

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI

**EKSTRAKORPORAL ŞOK DALGA TEDAVİSİ'NİN  
MANDİBULAR DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ  
ÜZERİNE ETKİLERİNİN OSTEOPOROTİK MODELDE  
İNCELENMESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Dt. Erman ŞENEL**

**Samsun  
Mayıs-2014**

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI

**EKSTRAKORPORAL ŞOK DALGA TEDAVİSİ'NİN  
MANDİBULAR DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ  
ÜZERİNE ETKİLERİNİN OSTEOPOROTİK MODELDE  
İNCELENMESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Dt. Erman ŞENEL**

**Danışman  
Doç. Dr. M. Cihan BEREKET**

**Samsun  
Mayıs-2014**

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bana her zaman destek olan ve yol gösteren danışman hocam Sayın Doç. Dr. M. Cihan BEREKET'e,

Tez sürecimde vermiş oldukları katkılarından dolayı tez izleme jürimdeki Sayın hocalarım Prof. Dr. Selim ARICI'ya ve Doç. Dr. İsmail ŞENER'e,

Eğitim sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nergiz YILMAZ olmak üzere tüm bölüm hocalarıma,

Çalışmamın gerçekleştirilebilmesi için destek sağlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü'ne, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Üyelerine ve Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Üyelerine,

Tezimin stereolojik analizinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Emin ÖNGER'e ve Araştırma Görevlisi Sayın Ömür DENİZ'e,

Tez verilerimin istatistiksel olarak incelenmesinde bana yardımcı olan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Naci MURAT'a,

Tezimin her aşamasında katkılarıyla bana destek olan sevgili Dt. Esengül BEKAR'a, Dt. Enes ÖZKAN'a ve diğer tüm bölüm arkadaşlarıma,

Bana hep destek veren ve beni bugünlere getiren sevgili annem Ayten ŞENEL, ve babam Rıfat ŞENEL'e,

Sevgisini ve desteğini hep hissettiğim sevgili ablam Pınar AVCI'ya,

Teşekkürler...

## ÖZET

### EKSTRAKORPORAL ŞOK DALGA TEDAVİSİ'NİN MANDİBULAR DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN OSTEOPOROTİK MODELDE İNCELENMESİ

**Amaç:** Osteoporoz kemik yoğunluğunda azalma ve kemik kırılgenliğindeki artışla karakterize yaygın bir metabolik kemik hastalığıdır. Literatürde Ekstrakorporal Şok Dalga Tedavisi'nin (ESWT) uzun kemik kırıklarında kallus hacmini ve kemiğin biyomekanik özelliklerini artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı ESWT'nin osteoporotik tavşan modelinde mandibular distraksiyon osteogenezisinde (DO) rejeneratın oluşumu ve mineralizasyonu üzerindeki etkisinin incelenmesidir.

**Materyal ve Metot:** Çalışmada 6-9 aylık 42 dişi Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Tavşanlar iki büyük gruba ayrıldı: Overektomize edilmeyen gruplar [Kont (Grup 1), ESWT 1 (Grup 2), ESWT 2 (Grup 3)] ve overektomize edilen gruplar [O-Kont (Grup 4), O-ESWT 1 (Grup 5), O-ESWT 2 (Grup 6)]. Overektomiden 12 hafta sonra tüm gruplarda sol mandibular korpus bölgesinde 1. premolarla mental foramen arasında osteotomi yapıldı ve eksternal distraktör adapte edildi. 0,35 mm hızda ve 12 saat aralıkla 10 gün boyunca DO uygulandı. Odaksız ESWT, deney gruplarına operasyondan önce ve sonra (Grup 3,6) ya da sadece sonra (Grup 2,5) olmak üzere uygulandı. Rejenere kemik konsolidasyon periyodunun 7. ve 28. günlerinde dansitometrik olarak incelendi. Stereolojik değerlendirme ve sonrasında istatistiksel analiz gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Overektomize edilen grupların Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) değerleri overektomize edilmeyen gruplardan düşük bulunmuştur. Stereolojik analizler Grup 5 ve 6'da yeni kemik, bağ dokusu ve yeni damarlanma hacminin daha yüksek olduğunu göstermiştir.

**Sonuç:** ESWT overektomize edilen tavşan modelinde DO'da rejenerat oluşumunu artırmıştır. İleriki çalışmalarda odaksız ESWT'nin farklı dozlarının uygulanması daha iyi sonuçlar elde edilebilmesi açısından faydalı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** ESWT, mandibula, osteoporoz, tavşan

Erman ŞENEL, Doktora Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Mayıs-2014

## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE EFFECTS OF EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE THERAPY ON MANDIBULAR DISTRACTION OSTEOGENESIS IN OSTEOPOROTIC MODEL

**Aim:** Osteoporosis is a common metabolic bone disorder characterised by reduced bone density and increased bone fragility and susceptibility to fracture. In the literature authors demonstrated that Extracorporeal Shock Wave Therapy (ESWT) increases the callus size and biomechanical properties of bone tissue in long bone fractures of the rabbits. The aim of this study is to evaluate the effect of unfocused ESWT on regenerate formation and mineralization in distraction osteogenesis (DO) in both ovariectomized and non ovariectomized groups.

**Material and method:** Forty-two female New Zealand rabbits 6 to 9 months old were used. Rabbits were divided into two major groups: Non ovariectomized groups [Cont (Group 1), ESWT 1 (Group 2), ESWT 2 (Group 3)] and ovariectomized groups [O-Cont (Group 4), O-ESWT 1 (Group 5), O-ESWT 2 (Group 6)]. 12 weeks after ovariectomy, osteotomy was carried out between the first premolar and mental foramen. External fixators were applied to the left mandibular corpus of all rabbits. DO was performed at a rate of 0.35mm every 12 hours for 10 days. Unfocused ESWT was applied to experimental groups before and after the operation (Group 3,6) or only after the operation (Group 2,5). Regenerated bone was evaluated with densitometric methods at 7th and 28th days of the consolidation period. Stereological evaluation and statistical analysis were performed.

**Results:** Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) values of ovariectomized groups were measured lower than non ovariectomized groups. Stereological analysis showed that new bone, connective tissue and new vascularization volume was higher in group 5 and 6.

**Conclusions:** ESWT enhances regenerate formation in distracted ovariectomized rabbit mandibles. In future studies application of different dosages of unfocused ESWT might be beneficial for better outcomes.

**Keywords:** ESWT; mandible; osteoporosis; rabbit

Erman ŞENEL, PhD Thesis

Ondokuz Mayıs University Samsun, May-2014

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	:Alkalin Fosfataz
ATP	:Adenozin Trifosfat
bFGF	:Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
BMP	:Kemik Morfojenik Protein
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CaOH	:Kalsiyum Hidroksit
DELTA	:Düşük Enerjili Lazer Tedavisi
DEXA	:Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri
DO	:Distraksiyon Osteogenezisi
DYAU	:Düşük Yoğunluklu Atımlı Ultrason
eNOS	:Endotelial Nitrik Oksit Sentezaz
ESWL	:Ekstrakorporal Şok Dalga Litotripsisi
ESWT	:Ekstrakorporal Şok Dalga Tedavisi
FDA	:Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GDF	:Büyüme Farklılaşma Faktörü
HBO	:Hiperbarik Oksijen
IGF	:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	:İnterlökin
KMİ	:Kemik Mineral İçeriği
KMY	:Kemik Mineral Yoğunluğu
LRP5	:Lipoprotein Reseptörle İlişkili Protein 5
M-CSF	:Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
NF-κB	:Nükleer Faktör Kappa B
OMÜ	:Ondokuz Mayıs Üniversitesi
OPG	:Osteoprotegerin
PCNA	:Prolifere Edici Hücre Nükleer Antijeni
PEDF	:Epitelyal Pigment Faktörü
PGDF	:Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PTH	:Paratiroid Hormon
RANK	:Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatörü

RANKL	:Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatörü Ligandı
rhBMP-2	:Rekombinant Kemik Morfojenik Protein 2
SS	:Standart Sapma
TGF	:Transforme Edici Büyüme Faktörü
TGF- $\beta$	:Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
TGF- $\alpha$	:Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
TME	:Temporomandibular Eklem
TNF	:Tümör Nekrotizan Faktör
TNF- $\alpha$	:Tümör Nekrotizan Faktör Alfa
TNF- $\beta$	:Tümör Nekrotizan Faktör Beta
VEGF	:Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
SİMGE VE KISALTMALAR .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Kemik Dokusu .....	3
2.1.1. Kemik Matrisi .....	3
2.1.2. Kemik Zarları .....	4
2.1.3. Kemik Hücreleri .....	4
2.1.4. Kemik Tipleri .....	6
2.1.5. Kemikleşme .....	7
2.1.6. Kemik İyileşmesi .....	9
2.1.7. Kemik İyileşmesinin Moleküler Mekanizması .....	10
2.2. Osteoporoz .....	14
2.2.1. Tanım ve Tarihçe .....	14
2.2.2. Epidemiyoloji .....	15
2.2.3. Sınıflandırma .....	15
2.2.4. Risk Faktörleri .....	17
2.2.5. Kemik Formasyonu ve Rezorpsiyonu Arasındaki Dengesizlik .....	18
2.2.6. Tanı .....	19
2.2.7. Osteoporozun Biyokimyasal Belirleyicileri .....	19
2.2.8. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri .....	20
2.2.9. Tedavi .....	21
2.3. Distraksiyon Osteogenezisi .....	25
2.3.1. Tanım ve Tarihçe .....	25
2.3.2. Kraniofasiyal Bölgedeki Endikasyon ve Kontrendikasyonları .....	26
2.3.3. Distraksiyon Osteogenezisinin Avantaj ve Dezavantajları .....	27
2.3.4. Distraksiyon Osteogenezisini Uygulama Protokolü .....	28
2.3.5. Distraksiyon Osteogenezisinde Görülebilecek Komplikasyonlar .....	30



2.3.6. Distraksiyon Osteogenezisinde Kullanılan Apareyler .....	31
2.3.7. Distraksiyon Osteogenezisi Tekniğinin Sınıflandırılması .....	32
2.3.8. Distraksiyon Osteogenezisinde Kemik İyileşmesi .....	33
2.3.9. Distraksiyon Osteogenezisinin Moleküler Mekanizması .....	35
2.3.10. Distraksiyon Osteogenezisi ve Kırık İyileşmesi Arasındaki Farklar .....	37
2.3.11. Osteoporozun Distraksiyon Osteogenezisi Üzerindeki Etki Mekanizması..	39
2.3.12. Distraksiyon Histogenezisi .....	40
2.4. Ekstrakorporal Şok Dalga Tedavisi .....	42
2.4.1. Tanım .....	42
2.4.2. Tarihçe .....	42
2.4.3. Ekstrakorporal Şok Dalgası Üretim Yöntemleri.....	44
2.4.4. ESWT'nin Canlı Doku Üzerindeki Etki Mekanizması.....	45
2.4.4. ESWT'nin Tıpta Kullanım Alanları .....	46
<b>3. MATERYAL ve METOT .....</b>	<b>47</b>
3.1. Distraksiyon Aygıtı .....	47
3.2. Overektomi Tekniği .....	48
3.3. Distraksiyon Öncesi ESWT Uygulama Protokolü.....	50
3.4. Cerrahi Teknik .....	51
3.5. Post Operatif Bakım.....	53
3.6. Distraksiyon Prosedürü ve Sonrasında ESWT Uygulama Protokolü .....	53
3.7. Stereolojik Değerlendirme .....	54
3.8. Radyolojik Değerlendirme .....	55
3.9. İstatistiksel Analiz.....	56
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>57</b>
4.1. Klinik Bulgular.....	57
4.2. Radyolojik Bulgular .....	59
4.3. Stereolojik Bulgular .....	65
4.3.1. Bağ Dokusu Hacmi .....	65
4.3.2. Yeni Kemik Hacmi .....	68
4.3.3. Yeni Damarlanma Hacmi .....	72
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>75</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>91</b>

<b>KAYNAKLAR</b> .....	93
<b>EK-1 Etik Kurul Onayı</b> .....	122
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	123



## 1. GİRİŞ

Distraksiyon osteogenezisi (DO), osteotomi ya da kortikotomi yoluyla ayrılan kemik segmentlerine zıt yönde çekme kuvveti uygulanması ile kallusun indüklenmesi sonucu segmentlerin birbirlerine bakan yüzeylerinde distraksiyon vektörüne paralel yeni kemik doku oluşumuyla karakterize biyolojik bir olaydır (Samchukov ve ark., 1998; 2001). Sert dokunun dışında gerilime maruz kalan çevre yumuşak dokularda da distraksiyon histogenezisi adı verilen adaptif değişiklikler meydana gelmektedir. Yumuşak dokudaki adaptif değişiklikler, akut ortopedik düzeltmelerle meydana gelebilen potansiyel relapsı önleyerek geniş iskeletsel hareketlere izin verir. Bu özelliği DO'yu geleneksel cerrahilere karşı avantajlı konuma getirmektedir (Yasui ve ark., 1993). DO tekniği günümüzde konjenital ve kazanılmış kraniomaksillofasial defektlerin tedavisinde kullanılan popüler bir tekniktir (Bulut ve ark., 2012).

Osteoporoz, günümüzde tüm dünyada en fazla görülmekte olan metabolik bir kemik hastalığıdır. Düşük kemik kütlesi ve kemik mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Kemik mineral yoğunluğu ve kemik mineral içeriğinde azalma izlenir. Osteoporozda kemik yapım-yıkım dengesi bozulur ve bu durum kemik iyileşmesini olumsuz etkiler (Lin ve Lane, 2004).

DO tekniğinde tedavi süresinin uzun olması tekniğin en önemli dezavantajlarından birisidir. Sürenin uzun olması daha çok 8-12 haftalık bir süreç içerisinde gerçekleşen konsolidasyon safhasına dayandırılmaktadır (Williams ve ark., 2001). Bu nedenle konsolidasyon sürecinde kallus stimülasyonu yoluyla rejenerasyonun hızlandırılmasının tedavi sürecini kısaltacağı savunulmaktadır (Mofid ve ark., 2002). Yeni oluşan kemik dokunun mineral yoğunluğu ve içeriğinin, kalitesinin ve direncinin artırılmasına yönelik çalışmalar üzerinde yoğunlaşmaktadır (Lafage ve ark., 1995; Al Ruhaimi, 2001; Pampu ve ark., 2006; Şen ve ark., 2006;).

Düşük yoğunluklu ultrason, rekombinant büyüme faktörü, intermitent paratroid hormonu, kalsitonin, aledronat, kalsiyum sülfat, kemik morfojenik proteinleri (BMP) transforme edici büyüme faktörü (TGF) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) kemik iyileşmesini hızlandırıcı ve konsolidasyon periyodunu azaltıcı etkilerinin belirlenmesi amacıyla DO'da kullanılmıştır (Raschke ve ark., 1999; Rauch ve ark.,

2000; Shimazaki ve ark., 2000; Cho ve ark., 2002; Li ve ark., 2002; Eckardt ve ark., 2003; Ashinoff ve ark., 2004; Seebach ve ark., 2004; Şen ve ark., 2006;).

Ekstrakorporal Şok Dalga Tedavisi (ESWT) uzun kemiklerdeki birleşmemiş kırıklar, lateral epikondilit, plantar fasciitis ve kalsifiye tendinit gibi kas ve iskeletsel deformitelerin tedavisinde kullanılan konservatif bir yöntemdir (Birnbaum ve ark., 2002; Wang ve ark., 2008).

Deneyisel hayvan modellerinde, ESWT'nin hücre farklılaşması ve damarlanmayı artırarak uzun kemiklerdeki kırıkların iyileşmesini hızlandığı bildirilmektedir. Yazarlar daha önce tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, ESWT'nin yeni oluşan kemiğin miktarını ve biyomekanik özelliğini artırdığını göstermişlerdir (Wang ve ark., 2003b; 2008).

Bu bilgiler ışığında tez çalışmamızın amacı kırık iyileşmesindeki hızlandırıcı ve oluşan yeni kemiğin kalitesini artırıcı etkileri çeşitli çalışmalarla ortaya koyulan ESWT yönteminin, overektomize edilerek osteoporotik hale getirilen, kemik kalitesi ve yoğunluğu düşük seviyedeki tavşan modellerinde uygulanan DO'da, kallus stimülasyonu ve yeni oluşan kemiğin kalitesi üzerindeki etkilerini radyolojik, dansitometrik ve stereolojik olarak incelemektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kemik Dokusu**

Kemik doku bağ dokunun mineralize olmasıyla meydana gelen özel bir yapıdır. Bir araya gelerek oluşturdukları iskelet sistemi vücudun çatısını oluşturur ve kas sistemi ile koordineli olarak çalışarak hareketi sağlar (Gartner ve Hiatt, 2007). Kalsiyum deposu olarak görev yapmasının yanında kan hücrelerinin üretildiği kemik iliğini içerir. Kemik, sert yapısıyla travmalara karşı koruma sağlar ve hasar gördüğünde kendini yenileyebilecek bir yapıya sahiptir. Kemik doku hayat boyu yapım ve yıkım mekanizmasının devam ettiği dinamik bir yapıdır. Bütün kemikler iç yüzeyde endosteum, dış yüzeyde ise periosteum adı verilen osteojenik hücreler içeren zarlarla kaplıdır. Kemik yapısı temelde kemik zarları, kemik hücreleri ve hücreler arası bölgeyi dolduran kemik matriksinden meydana gelir (Junqueira ve Carneiro, 2003).

#### **2.1.1. Kemik Matriksi**

Kemik matriksi, organik ve inorganik yapılardan meydana gelir. İnorganik yapının içerisinde kalsiyum, fosfat, sodyum, potasyum, magnezyum, bikarbonat ve sitrat gibi mineraller yer alır. Ayrıca vücuttaki kalsiyumun %99'u, fosfatın %85'i, magnezyum ve sodyumun %40-60'ı iskelet sisteminde bulunur. Kalsiyum ve fosfat hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunurlar. Kollajen lifler arasındaki boşluklara yerleşerek kemiğin sert ve dayanıklı hale gelmesini sağlarlar (Tekelioğlu, 1989; Bancroft ve Stevens, 1996).

Kemik organik matriksi, osteoblastlar tarafından meydana getirilen mineralize olmamış organik yapıdan oluşur ve bu yapıya osteoid adı verilir. %90'ını tip I kollajen; %10'unu ise kollajenöz olmayan proteinler (glikoproteinler, proteoglikanlar), karbohidratlar, peptitler, ve lipidler oluşturur (Shapiro, 2008). Kollajenöz olmayan proteinlerin hücrelerin organik matrikse penetrasyonunda, büyüme faktörlerinin salınımında ve organik matriksin kalsifikasyonunda rol aldıkları tahmin edilmektedir. Olgun bir kemik dokuda lifler birbirine paralel ve porlar bırakacak şekilde dizilmiş olup, hidroksiapatit kristalleri ise ara yüzlerinde dizilidir (Bancroft ve Stevens, 1996).

Kemik matriksi ve kemik hücrelerinde sürekli bir yapım yıkım döngüsü mevcuttur. Basınca maruz kalan bölgelerde kemik rezorpsiyonu; gerilime maruz kalan bölgelerde ise apozisyon meydana gelir. Bunların hepsine birden remodeling adı

verilmektedir. Bu mekanizmada yapım ve yıkım birbirini dengelediği için kemik dokunun temel yapısı değişmeden kalır. Ancak depozisyon rezorpsiyona baskın geldiğinde kemik kırılma eğilimi tersi bir durumda ise osteoporoz meydana gelir (Cotran ve ark., 1999).

### **2.1.2. Kemik Zarları**

Kemiğin iç ve dış yüzeyi kemiği oluşturan hücrelerden ve bağ dokusundan oluşan zarlarla örtülüdür. Bu zarlar:

**Periosteum:** Dış yüzeyi kollajen lifler ve fibroblastlardan meydana gelir. Demetler halinde periostal kollajen liflerden oluşan Sharpey lifleri matris içine girerek periostu kemiğe bağlar. İç yüzeyi hücreden zengin bir yapıdadır. Bu bölgede çok sayıda osteoprogenitör hücre bulunur. Bu hücreler kemiğin büyüme ve onarımında önemli rol oynar (Junqueira ve Carneiro, 2003).

**Endosteum:** Kemiğin içerisindeki tüm boşlukları örten yassı osteojenik hücrelerin oluşturduğu ince bir tabakadır. Osteojenik potansiyali periost gibi yüksektir. Bu tabakanın kemik doku yanında hemopoetik hücreleri yapabilme özelliği vardır (Junqueira ve Carneiro, 2003).

### **2.1.3. Kemik Hücreleri**

Kemik dokusuna özgü 5 tip kemik hücresi bulunmaktadır (Kalfas, 2001).

- 1- Osteoprogenitör hücreler
- 2- Osteoblastlar
- 3- Osteositler
- 4- Kemik dökücü hücreler
- 5- Osteoklastlar

#### ***Osteoprogenitör Hücreler***

Osteoprogenitör hücreler; fibroblast, osteoblast, adiposit, kondrosit, kas hücreleri gibi birçok farklı hücreye farklılaşma yeteneğindeki kemik iliği mezennişmal kök hücrelerinden köken almaktadır (Gartner ve Hiatt, 2007). Oval ya da uzun çekirdekli bazofilik sitoplazmaya sahip hücrelerdir. Periosteum ve endosteumun iç yüzeyleri ile haversian kanallarında bulunurlar. Kemiklerin gelişim döneminde ve kemikte herhangi bir hasar olduğu zaman aktif hale gelirler. Mitoz ile bölünerek osteoblastlara farklılaşırlar (Junqueira ve Carneiro, 2003).

### ***Osteoblastlar***

Osteoblastlar; kemiğin organik matriksinin üretilmesinde ve osteoklastik fonksiyonun dengelenmesinde görev alırlar. Periost kılıfında veya kemik iliğinin stromasında oluşurlar (Stevens ve Lowe, 1997). Kübik ya da piramidal şekilli olabilirler. Çekirdekleri büyüktür, tek ve belirgin çekirdekçiğe sahiptirler (Gartner ve Hiatt, 2007). Tip I kollajen ve kemik matriks proteinleri salgırlar. Bu matriks proteinleri arasında osteokalsin ve osteonektin gibi kalsiyum bağlayıcı proteinler; kemik sialoproteinler I ve II, proteoglikanlar ve glikoproteinler sayılabilir. Organik matriksin mineralizasyonu da osteoblastların varlığına bağlıdır. Osteoblastlar alkalın fosfataz (ALP) enzimine sahiptir. Osteoblastik aktivitenin seviyesi, kandaki ALP ve osteokalsinin seviyelerine bakılarak değerlendirilebilir (Jee, 2001). Kemik rezorpsiyonu esnasında kemik matriksinden büyüme faktörleri salgılanır ve osteoklast aktivitesi dengelenir (Mundy ve Martin, 1993). Osteoklastlarla birlikte kemik remodelingini yönetirler. Olgunlaşan osteoblastlar kemik yüzey hücresi ve osteositlere dönüşürler ya da apoptozise uğrarlar (Stevens ve Lowe, 1997).

### ***Osteositler***

Osteositler, kalsifiye kemik matriksinde yer alan lakünalar içerisinde hapsedilmiş olgun kemik hücreleridir. Osteositler kanalikuli denilen ince sitoplazmik uzantıları yoluyla komşu osteositlerle ve kanla ilişki içerisinde dirler. Osteositler ile kan damarları arasındaki bu yol iki yapı arasındaki moleküler alışverişi temin eder (Fonseca ve ark., 2005). Osteositler, kemik matriksinin devamlılığının sağlanmasından mineral içeriğinin korunmasından ve kemiğe gelen fiziksel kuvvetlere mukavemetten sorumludurlar. Osteositler yeni matriks sentezleyebilir ve matriks yıkımına katılabilirler (Stevens ve Lowe, 1997; Junqueira ve Carneiro, 2003).

### ***Kemik Döşeyici Hücreler***

Osteoblastlardan köken alan bu hücreler, kemik yüzeyini ince bir tabaka halinde kaplar. Kemiğin iç yüzeyini döşeyen hücrelere endosteal; dış yüzeyini döşeyenlere ise periosteal hücreler denir. İnaktif olan bu hücreler kimyasal veya mekanik etkiye cevaben aktif hale gelebilirler (Miller ve Jee, 1992).

### ***Osteoklastlar***

Osteoklastlar, kemik yıkımından sorumlu çok çekirdekli dev hücrelerdir. Kemik iliğindeki monositler veya benzeri hücrelerden köken alırlar (Kutsal, 2005). İnterlökin (IL) -1, -3, -6 ve -11, tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve tümör büyüme faktörü alfanın (TGF- $\alpha$ ) osteoklast oluşumunu indüklediği bildirilmektedir (Bancroft ve Stevens, 1996). Osteoklastlar sıklıkla kemik yüzeyine yakın bulunan ve Howship lakünaları olarak bilinen sığ çukurlar içerisinde yer alırlar (Kalfas, 2001). Osteoklastlar kemiği asitle demineralize eder, kollajeni ise enzimler yolu ile çözerler. Kalsiyumun kana karışmasına neden olarak vücuttaki kalsiyum miktarının düzenlenmesinde rol oynarlar. Osteoblastlarla birlikte kemik remodelinginde aktif rol üstlenirler (Junqueira ve Carnerio, 2003). Kalsitonin ve östrojen osteoklast aktivitesini azaltırken; tiroksin, paratiroid ve D vitamini ise aktivitelerini artırır. Rezorbsiyon olayı tamamlandığında osteoklastlar ya dejenere olarak kaybolur ya da meydana geldiği ana hücreye dönüşür (Stevens ve Love, 1997).

#### **2.1.4. Kemik Tipleri**

Kemik mikroskopik olarak incelendiğinde 2 farklı kemik tipi olduğu gösterilmiştir:

- 1) Primer kemik dokusu (olgunlaşmamış kemik)
- 2) Sekonder kemik dokusu (olgun ya da lameller kemik)

#### **Primer Kemik Dokusu**

Rastgele dağılmış ince kollajen fibrillerden oluşur ve düzensiz yapıdadır. Embriyolojik dönemde ve kırık iyileşmesi ve diğer onarım süreçlerinde ilk ortaya çıkan geçici kemik dokusudur. Yetişkinlerde diş alveolleri, tendonların kemiğe bağlandığı bölgeler ve kafatasındaki yassı kemik eklemleri dışında yerini sekonder kemiğe bırakır (Shapiro, 2008).

#### **Sekonder Kemik Dokusu**

Sekonder kemik dokusu kollajen fibrillerin birbirine paralel olarak dizilmesi ya da vasküler bir kanal etrafında dairesel olarak yerleşmesiyle teşekkül eder. Sekonder kemik dokusu makroskopik olarak incelendiğinde kemiklerin dış kısmına kortikal veya kompakt kemik, iç kısmına da trabeküler veya spongioz kemik adı verilir (Shapiro, 2008).

**Kortikal (kompakt) kemik** : %5-10 porözitesi olan, kavitesiz, yoğun yapıda bir kemiktir. Kemiklerin dış yüzeyini kaplayan mekanik ve koruyucu işlev gören tabakadır.



Yassı kemiklerin iç ve dış yüzeylerini, uzun kemiklerinse dış yüzeyini oluşturur (Doblare ve ark., 2004). Kan damarları, sınırlar ve gevşek bağ dokusunu içeren bir kanalın etrafını lameller kemiğin dairesel olarak sarmasıyla oluşan sisteme Havers sistemi denir. Havers kanalları yatay ya da oblik seyreden Volkman kanalları aracılığı ile kemik iliği boşlukları, periost ve kendi aralarında iletişim kurmaktadır (Bloom ve Fawcett, 1975). Kompakt kemikte lameller; Havers sistemi lamelleri, dış dairesel lameller, iç dairesel lameller ve intersitisiyel lameller olarak yapılanmıştır. Kompakt kemiğin mekanik direnci Havers sisteminin sıkı dizilimine bağlıdır. Beslenmesi ise foramen nutrisyumlardan giren kan damarlarının, kompakt kemiğe dik olarak ilerleyen ve Havers kanallarını birbirine bağlayan Volkman kanalları aracılığıyla Havers sistemine ve kemik iliğine ulaşmasıyla sağlanır (Junqueira ve Carnerio, 2003).

**Trabeküler (Spongioz) kemik** : Kortikal kemik plakları arasında yer alan ince düzensiz ve anastomozlaşan trabeküllerden oluşan süngerimsi kemiktir (Doblare ve ark., 2004). Trabeküllerin boşluklarında kan damarları ve kemik iliği bulunur. Havers sistemi ise spongioz kemikte yer almaz. Kemik iliğindeki kan damarlarından sitoplazmik uzantıları yoluyla beslenirler (Kierszenbaum, 2002). Trabeküler kemiğin metabolik döngü hızı, yüksek yüzey/alan oranına sahip olduğundan, kortikal kemiğe oranla çok yüksektir (Kutsal ve ark., 2005).

### **2.1.5. Kemikleşme**

İntramembranöz ve endokondral olmak üzere iki tip kemikleşme vardır. İntramembranöz kemikleşme bağ dokusu; endokondral kemikleşme ise kıkırdak dokunun katılımıyla oluşmaktadır. Her iki kemikleşme sonrasında oluşan kemikte primer (olgunlaşmamış) kemiktir. Primer kemik daha sonra yerini lameller kemik dokuya bırakır (Saphiro, 2008).

#### **İntramembranöz Kemikleşme**

Mezenkimal bağ dokudan kıkırdak oluşumu gelişmeksizin direk kemik meydana gelmesidir (Einhorn, 1998). Kafatası kemikleri, pelvis ve sternum gibi yassı kemikler, maksilla ve mandibulanın (simfiz ve koronoid hariç) bazı bölgeleri, yüz kemikleri ile kısa ve uzun kemiklerin kortikal bölgelerinde izlenir (Gartner ve Hiatt, 2007). Mezenkimal kök hücreler önce osteoprogenitör hücrelere, onlar da osteoblastlara farklılaşır. Osteoblastlar kemik organik matriksini meydana getirir. Bu yapıdaki zengin damarlanma sayesinde organik matrikse inorganik yapılar ulaşır. Osteoblastlardan

salgılanan alkalen fosfataz, kalsiyum fosfat bileşiklerini oluşturarak osteoid dokuyu mineralize eder. Osteoid madde mineralize oldukça lakünalar içinde hapsolan osteoblastlar osteositlere dönüşürler ve sitoplazmik uzantılarıyla birbirleri ile bağlantı kurarlar (Junqueira ve Carnerio, 2003). Osteblast sayısı azaldıkça çevre mezenkimden farklılaşan osteoblastlar bölgeye ulaşır. Kemik trabeküllerinin yapımı artarak devam eder. Trabeküllerin çevresinde dizili osteoblastlar, trabeküler kemik kenarlarında lameller yapıda ikincil kemik dokusunu inşa etmeye başlar. İç kısımdaki osteoklastlar ise birincil kemik dokuya ait trabeküler yapıyı rezorbe ederek ortadan kaldırır. İkincil kemik dokuya ait trabeküller birleşerek spongios kemiği meydana getirirler. İntramembranöz yolla spongios kemik çevresinde kompakt kemik oluşturulur. İç kısımda kalan mezenkimal hücrelerden ise kemik iliği oluşumu gerçekleşir (Bancroft ve Stevens, 1996).

### **Endokondral Kemikleşme**

İskelet kemiklerinin büyük çoğunluğu endokondral kemikleşme ile meydana gelir. Kemikleşme hiyalin kıkırdağın merkezinde küçük kemikleşme odağıyla başlayıp, tam bir kemik dokusu oluşumuyla sonlanır (Saphiro, 2008). Kemik oluşumu diafiz merkezini çevreleyen bant şeklindeki perikondrium bölgesinde başlar. Bu kısımdaki perikondrium osteojenik fonksiyona sahiptir. Kıkırdağa yakın yerdeki perikondrium hücreleri hipertrofiye uğrayarak osteoblastlar haline geçerler ve intramembranöz tipte kemik yapımına başlarlar. Böylece yeni kemiğin periosteumu ile kıkırdak dokusu arasında silindirik biçimde bir kemik halka ortaya çıkar. Yeni oluşan kemik halka besin maddelerinin difüzyonuna engel olarak bölgedeki kondrositlerin hipertrofisine ve sonrasında ölümüne neden olur (Gartner ve Hiatt, 2007). Periosteumdaki osteoklastlar kemik halkayı bazı bölgelerde delerek foramen nutrisyumlari oluştururlar. Periosteumdaki kan damarları bu deliklerden geçerek, osteoprogenitör ve hematopoetik hücreleri taşırlar. Kan damarları yoluyla bölgeye ulaşan kalsiyum ve fosfat ALP'nin etkisiyle birleşerek kıkırdak doku üzerine çökeler ve diafizin merkezinde bir kemikleşme merkezi oluşturur. Periosteal halka ile başlayan diyafiz kemikleşmesi, epifizler arasındaki bütün diyafiz kıkırdağını kaplar. Kemikleşme bitinceye kadar epifiz kıkırdaktaki kondrosit hücreleri diafize doğru çoğalmaya ve kıkırdak doku üretimine devam ederler. Epifiz kıkırdağı da kemikleştiği zaman büyümenin sona erdiği gözlenir (Junqueira ve Carnerio, 2003).

### 2.1.6. Kemik İyileşmesi

Kemik iyileşmesi; korteks, periosteum, çevre yumuşak doku ve kemik iliğinden köken alan çeşitli hücrelerin katılımıyla gerçekleşen normal embriyonik gelişimin bir özetidir (Ferguson ve ark., 1999; Gerstenfeld ve ark., 2003b). Genellikle kırıkların çoğunda hem endokondral hem de intramembranöz kemikleşme bir arada gerçekleşir (Dimitriou ve ark., 2005).

Travma ya da cerrahi girişim sonrasında kemik iyileşme mekanizması sırasıyla şu aşamaları izler:

- 1) Etki
  - 2) İndüksiyon
  - 3) Enflamasyon
  - 4) Yumuşak kallus
  - 5) Sert kallus
  - 6) Remodeling
- (Frost, 1989)

İndüksiyon safhasında bölgeye uygulanan stresin etkisiyle dokudaki osteoprogenitör hücreler uyarılır. Burada uyarılmaya etki eden faktörler; oksijen oranı, hücre ölümü, elektrik potansiyeli ve kollajen olmayan proteinlerdir (Frost, 1989). Kemik segmentinin bütünlüğünün bozulması ve kan damarlarının hasar görmesi sonucu hemoraji oluşur ve hasar gören bölgede ve çevresinde hematoma meydana gelir. Hematom bir süre sonra pıhtıya dönüşür (McKibbin, 1978). Enflamatuvar dönemde kırık uçlarında dolaşım yetersizliği ve hipoksiye bağlı nekroz meydana gelir. Bölgeye göç eden makrofajlar bölgedeki debris temizlerken; bölgedeki fibroblastlar, kollajen fibriller, enflamatuvar hücreler ve kapillerler kallusu meydana getirir (1-3 gün) (Hult, 1989). Yumuşak kallus aşamasında ise granülasyon dokusundaki fibroblast aktivitesindeki artış ile kollajen fibril miktarı artarak fibröz doku meydana gelir. Kırık uçlarından kallus merkezine doğru granülasyon dokusu kırık dokuya farklılaşır. Damarlanma kallus içine doğru gelişir. Yumuşak kallus aşaması 3 haftada tamamlanır (Irianov, 1996a; Irianov, 1996b). Bu fibrokartilaj yapı, bölgeye osteoblastların göçü sonrasında kalsifikasyona uğrayarak sert kallusa dönüşür. Sert kallus safhası 3-4 aylık

bir dönemde tamamlanır. Remodeling aşamasında da sert kallus lameller kemiğe farklılaşır ve meduller sistem yeniden organize olur (Samchukov ve ark., 2001).

### **2.1.7. Kemik İyileşmesinin Moleküler Mekanizması**

Kırık iyileşmesi sırasında gerçekleşen biyolojik süreçler sinyal molekülleri tarafından organize edilir. Bu moleküller üç grupta incelenebilir:

#### **Pro-inflamatuar sitokinler**

İnflamatuar sitokinler, kırık oluşumunu takip eden tamir sürecinin başlamasında rol alırlar. Bu sitokinler yaralanmadan hemen sonra kısıtlı bir süre için üretilir ve etki gösterirler. İyileşmenin ortalarına doğru mineralize kırıkdağın uzaklaştırılması için bazı inflammatuar sitokinlerin salınımı artar ve osteoklast oluşumunu tetikler (Al Aql ve ark., 2008). IL-1, IL-6 ve tümör nekrotizan faktör beta (TNF- $\beta$ ), kırık tamirinin başlamasında rol oynarlar. Bu sinyal molekülleri inflammatuar hücreleri uyarak, ekstraselüler matris sentezini artırarak ve anjiogenezisi stimüle ederek yaralanmanın etkisini baskılar (Kon ve ark., 2001). Bu moleküller kırık bölgesine makrofajlar, inflammatuar hücreler ve mezenkimal kökenli hücreler tarafından salınır. İlk 24 saat içerisinde pik yaparlar ve sonrasında 3. güne kadar hızlı bir şekilde fark edilemeyecek seviyeye inerler (Kon ve ark., 2001; Cho ve ark., 2002a). IL-1 ve IL-6 salınımı kemik remodelinginde sekonder kemik iyileşmesi sırasında artar. Endokondral fazın sonlarında ise, mineralize kırıkdağ kallusunun rezorpsiyonu sırasında TNF- $\beta$  salınımı artar (Gerstenfeld ve ark., 2003a). TNF- $\beta$  osteoklast fonksiyonunu stimüle etmesi dışında mezenkimal kök hücrelerinin toplanmasını sağlar ve endokondral kemik oluşumu sırasında hipertrofik kondrositlerin apoptozisini indükler. TNF- $\beta$  eksikliği mineralize kartilajın rezorpsiyonunu geciktirir ve kemik oluşumuna engel olur. TNF- $\beta$ 'nin fazla salgılandığı diabetik iyileşme gibi durumlarda kartilaj erken rezorbe olur ve kemik iyileşmesi eksik kalır (Kayal ve ark., 2007).

Osteoklastogeneziste anahtar rol oynayan nükleer faktör-kappa B ligandı reseptör aktivatörü (RANKL), osteoprotegrin (OPG) ve bunlarla birlikte makrofaj koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) salınımı, kırık oluşumundan hemen sonra ve mineralize kartilajın rezorpsiyon sürecinde artış gösterir. Sekonder kemik oluşumu ve remodeling sırasında RANKL, OPG, ve M-CSF seviyeleri kartilaj rezorpsiyonunda izlenen seviyelere göre düşüktür. IL-1 ve IL-6 seviyeleri ise tam tersine remodelingin sonunda artış gösterir (Gerstenfeld ve ark., 2003b).

### **Transforme Edici Büyüme Faktör Beta (TGF-B) Süper Ailesi Üyeleri**

TGF- $\beta$  ailesinde BMP, TGF- $\beta$ , büyüme farklılaşma faktörü (GDF), aktivin ve inhibin yer alır (Cho ve ark., 2002a).

#### ***Kemik Morfojenik Proteinleri***

BMP'ler kırık tamiri sırasında mezenkimal hücreler, osteoblastlar ve kondrositler tarafından üretilir. Stimüle ettikleri hücreler arasında kemotaksi, mezenkimal hücre proliferasyonu ve farklılaşması, angiogenesis ve ekstraselüler matriks sentezi yer almaktadır (Reddi, 2001).

Sıçanlarda kırık iyileşmesiyle ilgili bir çalışmada BMP-2'nin ilk 24 saatte pik yaptığı gözlenmiştir. Bu sonuç BMP-2'nin tamir sürecinin başlangıcında rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. Kemik iliği stromal kök hücreleri ile ilgili in vitro bir çalışmada BMP-2'nin diğer BMP'lerin salınımını kontrol ettiği ve aktivitesi engellendiğinde stromal kök hücrelerin osteoblastlara dönüşümünün gerçekleşmediği gösterilmiştir (Edgar ve ark., 2007).

BMP-3-4-7-8 salınımı kalsifiye kırıkdağın rezorbsiyonunun ve osteoblastik aktivitenin arttığı süreçle (14-21 günler arasında) sınırlı kalır. BMP-5-6'nın ratlardaki kırık iyileşme sürecinin 3. ve 21. günleri arasında salınımı, hem endokondral hemde intramembranöz kemikleşmede rol aldıklarını göstermektedir (Cho ve ark., 2002a). BMP 2-6-9'un mezenkimal hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasında, diğer BMP'lerin ise osteoblastların maturasyonunda rol aldığı öne sürülmüştür (Cheng ve ark., 2003).

#### ***Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta***

Yaralanmadan hemen sonra degranüle trombositler tarafından üretilmeleri, kallus oluşumunun başlamasında rol aldıkları görüşünü desteklemektedir (Bolander, 1992). Geç dönemde osteoblastlar ve kondrositler tarafından üretilirler ve bu hücrelerin proliferasyonunu artırır (Lieberman ve ark., 2002). TGF- $\beta$ 'nin kondrogenesis ve endokondral kemik formasyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Barnes ve ark., 1999). TGF- $\beta$  ekstraselüler matriks proteinlerinin salınımını indükler (Sandberg ve ark., 1993). Farelerde kırık sonrası tip 2 kollajen salınımının arttığı 7. günde TGF- $\beta$ 2 ve TGF- $\beta$ 3 seviyesi pik yaparken; TGF- $\beta$ 1 salınımının kırık iyileşmesi sürecinde sabit kaldığı görülmüştür. Bu durum TGF- $\beta$ 2 ve TGF- $\beta$ 3'ün kondrogenesisin kritik

döneminde pik yapmaları nedeniyle kırık iyileşmesinde daha kritik rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (Cho ve ark., 2002a).

### ***Anjiyojenik faktörler***

Anjiogenezis iki yolla düzenlenmektedir (Suri ve ark., 1996):

- 1) VEGF mekanizması
- 2) Anjiopietin mekanizması

Endotel hücre mitojenleri ve yeni damarlanma mediatörleri VEGF ile ilişkili proteinlerdir (Ferrara ve Davis-Smyth, 1997). VEGF'nin yeni damarlanmada ve endokondral kemik oluşumunda merkezi bir rol oynadığı ortaya koyulmuştur (Gerber ve ark., 1999; Street ve ark., 2002). Osteoblastların yüksek miktarda VEGF salgıladığı ve bu yüzden kırık iyileşmesindeki anjiogenezisin primer düzenleyicisi olduğu belirtilmiştir. Birçok çalışmanın BMP'lerin VEGF salınımını indüklediğini ortaya koyması kemik oluşumunu tetikleyen bu iki aile arasındaki ilişkiyi göstermektedir (Yeh ve Lee, 1999; Deckers ve ark., 2002).

Anjiopietin 1 ve 2, vasküler morfojenik proteinlerdir. Büyük damarların oluşumunda ve mevcut damarların kollateral dallarının gelişiminde etkindir. Kırık tamirindeki rolü VEGF'ler kadar net olarak ortaya konamamıştır. Anjiopietin 1 salınımının kırık tamirinin başlangıç döneminde indüklenmesi, periosttaki damarların büyümesinin kırık iyileşmesi sürecinde önemli rol aldığını göstermektedir (Lehmann ve ark., 2005).

Kırık iyileşmesinde anjiyojenik düzenleyicilerin salınma miktarlarıyla ilgili olarak yapılan çalışmalar tamir süresi boyunca en fazla salınan faktörlerin anjiopietin-2, epitelyal pigment faktörü (PEDF), pleiotrofin, Tie 1 ve vasküler endotelyal büyüme inhibitörü olduğunu ortaya koymuştur (Gerstenfeld ve ark., 2003b). Kırık iyileşmesi sırasında saptanabilen VEGF gen ailesi üyeleri VEGF-D, VEGF-A, and VEGF-C dir. Bu genler iyileşmenin kondrojenik fazında salınır ve kartilaj dokunun kalsifikasyonunun geç döneminde, rezorpsiyon başlamak üzereyken pik noktaya çıkarlar. Kondrositlerdeki TNF- $\beta$  salınımı anjiopietin ve VEGF salınımını düzenleyici etki göstererek kartilajın vaskülarizasyonunu kontrol eder (Al Aql ve ark., 2008).

Anjiyojenik sinyal sisteminin üçüncü bir üyesi de trombosit kaynaklı büyüme faktörüdür (PDGF). PDGF'ler de endotelyal hücreler, vasküler düz kas hücreleri ve makrofajlar gibi trombositlerin alfa granüllerinden salınırlar (Meyer-Ingold ve Eichner,

1995). PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, ve PDGF-D'nin farklı formları şeklinde bulunur. İnsanda trombositlerde PDGF-AA, PDGF-AB, ve PDGF-BB gibi formlarda PDGF- $\alpha$  ve PDGF- $\beta$  reseptörlerine bağlı olarak bulunurlar (Al Aql ve ark., 2008). PDGF'ler için primer hedef hücreler mezenkimal hücrelerdir. Bu hücreler yüksek seviyede PDGF reseptörü bulundurur (Heldin ve Westermark, 1999). PDGF'nin davranışı hedef hücreye göre değişir ve hücrel proliferasyon, kemotaksis, sağ kalım ve kalsiyum mobilizasyonunu uyarır. (Diliberto ve ark., 1992). PDGF osteoblast migrasyon ve proliferasyonunu artırması ve osteoklastlardan salınması nedeniyle kemik remodelinginde anahtar faktör olarak görölmektedir (Kubota ve ark., 2002).



## 2.2. Osteoporoz

### 2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Osteoporoz; kemik kütlesinde, dayanıklılığında azalmaya ve mikro yapısında bozulmaya neden olarak kemiğin kırılabilirliğini ve kırık oluşma riskini artıran kronik, ilerleyici metabolik bir kemik hastalığıdır (Lane ve ark., 2000). Osteoporozun yaşlanmayla birlikte görülme sıklığı artar. Ortalama ömrün uzaması sonrasında osteoporoz ve osteoporozla ilgili kırıklar, mortalite, morbidite ve ekonomik maliyetleri nedeniyle toplum sağlığını etkileyen önemli bir probleme dönüşmüştür (Sandhu ve Hampson, 2011). Osteoporozda mineralizasyonda herhangi bir azalma izlenmezken, birim hacme düşen kemik miktarında azalma görülür. Osteoporozda kırık oluşuncaya kadar herhangi bir belirti görülmediği için erken dönemde teşhis ve tedavi edilmesi zordur. Kırık varlığının osteoporoz tanısında önemli olmasının yanında erken teşhis ve koruyucu tedavinin de planlanması için kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü gereklidir (Wasnich ve ark., 1985; Seeley ve ark., 1991).

Osteoporoz ilk olarak 1829'da Jean Georges Lobstein tarafından "porous bone" (gözeli kemik) olarak tanımlanmıştır. Albright ise 1940'da "too little bone in bone" (kemik içinde çok az kemik varlığı) şeklinde tanımlamıştır (Nordin, 1995). 1996 yılında Amsterdam'da düzenlenen Dünya Osteoporoz Kongresi sonunda osteoporoz tanımının Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılması konusunda fikir birliği sağlanmıştır. DEXA ile elde edilen KMY değeri  $\text{gr/cm}^2$  olarak ölçülmektedir. T skoru, genç erişkinlere göre KMY'nin standart sapma (SS) değeri iken, Z skoru kendi yaş grubuna göre olan SS değeridir (Marcus, 1996).

**Normal:** T skoru genç erişkin ortalamasına göre -1 SS'ye kadar olan KMY değerleri (T skoru > -1).

**Osteopeni (Düşük Kemik Kütlesi):** T skoru genç erişkin ortalamasına göre -1 ve -2,5 SS arasında olan KMY değerleri (-1 > T skoru > -2,5).

**Osteoporoz:** T skoru genç erişkin ortalamasına göre -2,5 SS'nin altında olan KMY değerleri (T skoru < -2,5).

**Yerleşmiş Osteoporoz:** T skoru genç erişkin ortalamasına göre -2,5 SS'nin altında olan KMY değerleri ve bir veya daha fazla osteoporotik kırık mevcudiyeti (T skoru < -2,5)



### **2.2.2. Epidemiyoloji**

Günümüzde insan yaşamını kolaylaştıran ve yaşam kalitesini artıran teknolojik gelişmeler yaşam süresinin uzamasına sebep olurken, aynı zamanda bireyleri daha hareketsiz ve hazırcı bir yaşama tarzına sürüklemektedir. Bu yaşam tarzı bireylerin ilerleyen yaşlarda kronik sağlık problemleriyle yüz yüze bırakmaktadır (Yılmaz, 1997). Bu kronik ilerleyici hastalıklardan en önemlisi osteoporozdur. Osteoporoz, dünya çapında en sık görülen kemik hastalığıdır ve yaklaşık 200 milyon kişiyi etkilemektedir (Lin ve Lane, 2004). Halk sağlığını tehdit etmesi, işgücü kaybı ve tedavi maliyetinin yüksek olması nedeniyle önemli bir problem oluşturmaktadır (Göksoy, 2000).

Osteoporoza bağlı kırık sıklığı, beyazlarda siyaahlara göre daha yüksektir. Hastalık yaşlı erişkinlerde, özellikle de menopoza sonrası kadınlarda salgın düzeyine ulaşmaktadır (Pocock ve ark., 1987; Gennari ve ark., 2002). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda 50 yaş üstü kadınlarda %13-18 oranında osteoporoz, %28-47 oranında osteopeni geliştiği saptanmıştır (Karamehmetoğlu ve ark., 1996). Diğer bir çalışmada 50 yaş üzeri bireylerde, kadınların %50, erkeklerin %20'sinin hayatlarının geri kalan bölümünde osteoporoza bağlı kırığa maruz kalacağı öngörülmektedir (Sambrook ve Cooper, 2006).

Osteoporozda kırık oluşumu büyük bir sorundur ve bu kırıkların en ciddi sağlık sorununa neden olan tipi kalça kırıklarıdır. Kalça kırıklarının tedavisi maliyetinin gelecek 25 yılda 2 katına çıkacağı öngörülmektedir (Gennari ve ark., 2002). Bu oranlar gün geçtikçe daha yüksek seviyelere çıkmakta ve buna paralel olarak tüm devletlerin sağlık bütçelerinde daha büyük bir yük haline gelmektedir. Osteoporotik kırıkların ortalama yıllık tedavi maliyetleri Amerika'da sağlık bütçesine 20 milyar dolar, Avrupa birliği ülkelerinde ise 30 milyar dolar yük bindirmiştir (Sambrook ve Cooper, 2006). 2025 yılında ABD için bu rakamın 25 milyar dolar olması beklenmektedir (Burge ve ark., 2007).

### **2.2.3. Sınıflandırma**

Osteoporoz sınıflamasında yaş, lokalizasyon, tutulan kemik dokusu, etyoloji ve histolojik görünüm gibi parametreler dikkate alınarak birçok sınıflama yapılmıştır.

Albright osteoporozu 3 gruba ayırmıştır

1. 65 yaşa kadar kadınlarda görülen postmenopozal osteoporoz

2. 65 yaş üzerinde her iki cinste görülen senil osteoporoz
3. Menopoz, yaşlanma veya herhangi bir başka nedenin ortaya koyulmadığı idiopatik osteoporoz (Albright, 1947).

Etyolojik nedenlere göre osteoporoz primer ve sekonder olarak iki grupta toplanabilir (Bonner ve ark., 1998; Fitzpatrick, 2002).

### **1-Primer Osteoporoz**

- a. İdiopatik osteoporoz; juvenil, adult
- b. Postmenapozal osteoporoz (Tip 1)
- c. Senil osteoporoz (Tip 2)

### **2-Sekonder Osteoporoz**

- a. Endokrin nedenler: Hipogonadizm, over agenezisi, hipertiroidi, hiperparatiroidi, diabetes mellitus, Cushing hastalığı
- b. Malign nedenler: Multipl miyelom, lösemi, lenfoma, sistemik mastositozis
- c. İlaçlar: Heparin, etanol, tiroid hormonu, antikonvülzanlar, steroidler, kemoterapi
- d. Kollajen sentez bozuklukları: Osteogenesis imperfecta, Marfan sendromu, Ehler-Danlos Sendromu, homosistinüri
- e. Hepatik ve gastrointestinal nedenler: Primer biliyer siroz, hemokromatozis subtotal gastrektomi, malabsorbsiyon
- f. Beslenme: Diyetle kalsiyum miktarının az olması, artmış protein tüketimi
- g. İmmobilizasyon
- h. Romatolojik nedenler: Romatoid artrit, Ankilozan spondilit
- i. Diğer: Alkolizm, kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Tip I (postmenapozal) osteoporoz genelde 65 yaş altı bireylerde menopoz sonrası dönemde izlenen kemik kaybı ile karakterizedir. Kadınlarda menopoz sonrası over fonksiyonundaki kayba bağlı olarak östrojen seviyesinin düşmesi sonucunda kemik rezorpsiyonu hızlanır. Bunun yanı sıra yaş, kalıtım, diyet ile alınan Ca miktarı, egzersiz, sigara gibi faktörlerde etkindir. Postmenapozal dönemde tüm kadınlarda östrojen yetersizliği olduğu halde, ancak %20'sinde osteoporoz gelişmesi östrojen eksikliğinin tek başına yeterli olmadığı, başka koşulların da tabloya eşlik etmesi gerektiğini göstermektedir. Tip I osteoporozda trabeküler kemik kaybı kortikale göre oldukça fazladır. Bu yüzden en fazla el bileği ve vertebra kırıkları izlenir (Arslan, 2004).

Tip II (senil) osteoporoz genelde 70 yaş üzeri bireylerde izlenir. Yaşlılıkla beraber ortaya çıkan D vitamini metabolizmasındaki bozukluk kemik kaybına yol açar. Serum 25-hidroksi vitamin D ve bağırsakta kalsiyum emilimini düzenleyen aktif D vitamini metaboliti düzeyleri yaşlılıkla birlikte azalır. Bu durumda kalsiyum emiliminde azalmaya yol açar. D vitamini düzeyinin azalması sekonder hiperparatiroidizme, kemik döngüsünün artmasına ve KMY'de azalmaya neden olur (Dawson, 1996). Senil osteoporozda kortikal kemik kaybı fazladır ve en sık kalça kırıkları görülür (Lone ve Genant, 1993).

#### **2.2.4. Risk Faktörleri**

Osteoporoz tanısı, kemik yoğunluğunun klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmesine ve risk faktörlerinin varlığına göre değerlendirilir. Osteoporozla ilgili risk faktörlerinin tanımlanmasıyla risk altındaki bireyler ortaya çıkarılabilir ve bunlara yönelik erken dönemde alınacak tedbirlerle osteoporotik kırık oluşma ihtimali ve tedavi maliyeti azaltılabilir (Lewiecki ve Silverman, 2006).

Osteoporoza neden olan risk faktörleri aşağıdaki gibidir:

- Yaş
- Cinsiyet (kadın>erkek)
- İrk (özellikle beyaz ırk ve Asya ırkı)
- Düşük vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi
- Yüksek kemik döngüsü
- Erken menopoz, overektomi
- Seks hormonu eksikliği (özellikle östrojen)
- Hafif travma ile geçirilmiş kırık
- Endokrin bozukluklar
- Romatoid artrit
- Gastrointestinal bozukluklar
- Ailede kırık öyküsü
- Fiziksel inaktivite
- Neoplastik hastalıklar (Multiple miyelom)
- İlaçlar (özellikle glukokortikoidler, antikonvülsanlar)
- Sigara
- Alkol

-Yetersiz kalsiyum alımı

-D vitamini eksikliği

(Russell, 2008).

### **2.2.5. Kemik Formasyonu ve Rezorpsiyonu Arasındaki Dengesizlik**

Yetişkin bireylerde kemik remodelingi kemik sağlığı açısından önemlidir. Bu süreç, kemiği meydana getiren osteoklast ve osteoblast hücrelerinin birlikte koordineli olarak yer aldığı hücresel bir süreçtir. OPG, Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü (RANK) ve RANKL osteoklastik aktivitenin en önemli mediatörleridir. Lipoprotein reseptörle ilişkili protein 5 (LRP5) ise osteoblastik aktivitenin en önemli mediatörlerindedir (Hofbauer ve ark., 2000; Glass ve ark., 2005). Kemik rezorpsiyonu osteoblast kökenli hücrelerden salınan RANKL ile stimüle edilir. RANKL'ın aynı kökenden olan RANK reseptörü ile birleşmesi nükleer faktör-kappa B'nin (NF-kB) bulunduğu kompleks intraselüler yolu aktive eder ve osteoklastojenik genlerin salınımını indükler. OPG, RANKL'ın RANK'a bağlanmasını önleyici reseptör olarak görev yapar. Wnt adlı proteinler kemik formasyonunu uyarır ve kemik yıkımını inhibe eden LRP5 yolunu aktive eder (Robling ve ark., 2008). Çok sayıda hormon, büyüme faktörü (TGF- $\beta$ , BMP2), sitokinler (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , prostaglandin E2) ve ilaçlar OPG/RANKL salınımını ve dolayısıyla kemik yapım yıkım döngüsünü etkiler (Khosla ve ark., 1994; Pacifici ve ark., 1996; Kearns ve ark., 2008).

Menapozda kemik remodelingindeki dengesizliğin östrojen yetersizliğine bağlı olduğu bildirilmiştir (Cummings ve ark., 1998). Erkeklerde, ilerleyen yaşlarda (özellikle 80 yaş sonrası) serum testosteron seviyesinin azalması da kemik kaybına neden olmaktadır. Kemik rezorpsiyonundaki artış, kemik kaybı ve kırık riski üzerinde büyük bir etkiye sahip olsa da artan kemik kaybına cevaben kemik yapımının bozulması osteoporozun patogenezinde önemli bir bileşendir (Garnero ve ark., 1996).

Bu durumun osteoprogenitör/preosteoblastik hücre sayısındaki azalmaya ve/veya çoğalma ve farklılaşma yeteneklerinde yaşa bağlı olarak gelişen defektlere bağlı olduğu düşünülmektedir. İlerleyen yaşlarda kemik oluşumundaki azalma, rezorpsiyona göre daha fazladır. Bu durum muhtemelen kemik iliği stromal hücrelerinin osteoblastlardan çok adipositlere dönüşmesine bağlıdır. Osteoporozda yaşa ve menopoza bağlı kemik kayıpları önemlidir ve yaşları aynı olan bireylerde iskeletsel

yapıdaki varyasyonlar genetik faktörlerinde bu duruma etki ettiğini göstermektedir (Feik ve ark., 1997).

### **2.2.6. Tanı**

Osteoporozun tanısında klinik ve radyolojik yaklaşımla birlikte biyokimyasal incelemeler önemli yer tutar (Swaminathan, 2001). Osteoporoz normal kemik döngüsünde dengede olan yapım-yıkım mekanizmasının yıkım lehine bozulmasıyla ortaya çıkar. Kemik metabolizması çok yönlü olarak değerlendirilmelidir (Bauer ve ark., 1999). KMY ölçümleri ile kan ve idrardaki biyokimyasal belirleyicilerin tespiti kemik metabolizması ile ilgili fikir vermektedir (Bauer ve ark., 1999).

### **2.2.7. Osteoporozun Biyokimyasal Belirleyicileri**

Osteoblast ve osteoklastların enzimatik aktivitelerine bağlı olarak dolaşıma geçen kemik matriksi elemanlarının tespit edilmesiyle kemik metabolizmasındaki değişimler saptanabilir. Saptanan bu değişimler tedavi seçimi için fikir verir (Garnero, 2009). Osteoporozun patogenezinin belirlenmesi, erken tanı konulması, uygulanan tedavinin değerlendirilmesi ve ilaç etkinliğinin takip edilmesinde kullanılırlar (Allende-Vigo, 2007).

#### **Kemik yapım ve yıkımının biyokimyasal belirleyicileri**

##### **1- Kemik Yapımını Belirleyen Faktörler**

Kemiğe Spesifik Alkalen Fosfataz

Osteokalsin

Prokollajen I Peptid

Prokollajen III Peptid

##### **2- Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirteçleri**

İdrar Hidroksiprolini

Açlık İdrar Kalsiyumu

İdrar Hidroksilizini

Piridinyum Derivelere

Tip 1 Kollajen C-Terminal Çapraz Bağlı Telopektidi

Tartarat'a Dirençli Asit Fosfataz

(Swaminathan, 2001)

### **2.2.8. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri**

Osteoporozda KMY seviyesinin tespit edilmesi, bireyin osteoporoz düzeyinin ve kırığa yatkınlığının belirlenmesi, tedaviye ihtiyacı olup olmadığının saptanması ve tedavinin etkinliğinin tespiti açısından önemlidir. Osteoporoz tedavisinde amaç kırık meydana gelmeden önce osteoporozun seviyesinin tespit edilmesi ve önlemin alınmasıdır. Direkt kemik grafilerinde değişiklik izlenebilmesi için kemikte %30-50 oranında kayıp olması gerekmektedir. Bu yüzden direkt grafilerle erken tanı imkanı çok düşük düzeydedir. Yerleşmiş osteoporozun kemikte meydana getirdiği değişikliklerin izlenmesi ve kırık tiplerinin belirlenmesi açısından hala ucuz ve etkin bir yöntemdir (Jergas ve ark., 1995).

Dansitometrik ölçümlerde iyonize radyasyonun kemik ve yumuşak dokularda emilim düzeylerindeki farklılıklardan yararlanılarak ölçüm yapılır. DEXA ile yapılan dansitometrik ölçümlerde hem kompakt hem de trabeküler KMY daha net bir şekilde tespit edebilir (Bozkuş ve ark., 2000). Bu yöntem basit, kısa süreli, konservatif ve güvenilir bir yöntemdir. DEXA ile karşılaştırıldığında kantitatif bilgisayarlı tomografide direk olarak trabeküler kemik yoğunluğunun tespit edilmesi, daha fazla iyonize radyasyon kullanılması, daha pahalı olması ve tekrarlanabilirliğinin az olması dezavantajdır (Akpolat, 2008).

#### **1-Radyografik Yöntemler**

Standart Radyografiler (Jergas ve ark., 1995)

Radyometri (Mazess ve ark., 1992)

#### **2- Dansitometrik Yöntemler**

Single Foton Absorbsiyometri (Cadarette ve ark., 2000)

Dual Foton Absorbsiyometri (Cadarette ve ark., 2000)

Tek Enerji X-Ray Absorbsiyometri (Cadarette ve ark., 2000)

Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (Akpolat, 2008)

Kantitatif Komputerize Tomografi (Kanis, 1998)

#### **3- Diğer Görüntüleme Yöntemleri**

Kantitatif Ultrasonografi (Ertüngealp ve Sepici, 2000)

Manyetik Rezonans Görüntüleme (Ertüngealp ve Sepici, 2000)

İskelet Sintigrafisi (Ertüngealp ve Sepici, 2000)

Kemik Biyopsisi (Hernandez-Avila ve ark., 1991)

### 2.2.9. Tedavi

Kırık riski değerlendirmelerine göre farmakolojik ya da farmakolojik olmayan girişimler önerilmektedir. Osteoporoz tedavisinin amacı; ilerde kırık meydana gelme olasılığını azaltmak, KMY düzeyini korumak ya da artırmak ve fiziksel fonksiyonu geliştirmektir. Tedavi şekli hastaya özel olarak ayarlanmalıdır. Yüksek kırık riski olan hastalarda erken tanı ve etkin tedavi hedeflenir (Sandhu ve Hampson, 2011).

#### **Farmakolojik Olmayan Tedavi**

**Beslenme:** Beslenme ve yaşam tarzındaki değişikliklerle risk faktörleri minimize edilebilir.

**Kalsiyum:** Kadınlarda postmenopozal dönemde diyetle kalsiyum alımı yetersizdir ve düzenlenmesi gereklidir. Optimal bir emilim için bir doz kalsiyum takviyesi sitrat ya da karbonat şeklinde verilen 500 mg kalsiyum elementi içermelidir. Levotroksin, kinolon, tetrasiklin, fenitoin, ACE inhibitörleri, demir ve bifosfonatlar kalsiyumla beraber alındıklarında emilimleri önemli miktarda azalır. Bu yüzden kalsiyum alınmadan birkaç saat önce ya da alındıktan birkaç saat sonra bu ilaçlar verilmelidir. Tüm osteoporozlu kadınların günde 1200 mg kalsiyum alması önerilmektedir. Kalsiyum mümkünse doğal kaynaklardan alınmalıdır. Son alışmalar yüksek dozda kalsiyum alınmasının böbrek taşlarına ve myokard infarktüsüne yol açabileceğini ortaya koymaktadır.

**D Vitamini:** 50 yaşın üzerindeki bireylerde günlük 800 IU D3 vitamini alınması önerilmektedir. Tedavinin amacı serum 25-hidroksivitamin D seviyesini 20 ng/ml seviyesinin üzerinde tutmaktır (Heaney ve ark., 2002).

**Protein:** Diyet proteininin yeterli miktarda alınması tavsiye edilmektedir (1 g/kg/gün).

**Egzersiz:** Düzenli ağırlık kaldırma ve kas güçlendirme egzersizleri; çeviklik, g, denge ve duruşu geliştirerek düşme ve kırık oluşumu gibi riskleri azaltır ve genel vücut sağlığına katkı yapar.

**Sigara kullanımı:** Tütün rnleri genel sağlığa olduğu gibi iskelet sistemine de zararlıdır.

**Alkol:** Fazla kullanımı kemik sağlığına zararlıdır ve düşme riskini artırır. Düşme riski yüksek yaşlı hastaların fizik tedavi ve düşme nleme programı için geriatrik tıbbaya yönlendirilmesi önerilmektedir (Tella ve Gallagher, 2013). Farmakolojik

olmayan tedavi ile dengeli beslenme, yeterli kalsiyum ve D vitamini alınımı, aşırı alkol kullanımından kaçınma ve düzenli egzersiz gibi yaşam tarzında değişiklikler yapılır. Bu tedavi şekli daha çok osteoporoz gelişiminin önlenmesi ve osteoporozdan korunmaya yöneliktir (Gregg ve ark., 1998; Feskanich ve ark., 2002).

### **Farmakolojik Tedavi**

#### ***Kalsiyum***

Kalsiyumun %99'u kemikte hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunurken %1'i ise ekstraselüler sıvılarda ve yumuşak dokularda yer alır. Kalsiyumun yetersiz alınması sonrasında bu dengenin bozulması ve serum kalsiyum seviyesinin azalması ile birlikte bu seviyeyi dengede tutmak için görevli paratiroid hormonu (PTH) salınımı artar. PTH seviyesindeki artışla birlikte osteoklastik kemik rezorpsiyonu artar. Kalsiyum kemikten ayrıldığı için kemik dayanıklılığı ve kütlesinde azalma meydana gelir (Brown ve Josse, 2002). Kalsiyum, PTH salınımını ve osteoklastik aktiviteyi baskılayarak osteoporozu önleyici etki gösterir. Günlük alınması gereken kalsiyum miktarı diyetle alınmalıdır. Yetersiz kalırsa da ek ilaçlarla desteklenmelidir (Calvo ve ark., 1996). Yeterli miktarda kalsiyum alınması, yaşlı bireylerde kemik kaybını yavaşlatır ve kırık oluşma riskini azaltır. Genç dönemde alınması ulaşılacak doruk kemik kütlesi seviyesini arttırır. Bu durum gençlerin de kırığa karşı korunmasında etkindir. Kalsiyum ömür boyu kemik oluşum sürecinde yer alan çok önemli bir elementtir (Brown ve Josse, 2002).

#### ***D Vitamini***

D vitamini intestinal kalsiyum emiliminde rol oynadığı için osteoporoz tedavisinde önemlidir. Eksikliğinde sekonder hiperparatroidizme neden olabilir. Kalsiyumun geri emilimi azaldığı için, PTH salınımında ve dolayısıyla osteoklastik aktivitede artış gözlenir. Bu durum genel olarak güneş ışığından mahrum kalan yaşlı hastalarda izlenir (Tekin ve ark., 2005). D vitamini kemik üzerinde anabolik etki gösterir. D vitamini, kas kuvvetinin arttırılması, nöromusküler koordinasyonun geliştirilmesi ve düşme eğilimini azaltarak kalça kırığı insidansının azaltılmasında etkilidir (Yılmaz ve Yaşar, 2003).

#### ***Bifosfonatlar***

Bifosfonatlar primer osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılan potansiyel rezorpsiyonu önleyici ilaçlardan biridir. Omurgada ve vertebral olmayan bölgelerde kırık oranını %50-60 oranında azaltırlar. Moleküllerinde nitrojen atomu



içermeyen bifosfonatlar (etidronat, tiludronat vb) adenozin tri fosfat (ATP) ile birleşerek osteoklastların apoptozisine neden olurlar. Molekülünde nitrojen atomu bulunan bifosfonatlar ise (pamidronat, alendronat, ibandronat, risedronat, zoledronat) osteoklastların hücre iskeletlerini değiştirir ve mevalonat yolundaki bir enzimi inhibe ederek osteoklast aktivitesini azaltır (Gallagher ve ark., 2010). Hidroksiapatit kristallerine bağlanarak kristallerin büyümesini, birikmesini ve çözünmesini inhibe ederler. Kemikteki yarılanma ömürleri 10 yıldan fazladır. 1969 yılında ilk kullanımlarından sonra yapılan birçok çalışmada etkin ve güvenilir oldukları ve iyi tolere edilebildikleri ortaya konmuştur (Black ve ark., 2006).

### ***Östrojen***

Östrojen, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda kemik döngüsünü azaltır ve kemik kütlesini korur ya da artırır (Lindsay ve Cosman, 2003). Ayrıca östrojenin plaseboya göre vertebral kırık riskini %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (Lufkin ve ark., 1992).

Bununla birlikte östrojen, kardiyovasküler olaylarla ve meme kanseri oluşma riskinin artışıyla ilişkilidir. Bu nedenle östrojen ya da türevleri osteoporozun uzun süreli tedavisinde ve kırık oluşumunun önlenmesinde kullanılmamaktadır (Gardner ve ark., 2006).

### ***Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü***

Raloksifen, postmenopozal osteoporozun tedavisi için geliştirilmiş selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Kemik ve yağlar üzerinde östrojen agonist etki gösterirken; meme ve rahimde östrojen antagonist aktivite gösterir. Raloksifen vertebra kırıklarının insidansını azaltırken kalça kırıklarında aynı etkisi henüz gösterilememiştir (Marcus ve ark 2002; MacLean ve ark., 2008). Sonuç olarak alternatif güvenilir ve etkin antirezorptif ilaçlar varken östrojen ve östrojen reseptör modülatörlerinin primer osteoporoz tedavisinde kullanımı önerilmemektedir (Maricic ve ark., 2002).

### ***Kalsitonin***

Tiroidin, parafoliküler C hücrelerinden salınan polipeptid bir hormondur (Silverman, 2003). Kalsitonin osteoklast üzerinde bulunan kalsitonin reseptörüne bağlanarak osteoklast aktivitesini baskılar (Chesnut ve ark., 2000). Yaşlı hastalarda kullanımının zor olması ve kalça kırıklarının azaltılmasında etkisiz kalması nedeniyle

kalsitonin kullanımı kırıkla birlikte görülen osteoporozun tedavisinde primer tedavi seçeneği olarak görülmemektedir (Gardner ve ark., 2006).

### ***Paratiroid Hormon***

Teriparatid rekombinant PTH'dir ve kemikte potansiyel anabolik aktivite gösterir. Teriparatidin aralıklı olarak uygulanması kemik yapım mekanizmasını kemik yıkımının üzerine çıkarır ve böylelikle KMY artar, kemik mimarisi ve bütünlüğü gelişir (Body ve ark., 2002). Teriparatid şiddetli kemik kaybı görülen postmenopozal kadınların ve yüksek kırık riski taşıyan osteoporozlu erkeklerin tedavisi için geliştirilmiştir (Sweet ve ark., 2009).

### ***Stronsiyum Ranelat***

Stronsiyum Ranelat, aynı anda kemik oluşumunu artırıp kemik rezorpsiyonunu azaltıcı etki göstererek kemik remodelingi sürecini ayıran antiosteoporotik bir ajandır. Vertebra ve kalça kırıklarının oluşum riskini azaltırlar (Reginster ve ark., 2007). Ancak etki düzeyleri bifosfonatlara ve teriparatide göre daha düşüktür (Bonnellye ve ark., 2008).

## 2.3. Distraksiyon Osteogenezisi

### 2.3.1. Tanım ve Tarihçe

DO, iskeletsel yetersizliklerin giderilmesi amacıyla kemiklerde osteotomi veya kortikotomi sonrası yapay bir kırık oluşturularak bir cihaz aracılığıyla kemik bölümlerinin birbirinden yavaş yavaş uzaklaştırıldığı ve segmentlerin birbirlerine bakan yüzeyleri arasındaki boşlukta yeni kemik ve komşu dokuda yeni yumuşak doku oluşumunun meydana geldiği cerrahi bir yöntemdir (Swennen ve ark., 2001). Bu yöntemde kemik rejenerasyonu ile birlikte kan damarları, sinirler, kaslar, deri, mukoza, fasya, ligament, kırıkta ve periostu içeren fonksiyonel yumuşak dokuda eş zamanlı bir genişleme ve artış meydana gelmektedir. Çevre yumuşak dokuların distraksiyon kuvvetleri sonucu oluşan gerilime bağlı olarak gösterdikleri adaptif değişime “Distraksiyon Histogenezisi” denir. DO’daki bu adaptif değişiklikler, geleneksel cerrahi tekniklerle yapılamayacak büyük iskeletsel hareketlerin gerçekleştirilmesine imkan verir ve relaps riskinin daha minimal olması gibi avantajlar sunmaktadır (Cope ve ark., 1999).

DO ile kemik uzatma tekniği ilk olarak Codivilla tarafından tanımlanmıştır. Araştırmacı femura oblik yönde kesi yaparak, aksiyal çekme kuvvetleri yardımıyla kemiğin uzatılmasını sağlamıştır (Codivilla, 1905). Abbott 1927 yılında benzer bir yöntemle tibiada akut ilerletme yöntemiyle DO uygulamıştır. Bu yöntemde meydana gelen fibröz birleşme komplikasyonu nedeniyle yöntemi kabul görmemiştir (Abbott, 1927). Buna rağmen araştırmacıların DO’ya ilgisi kaybolmamıştır. Wasmund’a göre Rosenthal intraoral diş destekli bir apacey yardımıyla mandibular osteodistraksiyon yöntemini gerçekleştirmiştir (Samchukov ve ark., 2001). Bu oral ve maksillofasiyal bölgeye uygulanan ilk DO’dur. Kazanjian DO’yu akut ilerletme yerine kademeli çekme kuvveti uygulayarak kraniofasiyal bölgede başarıyla gerçekleştirmiştir (Kazanjian, 1941).

Devrim niteliğindeki çalışmalarıyla Rus Ortopedist Ilizarov DO’da yeni kemik oluşumunun fizyolojisi ve mekaniği üzerinde çalışmış ve bu tekniğin esaslarını ortaya koyarak modern yaklaşıma geçişin yolunu açmıştır. Canlı dokular üzerinde, aşamalı çekme kuvvetinin oluşturduğu gerilimin bu dokularda rejenerasyonu tetiklediğini ortaya koymuştur. Bunu “gerilim-stres” kanunu olarak literatüre kazandırmıştır (Ilizarov, 1989a).

Snyder ve ark. (1973), köpek mandibula korpusunda tek taraflı rezeksiyon yaparak çapraz kapanış oluşturmuşlardır. İyileşme periyodu sonrasında ekstraoral distraktör kullanarak uyguladıkları distraksiyon işlemiyle oluşturdukları yapay çapraz kapanışı tedavi etmiş ve okluzyonu tekrar eski haline getirmişlerdir. Michieli ve Miotti (1977), benzer yöntemle köpek mandibulasında çift taraflı kesiye takiben intraoral diş destekli distraktör kullanarak uzatma sağlamışlardır. Kutsevliak ve Sukachev (1984), yaptıkları çalışmada köpek mandibulasında Ilizarov prensipleri doğrultusunda 12 mm'lik uzatma elde etmişlerdir.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalar bu yöntemin kraniyofasiyal bölgede gerçekleştirilecek klinik uygulamaları için araştırmacıları cesaretlendirmiştir. Hemifasiyal Mikrosomi ve Nager's Sendromlu çocuk hastalarda DO'yu ekstraoral distraktör kullanarak başarıyla uygulayan McCarty ve ark. (1992), bu alanın öncüleri olmuşlardır. Ekstremitelerin uzatılmasında kullanılan distraktörlerin kraniyofasiyal bölgeye uyumlu hale getirilmesiyle birlikte bu yöntem kraniyofasiyal iskeletteki membranöz kemiklerin rekonstrüksiyonunda umut veren bir yöntem haline gelmiştir. McCarty ve ark. (1995), intraoral distraktör kullanarak mandibulayı uzatmışlardır. Molina ve Ortiz-Monasterio (1995), ramus mandibulada yatay ve korpus mandibulada dikey kesi yaparak ekstraoral yöntemle çift yönlü distraksiyon gerçekleştirmişlerdir. Bu uygulamalardan sonra literatürde kraniyofasiyal bölgede DO ile ilgili yapılan çalışmalarda büyük bir artış olmuştur. Son yıllarda DO yöntemi popüler hale gelmiş ve çok sayıda konjenital ya da edinsel kraniyofasiyal deformitenin tedavisi için yeni yaklaşımlar ortaya konmuştur (Swennen ve ark., 2001).

### **2.3.2. Distraksiyon Osteogenezisinin Kraniyofasiyal Bölgedeki Endikasyon ve Kontrendikasyonları**

DO diğer bölgelerde olduğu gibi kraniyofasiyal bölgedeki konjenital ya da kazanılmış defekt ve deformitelerin tedavisinde de başarıyla uygulanmaktadır (Kişnişçi ve ark., 2001; Mc Carthy ve ark., 2001).

#### **Başlıca endikasyonlar şu şekilde sıralanabilir:**

1. Mandibular retrognati (Pensler ve ark., 1995; McCarthy ve ark., 1999)
2. Bir sendroma bağlı olarak gelişen şiddetli kraniyofasiyal anomaliler (Nager Sendromu, Pierre Robin Sendromu, Goldenhar Sendromu, Treacher Collins Sendromu)

(McCarthy ve ark., 1992; Pensler ve ark., 1995; McCarthy ve ark., 2001; Rachmiel ve ark., 2005; Lidsky ve ark., 2008; Senders ve ark., 2010; Tibesar ve ark., 2010)

3. Dudak-damak yarıkları (Samchukov ve ark., 2001; Sari ve ark., 2008)

4. Hemifasiyal mikrosomi (McCarthy ve ark., 1992; Diner ve ark., 1996; Monasterio ve ark., 1997)

5. Temporomandibular eklemin (TME) ankilozuna veya travmaya bağlı mandibular hipoplazi (Pensler ve ark., 1995)

6. Orta yüz hipoplazisi (McCarthy ve ark., 2001)

7. İleri derecede obstrüktif uyku apnesi olan hastalar (Hamada ve ark., 2007; Thompson ve ark., 2007)

8. Alveoler kretin transversal ve vertikal yetersizliği (Synder ve ark., 1973; Chin ve Toth, 1996; Hidding ve ark., 1998; Gaggl ve ark., 1999; Hidding ve ark., 1999; Faysal ve ark., 2013;)

9. TME'nin yeniden şekillendirilmesi (Kışnişçi ve ark., 2001; Schwartz ve Relle, 2008)

10. Maksilla ve mandibulanın transvers yetersizlikleri (Guerrero ve ark., 1997; Conley ve Legan, 2006)

11. Travma ve tümörün agresif tedavisi sonrasında oluşan defektlerin tedavisi (Labbé ve ark., 1998; Rubio-Bueno ve ark., 2005)

### **DO yönteminin kesin kontrendikasyonu olmamakla birlikte;**

-DO cerrahi bir işlem olduğundan cerrahi için engel olan durumlar

-Hastanın uyumu

-Hastanın yaşı

-Distraksiyon uygulanacak bölgedeki kemiğin yeterliliği gibi durumlar dikkatle izlenmelidir (Davies ve ark., 1998; Samchukov ve ark., 2001).

### **2.3.3. Distraksiyon Osteogenezisinin Avantajları ve Dezavantajları**

DO'nun geleneksel cerrahi yöntemlere göre avantajları şu şekilde sıralanabilir:

-DO tekniği kolay uygulanabilir ve operasyon süresi daha kısadır. Kanama ve ödem gibi post operatif komplikasyonlar daha azdır.

-Uygulanması esnasında greft ve donör sahaya ihtiyaç duyulmadığı için donör sahada enfeksiyon, skar ve morbidite gibi riskler görülmez.

-TME'deki distorsiyon daha düşük düzeydedir.

-Geniş iskeletsel hareketlere çevre yumuşak dokuların verdiği adaptif yanıt relaps riskini en aza indirir.

-Üç boyutlu iskeletsel hareketlere olanak sağlar.

-Çocuklarda gelişen diş köklerinin ve yetersiz çevre kemiğin korunması açısından geleneksel yöntemlere göre avantaj sağlar.

- Operasyon sonrası maksillomandibular fiksasyona ihtiyaç duyulmaz.

-Mandibulada inferior alveolar sinir hasarı oluşturma ihtimali daha düşüktür (Davies ve ark., 1998; Meazzini ve ark., 2005).

Dezavantajları ise:

-Toplam tedavi süresi daha uzundur.

-Distraktörün çıkarılması için ikinci bir cerrahi işlem gerektirir.

-Ekstraoral distraktörlerin pinlerinin çıkarılması sonrası skar dokusu izlenebilir.

-Distraksiyon aygıtı veya vidası kırılabilir ve distraktör çevresinde enfeksiyon gelişebilir.

-Hasta kooperasyonu ile ilgili uzun tedavi sürecinde sıkıntılar oluşabilir (Davies ve ark., 1998).

#### **2.3.4. Distraksiyon Osteogenezisi Uygulama Protokolü**

Osteotomi safhası, latent dönem, distraksiyon dönemi, konsolidasyon dönemi ve remodelasyon dönemi olmak üzere 5 safhadan oluşur.

##### **Osteotomi**

Osteotomi safhası kemik fragmanlarının oluşturulması ve distraktörün adapte edilmesini kapsayan cerrahi aşamadır (Cope ve ark., 2001; Swennen ve ark., 2001). Distraksiyon uygulanacak bölgeye anestezi ve uygun insizyon yapıldıktan sonra yumuşak dokular periost korunacak şekilde eleve edilir. Cerrahi bir frez ya da testere yardımıyla karşı tarafı da parmağımızla hissederek kontrollü şekilde serum irrigasyonu altında osteotomi yapılır. Distraksiyon apareyi fragmanlar ayrılmadan adapte edilir ve osteotomlar yardımıyla tam bir ayrılma sağlanır. Fragmanların ayrılıp ayrılmadığını kontrol etmek için distraktör aktive edilir. Sonrasında tekrar kesi uçları birbirine yaklaştırılacak şekilde distraktör eski konumuna getirilir (Fonseca, 2000).

DO'da apareyin tam adaptasyonu ve kesi hattının oluşturulduğu bölge distraksiyonun başarısı açısından çok önemlidir. Kesi yapılırken inferior alveolar sinir, lingual sinir, diş germeleri, diş kökleri gibi anatomik yapılar korunmalıdır. Distraktör

apereyi uygun şekilde adapte edilmezse distraksiyon vektöründe sapma meydana gelerek istenmeyen sonuçlar doğurabilmektedir (McCarthy ve ark., 2001).

### **Latent Dönem**

Latent dönem, osteotomi ve distraksiyon süreci arasında kallus oluşumunun gerçekleştiği zaman dilimidir. Latent dönem boyunca osteotomi yapılan kemik segmentleri arasında ve çevresinde yumuşak kallus oluşur (Cope ve ark., 2002). Bu kallus veya granülasyon dokusu inflamatuvar hücreler, fibroblastlar, fibrinden zengin matriks ve kollajen, kapillerler ve osteojenik potansiyeli olan hücreler içerir (Ilizarov, 1989a;1989b). Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında latent dönemle ilgili değişik süreler bildirilmektedir. Latent dönemi Troulis ve ark. (2000), domuz mandibulasında 0-4 gün, Aronson ve Shen (1994), köpek tibiasında 0-21 gün, Tavakoli ve ark. (1998), koyun mandibulasında 0-7 gün, Paccione ve ark. (2001), sıçan mandibulasında 0-7 gün, Aida ve ark. (2003), tavşan mandibulasında 0-10 gün, Singare ve ark. (2006), tavşan mandibulasında 0-7 gün olarak uygulamışlardır. Yapılan klinik çalışmalarda ise Amir ve ark. (2006), mandibulada 5-7 gün, Swennen ve ark. (2001), kraniofasiyal bölgede 4-12 gün latent dönem uygulandığını rapor etmişlerdir. Latent dönem kısa sürerse yetersiz fibrovasküler köprü oluşmakta ve sağlıklı bir rejenerat meydana gelmemektedir. Uzun sürerse erken konsolidasyona yol açmaktadır (White ve Kenwright, 1990; Yasui ve ark., 1993). Latent döneme etki eden faktörler arasında hangi tür kemikte çalışıldığı, bölgenin kanlanması, cerrahi sırasındaki travma ve hastanın yaşı sayılabilir (Troulis ve ark., 2000).

### **Distraksiyon Dönemi**

Distraksiyon dönemi, osteotomi yapılmış kemik segmentleri arasında oluşan kallus dokusuna kademeli çekme kuvveti uygulayan distraksiyon apareyinin aktivasyonu boyunca geçen zamandır (Ilizarov, 1990). Distraksiyon oranı ve ritmi distraksiyon uygulanan bölgeye göre ve hastanın yaşına göre değişim göstermektedir. Ilizarov'un çalışmalarında 4x0,25 mm'lik hız ve ritim genel kabul görmüştür (Ilizarov, 1989b). Bazı araştırmacılar yapmış oldukları literatür derlemesinde kraniofasiyal bölgedeki günlük ideal distraksiyon hız ve ritmini 2x0,5 mm olarak rapor etmişlerdir (Swennen ve ark., 2001). Distraksiyon evresinde günde 0.5 mm'nin altındaki genişletmelerin segmentleri çevreleyen kemikte prematür kemikleşmeye, 1 mm'nin üzerindeki genişletmelerin ise kemik rezorpsiyonu veya segmentlerin birleşmemesine

neden olabileceği bildirilmiştir (Block ve ark., 1998; Davies ve ark., 1998). Distraksiyonun parçalara ayrılarak uygulanmasının, yumuşak dokulardaki ani gerilimi azaltarak dokunun adaptasyonunu kolaylaştırdığı ve hasta konforunu artırdığı rapor edilmiştir (McCarthy ve ark., 2001). Yaşlı hastalarda ve kemiğin beslenmesinin zayıf olduğu bölgelerde distraksiyon oranının düşürebileceği, genç bireylerde ve kemik kanlanmasının daha iyi olduğu bölgelerde ise yükseltilebileceği bildirilmiştir (Ilizarov, 1989a;1989b). Distraksiyon periyodunun ne kadar süreceğinin ise deformitenin büyüklüğüne göre planlanabileceği rapor edilmiştir (McCarthy ve ark., 2001; Ayoub ve ark., 2005).

### **Konsolidasyon (Pekiştirme) Dönemi**

Bu dönem distraksiyon boşluğunda oluşan kemiğin formasyonu ve maturasyonu için ihtiyaç duyulan süreyi ifade etmektedir (Amir ve ark., 2009). Pekiştirme dönemi boyunca distraksiyon devam etmediği halde distraktör iyileşme boşluğuna fiziksel destek için bırakılır. Bu dönem relapsın önlenmesi için çok önemlidir (Ilizarov, 1990). Swennen ve ark. (2001), mandibulada 6-8 haftalık bir süreyi öngörürken, maksillada bu süreyi 8-12 hafta, orta yüzde ise 3-6 ay olarak rapor etmişlerdir. Bazı araştırmacılar kraniofasiyal bölgedeki konsolidasyon süresini 6-8 hafta olarak bildirmektedirler (Hagiwara ve Bell, 2000; Hollier ve ark., 2006).

### **Remodelasyon Dönemi**

Distraktörün çıkarılmasından, yeni oluşan kemiğin remodelasyonunun tamamlanmasına kadar ki süreci ifade eder (Samchukov ve ark., 2001). Konsolidasyon fazında başlayan remodeling süreci yaklaşık bir iki yıl devam eder. Bu süre sonunda hem kortikal kemik, hem de kemik iliği bölgesi tamamen restore edilmiş olur. Havers kanallarının meydana gelmesi, normal bir kemik oluşumunun da son safhasını göstermektedir. Böylece komşu alanlardaki kemikle aynı nitelikleri kazanır (Tajana ve ark., 1989; Molina ve Ortiz Monasterio, 1995).

### **2.3.5. Distraksiyon Osteogenezisinde Görülebilecek Komplikasyonlar**

Görülme oranı düşük olmasına rağmen, olası komplikasyonlar şu şekilde sıralanabilir:

- Fibröz birleşme veya prematür birleşme (Van Strijen ve ark., 2003)
- Eksternal pin bölgelerinde skar oluşumu ve enfeksiyon (Samchukov ve ark., 2001; Triaca ve ark., 2001)



- Osteomyelit (Mofid ve ark., 2001)
- TME ankilozu (Sidman ve ark., 2001; McCarthy ve ark., 2002)
- Vektör sapması (Cherkashin ve Samchukov, 2001; McCarthy ve ark., 2002)
- Apareyin kırılması veya çıkması (Van Strijen ve ark., 2003)
- Komşu diş köklerine zarar verilmesi (Van Strijen ve ark., 2003).
- İnférieur alveoler sinire zarar verilmesi (Denny ve ark., 2001; Van Strijen ve ark., 2003; Tibesar ve ark., 2010)
- Fasiyal sinir hasarı (Mofid ve ark., 2001)
- Maksiller sinüs perforasyonu (Mofid ve ark., 2001)
- Relaps (Scott ve ark., 2012)
- Parotis hasarı (Mofid ve ark., 2001)
- Distraksiyon sonrasında gelişen kronik ağrı (Mofid ve ark., 2001)
- Orta yüz seroma (Mofid ve ark., 2001)

### **2.3.6. Distraksiyon Osteogenezisinde Kullanılan Apareyler**

DO'da kullanılan apareyler iki tiptir:

1) Ekstraoral Apareyler: Distraksiyonun yönüne göre sınıflanırlar.

- Tek Yönlü Apareyler
- Çift Yönlü Apareyler
- Çok Yönlü Apareyler

2) İntraoral Apareyler: Ankraj alınan bölgeye göre sınıflanırlar.

- Diş Destekli Apareyler
- Kemik Destekli Apareyler
- Diş ve Kemik Destekli (hibrit) Apareyler

(Cope ve ark., 1999; Maull, 1999; Samchukov ve ark., 2001)

Kraniofasiyal bölgede ilk zamanlarda kullanılan ekstraoral distraktörler, uzun kemiklerde kullanılan distraktörlerin bu bölgeye uyumlandırılmasıyla elde edilmişlerdir (Maull, 1999). Eksternal distraktörlerin yerleştirilmesi ve manipülasyonu kolaydır. Çok yönlü uygulamalara daha rahat izin verirler. Çocuklarda ve bebeklerde intraoral aygıtlara göre daha fazla tercih edildikleri rapor edilmiştir (Lo ve Cheung, 2007) (Şekil 1).

Ancak distraksiyon uygulamaları geliştikçe distraktörlerde değişime uğramıştır. Ekstraoral distraktörlerin hastalarda estetik kaygı oluşturmaması ve skar oluşumu nedeniyle intraoral distraktörler geliştirilmiştir. İntraoral distraktörler, estetik ve sosyal kaygı oluşturmaz ve daha iyi tolere edilebilirler. İntraoral distraktörlerin de ikincil cerrahi gerektirmeleri, distraksiyonun açısal olarak yönlendirilmesinde yetersiz kalmaları dezavantaj olarak bildirilmiştir (Haug ve ark., 1998; Maull, 1999; Samchukov ve ark., 2001). Araştırmacılar ideal bir distraktörün intraoral uygulanan, rezorbe olabilen hem çizgisel hem de açısal yönlendirmeye elverişli özelliklerde olması gerektiğini bildirmişlerdir (Cope ve ark., 1999; Suuronen ve ark., 1997).



Şekil 1. Ekstraoral mandibular distraksiyon aygıtı (Stryker Leibinger, Kalamazoo, MI, USA).

### 2.3.7. Distraksiyon Osteogenezi Tekniğinin Sınıflandırılması

DO distraksiyon kuvvetinin uygulandığı bölgeye göre iki gruba ayrılır:

**Kallotazis:** Osteotomi ile birbirinden ayrılan kemik segmentleri arasında oluşan kallusa çekme kuvveti uygulanması ile yapılan uzatma işlemidir (Sojo ve ark., 2005; Annino ve ark., 1994).

**Fiziyal distraksiyon:** Büyüme plaklarına kademeli çekme kuvveti uygulanarak yapılan uzatma işlemidir. Fiziyal distraksiyon büyüme plaklarına uygulanan distraksiyon hızına göre; kondrodiatazis ve distraksiyon epifizyolizisi olarak iki gruba ayrılır.

**Kondrodiatazis:** Bu teknikte günlük 0,5 mm'lik uzatma uygulanır. Fraktür oluşumuna neden olmadan gerilimin kıvırdak doku hücreleri üzerindeki uyarıcı etkisinden yararlanılarak osteogenezi hızlandırılır.

***Distraksiyon epifizyolizisi:*** Günlük 1-1,5 mm'lik distraksiyon oranı uygulanır. Hızlı çekme kuvveti sonrasında büyüme plaklarında fraktür meydana getirilir. Epifiz ve metafiz birbirinde ayrılır ve oluşan trabeküler kemik büyüme plağıyla yer değiştirir (Ahn ve ark., 1999; Aldegheri ve ark., 1989).

Distraksiyon osteogenezi gerilim bölgelerinin sayısına göre 3 gruba ayrılır:

#### ***Monofokal distraksiyon osteogenezi***

Bu yöntemde uzatma uygulanacak kemikte tek bölgede kesi yapılarak kemik segmentlerine kademeli çekme kuvveti uygulanır. Kraniofasial bölgede kemiklerin boyutsal eksikliklerinin giderilmesinde sıklıkla tercih edilmektedir (Annino ve ark., 1994).

#### ***Bifokal distraksiyon osteogenezi***

Bu yöntem genel olarak kemik defektlerinin onarılmasında kullanılmaktadır. Defekt bölgesine komşu kemikte periost korunarak yapılan osteotomi sonrasında oluşturulan transport segment, defekti kapatacak şekilde distrakte edilir. Distraksiyon bölgesinde yeni kemik oluştuğça defekt aralığı kısalarak kapanır. İşlemin sonunda defekte birbirine bakan kemik yüzeyleri cerrahi olarak temizlenir ve rijit fiksasyon uygulanır (Annino ve ark., 1994).

#### ***Trifokal distraksiyon osteogenezi***

Bu yöntem genel olarak, büyük kemik defektlerinin herhangi bir donör bölgeye ve kemik greftine ihtiyaç duyulmadan onarılmasında kullanılmaktadır. Kemik defektinin her iki tarafında da transport segment meydana getirilir. Distrakte edildikçe iki segment birbirine yaklaştırılır ve kemik defekti kapatılır (Annino ve ark., 1994).

### **2.3.8. Distraksiyon Osteogenezisinde Kemik İyileşmesi**

- 1) Etki
- 2) İndüksiyon
- 3) Enflamasyon
- 4) Yumuşak kallus
- 5) Kademeli traksiyon
- 6) Sert kallus
- 7) Remodeling

DO'nun latent döneminde kırık iyileşmesi ile aynı reaksiyonlar meydana gelir. Ancak bu değişiklikler, yumuşak kallusa kademeli çekme kuvvetinin uygulanması ile

kesintiye uğrar. Kallusa uygulanan gerilim ile birlikte dinamik bir mikroçevre meydana gelir (Delloye ve ark., 1990). Kademeli olarak gerilen dokulardaki stres hücresel seviyede değişiklikleri tetikler. Bu değişiklikler büyüme stimüle eden ve şekil veren değişiklikler olarak sınıflandırılabilir (Kallio ve ark., 1994). Gerilimin büyüme stimüle edici etkisi segmentler arası bağ dokunun biyolojik yapısını aktive eder. Bunlar:

- 1) Anjiogenezisin ve oksijenasyonun artışı
- 2) Fibroblast proliferasyonunda artış

Gerilimin şekil verici etkisi, fibroblastların çeşitli fenotipik formlarda ortama salınmasını sağlar. Şekil oluşturucu etki aynı zamanda fibroblastları kutuplaştırır ve kollajenleri distraksiyonun yönüne paralel olacak şekilde yönlendirir. Bu ortam çekme kuvvetinin yönüne paralel olarak yeni doku oluşumunu artırır. Distraksiyonun başlamasıyla birlikte yumuşak kallusun fibröz dokusu distraksiyonun aksı boyunca uzanır. Kollajen fibriller arasında yerleşik olan iç şekilli fibroblast benzeri hücreler de aynı şekilde sıralanır. Bu hücreler, kallusun distal ve proksimal sonlarında yer alan kollajen fibrilleri meydana getirir (Aronson ve ark., 1989). Distraksiyonun 3. ve 7. günleri arasında kan damarları fibröz doku içine doğru gelişim gösterir. Böylece vasküler ağ sadece distraksiyon aralığının merkezine değil komşu kemik segmentlerinin meduller kanallarına kadar uzanmış olur (Irianov, 1996b). Yeni oluşan damarların distraksiyon rejeneratında sıklıkla spiral bir yol izlemesi ve çok sayıda dairesel yapı oluşturması damarlanma hızının distraksiyon hızından çok daha fazla olduğunu ve normal kırık iyileşmesindeki damarlanma hızınının 10 katı olduğunu ortaya koymaktadır (Irianov, 1996a).

Kapiller damarların uç kısımları fibröz dokuya yayılır ve bu bölgeye fibroblastlara, kondroblastlara ve osteoblastlara dönüşmek üzere az diferansiye olmuş hücreleri getirir (Irianov, 1996a). DO'nun ikinci haftasında primer trabeküller oluşmaya başlar. Kollajen fibriller boyunca yerleşen osteoblastlar, osteoid doku oluştururlar (Aronson ve ark., 1989). Osteogenezis kemik segmentlerinin duvarlarında başlar ve distraksiyon aralığının merkezine doğru ilerler. İkinci haftanın sonunda osteoid doku mineralize olmaya başlar (Aronson ve ark., 1989). Bu evrede distraksiyon rejeneratı spesifik bir yapıdadır. Rejeneratın orta noktasında gerilim stresinin maksimum seviyede olduğu radyolüsent, az mineralize, fibröz bir ara bölge mevcuttur (Yasui ve ark., 1993). Bu bölge uzunlamasına ve birbirine paralel kollajen lifler, bu liflerin arasındaki iç

şekilli fibroblast benzeri hücreler ve mezenkimal hücrelerden meydana gelir. Bu fibröz ara bölge fibroblast proliferasyonu ve fibröz doku oluşumunu sağlayan bir merkez görevindedir. Fibröz ara bölgede kırıkta ve fibröz dokuların iç içe bulunması distraksiyon sırasında intramembranöz ve endokondral kemikleşmenin beraberce kemik oluşumunda önemli rol oynadığı fikrini desteklemektedir (Samchukov ve ark., 2001). Fibröz ara bölgenin periferinde osteoblastlara ait bir tabaka ile örtülü, birbirine doğru büyüyen, longitudinal yerleşimli, silindirik primer osteonlardan oluşan iki kemik remodeling bölgesi bulunmaktadır (Irianov, 1996a).

Distraksiyondan sonraki 3. haftada mineralizasyon hızlı devam eder. Osteojenik yapılanma, mikrokolon oluşumu ve fibröz ara bölgenin kemikleşmesi gerçekleşmeye başlar. Rejenerat dokudaki osteogenez, periferden santrale doğrudur. Distraksiyondan sonraki 4. haftada mineralizasyon oldukça artmıştır ve fibröz ara bölgede kemikleşmesi devam etmektedir. Rejenerat dokuda bir tane kalın mikrokolon oluşur (Cope ve Samchokov, 2000; Rachmiel ve ark., 2001).

Distraksiyon rejeneratı oluşumunda intramembranöz kemikleşme baskın olmasına rağmen, izole kırıkta adacıklarının izlenmesi endokondal kemik oluşumunu desteklemektedir (Windhager ve ark., 1995). Mineralize matriksle çevrili bazı fokal kondrosit bölgelerinin izlenmesi üçüncü bir kemikleşme tipini (transkondroid) desteklemektedir. Bu kemikleşme tipinde kartilaj oluşur ancak sonrasında endokondral kemikleşmeden farklı olarak direk kemikleşir (Yasui ve ark., 1997; Li ve ark., 1999) Remodeling aşamasında yeni oluşan kemik tamamıyla eski formuna kavuşana kadar fonksiyonel yüklemeye yapılır. İlk oluşan kemik, lameller kemik ile güçlendirilir. Kortikal kemik ve kemik iliği restore edilir. Havers sisteminin de restore edilmesi kemik yapısını normalize eder. Kemiğin ilk aşamadaki yapısına kavuşması bir yıl ya da biraz daha fazla bir zaman aralığında gerçekleşir (Tajana ve ark., 1989; Saleh ve ark., 1993).

### **2.3.9. Distraksiyon Osteogenezinin Moleküler Mekanizması**

Distraksiyonda yer alan moleküler, kırık iyileşmesindeki moleküllerle benzerdir:

#### **Pro-İnflamatuar Sitokinlerin Distraksiyon Osteogenezindeki Rolü**

Osteotomiden hemen sonra IL-1 ve IL-6 seviyeleri kırık iyileşmesindeki gibi pik yapar ancak sonradan latent dönem süresince normal seviyelerine geri dönerler. IL-6 düzeyi, distraksiyon başlayıp kallusa gerilim uygulandığında ikinci kez artış gösterir.

Distraksiyon döneminde IL-6 fibröz ara bölgedeki oval hücrelerden ve bununla birlikte osteoblast ve kondrositlerden salınır. IL-6' nın stresle birlikte salınımının artması intramembranöz ossifikasyona katıldığını göstermektedir (Cho ve ark., 2007). TNF- $\beta$ , DO boyunca seviyesinin aynı kalması bu molekülün sadece şiddetli travma ile indüklenemediği görüşünü desteklemektedir (Cho ve ark., 2007). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında, latent dönem sırasında eksternal kallusta yer alan mineralize kırıkdağın rezorpsiyonunun büyük oranda RANKL ve OPG seviyelerine daha düşük oranda da diğer sitokinlerin seviyesine bağlı olduğu bildirilmektedir (Gerstenfeld ve ark., 2003a). Kırık iyileşmesinde ise bunun aksine kırıkdağ rezorpsiyonu ve remodeling daha çok TNF- $\beta$  aktivitesine bağlıdır (Gerstenfeld ve ark., 2003a).

### **TGF- $\beta$ Süper Familyasının Distraksiyon Osteogenezisindeki Rolü**

#### ***Kemik Morfojenik Proteinleri***

BMP-2 ve BMP-4 seviyesi erken latent dönemde muhtemelen prekürsör hücrelerin kondrojenik/osteojenik hücrelere farklılaşmasını hızlandırmak için artış gösterir. Distraksiyon döneminde gerilme kuvvetinin uygulanmasıyla birlikte BMP-2 ve BMP-4 seviyeleri güçlü bir şekilde artar. Kırıkdağdaki kondrojenik hücreler ve osteoblastik hücrelerden salınırlar. Ayrıca fibröz ara bölgedeki oval hücrelerden de üretilirler (Lammens ve ark., 1998; Li ve ark., 1998; Liu ve ark., 1999; Sato ve ark., 1999; Rauch ve ark., 2000a; Farhadieh ve ark., 2004). Distraksiyon dönemi durduğunda BMP-2 ve BMP-4 kademeli olarak ortamdaki kaybolurlar (Sato ve ark., 1999; Rauch ve ark., 2000a; Marukawa ve ark., 2006). BMP-2 osteoindüktif etkilidir ve eksojen BMP-2 uygulaması konsolidasyon dönemindeki kemik oluşumunu hızlandırarak DO süresinin kısaltılmasında başarıyla kullanılmaktadır (Yonezawa ve ark., 2006). BMP-6 latent dönemin sonunda ve distraksiyonun erken döneminde pik yapar. Distraksiyon fazının geç döneminde, endokondral kemikleşmenin intramembranöz kemikleşmeye dönüştüğü dönemde gerilemesi, bu molekülün endokondral fazdaki rolünü yansıtmaktadır (Li ve ark., 1998; Sato ve ark., 1999; Rauch ve ark., 2000). BMP-7'nin DO'da BMP-2 ve BMP-4'e benzer rol oynadığı rapor edilmiştir (Rauch ve ark., 2000). Ancak çoğu çalışmada ise BMP-7'nin DO'da ya çok düşük düzeyde görüldüğü ya da hiç bulunmadığı tespit edilmiştir (Sato ve ark., 1999; Campisi ve ark., 2003).

### ***Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF- $\beta$ )***

TGF- $\beta$  salınımı, latent dönemin sonuna doğru artar ve distraksiyon döneminde son bulur. Distraksiyon aralığı boyunca diffüz salınım izlenir (Liu ve ark., 1999). TGF- $\beta$ , DO'nun mineralizasyon aşamasında osteoblastların farklılaşmasını geciktirerek osteoblast maturasyonunu baskılar (Al Aql ve ark., 2008).

### ***Diğer Morfojenler ve Büyüme Faktörleri***

İnsulin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve temel fibroblast büyüme faktörü de (bFGF) DO sırasında indüklenir. bFGF temel olarak osteblastik kökenli hücrelerden ve yeni oluşan trabeküler kemikteki mezenkimal hücrelerden salgınır (Farhadieh ve ark., 1999). IGF-1 ise distraksiyon aralığı boyunca diffüz olarak salgınır (Liu ve ark., 1999). Distraksiyon kesintiye uğrarsa IGF-1 salınımı bazal seviyeye iner.

### **Anjiogenik Faktörlerin Distraksiyon Osteogenezisindeki Rolü**

Kırık iyileşmesinde görüldüğü gibi, DO çevre dokularda kan akışını artırarak yeni kemik oluşumunun indüklenmesini sağlar (Aronson, 1994; Carvalho ve ark., 2004). DO sırasında VEGF-A ve nörofilin yeni damarlanmanın indüklenmesinde etkindir. Diğer VEGF'lerin etkisi ise VEGF-A ve nörofiline göre çok düşük düzeydedir (Carvalho ve ark., 2004). VEGF-A salınımı ilk olarak primer mineralizasyon alanındaki osteoblastların ve mikrokolon oluşum bölgesindeki osteoklastların maturasyonunu sağlar. VEGF-A'nın primer mineralizasyon alanında bulunması, yeni damar oluşması ve yeni kemik oluşumu alanları arasındaki koordinasyonu göstermektedir (Pacicca ve ark., 2003). Diğer bir anjiogenik faktör olan Anjiopietin 1 ve Anjiopietin 2'de DO sırasında ortama salgınır. Anjiopietin 2 ile VEGF-A bir arada salgılandıklarında yeni kemik oluşumunu uyarırlar, büyük damarların plastisitesini artırırlar ve yeni damar oluşumuna da katkıda bulunurlar (Pacicca ve ark., 2003).

### **2.3.10. Distraksiyon Osteogenezisi ve Kırık İyileşmesi Arasındaki Farklar**

Kırık iyileşme sürecinde endokondral kemik oluşumu daha baskınken, distraksiyon sırasında intramembranöz kemikleşme endokondral kemikleşmeye göre daha etkindir (Yasui ve ark., 1997; Einhorn, 1998). Kırık iyileşmesinde endokondral kemik oluşumu kırık oluşumundan sonraki 1. haftada gerçekleşir ve periosteal alandaki kemik çevresinde önemli miktarda doku oluşumuna sebep olur. Distraksiyon başladıktan sonraki erken dönemde ise tam aksine kırık oluşumu çok düşük düzeydedir ve hızlıca rezorbe olur (Al Aql ve ark., 2008). Dikkat edilmesi gereken bir

diğer nokta anjiogenezisin başlangıç zamanıdır. Kırık iyileşmesinde bu dönem 7. ve 14. günler arasındadır. Kondrojenik dokular apoptozis ve rezorpsiyona uğrar. Distraksiyonda ise tam aksine aktif distraksiyon başladıktan hemen sonra başlar ve distraksiyon sürecinde devam eder. Kondrogenezisin gelişimiyle ilgili sinyallerden bağımsız olarak meydana gelir. Yeni kan damarı oluşumunun büyük bölümünün distraksiyon rejeneratının medullar bölgesinde yer alıyor olması, bu bulguları desteklemektedir (Pacicca ve ark., 2003; Jacobsen ve ark., 2005). Kırık iyileşmesinde ise tam aksine yeni kan damarlarının büyük bir kısmı eksternal kallusta oluşur ve kırıkdaktan kemiğe geçiş ile ilişkilidir (Duvall ve ark., 2007). Kırık iyileşmesi ve DO arasındaki farklar moleküler seviyede de izlenir. Kırık iyileşmesi sırasında kırık oluşumundan sonraki ilk 24 saat içerisinde IL-1, IL-6, ve TNF- $\alpha$  seviyeleri yükselir ve sonra endokondral fazda bazal seviyeye doğru gerilemeye başlar. Remodeling safhasında bazal seviyeye gelirler. DO'da ise sadece IL-1, IL-6 seviyesinde yükselme izlenirken; TNF- $\alpha$ 'da bu yükselme daha düşük düzeyde kalır. Bu durum distraksiyondaki kesinin travma kadar derin etki göstermemesine bağlı olabilir. IL-6 seviyesinin mekanik gerilime bağlı olarak artması, bu sitokinin distraksiyon sırasında anabolik etkisi olduğunu düşündürmektedir (Cho ve ark., 2007). Distraksiyon sırasında kemik oluşumunun artması, BMP-2 ve BMP-4'ün distraksiyon döneminde birlikte indüklenmesiyle ilişkilendirilebilir. Kırık iyileşmesinde ise BMP-2 salınımı inflamatuvar fazla sınırlıyken, BMP-4 endokondral ve primer kemik oluşumu sırasında indüklenir (Sato ve ark., 1999; Cho ve ark., 2002a).

Distraksiyonda optimal yeni kan damarı oluşumu, distraksiyon oranıyla doğrudan ilişkilidir. Distraksiyonda da kırık iyileşmesinde de iyileşme bölgesinde maksimum kanlanma istenmesine rağmen distraksiyonda kanlanma miktarı daha yüksektir (Aronson ve ark., 1990). Her ikisinde de aynı anjiogjenik faktörler kan damarı oluşumunu yönetir. VEGF'lerin 4 formunun tamamı her ikisinde de salınmasına rağmen distraksiyonda VEGF'ler anjiopietin ve Tie reseptörlerine göre daha düşük düzeyde salınır. Kırık iyileşmesinde ise VEGF salınımı daha yüksektir. Ayrıca distraksiyonda anjiopietin-1 yüksek düzeyde salınmasına rağmen kırık kallusunda anjiopietin-2 ye göre daha düşük seviyede salınır. Distraksiyonda endosteal alanda meydana gelen yeni damarlanma, distraksiyon alanının kanlanmasını sağlarken; kırık iyileşmesinde ise periosteal bölgedeki yeni damar oluşumu kırık bölgesinin vaskülarizasyonunu sağlar



(Jazrawi ve ark., 1998; Claes ve ark., 2002). PDGF salınımı distraksiyon dokularında izlenir. PDGF ve FGF yeni damar oluşumuna komşu alanlarda izlenir (Knabe ve ark., 2005). DO'da VEGF aktivitesini test etmek için yapılan çalışmalarda anjiogenezis ve osteogenezisin, VEGF reseptör 1 ve 2'nin her ikisinin aktivitesine birden bağlı olduğu ortaya koyulmuştur (Jacobsen ve ark., 2005). Kırık iyileşmesinde VEGF etkisinin incelendiği çalışmalarda ise VEGF inhibisyonu, iyileşmede gecikmeye ve kırıkdaktan kemik kallusa geçişte başarısızlığa neden olmuştur (Street ve ark., 2002).

### **2.3.11. Osteoporozun Distraksiyon Osteogenezisi Üzerindeki Etki Mekanizması**

Postmenopozal osteoporozda osteoklast ve osteoblast aktiviteleri arasındaki dengenin bozulması sonucunda hücresele seviyede kemik kaybı izlenir. Östrojen, osteoklast oluşumunu baskılayarak ve kemik hücrelerinin yaşam sürelerini düzenleyerek kemik döngüsünde önemli rol oynar. Östrojen eksikliğinde osteositlerin yaşam sürelerinin kısaldığı ve osteoblastların tamir mekanizmasındaki etkinliğinin azaldığı izlenmiştir. Ayrıca TGF- $\beta$  düzeyi azalır ve buna bağlı olarak tümör nekrotizan faktör (TNF), IL-1, M-CSF ve RANKL gibi osteoklastogenezisi indükleyen sitokinlerin salınımı artar. Kemik yapım yıkım dengesinin bozulması ve artmış kemik döngüsü nedeniyle trabeküler kemikte kayıp meydana gelir (Saam Brook ve Cooper, 2006). Distraksiyon osteogenezisinde aktif distraksiyon fazında, distraksiyon aralığında mezenkimal hücrelerin diferansiyasyonu ve proliferasyonu ile TGF- $\beta$ , IGF-1 ve BMP gibi osteoindüktif sitokinlerin salınımı artar (Farhadieh ve ark., 1999; Rauch ve ark., 2000; Bouletreau ve ark., 2002; Pacicca ve ark., 2003). Gerilim kuvvetine bağlı olarak sitokin seviyesinde görülen artışın overektomize gruplardaki yeni kemik oluşumu miktarını kontrol gruplarıyla aynı seviyeye çıkarabileceği konusu tartışmalıdır (Tatehara ve ark., 2011). Osteoporotik modelde distraksiyon boşluğunda yeni kemik meydana gelir ancak ilerleyen dönemde östrojen eksikliğine bağlı olarak trabeküler kemik miktarı azalabilir. Osteoporozlu bireylerde DO uygulandığında, distraksiyon bölgesinde kırık oluşma riski fazladır. Klinikte bu risk latent dönemin uzatılması ve distraksiyonun mümkün olduğunca yavaş uygulanmasıyla dengelenebilir (Arslan ve ark., 2003). Overektomize ratlarda yapılan bir çalışmada konsolidasyonun 2. ve 4. haftalarında osteoporotik ratlarda distraksiyon aralığındaki kemik hacminin kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca overektomize grupta distraksiyon aralığında

osteoklast düzeyinin her zaman daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Histolojik incelemelerde kontrol grubunda distraksiyon aralığındaki fibröz ve kartilaj dokunun konsolidasyon boyunca endokondral olarak kemikleştiği belirlenmiştir. Overektomize grupta bunun aksine distraksiyonun bitiminden iki hafta sonra distraksiyon aralığında fibröz dokunun kartilajdan fazla olduğu ve kemikleşmenin intramembranöz olarak gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar overektomize grupta distraksiyon aralığında daha az kartilaj oluştuğu ve daha az endokondral kemikleşme izlendiği görüşünü desteklemektedir. Sonuç olarak osteoporoz osteoklast sayısını artırarak konsolidasyonun erken fazındaki iyileşmeyi etkiler ve bu durum distraksiyon aralığında osteoporotik değişikliklere yol açabilir (Tatehara ve ark., 2011).

### **2.3.12. Distraksiyon Histogenezisi**

DO sırasında kemiğe uygulanan kademeli çekme kuvvetinin çevre yumuşak dokularda meydana getirdiği adaptif değişikliklere distraksiyon histogenezisi denir.

#### **Kas dokusunun yanıtı**

DO uygulandığında kasların metabolizması hızlanır. Distraksiyon kuvvetine paralel uzanan kaslarda başlangıçta atrofi görülür, sonrasında ise kompanse rejenerasyonla adaptasyon sağlanır. Bu kuvvetlere dik uzanan kaslarda ise protein sentezinde düşüş ve atrofi izlenir (Fisher ve ark., 1997). Kas dokusu çekme kuvvetine yeni doku oluşumuyla yanıt verir. Kasların uzaması bu yolla gerçekleşir. Kasların distraksiyona verdikleri yanıt; distraksiyon hızı, frekansı ve bireyin yaşıyla doğrudan ilişkilidir. Eğer distraksiyon hızlı uygulanırsa kas dokusunda meydana gelen yırtılma nekroz ya da fibrokartilaj köprü oluşumu ile sonuçlanır. Distraksiyonun frekansı artırılırsa kaslarda dejeneratif değişiklik ve yaralanma ihtimali azalır (Hayatsu ve De Deyne, 2001; Makarov ve ark., 2001).

#### **Sinir dokusunun yanıtı**

Distraksiyon kuvvetine en ideal cevap sinir dokusundan gelir. Sinir dokusunda gerilime cevaben yeni sinir fibrilleri oluşur ve dokuda uzama meydana gelir (Block ve ark., 1993; Samchukov ve ark., 2001). İdeal bir sinir dokusu cevabı için distraksiyon hızının düşük (en ideali günlük 1 mm) frekansının da yüksek olması önerilmektedir (Huang ve Chang, 1997). Distraksiyon protokolü ideal ölçülerde uygulandığında sinir dokusunda fonksiyonel bir bozukluk meydana gelmediği ve oluşan diğer belirtilerin geri dönüşümlü olduğu rapor edilmiştir (Samchukov ve ark., 2001).

**Dişetin yanıtı:**

DO sırasında dişeti dokusunda gerilimin miktarına bağlı olarak dejeneratif ve proliferatif değişiklikler meydana gelir. Distraksiyonun bitimiyle birlikte dişeti atrofiye uğrar ve incilir. Hücrelerin organizasyonu bozulur. Retepegler kaybolur, keratin tabaka parçalanır, akantozis ve intraselüler ödem meydana gelir. Kollajen lifler gerilimin derecesine göre uzarlar. Konsolidasyon sürecinde ise epitel yeniden organize olur ve atrofik görünüm ortadan kalkar. Rete pegler yeniden görünür hal alır. Dişeti dokusu gerilim kuvvetlerine adaptasyon sağlayarak yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü tekrar kazanır (Kunimori ve ark., 2007).

**Periodontal doku yanıtı:**

Distraksiyonun ilk dönemlerinde distraksiyon alanına komşu dişlerde periodontal aralıkta genişleme ve lamina dura kaybı izlenir. Bu değişiklikler zamanla eski halini alır. Distraksiyonda destek alınan bölgeler de bu adaptif değişikliklerin yapısında belirleyici rol oynar (Ding ve ark., 2009).

## **2.4. Ekstrakorporal Şok Dalga Tedavisi**

### **2.4.1. Tanım**

Şok dalgaları kısa süreli, yüksek pik basınçlı, nanosaniyelik bir zaman diliminde pik basınca yükselen ve doğrusal olmayan akustik dalgalardır (Mittermayr ve ark., 2012). Uluslararası Tıbbi Şok Dalga Tedavisi Derneği ise şok dalgasını yüksek pik basınçlı (500 bar), kısa süreli olması (10 µs), hızlı basınç artışı (10 ns), ve geniş frekans spektrumuyla (16–20 MHz) karakterize bir akustik dalga olarak tanımlamaktadır (Zelle ve ark., 2010). Şok dalgaları biz fark etmeden günlük hayatımızda yer almaktadırlar. Gök gürültüsü, patlama sesi gibi durumlar şok dalgalarının önemli rol aldığı olaylara örnektir. Bir deprem veya gaz kabarcıklarının sıvı içerisinde patlaması şok dalgaları üretir. Enerji şok dalgaları yoluyla uzun mesafeler boyunca yayılabilir. Ses duvarını aşan bir uçak yüksek sesli bir patlamaya neden olur ve bu patlama dolaptaki bardakların titreşmesine yol açabilir. Şok dalgaları enerjinin uçaktan bardaklara ulaşmasını sağlar. Mekanik enerjinin şok dalgaları yoluyla iletilmesi farklı uygulamalara yol açar ve bu uygulamalar iki grupta değerlendirilebilir (Krause, 1997). Birisi, materyalin yapısının tahrip edilmesi; diğeri ise şok dalgalarının sinyal kaynağı gibi uygulanmasıdır. Beton gibi sert yapıların kırılması, camların geri dönüşüm işlemleri, borulardaki kalıntıların uzaklaştırılması birinci gruba örnek olarak verilebilir. ESWT’de bu gruba dahildir. İkinci grupta ise şok dalgaları mesafelerin ölçülmesinde kullanılır çünkü uzun mesafelerde enerji kaybı düşüktür (Shrivastava, 2005).

Şok dalgalarının en önemli mekanik etkileri, karşılarındaki farklı dirençler üzerine basınç ve gerilim kuvvetleri yansıtmaları ve sıvılarda kabarcık kavitasyonları üretmeleridir. Bu vakum kabarcıkları tipik olarak asimetric bir şekilde patlarlar ve (“jet akım” olarak isimlendirilen) yüksek hızlı sıvı akımı ile lokal olarak (kesip) koparıcı kuvvetler üretirler (Zelle ve ark., 2010).

### **2.4.2. Tarihçe**

Şok dalgalarının tıp alanında ilk kez uygulanmasından günümüze kısa bir zaman geçmiştir. Şok dalgalarının canlı dokusu üzerindeki etkileri ilk olarak 2. Dünya Savaşı sırasında su bombası patlamalarına maruz kalan bireylerde rapor edilmiştir. Şiddete bağlı herhangi bir dış semptom olmamasına rağmen kazazedelerin akciğerlerinde hasar meydana geldiği gözlenmiştir. 1950’de şok dalgalarının tıpta kullanımıyla ilgili ilk sistematik araştırmalar yapılmıştır. Elektrohidrolik şok

dalgalarının sudaki seramik levhaları kırabildiği rapor edilmiştir. 1950'nin sonunda elektromanyetik olarak üretilen şok dalgalarının fiziksel özellikleri rapor edilmiştir. 1966'da insan üzerinde şok dalgalarının etkisi Dornier şirketinde tesadüfen ortaya çıkarılmıştır (Hepp ve ark., 1991). Yüksek hızlı mermilerle yapılan deneyler sırasında bir çalışan, merminin plakayı vurduğu yere dokunması sonrasında vücudunda elektriksel şok benzeri bir şey hisseder. Ölçümlerde elektriğin olmadığı gösterilir. Üretilen şok dalgası plakadan ele ve onun üzerinden vücuda ulaşır. Almanya'da 1968'den 1971'e kadar şok dalgalarıyla biyolojik dokular arasındaki etkileşimle ilgili deneysel hayvan çalışmaları yapılmıştır. Sonuç olarak yüksek enerjili şok dalgaları, uzun mesafelerde organizmalar üzerinde etkilere neden olmaktadır. Şok dalgalarının vücuda geçişi başka bir ilgi alanıdır. Şok dalgalarının kas, yağ ve bağ dokusunda yan etkilerinin düşük olduğu gözlenmiştir. Sağlam kemik dokusu şok dalgalarından zarar görmez. Akciğer, beyin, karın ve diğer organlarla ilgili tehlikeler bu programda araştırmanın bir parçası olmuştur. Akustik dirençlerinin dokuya benzemesi nedeniyle şok dalgaları için en iyi geçiş ortamı su ve jelatindir. Bu araştırmalar ve hekimlerle yapılan işbirliği neticesinde ekstrakorporal şok dalgalarının böbrek taşlarının kırılmasında kullanılması fikri ortaya çıkmıştır. 1971 yılında in vitro böbrek taşı kırma işlemi taşa direk temas olmadan şok dalgaları yoluyla gerçekleştirilmiştir. 1974'te Almanya Araştırma ve Bilim Departmanı ekstrakorporal şok dalgası litotripsisi (ESWL) uygulamalarıyla ilgili araştırma programını finanse etmiştir. Bu programa katılanlar arasında Eisenberger, Chaussy, Brendel ve Hepp vardır. 1980 yılında Münih'te ilk kez böbrek taşı olan bir hasta Dornier Lithotripter HM1 denilen prototip makineyle tedavi edilmiştir (Shrivastava, 2005). Ondan sonraki 15 yılda, 2 milyondan fazla hastada böbrek taşlarının tedavisinde minimum yan etkiyle, başarılı bir şekilde kullanılmıştır (Delius, 1995). Bu nedenle ESWT ile yapılan litotripsi ürolityazisin başlangıç tedavisinde altın standart haline gelmiştir (Coombs ve ark., 2000; Thiel, 2001). 1980'lerde tıbbi uygulamanın ilk yıllarında yapılan hayvan çalışmaları şok dalgalarının kırık iyileşmesini stimüle ettiğini göstermiştir ve histolojik incelemeler osteoblast aktivasyonunun arttığını desteklemiştir (Haupt ve ark., 1992). 1988 yılında Valchanou ve Michailov (1991), ilk kez gecikmiş ve iyileşmeyen kırıkların tedavisinde yüksek enerjili şok dalgasını kullanmışlar ve %85 başarı oranı bildirmişler. Bu devrim niteliğindeki klinik uygulama, ilerleyen yıllarda psödoartrozisin tedavisinde artan bir

şekilde kullanılmıştır (Vogel ve ark., 1997; Schaden ve ark., 2001). Ancak litotripside kullanılan cihazın ortopedik endikasyonlar için yeterli olmadığı görülerek, şok dalgası cihazları ortopedik kullanım için özel olarak dizayn edilmiştir. İlk ortopedik aygıt olan OssaTron (HMT AG, Lengwil, Switzerland) 1993 yılında kullanıma alınmıştır. Bu cihazların devreye girmesiyle birlikte belirli ülkelerde yüksek enerjili odaklı ESWT gecikmiş veya birleşmemiş kırıkların tedavisinde standart yöntem haline gelmiş ve ilk tercih olarak kullanılmaya başlanmıştır (Chaussy ve ark., 1997; Schaden ve ark., 2001). 1990' ların başında yüksek enerjili odaklı ESWT'nin kalsifiye tendinitte kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar yayınlanmıştır (Loew ve Jurgowski, 1993; 1995). ESWT ile yapılan araştırmalar ve klinik çalışmalar şok dalgalarının kalsifiye tendinit, lateral epikondilit, plantar fasciitis, aşilodinia ve kalkeneal spur gibi ortopedik patolojilerdeki etkinliğini ortaya koymuştur (Rompe ve ark., 2002; Wang, 2003). Ocak 2000'de Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), ESWT'nin plantar fascitiste kullanımını, 2003'te ise kronik lateral epikondilitte kullanımını onaylamıştır (Henney, 2000; Ogden ve ark., 2001; Rompe ve ark., 2002). ESWT'nin yara iyileşmesindeki etkileriyle ilgili ilk çalışma 1986 yılında yapılmıştır (Haupt ve ark., 1990). Ancak düşük enerjili odaklanmamış şok dalgalarının gecikmiş iyileşme ve kronik yaralar üzerindeki etkinliği ile ilgili sistematik çalışmalar son yıllarda yapılmaktadır. ESWT günümüzde dünya çapında kabul gören bir teknik haline gelmiştir. Çeşitli hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanımı literatürde rapor edilmiştir. Bu gelişmelere rağmen şok dalgalarının pozitif etkinliğini gösterdiği biyomoleküler mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Mittermayr ve ark., 2012).

### **2.4.3. Ekstrakorporal Şok Dalgası Üretim Yöntemleri**

Tıpta kullanılan şok dalgaları elektrohidrolik, elektromanyetik, piezoelektrik ve radyal balistik olmak üzere 4 farklı fiziksel prensiple üretilebilmektedir. Elektrohidrolik yöntemde elektrodun uçları kaynak nokta olarak kullanılır. Bu elektrot yarı elipsoidin birinci odak noktasında yer alır ve yüksek voltaj elektrodun uçlarına geçer. Bu uçlar arasında elektriksel bir kıvılcım üretilir ve uçların arasındaki suyun buharlaşması ile birlikte şok dalgaları yayılır. Bu küresel şok dalgaları metal bir elipsoid yardımıyla yansıtılır ve hastanın vücudaki tedavi edilecek bölgeye gelebilmesi için ikinci bir odak noktaya iletilir (Gollwitzer ve ark., 2013).

Elektromanyetik yöntemde, bobin ve bunun karşısında yer alan metal membranı kullanan elektromanyetik üretici kullanılır. Karşı membranda yüksek akım oluşmasını indükleyen güçlü değişken manyetik alan oluşturan yüksek akım dalgası bobin üzerinden salınır. Metal membranı bobinden hızla uzaklaştıran elektromanyetik kuvvetler düşük basınçlı akustik dalga oluşumuna neden olur. Dalgayı odaklamak için akustik bir lens kullanılır. Odaklanmış akustik dalganın amplitüdü, akustik dalga doğrusal olmadığı için odak noktasına doğru yayılırken artar. Elektromanyetik olarak üretilen şok dalgalarının yükseliş zamanları birkaç yüz nano saniye aralığındadır. Silindirik bir kaynağın kullanılması farklı bir yoldur. Yüksek akım dalgası, hiperbol şeklinde metal reflektörle yansıtılarak odaklanması sağlanan silindir şekilli basınç dalgalarını meydana getirir. Odak noktasına doğru genliği artarken yükselme zamanı yine birkaç yüz nanosaniyeye kadar kısalmır (Gollwitzer ve ark., 2013).

Piezoelektrik yöntemde, birkaç yüzle birkaç bin arasında piezoelektrik kristali küresel bir yüzeye yerleştirilmiştir. Yüksek voltajda atım kristallere ulaştığında kristaller hemen genişerek etraflarındaki suda düşük basınçlı dalga meydana getirirler. Sistem kürenin geometrik şekli nedeniyle kendinden odaklanabilir. Yine doğrusal olmamaları ve artan genlikleri, dalganın odak noktaya yayılımı boyunca şok dalgası üretir (Shrivastava, 2005). Radial şok dalgaları ise merminin kinetik enerjisi doğrusal olarak genişleyen basınç dalgalarına çeviren aplikatöre çarpmasıyla balistik olarak üretilirler (Gerdesmeyer ve ark., 2004). Radial şok dalgaları düşük yoğunluklu enerjiye sahiptirler ancak büyük tedavi alanlarına etki ederler. Radyal olarak ve odaklanmadan yayılırlar (Gerdesmeyer ve ark., 2002, 2004).

#### **2.4.4. ESWT'nin Canlı Dokular Üzerindeki Etki Mekanizması**

Birçok araştırmacı ESWT'nin moleküler seviyedeki biyolojik etkilerini araştırmıştır (Wang ve ark., 2001a; 2001b; 2002a; 2002b; Chen ve ark., 2003; Wang ve ark., 2003a; 2003b; 2003c; Chen ve ark., 2004a; 2004b; 2004c; Wang ve ark., 2004a; 2004b; 2004c). ESWT'nin bu etkiyi göstermesinde 2 temel mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlardan biri membran hiperpolarizasyonu diğeri ise serbest radikallerdir. Yapılan çalışmalarda moleküler seviyedeki biyolojik etkileri incelendiğinde, şok dalgalarının hücre membranının hiperpolarizasyonunu indükledikleri, bunu takiben Ras aktivasyonu ve TGF- $\beta$ 1, VEGF-A ve mitojen aktive eden protein kinazlar gibi faktörlerin stimüle olarak lokal artışları gösterilmiştir (Wang

ve ark., 2001b; 2002a; Chen ve ark., 2004a; Wang ve ark., 2004a; 2004c). Bir diğerk etki mekanizması, şok dalgalarının oksijen radikallerinin teşekkülüne neden olmalarıdır (Wang ve ark., 2004c). Oksijen radikallerinin üretiminin kinaz şalesini, VEGF, TGF- $\beta$ 1, BMP-1, BMP-2 ve BMP-7 gibi faktörleri indüklediğı, bunu takiben mezenkimal hücrelerden osteoprogenitör hücrelere farklılaşma ve büyümede bir artış olduğu gözlenmiştir (Wang ve ark., 2001b; 2002a; 2002b; 2003b; 2004a; 2004c).

#### **2.4.5. ESWT'nin Tıpta Kullanım Alanları**

Konservatif bir yöntem olması, komplikasyon oranının düşük olması, diğerk tedavilerin etkili olamadığı endikasyonlardaki etkinliğı ve düşük maliyetli olması ESWT'nin avantajları arasında gösterilmiştir (Mittermayr ve ark., 2012). Bu olumlu özellikleriyle ESWT günümüzde ortopedide plantar fasciitis, lateral epikondilit, kalsifiye tendinit ve femur başının avasküler nekrozu gibi kas ve iskeletsel hastalıkların tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca ESWT'nin kemik iyileşmesini stimüle edici etkisi nedeniyle gecikmiş birleşme ya da birleşmeme gibi komplikasyonların tedavisinde kullanılması tavsiye edilmektedir (Zelle ve ark., 2010).

Günümüzde DO yöntemi genç ve yaşlı bireylerde farklı endikasyonlarda başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Ancak ilerleyen yaşlarda özellikle bayanlarda postmenopozal osteoporoz nedeniyle, çenelerde ve alveol kemiklerinde hızlı bir rezorpsiyon süreci izlenmektedir. Özellikle vertikal kemik rezorpsiyonlarında DO, konvansiyonel yöntemlere göre avantaj sağlamaktadır fakat DO sürecinin uzun olması da önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızın amacı gecikmiş kırık iyileşmesi üzerindeki pozitif etkisi literatürde çeşitli çalışmalarla ortaya konmuş olan ESWT yönteminin, hem sağlıklı hem de osteoporotik bireylerde iskeletsel yetersizliklerin giderilmesinde kullanılan DO yöntemiyle elde edilen yeni kemiğın kalitesi ve mineralizasyonu üzerine etkilerinin incelenmesidir.



### 3. MATERYAL VE METOD

Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) tarafından PYO.DIS.1904.12.007 proje numarası ile desteklenen bu tez çalışmasının deneysel kısmı OMÜ Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'nun 25.11.2012 tarihli ve 2011/65 sayılı izniyle, OMÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Bu çalışmada 6-9 aylık, ağırlıkları 2,5-3 kg arasında değişen 42 adet dişi Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı.

Tavşanlar overektomize edilen (21) ve overektomize edilmeyen (21) olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Overektomi işlemi uygulanan ve uygulanmayan tavşanlar ESWT'nin distraksiyon öncesi ve distraksiyon sonrası etkilerini karşılaştırmak için 7'şerli üç gruba ayrıldı. Bu gruplar aşağıdaki şekildedir:

#### I) Overektomize edilmeyen tavşanlar

Grup 1 = Kont (ESWT uygulanmayan kontrol grubu)

Grup 2 = ESWT 1 (Distraksiyon sonrası ESWT uygulanan grup)

Grup 3 = ESWT 2 (Distraksiyon öncesi ve sonrası ESWT uygulanan grup)

#### II) Overektomize edilen tavşanlar

Grup 4 = O-Kont (ESWT uygulanmayan kontrol grubu)

Grup 5 = O-ESWT 1 (Distraksiyon sonrası ESWT uygulanan grup)

Grup 6 = O-ESWT 2 (Distraksiyon öncesi ve sonrası ESWT uygulanan grup)

#### 3.1. Distraksiyon Aygıtı

Distraksiyon için toplamda 10 mm uzatma sağlayabilen özel tasarlanmış kemik destekli distraksiyon aygıtı (Trimed, Elektron Medikal, Ankara, Türkiye) kullanıldı (Şekil 2).



Şekil 2. Distraksiyon aygıtı

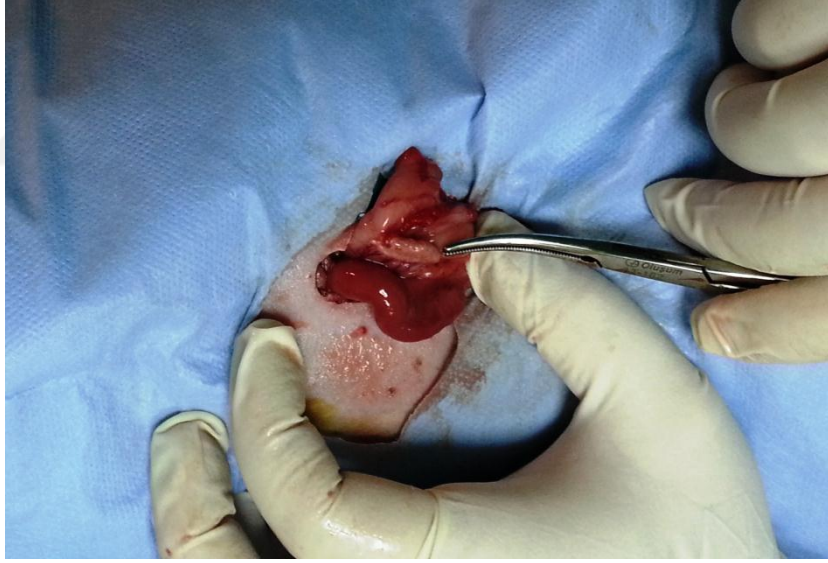
### 3.2. Overektomi Tekniği:

Operasyona alınacak hayvanlar bir gün öncesinden aç bırakıldı. Genel anestezi amacıyla tüm hayvanlara intramüsküler 50 mg/kg ketamin HCL (Ketalar, Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve 8 mg/kg xylazin HCL (Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Hayvanlarda işlem öncesinde post operatif enfeksiyon profilaksisi amacıyla Cefazolin Sodyum, 50 mg/kg (Sefazol, M Nevzat, İstanbul, Türkiye) ve analjezi amacıyla Tramadol, 1 mg/kg (Contramal, Abdi İbrahim, İstanbul, Türkiye) kas içi enjeksiyon ile uygulandı. Anestezisi sağlanan hayvanların karın bölgesi traşlandıktan sonra povidon-iyodin solüsyonu (Poviodex®, Kimpa, Türkiye) ile silinerek cerrahi bölgede antisepsi sağlandı. Bunun ardından steril cerrahi örtü ve steril film (Nepa®, Steril Drape, Türkiye) yapıştırılarak cerrahiye hazırlık tamamlandı. Overektomi uygulanacak deney gruplarında, karın orta hattı üzerinde 4 cm'lik laparotomi insizyonu ile karın boşluğu açıldı. Ovaryumlara ulaşıldıktan sonra mezovaryum ve tuba uterina ligatüre edildi ve over dokuları çift taraflı olarak eksize edildi. Kontrol grubundaki hayvanlarda karın duvarı benzer şekilde açıldıktan sonra ovaryum dokuları bulundu ancak eksize edilmeden yerinde bırakıldı. Tüm hayvanlarda karın duvarı, cilt altı ve cilt dokuları katmanlar halinde suture edilerek primer kapatıldı. Antiseptik ve antibiyotikli yara pomadı Nitrofurazon %0,2 (Furacin Pomad, ECZI Sanayi, Türkiye) uygulamasıyla işlem sonlandırıldı. Cerrahi sonrasında kafeslere alınan hayvanlara post operatif dönemde 3 gün boyunca enfeksiyonu önlemek ve analjezi sağlamak amacıyla kas içi Sefazolin 50 mg/kg (Cefamezin® IM Flakon, Eczacıbaşı, Türkiye) ve Tramadol HCl 1

mg/kg (Contramal®, Abdi İbrahim, Türkiye) enjeksiyonu uygulandı. Osteoporoz gelişimi için 12 hafta beklendi (Şekil 3, 4 ve 5).



**Şekil 3.** Batında cerrahi sahanın hazırlanması



**Şekil 4.** Ovaryumların tanımlanması ve batın dışına çıkarılması



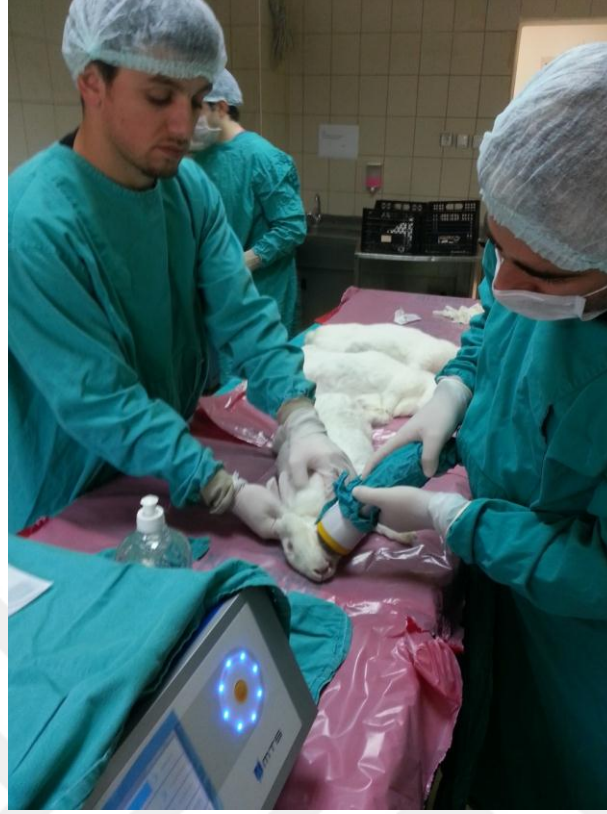
**Şekil 5.** Tavşanlardan eksize edilen ovaryum

### **3.3. Distraksiyon Öncesi ESWT Uygulama Protokolü**

Çalışmamızda ESWT cihazı olarak Orthogold 100 (MTS Medikal, Konstanz, Almanya) ve bununla birlikte odaksız aplikatör (OP155) kullanıldı. DO öncesi ESWT uygulanacak tavşanlarda, distraksiyon bölgesine osteotomiden önceki üç hafta, haftada bir kez olmak üzere 500 atım, 5 Hz, 3 atm ve  $0,18 \text{ mj/mm}^2$  enerji akış yoğunluklu ESWT uygulandı. Kontrol gruplarına ise sadece cihazın aplikatörü kayganlaştırıcı jel sürülerek DO uygulanacak alana eş sürede plasebo olarak uygulandı. Son uygulamadan sonra 1 hafta beklenerek cerrahi işlem gerçekleştirildi (Şekil 6 ve 7).



**Şekil 6.** ESWT cihazı ve aplikatörü



Şekil 7. Distraksiyon öncesi ESWT uygulaması

### 3.4. Cerrahi Teknik:

Her bir tavşan intramüsküler 50 mg/kg ketamin HCL (Ketalar; Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve 8 mg/kg xylazin HCL (Rompun; Bayer, İstanbul, Türkiye) ile genel anestezi altına alındıktan sonra, 1:200000 epinefrin içeren 0.5 ml artikain (Ultracain-DS; Hoechst Marion Roussel, İstanbul, Türkiye) ile cerrahi alana lokal anestezi uygulandı. Tavşanların sol alt çeneleri traş edildikten sonra bölge povidon-iyodin solüsyonu ile temizlendi. Steril cerrahi örtüler kullanılarak cerrahi bölge izole edildi. Sol alt çenede submandibuler yaklaşımla deri ve periost flebi kaldırılarak kemik açığa çıkarıldı. 1. premolar diş ile mental foramenin arasından geçecek şekilde mental sinir hasarı oluşturmadan frez (serumla soğutma altında) ve osteotomlar yardımıyla kemik kesisi gerçekleştirildi. Kemik kesisi tamamlanmadan hemen önce özel yapım eksternal distraksiyon aparatı vidalar yardımıyla yerleştirildi. Kesi alanı 4/0 suturla (Vicryl, Ethicon, Brüksel, Belçika) tabakalar halinde kapatıldı (Şekil 8,9 ve 10).



Şekil 8. Submandibular insizyon hattı



Şekil 9. Mental foramenin posteriorundaki osteotomi hattı ve distraktörün bölgeye adaptasyonu



**Şekil 10.** Operasyon bölgesinin primer suture sonrası görüntüsü

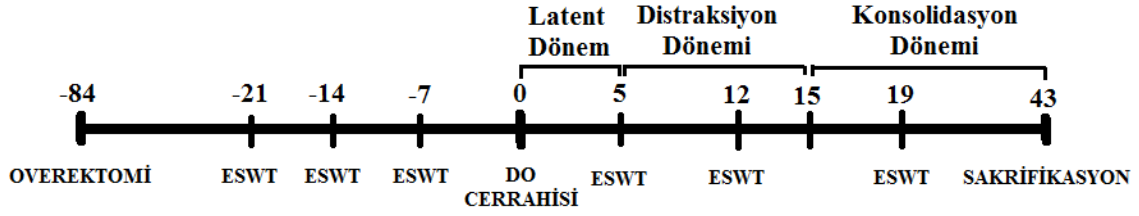
### **3.5. Postoperatif Bakım:**

Cerrahi sonrası ağrı ve enfeksiyon kontrolü için analjezik Tramadol, 1 mg/kg (Contramal, Abdi İbrahim, İstanbul, Türkiye) ve antibiyotik Cefazolin Sodyum, 50 mg/kg (Sefazol, M Nevzat, İstanbul, Türkiye) günde iki defa olmak üzere 4 gün boyunca intramüsküler olarak uygulandı. Hayvanlar ayrı kafeslere koyuldu ve bir hafta boyunca yumuşak diyetle beslendi. Sonrasında normal diyete geçildi. Hayvanların klinik, ağırlıkları ve beslenme durumları belli aralıklarla değerlendirildi.

### **3.6. Distraksiyon Prosedürü ve Sonrasında ESWT Uygulama Protokolü:**

Cerrahi işlemi takiben 5 günlük latent dönemden sonra, 0.35 mm/12 saat distraksiyon oranıyla 10 gün boyunca hayvanların çeneleri uzatıldı. Overektomize edilen ve overektomize edilmeyen gruplarda DO sonrasında ESWT uygulanacak olan gruplara distraksiyon sonrası 5. (latent periyot bitiminde) 12. ve 19. günlerde distraksiyon yapılan sahaya 0,18 mJ/mm<sup>2</sup> enerji akış yoğunluklu ESWT, 500 atım, 5 Hz ve 3 atm basınçla uygulandı. Uygulama distraksiyon ile elde edilen kemik bölgesindeki deriye cerrahi kayganlaştırıcı jel sürüldükten sonra cihazın aplikatörü dik açıyla temas ettirilerek yapıldı. DO sonrasında 43. günde yüksek doz sodium pentobarbitone (Pental; IE Ulagay, İstanbul, Türkiye) ile tavşanların sakrifikasyonu gerçekleştirildi. Bu işlemler diğer tüm gruplar için de eş zamanlı olarak gerçekleştirildi.

Deneysel tez çalışmamız süresince gerçekleştirilen uygulamaların zaman çizelgesi şekildeki gibidir (Şekil 11):



Şekil 11. Deney planlaması

### 3.7. Stereolojik Değerlendirme

Doku örneklerinin hazırlanmaları stereolojik incelemeleri OMÜ Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Çenelerin üzerindeki yumuşak dokular uzaklaştırıldı ve örnekler distraksiyon alanını tümüyle içerecek şekilde elde edildikten sonra formik asitte (%5) 21 gün süreyle dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyondan sonra formaldehitte (%10) dokular fiske edildi, alkol ile aşamalı olarak dehidrate edildi ve ksilol ile temizlenerek ışık mikroskopunda incelendi. Dehidratasyondan sonra örnekler taze parafine gömüldü. Kesitler mikrotomla elde edildi. (Leica RM 2135; Leica Instruments, Nussloch, Germany). Her bir parafin bloktan 7-µm kalınlığında seri kesitler alındı. Hacimsel tahmin prosedürüne göre, her bir çeneden alınan örneklerden elde edilen parafin bloklar 1/10 oranıyla örneklendi. İlk kesit rastgele seçildi. Her bir tavşandan elde edilen kesitlerin tamamı sistematik ve rastgele örneklendi. Seçilen kesitler hematoksilin-eozin (HE) ile boyanmış ve stereoloji analiz sisteminde (Stereoinvestigator 9.0, Microbrightfield, Williston, VT, USA) ışık mikroskobu kullanılarak (Leica M 4000 B, Germany) renkli dijital kamera ile (Microbrightfield, Williston, VT, USA) fotoğraflanmıştır.

Yeni kemik dokusu, yeni bağ dokusu ve yeni damar hacminin stereolojik olarak değerlendirilebilmesi için ışık mikroskobu görüntülerine Cavalieri metodu uygulandı (Odaci ve ark., 2003; Altunkaynak ve Altunkaynak, 2007). Nokta sayım test gridleri kesitlerde alan tayininde kullanıldı. Bu gridler yeni kemik, bağ dokusu ve damar hacminin tespitinde kullanıldı. Nokta sayım gridlerindeki nokta yoğunluğu, kesitlerdeki distrikte alana uygun bir hata katsayısı elde edilmesi için düzenlendi (Odaci ve ark., 2003). Hata katsayısı ve varyasyon katsayısı Gundersen ve Jensen'in formülüne göre belirlendi (Şahin ve ark., 2003).

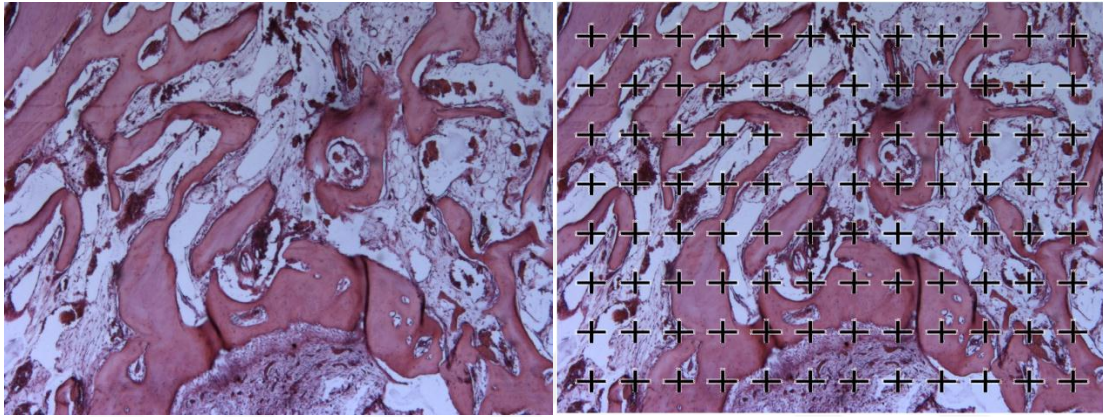


Noktaların sistematik bir şekilde dizildiği test gridi bilgisayarın ekranına rastgele konumlandırıldı. Tüm mandibula kesitlerindeki distrakte alanın hacmi aşağıdaki formülle tespit edildi (Şekil 12):

$$\text{Hacim} = t \times a/p \times \sum p$$

(‘t’, kesit kalınlığı; ‘a/p’, nokta sayım cetveli üzerindeki her bir noktayı temsil eden alan; ‘ $\sum p$ ’, distrakte alana denk gelen toplam nokta sayısı). (Şahin ve ark., 2003).

Stereolojik analiz verileri sonucunda distraksiyon öncesi ve sonrası ESWT grupları ve distraksiyon sonrası ESWT grupları kontrol gruplarıyla ayrı ayrı karşılaştırıldı.



**Şekil 12.** Cavalieri metodu kullanılarak ışık mikroskopu görüntülerinde nokta sayım gridi ile hacim ölçümü yapılması (orijinal büyütme x 5, hematoxilen-eosin)

### 3.8. Radyolojik Değerlendirme

DEXA ölçümleri OMÜ Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Departmanında, konsolidasyonun 1. ve 4. haftasında, genel anestezi altında, DEXA tarayıcı Hologic QDR 2000, (Discovery Series, Hologic, Inc., Waltham, MA, USA) ile gerçekleştirildi. KMY ve Kemik Mineral İçeriği (KMI) değerleri küçük hayvan programı (small subject programme) kullanılarak belirlendi (Şekil 13). Gruplar karşılaştırılırken distraksiyon öncesi ve sonrası ESWT uygulanan gruplarla kontrol grupları ve distraksiyon sonrası ESWT uygulanan gruplarla kontrol grupları kendi aralarında ayrı ayrı değerlendirildi.



Şekil 13. DEXA ölçümlerinde kullanılan program

### 3.9. İstatistiksel Analiz

Dansitometrik ve stereolojik değerlendirmelerden elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Ver:13,0, Illinois, USA) istatistik programına yüklenerek tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırıldı. 0,05'ten küçük p-değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

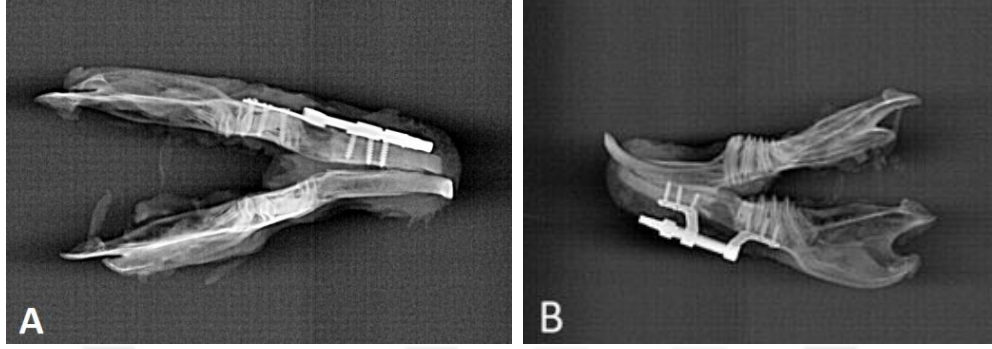
### 4.1. Klinik bulgular

Çalışmamızda DO sonrasında overektomize edilen ESWT gruplarında ve overektomize edilmeyen distraksiyon sonrası ESWT grubunda birer tavşan enfeksiyon gelişimi ve aşırı kilo kaybına bağlı olarak kaybedilirken overektomize edilmeyen kontrol grubundaki bir tavşan ise distraktörünün çıkması sonucunda deney dışı bırakıldı. Tüm gruplarda toplamda 4 tavşan deney dışında kaldı. Çalışma süresini tamamlayan 38 hayvanda DO ile yaklaşık olarak 7 mm yeni kemik alanı elde edildi. Tek taraflı DO uygulaması sonrasında tavşanların hepsinde tek taraflı çapraz kapanış medyana geldiği gözlemlendi (Şekil 14).



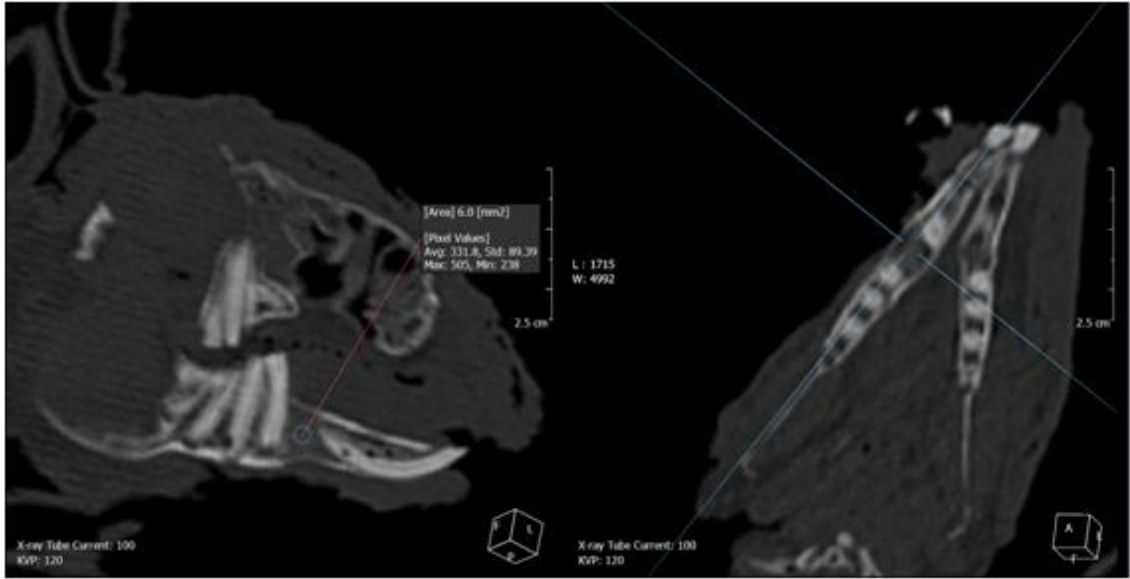
Şekil 14. Tek taraflı çapraz kapanışı gösteren üç boyutlu bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü

Bütün gruplardan alınan direkt radyografilerde distraksiyon alanı ve distraksiyon aralığındaki kallus izlendi (Şekil 15 ).



**Şekil 15.** Overektomize kontrol grubunda 1 nolu denekten alınan radyografiler **A)** Oklüzal görünüm **B)** Lateral görünüm

Deneklerden alınan BT görüntüleri distraksiyon alanında yeni kemik oluşumunun tüm gruplarda sağlıklı şekilde gerçekleştiğini gösterdi (Şekil 16 ve 17).



**Şekil 16.** Overektomize edilmeyen kontrol grubunda 1 nolu denekten alınan BT görüntüsü



**Şekil 17 .** Overektomize edilmeyen kontrol grubunda 1 nolu denekte distrakte edilen alandaki yeni kemik alanını gösteren üç boyutlu BT görüntüsü

#### **4.2. Radyolojik bulgular**

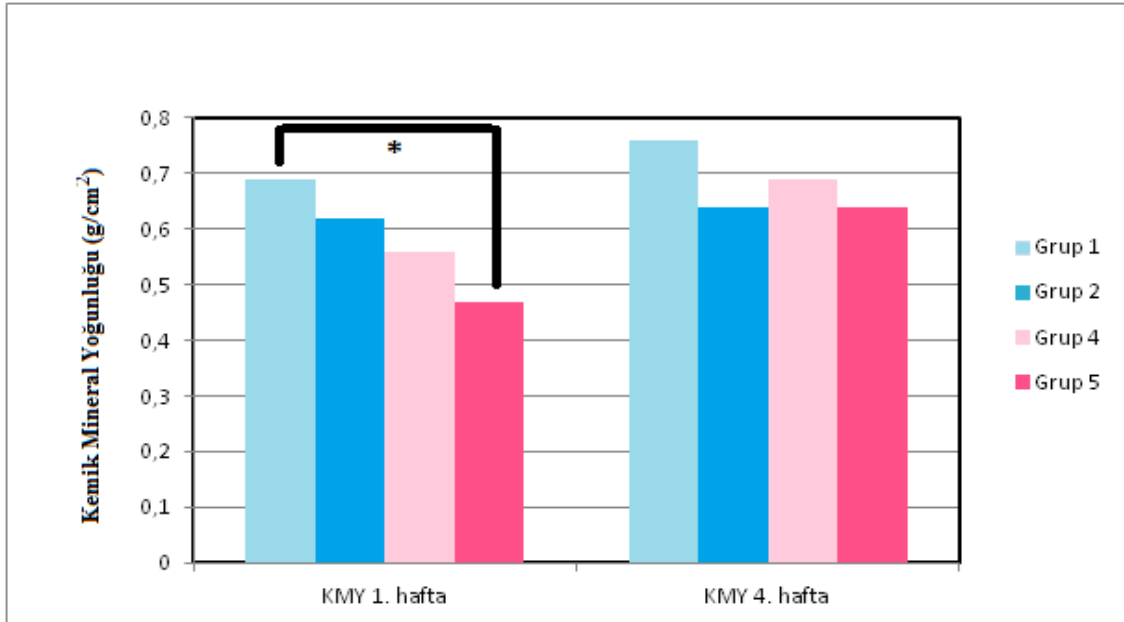
Tüm deneklerde konsolidasyon periyodunun 1. ve 4. haftalarının sonunda yapılan DEXA ölçümleriyle KMY ve KMİ değerleri belirlendi. Konsolidasyonun 1. haftasında distraksiyon sonrası ESWT uygulanan gruplarla kontrol grupları arasında en yüksek KMY değeri 1. grupta ( $0,69 \text{ g/cm}^2$ ) ölçüldü. Bu grubu sırasıyla 2. grup ( $0,62 \text{ g/cm}^2$ ), 4. grup ( $0,56 \text{ g/cm}^2$ ) ve 5. grup ( $0,47 \text{ g/cm}^2$ ) izledi. KMİ değerleriyse sırasıyla 1. grup ( $0,022 \text{ g}$ ), 2. grup ( $0,025 \text{ g}$ ), 4. ve 5. grup ( $0,018 \text{ g}$ ) olarak ölçüldü (Tablo 1 ).

Konsolidasyon periyodunun 4. haftasında DEXA ölçümlerinde KMY değerleri 1. grupta  $0,76 \text{ g/cm}^2$ , 4. grupta  $0,69 \text{ g/cm}^2$ , 2. ve 5. gruplarda  $0,64 \text{ g/cm}^2$  olarak belirlendi. KMİ değerleriyse sırasıyla 1 grup  $0,030 \text{ g}$ , 2. grup  $0,027 \text{ g}$ , 4. grup  $0,025 \text{ g}$  ve 5. grup  $0,020 \text{ g}$  olarak ölçüldü (Tablo 1).

**Tablo 1.** 1., 2., 4. ve 5. gruplara ait DEXA verileri

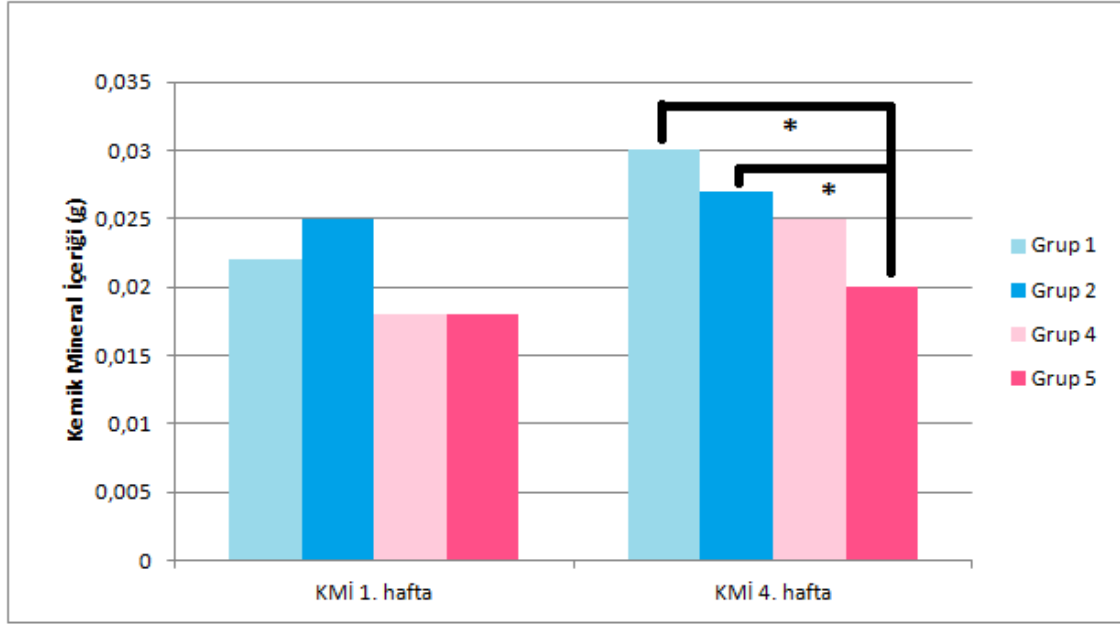
	Ortalama + SS			
	Overektomize Edilmeyen Tavşanlar		Overektomize Edilen Tavşanlar	
	Kont (G1)	ESWT 1 (G2)	O-Kont (G4)	O-ESWT 1 (G5)
<b>KMY 1. hafta</b> (g/cm <sup>2</sup> )	0,69±0,09	0,62±0,10	0,56±0,08	0,47±0,11
<b>KMY 4. hafta</b> (g/cm <sup>2</sup> )	0,76±0,04	0,64±0,08	0,69±0,10	0,64±0,04
<b>KMİ 1. hafta</b> (g)	0,022±0,011	0,025±0,005	0,018±0,004	0,018±0,008
<b>KMİ 4. hafta</b> (g)	0,030±0,000	0,027±0,005	0,025±0,005	0,020±0,000

Gruplar konsolidasyonun 1. haftasında KMY değerleri açısından değerlendirildiğinde 1. grupta 5. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Konsolidasyonun 4. haftasında ise gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi ( $p>0,05$ ) (Şekil 18).



**Şekil 18.** 1., 2., 4. ve 5. gruplarda konsolidasyonun 1. ve 4. haftasında ölçülen KMY değerleri (\*) işareti gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir

Konsolidasyonun 1. haftasında KMİ değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenirken ( $p>0,05$ ), 4. haftada ise 5. grupta 1. ve 2. gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu izlendi ( $p<0,05$ ) (Şekil 19).



Şekil 19. 1., 2., 4. ve 5. gruplarda konsolidasyonun 1. ve 4. haftasında ölçülen KMİ değerleri (\*) işareti gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir

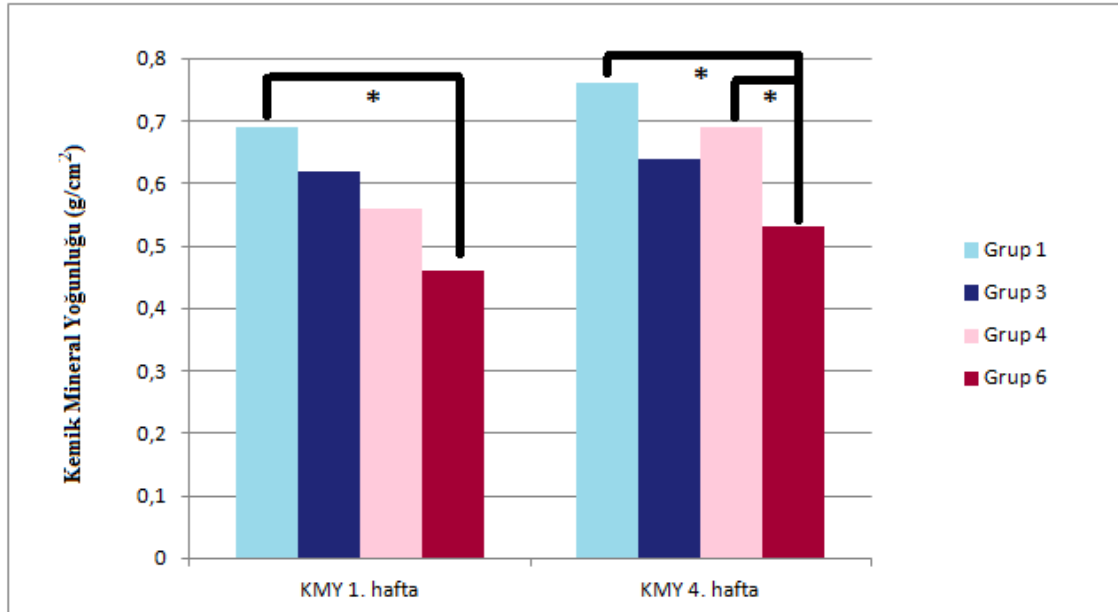
Konsolidasyonun 1. haftasında yapılan ölçümlerde distraksiyon öncesi ve sonrası ESWT uygulanan gruplarla kontrol grupları arasında en yüksek KMY değeri 1. grupta ( $0,69 \text{ g/cm}^2$ ) ölçüldü. Bu grubu sırasıyla 3. grup ( $0,62 \text{ g/cm}^2$ ), 4. grup ( $0,56 \text{ g/cm}^2$ ) ve 6. grup ( $0,46 \text{ g/cm}^2$ ) izledi. KMİ değerleriyse sırasıyla 1 grup ( $0,022 \text{ g}$ ), 3. grup ( $0,022 \text{ g}$ ), 4. Grup ( $0,018 \text{ g}$ ) ve 6. grup ( $0,020 \text{ g}$ ) olarak ölçüldü (Tablo 2).

Konsolidasyon periyodunun 4 . haftasında DEXA ölçümlerinde KMY değerleri 1. grupta  $0,76 \text{ g/cm}^2$ , 4. grupta  $0,69 \text{ g/cm}^2$ , 3. grupta  $0,64 \text{ g/cm}^2$  ve 6. grupta  $0,53 \text{ g/cm}^2$  olarak bulunurken KMİ değerleriyse sırasıyla 1. grup  $0,030 \text{ g}$ , 3. grup  $0,025 \text{ g}$ , 4. grup  $0,025 \text{ g}$  ve 6. grup  $0,020 \text{ g}$  olarak ölçüldü (Tablo 2).

**Tablo 2.** 1., 3., 4. ve 6. gruplara ait DEXA verileri

	Ortalama + SS			
	Overektomize Edilmeyen Tavşanlar		Overektomize Edilen Tavşanlar	
	Kont (G1)	ESWT 2 (G3)	O-Kont (G4)	O-ESWT 2 (G6)
<b>KMY 1. hafta</b> (g/cm <sup>2</sup> )	0,69±0,09	0,62±0,08	0,56±0,08	0,46±0,07
<b>KMY 4. hafta</b> (g/cm <sup>2</sup> )	0,76±0,04	0,64±0,04	0,69±0,10	0,53±0,14
<b>KMİ 1. hafta</b> (g)	0,022±0,011	0,022±0,008	0,018±0,004	0,020±0,006
<b>KMİ 4. hafta</b> (g)	0,030±0,000	0,025±0,005	0,025±0,005	0,020±0,006

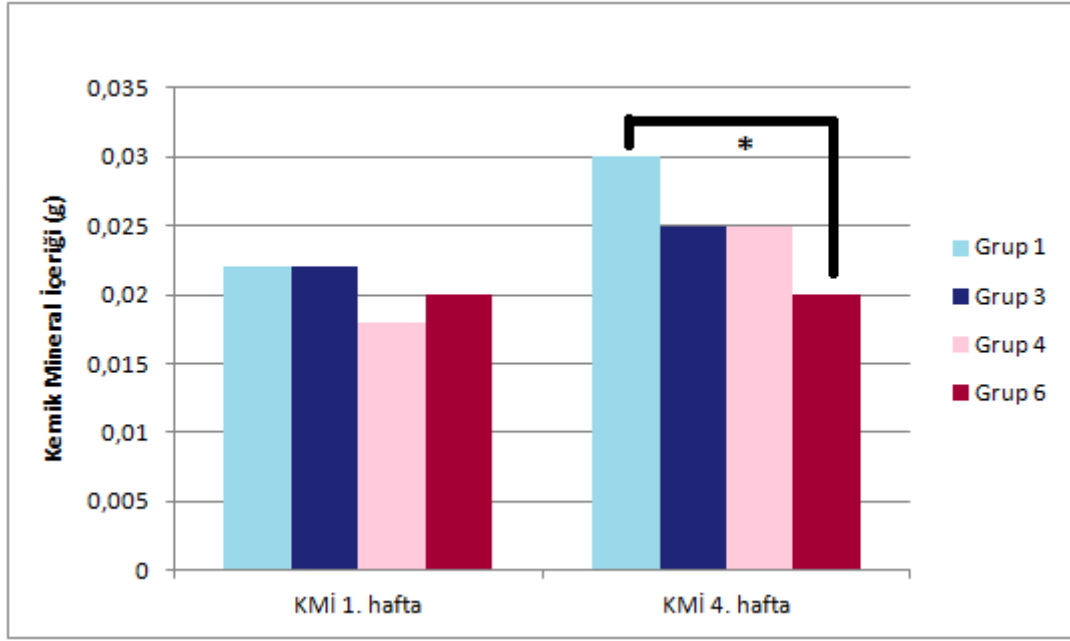
Gruplar konsolidasyonun 1. haftasında KMY değerleri açısından değerlendirildiğinde 1. grupta 6. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Konsolidasyonun 4. haftasındaki ölçümlerde ise 6. grupta 1. ve 4. gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Şekil 20).



**Şekil 20.** 1., 3., 4. ve 6. gruplarda konsolidasyonun 1. ve 4. haftasında ölçülen KMY değerleri (\*) işareti gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir

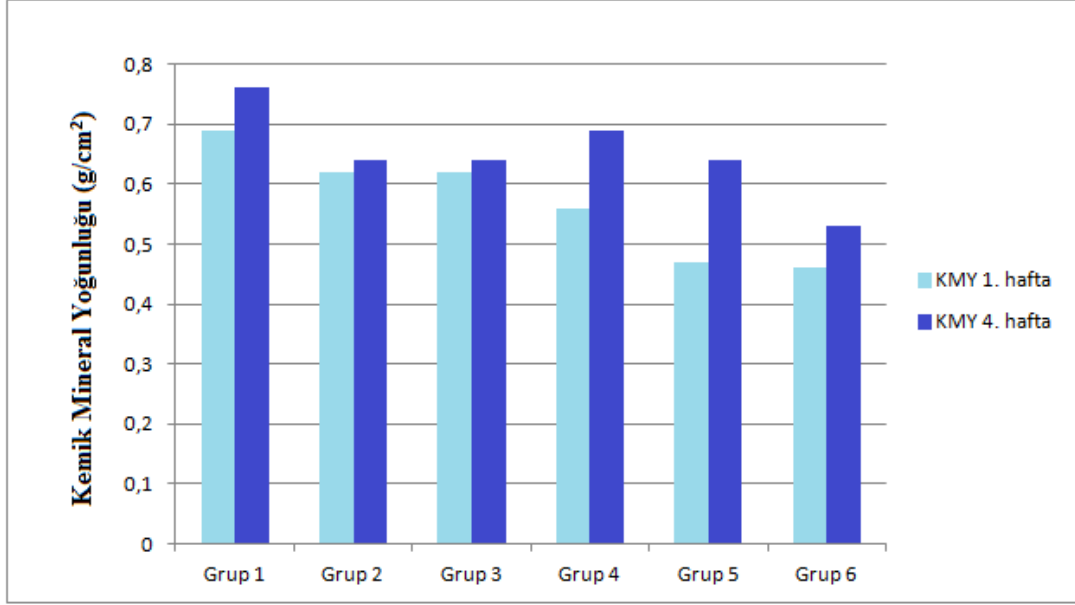


Konsolidasyonun 1. haftasında yapılan ölçümlerde grupların KMI değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmezken ( $p>0,05$ ), 4. haftada ise 1. ve 6. gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p<0,05$ ) (Şekil 21).

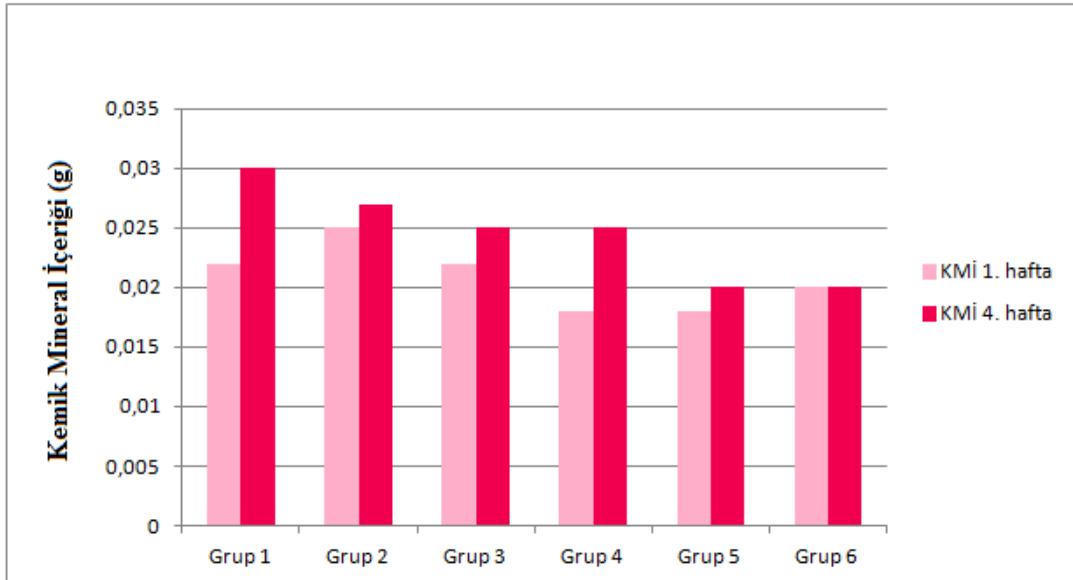


Şekil 21. 1., 3., 4. ve 6. gruplarda konsolidasyonun 1. ve 4. haftasında ölçülen KMI değerleri (\*) işareti gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir

Tüm gruplarda konsolidasyon periyodunun erken ve geç döneminde yapılan KMY ve KMI ölçümleri kendi içerisinde karşılaştırıldı ve sadece 5. grupta ölçülen KMY değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü ( $p<0,05$ ) (Şekil 22 ve 23).



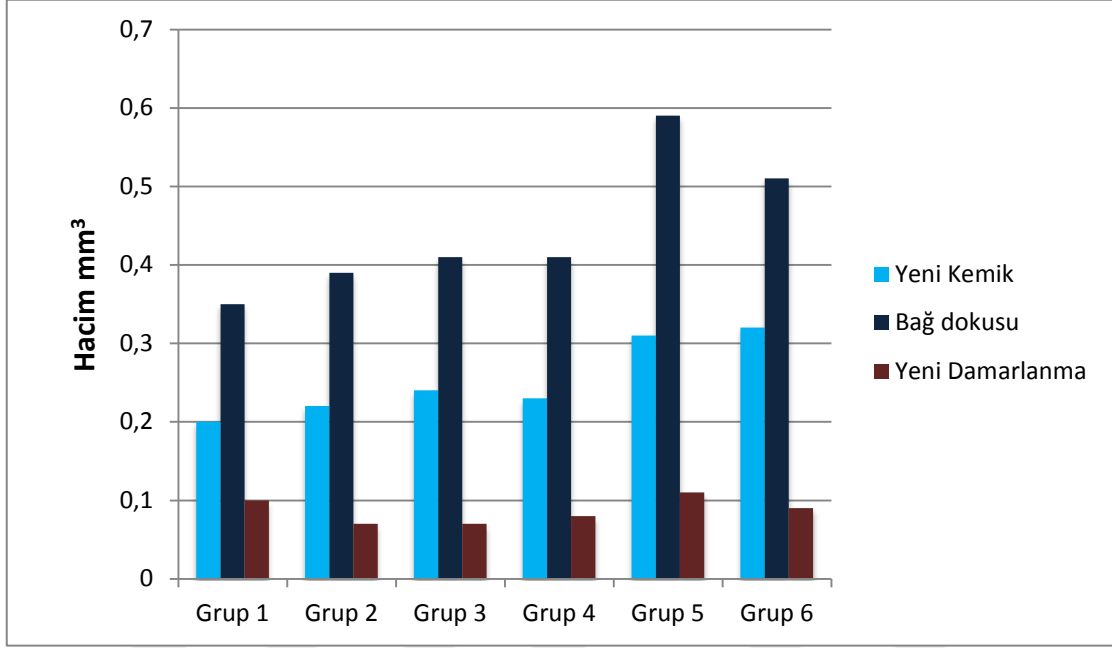
Şekil 22. Tüm gruplara ait 1. ve 4. haftada ölçülen KMY değerleri



Şekil 23. Tüm gruplara ait 1. ve 4. haftada ölçülen KMİ değerleri

### 4.3. Stereolojik Bulgular

Tüm gruplarda DO prosedürü tamamlandıktan sonra distraksiyon aralığında oluşan yeni kemik, bağ dokusu ve yeni damar hacmi stereolojik olarak değerlendirildi (Şekil 24).

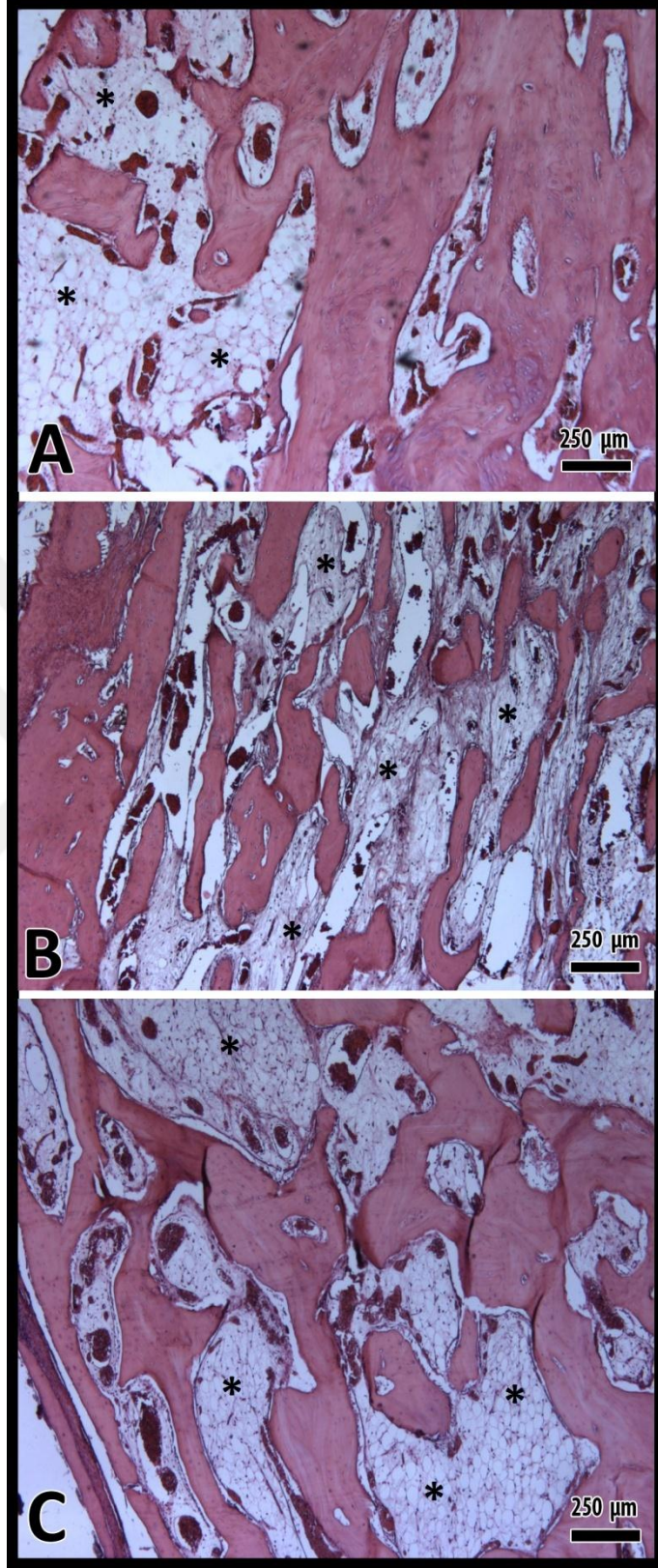


Şekil 24. Stereolojik değerlendirme sonuçları

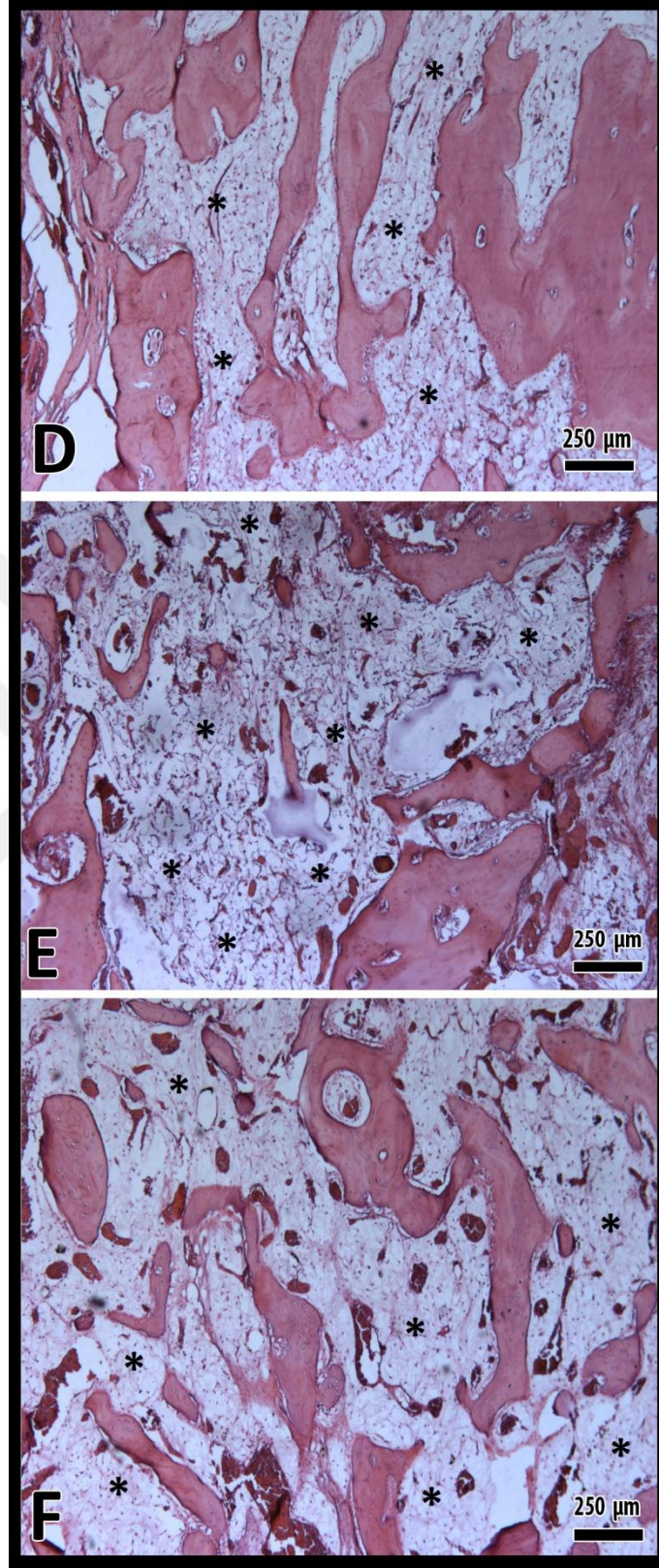
#### 4.3.1. Bağ dokusu hacmi

Distraksiyon sonrası ESWT grupları ve kontrol grupları arasında en yüksek bağ dokusu değeri 5. grupta ( $0,59 \text{ mm}^3$ ) gözlemlendi. Bu grubu sırasıyla 4. grup ( $0,41 \text{ mm}^3$ ), 2. grup ( $0,39 \text{ mm}^3$ ) ve 1. grup ( $0,35 \text{ mm}^3$ ) izledi. Gruplar bağ dokusu açısından kendi aralarında karşılaştırıldıklarında 5. grupta 4. ve 1. gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ).

Distraksiyon öncesi ve sonrası ESWT grupları ve kontrol grupları arasında en yüksek bağ dokusu değeri 6. grupta ( $0,51 \text{ mm}^3$ ) gözlemlendi. Bu grubu sırasıyla 3. grup ( $0,41 \text{ mm}^3$ ), 4. grup ( $0,41 \text{ mm}^3$ ) ve 1. grup ( $0,35 \text{ mm}^3$ ) izledi. Gruplar bağ dokusu açısından kendi aralarında karşılaştırıldıklarında 6. grupta 1. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ) (Şekil 25 ve 26).



**Şekil 25.** A (Grup 1), B (Grup 2) ve C (Grup 3)'ye ait bağ doku alanlarını gösteren histolojik görüntü Bağ dokusu alanları (\*) işareti ile gösterilmiştir



Şekil 26. D (Grup 4), E (Grup 5) ve F (Grup 6)'ye ait bağ doku alanlarını gösteren histolojik görüntü Bağ dokusu alanları (\*) işareti ile gösterilmiştir

### 4.3.2. Yeni kemik hacmi

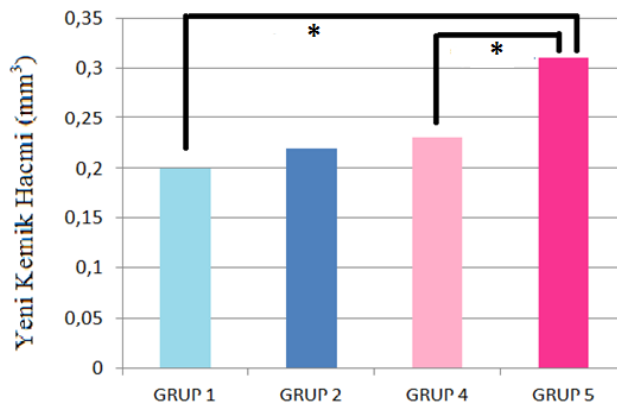
Yeni kemik hacmi değerleri karşılaştırılırken distraksiyon öncesi ve sonrası ESWT grupları ile distraksiyon sonrası ESWT grupları kontrol gruplarıyla ayrı ayrı değerlendirildi (şekil 29 ve 30).

Distraksiyon sonrası ESWT grupları ve kontrol grupları arasında en yüksek yeni kemik değeri 5. grupta ( $0,31 \text{ mm}^3$ ) gözlemlendi. Bu grubu sırasıyla 4. grup ( $0,23 \text{ mm}^3$ ), 2. grup ( $0,22 \text{ mm}^3$ ) ve 1. grup ( $0,20 \text{ mm}^3$ ) izledi (Tablo 3).

**Tablo 3.** 1., 2., 4. ve 5. gruplara ait stereolojik veriler

	Ortalama + SS			
	Overektomize Edilmeyen Tavşanlar		Overektomize Edilen Tavşanlar	
	Kont (G1)	ESWT 1 (G2)	O-Kont (G4)	O-ESWT 1 (G5)
Yeni Kemik ( $\text{mm}^3$ )	0,20±0,02	0,22±0,04	0,23±0,03	0,31±0,03
Bağ Dokusu ( $\text{mm}^3$ )	0,35±0,02	0,39±0,04	0,41±0,07	0,59±0,10
Yeni damarlanma	0,10±0,02	0,07±0,01	0,08±0,02	0,11±0,01

Gruplar yeni kemik açısından kendi aralarında karşılaştırıldıklarında 5. grupta 1. ve 4. gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p<0,05$ ) (şekil 27).



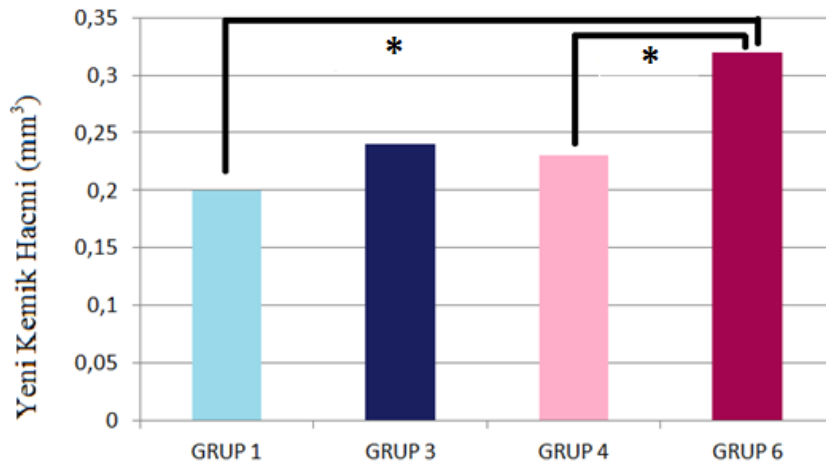
**şekil 27.** Yeni kemik hacminin istatistiksel olarak karşılaştırılması (\*) işareti gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir

Distraksiyon öncesi ve sonrası ESWT grupları ve kontrol grupları arasında en yüksek yeni kemik değeri 6. grupta ( $0,32 \text{ mm}^3$ ) gözlemlendi. Bu grubu sırasıyla 3. grup ( $0,24 \text{ mm}^3$ ), 4. grup ( $0,23 \text{ mm}^3$ ) ve 1. grup ( $0,20 \text{ mm}^3$ ) izledi (Tablo 4).

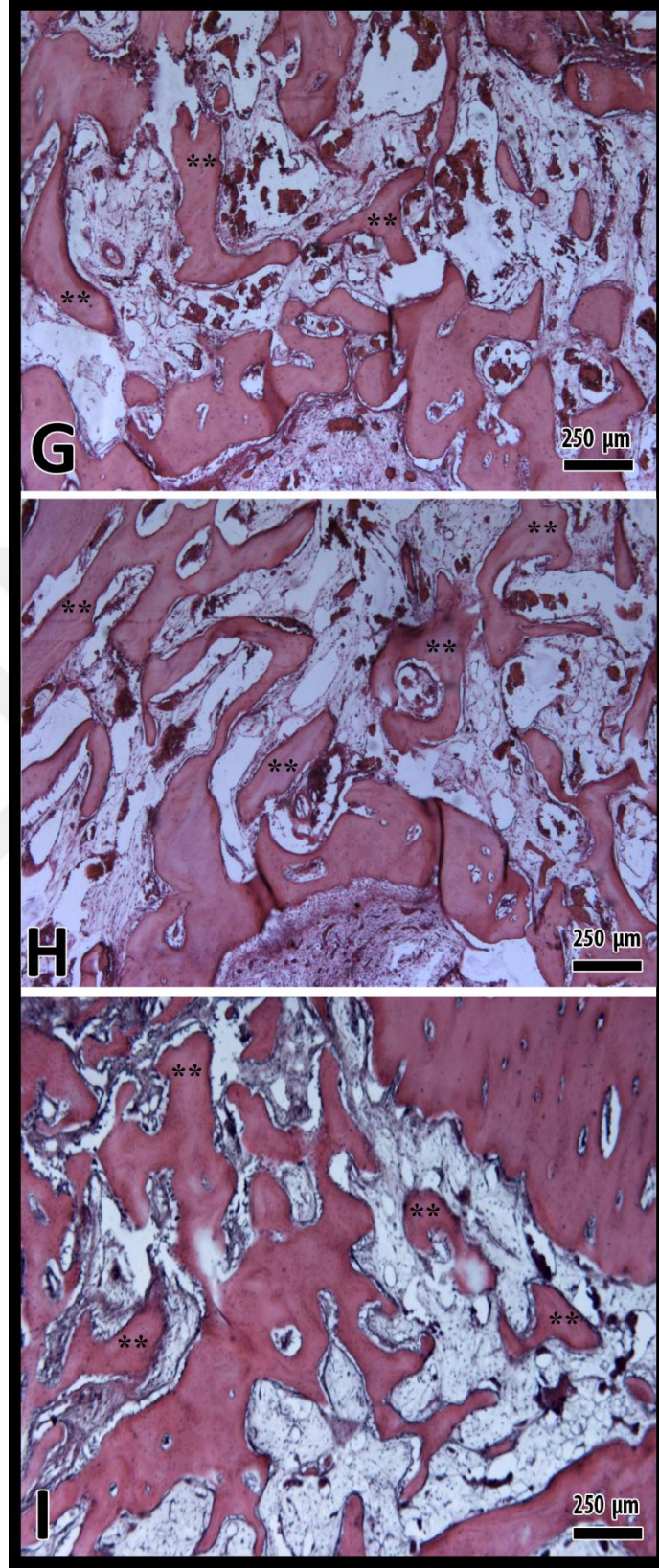
**Tablo 4.** 1., 3., 4. ve 6. gruplara ait stereolojik veriler

	Ortalama $\pm$ SS			
	Overektomize Edilmeyen Tavşanlar		Overektomize Edilen Tavşanlar	
	Kont (G1)	ESWT 2 (G3)	O-Kont Grubu (G4)	O-ESWT 2 (G6)
<b>Yeni Kemik (<math>\text{mm}^3</math>)</b>	0,20 $\pm$ 0,02	0,24 $\pm$ 0,04	0,23 $\pm$ 0,03	0,32 $\pm$ 0,03
<b>Bağ Dokusu (<math>\text{mm}^3</math>)</b>	0,35 $\pm$ 0,02	0,41 $\pm$ 0,11	0,41 $\pm$ 0,07	0,51 $\pm$ 0,07
<b>Yeni damarlanma</b>	0,10 $\pm$ 0,02	0,07 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,02

Gruplar yeni kemik açısından kendi aralarında karşılaştırıldıklarında 6. grupta 1. ve 4. gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ) (Şekil 28).

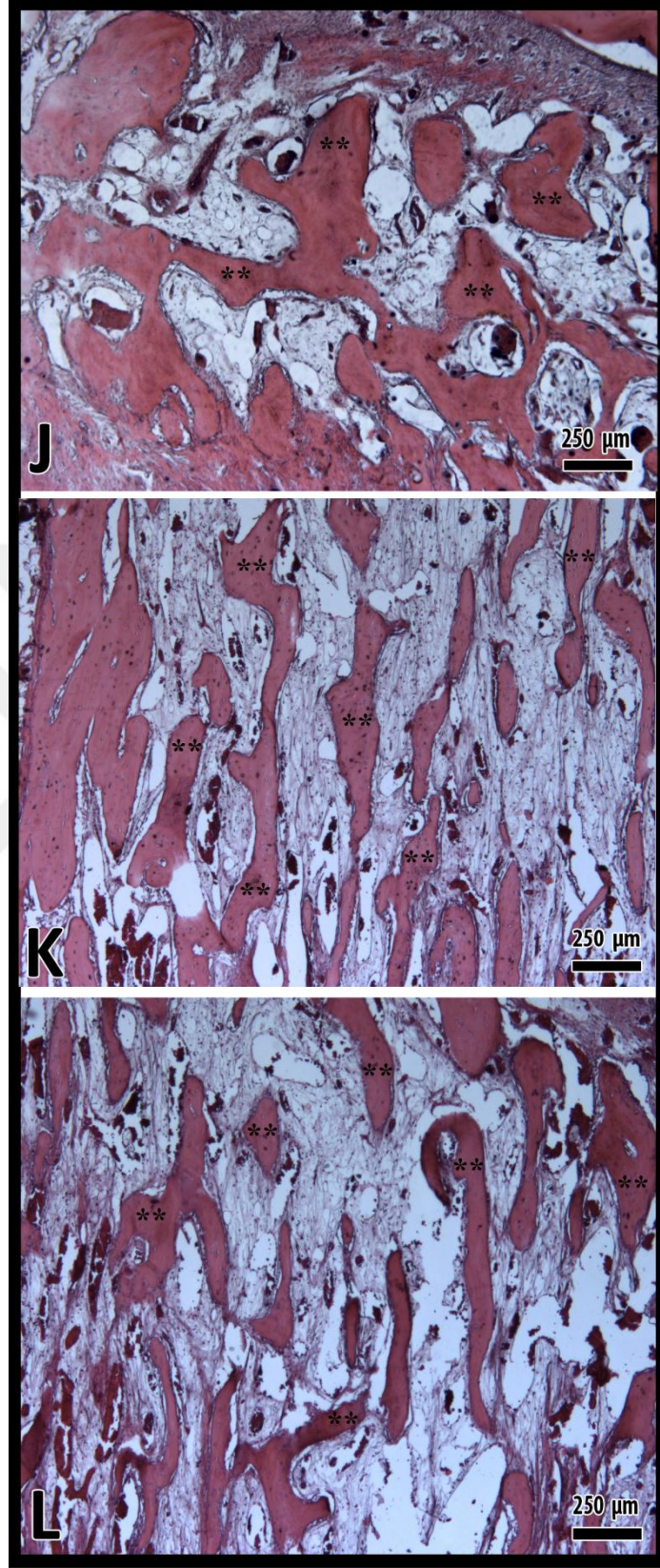


**Şekil 28.** Yeni kemik hacminin istatistiksel olarak karşılaştırılması (\*) işareti gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir



Şekil 29. G (Grup 1), H (Grup 2) ve I (Grup 3)'ya ait yeni kemik alanlarını gösteren histolojik görüntü  
Yeni kemik alanları (\*\*) işareti ile gösterilmiştir



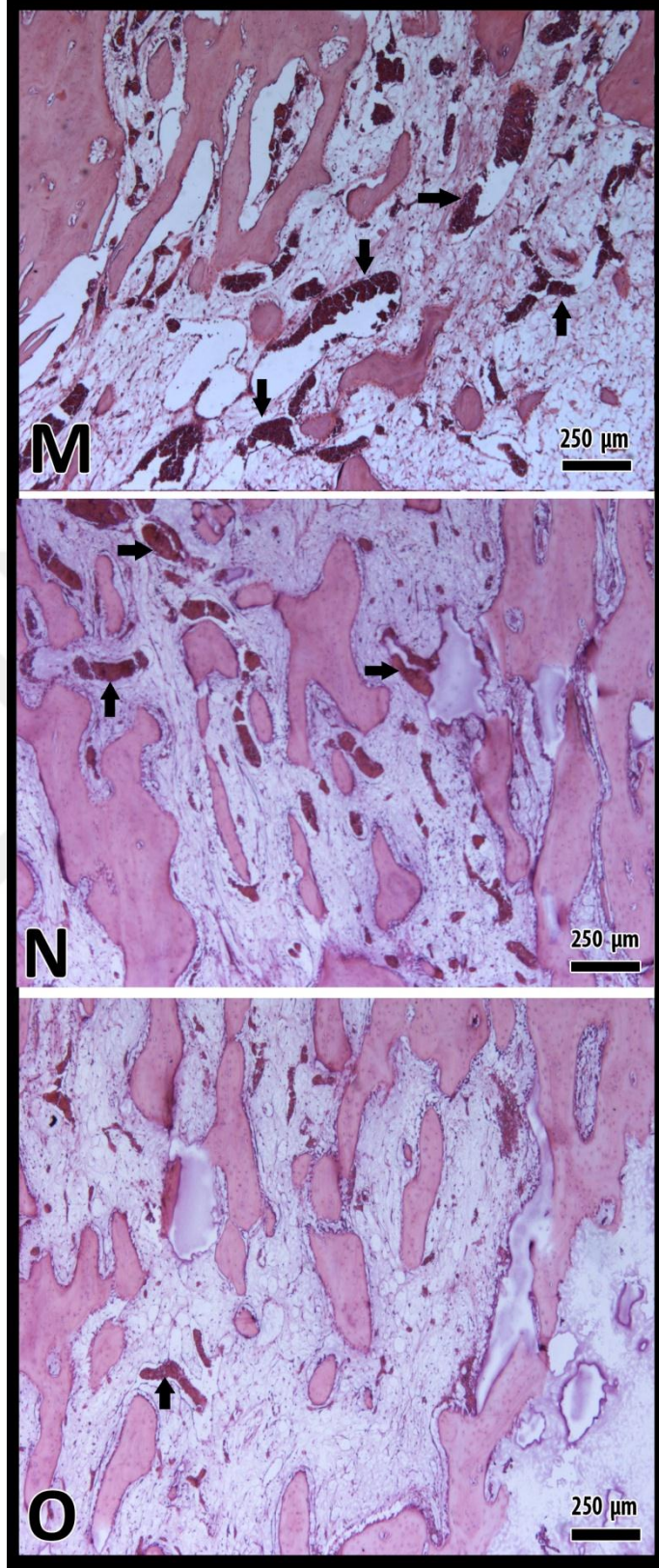


Şekil 30. J (Grup 4), K (Grup 5) ve L (Grup 6)'ye ait yeni kemik alanlarını gösteren histolojik görüntü  
Yeni kemik alanları (\*\*) işareti ile gösterilmiştir

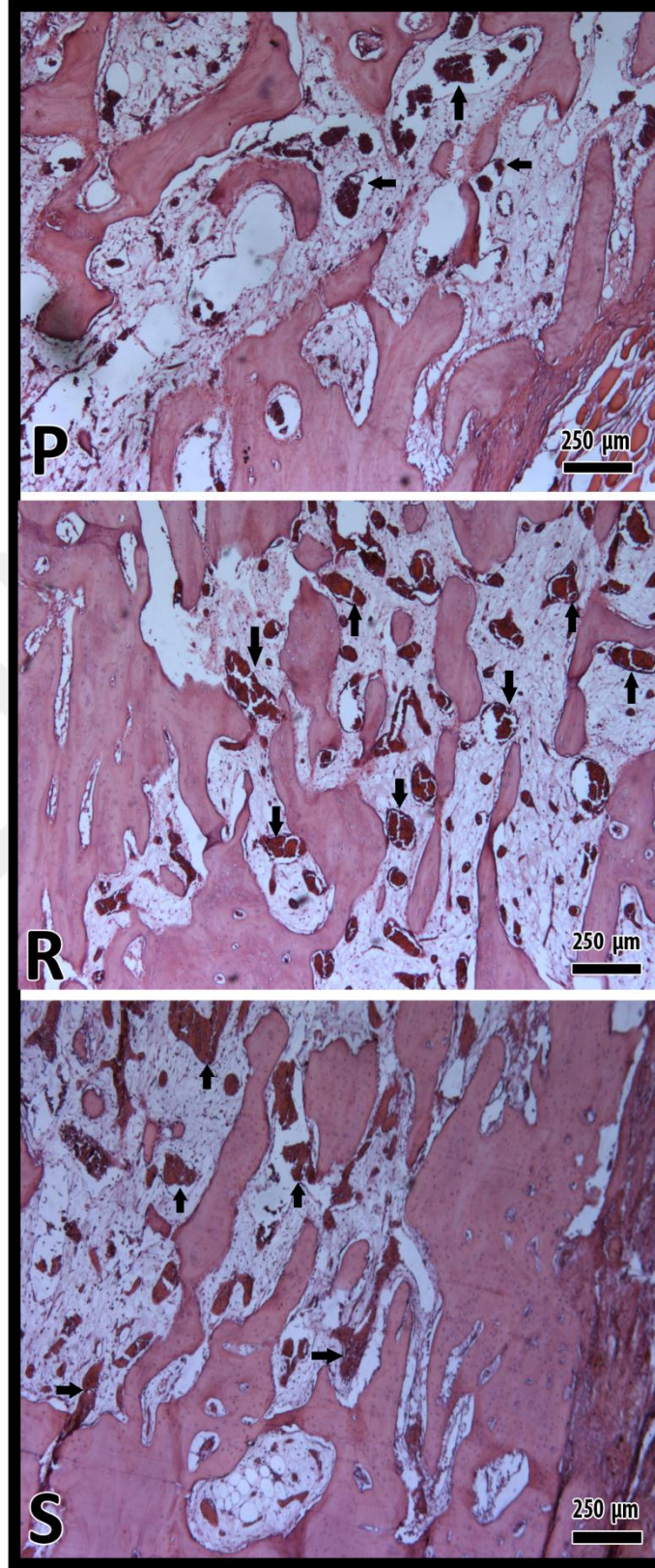
### 4.3.3. Yeni Damarlanma Hacmi

Distraksiyon sonrası ESWT grupları ve kontrol grupları arasında en yüksek damarlanma değeri 5. grupta ( $0,11 \text{ mm}^3$ ) gözlemlendi. Bu grubu sırasıyla 1. grup ( $0,10 \text{ mm}^3$ ), 4. grup ( $0,08 \text{ mm}^3$ ) ve 2. grup ( $0,07 \text{ mm}^3$ ) izledi. Gruplar yeni damarlanma açısından kendi aralarında karşılaştırıldıklarında 5. grupta 2. ve 4. gruplar arasında ve 1. grupta 2. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ).

Distraksiyon öncesi ve sonrası ESWT grupları ve kontrol grupları arasında en yüksek damarlanma değeri 1. grupta ( $0,10 \text{ mm}^3$ ) gözlemlendi. Bu grubu sırasıyla 6. grup ( $0,09 \text{ mm}^3$ ), 4. grup ( $0,08 \text{ mm}^3$ ) ve 3. grup ( $0,07 \text{ mm}^3$ ) izledi. Gruplar yeni damarlanma açısından kendi aralarında karşılaştırıldıklarında 3. grupta 1. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ) (Şekil 31 ve 32).



Şekil 31. M (Grup 1), N (Grup 2) ve O (Grup 3)'ya ait yeni damar alanlarını gösteren histolojik görüntü  
Yeni damar alanları (→) işareti ile gösterilmiştir



Şekil 32. P (Grup 4), R (Grup 5) ve S (Grup 6)'ye ait yeni damar alanlarını gösteren histolojik görüntü  
Yeni damar alanları (→) işareti ile gösterilmiştir

## 5. TARTIŞMA

DO osteotomize edilen kemik uçlarının kademeli çekme kuvvetiyle birbirinden ayrılmasıyla ara bölgede yeni kemik dokusunun meydana geldiği biyolojik bir olaydır (El-Sebaei ve ark., 2005). Yumuşak dokuların da uzatmaya uyum sağladığı bu yöntem son yıllarda popüler bir teknik haline gelmiş ve bu tekniğin kraniyofasiyal bölgede kullanılması maksillofasiyal anomali ve yetersizlikleri olan hastalarda tedavi seçeneklerini artırmıştır (Van Strijen ve ark., 2000; Swennen ve ark., 2001).

DO maksillofasiyal bölgede, maksillanın ve orta yüzün ilerletilmesi, alveol kemiğinin yükseltilmesi ve genişletilmesi, mandibula boyunun uzatılması ve genişletilmesi, temporomandibular eklem rekonstrüksiyonu, tümör rezeksiyonları ya da travma sonrası gelişen sert doku defektlerinin rekonstrüksiyonları, ortodontik tedavinin hızlandırılması ve alveoler yarıkların onarılması gibi bir çok amaçla kullanılmaktadır (Alonso ve ark., 1998; Carls ve ark., 1998; Cohen ve ark., 1999; Hidding ve ark., 1999; Kışnişçi ve ark., 1999; Neelakandan ve ark., 2012 Erverdi ve ark., 2013; Kumar ve ark., 2013; Liang ve ark., 2013).

Maksillofasiyal bölgedeki deformiteler konvansiyonel ortognatik cerrahi prosedürleriyle rekonstrükte edilebilmektedir ancak bu prosedürler postoperatif komplikasyonlara neden olabilmektedir (Garcia ve ark., 2002; Günbay ve ark., 2008; Saulacic ve ark., 2009). Ortognatik cerrahideki en önemli problemlerden biri yumuşak dokunun adaptasyonudur. Bazı vakalarda kemiği çevreleyen yumuşak doku kemikteki hareketler nedeniyle yeni pozisyonuna yeterince adapte olamamakta ve bu durum fonksiyonel ve estetik problemlere yol açmaktadır (Apaydın ve ark., 2011). Donör saha morbiditesi, relaps riski ve çok büyük iskeletsel hareketlere imkan vermemesi de ortognatik cerrahinin komplikasyonları arasındadır (Troulis ve ark., 1999; Zimmermann ve ark., 2005). Bu problemlerin önüne geçilebilmesi için maksillofasiyal bölgedeki deformitelerin tedavisinde DO tekniği kullanılmıştır ve böylece problemler minimize edilmiştir (İlizarov ve ark., 1990; 1992; Cohen ve ark., 2002). Ancak DO'nun da tedavi sürecinin uzun olması, distraksiyon miktarı arttıkça yeni oluşan kemiğin kalitesinin azalma riski ve kallus maturasyonu ile kemik iyileşmesinde gecikme gibi major dezavantajları bulunmaktadır. DO tekniği genel olarak birbirini takip eden üç safhaya ayrılır; latent, distraksiyon ve konsolidasyon. Uzun süreli distraksiyon ve konsolidasyon süreçleri ağrı, pin ve kemik enfeksiyonları, eklem kıkırdağında hasar ve hareketlerinde

kısıtlanma, distraktörün kırılması, ile psikolojik problemler gibi komplikasyonlara sebep olabilir (Primrose ve ark., 2005; Kanellopoulos ve Soucacos, 2006).

Klinisyenler bu problemlerin ortadan kaldırılabilmesi için, DO' da yeni oluşan kemiğin maturasyonunu hızlandırarak konsolidasyon periyodunun kısaltılması konusunda, çeşitli deneysel çalışmalar yapmışlardır. Bunlar arasında; bifosfonatlar, trombosit zengin plazma, hormonlar, demineralize kemik matriksi, kalsiyum sülfat, elektrofizyolojik uygulamalar, düşük yoğunluklu lazer, büyüme faktörleri, şok dalgaları, ultrason, hiperbarik oksijen (HBO), kemik greftleri, sitokinler ve kök hücreler gösterilebilir (Hagino ve Hamada, 1999; Okazaki ve ark., 1999; Raschke ve ark., 1999; Al Ruhaimi, 2001; Danis, 2001; Little ve ark., 2001; Li ve ark., 2002; Narasaki ve ark., 2003; Uglow ve ark., 2003; Kitoh ve ark., 2004; Sakurakichi ve ark., 2004; Pampu ve ark., 2006; Eralp ve ark., 2007; Kim ve Cho, 2007; Miloro ve ark., 2007; Abbaspour ve ark., 2008).

DO ile ilgili deneysel hayvan çalışmaları literatürde köpek, koyun, domuz, maymun, tavşan, rat gibi bir çok hayvan modeli üzerinde gerçekleştirilmiştir (Swennen ve ark., 2002; Long ve ark., 2009). Küçük deney hayvanlarının daha kısa sürede büyümeleri, metabolizmalarının hızlı ve rejenerasyon kabiliyetlerinin yüksek olması ve maliyetlerinin düşük olması ayrıca aktif distraksiyon periyodunda sedasyona gerek duyulmaması onları büyük hayvan modellerinin önüne geçirmektedir. Rat gibi küçük hayvanlar bir dizi çalışmada başarıyla kullanılmış olmalarına rağmen teknik olarak zor ve zaman alıcı oldukları değerlendirilmiştir. Tavşan modeli ise maliyet ve mandibula boyutu arası ilişkinin en uygun olduğu modeldir (Al-Sebaei ve ark., 2005). Tavşanlardaki sert ve yumuşak doku cevabının insandakine olan benzerliği nedeniyle kraniofasial bölgedeki uygulamalara yön verecek en ideal çalışma modellerinden biri olduğu düşünülmektedir (Djasim ve ark., 2007). Tüm bu nedenlerden dolayı bizim çalışmamızda da 6-12 aylık genç erişkin tavşanların kullanılması tercih edildi.

Osteoporoz kemiğin kırılabilirliğinin ve kırık oluşma riskinin artmasına yol açan, kemik kütlelerinde azalma ve kemik mikro yapısında değişikliklerle karakterize iskeletsel bir hastalıktır (Göksoy, 2000). Literatürde osteoporoz modeli olarak birçok hayvan kullanılmıştır. Overektomize ratlar postmenopozal hayvan çalışmalarında deneysel hayvan modelleri içerisinde altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, gerçek iskeletsel olgunluğa erişememeleri ve intrakortikal remodelingin düşük seviyelerde

kalması gibi insana uygun bir model oluşmasına engel olan bazı dezavantajları vardır (Kalu, 1991; Wronski ve Yen, 1992; Rodgers ve ark., 1993; Thompson ve ark., 1995). Tavşanlarda ise iskeletsel olgunluğa yaklaşık 6 aylıkken ulaşılır, intrakortikal remodeling izlenir, kemik döngüsü diğer kemirgenler ve primatlardan daha hızlıdır ve kısa süre içerisinde anlamlı miktarda kemik kaybı indüklenebilir (Castaneda ve ark., 2006). Bu yüzden çalışmamızda overektomize tavşan modeli kullanıldı. Overektomize edilen tavşan femurunda 2. aydan itibaren osteoporotik bozulmalar başladığı, 4. ayda belirgin şekilde osteoporozun izlenebildiği rapor edilmiştir (Sevil ve Kara, 2010). Qi ve ark. (2012), tavşan tibiasında yapmış oldukları çalışmada overektomi sonrasında 3. ayın sonunda yapılan DEXA ölçümlerinde KMY değerinin anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada Cao ve ark. (2001), overektomi uygulanan tavşanların mandibulalarında kemik mineral yoğunluğunun 12. haftanın sonunda anlamlı miktarda azaldığını belirtmişlerdir. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda osteoporotik modelin oluşması için overektomiden sonra 12 haftalık bir süre beklendi ve bu süre sonrasında ise DO cerrahisi gerçekleştirildi.

Kraniofasial bölgedeki DO tekniğinin başarılı olmasında osteotomi ya da kortikotomi, latent periyot, distraksiyon hızı ve ritmi, konsolidasyon sürecini uzunluğu ve kemik fragmanlarının stabilitesi önem taşımaktadır ve bu parametrelerin temelleri ortopedide uzun kemiklerde yapılan DO çalışmalarından elde edilen verilere dayanmaktadır. (Swennen ve ark., 2001; Abbaspour ve ark., 2008).

Maksillofasial bölgedeki DO uygulamalarında osteotomi ya da kortikotomi yöntemlerinden hangisinin kullanılması gerektiği konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Ilizarov uzun kemiklerde gerçekleştirdiği DO çalışmalarında kemik iliğine, periosta zarar verilmemesi ve intramedüller kan akımının korunması için kortikotomi yöntemini tercih etmiştir. Bu yöntemde sadece kortikal kemikte kesi yapılarak yeşil ağaç kırığı oluşturulur ve intramedüller damarlar mümkün olduğunca korunur. Kortikotomi tekniği zor bir teknik olmasının yanında intramedüller hasar her zaman önlenememektedir (Ilizarov, 1989a; 1989b; 1990).

Hu ve ark. (2002), koyun mandibulasında gerçekleştirdikleri DO'da intramedüller damarların korunması ve kanlanmanın bozulmaması için kortikotomiye osteotomiye tercih etmişlerdir. Bu yöntemle elde edilen rejeneratın daha çabuk

mineralize olduğunu ve konsolidasyon sürecinin daha kısa sürede tamamlanabildiğini rapor etmişlerdir.

Swennen ve ark. (2001), yaptıkları çalışmada Ilizarov prensiplerinin aksine kraniofasial DO'da periost ve endosteumun korunmasının zorunlu olmadığını rapor etmişlerdir. Ayrıca tam bir osteotomi ile gerçekleştirilen DO tekniğinin hasta açısından daha güvenilir, öngörülebilir ve konforlu olacağını bildirmişlerdir. Maheshwari ve ark. (2011), Kraniofasial bölgedeki kanlanmanın iyi olması ve periostun yeterli osteoblastik aktiviteyi sağlayabilmesi nedeniyle osteotomiye kortikotomiye tercih etmişlerdir. Kojimoto ve ark. (1988), osteotomi sahasında periostun korunması gerektiğini ve osteotomi tekniğiyle intramedüller damarların ve kemik iliğinin hasar görmesi sonrasında kısa bir süre içerisinde damarların rejenere olduğunu mikroanjiyografi ile ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda literatürdeki tüm bu tartışmaların ışığında kraniofasial bölgedeki kanlanmanın iyi olması nedeniyle, periost ve inferior alveolar damar sinir paketi korunarak osteotomi tekniği tercih edildi.

Tavşan modelinde mandibulada osteotominin yapıldığı bölge ile ilgili çeşitli görüşler bulunmaktadır. Küçük ve ark. (2011) ile Bulut ve ark. (2006), premolarlar arasından osteotomi gerçekleştirirken Alkai ve ark. (2013), Ma ve ark. (2013), mental foramenle birinci premolar arasından osteotomi uygulamışlardır. Bizim çalışmamızda osteotomi hattı fiksasyon vidalarının diş köklerinden uzak kalmasına, kesi yapılırken diş köklerine ve inferior alveolar damar sinir paketine zarar verilmemesine, ayrılan kemik segmentleri arasındaki yüzey temasının maksimum olmasına izin verecek şekilde periost korunarak, mental foramenle birinci premolar arasındaki bölgede gerçekleştirildi.

Latent dönem genellikle DO protokolünün bir parçasıdır. Osteotomi ile distraksiyonun başlaması arasındaki bu sürede reperatif kallus oluşumu, damarlanma ve hücre proliferasyonu meydana gelir (Djasim ve ark., 2007). Kraniofasial bölgedeki kanlanma uzun kemiklerden daha iyi olduğu için bu bölgedeki DO'da latent sürelerin uzun kemiklerdeki DO'ya göre daha kısa olabileceği rapor edilmiştir (Djasim ve ark., 2007). Literatürde kraniomaksillofasial DO'da latent dönem 0-14 gün arasında rapor edilmiştir (Chin ve Toth 1996; Swennen ve ark., 2001; Aida ve ark., 2003). 0 günlük latent periyot ratlarda denenmiştir ancak sonuçlar ratlarda optimal süre olarak ön plana çıkan 5 günlük latent döneme göre düşük çıkmıştır (Paccione ve ark., 2001). Benzer



şekilde 5-7 günlük latent süre tavşanlarda optimal olarak değerlendirilmiş, yumuşak dokuların iyileşebilmesi ve kemik mineralizasyonun daha hızlı olabilmesi için latent dönemin zorunlu olduğu rapor edilmiştir (Singare ve ark., 2006).

Aida ve ark. (2003), tavşanlarda 5 günlük latent dönem beklendiğinde distraksiyon boşluğunda yüksek miktarda olgunlaşmamış yeni kemik dokusu ve periost çevresinde yeni kemik trabekülleri elde edildiğini bildirmişlerdir. Swennen ve ark. (2001), klinik çalışmalarda mandibulada optimal latent dönemi 5-7 gün olarak rapor etmişlerdir. Bunlara rağmen iskeletsel maturasyon, yaş, fiksasyon stabilitesi, kullanılan cerrahi teknik gibi faktörler distraksiyonda latent süreyi etkilemektedir (Djasim ve ark., 2007). Bizim çalışmamızda literatürde Bulut ve ark. (2006), Küçük ve ark. (2011), Ma ve ark. (2013), tarafından kullanılan ve tavşan mandibulasında optimal olarak kabul edilen 5 günlük latent dönem uygulandı ve herhangi bir erken konsolidasyon ya da fibröz birleşme vakası meydana gelmedi.

Aktif distraksiyon dönemi, latent sürenin sonlanması ve konsolidasyon periyodunun başlaması arasında istenilen uzatma miktarının elde edildiği zaman birimidir. Oluşan reperetif kallusa kademeli çekme kuvveti uygulanarak periosteal ve endosteal hücrelerin osteojenik potansiyelleri tetiklenir ve yeni kemik rejenerasyonu meydana getirilir. Bu nedenle aktif distraksiyon döneminde kallusa uygulanacak distraksiyon hızı ve ritmi DO'da başarıyı etkileyen önemli faktörlerden biridir. Distraksiyon ritminin kemik rejenerasyonu üzerindeki etkisi sürekli ve sürekli olmayan distraksiyon ritimlerinin karşılaştırılmasıyla ortaya çıkarılmıştır (Wiltfang ve ark., 2001; Kessler ve ark., 2002). Distraksiyon ritmi arttıkça daha sabit bir gerilim kuvveti oluşur ve dokuların metabolik aktivitesi sürekli uyarılır. Distraksiyon ritminin artırılması rejeneratın mineralize olması için gereken konsolidasyon süresini azaltabilir (Djasim ve ark., 2007).

Ilizarov (1989b), 120 köpek üzerinde yaptığı çalışmada 1mm/gün distraksiyon oranının uzun kemiklerde optimal kemik formasyonunu sağladığını rapor etmiştir. Günlük 0,5 mm'lik distraksiyonun prematür birleşmeye neden olduğunu, 2 mm'lik distraksiyon miktarınsa fibröz birleşmeye neden olduğunu bildirmiştir.

Chin ve Toth (1996), klinik vakalar üzerinde günlük farklı hız ve ritimlerde (4x0,25, 2x0,5, 4x0,5 ve 1x1 mm) yapılan distraksiyon uygulamalarını karşılaştırmışlar

ve DO hızı arttıkça relapsın arttığını en net olarak 4x0,5 mm hız ve ritimde gözlemlemişlerdir.

Literatürde tavşan tibiasında DO uygulamaları ile ilgili tatmin edici sayıda çalışma vardır (Rauch ve ark., 2000a; Li ve ark., 2002; Hamdy ve ark., 2003). Li ve ark. (1999), günlük 0,3 mm, 0,7 mm, 1,3 mm ve 2,7 mm distraksiyon oranlarını damarlanma üzerine etkileri açısından karşılaştırmışlar ve 0,7 ile 1,3 mm arasındaki değerlerde damarlanmanın en iyi olduğunu bildirmişlerdir.

Djasim ve ark. (2007), yapmış oldukları derlemede DO'nun optimal parametreleri tespit edebilmek için 1973-2007 yılları arasında yapılan deneysel hayvan çalışmalarını incelemişler ve ratların dışında (0,2-0,6 mm/gün) diğer hayvan modellerinde en uygun distraksiyon oranının 1 mm/gün olduğunu bildirmişlerdir. Swennen ve ark. (2002), derlemelerindeki verilerde optimal kemik rejenerasyonu için hayvan modellerinde distraksiyon oranının 1 mm/gün olması gerektiğini ortaya koymuştur. Abbaspour ve ark. (2008) ile Leischot ve ark. (2011), tavşan tibiasında yapmış oldukları DO'da distraksiyon oranını sırasıyla 0,35 mm/12s ve 0,5mm/12s olarak uygulamışlardır. Bulut ve ark. (2006), Küçük ve ark. (2011), Alkaişi ve ark. (2013), ise tavşan mandibula modelinde distraksiyon oranlarını sırasıyla 0,5 mm/12s, 0,4 mm/12s ve 1 mm/24s olarak uygulamışlardır. Yazarlar çalışmalarında distraksiyon oranıyla ilgili herhangi bir komplikasyon bildirmemişlerdir. Literatürdeki veriler ışığında çalışmamızda distraksiyon hız ve ritmi 0,35mm/12s olarak uygulandı. 10 gün süren uzatma işleminden sonra toplamda 7 mm'lik bir rejenerat elde edildi.

DO'da konsolidasyon döneminin tespit edilebilmesi için göz önünde bulundurulması gereken faktörler arasında kemiğin tipi ve maturasyonu, distraksiyon parametreleri, hastanın yaşı ve genel durumu, planlanan uzatma miktarı ve distraktörün özellikleri yer almaktadır (Smith ve ark., 1999).

Ilizarov (1990), konsolidasyon süresinin en az distraksiyon süresi kadar olması gerektiğini rapor etmiştir. Swennen ve ark. (2001), klinik çalışmaları baz alarak yapmış oldukları literatür derlemesinde mandibular DO'da 6-8 haftalık konsolidasyon sürecinin standart olarak kabul gördüğünü bildirmişlerdir. Djasim ve ark.(2007), deneysel hayvan çalışmalarını baz alarak yaptıkları derlemede kraniyofasial DO'da 6-8 haftalık konsolidasyon sürecinin distraktör çıkarılmadan önce rejeneratın mineralize olması ve yeterli dayanıklılığa ulaşması için yeterli olduğu rapor etmişlerdir. Pampu ve ark.

(2008), zoledronik asitin tavşan modelinde mandibular DO üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında, konsolidasyon süresini 28 gün olarak uygulamışlardır. Çalışmamızda tavşanda mandibular DO ile ilgili çalışmalardaki süreler referans alınarak, ESWT'nin konsolidasyon süreci üzerindeki erken dönem etkilerinin belirlenebilmesi için konsolidasyon süresi 28 gün olarak uygulandı. Sürecin kısa tutulması ile geç dönemde meydana gelebilecek enfeksiyon, beslenememe gibi problemler ve buna bağlı muhtemel denek kayıplarının önüne geçileceği öngörüldü.

DO tekniğinde en temel problem tedavi sürecinin uzun sürmesi ve buna bağlı olarak hastanın tedaviye uyumunun zorlaşması, sosyal hayata adapte olamaması, enfeksiyon riskinin artmasıdır. Bu nedenle DO da kallus maturasyonunun hızlandırılması, biyomekanik özelliklerinin geliştirilmesi ve konsolidasyon sürecinin kısaltılması için birçok biyofiziksel ve biyokimyasal yöntem denenmiştir (Lai ve ark., 2010).

Lesaihot ve ark. (2011), 21 tavşan tibiasında yaptıkları çalışmada, rekombinant kemik morfojenik protein 2'nin (rhBMP-2) konsolidasyon sürecine olası etkilerinin değerlendirmişler ve lokal olarak rhBMP-2 (100 µg/kg) uyguladıkları deney grubunda kontrol grubuna göre daha hızlı bir kemik rejenerasyonu olduğunu, dansitometrik incelemelerde KMY değerlerinin kontrol grubundan yüksek çıktığını ve bu farkın anlamlı olduğunu bildirmişlerdir.

Ma ve ark. (2013), lokal olarak uygulanan kemik iliği stromal hücresinin (BMSC) tavşan mandibulasında uygulanan DO'da kemik rejeneratının kalitesine ve dayanıklılığına olan etkisini araştırdıkları çalışmalarında deney grubunda olgun kemik oluşum miktarının daha fazla olduğunu ve kemik formasyonunu hızlandığını savunmuşlardır ve hücre transplantasyonunda optimal parametrelerin belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir.

Küçük ve ark. (2011), lokal ve sistemik olarak uygulanan alendronatın tavşan modelinde mandibular DO üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, lokal ve sistemik aledronat gruplarının arasında kemik iyileşmesi açısından bir fark olmadığını ancak kontrol grubuna göre daha iyi bir kemik iyileşmesinin görüldüğünü bildirmişlerdir. DEXA, BT ve histolojik incelemeler neticesinde lokal veya sistemik aledronat kullanımının DO'da kemik iyileşmesini hızlandırıcı etki gösterebileceğini rapor etmişlerdir.

Kılıç ve ark. (2008), lokal ve sistemik Simvastatin'in tavşan mandibular DO modelinde yeni oluşan kemiğin kalitesi ve miktarı üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Lokal Simvastatin osteotomi sırasında jelatin süngerle bölgeye uygulanırken, sistemik simvastatini ise distraksiyon periyodunda verilmiştir. Yapılan BT ve DEXA ölçümlerinde deney gruplarında oluşan kemiğin miktarının ve yoğunluğunun kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu ancak bu farkın anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir.

Polat ve ark. (2009), Kalsiyum hidroksitin (CaOH), tavşan mandibulasında DO üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında deney gruplarında osteotomi esnasında CaOH'i distraksiyon aralığına uygulamışlar ve konsolidasyonun 14. ve 28. günlerinde sakrifiye edildikleri deney grubunda yeni kemik miktarı ve yoğunluğunun, 14. günde sakrifiye edilen deney grubuna göre daha fazla olduğunu ve bu farkın anlamlı olduğunu bildirmişlerdir.

Mutlu ve ark. (2012), HBO'nun tavşan mandibular DO'da yeni oluşan kemiğin üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında HBO grubu ve kontrol grubunu konsolidasyonun 30. ve 60. günlerinde sakrifiye etmişlerdir. 30. günde sakrifiye edilen deney grubu ile 60. günde sakrifiye edilen kontrol grubunun KMY'leri karşılaştırdıklarında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. HBO kullanımıyla yeni oluşan kemiğin kalite ve kantitesinin artırılabilceğini ayrıca kemik maturasyon süresi azaltılarak konsolidasyon sürecinin kısaltılabileceğini rapor etmişlerdir.

Miloro ve ark. (2007), düşük yoğunluklu galyum-alüminyum-arsenid lazer (820 nm dalga boyu ve 640 mW güç) uygulamasının tavşan mandibular DO modelinde yeni oluşan kemiğin kalitesi ve konsolidasyon süresine etkisini değerlendirdikleri çalışmada yer alan 9 tavşana çift taraflı DO uygulamışlardır. Çift taraflı DO uygulandığı için tavşanlarda lazer uygulanmayan tarafı kontrol olarak değerlendirmişlerdir. Sonuçta lazer uygulanan tarafta konsolidasyonun her aşamasında yeni kemik miktarı ve yoğunluğunun kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu ve bu farkın anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca lazer uygulamasının kemik rejenerasyonunu hızlandırdığını bu nedenle konsolidasyon sürecini kısaltılabileceğini rapor etmişlerdir.

Tavşan tibiasında ve tavşan mandibulasında gerçekleştirilen osteodistraksiyon sonrasında yapılan atımlı ultrason uygulamalarının iyileşmeyi hızlandırdığı ve bu

etkinin doza bağılı olduğu rapor edilmiştir (Shimazaki ve ark., 2000; El-Bialy ve ark., 2002; Chan ve ark., 2006). Ayrıca daha sonra yapılan çalışmalarda, atımlı ultrasonun insanlarda osteodistraksiyon sonrasında kemik iyileşmesini hızlandırdığı rapor edilmiştir (El-Mowafi ve Mohsen, 2005; Schortinghuis ve ark., 2005).

ESWT uzun kemiklerdeki birleşmemiş kırıklar, lateral epikondilit, plantar fasciitis ve kalsifiye tendinit gibi kas ve iskeletsel deformitelerin tedavisinde kullanılan non invaziv bir yöntemdir (Birnbaum ve ark., 2002; Rompe ve ark., 2001; Trebinjac ve ark., 2005; Narasaki ve ark., 2003; Wang ve ark., 2008). Literatürde deneysel hayvan modellerinde, ESWT'nin hücre farklılaşması ve neovaskülarizasyonu artırarak uzun kemiklerdeki kırıkların iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmektedir. Yazarlar tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında ESWT'nin kallus miktarını ve kemiğin biomekanik özelliğini artırdığını rapor etmişlerdir (Wang ve ark., 2008). Ancak ESWT'nin DO'da yeni kemik oluşumu üzerindeki etkileriyle ilgili yeterli sayıda araştırma bulunmamaktadır (Lai ve ark., 2010).

Bulut ve ark. (2006), 13 tavşan radiusu üzerinde birleşmeyen kırık modeli oluşturmuşlar ve ESWT'nin birleşmeyen kırıkların tedavisindeki etkinliğini araştırmışlardır. Tavşanların sol radiusuna 1000 atım ve  $0,46 \text{ mj/mm}^2$  enerji akış yoğunluklu ESWT uygulanırken sağ radiusları kontrol olarak kullanmışlardır. ESWT uygulamasından sonra 4. ve 8. haftada sakrifiye edilen gruplarda tedavi gören tarafta kallus hacminin diğer tarafa göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. ESWT'nin kemik hacmini ve kemik oluşum hızını artırarak kemik iyileşmesini desteklediğini rapor etmişlerdir.

Wang ve ark. (2008), ESWT'nin tavşan tibiasında kırık modelinde kemik iyileşmesi üzerindeki biyolojik etkilerini araştırmışlardır. 16 tavşanın tibiasında kapalı kırık oluşturmuşlar ve deney grubuna kırık oluşumundan 1 hafta sonra 2000 atımlı ve  $0,47 \text{ mj/mm}^2$  enerji akış yoğunluklu ESWT uygulaması yapmışlardır. 12 hafta sonra tavşanlar sakrifiye edilmiştir. Deney grubunda yeni oluşan kemiğin dayanıklılığının daha yüksek olduğunu, daha fazla kortikal kemik oluşumu ve neovaskülarizasyon izlendiğini ve VEGF, endotelial nitrik oksit sentezaz (eNOS), proliferatif hücre nükleer antijeni (PCNA), and BMP-2 gibi osteojenik ve anjiyemik büyüme faktörlerinin daha fazla salındığını bildirmişlerdir.

Sathishkumar ve ark. (2008), ESWT'nin ratlarda alveolar kemik rejenerasyonu üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında sırasıyla 100, 300, 1000 atımlı ve 0,1 mj/mm<sup>2</sup> enerji akış yoğunluklu şok dalgalarını deney gruplarına uygulamışlardır. Ratları tedaviden 0, 3, 6, 12 hafta sonra sakrifiye etmişlerdir. 300 ve 1000 atımlı ESWT uygulanan ratlarda kontrol grubuna göre alveoler kemik rejenerasyonu daha yüksek olduğunu ve bunun 6 haftaya kadar etkisini sürdürdüğünü rapor etmişlerdir.

Birnbaum ve ark. (2002), ESWT'nin birleşmeyen kırıkların tedavisinde kullanılmasıyla ilgili yayınladığı derlemelerinde, %75 ile %91 arasında başarı oranı olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak araştırmacıların tarama kriterlerini bildirmemeleri ve verilerin çoğunun kitap bölümleri gibi hakem değerlendirmesinden geçmemiş kaynaklardan alınmış olması nedeniyle bu çalışmanın doğruluğu tartışmalıdır

ESWT'nin kemik iliği stromal hücrelerinin osteoprogenitör hücrelere farklılaşmasını, çeşitli büyüme faktörlerinin salınımının artmasını ve yeni damarlanmayı tetikleyen bir tedavi olduğu rapor edilmiştir (Wang ve ark., 2003b; 2003c; Chen ve ark., 2004b; 2004c; Wang ve ark., 2004a). ESWT'nin bu etki mekanizmasının, düşük kemik kütlesi ve kemiğin mikro mimarisinin bozulmasıyla karakterize osteoporozda, kemiğin yapısal dinamikleri üzerine olası etkileri literatürde tek bir çalışmaya konu olmuştur. Van Der Jagt ve ark. (2009), odaklanmayan ESWT'nin osteoporoz tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek için rat tibia modelinde çalışma planlamışlardır. Deneyde her birinde 6 rat bulunan gruplar oluşturmuşlar: Overektomize edilmeyen kontrol ve tek doz ESWT (2000 atım 0,16 mj/mm<sup>2</sup>), overektomize tek doz ESWT (2000 atım 0,16 mj/mm<sup>2</sup>), çift doz ESWT (1000 atım 0,16 mj/mm<sup>2</sup>). Kontrol grubunda ESWT uygulamasından sonra trabeküler kemik hacminde artış ve yaşa bağlı kemik kaybında ise azalma gözlemişlerdir. Overektomi işleminden 3 hafta sonra tek doz ESWT uygulanan overektomize ratlarda trabeküler kemik kaybının azaldığını ortaya koymuşlardır. Çift doz ESWT uygulanan grupta ise kemik kaybının azaldığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirlemişlerdir. ESWT'nin osteoporoz ve osteopenide potansiyel bir tedavi yöntemi olabileceğini rapor etmişlerdir.

Lai ve ark. (2010), ESWT'nin rat mandibular DO modelinde konsolidasyon sürecini hızlandırıcı etkisi olup olmadığını araştırmışlardır. Grup 1 (kontrol), grup 2 (14 kV ve 500 atım ESWT) ve grup 3 (21 kV ve 500 atım ESWT). ESWT'yi deney gruplarına osteotomiden 2 hafta sonra konsolidasyon sürecinin hemen başında

uygulamışlar ve ESWT uygulandıktan 2 ve 4 hafta sonrasındaki ölçümlerde elde edilen veriler ışığında 2. gruptaki ESWT'nin optimal dozunun mandibular DO'da anjiogenezisi ve kemik rejenerasyonunu artırmada ve konsolidasyon sürecini kısaltmada etkin olduğunu 3. grupta ise nekrotik değişiklikler olduğunu rapor etmişlerdir.

Literatürdeki bu verilere dayanarak çalışmamızda ESWT'nin osteoporotik tavşan modelinde DO ile elde edilen yeni kemik dokusu üzerindeki etkilerinin belirlenmesi hedeflendi. Yapılan deneysel çalışmalarda ESWT'nin 0,16 mj/mm<sup>2</sup> veya üzerindeki enerji akış yoğunluğu ve 500 veya üzerindeki atımlarda dokularda biyolojik bir cevap meydana getirdiği rapor edilmiştir (Chen ve ark. 2004c; Wang ve ark., 2002b; 2003c). Çalışmamıza en yakın deneysel modeller olan Lai ve ark. (2010) ile Van Der Jagt ve ark.'ın (2009) rat modelinde yapmış oldukları çalışmalar referans alınarak 500 atım, 0,18 mj/mm<sup>2</sup> enerji akış yoğunluğu, 3 atm basınç ve 5 Hz odaklanmayan ESWT'nin deney gruplarına DO öncesi ve sonrasında aralıklı olarak uygulanmasının yeni oluşan rejenerat üzerindeki etkileri değerlendirildi.

Literatürde DO sonrasında elde edilen yeni kemik dokusunun değerlendirilmesinde klinik inceleme, direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi, dansitometri, histomorfometri, histoloji ve stereoloji gibi birçok yöntem kullanılmıştır (Bail ve ark., 2002; Tis ve ark., 2002; Ashinoff ve ark., 2004; Clark ve ark., 2006; Pampu ve ark., 2006; Shao ve ark., 2007; Kılıç ve ark., 2008; Pampu ve ark., 2008; Mihmanlı ve ark., 2009; Polat ve ark. 2009; Çakır-Özkan ve ark., 2010; Saghie ve ark., 2010). Bizim çalışmamızda da ESWT uygulaması sonrasında yeni kemik rejeneratında meydana gelen reaksiyonun değerlendirilebilmesi için DEXA ve stereoloji analizleri kullanıldı. DEXA postmenopozal osteoporozda kemik mineral yoğunluğunun belirlenmesi ve kırık riskinin tahmin edilebilmesi açısından önemli bir klinik yöntemdir (Long ve ark., 2009). Dansitometrik incelemelerde güvenilir sonuçlar veren DEXA yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır (Lai ve ark., 2010; Lesaichot ve ark., 2011; Ma ve ark., 2013). Bununla birlikte hayvanların hareketsiz olmasını gerektirmesi ve bu nedenle hayvanlara ek doz sedatif verilmesi yöntemin bir dezavantajıdır.

Çalışmamızda konsolidasyon sürecinin 1. (erken dönem) ve 4. (geç dönem) haftalarının sonunda her bir deneğin KMY ve KMİ değerleri DEXA yöntemiyle ölçüldü. Overektomize edilen gruplarda erken dönemde KMY ve KMİ değerleri düşük çıktı. Erken dönemde izlenen bu farklılığın östrojen seviyesindeki azalmaya bağlı

olabileceği düşünöldü. Erken dönemde, overektomize edilmeyen kontrol grubundaki KMY değerleri overektomize edilen kontrol ve deney gruplarına göre daha yüksek bulundu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Bu sonuç Van Der Jagt ve ark.'ın (2009), erken dönem kırık iyileşmesinde ESWT'nin etkili olmadığı yönündeki görüşüyle uyumludur. Geç dönemde de bu farkın devam ettiği ancak sadece overektomize edilmeyen kontrol grubu ile overektomize edilen distraksiyon öncesi ve sonrası ESWT grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu göröldü. Bu durum ESWT uygulamasının özellikle overektomize edilen distraksiyon öncesi ve sonrası ESWT grubunda kemik kallusu üzerinde overektominin olumsuz etkilerini azaltmadığını düşöndürmektedir. Erken ve geç dönemde yapılan KMY ölçümleri karşılaştırıldığında ESWT'nin overektomize edilen deney gruplarında overektomize edilmeyen gruplara göre rejenerat kalitesini daha fazla artırdığı ve bu farklılığın overektomize edilen distraksiyon sonrası ESWT grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ( $p<.05$ ). Bu sonuç ESWT'nin overektomize gruplarda daha etkili olduğunu göstermektedir. Van Der Jagt ve ark. (2009), ise osteoporotik ratlarda odaksız ESWT kullanarak yapmış oldukları çalışmalarında overektomi sonrasında kemik kaybı ne kadar düşük olursa ESWT'nin etkinliğinin o oranda yüksek olacağını bildirmişler ve bu nedenle overektomize edilmeyen gruplarda ESWT'nin daha etkili olduğunu rapor etmişlerdir. ESWT'nin overektomize edilen ve edilmeyen gruplarda distraksiyon öncesi ve sonrası uygulanması ile distraksiyon sonrası uygulanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı göröldü. Bu nedenle ESWT'nin distraksiyon sonrasında uygulanmasının yeterli olabileceği düşünölmektedir.

Wang ve ark. (2008) ve Lai ve ark. (2010), optimum dozda ESWT uygulanan gruplarda rejenerat mineralizasyonunun daha yüksek olduğunu bildirirken Van Der Jagt ve ark. (2009), ise tam aksine daha düşük olduğunu ve bunun odaksız ESWT kullanımına bağlı olabileceğini rapor etmişlerdir. Bir diğer çalışmada Wang ve ark. (2004b) tavşan femurunda gerçekleştirdikleri kırık modelinde ESWT uygulamasını takiben 12 ve 24 hafta sonra yaptıkları ölçümlerde KMY ve KMİ değerlerinin ESWT uygulanan gruplarda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bizim alışmamızda ise odaksız ESWT uygulamaları sonrasında erken ve geç dönemde overektomize edilen ve edilmeyen deney gruplarındaki DEXA değerlerinin kontrol grubundaki değerlerden daha düşük olduğu izlendi. Ancak özellikle overektomize edilen ESWT gruplarında,



erken dönemde düşük olan bu değerlerin geç dönemde kontrol grubuna göre daha büyük artış göstermesi nedeniyle daha geç dönemde yapılacak DEXA ölçümlerinde ESWT uygulanan gruplarla kontrol grupları arasındaki farkın kapanma ihtimali söz konusu olabilir.

Literatürde DO'da rejenerat kalitesinin artırılmasına yönelik çalışmalarda, Pampu ve ark. (2006), zoledronik asitin DO'da rejenerat mineralizasyonuna etkisini inceledikleri çalışmalarında KMY ve KMİ değerlerinin kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki veriler özellikle konsolidasyonun erken döneminde düşük çıktı. Ancak geç dönemde ESWT gruplarında mineralizasyonun hızlanması olumlu değerlendirildi. Zoledronik asitin kemik rejeneratı üzerindeki etkisi ESWT'ye göre belirgin şekilde yüksek olmasına rağmen farmakolojik bir ajan olması, vücuttan uzun sürede atılması, çenelerde osteonekroz oluşturması gibi dezavantajları bildirilmiştir (Pampu ve ark., (2006). ESWT'nin konservatif bir yöntem olması, kolay uygulanabilmesi ve tedavi maliyetinin düşük olması avantajdır. Bu nedenle ESWT' nin uygun dozlarının kullanımının zoledronik asite göre daha güvenli olduğunu düşünmekteyiz.

Miloro ve ark. (2007), düşük enejili lazer tedavisinin (DELT) mandibular DO'da kemik rejenerasyonunu hızlandırdığını ve konsolidasyon sürecini kısalttığını rapor etmişlerdir. El Bialy ve ark. (2008), düşük yoğunluklu atımlı ultrason (DYAU) uygulamasının tavşan mandibular DO'da kemik rejeneratının hacmini mineralizasyonunu ve mekanik direncini artırdığını rapor etmişlerdir. Hagiwara ve Bell (2000), elektriksel stimülasyonun tavşan mandibular DO'da konsolidasyonun erken döneminde kemik rejenerasyonunu artırdığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki veriler kemik rejeneratının hacminin artması yönünden bu çalışmalarla uyumluken rejenerat mineralizasyonu yönünden değerlendirildiğinde farklılık göstermektedir. Bu nedenle ESWT ile DYAU, DELT ve elektriksel stimülasyonun, DO üzerindeki etkilerinin yapılacak yeni çalışmalarla karşılaştırılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Osteogenezisin niceliksel ölçümü, kemik iyileşmesinin değerlendirilmesinde önemli yer tutmaktadır. Stereoloji yönteminde üç boyutlu örneklerin iki boyutlu kesitlerindeki veriler kullanılarak dokunun hacmi hesaplanmaktadır. Bu yöntem ilk olarak 1984 yılında Sterio tarafından öne sürülmüştür (Sterio, 1984). Yöntem üç

boyutlu bir değerlendirmeye izin verdiğinden dokunun özelliğini histolojik değerlendirmelere göre çok daha üstün bir şekilde yansıtmakta ve gerçeğe daha yakın değerler vermektedir (Gundersen ve ark., 1988). Stereolojide Cavalieri metodu bir doku veya organın hacim hesabını yapabilmemizi sağlayan etkin ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir (Çakır-Özkan 2010). Yapmış olduğumuz literatür taramasında ESWT'nin DO üzerindeki etkilerini stereolojik olarak inceleyen başka bir çalışmanın olmadığı tespit edildi. Bu yüzden çalışmamızda yeni kemik, bağ dokusu ve yeni damar hacminin tespit edilebilmesi için Cavalieri prensibi kullanılarak stereolojik inceleme yapıldı.

Yapılan stereolojik analizler sonrasında yeni kemik hacimleri değerlendirildiğinde overektomize edilen ve overektomize edilmeyen kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi. Bu sonuç bize overektomi sonrası 12 haftalık bekleme süresinde östrojen seviyesinde görülen düşüşün DO'da yeni kemik hacmi üzerinde belirgin bir etki yapmadığını düşündürmektedir.

Gollwitzer ve ark. (2013), tavşan tibiasında odaksız radial ESWT uygulamışlar ve yeni kemik oluşumunun arttığını rapor etmişlerdir. Wang ve ark. (2004b), tavşan femurunda kırık iyileşmesi modelinde, Chen ve ark. (2004a), ise rat tibia defektinde ESWT uygulamışlar ve histomorfometrik ve dansitometrik analizler sonrasında yeni kemik oluşumunun kontrol gruplarından yüksek bulunduğunu rapor etmişlerdir. Elster ve ark. (2010), ise yapmış oldukları klinik çalışmalarda tibiada birleşmeyen kırıkların tedavisinde ESWT'nin kemik iyileşmesini artırıcı etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda overektomize edilen tavşanlarda distraksiyon öncesi ve sonrasında ESWT uygulanan gruptaki yeni kemik hacmi değerinin overektomize edilen kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. ESWT uygulamasının overektomize gruplarda yeni kemik oluşumunu artırdığı stereolojik olarak bulundu. Overektomize edilmeyen distraksiyon öncesi ve sonrası ESWT grubu ile overektomize edilmeyen kontrol grubu karşılaştırıldığında yeni kemik hacmi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bu sonuç ESWT'nin bu dozda overektomize edilmeyen gruplarda yeni kemik oluşumuna herhangi bir etki göstermediğini düşündürmektedir. Van Der Jagt ve ark. (2009), overektomize edilen ratlarda östrojen eksikliğine bağlı olarak gelişen kemik kaybının düşük enerjili odaksız ESWT uygulaması sonrasında azaldığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da overektomize edilen distraksiyon öncesi ve sonrası ESWT grubu ile overektomize

edilmeyen kontrol grubunun yeni kemik hacmi değerleri karşılaştırıldı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu veriler ESWT'nin, overektominin yeni kemik hacmi üzerindeki olası negatif etkilerini önlediğini doğrulamaktadır.

Overektomize edilen distraksiyon sonrası ESWT grubuyla overektomize kontrol grubunun yeni kemik hacimleri karşılaştırıldı ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Overektomize edilmeyen distraksiyon sonrası ESWT grubu ile overektomize edilmeyen kontrol grubu arasında ise yeni kemik hacmi değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Overektomize edilen distraksiyon sonrası ESWT grubu ile overektomize edilmeyen kontrol grubunun yeni kemik hacmi değerleri karşılaştırıldı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Tüm bu veriler distraksiyon öncesi ve sonrası ESWT gruplarıyla distraksiyon sonrası ESWT gruplarının sonuçlarının birebir uyumlu olduğunu göstermektedir. Overektomize tavşanlarda ESWT uygulamaları yeni kemik hacminde istatistiksel olarak anlamlı artış meydana getirirken overektomize olmayan tavşanlarda deney ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Bağ dokusu verileri değerlendirildiğinde overektomize edilen deney gruplarındaki değerlerin overektomize edilen kontrol grubuna göre yüksek olduğu ancak sadece distraksiyon sonrası ESWT uygulanan gruba kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu izlendi. Overektomize edilen deney gruplarındaki bağ dokusu hacminin overektomize edilmeyen kontrol gruplarına göre yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi.

Yeni damar hacimleri incelendiğinde overektomize edilen distraksiyon sonrası ESWT grubunun hacim değeri overektomize edilen kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Overektomize edilmeyen kontrol grubunda yeni damar hacmi overektomize edilmeyen deney gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Literatürde Wang ve ark. (2008), tavşan femurunda kırık modeli üzerinde uygulanan ESWT'nin etkinliğini histomorfometrik ve immunohistokimyasal yöntemlerle incelemişler ve yeni kemik hacminin ve VEGF artışına bağlı olarak yeni damar sayısının arttığını rapor etmişlerdir. Chen ve ark. (2004c), rat femurunda defekt üzerine ESWT uygulamışlar ve yapmış oldukları immünohistokimyasal incelemeyle VEGF düzeyinin ve yeni damarlanmanın arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda overektomize edilen gruplarımızdaki verilerimiz

her iki çalışmayla uyumluyken overektomize edilmeyen gruplarda yeni damarlanmada artış izlenmedi.

DEXA verileri ve stereolojik veriler beraber düşünüldüğünde overektomize edilen distraksiyon sonrası ESWT gruplarında KMY değerlerinin overektomize edilen kontrol grubuyla aynı seviyede olması ve bunun yanında yeni kemik, bağ dokusu ve yeni damar hacmininse daha yüksek olması distraksiyon sonrası ESWT uygulamasının overektomi modelinde kemik rejeneratının hacmini artırıcı etkisi olduğunu gösterdi. Bu veriler Bulut ve ark. (2006), Wang ve ark. (2008), Lai ve ark.'ın (2010), yapmış oldukları çalışmalarla optimal odaklı ESWT dozunda yeni kemik ve damarlanmanın artması yönünden uyumluluk göstermektedir. Gollwitzer ve ark. (2013), odaksız radial ESWT uyguladıkları çalışmalarında yeni kemik miktarının arttığını göstermiştir. Ancak çalışmamızda deney gruplarında KMY ve KMİ değerlerinin kontrol gruplarına göre daha düşük olması Lai ve ark.'ın (2010), verileriyle uyumlu değilken odaksız ESWT kullanılan Van Der Jagt ve ark.'ın (2009), çalışmalarındaki verilerle uyumludur. Distraksiyon öncesi ve sonrası ESWT uygulanan overektomize grupta ise KMY değerlerinin kontrol grubuna göre düşük kalması distraksiyon sonrası ESWT uygulamasının daha etkin olduğunu ortaya koymaktadır. Overektomize edilmeyen deney gruplarında DEXA ve stereolojik verilerde kontrol gruplarına göre anlamlı bir değişiklik izlenmemesi ESWT'nin bu dozda overektomi uygulanmayan gruplar üzerinde etkin olamadığını düşündürmektedir.

Odaksız ESWT uygulamasının overektomize gruplarda rejenerat hacmini artırdığı ancak mineralizasyonun buna paralellik göstermediği gözlemlendi. Overektomize edilmeyen ESWT gruplarıyla kontrol grubu arasında ise rejeneratın hacmi ve mineralizasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi. Çalışmamızın bulguları ışığında odaksız ESWT uygulamasıyla DO'da kemik rejeneratının hacmi ve kalitesinin artırılabilmesi ve konsolidasyon sürecinin hızlandırılması açısından optimum sonuçlar elde edilebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışmalarda farklı atım, enerji akış yoğunluğu değerleri kullanılarak ve ideal zamanda yapılacak uygulamalarla odaksız veya odaklı ESWT'nin sağlıklı ve osteoporotik kemik üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilceğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamız bağlı olarak elde edilen sonuçlar ve öneriler şu şekilde özetlenebilir:

1. Çalışmamızda tüm gruplarda DO uygulaması sonrasında distrikte alanda yeni kemik oluşumunun sorunsuz bir şekilde gerçekleşmesi cerrahi tekniğimizin, kullanmış olduğumuz distraksiyon parametrelerinin ve tasarladığımız distraksiyon apareyinin elverişliliğini göstermiştir.

2. Stereolojinin böyle bir çalışmada kullanılması nicel veriler elde edilmesini sağlamıştır. Bu yöntemle ESWT'nin DO üzerine etkilerinin değerlendirilmiş olması literatür açısından bir ilktir.

3. Yapılan değerlendirmeler sonrasında overektomize edilmeyen deney gruplarında kontrol grubuna göre KMY ve KMİ değerlerinin daha düşük olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlenmiştir. Stereolojik analizde ise deney gruplarının kontrol grubuna göre yeni kemik ve bağ dokusu hacmi daha yüksekken yeni damar hacmi daha düşük düzeydedir. Ancak bu farklılığın da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak çalışmamızda overektomize edilmeyen gruplarda bu dozda odaksız ESWT uygulamasının etkili olamadığı ortaya çıkmıştır.

4. Overektomize edilen distraksiyon sonrası ESWT grubunun KMY ve KMİ değerlerinin erken ve geç dönemde kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ancak bu farkın anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Yeni kemik, bağ dokusu ve yeni damar hacminin ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Bu veriler ESWT'nin kallus hacmini pozitif etkilediğini ve overektominin etkilerini azalttığını göstermektedir.

5. Overektomize edilen distraksiyon öncesi ve sonrası ESWT grubunda ise KMY değerlerinin erken ve geç dönemde kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve bu farklılığın geç dönemde istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Yeni kemik, bağ dokusu ve yeni damar hacminin ise kontrol grubundan yüksek olduğu ancak sadece yeni kemik hacmi değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bu nedenle distraksiyon öncesi yapılan ESWT uygulamasının gerekli olmadığı düşünülmeyle birlikte bu verinin başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6. Erken dönemde (1. hafta) yapılan ölçümlerde ESWT'nin DO üzerindeki etkinliğinin yeterli düzeyde olmadığı ancak geç dönemde (4. hafta) ESWT gruplarındaki KMY değerlerindeki artış oranı ise kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkın azaldığı görülmüştür. Bu farkın uzun dönemli incelemelerde hangi yönde değiştiği ortaya konmalıdır.

7. Tüm bu veriler ışığında ilerideki çalışmalarda özellikle overektomize edilmeyen gruplarda odaksız ESWT'nin farklı dozlarının denenmesinin faydalı olabileceği düşünülmektedir.

8. DEXA ve stereolojik analizlerin yanı sıra biyomekanik test yapılmasının rejeneratın dayanıklılığının belirlenmesinde önemli olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda hacim hesaplaması yapıldığı için denekten alınan tüm doku örneği stereolojik analizde kullanılmıştır. Bu nedenle ilerideki çalışmalarda biyomekanik test uygulanması önerilmektedir.

9. İleride yapılacak çalışmalarla ESWT ile DELT, DYAU ve elektriksel stimülasyon gibi konservatif yöntemlerin karşılaştırılması ve birbirlerine karşı avantaj ve dezavantajlarının belirlenmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- Abbaspour A, Takata S, Sairyo K, Katoh S, Yukata K, Yasui N. Continuous local infusion of fibroblast growth factor-2 enhances consolidation of the bone segment lengthened by distraction osteogenesis in rabbit experiment. *Bone*. 2008;42(1):98-106.
- Abbott LC. The operative lengthening of the tibia and fibula. *J Bone Joint Surg*, 1927;9: 128-36
- Ahn, J., Figueroa, A., Braun, S., Polley, J. (). Biomechanical considerations in distraction of the osteotomized dentomaxillary complex. *Am J. Orthod. Dentofacial. Orthop.* 1999;116(3), 264-270.
- 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.
- Akpolat V. Osteoporoz Tanısında Kullanılan Kemik Mineral Yoğunluğu ÖlçümYöntemleri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2008;35: 216-220.
- Al Ruhaimi KA. Effect of calcium sulphate on the rate of osteogenesis in distracted bone. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001;30:228-33.
- Al-Aql ZS, Alagl AS, Graves DT, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. *J Dent Res*. 2008;87(2):107-18.
- Albright F. Osteoporosis. *Ann Intern Med*. 1947;27(6):861-82.
- Aldegheri R, Trivella G, Lavini FM. Epiphyseal distraction Chondrodiatasis. *Clin Orthop Rel Res*. 1989;241:117-127
- Alkaisi A, Ismail AR, Mutum SS, Ahmad ZA, Masudi S, Abd Razak NH. Transplantation of human dental pulp stem cells: enhance bone consolidation in mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013;71(10):1758.e1-13.
- Allende-Vigo MZ. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *P R Health Sci J*. 2007;26(2):91–95.
- 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.
- Altunkaynak BZ, Altunkaynak ME. Relationship of body weight and volume of liver. A morphometrical and stereological study. *Saudi Med J*. 2007;28(6):891-5.

- Al-Sebaei MO, Gagari E, Papageorge M. Mandibular distraction osteogenesis: a rabbit model using a novel experimental design. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(5):664-72.
- Amir LR, Becking A G, Jovanovic A, Perdijk FBT, Everts V, Bronckers ALJJ. Vertical distraction osteogenesis in the human mandible. A prospective morphometric study. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17:417–25.
- Annino DJ Jr, Goguen LA, Karmody CS. Distraction osteogenesis for reconstruction of mandibular symphyseal defects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120(9):911-6.
- Apaydin A, Yazdirduyev B, Can T, Keklikoglu N. Soft tissue changes during distraction osteogenesis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(4):408-12.
- Aronson J, Good B, Stewart C, Harrison B, Harp J. Preliminary studies of mineralization during distraction osteogenesis. *Clin Orthop Relat Res.* 1990 250:43-49.
- Aronson J, Harrison BH, Stewart CL, Harp JH Jr. The histology of distraction osteogenesis using different external fixators. *Clin Orthop Relat Res.* 1989 ;(241):106-16.
- Aronson J, Shen X. Experimental healing of distraction osteogenesis comparing metaphyseal with diaphyseal sites. *Clin Orthop Relat Res* 1994;301:25–30.
- Arslan AH. Postmenopozal osteoporozun mandibulaya etkilerinin dansitometrik açıdan incelenmesi ve osteoporozlu hastalarda implant uygulamaları. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2004.
- Arslan H, Ketani A, Gezici A, Kapukaya A, Necmioğlu S, Kesemenli C, Subasi M. The effects of osteoporosis on distraction osteogenesis: an experimental study in an ovariectomised rabbit model. *Acta Orthop Belg.* 2003;69(1):67-73.
- Ashinoff RL, Cetrulo CL Jr, Galiano RD, Dobryansky M, Bhatt KA, Ceradini DJ, Michaels J 5th, McCarthy JG, Gurtner GC. Bone morphogenetic protein-2 gene therapy for mandibular distraction osteogenesis. *Ann Plast Surg.* 2004;52(6):585-90.
- 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.
- Bail HJ, Kolbeck S, Krummrey G, Weiler A, Windhagen HJ, Hennies K, Raun K, Raschke MJ. Ultrasound can predict regenerate stiffness in distraction osteogenesis. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;(404):362-7.



- Bancroft JD, Stevens A: Theory and Practice of Histological Techniques. 4th ed. Newyork, Churchill Livingstone. 1996;15: 309-339.
- Barnes GL, Kostenuik PJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA Growth factor regulation of fracture repair. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1805-1815.
- Bauer DC, Sklarin PM, Stone KL, Black DM, Nevitt MC, Ensrud KE, Arnaud CD, Genant HK, Garnero P, Delmas PD, Lawaetz H, Cummings SR. Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1404-1410.
- Birnbaum K, Wirtz DC, Siebert CH, Heller KD. Use of extracorporeal shock-wave therapy (ESWT) in the treatment of non-unions. A review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2002;122:324 –330.
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A randomized trial. *JAMA.* 2006;296:2927-2938.
- Block MS, Almerico B, Crawford C, Gardiner D, Chang A. Bone response to functioning implants in dog mandibular alveolar ridges augmented with distraction osteogenesis. *Int J Oral maxillofac Implants* 1998;13:342-351.
- Block MS, Daire J, Stover J, Matthews M. Changes in the inferior alveolar nerve following mandibular lengthening in the dog using distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993;51:652-60.
- Bloom W, Fawcett DW. A textbook of histology. 10th ed, Philadelphia, W.B. Saunders. 1975;c10.
- Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, Dore RK, Correa-Rotter R, Papaioannou A, Cumming DC, Hodsmann AB. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4528-35.
- Bolander ME. Regulation of fracture repair by growth factors. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992;200:165-170.
- Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, et al. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone.* 2008;42:129-38.
- Bonner FJ, Chesnut CH, Fitzsimmons A, Lindsay R. Osteoporosis. In: Rehabilitation Medicine: Principles and Practise. 3 rd ed. Ed(s), De Lisa JA, Gans BM, Bostrom MP (1998). Expression of bone morphogenetic proteins in fracture healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;355(Suppl):S116-S123.

- Bouletreau PJ, Warren SM, Longaker MT. The molecular biology of distraction osteogenesis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2002;30(1):1-11.
- Bozkuş H, Canbulat N, Güven S, Özer AF, Sarıoğlu AÇ. Osteoporotik omurgaya multidisipliner yaklaşım. *Türk Nöroşirürji Dergisi.* 2000;10:32-40.
- Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *IAMC.* 2002;167(10):1-34.
- Bulut O, Eroglu M, Ozturk H, Tezeren G, Bulut S, Koptagel E. Extracorporeal shock wave treatment for defective nonunion of the radius: a rabbit model. *J Orthop Surg.* 2006;14(2):133-7.
- Bulut T, Durmuş E, Mihmanlı A, Dolanmaz D, Kalaycı A, Sağlam H. Distracted mandible does not reach the same strength as normal mandible in rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(5 Suppl):S140-5.
- Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res.* 2007;22:465-75.
- Cadarette SM., Jaglal SB., Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of osteoporosis risk assessment instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *Canadian Medical Association Journal.* 2000;162:1289-94.
- Cakir-Ozkan N, Eyibilen A, Ozkan F, Ozyurt B, Aslan H. Stereologic analysis of bone produced by distraction osteogenesis or autogenous bone grafting in mandible. *J Craniofac Surg.* 2010;21(3):735-40.
- Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application as biological markers of bone turnover. *Endocrine Reviews.* 1996;17: 333-338.
- Campisi P, Hamdy RC, Lauzier D, Amako M, Rauch F, Lessard ML. Expression of bone morphogenetic proteins during mandibular distraction osteogenesis. *Plast Reconstr Surg.* 2003 Jan;111(1):201-8.
- Cao T, Shiota T, Yamazaki M, Ohno K, Michi KI. Bone mineral density in mandibles of ovariectomized rabbits. *Clin Oral Implants Res.* 2001;12(6):604-8.
- Carls FR, Sailer HF. Seven years clinical experience with mandibular distraction in children. *J Craniomaxillofac Surg.* 1998;26:197-208.
- Carvalho RS, Einhorn TA, Lehmann W, Edgar C, Al-Yamani A, Apazidis A, Pacicca D, Clemens TL, Gerstenfeld LC. The role of angiogenesis in a murine tibial model of distraction osteogenesis. *Bone.* 2004 May;34(5):849-61.

- Castañeda S, Largo R, Calvo E, Rodríguez-Salvanés F, Marcos ME, Díaz-Curiel M, Herrero-Beaumont G. Bone mineral measurements of subchondral and trabecular bone in healthy and osteoporotic rabbits. *Skeletal Radiol.* 2006;35(1):34-41.
- Cavaliere CM, Buchman SR. Mandibular distraction in the absence of an ascending ramus and condyle. *J Craniofac Surg.* 2002;13:527-32.
- Chan CW, Qin L, Lee KM, Cheung WH, Cheng JC, Leung KS. Dose-dependent effect of low-intensity pulsed ultrasound on callus formation during rapid distraction osteogenesis. *J Orthop Res.* 2006;24(11):2072-9.
- Chaussy C, Eisenberger F, Jocham D. High energy shock waves in medicine. George Thieme Verlag. 1997;121–126.
- Chen YJ, Kuo YR, Yang KD, Wang CJ, Huang HC, Wang FS. Shock wave application enhances pertussis toxin protein-sensitive bone formation of segmental femoral defect in rats. *J Bone Miner Res.* 2003;18(12):2169-79.
- Chen YJ, Kuo YR, Yang KD, Wang CJ, Sheen Chen SM, Huang HC, Yang YJ, Yi-Chih S, Wang FS. Activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) and p38 kinase in shock wave-promoted bone formation of segmental defect in rats. *Bone.* 2004a;34(3):466-77.
- Chen YJ, Wang CJ, Yang KD, Kuo YR, Huang HC, Huang YT, Sun YC, Wang FS. Extracorporeal shock waves promote healing of collagenase-induced Achilles tendinitis and increase TGF-beta1 and IGF-I expression. *J Orthop Res.* 2004b;22(4):854-61.
- Chen YJ, Wurtz T, Wang CJ, Kuo YR, Yang KD, Huang HC, Wang FS. Recruitment of mesenchymal stem cells and expression of TGF-beta 1 and VEGF in the early stage of shock wave-promoted bone regeneration of segmental defect in rats. *J Orthop Res.* 2004c;22(3):526-34.
- Cheng H, Jiang W, Phillips FM, Haydon RC, Peng Y, Zhou L, Luu HH, An N, Breyer B, Vanichakarn P, Szatkowski JP, Park JY, He TC. Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs). *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A(8):1544-52.
- Cherkashin AM, Samchukov ML. Potential Mistakes and Complications During Distraction Osteogenesis. In Samchukov ML, Cope JB, Cherkashin AM, editors. *Crainofacial Distraction Osteogenesis.* Mosby, USA, 2001;583-595.
- Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med.* 2000;109(4):267-76.

- Chin M, Toth BA. Distraction osteogenesis in maxillofacial surgery using internal devices: review of five cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996;54(1):45-53.
- Cho TJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Differential temporal expression of members of the transforming growth factor beta superfamily during murine fracture healing. *J Bone Miner Res.* 2002a;17:513-520.
- Cho BC, Park JW, Baik BS, Kim IS. Clinical application of injectable calcium sulfate o early bony consolidation in distraction osteogenesis for the treatment of craniofacial microsomia. *J Craniofac Surg.* 2002b;13:465– 475.
- Cho TJ, Kim JA, Chung CY, Yoo WJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA, Choi IH. Expression and role of interleukin-6 in distraction osteogenesis. *Calcif Tissue Int.* 2007;80(3):192-200.
- Claes L, Eckert-Hubner K, Augat P. The effect of mechanical stability on local vascularization and tissue differentiation in callus healing. *J Orthop Res.* 2002;20:1099-1105.
- Clark CL, Strider J, Hall C, Ferguson HW, Armstrong KL, Runner RR, Baur DA. Distraction osteogenesis in irradiated rabbit mandibles with adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(4):589-93.
- 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;2:353–357.
- Cohen Jr MM. Malformations of the craniofacial regions: evolutionary, embriyonic, genetic and clinical perspectives. *Am J Med Genet.* 2002;115:245–268.
- Cohen SR. Midface distraction. *Semin Orthod.* 1999;5(1):52-8.
- Conley RS, Legan HL. Correction of severe obstructive sleep apnea with bimaxillary transverse distraction osteogenesis and maxillomandibular advancement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;129(2):283-92.
- Coombs R, Schaden W, Zhou S. *Musculoskeletal shockwave therapy.* London: Greenwich Medical Media. 2000.
- Cope JB, Samchukov ML. Regenerate bone formation and and remodeing during mandibular osteodistraction. *Angle Orthodontist.* 2000;70(2):99-111.
- Cope JB, Samchukov ML. *Historical Development and Evolution of Craniofacial Distraction Cherkashin AM. Craniofacial Distraction Osteogenesis.* Missouri: Mosby Inc. 2001;3-18.

- Cope JB, Samchukov ML, Cherkashin AM. Mandibular distraction osteogenesis: a historic perspective and future directions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999;115:448-60.
- Cope JB, Samchukov ML, Muirhead DE. Distraction osteogenesis and histogenesis in beagle dogs: the effect of gradual mandibular osteodistraction on bone and gingiva. *J Periodontol.* 2002;73(3):271-82.
- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbin's pathologic basis of disease.* 6th ed., London, WB Saunders Co.1999; 138-152.
- Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1998;10;339(11):733-8.
- Çakmak M, Kocaoglu M: *Ilizarov Cerrahisi ve Prensipleri.* Istanbul, Doruk Grafik. 1999;s:1-4.
- Danis A. Mechanism of bone lengthening by the Ilizarov technique. *Bull Mem Acad R Med Belg.* 2001;156:107.
- Davies J, Turner S, Sandy JR. Distraction osteogenesis—a review. *Br Dent J.* 1998;185:462-7.
- Dawson Hughes B. Calcium, Vitamin D and Vitamin D metabolites. In: Papapoulos SE, Lips P, Pols HAP, Johnston CC, Delmas PD, editors. *Osteoporosis 1996 Proceeding of the 1996 World Congress on osteoporosis Amsterdam, The Netherlands.* 1996; 299-304.
- Deckers MM, van Bezooijen RL, van der Horst G, Hoogendam J, van Der Bent C, Papapoulos SE, Löwik CW. Bone morphogenetic proteins stimulate angiogenesis through osteoblast-derived vascular endothelial growth factor A. *Endocrinology.* 2002;143(4):1545-53.
- Delius M. Biological effect of shock waves—more than “just” lithotripsy? *Zentralbl Chir.* 1995;120:259–73.
- Delloye C, Delefortrie G, Coutelier L, Vincent A. Bone regenerate formation in cortical bone during distraction lengthening. An experimental study. *Clin Orthop Relat Res.* 1990;(250):34-42.
- Denny AD, Talisman R, Hanson PR, Recinos RF. Mandibul distraction osteogenesis in very young patients to correct airway obstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2001;108:302e11.

- Diliberto PA, Gordon GW, Yu CL, Earp HS, Herman B. Platelet-derived growth factor (PDGF) alpha receptor activation modulates the calcium mobilizing activity of the PDGF beta receptor in Balb/c3T3 fibroblasts. *J Biol Chem.* 1992;267:11888-11897.
- Dimitriou R, Tsiridis E, Giannoudis PV. Current concepts of molecular aspects of bone healing. *Injury.* 2005;36:1392-1404.
- Diner PA, Kollar EM, Martinez H, Vazquez MP. Intraoral distraction for mandibular lengthening: a technical innovation. *J Craniomaxillofac Surg.* 1996;24(2):92-5.
- Ding Y, Liu Y, Cao M, Ma Q, Zhou H, Liu B. Periodontal tissues changes in tooth-borne distraction osteogenesis: an experimental study of closure of wide alveolar bone defects in dogs. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009;47(2):111-5.
- Djasim UM, Hekking-Weijma JM, Wolvius EB, van Neck JW, van der Wal KG. Rabbits as a model for research into craniofacial distraction osteogenesis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46(8):620-4.
- Djasim UM, Wolvius EB, van Neck JW, Weinans H, van der Wal KG. Recommendations for optimal distraction protocols for various animal models on the basis of a systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36(10):877-83.
- Doblare M, Garcia JM, Gomez MJ. Modelling bone tissue fracture and healing: a review. *Engineering Fracture Mechanics.* 2004;71:1809-1840
- Duvall CL, Taylor WR, Weiss D, Wojtowicz AM, Guldberg RE. Impaired angiogenesis, early callus formation, and late stage remodeling in fracture healing of osteopontin-deficient mice. *J Bone Miner Res* 2007;22:286-297.
- Eckardt H, Bundgaard KG, Christensen KS, Lind M, Hansen ES, Hvid I. Effects of locally applied vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-inhibitor to the rabbit tibia during distraction osteogenesis. *J Orthop Res.* 2003;1:335-340.
- Edgar CM, Chakravarthy V, Barnes G, Kakar S, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Autogenous regulation of a network of bone morphogenetic proteins (BMPs) mediates the osteogenic differentiation in murine marrow stromal cells. *Bone.* 2007;40:1389-1398.
- Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;355:S7-S21.
- El-Bialy T, Elgazzar R, Megahed E, Royston T. Effects of ultrasound modes on mandibular osteodistraction. *J Dent Res.* 2008;87(10), 953-57.

- El-Mowafi H, Mohsen M. The effect of low-intensity pulsed ultrasound on callus maturation in tibial distraction osteogenesis. *Int Orthop*. 2005;29:121-124.
- Elster EA, Stojadinovic A, Forsberg J, Shawen S, Andersen RC, Schaden W. Extracorporeal shock wave therapy for nonunion of the tibia. *J Orthop Trauma*. 2010;24(3):133-41.
- Eralp L, Ozkan K, Kocaoglu M, Aktas S, Zihni M, Türker M, Ozkan FU. Effects of hyperbaric oxygen therapy on distraction osteogenesis. *Adv Ther*. 2007;24(2):326-32.
- Ertüngealp E, Sepici V, Osteoporozda tanı yöntemleri. *Menopoz ve Osteoporoz*. 2000, İstanbul. 391-406.
- Erverdi AN, Yilmaz B, Motro M, Gozneli R, Ugurlu K. Simultaneous Alveolar Cleft Closure and Dental Midline Correction With Curvilinear Intraoral Distraction. *Cleft Palate Craniofac J*. 2013;Sep11.
- Farhadieh RD, Dickinson R, Yu Y, Gianoutsos MP, Walsh WR: The role of transforming growth factor-beta, insulin-like growth factor I, and basic fibroblast growth factor in distraction osteogenesis of the mandible. *J Craniofac Surg*. 1999;10:80e86.
- Faysal U, Cem SB, Atilla S. Effects of different consolidation periods on bone formation and implant success in alveolar distraction osteogenesis: a clinical study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013;41(3):194-7.
- Feik SA, Thomas CDL, Clement JG. Age-related changes in cortical porosity of the midshaft of the human femur. *J Anat*. 1997;191:407e16.
- Ferguson C, Alpern E, Miclau T, Helms JA. Does adult fracture repair recapitulate embryonic skeletal formation? *Mech Dev*. 1999;87:57-66.
- Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*. 1997;18:4-25.
- Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA*. 2002;288:2300e6.
- Fisher E. Histopathologic and biochemical changes in the muscles affected by distraction osteogenesis of the mandible. *Plast Reconstr Surg*. 1997;99:366.
- Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:453-68.
- Fonseca RJ. *Oral and Maxillofacial Surgery*. Volume 2, W.B. Saunders Company, Pennsylvania, 2000;s:347-403.

- Fonseca, R., Walker, R., Betts, N., Barber, H., Powers, M. Oral and Maxillofacial Trauma, 3rd edition, Elsevier Saunders, China, 2005;(1)42–55.
- Frost HM. The biology of fracture healing: an overview for clinicians. Part I, Clin Orthop Rel Res. 1989;248:283-293.
- Gaggl A, Schultes G, Kärcher H. Distraction implants: a new operative technique for alveolar ridge augmentation. J Craniomaxillofac Surg. 1999;27(4):214-21.
- Gallagher JC, Sai AJ. Molecular biology of bone remodeling: implications for new therapeutic targets for osteoporosis. Maturitas. 2010;65(4):301-7.
- Garcia AG, Martin MS, Vila PG, Maceiras JL. Minor complications arising in alveolar distraction osteogenesis. J Oral Maxillofac Surg. 2002;60(5):496-501.
- Gardner MJ, Demetrakopoulos D, Shindle MK, Griffith MH, Lane JM. Osteoporosis and skeletal fractures. HSS J. 2006;2(1):62-9.
- Garnero P. Investigation of bone: biochemical markers. Rheumatology. 2009;7:8490.
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1996;11(3):337-49.
- Gartner LP, JL Hiatt. Color Textbook of Histology, 3th Editon. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2007.
- Gennari L, Becherini L, Falchetti A, Masi L, Massart F, Brandi ML. Genetics of osteoporosis: role of steroid hormone receptor gene polymorphisms. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2002;81:1-24.
- Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, Kowalski J, Werb Z, Ferrara N. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. Nat Med. 1999;5:623-628.
- Gerdesmeyer L, Gollwitzer H, Diehl P, Wagner K. Radiale extrakorporale Stoßwellentherapie (rESWT) in der Orthopädie. J Miner Stoffwechs 2004;11:36–39.
- Gerdesmeyer L, Maier M, Haake M, et al. Physical-technical principles of extracorporeal shockwave therapy (ESWT). Orthopade. 2002;31:610–617.
- Gerstenfeld LC, Cho TJ, Kon T, Aizawa T, Tsay A, Fitch J. Impaired fracture healing in the absence of TNF-alpha signaling: the role of TNF-alpha in endochondral cartilage resorption. J Bone Miner Res 2003a;18:1584-1592.



- Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, Graves DT, Einhorn TA. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem* 2003b;88:873-884.
- Glass DA 2nd, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H, Taketo MM, Long F, McMahon AP, Lang RA, Karsenty G. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell*. 2005;8(5):751-64.
- Gollwitzer H, Gloeck T, Roessner M, Langer R, Horn C, Gerdesmeyer L, Diehl P. Radial extracorporeal shock wave therapy (rESWT) induces new bone formation in vivo: results of an animal study in rabbits. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(1):126-33.
- Göksoy T. Osteoporoz Tanımı ve Giriş. In: Göksoy T. Editör, Osteoporozda Tanı ve Tedavide. 1. Baskı, İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:3–6.
- Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, Ensrud KE, Bauer DC. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*. 1998;15:129(2):81-8.
- Guerrero CA, Bell WH, Contasti GI, Rodriguez AM. Mandibular widening by intraoral distraction osteogenesis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1997;35(6):383-92.
- Gundersen HJG, Bagger P, Bendtsen TF, Evans SM, Korbo L, Marcussen N, Muller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Stensen, FB, Vesterby A, West J. The new stereological tools: dissector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*. 1988;96:857–881.
- Günbay T, Koyuncu BO, Akay MC, Sipahi A, Tekin U. Results and complications of alveolar distraction osteogenesis to enhance vertical bone height. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105(5):e7-13.
- Hagino T, Hamada Y: Accelerating bone formation and earlier healing after using demineralized bone matrix for limb lengthening in rabbits. *J Orthop Res*. 1999;17:232.
- Hagiwara T, Bell W. Effect of electrical stimulation on mandibular distraction osteogenesis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2000;28(1),12-9.
- Hamada T, Ono T, Otsuka R, Honda E, HaradaK, Kurabayashi T, Ohyamag K. Mandibular distraction osteogenesis in a skeletal Class II patient with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2007;131:415-25.
- Hamdy RC, Amako M, Beckman L, Kawaguchi M, Rauch F, Lauzier D, Steffen T. Effects of osteogenic protein-1 on distraction osteogenesis in rabbits. *Bone*. 2003;33(2):248-55.

- Haug RH, Nuveen EJ, Barber JE, Storoe W. An invitro evaluation of distractors used for osteogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86:648-59.
- Haupt G, Chvapil M. Effect of shock waves on the healing of partial-thickness wounds in piglets. *J Surg Res.* 1990;49:45–8.
- Haupt G, Haupt A, Ekkernkamp A, Gerety B, Chvapil M. Influence of shock waves on fracture healing. *Urology.* 1992;39:529–32.
- Hayatsu K, De Deyne PG. Muscle adaptation during distraction osteogenesis in skeletally immature and mature rabbits. *J Orthop Res.* 2001;19:(5),897-905.
- Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, Olszynski WP, Geusens P, Kasibhatla C, Alsayed N, Isaia G, Davie MW, Chesnut CH. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 2002;13(6):501-5.
- Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet derived growth factor. *Physiol Rev.* 1999;79:1283-1316.
- Henney JE. From the food and drug administration. *JAMA* 2000; 284: 2178.
- Hepp W, Grünewald, Brendel W. Die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie; Spektrum der Wissenschaft. 1991;44 44–48.
- Hernandez-Avila M, Colditz GA, Stampfer MJ, Bernard R, Speizer FE, Willet WC. Caffeine, moderate alcohol intake and risk of fractures of the hip and forearm in middle aged women. *Am J Clin Nut.* 1991,54: 157–163.
- Hidding J, Lazar F, Zöller JE. Initial outcome of vertical distraction osteogenesis of the atrophic alveolar ridge. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 1999;3Suppl1:S79-83.
- Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000;15(1):2-12.
- Hollier L, Larry H, Higuera S, Stal S, Taylor T. Distraction rate and latency: factors in the outcome of pediatric mandibular distraction *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7), 2333-6.
- Hu J, Li J, Wang D, Buckley M. Differences in mandibular distraction osteogenesis after corticotomy and osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 31(2):185-9.
- Huang SC, Chang CW. Electrophysiologic evaluation of neuromuscular functions during limb lengthening by callus distraction. *J Formos Med Assoc.* 1997;96 (3), 172-178.

- Hulth A. Current concepts of fracture healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(249):265-84. Review.
- Ikeda K, Tomita K, Takayama K. Application of extracorporeal shock wave on bone: preliminary report. *J Trauma.* 1999;47:946–950.
- Ilizarov GA. Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening. *Clin Orthop.* 1990;250:8–26.
- Ilizarov GA. The principles of the Ilizarov method. *Bull Hosp J Dis Orthop Inst.* 1988; 48: 1–11.
- Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and softtissue preservation. *Clin Orthop.* 1989a;238:249–81.
- Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. *Clin Orthop.* 1989b;239: 163–172.
- Ilizarov GA, Ledyaev VI. The replacement of tubular bone defects by lengthening distraction osteotomy of the fragments. *Clin Orthop* 1992; 280: 7–14.
- Irianov YM. Scanning electron microscopy of distraction regenerate. *Genij Ortopedii.* 1996a;2-3:131-132.
- Irianov YM. Spatial organization of a microcirculatory bed in distraction bone regenerates. *Genij Ortopedii.* 1996b;1:14-18.
- Jacobsen KA, Tsiridis E, Kaker S, Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Bone formation during distraction osteogenesis requires VEGF receptor signalling. *Proceedings of the Eighth International Conference on the Chemistry and Biology of Mineralized Tissues.* 2005.
- Jaouhari, R., Birjawi, G., El-Hall-Fuleihan, G. The impact of zoledronic acid on regenerate and native bone after consolidation and removal of the external fixator: An animal model study. *Bone.* 2010;46(2), 363-8.
- Jazrawi LM, Majeska RJ, Klein ML, Kagel E, Stromberg L, Einhorn TA. Bone and cartilage formation in an experimental model of distraction osteogenesis. *J Orthop Trauma* 1998;12:111-116.
- Jee WSS. Integrated Bone Tissue Physiology :Anatomy and Physiology. In: Cowin SC (ed) . *Bone Mechanics Handbook.* 2.ed. CRC Pres, Florida, 2001; 1-68.

- Jergas M, Breitenseher M, Glüer CC, Yu W, Genant HK. Estimates of volumetric bone density from projectional measurements improve the discriminative capability of dual X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1101-1110.
- Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Temel Histoloji.. Barış Kitabevi, İstanbul, 1993; sf:170-195.*
- Junqueira LC, J Carneiro. *Basic Histology Text&Atlas, 10th Edition. McGrawHill Companies, Chicago, 2003.*
- Kalfas IH. Principles of bone healing. *Neurosurg Focus.* 2001;15;10(4):E1.
- Kallio TJ, Vauhkonen MV, Peltonen JI, Karaharju EO. Early bone matrix formation during distraction. A biochemical study in sheep. *Acta Orthop Scand.* 1994;65(4):467-71.
- Kalu DN. The ovariectomized rat as a model of postmenopausal osteopenia. *Bone Miner.* 1991;15:175-91.
- Kanellopoulos AD, Soucacos PN. Management of nonunion with distraction osteogenesis. *Injury.* 2006;37 Suppl 1:S51-5.
- Kanis JA. *Osteoporosis. London, Blackwell Healthcare Communications Ltd. 1997;2, 22-55.*
- Kanis JA. Pathogenesis of osteoporosis and fracture. In: Kanis JA, editor. *Osteoporosis. Oxford: Blackwell Science 1998;114.*
- Karamemetoğlu ŞS, Eryavuz M, Majlesi C, Karacan İ, Çalış M, Akyıldız H. Osteoporozla ilgili kırık geçiren hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Eryavuz M. Editör, Osteoporoz Dünyasından, 1996;2:161-7.*
- Kayal RA, Tsatsas D, Bauer MA, Allen B, Al-Sebaei MO, Kakar S, Leone CW, Morgan EF, Gerstenfeld LC, Einhorn TA, Graves DT. Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity. *J Bone Miner Res.* 2007;22(4):560-8.
- Kazanjian VH. The Interrelation of Dentistry and Surgery in the treatment of Deformities of the Face and Jaws, *Am J Orthod Oral Surg.* 1941;27:10-30.
- Kearns AE, Khosla S, Kosteniuk PJ. Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodelling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008;29:155e92.
- Kessler PA, Merten HA, Neukam FW, Wiltschko J. The effects of magnitude and frequency of distraction forces on tissue regeneration in distraction osteogenesis of the mandible. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109(1):171-80.

- Khosla S, Peterson JM, Egan K, et al. Circulating cytokine levels in osteoporotic and normal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:707e11.
- Kılıç E, Ozeç I, Yeler H, Korkmaz A, Ayas B, Gümüş C. Effects of simvastatin on mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(11):2233-8.
- Kierszenbaum AL: *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology.* 1st ed. Mosby Inc. 2002.
- Kim JY, Cho BC. Effect of calcium sulfate pellets on early bone mineralization in distraction osteogenesis for craniofacial microsomia in adults. *J Craniofac Surg.* 2007;18(6):1309-21.
- Kişnişçi RS, Fowel SD, Epker BN. Distraction osteogenesis in Silver Russell syndrome to expand the mandible. *Am J Orthod Dentofacial Surg.* 1999;116:25- 30.
- Kişnişçi RŞ, Dolanmaz D, Tüz HH. Reconstruction of temporomandibular joint using distraction osteogenesis: A case report. *Turk J Med Sci.* 2001;31:569-72.
- Kitoh H, Kitakoji T, Tsuchiya H, Mitsuyama H, Nakamura H, Katoh M, Ishiguro N. Transplantation of marrow-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma during distraction osteogenesis—a preliminary result of three cases. *Bone.* 2004;35(4):892-8.
- Knabe C, Nicklin S, Yu Y, Walsh WR, Radlanski RJ, Marks C, Hoffmeister B. Growth factor expression following clinical mandibular distraction osteogenesis in humans and its comparison with existing animal studies. *J Craniomaxillofac Surg.* 2005 Dec;33(6):361-9.
- 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.
- Kon T, Cho TJ, Aizawa T, Yamazaki M, Nooh N, Graves D, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NF-kappaB ligand (osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing. *J Bone Miner Res.* 2001;16(6):1004-14.
- Krause H. Physik und Technik Medizinischer Stoßwellensysteme. In: Rompe JD, editor. *Extrakorporale Stoßwellentherapie.* Weinheim: Chapman & Hall GmbH, 1997: 15–34.
- Kubota K, Sakikawa C, Katsumata M, Nakamura T, Wakabayashi K. Platelet-derived growth factor BB secreted from osteoclasts acts as an osteoblastogenesis inhibitory factor. *J Bone Miner Res.* 2002;17:257-265.

- Kumar N, Prashantha G, Raikar S, Ranganath K, Mathew S, Nambiar S. Dento-Alveolar Distraction Osteogenesis for rapid Orthodontic Canine Retraction. *J Int Oral Health*. 2013;5(6):31-41.
- Kunimori K., Maruoka Y., Sato M., Harada K., Omura K. () The effect of mandibular distraction osteogenesis on the histology and immunohistology of keratinized gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103:738–44
- Kutsal GY. Osteoporozda medikal tedavi yaklaşımları/Osteoporoz tanısında görüntüleme yöntemleri ve Histomorfometri. Kutsal GY, Editör, Osteoporoz’ da. İkinci baskı. Güneş Kitapevi Ltd. Şti, Ankara. 2005;103-124,234-58.
- Kutsevliak VI, Sukachev VA. Distraktsiia nizhnei cheliustiv eksperimente. *Stomatologiya* 1984;63:13-15.
- Küçük D, Ay S, Kara MI, Avunduk MC, Gümüş C. Comparison of local and systemic alendronate on distraction osteogenesis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40(12):1395-400.
- Labbé D, Badie Modiri B, Kaluzinski E, Compère JF. Mandibular reconstruction of gunshot wounds by progressive bone distraction. Report of five cases. *Ann Chir Plast Esthet*. 1998;43(2):141-8.
- 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.
- Lai JP, Wang FS, Hung CM, Wang CJ, Huang CJ, Kuo YR. Extracorporeal shock wave accelerates consolidation in distraction osteogenesis of the rat mandible. *J Trauma*. 2010;69(5):1252-8.
- Lammens J, Liu Z, Aerssens J, Dequeker J, Fabry G. Distraction bone healing versus osteotomy healing: a comparative biochemical analysis. *J Bone Miner Res*. 1998;13(2):279-86.
- Landis WJ, Sodek J, editors. Toronto, Canada: University of Toronto Press Jarup T, Alfven T. Low-level cadmium exposure, renal and bone effects the oscar study. 2004;17:505–509.
- Lane JM, Russell L, Khan SN. Osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;139–150.
- Lehmann W, Edgar CM, Wang K, Cho TJ, Barnes GL, Kakar S, Graves DT, Rueger JM, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) coordinately regulates the expression of specific matrix metalloproteinases (MMPS) and angiogenic factors during fracture healing. *Bone*. 2005;36(2):300-10.

- Lesaihot V, Leperlier D, Viateau V, Richarme D, Petite H, Sailhan F. The influence of Bone Morphogenic Protein-2 on the consolidation phase in a distraction osteogenesis model. *Injury*. 2011;42(12):1460-6.
- Lewiecki EM, Silverman SL. Redefining osteoporosis treatment: Who to treat and how long to treat. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(4):694-704.
- Li G, Bouxsein ML, Luppen C, Li XJ, Wood M, Seeherman HJ, et al. Bone consolidation is enhanced by rhBMP-2 in a rabbit model of distraction osteogenesis. *J Orthop Res* 2002;20(4):779–88.
- Li G, Simpson AH, Kenwright J, Triffitt JT. Effect of lengthening rate on angiogenesis during distraction osteogenesis. *J Orthop Res*. 1999a;17:362-7.
- Li G, Simpson AH, Triffitt JT. The role of chondrocytes in intramembranous and endochondral ossification during distraction osteogenesis in the rabbit. *Calcif Tissue Int*. 1999b;64(4):310-7.
- Liang C, Wang X, Yi B, Li ZL, Wang XX. Clinical application of transport distraction osteogenesis arthroplasty in the treatment of temporomandibular joint bony ankylosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013;12;93(10):756-9.
- Lidsky ME, Lander TA, Sidman JD. Resolving feeding difficulties with early airway intervention in Pierre Robin Sequence. *Laryngoscope*. 2008;118:120e3.
- Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84(A):1032-1044.
- Lin JT, Lane JM. Osteoporosis: a review. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;126–134.
- Lindsay R, Cosman F. Estrogen-dependent bone loss and osteoporosis. In: Orwell E (ed) *Atlas of osteoporosis*. Current Medicine, Philadelphia, PA 2003;95–104.
- Little DG, Cornell MS, Briody J, Cowell CT, Arbuckle S, Cooke Yarborough CM. Intravenous pamidronate reduces osteoporosis and improves formation of the regenerate during distraction osteogenesis. A study in immature rabbits. *J Bone Joint Surg Br*. 2001;83(7):1069-74.
- Lo J, Cheung LK, Distraction Osteogenesis for the Craniomaxillofacial Region. Part 2: a Compendium of Devices for the Mandible *Asian J Oral Maxillofac Surg*. 2007;19:6-18.
- Loew M, Jurgowski W. Initial experiences with extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL) in treatment of tendinosis calcarea of the shoulder. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 1993; 131: 470–3.

- Loew M, Jurgowski W, Thomsen M. Effect of extracorporeal shockwave therapy on tendinosis calcarea of the shoulder. A preliminary report. *Urologe A*. 1995; 34: 49–53.
- Lone Ne, Genant HK. Osteoporosis and bone mineral assesment. *Arth All Cond*. 1993;7:133-149.
- Long J, Tang W, Fan YB, Tian WD, Feng F, Liu L, Zheng XH, Jing W, Wu L. Effects of rapid distraction rate on new bone formation during mandibular distraction osteogenesis in goats. *Injury*. 2009;40(8):831-4.
- Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, Judd HL, Caplan RH, Riggs BL. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med*. 1992;1;117(1):1-9.
- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010; 29;341:c3691.
- Ma D, Ren L, Yao H, Tian W, Chen F, Zhang J, Liu Y, Mao T. Locally injection of cell sheet fragments enhances new bone formation in mandibular distraction osteogenesis: a rabbit model. *J Orthop Res*. 2013;31(7):1082-8.
- MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, Mojica W, Timmer M, Alexander A, McNamara M, Desai SB, Zhou A, Chen S, Carter J, Tringale C, Valentine D, Johnsen B, Grossman J. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2008;5;148(3):197-213.
- Maheshwari S, Verma SK, Tariq M, Prabhat KC, Kumar S. Biomechanics and orthodontic treatment protocol in maxillofacial distraction osteogenesis. *Natl J Maxillofac Surg*. 2011;2(2):120-8.
- Makarov MR, Samchukov ML, Cope JB, Muirhead D. Distraction Histiogenesis. In: Samchukov ML, Cope JB, Cherkashin AM, editors. *Craniofacial Distraction Osseogenesis*. St. Louis, Missouri: Mosby 2001; s.73-128.
- Marcus R, Wong M, Heath H III, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocr Rev*. 2002;23(1):16-37.
- Marcus R. The nature of osteoporosis. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Pres. 1996; 647-59.
- Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, Wu W, Wong M, Harper KD. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2002;162:1140–1143.



- Maull DJ. Review of devices for distraction osteogenesis of the craniofacial complex. *Semin Orthod.* 1999; 5(1): 64-73.
- Mazess R, Chesnut CH, McClung M, Genant H. Enhanced precision with dual energy X Ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int.* 1992;51:14-17.
- McCarthy JG, Katzen JT, Hopper R, Grayson BH. The first decade of mandibular distraction: lessons we have learned. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110(7):1704-13.
- McCarthy JG, Schreider J, Karp N, Thorne CH, Grayson BH. Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plast Reconst Surg.* 1992;89:1-10.
- McCarthy JG, Staffenberg DA, Wood RJ, Cutting CB, Grayson BH, Thorne CH. Introduction of an intraoral bone lengthening device. *Plast. Reconst. Surg.* 1995;94(4): 978-981
- McCarthy JG, Stelnicki EJ, Grayson BH. Distraction osteogenesis of the mandible: a ten-year experience. *Semin Orthod.* 1999;5(1):3-8.
- McCarthy JG, Stelnicki EJ, Mehrara BJ, Longaker MT. Distraction osteogenesis of the craniofacial skeleton. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:1812-27.
- McKibbin B. The biology of fracture healing in long bones. *J Bone Joint Surg Br.* 1978;60-B(2):150-62.
- Meazzini MC, Mazzoleni F, Gabriele C, Bozzetti A. Mandibular distraction osteogenesis in hemifacial microsomia: long-term follow-up. *J Craniomaxillofac Surg.* 2005;33(6): 370-6.
- Meyer-Ingold W, Eichner W. Platelet-derived growth factor. *Cell Biol Int.* 1995;19:389-398.
- Miller SC, Jee WSS. Bone lining cells. In: Hall BH, editor. *Bone.* Boca Raton, FL, CRC Press 1992;4: 1-19.
- Michieli S, Miotti B. Lengthening of mandibular body by gradual surgical orthodontic distraction. *J Oral Surg.* 1977;35:187.
- Mihmanli A, Dolanmaz D, Avunduk MC, Erdemli E. Effects of recombinant human erythropoietin on mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(11):2337-43.
- Miloro M, Miller JJ, Stoner JA: Low-level laser effect on mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(2):168-76.

- Mitlak BH, Finkelman RD, Hill EL, Li J, Martin B, Smith T, D'Andrea M, Antoniadis HN, Lynch SE. The effect of systemically administered PDGF-BB on the rodent skeleton. *J Bone Miner Res.* 1996;11(2):238-47.
- Mittermayr R, Antonic V, Hartinger J, Kaufmann H, Redl H, Téot L, Stojadinovic A, Schaden W. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for wound healing: technology, mechanisms, and clinical efficacy. *Wound Repair Regen.* 2012;20(4):456-65.
- 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.
- Mofid MM, Manson PN, Robertson BC, Tufaro AP, Elias JJ, Vander Kolk CA. Craniofacial distraction osteogenesis: a review of 3278 cases. *Plast Reconstr Surg.* 2001;108(5):1103-14.
- Molina, F., Ortiz-Monasterio, F. Mandibular elongation and remodeling by distraction: a farewell to major osteotomies. *Plast Reconstr Surg.* 1995;96(4):825-42.
- 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.
- Mundy, G., Martin, T. *Physiology and Pharmacology of Bone (Handbook of Experimental Pharmacology)*. USA, Springer Verlag. 1993.
- Mutlu I, Aydintug YS, Kaya A, Bayar GR, Suer BT, Gulses A. The evaluation of the effects of hyperbaric oxygen therapy on new bone formation obtained by distraction osteogenesis in terms of consolidation periods. *Clin Oral Investig.* 2012;16: 1363e70.
- Narasaki K, Shimizu H, Beppu M, Aoki H, Takagi M, Takashi M. Effect of extracorporeal shock waves on callus formation during bone lengthening. *J Orthop Sci.* 2003;8:474-481.
- Nash TJ, Howlett CR, Martin C, Steele J, Johnson KA, Hicklin DJ. Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits. *Bone.* 1994;15:203-208.
- Neelakandan RS, Bhargava D. Transport distraction osteogenesis for maxillomandibular reconstruction: current concepts and applications. *J Maxillofac Oral Surg.* 2012;11(3):291-9.
- Nordin C. The definition, diagnosis and classification of osteoporosis. *Phys Med and Rehab Clinics of North America* 1995;6:3995-4101.
- Odaci E, Sahin B, Sonmez OF, Kaplan S, Bas O, Bilgic S, Bek Y, Ergür H. Rapid estimation of the vertebral body volume: a combination of the Cavalieri principle and computed tomography images. *Eur J Radiol.* 2003;48(3):316-26.

- Ogden JA, Alvarez R, Levitt R, Cross GL, Marlow M. Shock wave therapy for chronic proximal plantar fasciitis. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;387:47–59.
- Okazaki H, Kurokawa T, Nakamura K, Matsushita T, Mamada K, Kawaguchi H. Stimulation of bone formation by recombinant fibroblast growth factor-2 in callotaxis bone lengthening of rabbits. *Calcif Tissue Int.* 1999;64(6):542-6.
- Paccione MF, Mehrara BJ, Warren SM, Greenwald JA, Spector JA, Luchs JS, Longaker MT. Rat mandibular distraction osteogenesis: latency, rate, and rhythm determine the adaptive response. *J Craniofac Surg.* 2001;12(2):175-82.
- Pacicca DM, Patel N, Lee C, Salisbury K, Lehmann W, Carvalho R, et al: Expression of angiogenic factors during distraction osteogenesis. *Bone.* 2003;33: 889e898.
- Pacifici RJ. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996;11:1043e51.
- Pampu AA, Dolanmaz D, Tüz HH, Avunduk MC, Kişnişçi RS. Histomorphometric evaluation of the effects of zoledronic acid on mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(5):905-10.
- Pampu AA, Dolanmaz D, Tüz HH, Karabacakoglu A. Experimental evaluation of the effects of zoledronic acid on regenerate bone formation and osteoporosis in mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(8):1232-6.
- Pensler JM, Goldberg DP, Lindell B, Carroll NC. Skeletal distraction of the hypoplastic mandible. *Ann Plast Surg.* 1995;34:130-7.
- Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest.* 1987;80(3):706-10.
- Polat HB, Yeler H, Gumus C, Bulut HE, Kucuk D. Effect of oilbased calcium hydroxide (osteoinductal) on distraction osteogenesis in rabbit mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107:e30e6.
- Primrose AC, Broadfoot E, Diner PA, Molina F, Moos KF, Ayoub AF. Patients' responses to distraction osteogenesis: a multi-centre study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34(3):238-42.
- Qi M, Hu J, Li J, Li J, Dong W, Feng X, Yu J. Effect of zoledronate acid treatment on osseointegration and fixation of implants in autologous iliac bone grafts in ovariectomized rabbits. *Bone.* 2012;50(1):119-27.

- Rachmiel A, Aizenbud D, Pillar G, Srouji S, Peled M. Bilateral mandibular distraction for patients with compromised airway analyzed by threedimensional CT. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34:9-18.
- Rachmiel A, Manor R, Peled M, Laufer D. Intraoral distraction osteogenesis of the mandible in hemifacial microsomia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59(7):728-33.
- Raschke MJ, Bail H, Windhagen HJ, Kolbeck SF, Weiler A, Raun K, Kappelgard A, Skiaerbaek C, Haas NP. Recombinant growth hormone accelerates bone regenerate consolidation in distraction osteogenesis. *Bone.* 1999;24(2):81-8.
- Rauch F, Lauzier D, Croteau S, Travers R, Glorieux FH, Hamdy R. Temporal and spatial expression of bone morphogenetic protein-2, -4, and -7 during distraction osteogenesis in rabbits. *Bone.* 2000a;27(3):453-9.
- Rauch F, Lauzier D, Travers R, Glorieux F, Hamdy R. Effects of locally applied transforming growth factor-beta1 on distraction osteogenesis in a rabbit limb-lengthening model. *Bone.* 2000b;26:619-624.
- Reddi AH. Bone morphogenetic proteins: from basic science to clinical applications. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83-A Suppl 1(Pt 1):S1-6.
- 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.
- Reginster JY, Malaise O, Neuprez A, Bruyere O. Strontium ranelate in the prevention of osteoporotic fractures. *Int J Clin Pract.* 2007;61(2):324-8.
- Robling AG, Niziolek PJ, Baldrige LA, Condon KW, Allen MR, Alam I, Mantila SM, Gluhak-Heinrich J, Bellido TM, Harris SE, Turner CH. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J Biol Chem.* 2008;29;283(9):5866-75.
- Rodgers JB, Mounier-Faugere MC, Malluche H. Animal models for the study of bone loss after cessation of ovarian functions. *Bone.* 1993;14:369-77.
- Rompe JD. "Extracorporeal shock wave therapy for lateral epicondylitis—a double blind randomized controlled trial" by C.A. Speed et al., *J Orthop Res.* 2002a;20:895-8.
- Rompe JD, Buch M, Gerdesmeyer L, Haake M, Loew M, Maier M, Heine J. Musculoskeletal shock wave therapy—current database of clinical research. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2002b; 140: 267-74.
- Rompe JD, Rosendahl T, Schollner C, Theis C. High-energy extracorporeal shock wave treatment of nonunions. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;387:102-111.

- Russell, G. Osteoporoz patogenezi. A.A. Tan, T. Pinar (Çeviri Editörleri), Osteoporoz ve Romatizmal Hastalıklarda Osteoporoz' da. Ankara, Akademi Doktorları Yayınevi. 2008;33-40.
- Saghieh, S., Knoury, N., Tawil, A., Masrouha, K., Musallam, K., Khalaf, K., Dosh, L.Sakou T. Bone morphogenetic proteins: from basic studies to clinical approaches. *Bone*. 1998;22:591-603.
- Saghieh S, Khoury NJ, Tawil A, Masrouha KZ, Musallam KM, Khalaf K, Dosh L, Jaouhari RR, Birjawi G, El-Hajj-Fuleihan G. The impact of zoledronic acid on regenerate and native bone after consolidation and removal of the external fixator: an animal model study. *Bone*. 2010;46(2):363-8.
- Sakurakichi K, Tsuchiya H, Uehara K, Yamashiro T, Tomita K, Azuma Y. Effects of timing of low-intensity pulsed ultrasound on distraction osteogenesis. *J Orthop Res*. 2004;22: 395–403.
- Saleh M, Stubbs DA, Street RJ, Lang DM, Harris SC. Histologic Analysis of human lengthened bone. *J Paed Orthop*. 1993; 2(B):1621.
- Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*, 2006;367: 2010–2018.
- Samchukov ML, Cope JB, Cherkashin AM. Crainofacial Distraction Osteogenesis. Harcourt Health Sciences Company, Missouri, USA, Mosby, 2001;s:10-35
- Sandberg MM, Aro HT, Vuorio EI. Gene expression during bone repair. *Clin Orthop Relat Res*. 1993;289:292-312.
- Sandhu SK, Hampson G. The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis. *J Clin Pathol*. 2011;64(12):1042-1050.
- Sari E, Uçar C, Türk O, Kurtulmus H, Altug HA, Pöcan S. Treatment of a patient with cleft lip and palate using an internal distraction device. *Cleft Palate Craniofac J*. 2008;45(5):552-60.
- Sathishkumar S, Meka A, Dawson D, House N, Schaden W, Novak MJ, Ebersole JL, Kesavalu L. Extracorporeal shock wave therapy induces alveolar bone regeneration. *J Dent Res*. 2008;87(7):687-91.
- Sato M, Ochi T, Nakase T, Hirota S, Kitamura Y, Nomura S, Yasui N. Mechanical tension-stress induces expression of bone morphogenetic protein (BMP)-2 and BMP-4, but not BMP-6, BMP-7, and GDF-5 mRNA, during distraction osteogenesis. *J Bone Miner Res*. 1999;14(7):1084-95.

- Saulacic N, Zix J, Iizuka T. Complication rates and associated factors in alveolar distraction osteogenesis: a comprehensive review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38(3):210-7.
- Schaden W, Fischer A, Sailler A. Extracorporeal shock wave therapy of nonunion or delayed osseous union. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;387: 90–4.
- Schortinghuis J, Bronckers AL, Stegenga B, Raghoobar GM, De Bont LG. Ultrasound to stimulate early bone formation in a distraction gap: a double blind randomised clinical pilot trial in the edentulous mandible. *Arch Oral Biol.* 2005;50:411-420.
- Schwartz HC, Relle RJ. Distraction osteogenesis for temporomandibular joint reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(4):718-23.
- Scott AR, Tibesar RJ, Sidman JD. Pierre Robin Sequence: evaluation, management, indications for surgery, and pitfalls. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012;45:695e710.
- Seebach C, Skripitz R, Andreassen TT, Aspenberg P. Intermittent parathyroid hormone (134) enhances mechanical strength and density of new bone after distraction osteogenesis in rats. *J Orthop Res.* 2004;22:472– 478.
- Seeley D G, Browner W S, Nevitt M C, Scott J C. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? *Annals of Internal Medicine.* 1991;115:837-842
- Senders CW, Kolstad CK, Tollefson TT, Sykes JM. Mandibular distraction osteogenesis used to treat upper airway obstruction. *Arch Facial Plast Surg.* 2010;12:11e5.
- Sevil F, Kara ME. The effects of ovariectomy on bone mineral density, geometrical, and biomechanical characteristics in the rabbit femur. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2010;23(1):31-6.
- Shao Z, Liu B, Peng Q, Liu W, Liu Y, Liu R, Xu Y, Liu L. Transplantation of osteoblast-like cells to the distracted callus in the rabbit mandible. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(2):500-7.
- Shapiro F. Bone development and its relation to fracture repair. The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts. *Eur Cell Mater.* 2008;1;15:53-76.
- Shimazaki A, Inui K, Azuma Y, Nishimura N, Yamano Y. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates bone maturation in distraction osteogenesis in rabbits. *J Bone Joint Surg Br.* 2000;82:1077–1082.

- Shrivastava SK, Kailash. Shock wave treatment in medicine. *J Biosci.* 2005;30(2):269-75.
- Sidman JD, Sampson D, Templeton B. Distraction osteogenesis of the mandible for airway obstruction in children. *Laryngoscope.* 2001;111:1137-1146.
- Silverman SL. Calcitonin. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:273-84.
- Singare S, Li D, Liu Y, Wu Z, Wang J. The effect of latency on bone lengthening force and bone mineralization: an investigation using strain gauge mounted on internal distractor device. *Biomed Eng Online.* 2006;9;5:18.
- Smith SW, Sachdeva RC, Cope JB. Evaluation of the consolidation period during osteodistraction using computed tomography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999;116(3):254-63.
- Snyder CC, Levine GA, Swanson HM, Brown EZ Jr. Mandibular lengthening by gradual distraction: preliminary report. *Plast Reconstr Surg.* 1973;51:506.
- 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 Craniomaxillofac Surg.* 2005;33(4): 238-45.
- Stevens A, Lowe J. *Human Histology*, 2th Edition. Mosby, Newyork, 1997.
- Sterio DC. The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the disector. *J Microsc.* 1984;134:127-36.
- Street J, Bao M, deGuzman L, Bunting S, Peale FV Jr, Ferrara N, Steinmetz H, Hoeffel J, Cleland JL, Daugherty A, van Bruggen N, Redmond HP, Carano RA, Filvaroff EH. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;23;99(15):9656-61.
- Suri C, Jones PF, Patan S, Bartunkova S, Maisonpierre PC, Davis S, Sato TN, Yancopoulos GD. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell.* 1996;27;87(7):1171-80.
- Suuronen R, Manninen M, Pohjonen T, Laitinen O, Lindqvist C. Mandibular osteotomy fixed with biodegradable plates and screws: an animal study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1997;35(5), 341-8.
- Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta.* 2001;313: 95105.
- Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am Fam Physician.* 2009;1;79(3):193-200.

- Swennen G, Dempf R, Schliephake H. Cranio-facial distraction osteogenesis: a review of the literature. Part II: Experimental studies. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002 ;31(2):123-35.
- Swennen G, Schliephake H, Dempf R, Schierle H, Malevez C. Craniofacial distraction osteogenesis: a review of the literature: Part I: clinical studies. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001;30(2):89-103.
- Şahin B, Emirzeoglu M, Uzun A, İncesu L, Bek Y, Bilgiç S, Kaplan S. Unbiased estimation of the liver volume by the Cavalieri principle using magnetic resonance images. *Eur J Radiol.* 2003;47:164–70.
- Şen C, Güneş T, Erdem M, Koseoglu RD, Filiz NO. Effects of calcitonin and alendronate on distraction osteogenesis. *Int Orthop.* 2006;30:272–277.
- Tajana GF, Morandi M, Zembo MM.. The structure and development of osteogenic repair tissue according to Ilizarov technique in man: characterization of extracellular matrix, *Orthop.* 1989;12: 515-523.
- Tatehara S, Miyamoto Y, Takechi M, Momota Y, Yuasa T. Osteoporosis influences the early period of the healing after distraction osteogenesis in a rat osteoporotic model. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011;39(1):2-9.
- Tavakoli K, Walsh WR, Bonar F, Smart R, Wulf S, Poole MD. The role of latency in mandibular osteodistraction. *J Craniomaxillofac Surg.* 1998;26:209–19.
- Tekelioglu M. Genel Tıp Histolojisi. Beta Basın Yayın Dağıtım, İstanbul, 1989.
- Tekin Y, Bozdemir AE, Barutçuoglu B. Biochemical markers and their affecting factors in assessing osteoporosis. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2005;3(2):73-83.
- Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;S0960-0760(13)00182-9.
- Thiel M. Application of shock waves in medicine. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;387: 18–21.
- Thompson DD, Simmons HA, Pirie CM, Ke HZ. FDA Guidelines and animal models for osteoporosis. *Bone.* 1995;17 Suppl 4:125S–33S
- Thompson SH, Quinn M, Helman JI, Baur DA. Maxillomandibular distraction osteogenesis advancement for the treatment of obstructive sleep apnea. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 ;65(7):1427-9.
- Tibesar RJ, Scott AR, McNamara C, Sampson D, Lander TA, Sidman JD. Distraction osteogenesis of the mandible for airway obstruction in children: long-term results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:90e6.



- 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.
- Trebinjac S, Mujic-Skikic E, Ninkovic M, Karaikovic E. Extracorporeal shock wave therapy in orthopaedic diseases. *Bosn J Basic Med Sci.* 2005;5:27–32.
- Triaca A, Antonini M, Minoretti R, Merz BR. Segmental distraction osteogenesis of the anterior alveolar process. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59(1):26-34.
- 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.
- Troulis, M. Mandibular lengthening using preprogrammed intraoral tooth-borne distraction devices. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(11),1322-3.
- Uglow MG, Peat RA, Hile MS, Bilston LE, Smith EJ, Little DG. Low-intensity ultrasound stimulation in distraction osteogenesis in rabbits. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;303–312.
- Valchanou VD, Michailov P. High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion of fractures. *Int Orthop.* 1991;15:181–4.
- Van der Jagt OP, van der Linden JC, Schaden W, van Schie HT, Piscaer TM, Verhaar JA, Weinans H, Waarsing JH. Unfocused extracorporeal shock wave therapy as potential treatment for osteoporosis. *J Orthop Res.* 2009;27(11):1528-33.
- Van Strijen PJ, Breuning KH, Becking AG, Perdijk FB, Tuinzing DB. Complications in bilateral mandibular distraction osteogenesis using internal devices. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96:392e7.
- Van Strijen PJ, Perdijk FB, Becking AG, Breuning KH. Distraction osteogenesis for mandibular advancement. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2000;29(2):81-5.
- Vogel J, Rompe JD, Hopf C, Heine J, Burger R. High-energy extracorporeal shock-wave therapy (ESWT) in the treatment of pseudarthrosis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 1997;135:145–9.
- Wang CJ. An overview of shock wave therapy in musculoskeletal disorders. *Chang Gung Med J* 2003a; 26: 220–32.
- Wang CJ, Huang HY, Chen HH, Pai CH, Yang KD. Effect of shock wave therapy on acute fractures of the tibia: a study in a dog model. *Clin Orthop Relat Res.* 2001a;(387):112-8.

- Wang FS, Wang CJ, Chen YJ, Chang PR, Huang YT, Sun YC, Huang HC, Yang YJ, Yang KD. Ras induction of superoxide activates ERK-dependent angiogenic transcription factor HIF-1alpha and VEGF-A expression in shock wave-stimulated osteoblasts. *J Biol Chem.* 2004a;12;279(11):10331-7.
- Wang FS, Wang CJ, Huang HJ, Chung H, Chen RF, Yang KD. Physical shock wave mediates membrane hyperpolarization and Ras activation for osteogenesis in human bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001b;28;287(3):648-55.
- Wang FS, Wang CJ, Sheen-Chen SM, Kuo YR, Chen RF, Yang KD. Superoxide mediates shock wave induction of ERK-dependent osteogenic transcription factor (CBFA1) and mesenchymal cell differentiation toward osteoprogenitors. *J Biol Chem.* 2002a;29;277(13):10931-7.
- Wang CJ, Wang FS, Yang KD. Biological effects of extracorporeal shockwave in bone healing: a study in rabbits. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008;128:879-884.
- Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Hsu CC, Huang CS, Yang LC. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. *J Orthop Res.* 2003b;21(6):984-9.
- Wang FS, Yang KD, Chen RF, Wang CJ, Sheen-Chen SM. Extracorporeal shock wave promotes growth and differentiation of bone-marrow stromal cells towards osteoprogenitors associated with induction of TGF-beta1. *J Bone Joint Surg Br.* 2002b;84(3):457-61.
- Wang FS, Yang KD, Kuo YR, Wang CJ, Sheen-Chen SM, Huang HC, Chen YJ. Temporal and spatial expression of bone morphogenetic proteins in extracorporeal shock wave-promoted healing of segmental defect. *Bone.* 2003c Apr;32(4):387-96.
- Wang CJ, Yang KD, Wang FS, Hsu CC, Chen HH. Shock wave treatment shows dose-dependent enhancement of bone mass and bone strength after fracture of the femur. *Bone.* 2004b;34(1):225-30.
- Wang FS, Yang KD, Wang CJ, Huang HC, Chio CC, Hsu TY, Ou CY. Shockwave stimulates oxygen radical-mediated osteogenesis of the mesenchymal cells from human umbilical cord blood. *J Bone Miner Res.* 2004c;19(6):973-82.
- Wasnich R D, Ross P D, Heilburn L K, Vogel J M. Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements. *Ame. J. Obsetric Gynecol.* 1985;153:7 745-751.
- White SH, and Kenwright J. The timing of distraction of an osteotomy, *J Bone Joint Surg.* 1990;72: 356-361.

- Williams PR, Smith NC, Yarborough CC, Little DG. Biphosphonates and nephrocalcinosis in a rabbit leg lengthening model: A histological and therapeutic comparison. *Pharmacol Toxicol.* 2001;89: 149-52.
- Wiltfang J, Kessler P, Merten HA, Neukam FW. Continuous and intermittent bone distraction using a microhydraulic cylinder: an experimental study in minipigs. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2001;39(1):2-7.
- Windhager R, Tsuboyama T, Siegl H, Groszschmidt K, Seidl G, Schneider B, Plenk H Jr. Effect of bone cylinder length on distraction osteogenesis in the rabbit tibia. *J Orthop Res.* 1995;13(4):620-8.
- TJ, Yen CF. The ovariectomized rat as an animal model for postmenopausal bone loss. *Cell Mater.* 1992;1 Suppl 1:69-74.
- 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.
- Yasui N, Sato M, Ochi T, Kimura T, Kawahata H, Kitamura Y, Nomura S. Three modes of ossification during distraction osteogenesis in the rat. *J Bone Joint Surg Br.* 1997;79(5):824-30.
- Yeh LC, Lee JC. Osteogenic protein-1 increases gene expression of vascular endothelial growth factor in primary cultures of fetal rat calvaria cells. *Mol Cell Endocrinol.* 1999;153:113-124.
- Yılmaz C. Osteoporozun etyopatogenezi. 1. Baskı, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi. 1997;30 48.
- Yılmaz HH, Yasar F. Osteoporoz ve dishekimligi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;10(4):59-64.
- Yonezawa H, Harada K, Ikebe T, Shinohara M, Enomoto S. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) on bone consolidation on distractionosteogenesis: a preliminary study in rabbit mandibles. *J Craniomaxillofac Surg.*2006;34(5):270-6.
- Zelle BA, Gollwitzer H, Zlowodzki M, Bühren V. Extracorporeal shock wave therapy: current evidence. *J Orthop Trauma.* 2010;24 Suppl 1:S66-70.
- Zimmermann, C., Thurmüller, M., Troulis, D., Perrott, B., Rahn, L., Kaban, B. Histology of the porcine mandibular distraction wound. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2005;34(4), 411-9.

## EK-1 Etik Kurul Onayı




T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
SAMSUN

Sayı : B.30.2.ODM.0.20.09.00-050.04 -69  
Konu : Dilekçeniz hk.

29/08/2012

Yrd. Doç. Dr. M. Cihan BEREKET  
Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları Anabilim Dalı

2011/65 numaralı "ESWT" nin Mandibuler Distraksiyon Osteogenezisi Üzerine Etkisinin Osteoporotik Modelde İncelenmesi" konu başlıklı Dilekçenizdeki isteğiniz; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 28.08.2012 tarihli toplantısında görüşülmüş; gerekçenin belirtilmesi halinde uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

  
Prof. Dr. Ferişt KOLBAKIR  
HADYEK Başkan

Alınan kararlar Kurul kararıdır. Kararla ilgili Kurul üyelerinin aranması etik değildir. İtirazlarınızı yazılı olarak Etik Kurul sekreterliğine başvurmanız gerekmektedir.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Erman ŞENEL

**Doğum Yeri:** Gümüşhane/Merkez

**Doğum Tarihi:** 16.09.1986

**Medeni Hali:** Bekar

**Bildiği Yabancı Diller:** İngilizce

**Eğitim Durumu:**

Anadolu İlkokulu, Körfez/Kocaeli (1992-1997)

Oruç Reis Anadolu Lisesi, Körfez/Kocaeli (1997-2001)

Körfez Fen Lisesi, Körfez/Kocaeli (2001-2004)

İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul (2004-2009)

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi  
Anabilim Dalı (Doktora Programı), Samsun (2010-2014)

**Çalıştığı Kurumlar:**

İnci Ağız ve Diş Sağlığı Polikliniği, Körfez/Kocaeli (2009-2010)

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi  
Anabilim Dalı, Samsun (2010-2014) (Doktora öğrencisi)

**E-posta:** ermansenel@hotmail.com.tr