşümlerinin daha erken olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmalarının sonucunda alendronatın osteoklastik kemik

rezorpsiyonunu inhibe etmesinin yanında, osteoblastların proliferasyonu ve matürasyonunu destekleyici etkisinin olduğunu belirtmişlerdir.

Kashii ve ark.¹²⁷ kemik kalitesini değerlendirmede yeni bir teknik olan “microbeam X-ray diffractometer” sistemi ile genç ratlarda alendronatın kemik kalitesi üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada subperiosteal alanda kemik mineralizasyonunun arttığını bulmuşlar ve çalışmalarının sonucunda bifosfonatların kortikal kemik gelişirken kemik yapısını zayıflatan anizotropik mikroyapıyı azaltarak kemik formasyonunu geliştirdiğini belirtmişlerdir.

Literatürde bifosfonatların kemiğin mekanik direncini arttırdığı da gösterilmiştir. Lafage ve ark.³¹ 9 aylık domuzlara 1 yıl boyunca 1 mg/kg/gün alendronat sodyum ve 2 mg/kg/gün sodyum florid uyguladıkları çalışmalarında biyomekanik ve histomorfometrik değerlendirmeler sonucunda sodyum floridin kansellöz kemiğin gücünü azaltırken alendronat sodyumun arttırdığını belirtmişlerdir.

Yaptığımız PUBMED tabanlı literatür taramasında alendronat sodyumun kraniofasial bölgede DO üzerine etkisini inceleyen herhangi bir çalışmaya ulaşamamış, ayrıca alendronat sodyumun lokal olarak uygulanmasının DO üzerine etkisi ile ilgili olarak da herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak lokal alendronat uygulanmasının mukoperiosteal flep cerrahisine bağlı alveoler kemik rezorpsiyonu^{37,39,94,95,124} ve dental implant cerrahisi^{44,128} üzerine etkilerinin deneysel olarak araştırıldığı görülmüştür.

Yaffe ve ark.³⁷ alendronatın lokal uygulanmasının periodontolojide mukoperiosteal flep cerrahisi sonrası alveoler kemik rezorpsiyonu üzerine etkilerini incelemişlerdir. 20 mg alendronatı 1 mL salin (serum fizyolojik) içerisinde çözündürerek alendronat solüsyonunu hazırlamışlar ve 1 mm’lik jelatin

süngerleri 0,025 mL alendronat solüsyonu ile kaplayıp flep kaldırarak rat mandibulasına yerleştirmişlerdir. 3 hafta sonra sakrifiye ettikleri hayvanlardan alınan örnekleri mikroradyografi ve histolojik yöntemlerle değerlendirmişler ve lokal alendronat uygulamasının mukoperiosteal flep cerrahisi sonrası alveoler kemik rezorpsiyonunu istatistiksel olarak önemli derecede azalttığını bildirmişlerdir. Periostun kemikten ayrıldığı ortopedi ve dişhekimliği ile ilgili cerrahi işlemlerde alendronatın lokal uygulanmasının kemik rezorpsiyonunu en aza indirgeyebileceğine dikkat çekmişlerdir. Kaynak ve ark.³⁹ yaptıkları benzer bir çalışmada aynı doz alendronatı lokal olarak periodontal flep cerrahisi sonrası rat mandibulasına uygulamışlar ve 3 hafta sonunda histopatolojik değerlendirmeye almışlardır. Bu çalışmalarının sonucunda alendronatın periodontal hastalıkların önlenmesinde önemli bir destek tedavi rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Yaffe ve ark.⁹⁴ yaptıkları bir başka çalışmada ise alendronatın lokal uygulanmasının kemiklerde emilimini araştırmışlar ve ratlarda mukoperiosteal flep kaldırılmasını takiben lokal olarak jelatin sünger ile yerleştirdikleri alendronat miktarını 10. dakika ve 60. dakikada ölçmüşlerdir. Sonuç olarak alendronatın mandibulada yerleştirildiği bölgede %10, mandibulada simetrik tarafta %2 ve tibiada %0,2 oranında absorbe edildiğini göstermişlerdir. Cerrahi bölgesindeki ekstravazasyon ve difüzyon sonucu olduğu belirtilen bu absorpsiyon oranının alendronatın lokal uygulanmasının kemiğe olan affinitesini güçlü bir şekilde desteklediğini belirtmişlerdir.

Yaffe ve ark.¹²⁴ alendronat ve tetrasiklinlerin birlikte lokal uygulamalarının alveoler kemik rezorpsiyonu üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada ise ratlarda mukoperiosteal flep kaldırılmasını takiben alendronat, doksisisiklin, tetrasiklin,

alendronat + doksisisiklin ve alendronat + tetrasiklin jelatin süngeri lokal olarak uygulamışlardır. Bu çalışmalarının sonucunda tetrasiklini kemik kaybını önlemede en etkili bulurken alendronatı da istatistiksel olarak önemli derecede etkili bulmuşlardır.

Meraw ve ark.⁴⁴ alendronat kapladıkları hidroksiapatit (HA) yüzeyli ve titanyum yüzeyli dental implantların peri-implant kemik defektlerinin erken dönem rejenerasyonuna etkisini incelemiştir. HA implantları 0,1 mmol alendronat solüsyonunda 37°C de 1 hafta bekleterek, titanyum yüzeyli implantları ise 2,8 µg alendronat ile kaplayıp 1 ay bekleyerek hazırlamışlardır. İmplantları mandibular ikinci, üçüncü ve dördüncü premolarları çektikten hemen sonra yerleştirmişler ve defekt ile implant yüzeylerini membran ile kapatıp primer suture etmişlerdir. İmplantları yerleştirdikten 4 hafta sonra köpekleri sakrifiye ederek kemik-implant yüzeyi ve kemik formasyonunu özel boyama teknikleri ile değerlendirmişlerdir. Bu çalışmalarının sonucunda lokal olarak uygulanan alendronatın uygulanan dozlarda etkili olduğu, dental implantların etrafında erken dönemde oluşan kemik rejerasyonunu kontrol gruplarına göre anlamlı dercede arttırdığını belirtmişlerdir. Ayrıca herhangi bir sistemik yan etki oluşturmayacağından lokal uygulamanın geliştirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Meraw ve Reeve¹²⁸ yaptıkları benzer bir çalışmada alendronat kaplı implantların 1 mm periferindeki kemiği histomorfometrik olarak incelemişler ve sonuçta implant yüzeyindeki kemik kadar periferik kemikte de artış olduğunu belirtmişlerdir.

Alendronatın lokal uygulamada etkili dozunu incelemek üzere Binderman ve ark.⁹⁵ yaptıkları çalışmada farklı dozların periodontal flep operasyonu sonrası alveoler kemik rezorpsiyonu üzerine etkisini araştırmışlardır. 10, 50, 200 ve 400

μg alendronatı 10 μL salin içinde çözürek 1 mm çapında jelatin süngerle flep sonrası kemik üzerine direkt uygulamışlardır. Bu araştırmanın diğer bölümünde ise 50, 200 ve 400 μg alendronatı operasyon sahasına değil de mandibulanın simetrik tarafındaki yanak submukozasına yerleştirmişler böylece lokal uygulamanın sistemik etkisini de incelemişlerdir. Mandibulanın simetrik tarafındaki yanak submukozasına yerleştirilen 400 μg alendronatın operasyon sahasında alveoler kemik rezorpsiyonunu azalttığını belirtmişlerdir. Operasyon sahasına direkt uygulanan 200 μg alendronatın ise en etkili doz olduğu ve bu dozda flep kaldırılması sonrası kemik kaybını önlemede etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Bu literatür bilgileri ışığında ratlarda 200 μg yani 0,2 mg alendronatın 10 μL (0,01 mL) salin içinde çözürek 1 mm çapında jelatin süngerle flep kaldırma sonrası kemik üzerine direkt uygulamanın en etkili doz olduğu söylenebilir. Biz de çalışmamızda yaklaşık 10 mm yüksekliğinde olan tavşan mandibulasında oluşturduğumuz osteotomi hattına 1 mm²'lik 10 mm uzunluğunda jelatin sünger için bu dozu doğru orantılı şekilde arttırarak 2 mg alendronatı 0,1 mL distile suda çözündürerek osteotomi hattına uyguladık. Sistemik alendronat grubuna ise Sen ve ark.'nın³⁰ tavşan tibial DO'nde uyguladığı doz ile uyumlu olarak 0,5 mg/kg/gün dozunda alendronatı distile suda çözündürerek oral gavaj yolu ile verdik.

DO'nde kallus formasyonu ve mineralizasyonun stimülasyonunu en iyi şekilde gerçekleştirmek için uygulanan bu tedavilerin distraksiyonun hangi aşamasında uygulandığı da büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda sistemik olarak distraksiyonun erken döneminde, lokal olarak ise osteotomi safhasında uygulamanın etkili olacağı gösterilmiştir.^{25,129-133} Buna bağlı olarak

bizim çalışmamızda alendronat sodyum, lokal alendronat grubunda osteotomi safhasında kollajen taşıyıcılar (jelatin sünger) ile distraksiyon aralığına uygulanırken, sistemik alendronat grubunda ise operasyon günü başlanarak distraksiyon periyodunun sonuna kadar oral gavaj yolu ile uygulanmıştır.

Bifosfonatların uygun dozda kullanıldığında iyi tolere edildiği ve en belirgin olarak sindirim sistemi üzerine hafif yan etkilerinin olduğu bilinmekle birlikte 2003 yılında ilk defa Migliorati⁸⁶ bifosfonatların çenelerde avasküler kemik nekrozuna yol açtığını bildirmiştir. İlk defa 1800 yıllarında kibrit fabrikalarında çalışan işçilerde endemik olarak maksilla veya mandibulada görülen nekrozlar üretimde kullanılan fosfor elementine bağlanmıştır. Son birkaç yılda bifosfonat kullanan hastalarda benzer komplikasyonların çıkışı konuyu yeniden güncelleştirmiştir.^{35,134} Yine Migliorati ve ark.⁸⁵'nin 2006 yılında yaptığı literatür taramasında bifosfonat kullanımına bağlı olarak çenelerde oluşan 200'den fazla osteonekroz olgusu olduğu bildirilmiştir.

Literatürde bifosfonatların uzun süreli, yüksek doz ve intravenöz kullanımının çenelerde osteonekroz riskini artıran faktörler olduğu bildirilmiştir.^{35,135} Woo ve ark.¹³⁵ 1966-2006 yılları arasında yayınlanan çenelerde bifosfonatlara bağlı görülen osteonekroz ile ilgili sistematik literatür taramalarında en çok multiple miyeloma ve metastatik göğüs kanseri olan hastalarda ve yine en çok zoledronik asit ve pamidronat tedavisi gören hastalarda osteonekroz geliştiğini; travma, dental cerrahi ve dental enfeksiyonun bunu tetiklediğini belirtmişlerdir. Bu araştırmalarında ayrıca osteoporozlu hastada uzun süre alendronat kullanımına bağlı osteonekroz görülen birkaç vaka olduğu bildirilmiştir. Alendronat gibi oral bifosfonat kullanan hastalarda osteonekroz

riski kesin olmamakla birlikte dikkatle takip edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Bifosfonatların DO üzerine etkilerini ilk defa 1997'de Miyazaki ve ark.¹³¹ araştırmışlar, pamidronatın tavşanlarda tibial uzatmaya etkisini incelemiştir. Çalışmalarında 0,6 mg/kg dozunda pamidronat kullanmış ve ilk 15 günlük dönemde rejeneratta bir değişiklik olmaksızın çevre kemikte dansite artışına yol açtığı fakat daha sonra bu etkinin ortadan kalktığını tespit etmişlerdir.

Little ve ark.¹³² sistemik olarak verilen tek doz 3 mg/kg pamidronatın tibial DO üzerine etkisini deneysel olarak incelemiştir. 27 günlük konsolidasyonun ardından DEXA ve histolojik incelemeler sonucunda pamidronatın, uygulama yapılan kemikte osteoporozu engellediğini ve KMY'nu rejenerat ve çevresinde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttırdığını bildirmişlerdir. Histolojik incelemede ise osteoblast sayısında belirgin artma ve osteoklast sayısında azalma ile birlikte rejenerat oluşumunda artış olduğu görülmüştür.

Little ve ark.¹³³ yaptıkları diğer bir deneysel çalışmalarında ise 1 mg/kg pamidronatın DO üzerine etkilerini radyolojik ve biyomekanik olarak değerlendirmişlerdir. Aynı cerrahi protokolü uyguladıkları bu çalışmalarına göre 1 mg/kg'lık dozun rejenerat çevresinde volümetrik bilgisayarlı tomografi ile ölçülen kemik mineral yoğunluğunu ve kemik mineral içeriğini arttırdığını bildirmişlerdir. Biyomekanik test verilerine göre deney grubundaki kemiklerin elastikiyet modüllerinde ve kırılabilirliklerinde bir değişiklik olmaksızın kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek kuvvetlere direnç gösterdiğini bulmuşlardır. Bu çalışmalarının sonucunda DO'nde tek doz pamidronat uygulanmasının kemik mineral içeriği, kemik mineral yoğunluğu ve mekanik direnci arttırabileceğini belirtmişlerdir.

Pampu ve ark.²⁵ yaptıkları çalışmalarında intraoperatif, sistemik olarak tek doz verilen zoledronik asitin, mandibuler DO sırasında kemik iyileşme hızına belirgin bir katkı sağladığını ve dolayısıyla daha erken dönemde kallus direncini arttırabileceğini belirtmişlerdir. Hem rejenerat hem de pin çevresi alanları değerlendirdikleri çalışmalarının sonunda osteoblast sayısında anlamlı artış, osteoklast sayısında ise anlamlı azalma, yeni kemik ve kırık alanlarında anlamlı artış olduğunu belirtmişlerdir.

Sen ve ark.³⁰ tavşanlarda tibial DO'nde alendronat ve kalsitoninin etkilerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada radyolojik ve histolojik değerlendirmeleri sonucunda gruplar arası fark bulunamamış, biyomekanik değerlendirmeleri sonucunda ise kalsitonin grubu germe kuvvetine karşı daha dirençli bulunurken, alendronat grubunu da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede dirençli bulmuşlardır.

Distraksiyon bölgesindeki yeni oluşan rejenerat kemiğin değerlendirilmesinde klinik inceleme, direkt radyografi^{20,136}, bilgisayarlı tomografi^{22-25,70,137}, dansitometri^{20,25}, biyomekanik^{20,30,136}, histolojik^{20,22-24,70} ve histomorfometrik^{20,22-24} inceleme gibi değişik yöntemler kullanılmıştır.

Yapılan çalışmalarda bilgisayarlı tomografi ile kantitatif görüntü analizlerinin yapılmasının diğer radyolojik görüntüleme tekniklerinden daha fazla bilgi verdiği ve güvenilir bir yöntem olduğu savunulmuştur.^{138,139} Bizim çalışmamızda da kontrol ve deney gruplarında distraksiyon aralığındaki yeni oluşan kemikteki kallus miktarının sayısal olarak belirlenmesi için kallus alan ve dansiteleri bilgisayarlı tomografi ile 0,8 mm aralıklarla alınan kesitlerde hesaplandı. Bilgisayarlı tomografi ile yapılan kallus alanı değerlendirme sonuçlarına göre; kontrol, lokal alendronat ve sistemik alendronat grupları arası

farklılık önemsiz bulunmuştur. Kallus dansite değerlendirme sonuçlarına göre; lokal alendronat ve sistemik alendronat gruplarında kontrol grubundan daha yüksek dansitede olduğu, lokal ve sistemik gruplarında ise gruplar arası fark olmadığı görülmüştür.

Sen ve ark.³⁰ alendronat sodyumu sistemik uygulayarak yaptıkları tibial distraksiyon sonrası postoperatif 6. ve 8. haftaların sonunda düz radyografiler ile yapılan değerlendirmede rejenerasyonun daha iyi olduğu ancak gruplar arası farkın istatistiksel anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Bifosfonatlar ile yapılan ve oluşan yeni kemiğin volümetrik bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildiği çalışmalarda^{133,141} kemik mineral dansitesinin arttığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda bu çalışmalar ile uyumlu biçimde dansite artışı gözlenmiştir fakat kallus alanı ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bunun sebebi olarak volümetrik bilgisayarlı tomografi analizinin bizim manuel çizim ile belirlediğimiz kallus alanı sonuçlarından daha ayrıntılı ve daha değerli bilgi vermesi olduğu söylenebilir. Ayrıca diğer çalışmalarda uygulanan pamidronat ve zoledronik asitin bizim uyguladığımız dozlardaki alendronattan daha etkili olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızın radyolojik sonuçlarına göre lokal ve sistemik olarak alendronat sodyum uygulamasının yeni oluşan kemiğin dansitesi açısından belirgin etkisi olduğu, yeni oluşan kemik miktarı açısından anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edilmiştir. Böylece yeni oluşan kemiğin mineralizasyonunu hızlandırarak konsolidasyon periyodunun süresinin kısaltılması üzerine bu uygulamanın olumlu yönde etkili olduğu kanısındayız.

DEXA yani "Dual Enerji X-Işını Absorbsiyometrisi" kemik mineral yoğunluğunu (Bone Marrow Density-BMD) kantitatif olarak ortaya koyan en

güvenilir metodlardan birisidir.¹⁴⁰ Son yıllarda DO'nde yeni oluşan kemiğin mineralizasyonunu değerlendirmede de kullanılmaktadır.^{25, 131, 132,141} Miyazaki ve ark.¹³¹ tibial distraksiyon sonrası DEXA ile KMY değerlerini incelemiştir. Bu çalışmalarında yeni oluşan kemik alanında KMY'nun arttığını ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmiştir. Distraksiyon alanına komşu kemikte 15. güne kadar KMY artışının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu daha sonraki 30. güne kadar ölçülen KMY değerlerinde kontrol grubuna göre artış olmadığını belirtmişlerdir. Bifosfonatlardan pamidronat ve zoledronik asitin intravenöz uygulamalarıyla yapılan DO sonrası DEXA değerlendirme sonuçlarında KMI ve KMY değerlerinde artış bulunmuştur.^{25,132,141} Little ve ark.¹³² tek doz 3 mg/kg pamidronat uygulayarak yaptıkları tibial distraksiyon sonrası kısa ve uzun dönem KMY ve KMI değerlerini artmış olarak bulmuştur. Pampü ve ark.²⁵ zoledronik asit uygulayarak yaptıkları mandibuler distraksiyon sonrası KMI ve KMY değerlerini artmış olarak bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızın DEXA ile yapılan KMI değerleri inceleme sonuçlarına göre kontrol, lokal alendronat ve sistemik alendronat grupları arası farklılık önemsiz bulunmuştur. KMY değerleri inceleme sonuçlarına göre ise KMY değerinin lokal alendronat ve sistemik alendronat gruplarında kontrol grubundan daha fazla olduğu, lokal ve sistemik gruplarında ise gruplar arası fark olmadığı görülmüştür. Ayrıca bizim çalışmamızın sonuçlarına göre bilgisayarlı tomografi ile elde edilen kallus alanı değerleri ile DEXA ile elde edilen kemik mineral içeriği değerleri arasında doğru orantılı bir ilişkinin varlığı söz konusudur.

Çalışmamızın DEXA inceleme sonuçlarına göre radyolojik sonuçlarla uyumlu biçimde lokal ve sistemik olarak alendronat sodyum uygulamasının yeni oluşan kemiğin KMY değerini arttıracak yönde belirgin etkisi olduğu, yeni oluşan

kemiğin KMİ değeri açısından ise deney grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edilmiştir. DEXA sonuçları da lokal ve sistemik olarak alendronat sodyum uygulamasının yeni oluşan kemiğin mineralizasyonunu hızlandırarak konsolidasyon periyodu suresinin kısaltılmasına olumlu yönde etki ettiğini göstermektedir.

Histomorfometri doku kesitlerinin yapısal elemanlarının ölçülmesi ile iki boyutlu ölçümlerden üç boyutlu kantitatif değerler elde edilmesini sağlayan yöntemler bütünüdür.¹⁴² Kullanılan morfometrik yöntemlerin kantitatif değerler vermesinin yanında profil parametrenin nokta sayma ile hesaplanması çok fazla zaman harcanmasına sebep olmaktadır. Son birkaç yılda özellikle kemik değerlendirmesi ve hücre sayımını içeren histomorfometrik incelemelerde Clemex gibi görüntü analiz programları kullanılmaktadır.^{25,50,143} Bu analiz programının en önemli avantajı manuel ve otomatik olarak alan, uzunluk, aı, sayım gibi parametreleri yüksek hassasiyette gerçekleştirmesidir. Bunun yanında çoklu ve kesin kalibrasyon, grilik ve renk tonlamasına göre birçok farklı rengi tanımlayabilme, partikül analizi ve tane boyutu gibi ölçümleri hızlı biçimde gerçekleştirmeye imkan saęlamaktadır¹⁴⁴.

Clemex görüntü analizi programı ile histomorfometrik değerlendirme yaptığımız bu çalışmada yeni oluşan rejenere kemik alanı; lokal alendronat ve sistemik alendronat gruplarında kontrol grubundan daha fazla olduğu, lokal ve sistemik gruplarında ise gruplar arası fark olmadığı görülmüştür. Osteoblast sayısı, sistemik alendronat grubunda lokal alendronat ve kontrol gruplarından istatistiksel anlamlı daha fazla, sistemik alendronat grubunda lokal alendronat grubundan istatistiksel anlamlı daha fazla, lokal alendronat grubunda ise kontrol grubundan istatistiksel anlamlı daha fazla sayıda olduğu görülmüştür. Osteoklast

sayısı deney gruplarında kontrol grubuna göre daha az sayıda olduğu görülmüş ancak sadece lokal alendronat grubundaki azalmanın kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olduğu bulunmuştur.

Smith ve ark.¹⁴¹ tarafından yapılan çalışmanın uzun dönem histomorfometrik sonuçlarına göre zoledronik asidin beklenen aksine osteoklast sayısında belirgin bir değişikliğe yol açmazken osteoblast sayısında azalmaya sebep olduğu bulunmuştur. Bu durum araştırmacılar tarafından osteoblastik cevap için önemli bir uyarıcı olan distraksiyonun zoledronik asidin etkisini gizlemiş olabileceği şeklinde açıklanmıştır. Bununla birlikte, kemik onarımı uyumlu bir osteoklastik ve osteoblastik fonksiyonun sonucunda gerçekleştiği için osteoklast sayısındaki bir azalmanın osteoblast sayısını etkilemesi de mümkündür. Sen ve ark.³⁰ sistemik olarak verilen 0,5 mg/kg alendronatın tibial DO üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında osteoblast sayısının kontrol grubuna göre arttığını ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Little ve ark.¹³² bifosfonatlardan pamidronatın tibial DO üzerindeki rolünü inceleyen çalışmalarında histolojik ve histomorfometrik incelemeleri sonucunda yeni kemik oluşum alanının ve osteoblast sayısının arttığını, osteoklast sayısının ise azaldığını bildirmişlerdir.¹³² Pampu ve ark.²⁵ bifosfonatlardan zoledronik asidin mandibuler DO üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında Clemex görüntü analizi programı ile histomorfometrik değerlendirme sonuçlarında Little ve ark.¹³² ve bizim çalışmamızda olduğu gibi yeni kemik oluşum alanının ve osteoblast sayısının arttığını, osteoklast sayısının ise azaldığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızın histomorfometrik değerlendirme sonuçları Smith ve ark.¹⁴¹ sonuçları ile yeni kemik oluşum alanı açısından benzer olmakla birlikte, osteoblast ve osteoklast sayıları açısından

farklıdır. Pampu ve ark.²⁵ ve Little ve ark.¹³²,nın sonuçları ile yeni kemik oluşum alanı, osteoblast sayıları ve osteoklast sayıları açısından uyumludur.

Lokal alendronat grubundaki osteoklast sayısında azalmanın sistemik alendronat grubundan daha fazla olması lokal uygulamanın osteoklast aktivitesi üzerine etkisinin sistemik uygulamadan daha etkili olduğunu göstermektedir. Osteoklast sayısındaki azalma osteotomi ve distraksiyon fragmanlarında meydana gelmesi beklenen rezorpsiyonu azaltmaktadır. Bu da indirekt olarak yeni kemik oluşum alanı ve mineralizasyonu üzerine olumlu etkisi olacağı kanaatindeyiz. Ayrıca uzun süreli sistemik kullanımda çeşitli yan etkileri olabilen alendronat sodyumun lokal uygulamasının geliştirilmesi ve artması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın histomorfometrik inceleme sonuçlarına göre osteoblast sayısındaki artışın osteoindüktif etkisi olduğu ve yeni oluşan kemik alanının arttığı dolayısı ile lokal ve sistemik olarak uygulanan alendronat sodyumun kallusun stimülasyonu ve konsolidasyon periyodu süresinin kısaltılması üzerine pozitif olarak etkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızın bulguları ışığında alendronat sodyumun lokal ve kısa süreli sistemik uygulamasının distraksiyon osteogenezisi gibi kemik rezorpsiyonu beklenen ve yeni oluşacak kemiğin mineralizasyonunun artırılması ve hızlandırılması gereken durumlarda klinik olarak kullanıma girebileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Lokal ve sistemik olarak uygulanan alendronat sodyumun tavşanlarda mandibuler distraksiyon osteogenezisi üzerine etkilerinin değerlendirildiği bu çalışmada elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

1. Radyolojik değerlendirme;
 - a. Kallus alanı değerlendirme sonuçlarına göre; kontrol, lokal alendronat ve sistemik alendronat grupları için tüm gruplar arasında farklılık önemsiz bulunmuştur.
 - b. Kallus dansite değerlendirme sonuçlarına göre; lokal alendronat ve sistemik alendronat gruplarının kontrol grubundan daha yüksek dansitede olduğu, lokal ve sistemik grupları için ise gruplar arası fark olmadığı görülmüştür.
2. Dansitometrik değerlendirme sonuçlarına göre;
 - a. Kemik mineral içeriği; kontrol, lokal alendronat ve sistemik alendronat grupları için tüm gruplar arası farklılıklar önemsiz bulunmuştur.
 - b. Kemik mineral yoğunluğunun; lokal alendronat ve sistemik alendronat gruplarında kontrol grubundan daha fazla olduğu, lokal ve sistemik grupları için ise gruplar arası fark olmadığı görülmüştür.
3. Histomorfometrik değerlendirme sonuçlarına göre;
 - a. Yeni kemik alanının; lokal alendronat ve sistemik alendronat gruplarında kontrol grubundan daha fazla olduğu, lokal ve sistemik grupları için ise gruplar arası fark olmadığı görülmüştür.

- b. Osteoblast sayılarının; sistemik alendronat grubunda lokal alendronat ve kontrol gruplarından daha fazla, lokal alendronat grubunda ise kontrol grubundan daha fazla sayıda olduğu görülmüştür.
- c. Osteoklast sayılarının; lokal alendronat grubunda kontrol grubundan daha az sayıda olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, lokal ve sistemik olarak uygulanan alendronat sodyumun kallus formasyonunu ve yeni kemiğin mineralizasyonunu arttırdığı bulunmuştur. Alendronat sodyumun rezorpsiyon beklenen ve/veya mineralizasyonun artırılması gereken distraksiyon osteogenezisi gibi uygulamalarda kullanılabileceğini, bununla birlikte klinik kullanım öncesi uzun dönem sonuçların araştırıldığı ve olumlu sonuçların alındığı daha fazla deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğunu sonucuna varıldı.

ÖZET

Distraksiyon osteogenezi maksillofasiyal defekt ve deformitelerin tedavisinde etkili ve kabul edilir bir seçenek haline gelmiştir. Bu yöntem kemiklerin cerrahi yöntemle ayrılması ve bu ayrılan kemik fragmanlarına kademeli kuvvet uygulanması ile yeni kemik oluşmasına izin veren bir tekniktir.

Bu çalışmanın amacı, lokal ve sistemik olarak uygulanan bifosfonatlardan alendronat sodyumun mandibuler distraksiyon osteogenezisinde kallusun erken dönem konsolidasyonu ve mineralizasyonu üzerine etkilerini incelemektir. Bu amaçla 30 tavşana tek taraflı mandibular osteotomi uygulanmış ve intraoral distraksiyon apareyi yerleştirilmiştir. Tavşanlar lokal alendronat grubu, sistemik alendronat grubu ve kontrol grubu olmak üzere üçe ayrılmıştır. Lokal alendronat grubundaki hayvanlara operasyon sırasında osteotomi aralığına jelatin sünger ile alendronat sodyum uygulanmıştır. Sistemik grubunda ise 0,5 mg/kg alendronat sodyum operasyon günü başlanarak distraksiyon periyodunun sonuna kadar oral gavaj yoluyla verilmiştir. Bütün hayvanlara 5 günlük latent periyottan sonra 9 gün boyunca günlük 0,8 mm oranla distraksiyon uygulanmıştır. Tavşanlar 28 gün beklenen konsolidasyon periyodu sonrası operasyonun 42. gününde sakrifiye edilmiştir.

Radyografik ve dansitometrik incelemeler sonucu alendronat sodyumun lokal ve sistemik alendronat gruplarında kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı görülmüştür. Histomorfometrik analiz sonucu lokal ve sistemik alendronat gruplarında yeni oluşan rejenere kemiğin ve osteoblast sayısının arttığı, osteoklast sayısının azaldığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Distraksiyon osteogenezi, mandibula, bifosfonatlar, alendronat sodyum.

SUMMARY

Distraction osteogenesis has become effective and widely accepted as the treatment of choice in maxillofacial defects and deformities. This method involves creation of new bone by the gradual distraction of two bony fragments following their surgical division.

This study aims to investigate the effects of bisphosphonate alendronate on early consolidation and mineralization of the callus in mandibular distraction osteogenesis. For this purpose thirty rabbits underwent unilateral mandibular osteotomy and the intraoral distraction appliance was positioned. Rabbits were divided into 3 groups; local alendronate, systemic alendronate and control groups. Alendronate sodium applied to osteotomy gap by collagen sponge in local alendronate group. In systemic alendronate group 0,5 mg/kg/day alendronate sodium administered by oral gavage from the operation day to the end of distraction period. After the five days latency, distraction was performed in all rabbits at a rate of 0,8 mm/day for nine days. At the end of four weeks consolidation, after forty-two days of the operation all rabbits were sacrificed.

The bone mineral density was increased in local and systemic alendronate groups with the results of radiographic and densitometric investigations. Histomorphometrical analysis showed new bone regeneration area and osteoblast cell count was increased in local and systemic alendronate groups, however osteoclast cell count was decreased in local and systemic alendronate groups.

Keywords: Distraction osteogenesis, mandible, bisphosphonates, alendronate sodium.

KAYNAKLAR

1. Ilizarov GA. A method of uniting bones in fractures and an apparatus to implement this method. USSR Authorship Certificate 98471, filed 1952.
2. McCarthy JG, Schreider J, Karp N, Thorne CH, Grayson BH. Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plast Reconstr Surg.* 1992;89:1-10.
3. Grubb J, Timoth S. Practical applications of distraction osteogenesis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004;126:271-2.
4. McCarthy JG, Stelnicki EJ, Mehrara BJ, Longaker MT. Distraction osteogenesis of the craniofacial skeleton. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:1812-27.
5. 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 Maxilofac Surg.* 2005;34:9-18.
6. Imola MJ. Craniofacial distraction osteogenesis. <http://www.emedicine.com/ent/topic702.htm>, 25.6.2006.
7. Snyder CC, Levine GA, Swanson HM, Brown EZ Jr. Mandibular lengthening by gradual distraction: preliminary report. *Plast Reconstr Surg.* 1973;51:506.
8. Pensler JM, Goldberg DP, Lindell B, Carroll NC. Skeletal distraction of the hypoplastic mandible. *Ann Plast Surg.* 1995;34:130-7.
9. Kişnişci RŞ, Dolanmaz D, Tüz HH. Reconstruction of temporomandibular joint using distraction osteogenesis: A case report. *Turk J Med Sci.* 2001;31:569-72.
10. Polley JW, Figueroa AA. Rigid external distraction: Its application in cleft maxillary deformities. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102:1360-74.
11. Samchukov ML, Cope JB, Cherkashin AM. Crainofacial Distraction

Osteogenesis. Harcourt Health Sciences Company, Missouri, USA, Mosby, 2001, s:10-35

12. Yasui N, Kojimoto H, Sasaki K, Kitada A, Shimizu H, Shimomura Y. Factors affecting callus distraction in limb lengthening. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;293:55-60.

13. Hagiwara T, Bell WH. Effect of electrical stimulation on mandibular distraction osteogenesis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2000;28:12-9.

14. 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.

15. 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.

16. Stewart KJ, Weyand B, 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.

17. 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;34:294-04.

18. Yamane K, Okano T, Kishimoto H, Hagino H. Effect of ED-71 on modeling of bone in distraction osteogenesis. *Bone.* 1999;24:187-93.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. Kılıç E. Lokal ve sistemik simvastatin uygulamalarının distraksiyon osteogenezisi üzerine etkilerinin deneysel olarak etkilerinin incelenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD Doktora Tezi, 2005.

23. Özeç İ. Lokal olarak uygulanan recombinant human bone morphogenetic protein-2'nin distraksiyon osteogenezisi üzerine etkisinin deneysel olarak incelenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD Doktora Tezi, 2003.

24. Polat HB. Lokal olarak uygulanan yağlı kalsiyum hidroksitin distraksiyon osteogenezisi üzerine etkilerinin deneysel olarak incelenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD Doktora Tezi, 2006.

25. Pampu AA. Zoledronik asitin distraksiyon osteogenezis ve fiksatorle ilişkili osteoporozis üzerine olan etkisinin incelenmesi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD Doktora Tezi, 2005.

26. Al Ruhaimi KA. Effect of calcium sulphate on the rate of osteogenesis in distracted bone. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001;30:228-33.
27. 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.
28. 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.
29. Mofid MM, Inoue N, Atabey A, Marti G, Chao EYS, Manson PN, Kolk CAV. Callus stimulation in distraction osteogenesis. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109:1621-9.
30. Sen C, Gunes T, Erdem M, Koseoglu RD, Filiz NO. Effects of calcitonin and alendronate on distraction osteogenesis. *Int Orthop.* 2006;30(4):272-7.
31. Lafage MH, Balena R, Battle MA, Shea M, Seedor JG, Klein H, Hayes WC, Rodan GA. Comparison of alendronate and sodium fluoride effects on cancellous and cortical bone in minipigs. *J Clin Invest.* 1995;95:2127-33.
32. Kutsal YG. Osteoporoz. Roche, İstanbul, 1998, s: 207-33
33. Kutsal YG. Osteoporozda Kemik Kalitesi. Güneş Kitabevi, Ankara, 2004, s: 331-54
34. Altundal H. Alendronatın dişçekimi sonrası processus alveolariste oluşan rezorbsiyona etkisi. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD Doktora Tezi, 1999.
35. Tuncer BB. Bifosfanatlar ve dişhekimliği. Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi. 2006;16:57-60.
36. Ertekin FH, Onbaşı KT, Yaradanakul S, Öner C. Postmenapozal osteoporozda

etidronat ve alendronat tedavisinin karşılaştırılması. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 1999;24:125-37.

37. Yaffe A, Iztovich M, Earon Y, Alt I, Lilov R, Binderman I. Local delivery of an amino bisphosphonate prevents the resorptive phase of alveolar bone following mucoperiosteal flap surgery in rats. J Periodontol. 1997;68:884-889.

38. Weinreb M, Quartuccio H, Seedor JG, Aufdemorte TB, Brunsvold M, Chaves E, Kornman KS, Rodan GA. Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkeys. J Periodont Res. 1994;29:35-40.

39. Kaynak D, Meffert R, Günhan M, Günhan Ö, Özkaya Ö. A histopathological investigation on the effects of the bisphosphonate alendronate on resorptive phase following mucoperiosteal flap surgery in the mandible of rats. J Periodontol. 2000;71:790-96.

40. Cengiz SB. Alendronat sodyum'un vital diş pulpası üzerindeki etkilerinin histolojik olarak incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Pedodonti AD Doktora Tezi, Ankara, 2003.

41. Levin L, Bryson EC, Caplan D, Trope M. Effect of topical alendronate on root resorption of dried replanted dog teeth. Dent Traumatol. 2001;17:120-6.

42. Igarashi K, Mitani H, Adachi H, Shinoda H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1994;106:279-89.

43. Liu L, Igarashi K, Haruyama N, Saeki S, Shinoda H, Mitani H. Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. Eur J Orthod. 2004;26:469-73.

44. Meraw SJ, Reeve CM, Wollan PC. Use of alendronate in peri-implant defect

regeneration. *J Periodontol.* 1999;70:151-58.

45. Giuliani N, Pedrazzoni M, Passeri G, Negri G, Impicciatore M, Girasole G. Bisphosphonates stimulate the production of basic fibroblast growth factor and the formation of bone marrow precursors of osteoblasts. New findings about their mechanism of action. *Minerva Med.* 1998;89:249-58.

46. Im GI, Qureshi SA, Kenney J, Rubash HE, Shanbhaq AS. Osteoblast proliferation and maturation by bisphosphonates. *Biomaterials.* 2004;25:4105-15.

47. von Knoch F, Jaquiery C, Kowalsky M, Schaeren S, Alabre C, Martin I, Rubash H.E, Shanbhag A.S. Effects of bisphosphonates on proliferation and osteoblast differentiation of human bone marrow stromal cells. *Biomaterials.* 2005;26:6941-49.

48. Fonseca RJ. *Oral and Maxillofacial Surgery. Volume 2,* W.B. Saunders Company, Pennsylvania, 2000, s: 347-403.

49. 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.

50. Çakmak M, Kocaoğlu M: *Ilizarov Cerrahisi ve Prensipleri.* Doruk Grafik, İstanbul, 1999, s:1-4

51. Codivilla A. On the means of lengthening in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity. *Am J Orthop Surg.* 1905;2:353.

52. Abbott LC. The operative lengthening of the tibia and fibula. *J Bone Joint Surg.* 1927;9:128.

53. Ilizarov GA. 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.

54. Ilizarov GA: 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.

55. Michieli S, Miotti B. Lengthening of mandibular body by gradual surgical-orthodontic distraction. J Oral Surg. 1977;35:187.

56. Karp NS, Thorne CH, McCharty JG, Sissons HA. Bone lengthening in the craniofacial skeleton. Ann Plast Surg. 1990;24:231.

57. Karp NS, McCharty JG, Schreiber JS, Sissons HA, Thorne CH. Membranous bone lengthening: A serial histologic study. Ann Plast Surg. 1992;29:2-7.

58. Cope JB, Samchukov ML, Cherkashin AM. Mandibular distraction osteogenesis: a historic perspective and future directions. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1999;115:448-60.

59. 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.

60. Annino DJ, Goguen LA, Karmody CS. Distraction osteogenesis for reconstruction of mandibular symphyseal defects. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1994;120:911-6.

61. 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.

62. Kişnişçi RŞ, Fowel SD, Epker BN. Distraction osteogenesis in Silver Russell syndrome to expand the mandible. Am J Orthod Dentofacial Surg. 1999;116:25-30.

- 63.** 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.
- 64.** 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.
- 65.** Baur DA, Helman JJ. Distraction osteogenesis of the mandible. <http://www.emedicine.com/ent/topic765.htm>. 25.6.2006.
- 66.** Kayalı H. Genel Histoloji. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Üniversitesi yayınları. 1989, s:215-248.
- 67.** Ross MH, Rowell LJ. Histology a text and atlas. Williams and Wilkins, Maryland, 1989, s:45-73
- 68.** Tekelioğlu M. Genel Tıp Histolojisi. Beta Basın Yayın Dağıtım, İstanbul, 1989.
- 69.** Junquerria LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. Prentice Hall International Inc., USA, 1991, s:141-62.
- 70.** Türker HN. Alveolar distraksiyon osteogenezisinde kemik rejenerasyonunun histolojik ve radyolojik olarak incelenmesi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Doktora Tezi, 2003.
- 71.** 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.
- 72.** 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.

73. Block MS, Chang A, Crawford C. Mandibular alveolar ridge augmentation in the dog using distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996;54:309-314.

74. 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.

75. 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.

76. Smith R, Russell RGG, Bishop M. Diphosphonates and Paget's disease of bone. *Lancet,* 1971;1:945-7.

77. Russell RGG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone.* 1999;25:97-106.

78. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw- do bisphosphonate pose a risk? *N Engl J Med.* 2006;355:2278-81.

79. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease-from the laboratory to the patient, Academic Pres, USA. 2000;27-51, 123-52, 168-75.

80. Watts NB. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(1):197-208.

81. Fleisch H. Bisphosphonates in osteoporosis. An introduction. *Osteoporosis Int.* 1993;3:3-5.

82. Lindh C, Petersson A, Klinge B, Nilsson M. Trabecular bone volume and bone mineral density in the mandible. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997;26:101-6.

83. Cryer R, Bauer DC. Oral Bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Proc.* 2002;77:1032-43.

- 84.** Tyrell CJ, Collinson M, Madsen EL, Ford JM, Coleman T. Intravenous pamidronate: Infusion rate and safety. *Annals of Oncology*. 1994;5:27-9.
- 85.** Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol*. 2006;7:508-14.
- 86.** Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol*. 2003;21:4253-4.
- 87.** Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1294-301.
- 88.** Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1897-9.
- 89.** http://Redpoll.Pharmacy.Ualberta.Ca/Drugbank/Drugbank/FDA_labels/020560.pdf Fosamax® (Alendronate Sodium) Tablets And Oral Solution. 20.07.2007
- 90.** Abacıoğlu N. Güncel Farma List Türkiye Tıbbi İlaç Rehberi, Palme Yayıncılık, 2007.
- 91.** Yaffe A, Fine N, Alt I, Binderman I. The effect of bisphosphonate on alveolar bone resorption following mucoperiosteal flap surgery in the mandible of rats. *J Periodontol*. 1995;66:999-1003.
- 92.** Kum KY, Park JH, Yoo YJ, Choi BK, Lee HJ, Lee SJ. The inhibitory effect of alendronate and taurine on osteoclast differentiation mediated by *Porphyromonas gingivalis* sonicates in vitro. *J Endod*. 2003;29:28-30.
- 93.** Sommercom LM, Di Fiore PM, Dixit SN, Koerber AN, Lingen MW, Veis A. Effect of alendronate on immature human dental root explants. *J Endod*. 2000;26:133-7.

- 94.** Yaffe A, Binderman I, Breuer E, Pinto T, Golomb G. Disposition of alendronate following local delivery in rat jaw. *J Periodontol.* 1999;70:893-895.
- 95.** Binderman I, Adut M, Yaffe A. Effectiveness of local delivery of alendronate in reducing alveolar bone loss following periodontal surgery in rats. *J Periodontol.* 2000;71:1236-40.
- 96.** Habal MB. Bone repair by regeneration. *Clin Plast Surg.* 1996;23:93- 101.
- 97.** Carls FR, Sailer HF. Seven years clinical experience with mandibular distraction in children. *J Craniomaxillofac Surg.* 1998;26:197-208.
- 98.** Gaggl A, Schultes G, Karcher H. Distraction implants: a new operative technique for alveolar ridge augmentation. *J Craniomaxillofac Surg.* 1999;27:214-21.
- 99.** 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.
- 100.** Alonso N, Munhoz AM, Fogacac W, Ferreira MC. Midfacial advancement by bone distraction for treatment of craniofacial deformities. *J Cranifac Surg.* 1998;9(2):114-122.
- 101.** Riediger D, Poukens JM. Le Fort III osteotomy: a new internal positioned distractor. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:882-9.
- 102.** Stucki-McCormick SU. Reconstruction of the mandibular condyle using transport distraction osteogenesis. *J Craniofac Surg.* 1997;8:48-52.
- 103.** Cavaliere CM, Buchman SR. Mandibular distraction in the absence of an ascending ramus and condyle. *J Craniofac Surg.* 2002;13:527-32.
- 104.** 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.

105. Dolanmaz D, Karaman AI, Durmuş E, Malkoç S. Management of alveolar clefts using dento-osseous transport distraction osteogenesis. *Angle Orthod.* 2003;73:723-9.

106. Kişnişci RŞ, İşeri H, Tüz HH, Altuğ AT. Dentoalveolar distraction osteogenesis for rapid orthodontic canine retraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002;60:389-94.

107. Swennen G, Dempf R, Schliephake H. Crainofacial distraction osteogenesis: a review of the literature. Part II: experimental studies. *Int J Oral Maxillofacial Surg.* 2002;31:123-35.

108. Siegel MI, Mooney MP. Appropriate animal models for craniofacial biology. *Cleft Palate J.*1990;27:18-25.

109. Paley D. Current techniques of limb lengthening. *J Pediatr Orthop.* 1988;8:73-92.

110. 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.

111. Kojimoto H, Yasui N, Goto T, Matsuda S, Shimomura Y. Bone lengthening in rabbits by callus distraction. *J Bone Joint Surg.* 1988;70:543-9.

112. Chin M, Toth BA. Le fort III Advancement with gradual distraciton using internal devices. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100:819-32.

113. Patel PK, Han H. Crainofacial distraction osteogenesis. <http://www.emedicine.com/plastic/topic459.htm>, 04.07.2007.

114. 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.

115. 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.

116. Al Ruhaimi KA. Comparison of different distraction rates in the mandible: an experimental investigation. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001;30:220-7.

117. Li G, Simpson AH, Kenwright J, Triffitt JT. Effect of lengthening rate on angiogenesis during distraction osteogenesis. *J Orthop Res.* 1999;17:362-7.

118. Felemovicius J, Ortiz Monasterio F, Gomez Radillo LS, Serna A. Determining the optimal time for consolidation after distraction osteogenesis. *J Craniofac Surg.* 2000;11:430-36.

119. Fischgrund J, Paley D, Suter C. Variables affecting time to bone healing during limb lengthening. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;301:31-7.

120. 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 CranioMax Surg.* 2005;33:238-45.

121. Rodan GA, Rezska AA. Osteoporosis and bisphosphonates. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85:8-12.

122. Seebach C, Kurth A, Marzi I. The influence of bisphosphonates on fracture healing. *Orthopade.* 2007;36:136-40.

123. Menezes AM, Rocha FA, Chaves HV, Carvalho CB, Ribeiro RA, Brito GA. Effect of sodium alendronate on alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2005;76:1901-9.

124. Yaffe A, Kollerman R, Bahar H, Binderman I. The influence of alendronate

on bone formation and resorption in a rat ectopic bone development model. *J Periodontol.* 2003;74:44-50.

125. Iwata K, Li J, Follet H, Phipps RJ, Burr DB. Bisphosphonates suppress periosteal osteoblast activity independently of resorption in rat femur and tibia. *Bone.* 2006;39:1053-8.

126. Garcia-Moreno C, Serrano S, Nacher M, Farre M, Diez A, Marinoso ML, Carbonell J, Mellibovsky L, Nogues X, Ballester J, Aubia J. Effect of alendronate on cultured normal human osteoblasts. *Bone.* 1998;22:233-9.

127. Kashii M, Hashimoto J, Nakano T, Umakoshi Y, Yoshikawa H. Changes of bone quality of cortical bone formed under alendronate treatment were detected by microbeam X-ray diffraction analysis. *Bone,* 2006;38:5-22.

128. Meraw SJ, Reeve CM. Qualitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration. *J Periodontol.* 1999;70:1228-33.

129. Weiss S, Baumgart R, Jochum M, Strasburger CJ, Bidlingmaier M. Systemic regulation of distraction osteogenesis: a cascade of biochemical factors. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1280-9.

130. Wong RWK, Rabie ABM. Early healing pattern of statin-induced osteogenesis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2005;43:46-50.

131. Miyazaki H, Hamanishi C, Yoshii T, Tanaka S. Effect of a single intravenous dose of bisphosphonate (pamidronate) on tibial cortical bone after lengthening. *Acta Med Kinki Univ.* 1997;22:155-8.

132. Little DG, Comell MS, Briody J, Cowell CT, Artbuckle S, Cook-Yarborough CM. Intravenous pamidronate reduces osteoporosis and improves formation of the regenerate during distraction osteogenesis. A study in immature

rabbits. *J Bone Joint Surg.* 2001;7:1069-74.

133. Little DG, Cornell MS, Hile MS, Briody J, Cowell CT, Bilston L. Effect of pamidronate on distraction osteogenesis and fixator-related osteoporosis. *Injury.* 2001;32:14-20.

134. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol.* 2006;17:897-907.

135. Woo SB, Hellstein JW, Kamlar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006;144:753-61.

136. 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.

137. 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.

138. 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.

139. Lindh C, Petersson A, Klinge B, Nilsson M. Trabecular bone volume and bone mineral density in the mandible. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997;26:101-6.

140. Demir M, Özmen Ö, Uslu İ. The effect of scintigraphy activity on bone mineral density. *Cerrahpaşa J Med.* 2000;31:196-201.

141. Smith EJ, McEvoy A, Little DG, Baldock PA, Eisman JA, Gardner EM. Transient retention of endochondral cartilaginous matrix with bisphosphonate treatment in a long-term rabbit model of distraction osteogenesis. *J bone Miner Res.* 2004;19:1698-705.

- 142.** Mayhew TM. The new stereological methods for interpreting functional morphology from slices of cells and organs. *Exp Physiol.* 1991;76:639-65.
- 143.** Kalkan E, Eser O, Avunduk MC, Cosar M, Fidan H, Kalkan S. Apoptosis and cerebral ischemic reperfusion injury developed after haemorrhagic shock: experimental study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Der.* 2006;12:263-7.
- 144.** <http://www.hitasendustriyel.com/NDC/TR/urunDetay.aspx?productID=24>, Clemex PE Brochure. 20.06.2007

ÖZGEÇMİŞ

Dt. Dervişhan KÜÇÜK, 01.01.1979 tarihinde Antalya-Serik'te doğmuştur. Serik Tekeli İlkokulu ile başlayan öğrenimine sırasıyla Serik Kazım Karabekir Ortaokulu ve Antalya Karatay Süper Lisesi ile devam etmiştir. 1998 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesinde başladığı yüksek öğreniminden 2003 yılında mezun olmuştur. 2004 yılı şubat ayında C. Ü. Dişhekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahi AD'ında doktora programına başlamış olup halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.

TEŐEKKÖR

Tez çalıőmamın gerçekleőmesinde; radyolojik değerlendirmelerinden dolayı Yrd. Doç. Dr. Cesur GÖmÖő'e, dansitometrik değerlendirmelerindeki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Taner Erselcan'a, histolojik değerlendirmelerdeki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Eray Bulut'a, histomorfometrik değerlendirmelerinden dolayı Prof. Dr. M. Cihat Avunduk'a ve istatistik değerlendirmelerinden dolayı Yrd. Doç. Dr. Ziyet ınar'a ve deney ve laboratuvar aşaması boyunca yardımlarından dolayı Dr. Dt. Hidayet Burak Polat'a, Dt. Ufuk Taődemir'e ve Dt. Abdullah őahin'e teőekkÖr ederim. Ayrıca destekleriyle bana gÖc veren aileme ve eőime teőekkÖrÖ bir borç bilirim.