

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü ve Serotonin
Noradrenalin Gerilim İnhibitörü Uygulanmış Ratlarda
Kemik Rejenerasyonunun Değerlendirilmesi**

Dt. Arif Sermed ERDEM

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA

2021-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM ANABİLİM DALI

**Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü ve Serotonin
Noradrenalin Gerilim İnhibitörü Uygulanmış Ratlarda
Kemik Rejenerasyonunun Değerlendirilmesi**

Dt. Arif Sermed ERDEM

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof.Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından 3485 proje numarası ile desteklenmiştir.

2021-ANTALYA

ONAY SAYFASI

Arif Sermed Erdem tarafından sunulan bu çalışma jürimiz tarafından **oy birliği/oy çokluğu** ile Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir. .../...../.....

İmza

Üye : Prof. Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA
(Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi)

Üye : Doç. Dr. Cennet Neslihan EROĞLU
(Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi)

Üye : Doç. Dr. Nesrin SARUHAN
(Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi)

Bu tez,/...../..... tarih ve/..... sayılı Yönetim Kurulu kararıyla belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Diş Hekimliği Fakültesi

Kurum Yöneticisi

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Aday

Dt. Arif Sermed ERDEM

İmza

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA

İmza

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince gerek bilgisiyle gerek tecrübesiyle bana her konuda yardımcı olan, mesleki olarak bana çok şey öğreten, her durumda yanımda olan, öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA'ya

Bilgisi, tecrübesi ve mütevazı kişiliğiyle uzmanlık eğitimim boyunca bana hep destek olan Sayın Doç. Dr. Alper SİNDEL'e

İyi niyeti ve samimiyetiyle uzmanlık eğitimim süresince desteğini hiç esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Mehmet Ali ALTAY'a

Dürüst kişiliğiyle desteğini hiç esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Neslihan EROĞLU'na

Yardımsever kişiliğiyle hep destek olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Öznur ÖZALP'e

Yoğun çalışma temposuna rağmen tezimde yer alan deneysel çalışmalarına yardımcı olan Sayın Doç. Dr Mahir KAYA'ya

Tezimin histopatolojik bulgularının değerlendirilmesindeki ve yorumlanmasındaki emeklerinden ötürü Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Havva Serap TORU'ya

Uzmanlık eğitimim boyunca keyifle çalıştığım değerli arkadaşlarıma

Klinik ortamında keyifle çalışmamızı sağlayan her konuda yardımcı olan klinik hemşirelerimize, klinik personellerimize

Benden desteğini hiç esirgemeyen hep yanımda olan günlere gelmemi sağlayan aileme

Teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Sistemik yolla uygulanan selektif seratonin geri alım inhibitörünün (SSRI) ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörünün (SNRI) kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesidir.

Yöntem: 24 adet erkek Wistar rat, her biri 8'er adet rat içeren 3 gruba ayrıldı. Grup 1; SSRI uygulaması + kalvaryal defekt; grup 2: SNRI uygulaması (5mg/kg/gün, 2 hf) + kalvaryal defekt; grup 3: Salin uygulaması (5mg/kg/gün, 2 hf) + kalvaryal defekt. Gruplarda yer alan ratlara belirlenen doz ve sürelerde sistemik olarak salin, SSRI ve SNRI uygulamalarını takiben, ratların kalvarumlarında 5 mm çaplı kritik-boyutta defektler oluşturuldu. 6. haftanın sonunda tüm denekler intravenöz yüksek doz sodyum pentothal ile sakrifiye edilerek defekt bölgelerindeki kemik iyileşmesi histomorfometrik ve radyolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Histomorfometrik incelemede pozitif alan ölçümlerinin grup 1, grup 2 ve grup 3 için farklı düzeylerde olmadığı tespit edildi. Çalışma gruplarında ölçülen pozitif alan ölçümlerinin farklı olmadığı belirlendi($p=0,27$).

Micro CT ölçümde BV/TV ölçümlerinin grup 1, grup 2 ve grup 3 için farklı düzeylerde olmadığı tespit edilmiştir. Çalışma gruplarında ölçülen BV/TV ölçümlerinin farklı olmadığı tespit edilmiştir($p=0,55$). Micro CT ölçümde BS/TS ölçümlerinin ölçümlerinin grup 1, grup 2 ve grup 3 için farklı düzeylerde olmadığı tespit edilmiştir. Çalışma gruplarında ölçülen BS/TS ölçümlerinin farklı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,57$).

Sonuç: Literatürde SSRI ve SNRI grubu ilaçların kemik metabolizmasına etkilerinin incelenmesine yönelik çok sayıda çalışma olmasına karşın, deneysel çalışmaların sayısı sınırlıdır. Elde edilen bu bulgular ışığında, ratlar üzerinde uyguladığımız deney protokolünün SSRI ve SNRI grubu ilaçların rat kalvaryası üzerine etkilerinin araştırılmasında uygun bir model olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Benzer modellemelerle ileri çalışmaların literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: SSRI, SNRI, rat, kalvaryaya

ABSTRACT

Objective: Evaluation of the effects of systemically administered selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and serotonin noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) on bone healing.

Method: 24 male Wistar rats participated in 3 groups each containing rats. Group 1; SSRI application + calvarial defect; group 2: SNRI administration (5mg / kg / day, 2 weeks) + calvarial defect; group 3: Saline administration (5mg / kg / day, 2 weeks) + calvarial defect. After systemic administration of saline, SSRI and SNRI at the determined doses and times to the rats in the groups, 5 mm diameter critical-size defects were created in the calvarium of the rats. At the end of the 6th week, all subjects were sacrificed with intravenous high-dose sodium pentothal and bone healing in the defect areas was evaluated histomorphometrically and radiologically.

Results: In the histomorphometric examination, it was determined that positive field measurements were not at different levels for group 1, group 2 and group 3. It was determined that the positive field measurements measured in the study groups were not different ($p=0.27$). In Micro CT measurement, it was determined that BV/TV measurements were not at different levels for group 1, group 2 and group 3. It was determined that the BV/TV measurements measured in the study groups were not different ($p=0.55$). In Micro CT measurement, it was determined that the measurements of BS/TS measurements were not at different levels for group 1, group 2 and group 3. It was determined that the BS/TS measurements measured in the study groups were not different ($p=0.57$).

Conclusion: Although there are many studies in the literature on the effects of SSRI and SNRI group drugs on bone metabolism, the number of experimental studies is limited. In the light of these findings, it was concluded that the experimental protocol we applied on rats was a suitable model for investigating the effects of SSRI and SNRI group drugs on rat calvaria. It is thought that further studies with similar models will contribute to the literature.

Keywords: SSRI, SNRI, rat, calvaria

İÇİNDEKİLER	
ÖZET	I
ABSTRACT	İi
İÇİNDEKİLER	İii
SİMGELER ve KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	Vii
TABLolar DİZİNİ	Ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kemik Doku	3
2.1.1. Kemik Hücreleri	3
2.1.2 Kemiğin Makroskobik Yapısı	11
2.1.3 Kemiğin Mikroskobik Yapısı	11
2.1.4 İntramembranöz ve Endokondral Kemikleşme	13
2.1.5 Kemik İyileşmesi	16
2.1.6 Kemik İyileşmesini Etkileyen Faktörler	18
2.2 Antidepresan İlaçlara İlişkin Genel Bilgiler	22
2.2.1 Antidepresan İlaçların Etki Mekanizması	22
2.2.2 Antidepresan İlaçların Etki Mekanizmasına göre Sınıflandırılması	24
2.2.3 Antidepresan İlaçlar	25
2.3 Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri ve Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI) ilaçların kemik metabolizması üzerine etkileri	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1 Deney Protokolünün Belirlenmesi	30
3.2 Deney Hayvanları	30
3.3 Çalışma Grupları	31
3.4 İlaçların Hazırlanması ve Uygulanması	32
3.4.1 Fluoksetine HCL oral çözelti	32
3.4.2 Venlafaksin HCL tb	33
3.4.3 Anestezik İlaçların Hazırlanması	33
3.5 Cerrahi Girişim	33
3.6 Operasyon Sonrası Bakım	35
3.7 Histopatolojik Preparatların Hazırlanması ve Analizi	36
3.8 Histomorfometrik İnceleme	36
3.9 Mikro-Bilgisayarlı Tomografi	37
3.10 İstatiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
4.1 Histopatolojik ve Histomorfometrik Bulgular	40
4.2 Mikro CT Tarama ve Morfometrik Bulguları	46
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	59
EK-1 Etik Kurul Onay Belgesi	64
ÖZGEÇMİŞ	66

SİMGELER ve KISALTMALAR

NSAI	Nonsteroid antienflamatuar
SSRI	Selektif seratonin reuptake inhibitörü
SNRI	Serotonin ve norepinefrin reuptake inhibitörü
MAO	Monoamin oksidaz
SERT	Serotonin geri alım pompası
µm	Mikrometre
IHH	Indian Hedgehog
RUNX2	Runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2
BMP	Kemik morfogenetik protein
PTH	Paratiroid hormon
NF-kappa	Nükleer Faktör kappa
RANKL	Reseptör aktivator nükleer kappa B ligandı
TGF-β	Transforme edici büyüme faktörü beta
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
PDGF	Trombositten türetilmiş büyüme faktörü
FGFs	Fibroblast büyüme faktörleri
TNF- α	Tümör nekroz faktör alfa
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
5-HT	5-Hidroksitriptamin
NE	Norepinefrin
BDNF	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
NT	Nörotransmitter
TCA	Trisiklik antidepresan
MAOI	Monoamin Oksidaz inhibitörü

NARI	Noradrenalin seçici geri alım inhibitörü
NDRI	Noradrenalin ve Dopamin geri alım inhibitörü
Adr. Res.	Adrenerjik reseptör
GABA	Gama-aminobutirik asit
NET	Norepinefrin geri alım pompası
HCL	Hidroklorür
BV	Bone volüme
TV	Tissue volüme
Po	Poröz alan
V	Hacim
BT(CT)	Bilgisayarlı Tomografi
H&E	Hematoksilen&Eosin
BS	Bone Surface
TS	Tissue Surface
5-HTT	5-Hidroksitriptamin transporter
CBZ	Karbamazepin
VAL	Valproat
IMIP	İmipramin
FLX	Fluoksetin
SAL	Salin

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Mezenşim hücresi

Şekil 2.2. Osteosit Şeması

Şekil 2.3. Kemik Doku

Şekil 2.4. Epifiz Kemikleşmesi

Şekil 2.5. Kemik İyileşmesi

Şekil 3.1. Prozac 20 mg/5 ml Oral Çözelti

Şekil 3.2. SULİNEX XR 37.5 mg tablet

Şekil 3.3. Postoperatif rat Kalvaryası

Şekil 3.4. Rat Kalvaryası

Şekil 3.5. Postoperatif suture edilmiş rat kalvaryası

Şekil 3.6. Operasyon sonrası sakrive edilmiş rat örneği

Şekil 3.7. Skyscan Micro- Bilgisayarlı Tomografi cihazı

Şekil 4.1 . Grup 1 (SSRI Grubu) sellüler, osteoblastik aktivite gösteren yeni kemik yapım alanları ile hiposellüler kompakt kemikten oluşan matür kemik alanlarının izlendiği ışık mikroskopik görünüm (H&E, x40)

Şekil 4.2. Grup 2 (SNRI Grubu) sellüler, osteoblastik aktivite gösteren yeni kemik yapım alanları ile hiposellüler kompakt kemikten oluşan matür kemik alanlarının izlendiği ışık mikroskopik görünüm (H&E, x40)

Şekil 4.3. Grup 3 (Kontrol Grubu) sellüler, osteoblastik aktivite gösteren yeni kemik yapım alanları ile hiposellüler kompakt kemikten oluşan matür kemik alanlarının izlendiği ışık mikroskopik görünüm (H&E, x40)

Şekil 4.4 Grup 2 (SNRI Grubu) ışık mikroskopik görünüm (H&E , X40)

Şekil 4.5. Grup 2’de (SNRI Grubu) yeni kemik yapım alanları mavi, matür kemik alanları sarı ile morfometrik olarak işaretlenmiştir. (H&E , X40)

Şekil 4.6. Grup 3 (Kontrol Grubu) ait ışık mikroskopik görünüm (H&E , X40)

Şekil 4.7. Grup 3’de (Kontrol Grubu) yeni kemik yapım alanları mavi, matür kemik alanları sarı ile morfometrik olarak işaretlenmiştir. (H&E , X40)

Şekil 4.8. Grup 2 (SNRI Grubu) ışık mikroskopik görünüm (H&E , X40)

Şekil 4.9. Grup 2’de (SNRI Grubu) yeni kemik yapım alanları mavi, matür kemik alanları sarı ile morfometrik olarak işaretlenmiştir. (H&E , X40)

Şekil 4.10. Gruplara göre Positive(μm^2) Alan Ölçümlerinin İncelenmesi

Şekil 4.11. Gruplara göre Negative(μm^2) Alan Ölçümlerinin İncelenmesi

Şekil 4.12. Gruplara göre Positive + Negative (μm^2) Alan Ölçümlerinin İncelenmesi

Şekil 4.13. Grup 1 (SSRI Grubu) kalvaryal defekt bölgesinin micro ct görüntüsü

Şekil 4.14. Grup 2 (SNRI Grubu) kalvaryal defekt bölgesinin micro ct görüntüsü

Şekil 4.15. Grup 3 (Kontrol Grubu) kalvaryal defekt bölgesinin micro ct görüntüsü

Şekil 4.16. Gruplara göre Tissue Volume

Şekil 4.17. Gruplara göre Bone Volume

Şekil 4.18. Gruplara göre BV/TV

Şekil 4.19. Gruplara göre Bone Surface

Şekil 4.20. Gruplara göre Tissue Surface

Şekil 4.21. Gruplara göre BS/TS

Şekil 4.22. Gruplara göre Open Porosity

Şekil 4.23. Gruplara göre Total Porosity

TABLÖLAR

Tablo 4.1. Gruplara göre Alan Ölçümlerinin incelenmesi

Tablo 4.2. Grupların Dağılımları

Tablo 4.3. Ölçümlerin Genel Değerlendirilmesi

Tablo 4.4. Alan Ölçümlerin Genel Değerlendirilmesi

Tablo 4.5. Gruplara göre Tissue Volume, Bone Volume ve BV/TV oranlarının incelenmesi

Tablo 4.6. Gruplara göre Bone Surface, Tissue Surface ve BS/TS oranlarının incelenmesi

Tablo 4.7. Gruplara göre Open Porosity ve Total Porosity Düzeylerinin incelenmesi

1. GİRİŞ

Kemik; sinerjistik bir şekilde hareket etmesi ve birçok fonksiyona hizmet etmesiyle bilinen, karmaşık yapıya sahip canlı bir dokudur. Bu doku; gelen yüke karşı direnç gösterilmesi, kan hücrelerini oluşturan kemik iliğini barındırması ve vücudun sistemik homeostazisine katkıda bulunması gibi birçok farklı işleve sahiptir. Önemli bir diğer görevi de mineral deposu olmasıdır. Bu özelliği sayesinde iskelete mekanik ve metabolik işlevler kazandırır. ⁽¹⁾

Kemik dokusu içinde birçok hücresel bileşen bulundurmaktadır. Bunlar; osteojenik öncü hücreleri, osteoblastlar, osteoklastlar, osteositler ve kemik iliği hematopoetik elementler başta olmak üzere farklı hücre popülasyonlarına aittir. Çeşitli görevlere sahip olan bu hücreler yıkım ve yapım olaylarını gerçekleştirerek kemik remodellinginin sağlanmasında rol oynarlar. ^(2, 3)

Kemik dokusu, organik ve inorganik bileşenlerden oluşan mineralize bir bağ dokusu matriksi içermektedir. Kemik matriksinin yaklaşık %30-35'ini organik yapı meydana getirirken %65'ini inorganik yapı oluşturmaktadır. ⁽⁴⁾

Kemik üzerine gelen kuvvetler, hormonlar, sigara, alkol kullanımı gibi faktörler kemik yapısını etkilemekte ve sonucunda kemik organik ve inorganik matriks oranını değiştirmektedir. Bu etkenler kemik gelişimini çeşitli evrelerinde etkileyerek kemik oluşumunu yönlendirir. ⁽⁵⁾

Kemik iyileşmesi aynı zamanda birçok sistemik hastalık ve ilaç tarafından da etkilenmektedir. Diyabetes mellitus, Paget hastalığı, osteopetrozis, Gaucher hastalığı, Cushing sendromu gibi genetik ve metabolitik hastalıklar kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen hastalıklara örnektir. Aynı zamanda bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da kemik iyileşmesinde etkilidirler. Bu ilaçlara nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAI), bifosfonatlar, kortikosteroidler ve antidepresan ilaçlar örnek olarak verilebilir. ⁽⁶⁾

Son zamanlarda sıkça kullanılan antidepresan grubu ilaçlar kemik mineral yoğunluğunu azaltarak kemik iyileşmesini etkilemektedir. Uzun süreli antidepresan kullanımında, kemikteki serotonerjik sistem etkilenmekte ve kemik iyileşme hızında,

kemik mineral yoğunluğunda azalma meydana gelmektedir. Bunların sonucunda, kemikte patolojik kırık riski artmaktadır. ⁽⁷⁾

Günümüzde antidepresan amaçla kullanılan birçok ilaç grubu bulunmaktadır. Bunlar; SSRI, SNRI, trisiklik antidepresan, MAO inhibitörleri, noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri, alfa-2 adrenoreseptör antagonistleri, melatonin agonistleri olarak örneklendirilebilir. Bu ilaçlar farklı mekanizmalarla çalışarak kemik üzerindeki etkilerini göstermektedirler. Bu ilaçlar tedavi edici amaçlarının yanında bazı yan etkilere de neden olurlar. Ağız kuruluğu, titreme, kabızlık, idrar yapmada güçlük, uyuklama, baş dönmesi gibi sık rastlanılan yan etkiler meydana getirmiştir. Son zamanlarda SSRI ve SNRI grubu ilaçların kullanımı, daha az yan etki meydana getirdikleri için artmaktadır. ⁽⁷⁾

SSRI'ların farmakolojik özelliği, serotonin taşıyıcısını (SERT) inhibe ederek serotonin reuptakeini seçici ve güçlü bir şekilde bloke etmektir. ^(58, 60) SNRI'lar ise, hem güçlü serotonin taşıyıcısı inhibisyonu hem de değişen derecelerde norepinefrin taşıyıcısının inhibisyonunu gerçekleştirmektedir. ⁽⁵⁵⁾ Bu ilaçların çeşitli kullanım endikasyonları vardır. Nöropatik ağrılar, baş ağrısı, migren, sıcak basması, panik atak, fobik bozukluklar, insomnia, gece terörü, narkolepsi, obsesif kompulsif bozukluk, majör depresyon gibi birçok klinik durumda tercih edilmektedir. ⁽⁸⁾

Bu tez çalışmasında, SSRI ve SNRI grubu antidepresan ilaçların kemik rejenerasyonu üzerindeki etkilerinin incelenmesi ve bu iki antidepresan grubu ilacın kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerinin birbirleriyle kıyaslanması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Doku

Kemik; sinerjistik bir şekilde hareket etmesi ve birçok fonksiyona hizmet etmesiyle bilinen, karmaşık yapıya sahip canlı bir dokudur. Bu doku; gelen yüke karşı direnç gösterilmesi, vücuttaki kraniyal ve torasik kavitelerdeki hayati organların kuvvetlere karşı korunması, kan hücrelerini oluşturan kemik iliğini barındırması ve vücudun sistemik homeostazisine katkıda bulunması gibi birçok farklı işleve sahiptir. Kemik dokusunun bir görevi de mineral deposu olmasıdır. Kalsiyum, fosfat, magnezyum gibi önemli iyonları depolamakta ve bu iyonların vücut sıvılarındaki sabit konsantrasyonlarını korumak için kontrollü bir salınım yaparak önemli depo görevi görmektedir. Kemik dokusu içerdiği bu mineraller sayesinde vücutta bir kaldırma sistemi oluşturarak, iskelet kası kasılmaları sırasında oluşan kuvvetleri çoğaltabilir ve bu kasılmaları vücut hareketlerine dönüştürebilir. Bu özelliği sayesinde iskelete mekanik ve metabolik işlevler kazandırır. Kemik metabolizmasında biyokimyasal, hormonal, hücrel ve biyomekanik başta olmak üzere birçok faktör etkilidir. Bu faktörler kemiğin özelliklerini ve kalitesini belirlemede önemli rol oynamaktadır. ⁽¹⁾ Kemik dokusu aynı zamanda yüksek rejenerasyon kapasitesine sahiptir. İskelet istemini oluşturan, ekstraselüler matriksi kalsifiye olmuş rijit, özel bir bağ dokusudur.

2.1.1 Kemik Hücreleri

Kemik dokusu içinde birçok hücrel bileşen bulundurmaktadır. Bunlar; osteojenik öncü hücreleri, osteoblastlar, osteoklastlar, osteositler ve kemik iliği hematopoetik elementler başta olmak üzere farklı hücre popülasyonlarına aittir. Bu hücrelerden üç tanesi kemik homeostazisinde önemli rol oynamaktadır. ⁽⁹⁾

Osteoprogenitör Hücreler

Osteoprogenitör hücreler, kemiğin esas hücreleridir. Oval çekirdekli ve yassıdırlar. ⁽⁹⁾ Kaynaklarını mezenşimden alırlar, endosteumda ve periosteumda bulunurlar. Bu hücreler gelişimlerini tamamladıktan sonra pasif hale geçerler ve kemikte var olan internal rezorpsiyon, kırık iyileşmesi gibi durumlarda tekrar aktive olurlar. ^(2, 3)

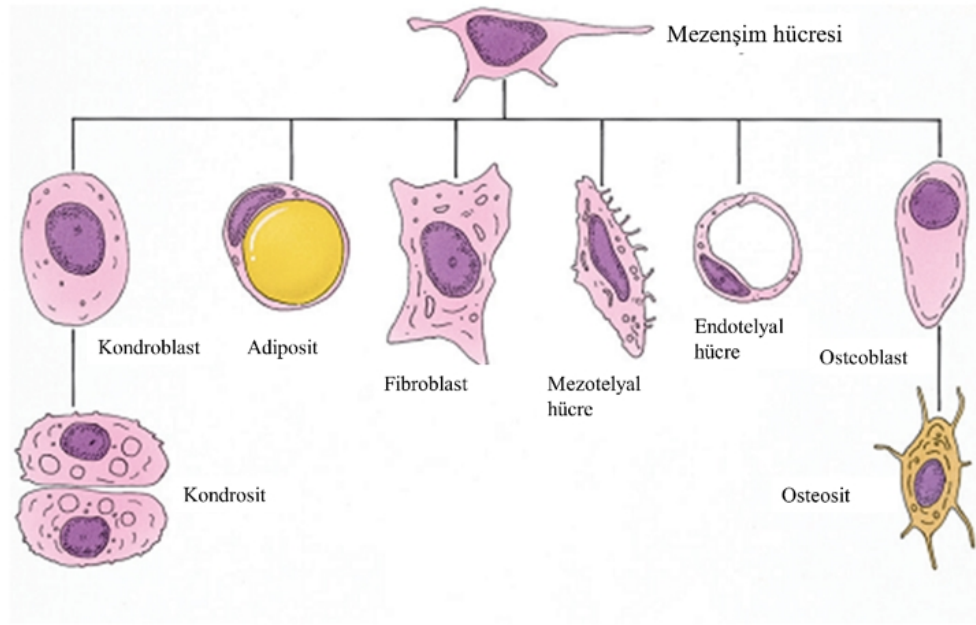
Osteoblastlar

Osteoblastlar, osteoprogenitör hücrelerden gelişen kemik oluşumundan sorumlu birincil hücrelerdir. Organik kemik matriksi sentezlemek ve matriksin mineralleşmesini kontrol etmek, kemik kalsifikasyonuna yardımcı olmak, kalsiyum ve fosfat metabolizmasını düzenlemek gibi birçok önemli fonksiyonu gerçekleştirirler. (10, 11)

Kemikte bulunan organik ve inorganik bileşenlerin sentezinde osteoblastların rolü vardır. Osteoblastlar proteoglikanlar, glikoproteinler, tip 1 kollajen ve osteonektin gibi kemik matriksinin organik bileşenlerinin sentezinden sorumlu olmasıyla birlikte; aynı zamanda kemiğin inorganik matriksinin birikmesinden de sorumludur. (4)

Osteoblastlar; organik kemik matriksini kemik trabeküllerinin yüzeyinde biriktirerek oluşturmaktadır. İnorganik kemik matriksi ise, kollajenden oluşmuş yapı üzerine hidroksiapatit kristallerinin çökmesiyle oluşmaktadır. Bu süreçte kemik içerisinde kalan osteoblastlar osteosite dönüşerek inaktif hale geçerken bir kısmı da varlığını periost ve endosteumda sürdürmeye devam eder. (12)

Osteoblastlar genellikle yanyana ve aktif matriks sentezleyen kemik yüzeylerinde bulunurlar. Görünümleri epiteli andıran tabaka şeklindedir. İki farklı hücre tipine farklılaşabilirler. Bunlar; kemik örtü hücreleri ve osteositlerdir. (4)



Şekil 2.1. Mezenşim Hücresi

Osteoblastlar; 20-30 mikrometre (μm) çapındadır ve içeriğinde; endoplazmik retikulum, kollajenle dolu salgı kesecikleri içeren gelişmiş golgi cisimciği, büyük çekirdek gibi organeller barındırırlar. Bunların yanında hücrel uzantılara da sahiptirler. ^(10, 11) Aynı zamanda kollajen, non-kollajen matriks proteinleri, sitokinler, büyüme faktörleri, alkali fosfotaz, prostaglandin, nötral proteaz gibi mediyatörleri de üretirler. ⁽¹⁰⁾

Osteoblastlar göç ve proliferasyon kapasitesinden yoksun, tamamen farklılaşmış hücrelerdir. Kemik oluşumu için öncelikle, Indian Hedgehog (IHH) geninin runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (RUNX2) geniyle ekspresyonu gereklidir. Daha sonra bölgeye farklılaşmamış mezenkimal progenitör hücreler ve osteoprogenitör hücreler göç eder ve böylelikle osteoblastları oluşturarak çoğalırlar. ⁽¹³⁾ Osteoprogenitör hücreler, çoğalabilen ve osteoblastlara farklılaşabilen kapasiteye sahip hücrelerdir. Bu hücreler; kemik iliğinde, endosteumda ve periosteumda bulunurlar. Osteoblastların osteoprogenitör hücrelerden farklılaşarak gelişmesi, osteoindüktif ve osteogenetik büyüme faktörlerinin salınmasıyla gerçekleşmektedir. Bu büyüme faktörlerine örnek olarak; kemik morfogenetik protein (BMP), trombosit kaynaklı büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörleri verilebilir. Aktif matriks sentezi sırasında sütun veya kübik şekli alan osteoblastlar bazofilik

sitoplazmaya sahip olup protein sentezleyen hücrelerin yapısına da sahiplerdir. Matriks aktiviteleri azaldığında ise düzleşirler ve sitoplazmik bazofilleri azalır. Osteoblastların sahip olduğu bu aktivite periyodu, paratiroid hormon (PTH) ile uyarılmaktadır. ^(14, 15)

Osteoblastlar polarize özelliktedir. Salgılanan yeni kemik dokusu, eski kemik matriksi ile temasta olan hücre yüzeyinden salgılanmaktadır. Yeni oluşan osteoblast tabakası ile daha önceden oluşan kemik tabakası arasında osteid adı verilen henüz kalsifiye olmamış immatür bir doku bulunmaktadır. Bu süreçte, yeni oluşan matrikse kalsiyum tuzlarının çökmesiyle apozisyonel büyüme gerçekleşmektedir. Osteoblastlar tarafından salgılanan polipeptit yapılı osteokalsin, glikoproteinlerle birlikte Ca^{+2} iyonlarını bağlayarak konsantrasyonlarını lokal olarak yükseltir. Bu işlevini K vitaminine bağımlı olarak gerçekleştirir. Alkalen fosfataz ve PO_4^- iyonlarının lokal konsantrasyonlarının artırılması da osteoblastlar tarafından gerçekleştirilir. Böylelikle her iki iyonun yüksek konsantrasyona ulaşması, matriks kalsifikasyonunda ilk adım olan hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ kristallerinin oluşması için başlatıcı olarak rol almaktadır. Daha fazla minerallerin birikmesiyle hidroksiapatit kristalleri hızla büyümekte ve kollajen fibrilleri, proteoglikanları içine alan birleşmiş kalsifiye madde kütlesi oluşturmaktadır. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Osteositler

Osteoblastların kendi salgıları ile çevrelenerek mineralize kemik matriksi içinde hapsolması sonucu osteositler oluşmaktadır. Osteoblastların gömülü kaldıkları alana laküna denir ve osteoblastlar bu alanlarda organellerin çoğunu kaybederek yıldız şekilli hücrelere dönerek osteosit haline gelirler. Bu dönüşüm sırasında hücreler, birçok sitoplazmik uzantı oluşturur ve bu uzantılar kalsifiye matriks tarafından sarılır. Osteositlerin meydana getirdiği bu uzantılar, dendritler olarak bilinmekte ve kanalikülü adı verilen silindirik kapalı bölmeler boyunca uzanmaktadır. Kanaliküler sayesinde kemik metabolik faaliyetleri için ihtiyaç olan molekül ve iyonların transferi sağlanmaktadır. ⁽¹⁹⁾

Dendritler, kan damarları ve diğer osteositlere temas edebilir ve farklı bölgelere uzanabilirler. Her bir osteosit ve onun sitoplazmik uzantıları, bir lakünayı ve onu çevreleyen 7 kanalikülü doldurmaktadır. Komşu hücrelerin uzantıları ise, gap junction

yoluyla temas etmekte ve gap junctionlar sayesinde hücreden hücreye aktarılmaktadır. Gap junction yoluyla meydana gelen bu değişim, yaklaşık on hücreli bir zincir için besin sağlayabilmektedir. Osteositler ve kemik matriksi arasında bulunan az miktardaki hücre dışı sıvı ise, osteositler ve kan damarları arasındaki moleküler değişimi temin etmektedir. Osteositler, mekanik sinyalleri biyokimyasal mediyatörlere çevirebilirler ve bu sayede anabolik ve katabolik olayların düzenlenmesine yardımcı olurlar. Bu düzenleme sayesinde; osteositler, kan kalsiyum homeostazının regüle edilmesine katılabilir ve kemiğe gelen mekanik yüklenmeyi hissedebilirler. Daha sonra bu bilgileri, osteoblast ve osteoklast fonksiyonunu düzenlemek için kemikte bulunan diğer hücrelere aktarırlar. (20, 21)

Osteositler, osteoblastlara göre büyük oranda azalmış granüllü endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği içerirler fakat nükleer kromatinleri çok daha yoğundur. Osteositler yassıdır ve badem şeklindedir. Kemik matriksinin devamlılığının sağlanmasında osteositler rol oynamaktadır ve osteoklastların denetiminde kontrollü apoptoza uğramaktadırlar. Bu hücrelerin ölümü, matriksin rezorpsiyonuyla sonuçlanmaktadır. Çeşitli kemik hastalıkları ve bozuklukları, osteosit-laküna-kanaliküler sistemin düzenlenmesini etkileyerek hücresel ağda önemli değişiklikler meydana getirmektedir. (19)

Matür kemikte en fazla bulunan hücre tipi, osteositlerdir. Yaşlanma, östrojen hormonunun azalması, glukokortikoid yapıları hormonların artması gibi durumlarda osteositlerin sayısı azalmaktadır. (22) Osteositler kemikte bulunan diğer hücre tiplerine dönüşebilme özelliğine sahiptir. Bazı durumlarda lakünlerden dışarı çıkarak dinlenme halindeki osteoprogenitör hücrelere dönüşürler. Osteoprogenitör hücreler de gerektiğinde osteoblastlara dönüşebilirler. (23)

Osteoklastlar

Osteoklastlar, büyük boyutlarda, çok çekirdekli, hareketli ve kemik rezorpsiyonundan sorumlu hücrelerdir. Büyük boyutlu ve çok çekirdekli olma özelliklerini, monosit/makrofaj hematopoetik hücre grubundan köken almaları ve kemik iliği kaynaklı hücrelerin füzyonları sayesinde kazanırlar. Bu hücreler, kalsifiye kemik ve kıkırdakların organik ve inorganik bileşenlerini parçalayan asidik litik enzimleri salgılama kapasitesine sahiptir. Böylelikle kemik oluşumu sadece kemik yapımına

değil aynı zamanda osteoklastların başlattığı ve sürdürdüğü kemik rezorpsiyonuna da bağlıdır. Matriks rezorpsiyonu sürecinde kemikte bulunan osteoklastlar, Howship lakünası içinde bulunurlar. Howship lakünası, osteoklastların faaliyeti sonucu matrikste oluşan çöküntülerdir. ^(18, 24)

Osteoklastlar birtakım farklılaşma sürecinden geçmektedir. Bu süreç ilk olarak PU-1 transkripsiyon faktörünün aktivasyonu ile başlar. Aktive olan osteoklastlar, makrofaj koloni uyarıcı faktör tarafından farklılaşma yoluna bağlanır ve NF-kappa B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) tarafından eksprese edilir ve çoğalırlar. Bu süreçte RANKL tarafından eksprese edilen stromal hücreler, preosteoklastlarla etkileşime girer ve osteoklastların farklılaşmalarını sağlar. Aktive olan osteoklastlarda kemik matriksi tarafına bakan hücre yüzeyi düzensiz bir sınır oluşturur ve girinti çıkıntılar şeklinde katlanır. Osteoklast aktivitesi, kıvrımlı sınırların oluşumunda etkilidir. Kıvrımlı kenarların çevresi, kemik matriksine yapışma yeri olan sitoplazmik bir bölgedir ve aktin filamentleri açısından zengindir. Bu yapışma bölgesi sayesinde, osteoklastlar ve kemik rezorpsiyonunun gerçekleştiği matriks arasında bir mikro ortam oluşur. Osteoklastlar bu ortama, protonları pompalar ve kollajenaz vb diğer enzimleri salgılar. Böylelikle hidroksiapatitin çözülmesi ve kollajenin parçalanması için lokal bir asidik ortam oluştururlar. ⁽²⁴⁻²⁶⁾

Osteoklast aktivitesi, hormonlar ve sinyal faktörleri tarafından kontrol edilir. Kemik remodelinginde tiroid hormonu olan kalsitonin ve parathormon önemli görevler üstlenmektedir. Kalsitonin etkisini direkt olarak osteoklastlar üzerinde bulunan reseptörlere bağlanarak gösterirken parathormon osteoblastlar üzerinden etki etmektedir. Parathormon ile aktive olan osteoblastlar, osteoklast uyarıcı faktör adı verilen bir sitokin üreterek rezorpsiyona neden olmaktadır. Böylelikle bu iki hücre koordine bir şekilde çalışmakta ve kemik remodelingini gerçekleştirmektedir. ^(15, 16)

Kemik dokunun yıkımından sorumlu esas hücreler olan osteoklastlar, özellikle kemik rezorpsiyonunun olduğu bölgelerde bulunan dev hücrelerdir. Kemik remodelingini gerçekleştiren osteoklastlar, vücut kan kalsiyum miktarının düzenlenmesinde rol oynarlar. Aktiviteleri sonucunda, kalsiyum kemik dokusundan kana salınmakta ve böylelikle kan kalsiyum miktarı artmaktadır. ⁽²⁷⁾

Bol miktarda lizozom, mitokondri ve golgi cisimcikleri içeren osteoklastların sitoplazmaları genellikle asidofiliktir. Bu organeller, Howship lakünası içine yerleşmiştir. İşlevlerine göre aktif veya pasif durumda bulunan osteoklastlar, kemik matriksinde bulunan organik ve inorganik yapıları çözerek etki gösterirler. Kemik rezorpsiyonu, aktif osteoklastlar tarafından gerçekleşmektedir. Aktif osteoklastlar, rezorbe olacak kemik yüzeyine doğru parmaklı uzantılar yaparak asit ve proteolitik enzimler salgırlar. Bu salgılar aracılığıyla organik matriksi ve kemik tuzlarını eriterek kemik rezorpsiyonunu meydana getirirler. ⁽²⁷⁾

Kemik Matriksi

Kemik dokusu, organik ve inorganik bileşenlerden oluşan mineralize bir bağ dokusudur. Bu bağ dokusu, içeriğinde yüksek oranda farklılaşmamış hücreler içerir. Kemik matriksinin yaklaşık %30-35'ini organik yapı meydana getirmektedir. Organik yapının %90'ı tip 1 kollajenden; %10'u ise kollajen olmayan proteinler, proteoglikanlar, glikoproteinler, karbonhidratlar ve lipitlerden oluşmaktadır. ⁽⁴⁾

Organik matrikste kollajene ek olarak glikozaminoglikanlar ve glikoproteinler de bulunmaktadır. Organik kısımda bulunan glikozaminoglikanlar kondroitin sülfat, keratan sülfat ve hyaluronik asittir. ⁽²³⁾

Kemik matriksinin organik kısmı, osteoblastlar tarafından sentezlenir ve mineralize olmamış bu kısım osteoid olarak bilinir. Kalsiyum ve fosfat iyonlarının organik matrikse çökmesinden birkaç gün sonra, osteoid içerisinde minerallerin birleşmesiyle birlikte olgunlaşma dönemi başlar. Ancak olgunlaşma tam olarak hidroksiapatit kristallerinin çoğalması ve yeni matriks sentezlemesiyle tamamlanır. Kollajen liflerin arasına kalsiyum ve fosfat iyonlarının çökmesiyle hidroksiapatit kristalleri meydana gelir. Bu süreç yaklaşık birkaç ayda tamamlanır. Kollajen olmayan proteinler ise, minerallerin yayılmasına ve matriksin tamamen mineralize olmasına yardım ederler. Osteoid yapının mineralize olmasıyla birlikte; kemik gelen yüke direnç gösterir, hassas organları korumak için dayanıklılık ve sağlamlık kazanır ve aynı zamanda sistemik homeostazın sağlanması için mineralleri depolayan ortamı oluşturur. ⁽⁴⁾

Kemik matriksinin inorganik kısmı, kemiğin ağırlığının yaklaşık %65'ini oluşturur. İçeriğinde daha çok kalsiyum ve fosfat bulunmakla birlikte bikarbonat, magnezyum, potasyum, sodyum, sitrat gibi elementler de bulunur. İnorganik matriksin içeriğinde bulunan kalsiyum ve fosfor birleşerek hidroksiapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ kristallerini meydana getirir. ⁽²⁷⁾ Kalsiyumun %99'u, sodyumun %25'i, magnezyumun büyük bir kısmı ve potasyumun da az bir miktarı kemik içinde inorganik matrikste bulunmaktadır. ⁽²²⁾

Kemik matriksi yüksek oranda kollajen içerdiği için asidofilik yapıdadır. İnorganik minerallerin kollajen matriks ile birleşmesi, kemik dokusunun sertliğinin ve direncinin oluşmasını sağlar. Kemik dekalsifiye olduktan sonra da şeklini korumaya devam eder, aynı zamanda da bir tendon kadar esnek olur. Kemik matriksinin organik kısımlarının, özellikle kollajen olanların, çıkarılmasıyla kolayca kırılabilir ve rezorbe olabilecek hale gelir fakat orijinal şeklini korumaya devam eder. ⁽²²⁾

Periosteum ve Endosteum

Kemik, periosteum ve endosteum adı verilen iki tabaka ile kaplıdır. Bu katmanlar, kemiğin iç ve dış yüzeylerini oluşturan vaskülarize bağ dokusu ile kaplı hücre katmanlarıdır.

Periosteum iki tabakadan oluşmaktadır: dış tabaka ve iç tabaka. Periosteumun iç tabakası, gevşek bir tabakadır ve hücresel yönden zengindir. Bu tabaka osteoblastlara dönüşebilme özelliğine sahiptir. Dış tabaka ise; nispeten hücresiz, daha sıkı bir bağ dokusundan oluşmaktadır. Periosteum ve kemik dokusu arasındaki ilişkiyi sağlayan çok sayıda kan damarı bu tabakada bulunmaktadır. Periosteumun dış tabakasından çıkan ve kemiğe ulaşan kalın kollajen liflere Sharpey lifleri denilmektedir. Sharpey lifleri sayesinde periosteum ve kemik matriksi birbirine bağlanır. ^(23, 28)

Endosteum; kemik iliği stromasının periferik tabakasıdır. Periosteum gibi kemik üretim potansiyeline sahiptir ancak daha ince yapıdadır. Kemikte bulunan boşlukları, Volkmann kanallarını, Havers kanallarını ve süngerimsi kemik iliği boşluklarını tamamen örtmektedir. Tek katlı yassı hücrelerden oluşur ve bağ dokusu fibrilleriyle ilişkilidir. ⁽²³⁾

2.1.2 Kemiğin Makroskopik Yapısı

Kemik sert dokusunun asıl görevi, canlıların iskelet sistemini oluşturmak ve iskelet kaslarına destek olmaktır. Bununla birlikte kemik dokusunun farklı görevleri de vardır. Kas tendonların tutunmalarını sağlayarak organizmanın hareketine yardımcı olmak, fonksiyon sırasında iletilen kuvvetleri absorbe ederek dağıtmak, hayati organları korumak, hematopoetik sistem hücrelerini üretmek ve organizmanın kalsiyum ve fosfor dengesini sağlamak kemiğin önemli görevleri arasındadır. ⁽²⁹⁾

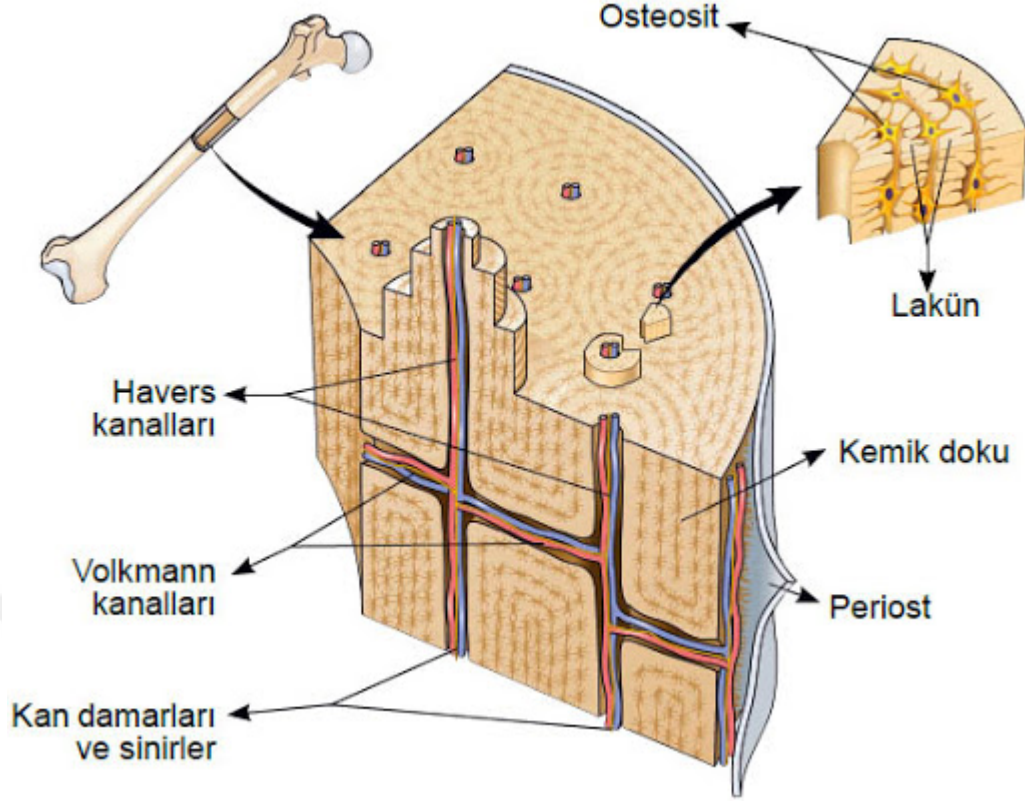
Vücutta dış dokusundan sonra en sert doku, kemik dokusudur. Bu doku; çok dayanıklı ve sert olmasına rağmen, yaşam boyunca remodelinge uğrayan canlı ve dinamik bir dokudur. Aşırı kullanıldığında hipertrofiye uğrayan kemik dokusu, fonksiyonda olmadığı ise atrofiye uğrayarak küçülmektedir. ⁽²⁹⁾

Kemik dokusu makroskopik olarak incelendiğinde süngerimsi (spogiyöz) kemik ve sert (kompakt) kemik olarak ikiye ayrılmaktadır. Süngerimsi kemik, kemik iliği içeren birbirleriyle anastomoz yapan daha yumuşak ve esnek yapıda olan düzensiz kemik trabeküllerinden oluşmaktadır. ⁽²⁹⁾ Kompakt kemik ise daha sert yapıda olan kemik trabeküllerinden oluşmaktadır. Üzerinde kan damarları taşıyan kanallar ve bu kanallardaki lakünlerden çıkan kanaliküliller bulunmaktadır. Kemiğin kortikalizasyonu başta mekanik stres olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Bunlara damarlanma, stres, hormonlar, beslenme örnek olarak verilebilir. ⁽²⁹⁾

2.1.3 Kemiğin Mikroskopik Yapısı

Sert ve süngerimsi kemik mikroskopik olarak incelendiğinde birbirinden farklı özellikler gösterir. Sert kemik daha çok osteositleri içeren kanaliküllerle birbirine bağlı lakünlerden oluşmaktadır. Lakünler içerisinde bulunan osteositler, hem komşu kanaliküllerle iletişimi sağlar hem de beslenmeden sorumludurlar. ^(23, 30, 31)

Kemik dokusu içerisinde dikey yönde seyreden kanallar Havers kanallarıdır. Bu kanallar, kapiller ve postkapiller venüllerden zengindir. Periosttan endosteuma uzanan kanallar ise Volkman kanallarıdır. Havers kanallarıyla ilişkili olan bu kanallar, periosttan alınan damarları endosteuma ulaştırmakla görevlidirler. ^(23, 30, 31)



Şekil 2.2. Osteosit Şeması

Kemik lamelleri, kemik dokusunu oluşturmaktadır. Bu lameller, paralel olarak birbiri üzerine dizilim gösterirler ve bu diziliş sert ve süngerimsi kemikte farklılık göstermektedir

Sert kemikte bulunan lameller 3 farklı şekilde görülür. Bunların çoğu Havers kanalları etrafını saran iç içe geçmiş halkalar şeklinde bulunurlar. Havers kanalı ve onun etrafını saran 4-20 adet lameller birleşerek silindirik şekilli Havers sistemini oluşturur. ^(23, 31) Bu silindirik yapıya osteon da denilmektedir. Havers sistemi, sert kemik yapısının temel birimidir. Bu sistemin aralarında bulunan alanlar, interstiyel sistem (ara lamel sistemi) olarak adlandırılır ve farklı büyüklükte, düzensiz, köşeli kemik alanları şeklinde bulunur. ^(23, 30) Havers sistemi ve interstiyel sistemin sınırları keskin bir hat ile birbirinden ayrılmaktadır. Bu keskin hat, yapıştırıcı çizgi olarak bilinir. Sert kemiklerin dış ve iç yüzleri, çembersel lameller adı verilen üçüncü tür lamellerle çevrilidir. Çembersel lameller, periost ve endosteumun hemen altında bulunur ve kemiğin gövdesinin dış ve iç tarafında iç içe daireler şeklinde uzanır. ⁽²³⁾

Süngerimsi kemik; ince trabeküllerden oluşmaktadır ve bu kemikteki lameller sert kemiktekinin aksine düzensiz yapıya sahiptir. Bu trabeküllerde Havers ve Volkmann kanalları çok az miktarda bulunur. Beslenme ise kanaliküler yoluyla endosteum tarafından gerçekleştirilir. ⁽²³⁾

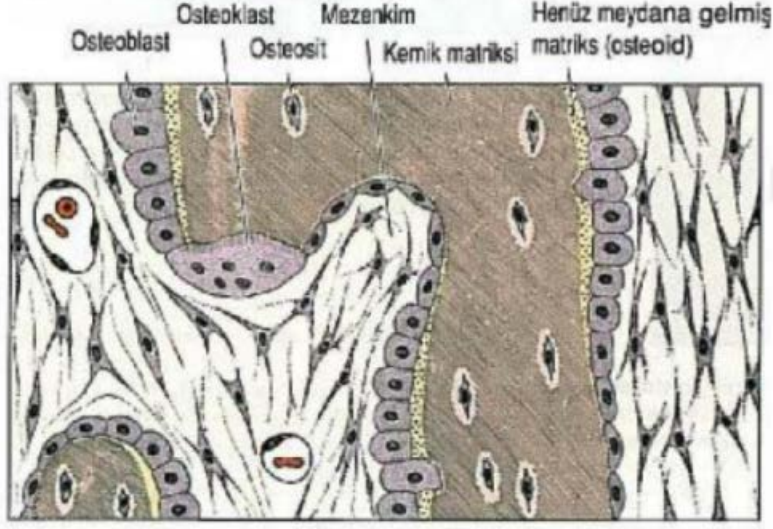
Kemik dokusu primer ve sekonder kemik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Embriyolojik gelişimde ve kırık-tamir sürecinde görülen immatür özellik gösteren ilk kemik dokusu, primer kemik dokusudur. Bu kemik dokusu geçici olup non-lamellar özelliktedir. Zamanla yerini olgunlaşmış lamellar yapıdaki sekonder kemiğe bırakır. ⁽³¹⁾

2.1.4 İntramembranöz ve Enkondral Kemikleşme

Embriyoda meydana gelen kemik oluşumu iki farklı şekilde tanımlanır: intramembranöz kemikleşme, endonkondral kemikleşme. Direkt bağ dokusundan meydana gelen kemikleşme intramembranöz kemikleşmeyle gerçekleşmektedir. Ortamda bulunan kıkırdak dokusundaki hücrelerin farklılaşmasıyla gerçekleşen kemikleşme ise endonkondral kemikleşmeyle gerçekleşmektedir. Bazı durumlarda ektopik kemik oluşumu görülebilir. Ektopik kemik, patolojik durumlarda kemik dokusu dışındaki dokularda da kemik oluşumunun gerçekleşmesidir. ⁽³¹⁾

İntramembranöz kemikleşme; mezenşim kökenli yoğun embriyonel bağ dokusunun içinde oluşumuna başlar. ⁽³²⁾ Kemik yapım bölgelerinde mezenşim hücreleri yoğunlaşmaya başlar ve sitoplazmik uzantıları sayesinde birbirleriyle iletişime geçerler. İnce kollajen fibriller de hücreler arasındaki boşlukları doldurur. Böylelikle ilk kemik trabekülleri oluşmaya başlar. İlk oluşan trabeküllerde damarlar dallanır ve birbirleriyle anastomoz yaparak ağ oluşturan bir yapı meydana getirirler. Bu ağsı yapının yanında, çevredeki bağ dokusunda da değişiklikler görülmeye başlar. Bağ dokusu hücreleri, trabeküllerin yüzeylerinde toplanır ve biriktikçe büyüyüp genişlerler. Meydana gelen bu değişiklikler sonucunda osteoblastlar oluşur. ⁽³²⁾ Bu dönüşüm tamamlandıktan sonra osteoid madde mineralize olmaya başlar ve mineralizasyon gerçekleştikçe lakünalar içinde bulunan osteoblastlar oluşur ve kemikleşme süreci başlar. ⁽³³⁾ Meydana gelen kemik üniteleri, kemikleşme merkezinden perifer doğru yer değiştirerek büyürler. Tüm bu meydana gelen değişiklikler sonucunda, trabeküller büyüyüp ağ şeklinde yapılanarak kansellöz

kemiği oluşturlar. ⁽³⁴⁾ Frontal, parietal, oksipital, temporal ve mandibular kemiklerin bazı kısımlarıyla maksiller kemiğin tamamı intramembranöz olarak kemikleşmektedir. ⁽³⁴⁾

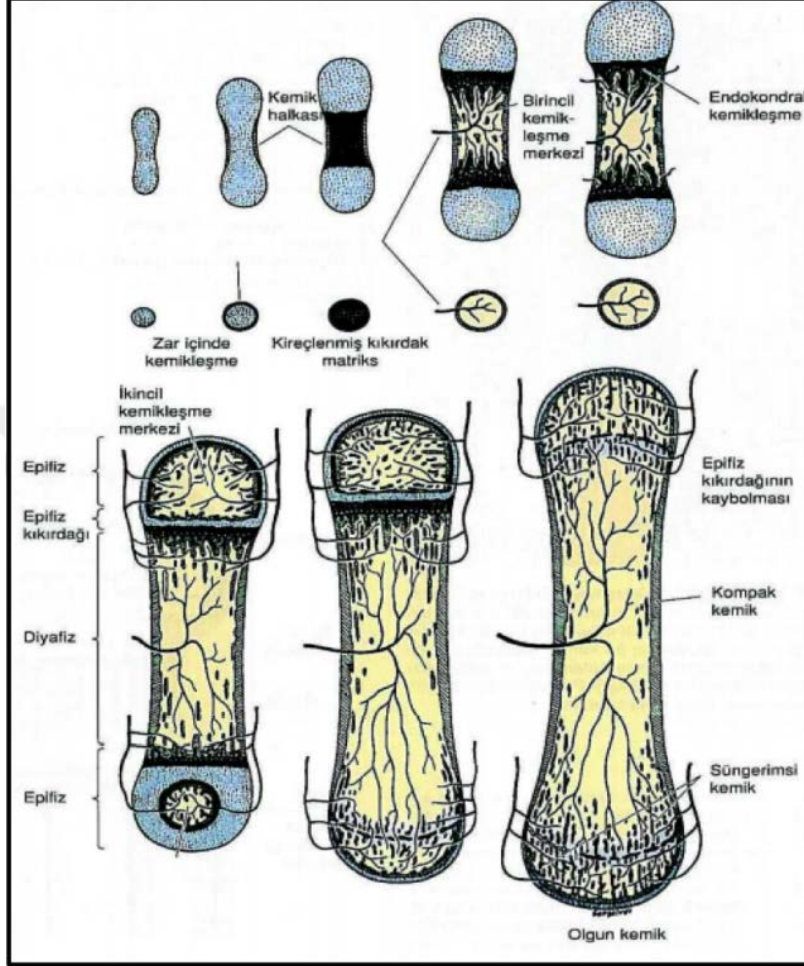


Şekil 2.3 Kemik Doku

Endokondral kemikleşme; kıkırdak dokusundaki hücrelerin farklılaşmasıyla oluşmaya başlar. Embriyolojik yaşamda iskeletin büyük kısmı kıkırdaktan oluşmaktadır. Bu dokunun zamanla rezorbe olup kemik ile yer değiştirmeye başlamasıyla endokondral kemikleşme gerçekleşir. İlk olarak; kemiğin mezenşim dokusundan köken alan hyalin kıkırdak yapısında bir taslak oluşur. Daha sonra bu kıkırdak taslak, apozisyonel büyüme gerçekleştirerek uzunluğunu artırır ve bunun sonucunda diafiz ve epifizler oluşur. Kıkırdak taslakta yer alan kondrositler, bu dokuyu rezorbe ederek trabeküllü kıkırdak matriksini oluşturlar. Periost, oluşan matriks üzerine ince bir tabaka yeni kemik dokusu ekler ve kıkırdak matriks üzerinde mezenşim dokusu ve kan damarları çoğalmaya başlar. Zamanla ilkel mezenşim dokusu, osteoblastlara ve kemik iliği hücrelerine dönüşür. Bu dönüşüm sonucunda da ağsı kemik meydana gelir. ⁽³⁵⁾ Ağsı kemik zamanla mineralize olur ve kalsifiye kemiği oluşturur. ^(35, 36)

Kıkırdak taslağın perifer kısımları, merkezinden geniş bir alanla ayrılır. Bu alana primer kemikleşme merkezi denilmektedir. Süreç devam ettikçe kıkırdağın her iki ucu da büyümesine devam ederek kemikleşmeye başlar ve uzun bir diafiz oluşur. Diafizin her iki ucunda kıkırdak dokudan meydana gelmiş epifizler vardır. Diafiz ile her iki epifiz arasında kalan bölge sayesinde kemiğin boyuna uzaması gerçekleşmektedir.

İskelet sisteminin büyümesi tamamlandığında; kıkırdak oluşumu durmakta ve diafiz ile epifiz arası kemikleşerek birleşmektedir. Ayrıca hormonal etkenler de kıkırdak oluşumunu etkilemektedir. (36)



Şekil 2.4. Epifiz Kemikleşmesi

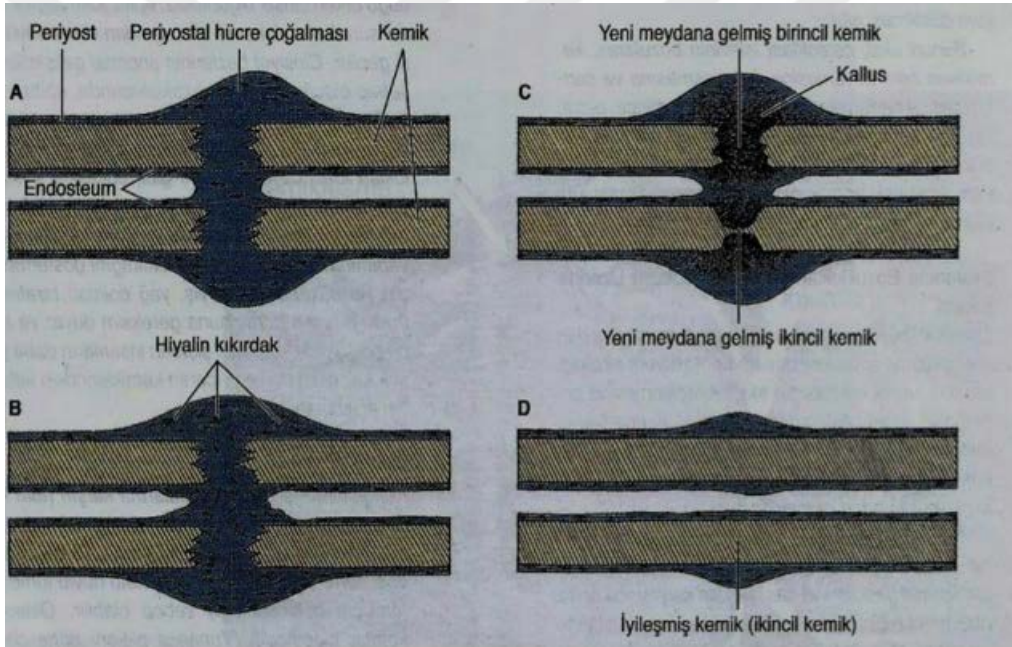
Femur, tibia, humerus gibi uzun kemikler, yassı kafa kemikleri ve mandibular kondil endokondral olarak kemikleşmektedir. (35, 36)

Kemik fonksiyona girdikçe remodellinge uğrar. Bunun sonucunda kompakt yapıda bir dış tabaka ve kansellöz yapıda iç tabaka oluşur. Yaşlanmayla birlikte kemiğin merkezi rezorbe olur. Rezorbe olan kısım kemik iliği ile dolarak geniş bir boşluk haline gelir. Kemikte meydana gelen bu remodeling hayat boyu devam eder. (35, 36)

2.1.5 Kemik İyileşmesi

Kemik dokusu; daima kuvvete maruz kalması ve vücudun kalsiyum deposu olmasından dolayı yapım ve yıkım olaylarının gerçekleştiği dinamik bir dokudur. Bu dinamik yapı sayesinde, kemikte yıkım meydana geldiğinde tekrar yapımı gerçekleştirerek iyileşme sağlanabilir. Kemik iyileşmesi, klinikte birbirinden ayrılması zor olan ancak histolojik olarak tanımlanabilmiş dört aşamadan oluşmaktadır. ⁽³⁷⁾

- İnflamasyon Fazı
- Yumuşak Kallus (Granülasyon) Fazı
- Sert Kallus fazı
- Yeniden Şekillenme (Remodeling) Fazı



Şekil 2.5 Kemik İyileşmesi

İnflamasyon Fazı

Kemiğe bir travma geldiğinde ilk olarak ilgili bölgede bir inflamasyon meydana gelir. Travma sonrası 12-14 saat içinde, bölgedeki vasküler yapıların parçalanmasıyla trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu başlar. Oluşan pıhtının görevi; inflamasyon hücrelerine, endotelial hücrelere ve fibroblastlara matris sağlamaktır. ⁽³⁸⁾ İlk 24 saatte akut enflamatuvar yanıt pik yapar ve 7. günde tamamlanır. Yara bölgesine ilk olarak

nötrofiller göç eder. Nötrofillerin görevi akut enflamatuar fazı başlatmaktır. Daha sonra bölgeye makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleri gelir. Makrofajlar hem bölgedeki nekrotik dokuları uzaklaştırmak hem de iyileşme sürecini başlatan sitokin ve büyüme faktörlerini salgılamakla görevlidir. Trombositler, makrofajlar ve kan hücreleri tarafından bazı büyüme faktörleri salgılanmaktadır. Bunlar; transforme edici büyüme faktörü (TGF- β), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), trombositten türetilmiş büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörleri (FGFs), interlökin-1 ve 6 (IL-1, IL-6), tümör nekroz faktör (TNF- α), kemik morfogenetik proteinleri (BMPs), insülin benzeri büyüme faktörleri-1 ve 2 (IGF1, IGF-2) ve makrofaj koloni uyarıcı faktörler gibi büyüme faktörleridir. Kemiğe uygulanan kuvvetler ve mekanik gerilimler sonucunda mezenşim hücreleri uyarılır. Mezenşim hücrelerinin uyarılmasıyla büyüme faktörleri, kondroblast ve osteoblastlara dönüşmektedir. Yapım ve onarımda rol alan bu hücrelerin kaynağı kemik iliği, periost ve kan damarlarıdır. (37)

Yumuşak Kallus (Granülasyon) Fazı

Meydana gelen inflamasyondan sonra travma bölgesinde fibrinden zengin bir granülasyon dokusu oluşmaktadır. Granülasyon dokusu, yaralı bölgenin stabilitesini sağlayan kıkırdaktan oluşan kallus adında bir çatı oluşturur. Bu süreçte bölgede baskın olan doku, avasküler kıkırdak kallustur. Zamanla kemikleşmenin gerçekleşmesiyle vasküler yapılar da oluşmaya başlar. (38) Bu aşamada bölgede, hücresel seviyede kondroblast ve fibroblastların baskın olduğu görülür. (37)

Kondroblastların kollajen ve glikozaminoglikanları sentezlemesiyle kıkırdak bir matriks oluşur. Hyaluronik asit, kondrotin sülfat ve dermatan sülfat gibi glikozaminoglikanların yüksek su tutma kapasiteleri sayesinde matrisin boyutları artar. Kallusta mineralizasyonun başlaması ise kallus içine kondrositlerin gelmesiyle gerçekleşir. (37)

Sert Kallus Fazı

Bu faz, primer kemik oluşumunun başladığı osteogenezisin en etkin dönemidir. Osteoblastik aktivite en üst seviyededir. Periferik kallus alanlarında mineralize kemik matrisi gözlenmesi ile karakterizedir. (37) Sert kallus oluşukça kalsifiye kıkırdak yerini non-lamellar kemiğe bırakır. Böylelikle kemik mekanik açıdan daha rijit, kuvvetlere

karşı daha dirençli hale gelir. Bu fazda mineralize bölgeye osteoblast ve osteoklastların göçü ve yenilenmiş dokunun vaskülarizasyonu için gerekli olan uyarıcı etki, kalsifiye kıkırdak sayesinde gerçekleşir. Bölgeye gelen osteoklastlar, kıkırdak matrisi rezorbe eder ve yara yerinde non-lamellar kemiğin oluşmasını sağlar. (37, 38)

Kemik iyileşmesinin iyi bir şekilde gerçekleşmesi, yara bölgesindeki vaskülarizasyonun artmasına bağlıdır. Bölgede damarlanma arttıkça oksijen basıncı da artar ve bu da osteoblastların farklılaşması için gereklidir. Yapılan çalışmalarda; anjiyojenik faktörler kullanılarak damarlanmanın artırıldığı durumlarda kemik oluşumu ve iyileşmenin de arttığı tespit edilmiştir. (37, 38)

Yeniden Şekillenme (Remodeling) Fazı

Non-lamellar kemiğin lamellar kemiğe dönüşmesiyle kemik iyileşmesinin son aşaması gerçekleşmektedir. Bu süre birkaç aydan bir yıla kadar sürebilir. Damarlanma bu fazda da devam etmektedir. Lamellar kemik, zamanla sert kallusun yerini alır; korteks ve medulla da aşamalı olarak gelişir. Osteoblastların çeşitli büyüme faktörleri, interlökinler ve sitokinler tarafından uyarılmasıyla kıkırdak dokunun rezorpsiyonu gerçekleşir. Rezorbe edilen kıkırdak dokunun yeri, osteoblastların ürettiği osteoid doku tarafından doldurulur ve böylece mineralizasyon gerçekleşir. (37, 38)

Osteoklastlar, yara bölgesinde oluşan yeni kemiksi dokuyu remodelinge uğratarak kemik anatomisini tekrar oluştururlar. Osteoblastlar ise, yeni kemikte osteoid ve kalsiyum fosfatı daha fazla depolayarak mineralize matris yoğunluğunu artırır. Osteoblast ve osteoklastların bu karşılıklı aktiviteleri sonucunda kemik çapı azalır, kemik yoğunluğu artar. Sonuç olarak; kemik, fiziksel aktivitelere karşı koyma ve yük taşıma özelliğini yeniden kazanır. (37, 38)

2.1.6 Kemik İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Kemik iyileşmesi, birçok olayın etkisinde gerçekleşen kompleks bir süreçtir. İskelet gelişimi, büyüme faktörleri, beslenme, hormonlar, sigara, ilaç kullanımı ve sistemik hastalıklar kemik iyileşmesinde etkisi olan bazı faktörler arasında yer almaktadır. Bu faktörler, kemik gelişimini çeşitli evrelerinde etkileyerek kemik oluşumunu yönlendirmektedirler.⁽⁵⁾

Hormonlar

Paratiroid hormonu, kemik metabolizması için önemli bir yere sahiptir. Bu hormon etkisini; osteoklastları aktive ederek gösterir ve doğrudan kemik rezorpsiyonunu artırır. Ancak düşük dozlarda kullanıldığında trabeküler kemik oluşumunu arttırdığı tespit edilmiştir. Kemik metabolizmasında önemli bir yere sahip bir diğer hormon da kalsitonin hormonudur. Kan plazmasındaki kalsiyum konsantrasyonu arttığında kalsitonin hormonu salgılır ve osteoklastlara etki ederek kemik rezorpsiyonunu engeller. Böylece kan kalsiyumunu azaltarak kemik kalsiyum miktarını artırır ve parathormonun tam tersi etki gösterir.^(6, 39) Büyüme hormonu, hipofizin anterior lobundan salgılır ve epifizyal plak gelişimini uyararak kemik metabolizmasını etkiler. Büyüme hormonu ve bu hormona bağımlı büyüme faktörleri iskelet sisteminin büyümesinde, gelişmesinde ve remodelinginde önemli bir yere sahiptir. Bunun yanında, kalsiyumun idrar ile atılmasını ve bağırsak emilimini de artırmaktadır.⁽⁴⁰⁾ Testesteron, östrojen gibi androjen hormonları da kemik metabolizmasında etkilidir. Ossifikasyon merkezinin gelişmesi ve iskeletin olgunlaşması gibi etkilere sahiptirler. Bu etkilerini epifizyal plak üzerinden gösterirler. Yapılan çalışmalarda, östrojen eksikliğinin osteoporoza neden olduğu bildirilmiştir.⁽⁶⁾ Cao ve ark.⁽⁴¹⁾ tarafından yapılan deneysel çalışmada overektomi yapılarak östrojen sentezi durdurulmuş ve bunun sonucunda kırık iyileşmesinin olumsuz yönde etkilendiği rapor edilmiştir. Glukokortikoidler fazla salgılandığında kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bunun nedeni, osteoprogenitör hücrelerin osteoblastlara dönüşmesini ve kollajen üretimini engellemeleridir.⁽⁵⁾ Tüm bunların dışında IL-1, osteoprotegerin, interferon, tümör dejenere edici faktör, koloni uyarıcı faktör gibi birçok faktör de kemik metabolizması üzerinde etkili olmaktadır.⁽⁶⁾

Beslenme

Birçok besin, kemik metabolizmasının gelişiminde etkin rol oynamaktadır. Özellikle kalsiyum ve fosfor açısından zengin besinler, kemik gelişimini olumlu yönde etkilemektedir. Kalsiyumun bağırsaklardan emilmesi ve kana karışması, özellikle D vitamini varlığında gerçekleşmektedir.⁽⁶⁾

Proteinler, insan vücudunun yaşamsal fonksiyonları için önemli bir yere sahiptir. Proteinler enerji üretimi amacıyla kullanıldıklarında sülfat açığa çıkar ve açığa çıkan

sülfat metabolitleri böbreklerden atılır. Bu eliminasyonun gerçekleştirilebilmesi için de plazmadaki kalsiyum kullanılmaktadır. Sonuç olarak; proteinlerin sindirimi sonucunda plazma kalsiyumun miktarı azalmakta ve bu da kemik iyileşmesini negatif yönde etkilemektedir. ⁽⁴²⁾

C vitamini, B6 vitamini ve çinko bağ dokusunun temel yapısını oluşturan kollajen sentezinde görev almaktadır. Dolayısıyla; bu vitaminleri içeren besinler eksik alındığında kemik metabolizması da etkilenmekte ve kemik iyileşmesi yavaşlamaktadır. ⁽⁴³⁾

Yaş

Yaş arttıkça; hücrelerin rejenere olma kapasitesi de azalmakta ve yapım olayları yerini yıkıma bırakmaktadır. Artan yaşla orantılı olarak; mezenşimal hücre farklılaşması, yeni kemik dokusu oluşması, kemik iyileşmesi ve kırığın yeniden şekillenmesi yavaşlamaktadır. Ayrıca kadınlarda artan yaşla birlikte osteoporöz riskinin artmasıyla da kemik iyileşmesi etkilenmektedir.

Alışkanlıklar

Sigara ve alkol kullanımı gibi alışkanlıklar da kemik metabolizması üzerinde etkilidir. Sigara, yara iyileşmesini geciktirmekte ve doku yenilenmesini olumsuz yönde etkilemektedir. ⁽⁴⁴⁾ Tüm bunlara neden olan en önemli etken, nikotin vazokonstriktör etkisidir. Vazokonstriktör etki sonucu, yara bölgesine olan kan akımı azalmakta ve iyileşme olumsuz etkilenmektedir. Bununla birlikte; karboksihemoglobin düzeyinde, platelet agregasyonunda, kan viskozitesinde artış ve kollajen sentezindeki azalma da nikotin kemik metabolizmasını olumsuz yönde etkilediği durumlarıdır. ⁽⁴⁵⁾

Nyquist ve ark. ⁽⁴⁶⁾ yaptıkları klinik çalışmada, kronik alkol kullanımının da, kemik yapımını azalttığı rapor edilmiştir. Bu bilim insanları alkol bağımlısı olan ve alkol kullanmayan hastaları karşılaştırdığında; alkol bağımlısı bireylerin iliak kemik densitometre değerlerinin alkol kullanmayan bireylere göre daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. ⁽⁴⁶⁾

Sistemik Hastalıklar ve İlaçlar

Kemik iyileşmesi, birçok sistemik hastalık ve ilaç tarafından etkilenmektedir. İyileşmeyi olumsuz etkileyen sistemik hastalıkların başında diyabetes mellitus gelmektedir. Diyabetes mellitusun primer ve sekonder olmak üzere iki tipi mevcuttur. Primer diyabetes mellitus insüline bağımlıyken sekonder diyabetes mellitus insülininden bağımsızdır. Her iki tipinin de ortak özelliği, plazma glukoz miktarındaki artıştır.⁽⁴⁶⁾

Glukokortikoid hormonlarının fazla salgılanması kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bununla birlikte uzun süreli kortikosteroid kullanılması gereken cushing sendromu, lupus eritematosuz gibi otoimmün deri hastalıkları ve romatizmal eklem hastalıkları gibi durumlarda da kemik iyileşmesi negatif yönde etkilenmektedir.⁽⁵⁾

İskelet sisteminde genel tutulumu neden olan paget hastalığı, osteopetrozis, raşitizm, osteomalazi, osteogenezis imperfekta, Gaucher hastalığı, poliastatik fibröz displazi gibi genetik ve metabolitik hastalıklar da kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir.⁽⁶⁾

Sistemik hastalıkların yanında, bu hastalıkların tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçlar da kemik iyileşmesi üzerinde etkilidir. Bu ilaçlara nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAI), bifosfonatlar, kortikosteroidler ve antidepresan ilaçlar örnek olarak verilebilir. NSAI etkilerini prostoglandinler üzerinden göstermektedir. Prostoglandinler iltihabi durumlarda aktiviteleri artan mediyatörlerdir. Bütün vücut dokularında olduğu gibi diş ve diş çevresi dokularda da bulunurlar. Diş çekimi gibi sekonder iyileşen yaralarda, hücre ve doku kaybı daha fazla olduğu için iltihabı reaksiyon da daha şiddetlidir. Dolayısıyla sekonder iyileşmede prostoglandin aktivitesi normal dokuya göre daha fazladır. Bununla birlikte; sekonder iyileşmenin daha uzun sürede tamamlanmasına paralel olarak prostoglandin aktivite düzeyi de anlamlı olarak artmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, NSAI ilaçlar kemik iyileşmesini yavaşlattığı belirtilmiştir. Bunun nedeni olarak; NSAI ilaçlar prostoglandinlerin osteoblastik aktiviteyi artırıcı etkisini engelleyerek kemik iyileşmesini geciktirdiği düşünülmektedir.⁽⁴⁷⁾

Son zamanlarda sıkça kullanılan denosumab ve bifosfonat türü ilaçlar da kemiği ciddi şekilde etkileyerek iyileşmeyi bozmaktadır. Özellikle uzun yarılanma ömrüne sahip

olan bifosfonatlar, kemik remodelingini olumsuz yönde etkilemektedir. Bifosfonatlar etkilerini osteoklastlar üzerinden göstermektedir. Bifosfonata maruz kalan osteoklastlar, fonksiyonlarını kaybederek ölürler. Yaşam süresi dolan ve osteoklastlar tarafından rezorbe edilemeyen kemik dokusu nekroz olur ve ortamdan uzaklaştırılmaz. Bunun sonucunda, sağlıklı kemik dokusunun da devamlılığı bozulur ve kemik hem yeniden remodele olamaz hem de ortamda sağlıklı bir doku bırakır. Bifosfonatların osteoporöz, paget gibi sistemik hastalıklardan metastaz tehlikesi olan malign rahatsızlıklara kadar geniş bir kullanım alanları vardır. ⁽⁴⁸⁾

Vestergaard ve ark. ⁽⁷⁾ yaptıkları bir çalışmada, antidepresan ilaçların da kemik metabolizması üzerine olumsuz etkileri olduğunu bildirmişlerdir. Uzun süreli antidepresan kullanımında, kemikteki serotonerjik sistem etkilenmekte ve kemik iyileşme hızında, kemik mineral yoğunluğunda azalma meydana gelmektedir. Bunların sonucunda, kemikte patolojik kırık riski artmaktadır. ⁽⁷⁾ Osteoblastlarda, osteositlerde ve osteoklastlarda fonksiyonel hidroksitriptamin (5-HT) reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılması, kemik hücre aktivitelerini etkilemektedir. ^(49, 50) Blizotes ve ark. ⁽⁵¹⁾ yaptıkları deneysel çalışmada; ileri yaştaki kadın ve erkeklerde, selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) ve serotonin nöreprinefrin geri alım inhibitörü (SNRI) kullanımına bağlı olarak kalça kemik dansitesinde azalma görüldüğü tespit edilmiştir. Trisiklik antidepresan kullananlarda ise bu etki daha düşük oranda rapor edilmiştir. ⁽⁵¹⁾ Yapılan başka çalışmalarda ise, SSRI ve SNRI kullanan kişilerde osteoporöze bağlı kırık oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. ^(52, 53)

2.2 Antidepresan İlaçlara İlişkin Genel Bilgiler

Antidepresan ilaçlar, 1950'lerde tüberküloz tedavisi için iproniazid kullanılması ve bu ilacın antidepresan etkisinin gözlenmesiyle keşfedilmiştir. İproniazid kullanan hastalarda, depresif belirtilerde gerileme izlenmiştir ve bunun nedeni olarak monoamin oksidaz (MAO) enziminin inhibisyon aracılığıyla norepinefrin (NE), serotonin (5-HT) ve dopaminin yıkımının yavaşlaması sonucu olduğu bildirilmiştir. ⁽⁵⁴⁾ Aynı dönemde yapılan çalışmalarda, fenotiyazinler moleküler modifikasyona uğratılmış ve ilk trisiklik antidepresan olan imipramin sentezlenmiştir. Sentezlenen bu ajanların sinaptik aralıkta NE ve 5-HT geri alımını inhibe ederek kendi miktarlarını artırdığı rapor edilmiştir. Bu etkiler sonucu trisiklik antidepresanlar olarak

isimlendirilen bu ilaç grubu, depresyon tedavisinde yaygın bir şekilde kullanım alanı bulmuştur. Ancak bu ilaçla ağız kuruluğu, titreme, kabızlık, idrar yapmada güçlük, uyuklama, baş dönmesi gibi sık rastlanılan yan etkiler meydana getirmiştir. Bu bağlamda, bu yan etkilere yol açmayan ilaçların geliştirilmesi gerekmiştir. 1980'lerde seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve daha sonra seçici serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörlerinin (SNRI) keşfedilmesiyle antidepresan ilaç çalışmaları büyük bir hız kazanmıştır. Günümüzde majör depresif bozukluk tedavisinde kullanılan birçok ilaç grubu bulunmaktadır. Bunlar; SSRI, SNRI, trisiklik antidepresan, MAO inhibitörleri, noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri, alfa-2 adrenoreseptör antagonistleri, melatonin agonistleri olarak örneklendirilebilir.⁽⁵⁵⁾

2.3.1. Antidepresan İlaçların Etki Mekanizması

Nörotransmitter Reseptörleri Hipotezi

Antidepresanlar, monoaminler üzerinde hızlı bir şekilde artış yapamaz ve beraberinde terapötik etkileri hemen ortaya çıkmaz. Bu durum nörotransmitter reseptör hipoteziyle açıklanabilmektedir. Bu hipoteze göre; monoamin duyarlılığındaki artış sonucunda depresyon ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla antidepresan etki de, bu reseptörlerin duyarlılığında azalma sonucu meydana gelmektedir. Bir antidepresan ilaç, monoamin geri alım pompasını bloke ettiğinde nörotransmitter madde sinapta birikmeye başlar. Sinaptik aralıkta nörotransmitterlerin akut olarak artması, nörotransmitter reseptörlerinde duyarlık artışına (up regülasyon) neden olmaktadır. Reseptörlerde meydana gelen bu patolojik duyarlılık artışı, zamanla tersine döner ve postsinaptik reseptörlerde adaptif olarak duyarlılık azalması (down regülasyon) ve duyarsızlaşma (desensitizasyon) ile sonuçlanır. Reseptörde meydana gelen bu uyum süreci, hastada antidepresan ilaçların yan etkilerine karşı tolerans gelişmesi için gereken zamanı da içeren durumlarla örtüşür. Terapötik etki ve yan etkilere karşı tolerans gelişiminin başlaması, bu gecikmiş süre içerisinde olmaktadır.⁽⁵⁶⁾

Monoamin Hipotezinin Gen Ekspresyonu Üzerine Etkisi

Depresyonun beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörotrofik faktörlere etkisi, indüklenabilir gen ekspresyonunun anormal işleyişiyle sonuçlanmaktadır. Bu durumun, hipokampal nöronların atrofisine ve apoptozuna sebep olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda gen ekspresyonundaki anormal işleyiş,

nörotransmitter reseptör sayısı ve duyarlılığındaki adaptif değişikliklere de neden olmaktadır. Antidepresanlar tarafından artırılan nörotransmitter seviyesi ilk olarak NT reseptör duyarlılığında artışa neden olur. İleri dönemlerde NT reseptörlerinde duyarlılık azalmasına ve duyarsızlaşmaya; en son aşamada da antidepresan yanıtı artırmak için önemli genlerin ekspresyonunda değişikliklere neden olmaktadır. Sonuç olarak; antidepresanlar, bazı genlerin duyarlılığında azalma, bazı genlerin duyarlılığında artış, reseptör sentezinde azalma gibi etkilere sahiptir. En önemli etkileri ise, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) sentezinde artışa yol açmalarıdır. (56)

2.3.2 Antidepresanların Etki Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması

I. Trisiklik Antidepresanlar (TCA)

İmipramin, Desipramin, Klomipramin, Amitriptilin, Nortriptilin

II. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAO inhibitörleri)

a. Seçici olmayan ve geri dönüşsüz MAOI

İproniazid, İzokarboksazid, Tranilsipromin, Fenelzin

b. Seçici ve geri dönüşsüz MAOI

Klorgilin (MAO-A)

c. Seçici ve geri dönüşlü MAOI

Moklobemid, Braforamin, Taloksaton, Befloksaton, Cimoksaton

III. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

Fluoksetin, Fluvoksamin, Paroksetin, Sitalopram, Sertralin, Essitalopram

IV. Serotonin ve Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)

Venlafaksin, Duloksetin, Milnasipran

V. Serotonin Geri Alım İnhibitörü ve 5-HT₂ Blokörleri (SARI)

Nefazodon, Trazodon

VI. Noradrenalin Seçici Geri Alım İnhibitörleri (NARI)

Reboksetin

VII. Noradrenalin ve Dopamin Geri Alım İnhibitörleri (NDRI)

Bupropion, Minaprin

VIII. Noradrenerjik ve Spesifik Serotonerjik Antidepresanlar (α_2 -adr. res. Antagonistleri)

Mianserin, Mirtazepin, İdozoksan

IX. Kısmi 5-HT_{1a} agonistleri İpsapiron, Gepiron, Buspiron

X. GABA mimetikler

Fengabin, Progabin

XI. Benzodiazepinler

Alprazolam, Adinazolam, Zometapin

XII. Diğerleri

Tianeptin

2.2.3. Antidepresan İlaçlar

Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar etkilerini, norepinefrin geri alım pompası (NET) ve serotonin geri alım pompasını (SERT) inhibe ederek gösterirler. Daha az düzeyde dopamin geri alımını da inhibe etmektedirler. Desipramin, maprotilin, nortriptilin ve protriptilin gibi bazı antidepresanlar NE için daha seçiciyken bazılarıysa SERT inhibisyonunu daha kuvvetli yapmaktadır (klomipramin gibi). Tüm trisiklik antidepresanlar, NET ve SERT blokajının yanında alfa-1 adrenerjik, muskarinik-kolinerjik ve H₁ histaminergik reseptör blokajı da yapmaktadırlar. Aynı zamanda bazılarının serotonin 2-A ve 2-C reseptör antagonisti ve voltaj duyarlı sodyum kanal blokaj etkisi de vardır. ^(56, 57)

Trisiklik antidepresanlar, oldukça etkili ilaçlardır ancak meydana getirdikleri yan etkileri kullanımlarını kısıtlamaktadır. H₁ histaminergik reseptörlerin, alfa-1 adrenerjik reseptörlerin, muskarinik-kolinerjik reseptörlerin ve voltaj duyarlı sodyum kanallarının blokajı sonucu bu yan etkiler meydana gelir. Örneğin; alfa-1 adrenerjik reseptör blokajı ortostatik hipotansiyon ve baş dönmesine, H₁ histamin reseptör blokajı sedasyon ve kilo alımına, muskarinik-kolinerjik reseptör blokajı kserektomia, konstipasyon, görme bulanıklığı ve üriner retansiyona neden olmaktadır. Voltaj duyarlı sodyum kanallarının aşırı dozlarda blokajı sonucu daha ciddi yan etkiler meydana gelmektedir. Bunun sonucunda merkezi sinir sistemi etkilenecek koma ve nöbetler meydana gelmektedir. Periferik kardiyak etkisi sonucunda da kardiyak aritmiler ve kardiyak arrest meydana gelebilir. ^(56, 58)

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI)

Monoamin oksidaz (MAO) enzimleri, beyinde presinaptik nöron uçlarında ve vücudun çeşitli yerlerinde bulunmaktadır. Etkilerini bulundukları bölgedeki norepinefrin, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterleri yıkıma uğratmaları sonucu nöromediyatör etkinliği inhibe ederek göstermektedirler. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ise, bu enzime bağlanarak sinaptik aralıkta nörotransmitterlerin miktarını artırarak etki etmektedirler. ⁽⁹⁾ MAO'nun MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. MAO-A; daha çok beyinde ve lokus seruleusta, nöradrenalin ve serotonin sinir uçlarının bulunduğu bölgelerde bulunurken MAO-B ise; beyinde dopaminerjik nöronların bulunduğu bölgelerde ve trombositlerde yer almaktadır. Antidepresan etkiden MAO-A enziminin inhibisyonu sorumludur. MAO-B enzim inhibisyonu ise ciddi yan etkilere sebep olmaktadır. Reversible MAOI yalnızca MAO-A enzimini inhibe ederken, irreversible MAOI ise her iki enzimi de nonselektif olarak inhibe etmektedir. ⁽⁵⁹⁾ Normal şartlarda diyetle alınan monoaminler, MAO tarafından metabolize edilirler ancak MAOI kullanan hastalarda bu monoaminler metabolize edilemez ve ciddi yan etkilere neden olur. İrreversible MAOI; peynir, baklagil, mayalı yiyecekler gibi tiramin içeren gıdalarla alındığında tiramin ile etkileşime girerek hipertansif krize yol açabilir. Bu tablo yüksek tansiyon, baş ağrısı ve çarpıntıdan ölüme kadar gidebilir. Hipertansif kriz tablosu, reversible MAOI kullananlarda görülmez çünkü reversible MAOI, MAO-B inhibisyonu yapmaz. ⁽⁶⁰⁾ MAOI'nın semptomimetik ilaçlarla birlikte kullanılması beyin kanaması ve ölümle sonuçlanan hipertansif krizlere yol açabilir. Ayrıca antidepresan ilaçlar olan MAOI'nın SSRI ve SNRI ile birlikte alınması birçok semptomu neden olan Serotojeni Sendroma yol açabilir. Serotonerji sendromu titreme, terleme, tansiyon gibi hafif yan etkilere ölüm potansiyeli dahil olmak üzere ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bu yüzden MAOI, SSRI ve SNRI ile birlikte alınmamalı, bu ilaçlar kesildikten sonra 5.haftayı takiben kullanılmaya başlanmalıdır. ^(56, 60)

Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

SSRI'ların farmakolojik özelliği, serotonin taşıyıcısını (SERT) inhibe ederek serotonin reuptakeini seçici ve güçlü bir şekilde bloke etmektir. SSRI grubu ilaçlar kolinerjik, histaminerjik alfa ve beta adrenerjik reseptör üzerine hiç etki göstermezler ya da çok düşük oranda gösterirler. TCA'larla kıyaslandığında; tolerabilite ve yüksek dozlarda

toksosite açısından belirgin bir üstünlük sağlamaktadırlar ancak antidepresan etkinlik olarak önemli bir fark göstermezler. ^(59, 61)

SSRI ilaçlar, beyinde sadece serotonin düzeyini artıran oldukça seçici ilaçlardır. Bu yüzden diğer nörotransmitterlerin neden olduğu yan etkilere nispeten daha az neden olurlar. Uzun dönem kullanımdaki ortak yan etkileri; vücut ağırlığı ve cinsel işlevler üzerinde etkisini göstermektedir. ⁽⁶²⁾

SSRI'lar kullanılmaya başlanan ilk zamanlarda, iştahta azalma ve bulantı gibi yan etkilere sebep olur ve bu da kısa zamanda kilo kaybına yol açar. Uzun süreli kullanımda ise, kilo artışına neden olmaktadır. ⁽⁶³⁾

Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)

SSRI'ların güçlü serotonin taşıyıcısı inhibisyonu ile norepinefrin taşıyıcısının değişen derecelerdeki inhibisyonunun birleştirilmesiyle SNRI'lar meydana gelir. SNRI'lar çift etkili olarak bilinse de, daha az oranda dopamin geri alımını da engellemektedirler. Serotonin ve norepinefrin artışı beynin her yerinde gerçekleşirken dopamin artışı yalnızca prefrontal kortekste gerçekleşmektedir. ⁽⁵⁶⁾

Farmakolojik etkilerini serotonin ve noradrenalin geri alım pompalarını inhibe ederek gösterirler. Bu yüzden ikili serotonerjik ve noradrenerjik geri alım inhibitörleri olarak da adlandırılırlar. Klinik etki profili olarak TSA'lara benzeseler de farklı olarak diğer reseptör sistemlerini etkilememektedirler. Dolayısıyla TSA'lara göre yan etkileri daha azdır. ⁽⁶⁴⁾

Venlafaksin, Duloksetin, Milnasipran bu sınıfta yer alan antidepresanlara örnektir. Venlafaksin serotonin üzerine etkisi norepinefrin üzerine olan etkisinden 3 kat daha fazladır. Venlafaksin düşük dozlarda kullanıldığında bile güçlü ve belirgin bir şekilde serotonin geri alımını inhibe eder. Norepinefrin üzerine olan etkisi ise ancak yüksek dozlarda kullanıldığında ortaya çıkar. Duloksetinin ise SERT inhibisyonu NET inhibisyonundan biraz daha yüksektir. ⁽⁶⁵⁾

SNRI'lar alfa-1, muskarinik/kolinerjik ve H1 reseptör inhibisyonuna sebep olmazlar. Bu yüzden trisiklik antidepresanların yan etkilerine de sahip değildir. Venlafaksin özellikle uzun süreli yüksek doz kullanımda aniden kesildiğinde rahatsız edici olan

kesilme belirtilerine neden olabilmektedir. Duloksetinde ise, bu kesilme belirtileri daha hafif olmaktadır.⁽⁵⁶⁾

2.3 Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) ve Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI) İlaçların Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri

Dünya genelinde en yaygın kullanılan antidepresan ilaçlar serotonin geri alım inhibitörleridir ve bu ilaçlar presinaptik nöronlarda 5-H transporterları inhibe ederek nöral yanıtta serotonin seviyesini artırır. Serotonin reseptörleri; santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve kemik başta olmak üzere birçok doku ve organda bulunurlar. Kemikte bulunan serotonin reseptörleri osteoblast, osteoklast ve osteositlerde bulunmaktadır.⁽⁶⁶⁾ Bu ilaçların çeşitli kullanım endikasyonları vardır. Nöropatik ağrılar, baş ağrısı, migren, sıcak basması, panik atak, fobik bozukluklar, insomnia, gece terörü, narkolepsi, obsesif kompulsif bozukluk, majör depresyon gibi birçok klinik durumda tercih edilmektedir. Bunun yanında gebelerde ve MAO inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda kontraendikedirler. SSRI ve SNRI grubu ilaçlar birçok klinik durumda tercih edilmelerinin yanında mide bulantısı, uyumada güçlük, ishal, kserestomia, yorgunluk, güçsüzlük, cinsel sorunlar gibi yan etkilere de sahiptirler.

Antidepresan kullanımıyla birlikte, ergenlerde ve genç erişkinlerde artan kırık riski ve azalan kemik mineral yoğunluğunun da aralarında olduğu komorbiditeler ortaya çıkartılmıştır. Ayrıca menopoza sonrası kadınlar gibi risk altındaki popülasyonlarda, SSRI ve SNRI artmış kırık riski ile ilişkilendirilmiştir. SJeauamarofio ve ark.⁽⁸⁾ yaptıkları çalışmalar sonucunda; SSRI kullanımının kemik fraktür riskinde artışa ve kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olduğunu rapor etmişlerdir.⁽⁸⁾

Zhou ve ark.⁽⁶⁷⁾ yaptığı metaanaliz çalışmalarının sonucunda; serotonerjik antidepresan ilaç kullanımının kemik turnoverında artışa neden olduğu ve bundan dolayı bu ilaçların kullanımının kemik mineral yoğunluğunda azalma yaptığı rapor edilmiştir. Yüksek dozlarda SSRI kullanımının osteoblast formasyonunu inhibe ettiği ve kemik formasyonunda azalmaya neden olduğu yapılan in vivo ve hayvan çalışmalarında da rapor edilmiştir.^(8,68) Ancak yapılan çalışmalarda, norepinefrin transporter inhibisyonunun potansiyel rolünü ortaya çıkaramamıştır. Bazı rodent ve insan

alışmalarında noradrenerjik antidepresanlar ile iskeletsel etkiler arasında bir ilişki bulunamamıştır. ⁽⁶⁹⁾

SSRI ilaçların kemik üzerindeki etkileri, iyileşme ve implant osseointegrasyonu üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Bu etkinin bilinmesi, dental müdahaleler geçiren milyonlarca SSRI kullanıcısının tedavisinin doğru yapılabilmesi amacıyla diş hekimleri için klinik açıdan büyük önem taşımaktadır. ^(8, 68)

Bu tezin amacı SSRI ve SNRI grubu antidepresan ilaçların kemik rejenerasyonuna olan etkisini birbirleriyle ve kontrol grubuyla kıyaslamaktır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Protokolünün Belirlenmesi

Literatürde yer alan SSRI ve SNRI kullanımı sonrası kemik defekti oluşturulması ve bu defekt alanındaki kemik iyileşmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle kemirgen hayvanların (rat, tavşan, fare) kullanıldığı ve bunların arasında da en sık ratların tercih edildiği görülmektedir.⁽⁷⁰⁾ Bu çalışmada da, temin edilebilme kolaylığı, maliyetlerinin düşük olması, büyük hayvanlara göre daha kolay manipüle edilebilmeleri, daha fazla örnek alınabilme imkânı sunmaları, fizyolojileri hakkında yeterli kaynak bulunması, enfeksiyona olan dirençleri gibi avantajları nedeniyle rat tercih edildi. Dişi memeli hayvanların dönemsel hormonal farklılıklara bağlı stabil olmayan bir metabolizmaya sahip olmaları göz önünde bulundurularak, deneyde erkek rat tercih edildi. Çalışmamızda SSRI ilaç grubundan FLUOKSETİN HCL ve SNRI ilaç grubundan VENLAFAKSİN HCL kullanımına karar verilmiş olup bu kararda bu iki ilacın en sık kullanılan antidepresan grupları arasında yer almaları ⁽⁷¹⁾ ve gastrik gavaj uygulamasına olanak sağlamaları göz önünde bulunduruldu. Kullanılacak SSRI ve SNRI ilaç dozları ise bu konu ile ilgili daha önce yapılmış çalışmalardan yola çıkarak, insanlarda depresyon tedavisinde sıklıkla uygulanan dozlar ile (50-150mg/kg) uyumlu fakat rat metabolizmasının hızına bağlı, her gün 5mg/kg'lık tek doz olarak belirlendi.⁽⁷⁰⁾

3.2. Deney Hayvanları

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilecek olan, 24 adet 3 aylık, ortalama 250-350 gram ağırlığındaki, sağlıklı, erişkin erkek rat üzerinde yürütüldü. Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 02.07.2020 tarih ve B.30.2.AKD.0.05.07.00/105 sayılı kararı ile onaylandı. Denekler deney öncesi laboratuvar şartlarına alışması için 1 haftalık çalışma dönemine bırakıldı. Çalışma boyunca denekler, veteriner hekim kontrolünde uygun kafeslerde ve her bir kafeste 2 denek olacak şekilde yerleştirildi. Deneklerin hepsi standart laboratuvar diyeti (sıçan yemi ve musluk suyu) ile beslendi. Tüm ratlar, 22 ± 2 °C sıcaklıkta %40-%60 nem oranında, sürekli ılık ve temiz havada, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık siklusa üçerli olarak kafeslerde barındırıldı.

3.3 Çalışma Grupları

Denekler randomize olarak iki adet çalışma grubu (grup 1 ve grup 2) ve bir adet kontrol grubu (grup 3) oluşturmak üzere, her biri 8 adet rat içeren toplam 3 gruba ayrıldı. Tüm gruplarda yapılan cerrahi işlemler genel anestezi altında gerçekleştirildi.

1.Çalışma Grubu (GRUP 1) (SSRI)

Bu grupta yer alan ratlara 6 hafta süresince her gün günde bir defa 5mg/kg dozda gastrik gavaj yoluyla fluoxetine hcl uygulaması yapıldı. 2. haftanın sonunda, kalvarya bölgesine cerrahi loop ile, düşük hızlı bir el matkabı kullanarak, serum fizyolojik irrigasyonu altında parietal orta hatta 5 mm'lik bir kraniyektomi defekti oluşturuldu. İşlem esnasında duranın zarar görmemesi için özen gösterildi. Cerrahi işlemin ertesi gününden itibaren gastrik gavaj yoluyla fluoxetine hcl uygulanması tekrarlanarak, takip eden 4 hafta boyunca da her gün gastrik gavaj ile fluoxetine hcl uygulaması tekrarlandı.

2.Çalışma Grubu (GRUP 2) (SNRI)

Bu grupta yer alan ratlara 6 hafta süresince her gün günde bir defa 5mg/kg dozda gastrik gavaj yoluyla venlafaksin uygulaması yapıldı. 2. haftanın sonunda, kalvarya bölgesine Cerrahi loop ile, düşük hızlı bir el matkabı kullanarak, serum fizyolojik irrigasyonu altında parietal orta hatta 5 mm'lik bir kraniyektomi defekti oluşturuldu. İşlem esnasında duranın zarar görmemesi için özen gösterildi. Cerrahi işlemin ertesi gününden itibaren gastrik gavaj yoluyla venlafaksin uygulanması tekrarlanarak, takip eden 4 hafta boyunca da her gün gastrik gavaj ile venlafaksin uygulaması tekrarlandı.

Kontrol Grubu (GRUP 3)

Bu grupta yer alan ratlara antidepressan ilaç gavajı yerine 6 hafta süre ile günlük steril salin gastrik gavaj yoluyla uygulandı. 2. haftanın sonunda, kalvarya bölgesine Cerrahi loop ile, düşük hızlı bir el matkabı kullanarak, serum fizyolojik irrigasyonu altında parietal orta hatta 5 mm'lik bir kraniyektomi defekti oluşturuldu. İşlem esnasında duranın zarar görmemesi için özen gösterildi. Cerrahi işlemin ertesi gününden itibaren gastrik gavaj yoluyla salin uygulanması tekrarlanarak, takip eden 4 hafta boyunca da her gün gastrik gavaj ile steril salin uygulanması tekrarlandı.

3.4. İlaçların Hazırlanması ve Uygulanması

3.4.1 Fluoksetine HCL oral çözelti

Deney öncesi ratlar tartılarak kiloları kaydedildi ve uygulanacak ilaç miktarı 5mg/kg olacak şekilde hesaplanarak Fluoxetine HCL (Prozac®) 1cc tüberkülin/insülin enjektörü kullanılarak gavaj yoluyla uygulandı. Uygulama 6 hafta boyunca günde bir kez olacak şekilde her gün tekrarlandı. Her hafta deney hayvanlarının vücut ağırlıkları yeniden tartılarak, uygulanacak dozun standardizasyonu sağlandı.



Şekil 3.1. Prozac 20 mg/5 ml Oral Çözelti

3.4.2 Venlafaksin HCL tb

Deney öncesi ratlar tartılarak kiloları kaydedildi ve uygulanacak ilaç miktarı 5mg/kg olacak şekilde Venlafaksin Hcl tablet (Sulinex XR®) ,% 0,9 izotonik sodyum klorür çözeltisiyle seyreltilti. 1cc tüberkülin/insülin enjektörü kullanılarak gavaj yoluyla tekrarlandı. Uygulama 6 hafta boyunca günde bir kere olacak şekilde her gün uygulandı. Her hafta deney hayvanlarının vücut ağırlıkları yeniden tartılarak, uygulanacak dozun standardizasyonu sağlandı.



Şekil 3.2 SULİNEX XR 37.5 mg tablet

3.4.2 Anestezi İlaçlarının Hazırlanması

Cerrahi girişim öncesi tüm ratlara intraperitoneal enjeksiyon ile preanestezi ajan olarak 20 mg/kg dozda Xylazine HCl (Alfazyne, Ege-Vet, Türkiye) ve genel anestezi ajan olarak 90 mg/kg dozda Ketamin HCl (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) uygulandı.

3.5 Cerrahi Girişim

Cerrahi girişimlerin tümü, yukarıda anlatılan anestezi protokolü uygulanarak derin anestezi sağlanmasını takiben gerçekleştirildi. Ratların kafa derisinde 15 numaralı bistüri ucu kullanılarak sagittal suturu takip eden 2cm lik tam kalınlıkta insizyon yapıldı. Yumuşak dokular ve periost kaldırılarak rat kalvariumuna direkt ulaşım sağlandı. Kritik-boyutlu kalvaryal defect daha önce tanımlandığı gibi oluşturuldu. ^(72, 73) Cerrahi loop ile, yavaş hızlı bir el matkabı kullanarak, serum fizyolojik irrigasyonu altında parietal orta hatta 5 mm'lik bir kraniyektomi defekti oluşturuldu. İşlem esnasında duranın zarar görmemesi için özen gösterildi. Kanama kontrolünün ardından yumuşak dokudaki insizyon rezorbe olabilen sentetik suture 4.0 vicryl (pegalak)

yardımıyla

primer

olarak

kapatıldı.



Şekil 3.3. Postoperatif Rat Kalvaryası



Şekil 3.4. Rat Kalvaryası



Şekil 3.5. Postoperatif suture edilmiş rat kalvaryası

3.6. Operasyon Sonrası Bakım

Perioperatif ve postoperatif dönemde herhangi bir beklenmeyen tablo ile karşılaşılmadı. Postoperatif dönemde antibiyotik 40mg/kg sefalosporin ve analjezik ajan subkütan karprofen (Rimadyl® , Pfizer, New York, Illinois, ABD) 5 mg/kg dozda olacak şekilde 5 gün boyunca tüm deneklere uygulandı. Cerrahi girişimin ertesi gününden itibaren , çalışma gruplarında yer alan ratlara Sulinex XR tabletten yapılan çözelti 5mg/kg ve Prozac 5mg/kg, kontrol grubuna ise salin gastrik gavaj yoluyla verildi. Deneyin 6. haftasında, deneklere IV yüksek doz (150 mg/kg) tiyopental sodyum (Pental®, IE Ulagay, Türkiye) ile genel anestezi protokolü uygulandı ve denekler sakrifiye edildi. Sonrasında deneklerin kalvarium kemiklerini içeren kafa kısmı çıkarıldı ve denekler histopatolojik ve histomorfometrik inceleme için hazırlandı.



Şekil 3.6. Operasyon sonrası sakriye edilmiş rat örneği

3.7. Histopatolojik Preparatların Hazırlanması ve Analizi

Rat kalvaryumdan alınan defekt alanı örnekleri her biri en az 24 saat %10'luk tamponlu formalin solüsyonunda fikse edildikten sonra %5'lik nitrik asit solüsyonu ile dekalsifiye edilmiş kapalı sistem doku takibine alınmıştır. Takip sonrası parafin bloklara gömülerek 4 mikronluk kesitler alınarak hematoksilin&eoizin boyası ile boyanarak ışık mikroskopik olarak incelemeye alınmıştır. Işık mikroskopik incelemede sellüler, osteoblastik aktivite gösteren yeni kemik yapımı alanları ile hiposellüler, kompakt kemikten oluşan matür kemik alanları tespit edilmiştir.

3.8. Histomorfometrik İnceleme

H&E boyalı kesitler üzerinde x40 büyütmede deePatho morfometrik alan işaretleme programı ile yeni kemik yapımı alanları mavi, matür kemik alanları sarı ile

işaretlenmiştir. Çalışmada her bir vakaya ait pozitif ve negatif alanların dijital ortamda işaretlenip, bu pozitif ve negatif alanların ayrı ayrı hesaplanması gerekmektedir. Üniversite bünyesinde bu gereksinimleri karşılayacak bir yazılım ve cihaz (Whole Slide Scanner) bulunmadığından, çalışmanın yöntemine uygun yeni bir sistem geliştirilmiştir. Mikroskop üzerine monte edilen SLR fotoğraf makinesi ile çekilen görüntüler sisteme aktarılmış ve vakaya göre gruplanmıştır. Patologlar tarafından işaretlenen bu görüntüler üzerinden, alan hesabı yapılmış ve istatistik çalışma aşamasına uygun olarak raporlanmıştır.

Geliştirilen sistem 3 ayrı yazılım modülü (Angular SPA, .NET Core REST API, Python REST API) ve MSSQL ilişkisel veritabanı sisteminden oluşmaktadır. Angular SPA web arayüz projesi kullanıcı etkileşimlerinden, .NET Core web servis projesi veritabanı işlemlerinden, Python web servis projesi ise görüntü işleme süreçlerinden sorumludur. Patologlar, kullanıcı web arayüzü (Angular SPA) ile etkileşime geçerek, yeni dosya oluşturmak, dosyaya yeni görüntü eklemek, dosyadan görüntü silmek, çekilen görüntüleri incelemek, işaretleme yapmak ve sonuç raporu almak gibi işlemleri gerçekleştirebilmektedir. Ayrıca sistem pixel cinsinden hesaplanan alanların, görüntülerin altında bulunan ölçek ile istenilen uzunluk birimine dönüşümünü gerçekleştirmektedir.

3.9. Mikro-Bilgisayarlı tomografi (Mikro-BT)

Mikro-BT doku mineral yoğunluğunu, kemik mineral yoğunluğunu ve kemik hacmini hesaplayabilmektedir. Ayrıca trabeküler kemiğin üç boyutlu yapısını değerlendirmede altın standart olarak kabul edilmektedir. Fakat kortikal kemiğin mikro yapısını değerlendirmede sınırlıdır. Mikro BT, kemik trabeküllerinin mikro-mimarisinin analiz edilmesine ve mineral yoğunluğunun ölçümüne olanak sağlamaktadır. ⁽⁷⁴⁾ Çalışmamızda Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'na ait Mikro-BT (SkyScan-1272, Bruker, Kontich, Belçika) cihazı kullanıldı. Mikro-BT taraması için inceleme bölgesinde kemik yüzeyi yoğunluğu, yeni oluşan kemik hacminin yüzdesi (%BV/TV), BS (new bone surface= yeni kemik yüzey alanı), BS/BV (new bone surface/BV = yeni kemik yüzey alanı/BV), toplam poröz alanın hacmi (Po.V(tot)), toplam poröz alanın yüzdesi (%Po(tot)) ölçümleri yapıldı.

Mikro-BT ile taranan numunelerden elde edilen dataların görüntüye dönüştürülmesinde NRecon v.1.6.3 software (Bruker-mikroBT), analizde CTAn v.1.12 software (Bruker-mikroBT) programları kullanıldı. 3 boyutlu görüntü eldesinde CTVol v.2.2.1 software (Bruker-mikroBT) kullanıldı



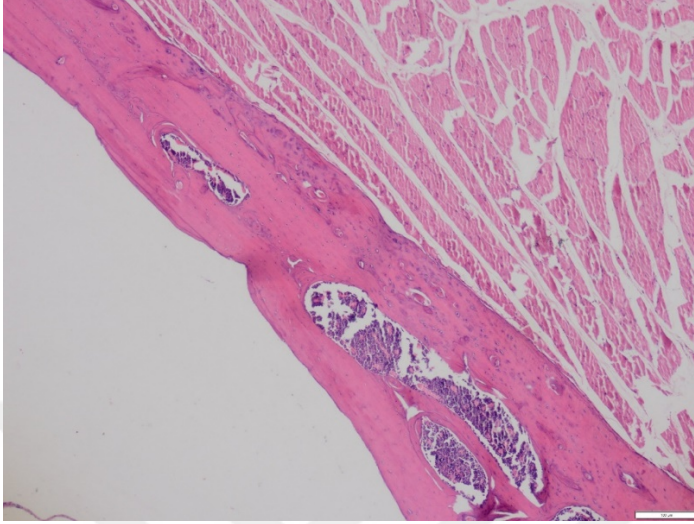
Şekil 3.6. Skyscan 1272 Micro-Bilgisayarlı Tomografi cihazı

3.10. İstatistiksel Analiz

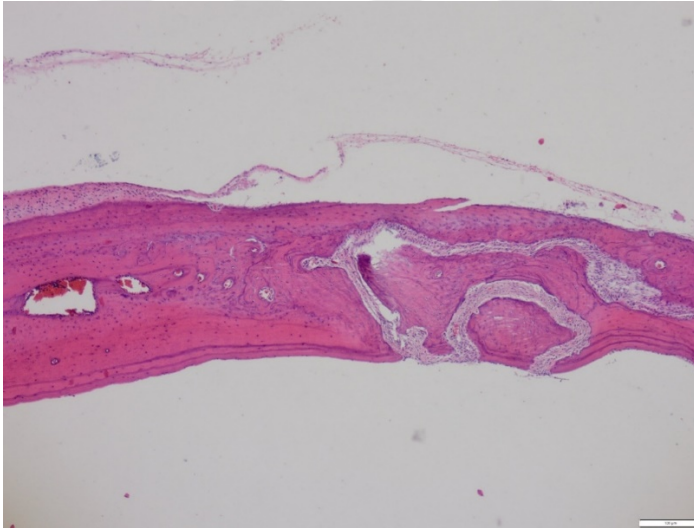
Çalışmada katılımcıların tanımlayıcı istatistikleri, ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir. Sonuçlara göre çalışma grup sayılarının az olması ve test sonuçlarının uygun olması nedeni ile parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan ölçümlerin gruplarda incelenmesinde Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Çalışmada 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir($\alpha=0,05$). Analizler SPSS 25.0 paket programı yardımı ile sonlandırılmıştır.

4. BULGULAR

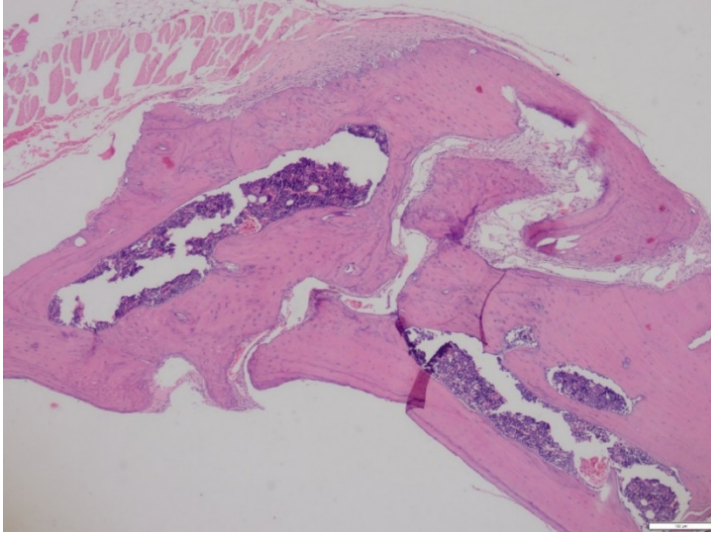
4.1 Histopatolojik ve Histomorfometrik Bulgular



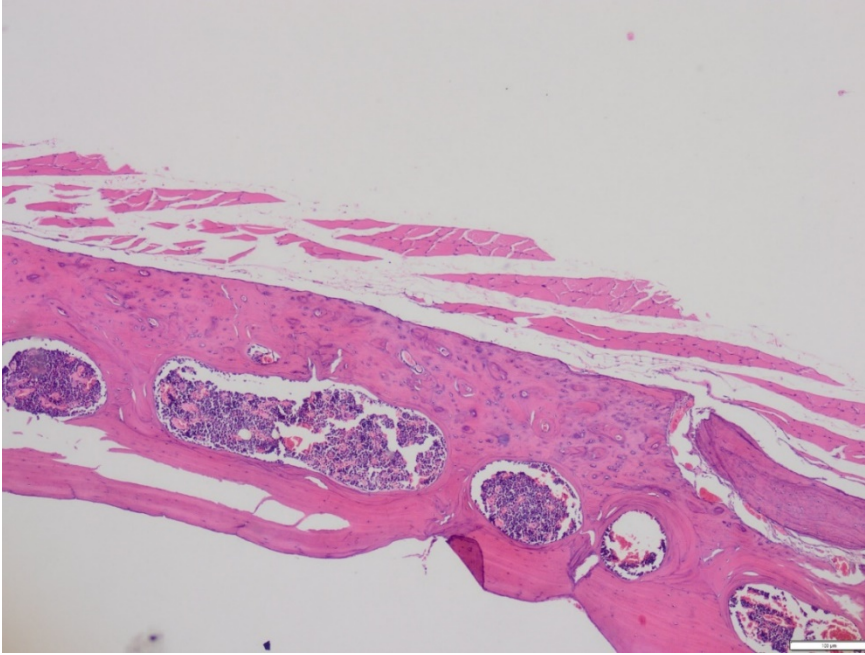
Şekil 4.1. Grup 1 (SSRI Grubu) sellüler, osteoblastik aktivite gösteren yeni kemik yapım alanları ile hiposellüler kompakt kemikten oluşan matür kemik alanlarının izlendiği ışık mikroskopik görünüm (H&E, x40)



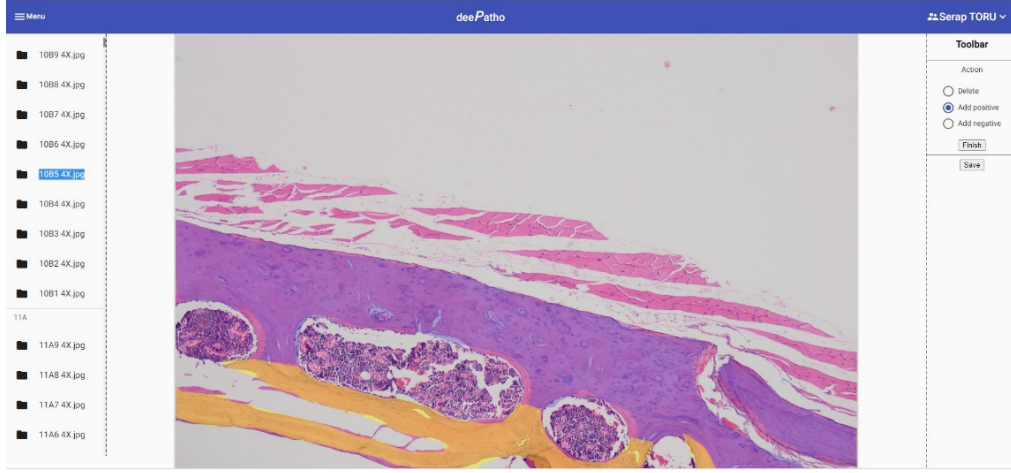
Şekil 4.2. Grup 2 (SNRI Grubu) sellüler, osteoblastik aktivite gösteren yeni kemik yapım alanları ile hiposellüler kompakt kemikten oluşan matür kemik alanlarının izlendiği ışık mikroskopik görünüm (H&E, x40)



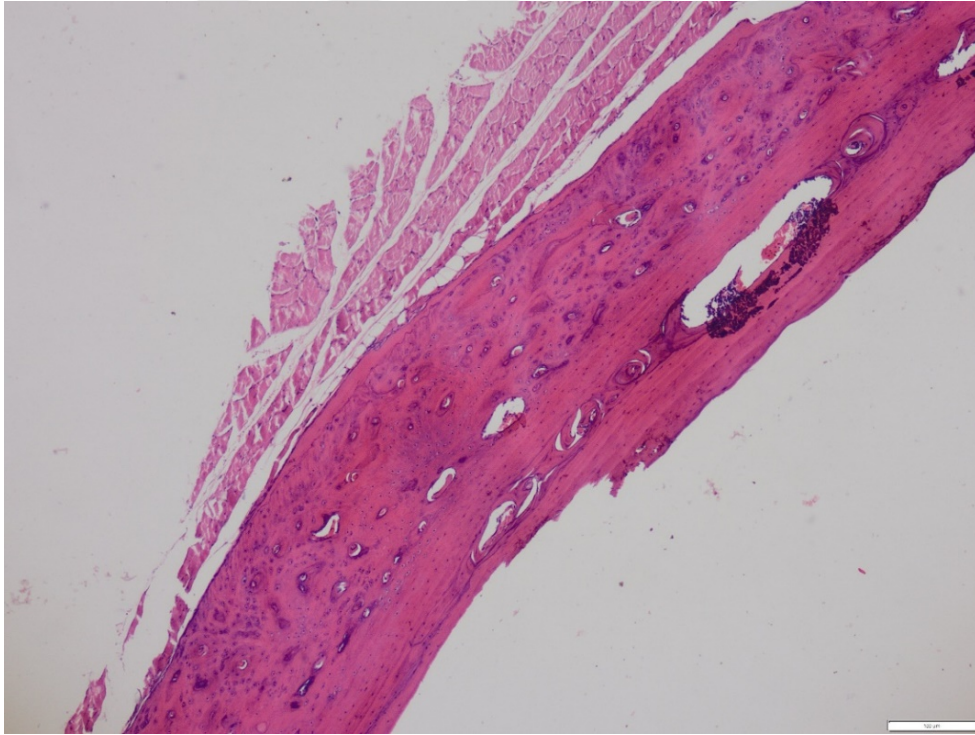
Şekil 4.3. Grup 3 (Kontrol Grubu) sellüler, osteoblastik aktivite gösteren yeni kemik yapım alanları ile hiposellüler kompakt kemikten oluşan matür kemik alanlarının izlendiği ışık mikroskopik görünüm (H&E, x40)



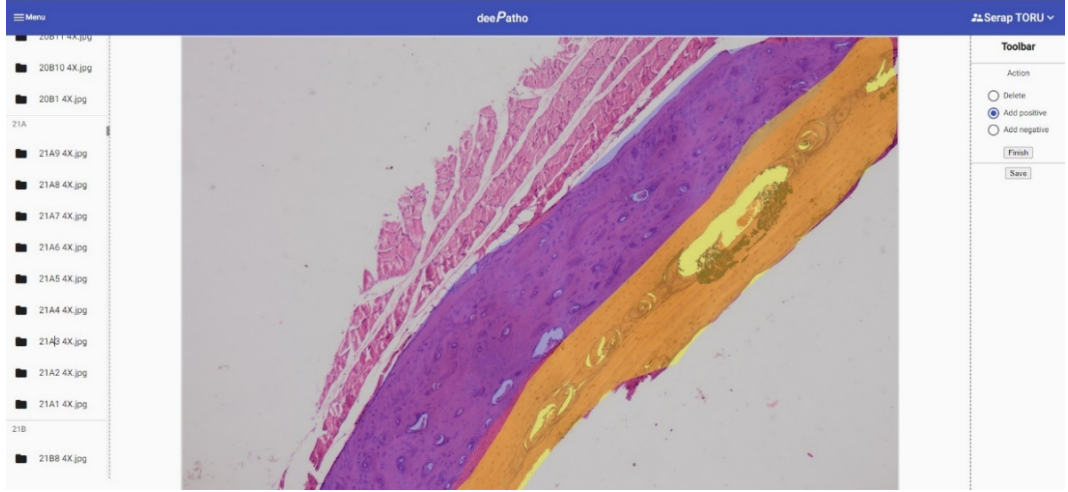
Şekil 4.4. Grup 2 (SNRI Grubu) ışık mikroskopik görünüm (H&E , X40)



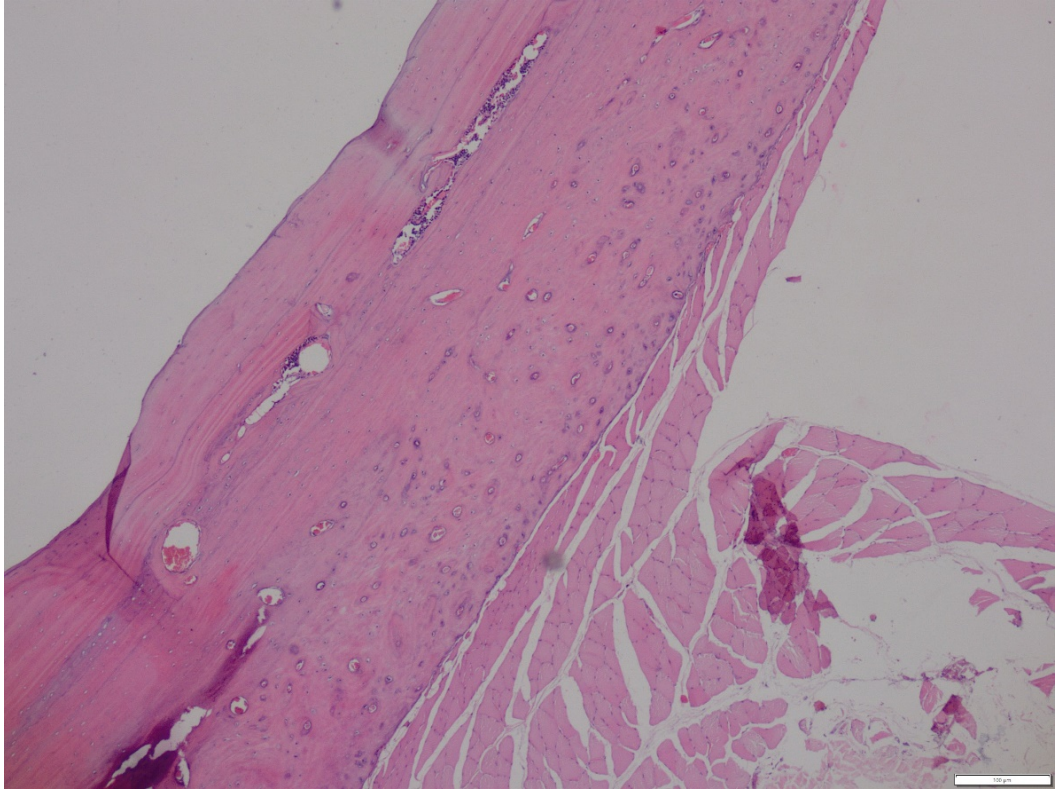
Şekil 4.5. Grup 2’de (SNRI Grubu) yeni kemik yapım alanları mavi, matür kemik alanları sarı ile morfolometrik olarak işaretlenmiştir. (H&E , X40)



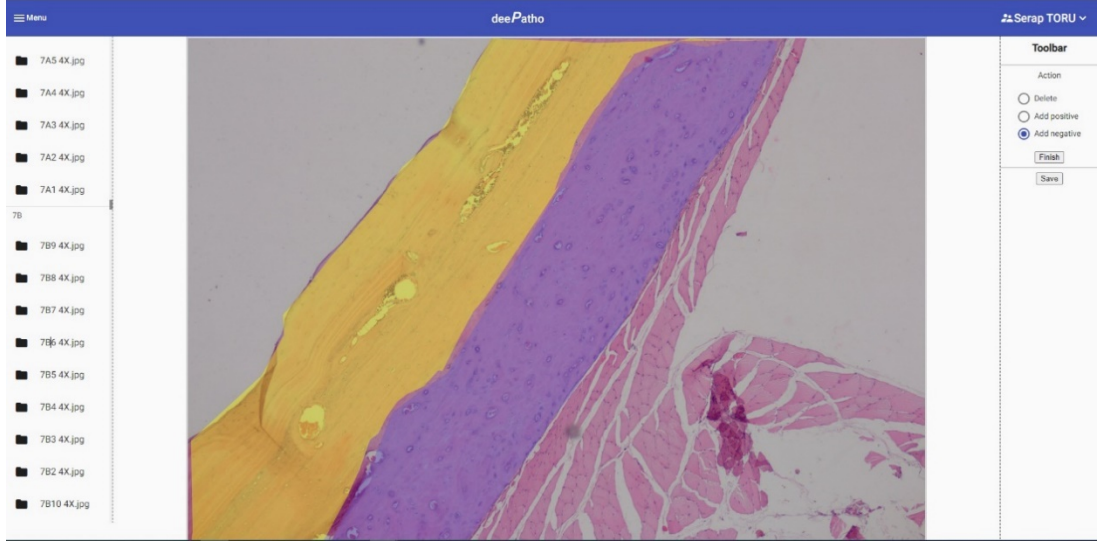
Şekil 4.6. Grup 3 (Kontrol Grubu) ait ışık mikroskopik görünüm (H&E , X40)



Şekil 4.7. Grup 3'de (Kontrol Grubu) yeni kemik yapım alanları mavi, matür kemik alanları sarı ile morfometrik olarak işaretlenmiştir. (H&E , X40)



Şekil 4.8. Grup 2 (SNRI Grubu) ışık mikroskopik görünüm (H&E , X40)



Şekil 4.9. Grup 2’de (SNRI Grubu) yeni kemik yapım alanları mavi, matür kemik alanları sarı ile morfometrik olarak işaretlenmiştir. (H&E , X40)

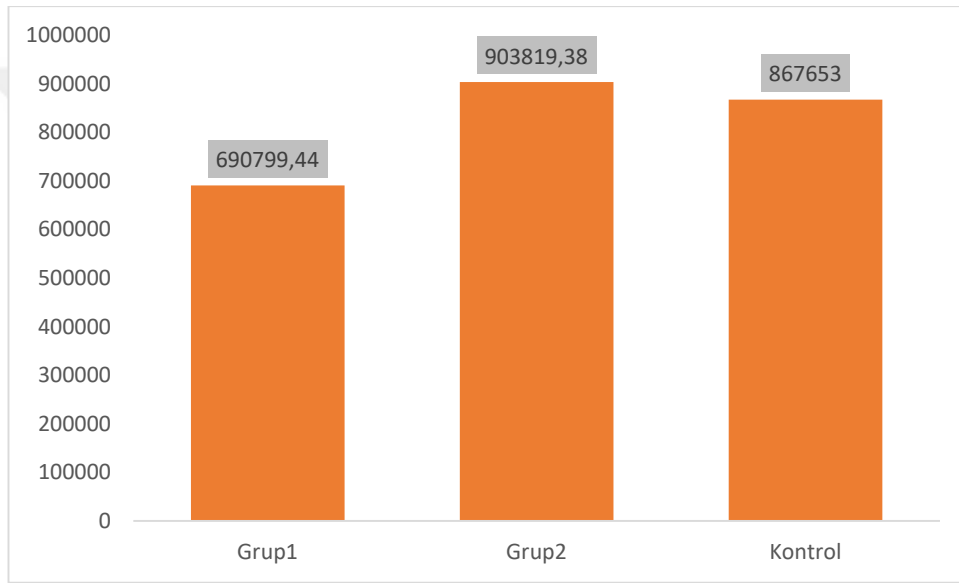
Histomorfometrik çalışmada pozitif alan ölçümleri açısından grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildi. ($p=0,27$).

Çalışmada negatif alan ölçümleri açısından grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildi. ($p=0,48$).

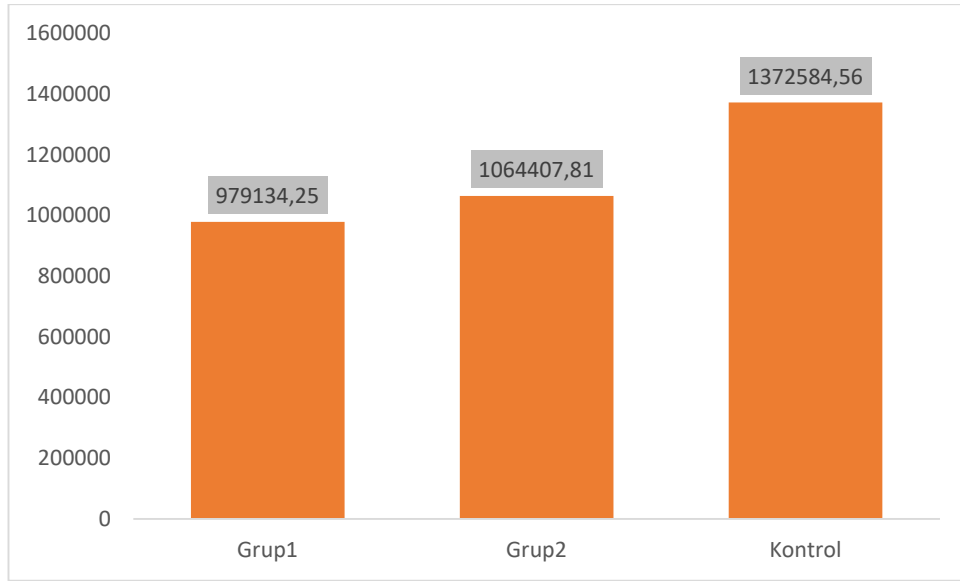
Çalışmada toplam alan ölçümleri açısından grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildi. ($p=0,11$).

Alan	Grup			p
	Grup1	Grup2	Kontrol	
	X $\pm$ s.s.	X $\pm$ s.s.	X $\pm$ s.s.	
Positive(μm^2)	690799,44 $\pm$ 298683,47	903819,38 $\pm$ 237153,24	867653 $\pm$ 292023,16	0,28
Negative(μm^2)	979134,25 $\pm$ 494762,45	1064407,81 $\pm$ 542147,7	1372584,56 $\pm$ 545260	0,47
Positive + Negative (μm^2)	1669933,69 $\pm$ 590380,8	1968227,19 $\pm$ 434931,01	2240237,56 $\pm$ 570868,76	0,11

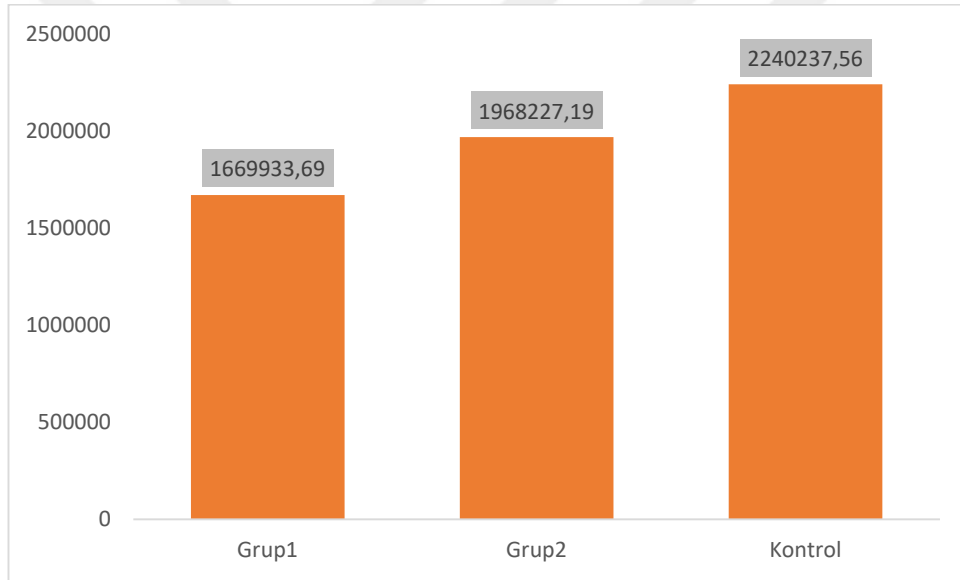
Tablo 4.1. Gruplara göre Alan Ölçümlerinin incelenmesi



Şekil 4.10. Gruplara göre Positive(μm^2) Alan Ölçümlerinin İncelenmesi

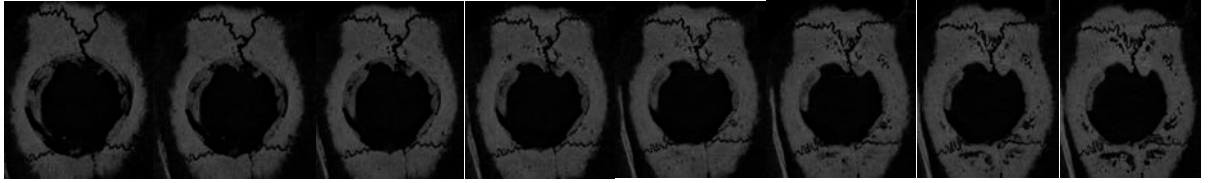


Şekil 4.11. Gruplara göre Negative(µm²) Alan Ölçümlerinin İncelenmesi

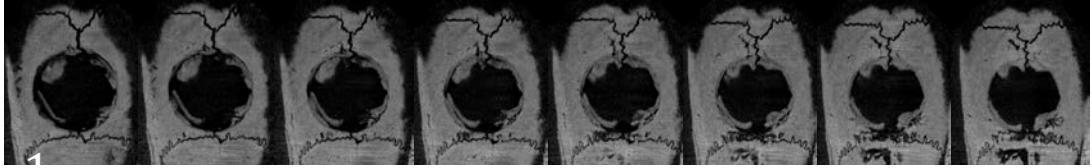


Şekil 4.12. Gruplara göre Positive + Negative (µm²) Alan Ölçümlerinin İncelenmesi

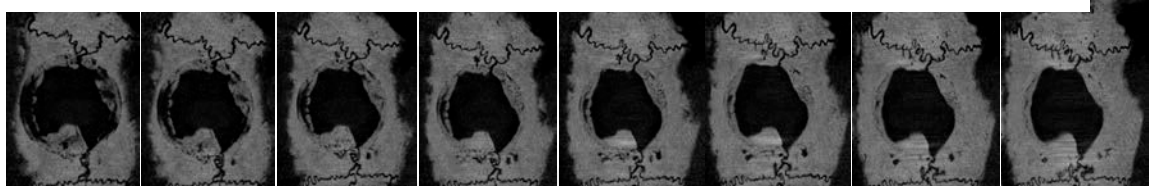
4.2. Micro Ct Tarama ve Morfometrik Bulguları



Şekil 4.13. Grup 1 (SSRI Grubu) kalvaryal defekt bölgesinin micro ct görüntüsü



Şekil 4.14. Grup 2 (SNRI Grubu) kalvaryal defekt bölgesinin micro ct görüntüsü



Şekil 4.15. Grup 3 (Kontrol Grubu) kalvaryal defekt bölgesinin micro ct görüntüsü

Çalışmada belirlenen 24 deneğin % 33,3 ile grup 1, grup 2 ve grup 3 için benzer oranlarda olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.2 Grupların Dağılımları

Grup	n	%
Grup1	8	33,3
Grup2	8	33,3
Kontrol	8	33,3
Total	24	100,0

Yapılan ölçümler sonucunda Tissue Volume düzeyinin $41,11 \pm 5,35$, Bone Volume düzeyinin $5,04 \pm 3,00$ ve BV/TV oranının $12,4 \pm 6,95$ olduğu tespit edilmiştir

Bone Surface ölçümünün $59,36 \pm 24,13$, Tissue Surface ölçümünün $95,8 \pm 6,93$ ve BS/TS oranının $62,72 \pm 27,12$ düzeyinde olduğu belirlenmiştir.

Open Porosity düzeyinin $87,58 \pm 6,96$ ve Total Porosity düzeyinin ise $87,6 \pm 6,95$ seviyesinde olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.3. Ölçümlerin Genel Değerlendirilmesi

Ölçüm	$X \pm s.s.$	Min-max
Tissue Volume	$41,11 \pm 5,35$	32,37-57,9
Bone Volume	$5,04 \pm 3,00$	0,23-12,66
BV/TV	$12,4 \pm 6,95$	0,50-27,5
Bone Surface	$59,36 \pm 24,13$	11,78-122,56
Tissue Surface	$95,8 \pm 6,93$	74,32-117,91
BS/TS	$62,72 \pm 27,12$	11,77-125,59
Open Porosity	$87,58 \pm 6,96$	72,47-99,5
Total Porosity	$87,6 \pm 6,95$	72,5-99,5

Tablo 4.4. Alan Ölçümlerin Genel Değerlendirilmesi

Ölçüm	$X \pm s.s.$	Min-max
Positive(μm^2)	$820757,27 \pm 281534,42$	417562,5-1338068,5
Negative(μm^2)	$1138708,88 \pm 533145,62$	582564-2162727
Positive $\pm$ Negative (μm^2)	$1959466,15 \pm 565191,25$	1150703-3036296

Grubun genelinde pozitif alan düzeyinin $820757,27 \pm 281534,42 \mu m^2$, Grubun genelinde negatif alan düzeyinin $1138708,88 \pm 533145,62 \mu m^2$ olduğu tespit edilmiştir.

Grubun genelinde toplam alan düzeyinin $1959466,15 \pm 565191,25 \mu m^2$ olduğu belirlenmiştir.

Gruplara göre Ölçümlerin İncelenmesi

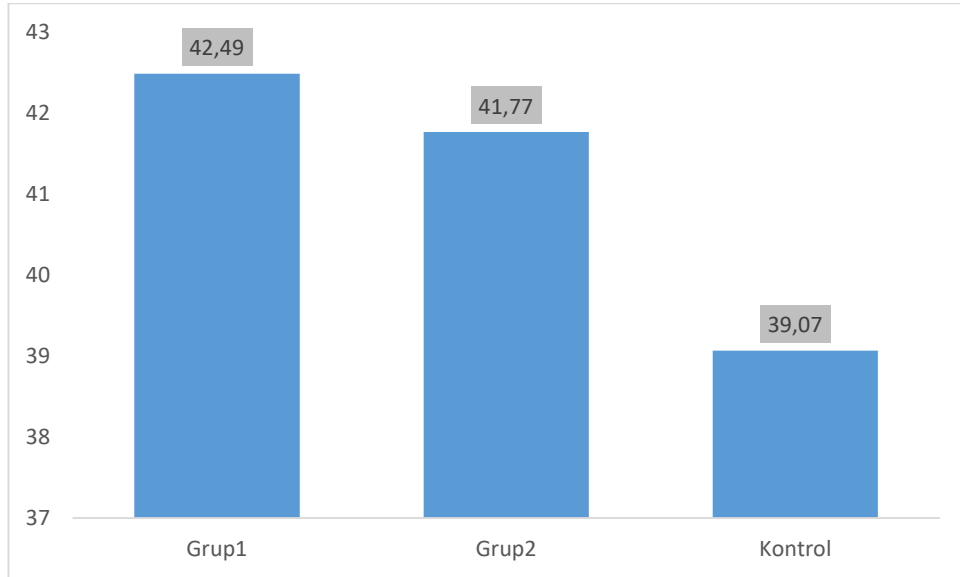
Tablo 4.5. Gruplara göre Tissue Volume, Bone Volume ve BV/TV oranlarının incelenmesi

Ölçüm	grup			p
	Grup1	Grup2	Kontrol	
	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.	
Tissue Volume	42,49±6,94	41,77±3,22	39,07±5,31	0,37
Bone Volume	5,13±2,97	4,18±2,93	5,82±3,25	0,68
BV/TV	12,32±7,14	10,3±7,38	14,59±6,53	0,55

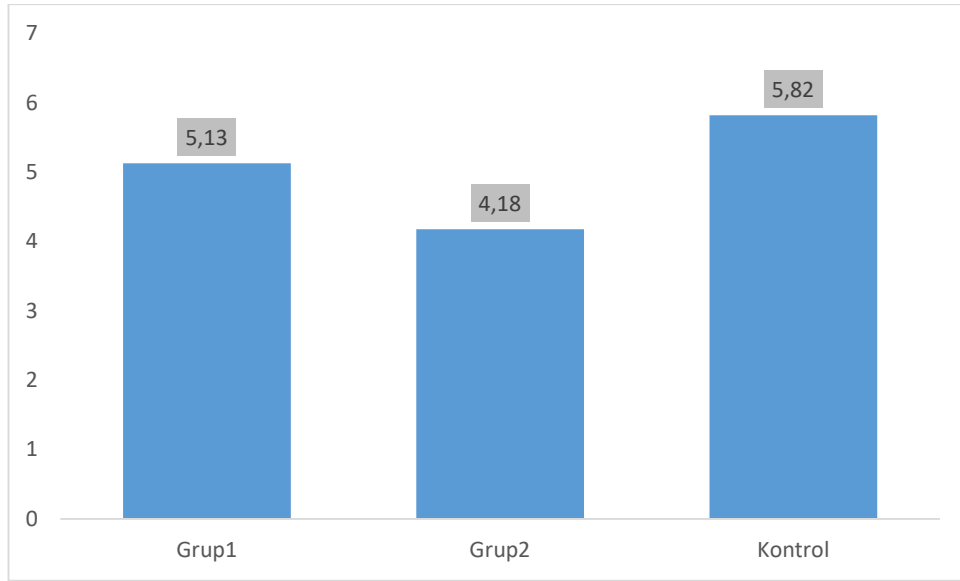
Çalışmada Tissue Volume ölçümleri açısından grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak fark olmadığı belirlendi. (p=0,37).

Çalışmada Bone Volume ölçümleri açısından grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak fark olmadığı belirlendi. (p=0,68).

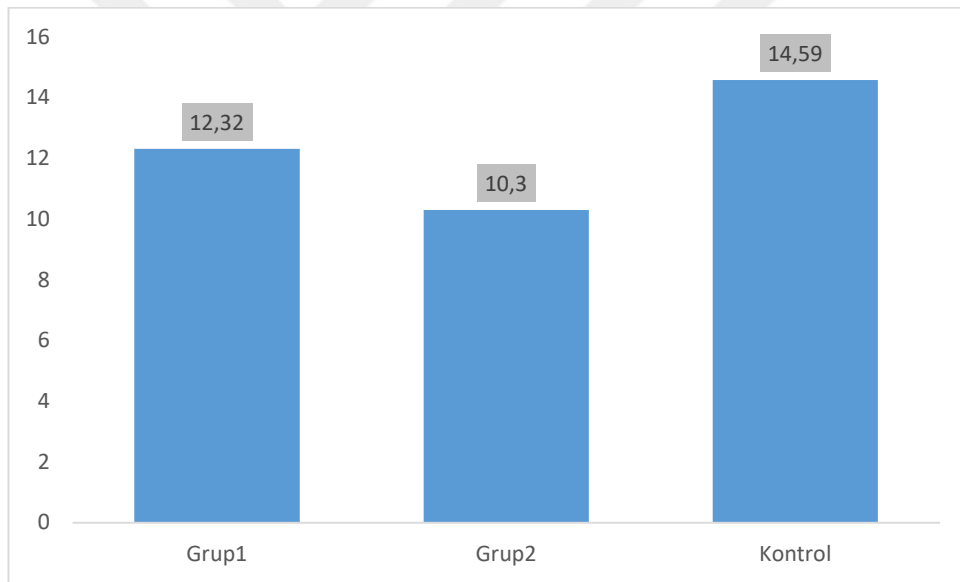
Çalışma grupları arasında BV/TV ölçümleri bakımından istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildi. (p=0,55).



Şekil 4.16. Gruplara göre Tissue Volume



Şekil 4.17. Gruplara göre Bone Volume



Şekil 4.18. Gruplara göre BV/TV

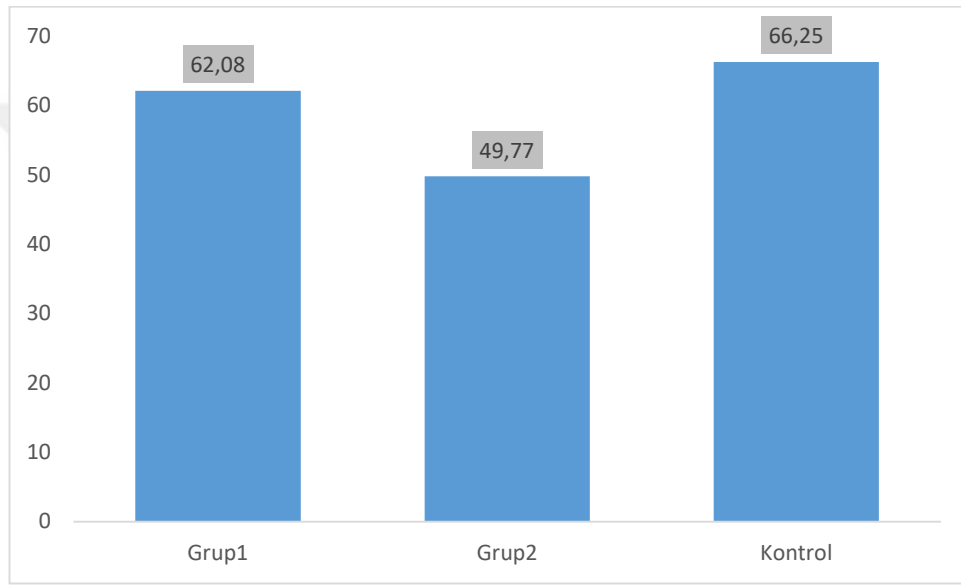
Tablo 4.6. Gruplara göre Bone Surface, Tissue Surface ve BS/TS oranlarının incelenmesi

Ölçüm	grup			p
	Grup1	Grup2	Kontrol	
	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.	
Bone Surface	62,08±23,34	49,77±23,12	66,25±25,82	0,65
Tissue Surface	95,77±11,82	96,88±1,75	94,77±3,56	0,37
BS/TS	67,02±31,32	51,63±24,28	69,51±25,14	0,57

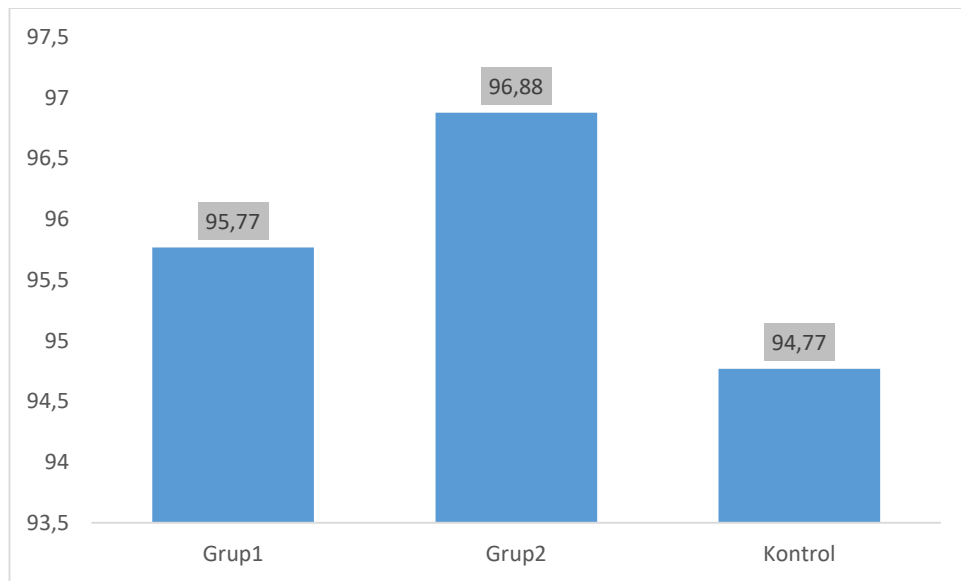
Çalışmada Bone Surface ölçümleri için grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildi ($p=0,65$).

Çalışmada Tissue Surface ölçümleri için grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildi ($p=0,38$).

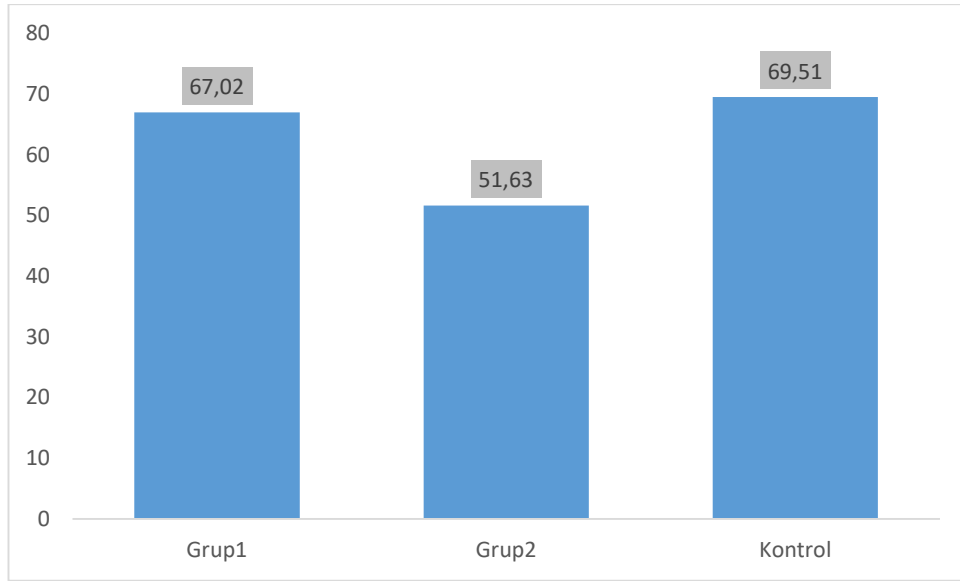
Çalışmada BS/TS ölçümleri için grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildi ($p=0,57$).



Şekil 4.19. Gruplara göre Bone Surface



Şekil 4.20. Gruplara göre Tissue Surface



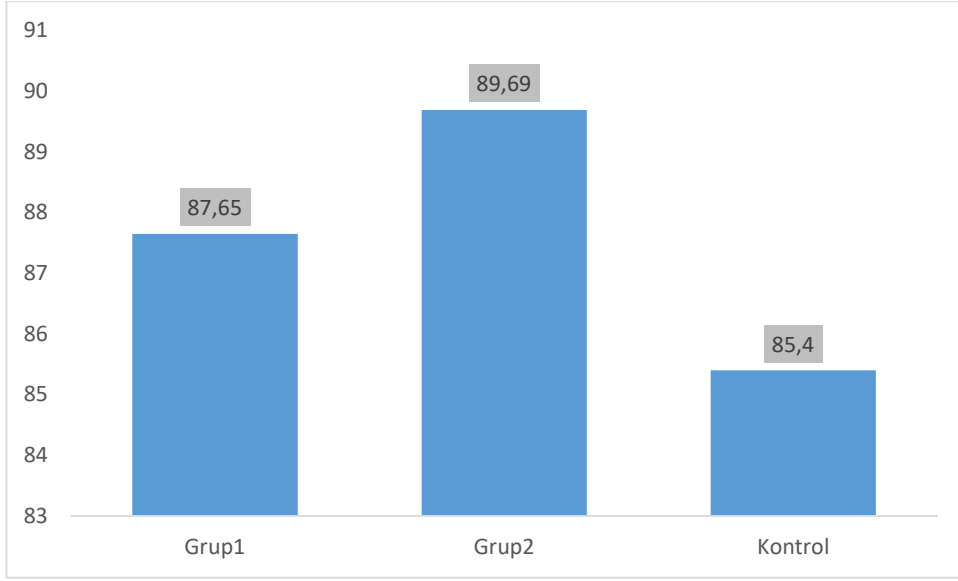
Şekil 4.21. Gruplara göre BS/TS

Tablo 4.7. Gruplara göre Open Porosity ve Total Porosity Düzeylerinin incelenmesi

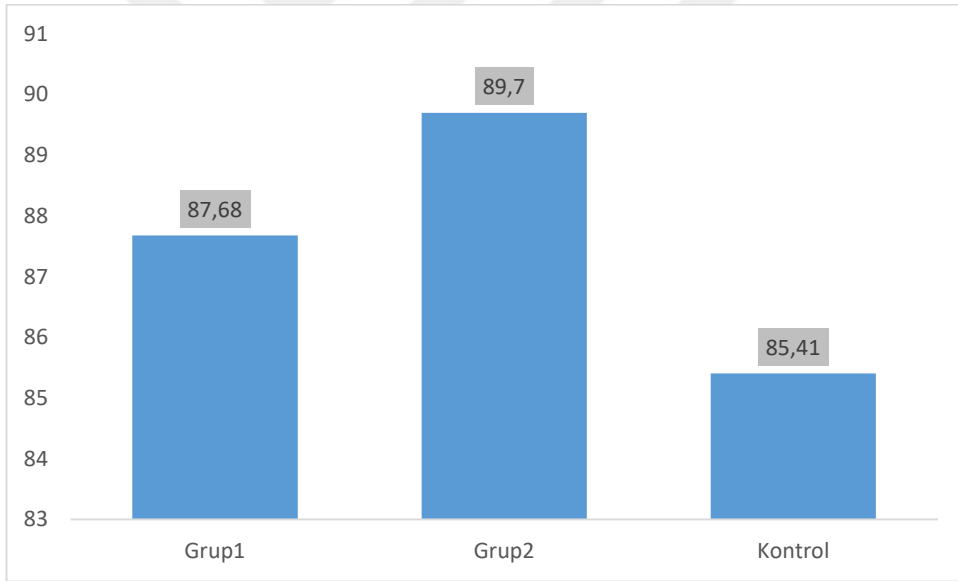
Ölçüm	grup			p
	Grup1	Grup2	Kontrol	
	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.	
Open Porosity	87,65±7,18	89,69±7,38	85,4±6,54	0,55
Total Porosity	87,68±7,14	89,7±7,38	85,41±6,53	0,55

Çalışmada Open Porosity ölçümleri açısından grup 1, grup 2 ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir. (p=0,55).

Çalışmada Total Porosity ölçümleri bakımından grup 1, grup 2 ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir. (p=0,54).



Şekil 4.22. Gruplara göre Open Porosity



Şekil 4.23. Gruplara göre Total Porosity

5. TARTIŞMA

Kemik iyileşmesini etkileyen ilaçlar ağız, diş ve çene cerrahisinde her zaman ilgi odağı olmuştur. Bifosfonatlar, antiepileptikler, NSAI ilaçlar, antidepresanlar gibi çoğu ilaç grubu kemik metabolizmasını etkilemektedir. ^(47, 48) Kullanımı giderek yaygınlaşan SSRI ve SNRI gibi antidepresan grubu ilaçların kemik metabolizması üzerine olumsuz etkileri olabileceği son zamanlarda yapılan çalışmalarda ortaya çıkartılmıştır. ^(7, 51, 75) Ancak bildiğimiz kadarıyla bu konuda literatürde yer alan çalışma sayısı son derece azdır. ^(71, 76) Yine bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, SSRI ve SNRI grubu ilaçların uygulanmasını takiben kemik defektlerinin iyileşmesini inceleyen ve oluşabilecek farklılıkları kıyaslayan ilk araştırmadır.

Kemik sinerjistik bir şekilde hareket eden ve birçok fonksiyona hizmet eden canlı, karmaşık bir dokudur. Kemik dokunun içeriği, dokunun yüke karşı direnç göstermesine, kraniyal ve torasik kavitelerdeki hassas hayati organların dış kuvvetlere karşı korunmasına, kan hücrelerinin oluşturduğu kemik iliğini barındırmasına ve vücudun sistemik homeostazisine katkıda bulunan bir hücre ve mineral deposu olmasına olanak sağlar. ⁽¹⁾ Kemik dokusu içerisinde osteojenik öncü hücreleri, osteoblastları, osteoklastları, osteositleri ve kemik iliğinin hematopoetik hücrelerini barındırmaktadır. Bu hücrelerden osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar ve osteoklastlar kemik metabolizmasında önemli bir role sahiptir. ⁽¹⁾ Kemikğin esas hücrelerini oluşturan osteoprogenitör hücreler oval çekirdekli ve yassı hücrelerdir. ⁽²⁾ Kaynaklarını mezenşimden alan bu hücreler endosteum ve periosteumda bulunur. Büyüme sonrasında pasif hale geçerek kemiğin internal reorganizasyonunda ve kırık iyileşmesinde tekrar aktive olurlar. ^(2, 3)

Osteoblastlar, organik kemik matriksini sentezleyerek kalsifikasyona yardımcı olurlar ve kemik oluşumundan sorumlu birincil kemik yapıcı hücrelerdir. ^(10, 11) Osteoblastların zamanla kendi salgıları ile çevrenip mineralize kemik matriksi içinde çevrenmesiyle osteositler oluşur. Osteositlerin görevi; kalsiyum akışını kontrol ederek kemiğin mineral düzeyini dengelemek, hasarları tespit etmek, hücreler arası ilişkiyi sağlamak ve kemiğin yeniden şekillendirilmesini düzenlemektir. ⁽¹⁹⁾ Osteoklastlar ise kemik dokunun rezorpsiyonundan sorumlu esas hücrelerdir. Özellikle kemik yıkımının olduğu bölgelerde bulunan ve kemiğin yeniden

şekillendirilmesinden sorumlu olan osteoklastlar, kalsiyumun kemik dokusundan kana salınmasında ve vücut sıvılarında kalsiyum miktarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. ⁽²³⁾

Major depresif bozukluğun, monoamin nörotransmitter serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) ve 5-HT transporter (5-HTT) ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. ⁽⁷⁷⁾ 5-HTT, hücre dışı boşluktan 5-HT alımı ile serotonerjik aktivitenin anahtar düzenleyicisi olarak görev yapar. 5-HTT'yi antagonize ederek, seçici serotonin geri alım inhibitörlerini (SSRI'lar) kullanarak, serotonerjik aktivite güçlendirilebilir ve majör depresif bozukluk semptomları hafifletilebilir ⁽⁷⁸⁾. Battaglini ve ark. ⁽⁴⁹⁾ yaptıkları in vitro çalışmada 5-HTT'nin, kemik metabolizması üzerine etkisini incelemişler ve bu çalışma sonucunda 5-HTT'nin tüm ana kemik hücre tiplerinde (osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar) 5-HT alımı için hem mevcut hem de oldukça spesifik olduğunu bulmuşlardır. Warden ve ark ^(79, 80) ise yaptıkları bir in vitro çalışmada 5-HTT'ye ek olarak osteoblastlar, osteositler ve periosteal fibroblastların (osteoblast öncü hücreleri içeren bir hücre popülasyonu) uyarılmasının da, kemik hücre aktivitesini modüle eden 5-HT için fonksiyonel reseptör işlevi gördüğünü rapor etmişlerdir.

Majör depresyon ve bipolar bozukluğun, azalmış kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. ⁽⁸¹⁾ Yapılan hayvan çalışmaları ⁽⁸²⁾ ve epidemiyolojik çalışmalar ^(51, 71) sonucunda; serotonerjik antidepresan ilaç kullanımının kemik turnoverında artışa neden olduğu ve bundan dolayı bu ilaçların kullanımının kemik mineral yoğunluğunda azalma yaptığı rapor edilmiştir. ⁽⁸⁾ Yüksek dozlarda SSRI kullanımının osteoblast formasyonunu inhibe ettiği ve kemik formasyonunda azalmaya neden olduğu yapılan in vivo ve hayvan çalışmalarında rapor edilmiştir. ⁽⁸²⁾

Diem ve ark. ⁽⁸³⁾ 1,5 yıllık bir süre boyunca 2722 yaşlı kadın hasta üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada SSRI ilaçların kalçada kemik mineral yoğunluğunda önemli bir azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir. Bu bilim insanları bu bulguya dayanarak, depresif hastalığı olan kişilerin depresif hastalığa sahip olmayan sağlıklı bireyler göre daha hızlı kemik kaybedebileceklerini öne sürmüşlerdir. Yine, Haney ve ark. ⁽⁶⁸⁾, 65 yaş ve üzeri 5995 erkeği kesitsel olarak incelemiş ve SSRI'ların kalça ve omurgada önemli kemik mineral yoğunluğu kayıpları ile ilişkili olduğunu, TCA'lar veya trazadon kullanan deneklerde kemik mineral yoğunluğu kaybı olmadığını bildirmişlerdir.

Richards ve ark.⁽⁸⁴⁾, beş yıllık bir süre boyunca 50 yaş ve üzeri toplulukta yaşayan 5008 yetişkin üzerinde prospektif olarak çalışmış ve ayrıca SSRI kullanımı, kalçada kemik mineral yoğunluğu kaybı ve omurgada kemik mineral yoğunluğu kaybı eğilimi arasında klinik olarak önemli bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Bu bilim insanları, ayrıca SSRI tedavisinin kalçada omurgaya göre daha fazla fragilite kırığı insidansına sahip olduğunu bildirmişlerdir.

İmipramin (IMIP) ve SSRI gibi antidepresanlar, daha yaşlı depresif hastalarda kemik mineral yoğunluğunun azalması ve/veya kırık ile ilişkilendirilmiştir.⁽⁸¹⁾ Ayrıca valproat (VAL) ve karbamazepin (CBZ) gibi antikonvülzanların da kırık oranlarını arttırdığı bilinmektedir.⁽⁸¹⁾ Gold ve ark.⁽⁸¹⁾ 8 hafta boyunca her gün intraperitoneal olarak verilen IMIP, fluoksetin (FLX), valproat VAL, karbamazepin (CBZ), karbamazepin (CBZ) aracı ve salin (SAL) üzerinde sıçan modelinde yaptıkları bir deneysel çalışmada kemiğin mekanik ve geometrik özelliklerini ölçtüler. Farklı bölgeleri, dört noktalı eğilme ile kırılmaya karşı test ettiler ve rijitliği belirlemek için yük yer değiştirmesi kullandılar. Orta diyafiz atalet momentlerini hesaplamak için sol femurları bir MicroCT sisteminde tarattılar. Gold ve ark.⁽⁸¹⁾, bu parametrelerin hiçbirinin antidepresanlardan etkilenmediğini rapor ettiler. Bununla birlikte, VAL' in sertlikte önemli bir azalma ve verimde bir azalma ile sonuçlandığını ve CBZ'nin, sertlikte bir azalmaya neden olduğunu ve yalnızca CBZ'nin, önemli geometrik değişikliklerin eşlik ettiği mekanik özelliklerde değişikliklere neden olduğunu bildirdiler. Bu bilim insanları, bu verilere dayanarak kronik antidepresan tedavinin kronik antikonvülzan tedavinin aksine, kemik gücünü azaltmadığını ve bu nedenle, antidepresan kullanan yaşlı hastalarda azalmış kemik mineral yoğunluğu ve artan kırık oranlarının, antidepresanlardan ziyade kemiği zayıflatan depresyona özgü faktörleri temsil etmesinin daha olası olduğunu öne sürdüler. Bu bilim insanları ayrıca, antikonvülzan tedavisi gören hastaların, özellikle yaşlandıkça kemik gücünün giderek azaldığını ve kırık açısından özellikle yüksek risk altında olabileceklerini bildirmiş ve depresif hastalık, antikonvülzan kullanımı ve ileri yaş kombinasyonunun kemik sağlığı için özellikle risk oluşturabileceği görüşünü savunmuşlardır.⁽⁸¹⁾ Gold ve ark. nın sonuçlarına benzer şekilde, yaptığımız çalışmada hem SSRI hem de SNRI grubu ilaçların kullanımı kemik iyileşmesini olumsuz bir şekilde etkilememiştir.

Yapılan bazı klinik çalışmalarda SSRI grubu ilaçların artmış kırık riski ile ilişkili olduğu rapor edilmesine karşın ^(7, 85, 86) bazı çalışmalarda ⁽⁸⁵⁾ bu grup antidepresan ilaç kullanımının kırık riskini artırmadığı öne sürülmüştür. Antidepresan (SSRI ve SNRI) kullanımı ile fraktür riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Maura ve ark.⁽⁸⁵⁾ tarafından prospektif bir kohort çalışması yapılmıştır. 6645 hasta üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada, 10 yıllık periyotta 978 hastada en az 1 adet fraktür geliştiğini tespit etmişlerdir ve bu bilim insanları antidepresan (SSRI ve SNRI) kullanımı ve fragilite kırığı arasında önemli bir ilişki bulunduğunu öne sürmüşlerdir. Khanassov ve ark ⁽⁸⁷⁾ SSRI ve SNRI grubu ilaçların yaşlı erişkinlerde kırık riski üzerine etkisi değerlendirmek için 1990-2011 yılları arasında bir meta analiz çalışması yapmışlar ve SSRI ve SNRI grubu antidepresan ilaç kullanımıyla özellikle yaşın artmasıyla birlikte kırık riskinin arttığını öne sürmüşlerdir. Wang ve ark. ⁽⁸⁶⁾ Çin’de yaptıkları vaka kontrol çalışmasında SSRI ve SNRI grubu ilaç kullanımıyla kırık riski arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda, SSRI ve SNRI grubu ilaçların kullanımının osteoporoz ve düşme hikayesi olan hastalarda artmış kırık için risk faktörü olduğu rapor edilmiştir. Lantaigne ve ark. ⁽⁸⁸⁾ 50 yaş ve üzeri hastalarda yaptıkları kohort çalışmasında SSRI ve SNRI grubu ilaçların kırık üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda SSRI veya SNRI grubu ilaç kullananların benzer oranda kırık gelişme riski taşıdığı öne sürülmüştür. Çalışmamızda kırık riski değerlendirilmemiş olmasına karşın, bu çalışmada kullanılan SSRI veya SNRI grubu ilaçlara bağlı olarak kemik iyileşmesinde benzer etkiye sahip olması Lantaigne ve ark.⁽⁸⁸⁾ ’nın sonuçlarını desteklemektedir.

Bildiğimiz kadarıyla, SNRI ve SNRI’ların kemik minerilizasyon yoğunluğu ve kırık iyileşmesi üzerindeki potansiyel etkisi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmasına karşın ^(7, 68, 83, 85-88) kemik iyileşmesiyle ilgili olarak literatürde çok daha sınırlı sayıda çalışma vardır. ^(70, 82) Howie ve ark. ⁽⁷⁰⁾ tarafından rat modeli üzerinde yapılan deneysel çalışmada SSRI kullanımının kalvaryal defekt iyileşmesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu bilim insanları çalışmadan elde ettikleri bilgiye dayanarak, SSRI grubu ilaçların kemiğin tamir ve rejenerasyonunu kesintiye uğratarak kemik iyileşmesini olumsuz etkilediğini öne sürmüşlerdir. Yine Abu Nada ve ark. ⁽⁸²⁾ yaptıkları deneysel bir çalışmada SSRI kullanımının kemik iyileşmesine ve titanyum implantların osteointegrasyonuna olan etkisini değerlendirmişlerdir. Ratlarda sol tibiaya titanyum implantlar yerleştirilirken sağ tibiada ise unikortikal defektler

oluşturulmuştur. Çalışmadan elde edilen bilgiye göre, SSRI grubu ilaç kullanımının kemik iyileşmesini ve implant osteointegrasyonunu olumsuz yönde etkilediği rapor edilmiştir. Bu iki çalışmanın sonuçlarının aksine, çalışmamızda ne SSRI grubu ilacın ne de SNRI grubu ilacın kemik iyileşmesi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı belirlendi.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmadan elde edilen bilgiye dayanarak;

Literatürde SSRI ve SNRI grubu ilaçların kemik metabolizmasına etkilerinin incelenmesine yönelik çok sayıda çalışma olmasına karşın, deneysel çalışmaların sayısı sınırlıdır. Elde edilen bu bulgular ışığında, ratlar üzerinde uyguladığımız deney protokolünün SSRI ve SNRI grubu ilaçların rat kalvaryası üzerine etkilerinin araştırılmasında uygun bir model olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Benzer modellemelerle ileri çalışmaların literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Hem SSRI ve SNRI gibi antidepresan grubu ilaç kullanımının yara iyileşmesi üzerindeki etki mekanizmasının tam olarak anlaşılabilmesi hem bu çalışmadan elde edilen bilgilerin doğrulanması hem de klinik uygulamada hekimlere rehber olabilmesi için kapsamlı deneysel ve klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Gerçekleştirilen bu çalışmada elde edilen verilerin, mevcut literatüre katkı sağlamasının yanı sıra, yeni tedavi konseptleri üzerine yapılacak araştırmalara öncülük edeceği de düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int*. 2003;14 Suppl 3:S13-8.
2. Gürsoy N. Ortodontinin biyolojik temelleri:Kafa, yüz, çene büyüme ve gelişimi. Doyuran Matbaası, İstanbul,. 1978.
3. McLean F, Urist, M.R. Recent advances in physiology of bone 1. *J Bone Joint Surg Am*. 45:1305-13, 1963.
4. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *Instr Course Lect*. 1996;45:371-86.
5. Luppen CA, Blake, C.A, Ammirati, K.M., Stevens, M.L., Seeherman, H.J, , Wozney JM, Bouxsein, M.L. Recombinant human bone morphogenetic protein enhances osteotomy healing in glucocorticoid-treated rabbits. *J Bone Miner* 2002.
6. Öber A, Izzetoğlu T.G. Histoloji. 1. Baskı. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım; 2006.
7. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants and risk of fracture. *Calcif Tissue Int*. 2008;82(2):92-101.
8. Diem S, Jeon J. Use of antidepressant medications and risk of fracture in older women. *Calcif. Tissue Int*. 88, 476–484 (2011).
9. S. P. Histoloji. Baskı 2; Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayın no: 32. 1993. .
10. WSS. J. Integrated Bone Tissue Physiology: Anatomy and Physiology. In: Cowin SC editör. *Bone Mechanics Handbook*. 2. ed. CRC Press, Florida; 1- 68, 2001.
11. Telci A. Bağ Dokusu. *Biyokimya*, editörler, Gürdal F, Ademoğlu E.; Güven 1990.
12. Nanci A. WW, Bianco P. Bone. İçinde Nanci A., editör. *Oral Histology.Development, Structure and Function*. St. Louis: Mosby.; 111- 140,2003.
13. Raisz L. G. RGA. Cellular basis of bone turnover. *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*, edited by L. V. Avioli and S. M. Krane. Ed. 2, pp. 1-41. Philadelphia, W. B. Saunders, 1990.
14. Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption - a hypothesis. *Calcif Tissue Int*. 1982;34(3):311.
15. Russell R. G. G. B, R. A. D., Hughes, D. E., Gowen, M.,. Humoral and local factors affecting bone formation and resorption. In *New Techniques in Metabolic Bone Disease*, pp. 1-20. Edited by J. C. Stevenson. London. Butterworth. 1990.
16. Raisz LG, Kream BE. Regulation of bone formation. *N Engl J Med*. 1983;309(1):29-35.
17. Cooper RR, Milgram JW, Robinson RA. Morphology of the osteon. An electron microscopic study. *J Bone Joint Surg Am*. 1966;48(7):1239-71.
18. Rodan GA. Introduction to bone biology. *Bone*. 1992;13 Suppl 1:S3-6.
19. Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1116:281-90.
20. Burger EH, Klein-Nulend J, van der Plas A, Nijweide PJ. Function of osteocytes in bone--their role in mechanotransduction. *J Nutr*. 1995;125(7 Suppl):2020S-3S.
21. Marotti G. The osteocyte as a wiring transmission system. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*. 2000;1(2):133-6.
22. N Soydan, Genel Histoloji. İstanbul, İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, 1982. 1982.

23. Akay MT. Genel Histoloji, Beşinci Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara, 2001.
24. Vaananen HK, Laitala-Leinonen T. Osteoclast lineage and function. Arch Biochem Biophys. 2008;473(2):132-8.
25. Blair HC, Teitelbaum SL, Ghiselli R, Gluck S. Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. Science. 1989;245(4920):855-7.
26. Athanasou NA, Sabokbar A. Human osteoclast ontogeny and pathological bone resorption. Histol Histopathol. 1999;14(2):635-47.
27. Junquiera LC, Carneiro J, Kelley, R.O., Temel Histoloji. 8.Baskı. . Istanbul: Barış Kitabevi Ltd. Şti; 1998. 132-51 p.
28. Erdoğan C. Genel Histoloji: Hücre ve Dokular, 2. Baskı, Murat Onset, İzmir, 1983.
29. Sodek J, McKee MD. Molecular and cellular biology of alveolar bone. Periodontol 2000. 2000;24:99-126.
30. DeLacure MD. Physiology of bone healing and bone grafts. Otolaryngol Clin North Am. 1994;27(5):859-74.
31. Artzi Z, Tal H, Dayan D. Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets: 2. Histochemical observations at 9 months. J Periodontol. 2001;72(2):152-9.
32. Caplan AI. PD. The cellular and molecular biology of bone formation. In: Peck W.A.(Ed). Bone and Mineral Research. New York: Elsevier.; 117, 1987.
33. Langer R. VJ. Tissue engineering. Science.; 260: 920- 926, 1993.
34. Brond AR. RTFhSotm, system. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone.; 1: 93-114.
35. Schenk RK, Buser D., Dahlin, C.,. Guided Bone Regeneration in Regeneration in Implant Dentistry. Quintessence publishing, Hong Kong.; 49-100, 1994.
36. Erimoğlu CI. İnsan Anatomisi. I.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, Istanbul; 6-7, 1990.
37. Schindeler A. MM, Bokko P., Little DG. Bone remodeling during , fracture repair: The cellular picture. Semin Cell Dev Biol.;19(5): 459-66.
38. Oryan A, Alidadi, S., Moshiri, A.,. Current concerns regarding healing of bone defects. Hard Tissue. 26;2(2): 13, 2013.
39. Morley P. WJ, Willick GE. . Parathyroid hormone: an anabolic treatment for osteoporosis. Curr Pharm Des.; 7:671-687, 2001.
40. Kolbeck S, Bail, H., Schmidmaier, G., Alquiza, M., Raun K., Kappelgard, A.,. 126 Flyvbjerg A, Haas N, Raschke M Homologous growth hormone accelerates bone healing- a biomechanical and histological study Bone; 33: 628-637, 2003
41. Cao Y. MS, Mashiba T., Westmore MS., Ma L., Sato M., Akiyama T.,, Shi L. KS, Miyamoto K., Norimatsu H. Raloxifene, estrogen, and, ovariectomized aatpofrdi, rats. J Bone Miner Res.;17:2237-2246.
42. Pollak D. FY, Simkin A., Avinezer A., Freund HR. The effect of protein malnutrition and nutritional support on the mechanical properties of fracture healing in the injured rat. J Parenter Enteral Nutr.; 10: 564-567, 1986. .
43. Kaplan B, Gonul. B., Dincer, S., Dincer, Kaya FN., Babul, A. Relationships between tensile strength, ascorbic acid, hydroxyproline, and zinc levels of rabbit full-thickness incision wound healing. Surg Today.; 34: 747-751, 2004. .
44. Jones JK. TR. The relationshio of cigarette smoking to impaired intraoral wound healing: a review of evidence and implications for patient care. J Oral Maxillofac Surg.; 50(3): 237239, 1992.
45. S. R. Effects of smoking on prostacyclin formation and platelet aggregation in users of oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol.; 180: 363-368, 1990.

46. Nyquist F. BM, Nilson BE., Obstrant KJ. Nature and healing of tibial , shaft fractures in alcohol abusers. Alcohol Alcohol.; 32: 91-95.
47. Harder AT. AY. The mechanisms of the inhibitory effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing:a concise review. J Clin Pharmacol.; 43: 807-815, 2003. .
48. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61(9):1115-7.
49. Battaglino R FJ, Spate U, Ersoy U, Joe M, Sedaghat L, Stashenko P. Serotonin regulates, 19(9):1420–1431. odtitJBMR.
50. Bliziotis M EA, Burt-Pichat B, Zhang XW, Hashimoto J, Wiren K, Chenu C. Serotonin, 39(6):1313–1321. tareioM-YcB.
51. Saraykar S, John V, Cao B, Hnatow M, Ambrose CG, Rianon N. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Bone Mineral Density in Elderly Women. J Clin Densitom. 2018;21(2):193-9.
52. Coupland C DP, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and, 343:d4551. roaoiopbcsB.
53. Gagne JJ PA, Mogun H, Solomon DH. Antidepressants and fracture risk in older adults: a, 89(6):880–887. csaCPT.
54. Ö. K. Modern psikofarmakolojinin ellinci yılında Türkiye’de ve dünyada psikofarmakoloji ve psikofarmakolojik araştırmaların tarihçesi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 2002; 12(4): 201-210.
55. Lieberman J. History of the use of antidepressants in primary care. Primary Care Compani on J Clin Psychiatry 2003; 6–1.
56. Stahl SM. Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th Edition. Cambridge University Press 2013.
57. Marengell LB SJ, Goff DC. Psychopharmacology and electroconvulsive Therapy. Essential of Clinical Psychiatry. Ed: R.E. Hales, S.C. Yudofsky. 2. baskı 2004. American Psychiatric Press, Washington DC. Sf:783-888.
58. Yüksel N. Psikofarmakoloji 2003 ÇTY.
59. Ceylan ME, Yazan, B. Depresyonun Biyolojik Tedavileri. Psikiyatri Dünyası, 1998; 2:60-67.
60. Tural Ü Ö. Geri Dönüşümlü Monoamin Oksidaz- İnhibitörleri (RIMA) Farmakolojisi, Klinik Psikiyatri, 2001; Ek 4:5-11.
61. Öztürk O. Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11. Baskı, Tuna Matbaacılık, Ankara, 2008.
62. Schwartz TL NN, Jindal S, Virk S, Jones N. Psychiatric medicationinduced obesity: A review. Obesity Reviews 2004; 5:115-121.
63. Ruetsch O VA, Bardou H, Martin P, Vacheron MN: Psychotropic drugs , induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, 31:507-516 mamE.
64. Psikiyatri K. Ek 4:17-24. Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar,2004.
65. Penninx B KS, Yaffe K. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition Study Biol Psychiatry 2003; 54:566-572.
66. Pratt LA, Brody, D. J. & Gu, Q. Antidepressant use in persons aged 12 and over:. Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005-2008. NCHS Data Brief 76 1–8 (2011).
67. Zhou C FL, Chen Y, Zhong J, Wang H, Xie P. Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on , Jun;29(6):1243- BMDASRaM-AOI, 1251.

68. Haney EM, Chan BK, Diem SJ, Ensrud KE, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med.* 2007;167(12):1246-51.
69. Shea MLO L, Teitelbaum S, Civitelli R, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd, Dixon D, Doré P, Lenze EJ. , With S-nRITil-LDIA, May;24(5):1741-9. *IMoBROI.*
70. Howie RN, Herberg S, Durham E, Grey Z, Bennfors G, Elsalanty M, et al. Selective serotonin re-uptake inhibitor sertraline inhibits bone healing in a calvarial defect model. *Int J Oral Sci.* 2018;10(3):25.
71. Zhou C, Fang L, Chen Y, Zhong J, Wang H, Xie P. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2018;29(6):1243-51.
72. Brown C, McKee C, Bakshi S, Walker K, Hakman E, Halassy S, et al. Mesenchymal stem cells: Cell therapy and regeneration potential. *J Tissue Eng Regen Med.* 2019;13(9):1738-55.
73. Herberg S, Kondrikova G, Periyasamy-Thandavan S, Howie RN, Elsalanty ME, Weiss L, et al. Inkjet-based biopatterning of SDF-1beta augments BMP-2-induced repair of critical size calvarial bone defects in mice. *Bone.* 2014;67:95-103.
74. Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ, Muller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *J Bone Miner Res.* 2010;25(7):1468-86.
75. Lanteigne A, YH, Stürmer, T, Pate V, Azrae, DI, Swanson, SA , Miller, M. Serotonin-norepinephrine Reuptake Inhibitor and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use and Risk of fractures: A New-User Cohort Study Among US Adults Aged 50 Years and Older. *CNS Drugs.* 2015 Mar;29(3):245-52.
76. Weintrob N, Cohen D, Klipper-Aurbach Y, Zadik Z, Dickerman Z. Decreased growth during therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(7):696-701.
77. Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology.* 1999;21(2 Suppl):99S-105S.
78. Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, et al. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35(11):1427-39.
79. Warden SJ, Robling AG, Sanders MS, Bliziotis MM, Turner CH. Inhibition of the serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter reduces bone accrual during growth. *Endocrinology.* 2005;146(2):685-93.
80. Westbroek I, van der Plas A, de Rooij KE, Klein-Nulend J, Nijweide PJ. Expression of serotonin receptors in bone. *J Biol Chem.* 2001;276(31):28961-8.
81. Gold PW, Pavlatou MG, Michelson D, Mouro CM, Kling MA, Wong ML, et al. Chronic administration of anticonvulsants but not antidepressants impairs bone strength: clinical implications. *Transl Psychiatry.* 2015;5:e576.
82. Abu Nada L, Al Subaie A, Mansour A, Wu X, Abdallah MN, Al-Waeli H, et al. The antidepressant drug, sertraline, hinders bone healing and osseointegration in rats' tibiae. *J Clin Periodontol.* 2018;45(12):1485-97.
83. Diem SJ, Blackwell, T.L., Stone, K. L.,, Yaffe KH, E. M. Bliziotis, M. M., Ensrud, K. E. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med.* 2007;167(12):1240-5.
84. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med.* 2007;167(2):188-94.

85. Moura C, Bernatsky S, Abrahamowicz M, Papaioannou A, Bessette L, Adachi J, et al. Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMoS). *Osteoporos Int.* 2014;25(5):1473-81.
86. Wang CY, Fu SH, Wang CL, Chen PJ, Wu FL, Hsiao FY. Serotonergic antidepressant use and the risk of fracture: a population-based nested case-control study. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):57-63.
87. Khanassov V, Hu J, Reeves D, van Marwijk H. Selective serotonin reuptake inhibitor and selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor use and risk of fractures in adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(12):1688-708.
88. Lantaigne A, Sheu YH, Sturmer T, Pate V, Azrael D, Swanson SA, et al. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor and selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of fractures: a new-user cohort study among US adults aged 50 years and older. *CNS Drugs.* 2015;29(3):245-52.



EK-1 Etik Kurul Onay Belgesi





ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Arif Sermed	Uyruğu	T.C.
Soyadı	ERDEM	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	Burak Bora Anadolu Lisesi	2010
Lisans/Yüksek Lisans	Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2015
Doktora /Uzmanlık	Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı	2021

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Arş. Gör.	Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı	2017-2021

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	Tıp Dil Sınavı	94

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

Burslar-Ödüller: