

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**FOTOBİYOMODÜLASYON UYGULAMALARININ DİSTRAKSİYON
OSTEOGENEZİSİNDE YENİ KEMİK OLUŞUMU ÜZERİNE
ETKİSİNİN HİSTOMORFOMETRİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Tezi Hazırlayan
Hüseyin AKÇAY**

**Danışman
Yrd.Doç.Dr.Osman A. ETÖZ**

Doktora Tezi

**Haziran 2012
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**FOTOBİYOMODÜLASYON UYGULAMALARININ
DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİNDE YENİ KEMİK
OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOMORFOMETRİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Tezi Hazırlayan
Hüseyin AKÇAY**

**Danışman
Yrd.Doç.Dr.Osman A. ETÖZ**

Doktora Tezi

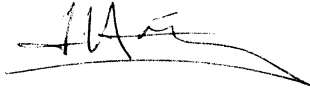
**Haziran 2012
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Hüseyin AKÇAY

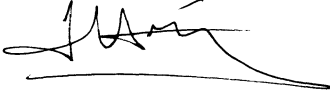
İmza :



YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Fotobiyomodülasyon Uygulamalarının Distraksiyon Osteogenezisinde Yeni Kemik Oluşumu Üzerine Etkisinin Histomorfometrik Olarak Değerlendirilmesi” adlı **Doktora Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

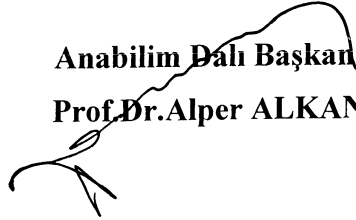
Tezi Hazırlayan
Hüseyin AKÇAY



Danışman
Yrd.Doç.Dr.Osman A. ETÖZ



Anabilim Dalı Başkanı
Prof.Dr.Alper ALKAN



Yrd. Doç. Dr. Osman A. ETÖZ danışmanlığında **Hüseyin AKÇAY** tarafından hazırlanan **“Fotobiyomodülasyon Uygulamalarının Distraksiyon Osteogenezisinde Yeni Kemik Oluşumu Üzerine Etkisinin Histomorfometrik Olarak Değerlendirilmesi”** adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı’nda Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

27/06/2012

JÜRİ

İmza

Başkan : Prof. Dr. Alper ALKAN
(Diş Hek. Fak. Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD.)

Üye : Doç. Dr. A. İlker ÖZEÇ
(Cumhuriyet Ün. Diş Hek. Fak. Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD.)

Üye : Doç. Dr. Gökmen KURT
(Diş Hek. Fak. Ortodonti AD.)

Üye : Yrd. Doç. Dr. Erdem KILIÇ
(Diş Hek. Fak. Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD.)

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Osman A. ETÖZ
(Diş Hek. Fak. Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD.)

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında, sabır ve titizlikle bana yardımcı olan ve yol gösteren, hem doktora eğitimim süresince hem de özel hayatımda destek ve sevgisini hissettiğim, değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Osman A. ETÖZ'e,

Doktora eğitimim süresince değerli bilimsel ve mesleki tecrübelerinden yararlandığım ve yanlarında eğitim almaktan gurur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Alper ALKAN, Yrd. Doç. Dr. Erdem Kılıç ve Yrd. Doç. Dr. Nükhet Çelebi'ye

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Doktora eğitimim süresince sağladığı burs desteğinden dolayı TÜBİTAK'a,

Sevgi, destek ve anlayışlarıyla her zaman yanımda olan aileme ve sevgili eşim Merve AKÇAY'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Hüseyin AKÇAY

Kayseri, Haziran 2012

**FOTOBİYOMODÜLASYON UYGULAMALARININ DİSTRAKSİYON
OSTEOGENEZİSİNDE YENİ KEMİK OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİSİNİN
HİSTOMORFOMETRİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hüseyin AKÇAY

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Doktora Tezi Haziran 2012

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Osman A. ETÖZ

KISA ÖZET

Distraksiyon osteogenezis, kafa-çene-yüz anomalilerinin ve defektlerinin tedavisinde başarıyla uygulanan bir tedavi yöntemidir. Pekiştirme dönemi bu tedavinin en önemli aşamalarından biridir ve uzun zaman gerektirir. Uzun pekiştirme dönemi çeşitli riskler doğurmaktadır. Ancak bu süre kallusun uyarılmasını sağlayacak teknikler geliştirilerek kısaltılabilir. Fotobiyomodülasyon (FBM), düşük yoğunluklu lazer ve ışık yayan diyot (LED) ışınlarının doku rejenerasyonu ve büyümesi üzerinde faydalı etkileri olduğu belirlenen güncel bir tedavi yaklaşımıdır. Bu çalışmanın amacı, mandibular distraksiyon osteogenezis sırasında kemik oluşumu üzerine LED fotobiyomodülasyon uygulamasının etkilerini dansitometrik ve histomorfometrik olarak incelemektir. Çalışmada 16 adet yetişkin Yeni Zelanda tavşanı kullandı ve tüm tavşanlara tek taraflı mandibular distraksiyon işlemi uygulandı. Tavşanlar rastgele deney ve kontrol gruplarına ayrıldı. Beş günlük latent dönemden sonra, distraksiyon aygıtı sabah ve akşam 0.5 mm olmak üzere günde toplam 1 mm oranla 7 gün boyunca aktive edildi. Deney grubunda, operasyonun hemen sonrasında başlanarak distraksiyon bölgesine 21 gün boyunca, 20'er dakika süreyle, 20 mW/cm² yoğunlukta LED fotobiyomodülasyon uygulaması yapıldı. Tüm hayvanlar 1 aylık pekiştirme dönemi sonunda sakrifiye edildi. Örnekler dansitometrik ve histomorfometrik analizlerle incelendi. Histomorfometrik incelemelerde deney grubunda yeni oluşan kemik miktarı ve osteoblast sayıları anlamlı seviyede yüksek bulundu. Dansitometrik incelemede kemik mineral yoğunluğu değerlerinin deney grubunda anlamlı seviyede yüksek olduğu gözlemlendi. Araştırma sonucunda LED fotobiyomodülasyon uygulamasının, distraksiyon osteogenezis sürecine olumlu etkileri olduğu; iyileşme süresini kısaltarak olası komplikasyonların azaltılmasında etkili olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Distraksiyon osteogenezis, LED fotobiyomodülasyon, tavşan modeli, mandibuler uzatma

HISTOMORPHOMETRIC EVALUATION OF THE EFFECT OF LIGHT EMITTING DIODE PHOTOBIMODULATION ON NEWLY FORMED BONE IN DISTRACTION OSTEOGENESIS

Hüseyin AKÇAY

Erciyes Üniversitesi, Graduate School of Health Sciences

Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Doctoral Thesis, June 2011

Supervisor: Assist. Prof. Osman A. ETÖZ

ABSTRACT

Distraction osteogenesis has been successfully used in the treatment of craniomaxillofacial defects and anomalies. The consolidation period is one of the most important stages of the process and requires long time. However, prolonged consolidation period gives way to some other problems. The consolidation period can be noticeably shortened by improving callus stimulation techniques. Photobiomodulation is a current therapeutic approach which is known to have beneficial effects on enhanced tissue regeneration and growth with exposure of low level laser and light emitting diode light. The objective of this study was to investigate the effects of light emitting diode photobiomodulation on the newly formed bone in distraction osteogenesis via densitometric and histomorphometric aspect. Sixteen adult New Zealand rabbits were used in this study and all rabbits underwent unilateral mandibular distraction osteogenesis. The rabbits were randomly divided into experimental and control groups. After a latency period of 5 days, distraction device were activated at a rate of 2x0.5 mm per day, for 7 days. Starting with the operation, LED photobiomodulation applied directly to distraction gaps of the experimental group, with a density of 20 mW/cm², 20 minutes each time, over a period of 21 consecutive days. All animals were sacrificed after 1 month of consolidation period. Histomorphometric and densitometric analyses were used for both groups. Histomorphometric evaluation showed considerable increased bone formation and osteoblasts in the experimental group. Bone mineral density was higher in the experimental group according to densitometric evaluation. According to the results of present study; LED photobiomodulation seems to have positive effects on DO process as well as may prevent possible complications by shortening healing period.

Keywords: Distraction osteogenesis, LED photobiomodulation, rabbit model, mandibular lengthening

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
TABLolar LİSTESİ	xi
 1.GİRİŞ VE AMAÇ	 1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİS	3
2.1.1. Distraksiyon Osteogenezisinin Tanımı ve Tarihçesi	3
2.1.2. Distraksiyon Osteogenezisin Biyolojik Temelleri	7
2.1.3. Distraksiyon Osteogenezisinin Sınıflandırması	10
2.1.4. Distraksiyon Osteogenezisinin Dönemleri	10
2.1.4.1. Osteotomi	11
2.1.4.2. Latent Dönem	12
2.1.4.3. Distraksiyon Dönemi	13
2.1.4.4. Pekiştirme dönemi	15
2.1.4.5. Yeniden Şekillenme dönemi	15
2.1.5. Distraksiyon Osteogenezisi ile Kemik Transportu	16
2.1.6. Çene-Yüz Bölgesinde İlk Distraksiyon Osteogenezisin Uygulamaları	18
2.1.6.1. Mandibular Distraksiyon Uygulamaları	18
2.1.6.2. Maksiller ve Orta Yüz Distraksiyon Uygulamaları	19
2.1.6.3. Alveolar Distraksiyon Osteogenezisi	19

Sayfa no

2.1.7. Distraksiyon Osteogenezisin Yumuşak Dokular Üzerine Etkileri	21
2.1.7.1. Kas Dokusu	21
2.1.7.2. Sinir dokusu	22
2.1.7.3. Damar dokusu	22
2.1.7.4. Dişeti dokusu.....	22
2.1.8. Distraksiyon Osteogenezisinin Endikasyonları ve Kontrendikasyonları	23
2.1.9. Distraksiyon Osteogenezisinin Avantajları	24
2.1.10. Distraksiyon Osteogenezisinde Yeni Kemik Oluşumunu Hızlandırmak İçin Yapılan DeneySEL Çalışmalar	25
2.2. FOTOBİYOMODÜLASYON TEDAVİSİ	27
2.2.1. Fotobiyomodülasyonun Etki Mekanizması	27
2.2.2. Fotobiyomodülasyonun Tedavi Amaçlı Kullanımı.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. HAYVANLAR VE GRUPLAR.....	32
3.2. CERRAHİ İŞLEM.....	33
3.3. AMELİYAT SONRASI BAKIM VE LATENT DÖNEM	37
3.4. FOTOBİYOMODÜLASYON PROTOKOLÜ	38
3.5. PEKİŞTİRME DÖNEMİ VE SAKRİFİKASYON	42
3.6. DUAL ENERJİ X-RAY ABSORPTİOMETRİ (DEXA) İNCELEMESİ.....	43
3.7. ÖRNEKLERİN HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME İÇİN HAZIRLANMASI ...	45
3.8. HİSTOMORFOMETRİK ANALİZ	45
3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	46
4. BULGULAR	47
4.1. KLİNİK BULGULAR.....	47
4.2. DENSİTOMETRİK BULGULAR (DEXA BULGULARI)	48
4.3. HİSTOMORFOMETRİK BULGULAR	51
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	58
6. KAYNAKLAR	73
ÖZGEÇMİŞ VE EKLER	

KISALTMALAR

<	Küçüktür
>	Büyüktür
ADP	Adenozin difosfat
ATP	Adenozin Trifosfat
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
BMP	Bone morfogenetik protein
cc	Cubic centimetre
Cl	Klor iyonu
cm	Santimetre
cm ²	Santimetre kare
DEXA	Dual Enerji X-Ray Absorptiometri
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DO	Distraksiyon osteogenezis
FBM	Fotobiyomodülasyon
Ga-Al-As	Gallium-Aluminum-Arsenide
gr	Gram
HCl	Hidroklorür
IGF-1	Insulin Like Growth Factor-1
ISQ	İmplant stabilite oranı
K	Potasyum iyonu
KMİ	Kemik mineral içeriği
KMY	Kemik mineral yoğunluğu
kg	Kilogram
LED	Light Emitting Diode (Işık yayan diyod)
mg	Miligram
mm	Milimetre
mW	Mili watt
Nm	Nanometre
Na	Sodyum iyonu
OUAS	Obstrüktif uyku apnesi sendromu
pH	Power of hydrogen
rhBMP-2	rekombinant human bone morphogenetic protein-2
RFA	Rezonans frekans analizi
RNA	Ribo Nükleik Asit
TGF-Q	Transforming growth factor beta
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 4.1.	Deney ve kontrol gruplarında DEXA incelemesinin tanımlayıcı istatistiksel verileri ve istatistiksel karşılaştırması	51
Tablo 4.2.	Deney ve kontrol gruplarında histomorfometrik analizlerin tanımlayıcı istatistiksel verileri ve istatistiksel karşılaştırması (osteoblast-yeni kemik oluşum alanı)	54
Tablo 4.3.	Deney ve kontrol gruplarının histomorfometrik incelemesinin tanımlayıcı istatistiksel verileri ve istatistiksel karşılaştırması (osteoklast- damar sayısı verileri).....	57
Şekil 2.1.	Codivilla tarafından deformite nedeniyle kısa kalmış femura uygulanan distraksiyon osteogenezis	4
Şekil 1.2.	İlizarov tipi eksternal distraktör ve aktive edilme şekli	5
Şekil 2.3.	Kazanjian'ın kademeli ilerletme için uyguladığı aygıt	6
Şekil 2.4.	Kırık iyileşmesinin aşamaları: (A) Normal kemik görüntüsü (B) Kırık hattında hematoma oluşması (C) Kırık hattında yumuşak kallus ve revaskularizasyon (D) Kırık bölgesinde yumuşak kallusla birlikte sert kallus (E) Yeniden şekillenme sonrası iyileşmiş kemiğin görüntüsü	11
Şekil 2.5.	Monofokal osteosentez.....	16
Şekil 2.6.	Bifokal osteosentez	17
Şekil 2.7.	Trifokal osteosentez	19
Şekil 2.8.	Fotonun sitokrom c oksidaz tarafından absorbe edilmesiyle oluşan hücre içi artan proton pompası ve ATP üretimi.....	29
Şekil 2.9.	Elektromanyetik spektrum.....	30
Şekil 2.1.	Özel yapım distraktör ve pinler.....	34
Şekil 3.2.	Ameliyat sahasının hazırlanması.....	34
Şekil 3.3.	Mandibula alt sınırında insizyon sonrası künt diseksiyon	35
Şekil 3.4.	Hayvanların sol mandibulalarının açığa çıkarılarak korpus kısmına vertikal yönde osteotomi yapılması	35
Şekil 3.5.	Titanyum pinlerin korpuse dik ve birbirine paralel olacak şekilde yerleştirilmesi	36
Şekil 3.6.	Yumuşak dokuların primer kapatılması.....	36
Şekil 3.7.	Özel yapım distraksiyon aygıtı yerleştirilmiş hali	37
Şekil 3.8.	Distraktörün aktivasyonu için kullanılan özel yapım aparat	38
Şekil 3.9.	Led cihazı.....	38
Şekil 3.10.	Cihazın burun ve kulaklara uyumlandırılarak sabitlenmesi.....	39
Şekil 3.11.	Cihazın doku ile temas halinde, 4-5 dişi kapsayan alana uygulanması	40
Şekil 3.12.	Tavşanların sabitlenmesi ve LED başlığın yerleştirilmesi	41

Sayfa No

Şekil 3.13.	Distraksiyon bölgelerine LED fotobiyomodülasyon uygulaması	41
Şekil 3.14.	Sakrifikasyon işlemi sonrası çıkartılmış mandibula.....	42
Şekil 3.15.	Mandibulanın radyolojik ve histolojik inceleme için ayrılmış sol yarısı.....	43
Şekil 3.16.	Yeni oluşan kemik alanının, distraksiyon aygıtı pinleri etrafındaki alanın ve çenenin sağlam bölgesinden seçilen alanın DEXA incelemesi için belirlenmesi.....	44
Şekil 3.17.	Bir örnekte DEXA incelemesi verileri	44
Şekil 4.1.	Distraksiyon sonrası tavşanlarda izlenen laterognati görüntüsü.....	48
Şekil 4.2.	Deney ve kontrol gruplarında distraksiyon sahası (R2) kemik mineral içeriği skorlarının dağılımını gösteren grafik.....	49
Şekil 4.3.	Deney ve kontrol gruplarında distraksiyon sahası (R2) KMY (gr/cm ²) skorlarının dağılımını gösteren grafik.....	50
Şekil 4.4.	Kontrol grubundaki histolojik kesitte görülen yeni kemikleşme.....	51
Şekil 4.5.	Fotobiyomodülasyon uygulanan deney grubundaki histolojik kesitte görülen yeni kemikleşme.....	52
Şekil 4.6.	Histomorfometrik incelemede, birim alanda hesaplanan osteoblast sayısını gruplara göre gösteren grafik.....	53
Şekil 4.7.	Histomorfometrik incelemede, birim alanda hesaplanan yeni kemik oluşum alanı (µm ²) değerlerini gruplara göre gösteren grafik.....	54
Şekil 4.8.	Histomorfometrik incelemede, birim alanda hesaplanan damar sayısını gruplara göre gösteren grafik.....	55
Şekil 4.9.	Histomorfometrik incelemede, birim alanda hesaplanan osteoklast sayısını gruplara göre gösteren grafik.....	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çene-yüz bölgesindeki deformitelerin cerrahi olarak düzeltilmesi ve defektlerin onarılması eskiden beri hekim ve hasta açısından önemli zorluklar içermektedir. Günümüzde klasik cerrahi tekniklerle birlikte, serbest veya pediküllü kemik greftleri, allojenik ve alloplastik materyaller defekt onarımı ve deformite düzeltilmesinde sıklıkla başvurulan yöntemlerdir. Bu girişimlerdeki temel amaç; fonksiyonun ve estetiğin kazandırılmasıdır. Bu geleneksel cerrahi yöntemlerin hiç de azımsanmayacak düzeydeki başarılarının yanı sıra beraberinde getirmiş olduğu muhtemel komplikasyonlar ve sınırlamalar yeni arayışlar içine girilmesine sebep olmuştur.

İlk olarak Gavril Abramovich Ilizarov tarafından ortopedi alanında uygulanmaya başlayan distraksiyon osteogenezis (DO) tekniği geliştirilerek çene yüz bölgesinde de kullanım alanı bulmuştur.

DO ile kemik yapımının mekanik olarak uyarılması sonucu, hızlı bir şekilde canlı, lameller kemik oluşumunun sağlanması sayesinde, bu teknik klasik rekonstrüktif cerrahi tekniklerine ve ortognatik cerrahi gibi işlemlere alternatif bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Günümüzde alveoler kemiğin vertikal boyutunun arttırılmasından, ortayüz ilerletilmesine kadar birçok durumda kullanılan distraksiyon tekniği, geleneksel osteotomi yöntemlerine göre birçok avantaja sahiptir (1).

DO'nun temelini oluşturan genel kurallar güncelliğini korumakla birlikte yöntemin daha kolay, daha hızlı ve dolayısıyla daha etkili uygulanabilmesi için gerek cerrahi yöntem gerekse kullanılan materyaller üzerine deneysel ve klinik araştırmalar yapılmıştır. Distraksiyonun toplam tedavi süresinin uzun olması, bu tekniğin en büyük dezavantajlarından biri olarak görülmektedir (1, 2). Bu yüzden toplam tedavi süresini kısaltmak amacıyla birçok çalışma gerçekleştirilmiş ve çalışmalar 12 haftaya kadar uzayabilen pekiştirme döneminin hızlandırılması yönünde yoğunlaşmıştır. Sonuç olarak; distraksiyon sürecinin kısaltılmasında en etkili çözümlerden birinin kallusun uyarılması olduğu anlaşılmıştır (3).

Bu çalışmada çene-yüz bölgesi ve dentoalveolar kemik deformitelerinin onarılmasında güncel bir tedavi seçeneği olan DO sırasında yeni kemik oluşumunun Led fotobiyomodülasyonu kullanılarak hızlandırılması planlanmıştır. Tavşanlar üzerinde deney ve kontrol gruplarını içeren karşılaştırmalı bir araştırma modeli olarak planlanan bu çalışmanın amacı; Led fotobiyomodülasyonun kemik iyileşmesi üzerinde oluşturabileceği biyostimülatif etkinin histolojik, histomorfometrik ve dansitometrik analizlerle incelenmesi ve kıyaslanmasıdır.

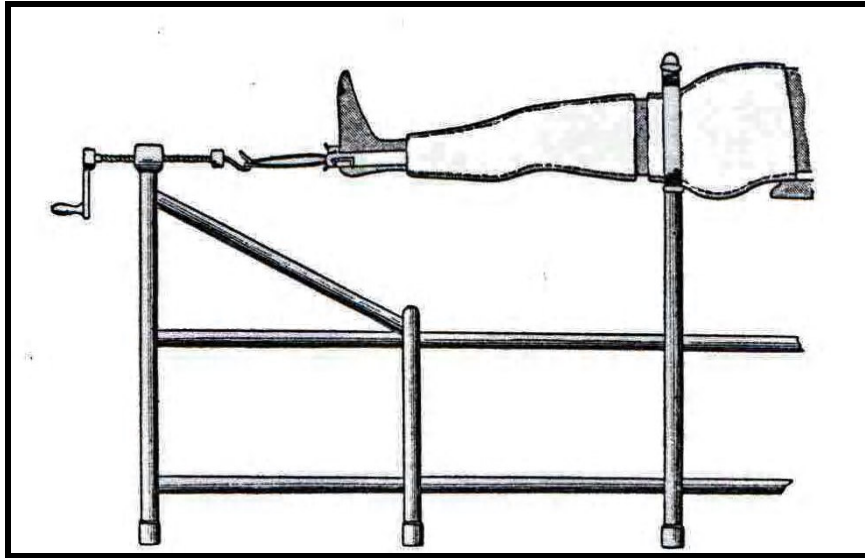
2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİSTRAKSIYON OSTEONEZİS

2.1.1. Distraksiyon Osteonezisin Tanımı ve Tarihçesi

DO, cerrahi bir işlemle oluşturulan kemik kesisi sonrasında proksimal ve distal kemik uçlarının belirli bir oran ve ritim ile kademeli ve kontrollü olarak birbirinden uzaklaştırılması ile kemik yüzeyleri arasında yeni kemiğin oluşumunu başlatma işlemidir. Literatürde “kallus distraksiyonu”, “kallotazis” veya “osteodistraksiyon” olarak da isimlendirilmektedir (4). DO, ayrılmış kemik parçalarını birbirine bağlayan kallus dokusuna distraksiyon kuvvetlerinin uygulanmasıyla başlar ve bu çekme kuvvetinin oluşturduğu gerilim distraksiyon vektörüne paralel olacak şekilde yeni kemik oluşumunu uyarır. Kemiğe uygulanan bu distraksiyon kuvvetleri, çevre yumuşak dokularda da gerilim yaratmakta ve distraksiyon histogenezi adı verilen kısmi adaptif değişikliklerin başlamasıyla sonuçlanmaktadır. Kademe kademe uygulanan ayırma kuvvetleri sonucunda dişeti, deri, fasiya, kas, kıkırdak, kan damarları ve periferik sinirleri içeren komşu dokularda aktif histogenesis meydana gelmektedir. Yumuşak dokudaki bu adaptif değişiklikler, akut ortopedik düzeltme ile meydana gelebilen potansiyel nüksü önlemekte ve distraksiyon ile daha geniş iskeletsel hareketlerin yapılmasını mümkün kılmaktadır (5).

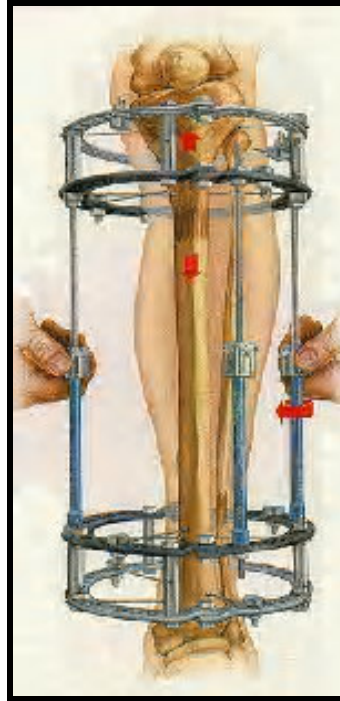
Meyer et al. (6) kemikte gerilme altında aposizyon, basınç altında ise rezorbsiyon geliştiğini ve streslerin kemik oluşumunda etkili olduğunu tanımlamışlardır. Çalışmanın verileri doğrultusunda kemik dokusunun kendisini yenileyebilen, yeniden şekillendirilebilen, dinamik bir denge içerisinde yaşayan bir doku olduğu düşüncesi yerleşmiştir. DO yöntemi, kemiklerin uzatılması amacıyla yirminci yüzyılın başlarından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Distraksiyon osteogenezis ile kemik uzatılması yöntemi ilk defa Codivilla (1905) tarafından tarif edilmiştir (7). Araştırmacı yayınlamış olduğu makalede deformite nedeniyle kısa kalmış olan femura oblik yönde yapılan osteotomiyi takiben, topuğa yerleştirdiği büyük bir çivi ile kuvvetler uygulayarak tekrarlayan yoğun ve ani aksiyal çekme kuvvetleri ile kemiğin uzatılmasını anlatmıştır (Şekil 2.1). Teknik başlangıçta sinir harabiyeti, yerel ödem, pin yolu enfeksiyonu gibi sebeplerden kabul görmemiştir (8).



Şekil 2..1. Codivilla tarafından deformite nedeniyle kısa kalmış femura uygulanan distraksiyon osteogenezis

Modern DO kavramı ise Rus ortopedist Gavril Ilizarov'un çalışmaları ile ortaya çıkmıştır (9-12). İlizarov kompleks bir kırığın tedavisi sırasında, kemik fiksasyonunu sağlamak ve bölgeye kompresyon kuvveti uygulamak amacıyla yeni bir apacey kullanmış, ancak yanlışlıkla kırık segmentlerini ayırarak gerilme kuvveti uygulaması ve aralanan bölgede kemik oluşumunu gözlemesi ile DO kavramını ortaya çıkarmıştır. Canlı dokular üzerinde oluşturulan aşamalı esnetmenin meydana getireceği gerilimin bu dokularda aktif büyümeyi ve rejenerasyonu uyardığını belirten İlizarov, bu prensibi

“tension-stress” ya da “gerilim baskısı” kanunu olarak isimlendirmiştir (11, 12). Bu teknikte, periost ve endosteum mümkün olduğu kadar korunup, kortikotomi olarak adlandırılan işlemle kemik korteksinin 2/3’ ü bölündükten sonra iki yanından küçük bir osteotomla yapılan rotasyonel hareketlerle kemik ayrılmaktadır. İlizarov, bu subperiostal kortikotomi tekniğinin, osteojenik dokuları ve kan desteğini en iyi biçimde koruduğunu belirtmiştir. İlizarov, kortikotomi tekniği kullanıldığında periost ve kemik içi damarlanmadaki zedelenmenin en aza indiğini ve komplikasyon riskinin azaldığını ortaya koymuştur (13). Yüzlerce hastada kortikotomi sonrası, günlük 1 mm distraksiyon oranı uygulayarak, eksternal fiksatörler aracılığı ile kemik oluşabildiğini göstermiştir (Şekil 2.2).



Şekil 1.2. İlizarov tipi eksternal distraktör ve aktive edilme şekli

Bu temel prensiplerin bildirilmesini takiben distraksiyon, önce ortopedi daha sonra da çene-yüz cerrahisinde sık kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalar; DO’nun uzun kemiklerin, kas, sinir, damar ve cilt ile birlikte tamirinde önemli bir tedavi alternatifi olduğunu göstermiştir. Özellikle greft ve doku nakline gerek kalmaksızın kemiklerin uzatılabilmesi, araştırmacıları bu yönde daha çok çalışma planlamaya itmiştir (11, 14).

Kafa-yüz bölgesinde distraksiyon aygıtı kullanılarak yapılan ilk klinik uygulama ise 1992 yılında McCarthy tarafından bildirilmiştir (18). Mandibulanın bukkal ve lingual yüzeylerinde periostu ve intermedullar kan akımı korunarak kortikotomi yapılmış ve konjenital kraniofasiyal anomalisi olan dört çocuk hastada ağız dışı distraksiyon uygulanarak mandibulanın uzatılması sağlanmıştır.

McCarthy et al. bu vakayı yayınladıktan sonra, çene-yüz bölgesinde distraksiyon uygulamaları artmış ve konuyla alakalı çok sayıda yayın literatürde yer almaya başlamıştır (19-21). Guerrero et al. (22) ağız içi diş destekli ortodontik bir aparey aracılığı ile simfizisin ortasından mandibular genişletme yöntemini uygulamıştır. 1995 yılında, Molina and Ortiz-Monasterio (23), 87 tek taraflı hemifasiyal mikrosomi ve 19 çift taraflı mandibuler hipoplazi hastasında, ilk kez mandibulada çift yönlü distraktör uygulayarak ramusta horizontal ilerleme, korpusta ise vertikal büyüme sağladıklarını ve tüm hastalarda bu yöntemle fasiyal asimetrisinin başarıyla düzeltildiğini bildirmişlerdir.

Maksilla ve orta yüz bölgesinde de çeşitli distraksiyon uygulamaları yapılmıştır. Polley and Figueroa tarafından (24) 1997 'de yüksek bir transvers Lefort I ostetomisi yapıldıktan sonra sabit ağız-içi splinte bağlanan ağız-dışı, ayarlanabilen ve rijit bir distraksiyon aygıtı yerleştirilmiş ve aygıt ameliyat sonrası 4. günde aktive edilmeye başlanarak distraksiyon uygulanmıştır. İnsanlarda çeneyüz bölgesinde herhangi bir komplikasyon gelişmeden başarılı bir şekilde yapılan DO uygulamaları ile kraniofasiyal distraksiyon alanında yeni bir dönem başlamıştır.

2.1.2. Distraksiyon Osteogenezezin Biyolojik Temelleri

DO tekniğinin başarıyla uygulanması, hem biyolojik hem de biyomekanik faktörlere bağlıdır (25). DO biyolojisi genel anlamda kırık iyileşmesinde olduğu gibi multifaktöriyeldir. DO biyolojik temelinin daha iyi anlaşılabilmesi için kemiğin yapısının ve kırık iyileşmesinin iyi bilinmesi gereklidir.

Kemik, farklılaşarak mineralize olmuş yoğun bir bağ dokusu olarak tanımlanabilir. Kemik dokusu; kemik hücreleri (osteoblast, osteosit, osteoklast ve osteoprogenitör hücreler), Tip I kollajen lifler ve osteoid adı verilen kemik ara maddesinden oluşmaktadır.

İskeletsel segmentin devamlılığının bozulması kırık iyileşmesi olarak adlandırılan kemik tamirini başlatır. Osteotomi, bir kemiğin iki segmente bölünmesiyle mekanik bütünlüğün ve devamlılığın bozulmasıdır ve kırıkla aynı mekanizma işler (1).

Büyüme ve kemik iyileşmesi, endokondral ve membranöz kemikleşme olmak üzere iki mekanizma doğrultusunda gerçekleşir. Endokondral kemikleşme, birincil olarak aksiyal iskelet iyileşmesinden ve kemik oluşumundan sorumludur. Membranöz kemikleşme ise kafa-yüz bölgesi kemiklerinin iyileşmesinden ve gelişiminden sorumludur. Bununla birlikte hem endokondral hem de membranöz kemikler üzerinde yapılan DO uygulamaları sonucunda yeni oluşan kemikleşme çeşidinin membranöz kemikleşme olduğu gösterilmiştir (26).

DO'da kemik oluşumu süreci kemiği iki segmente ayıran cerrahiye takiben başlar. Osteotomi sonrası latent dönem olarak da adlandırılan bekleme döneminde, yara bölgesinde hematoma organize olmaya başlar ve inflamatuvar hücrelerin bölgeye migrasyonu ile anjiojenik cevap uyarılmış olur (27-29). Anjiojenik cevabın uyarılması ile bölgede primitif hücreler ve tip I kollajen matriks sentezi artar. Tip I kollajen demetleri distraksiyon periodu olarak da bilinen uzatma periyodunun erken dönemlerinde kırık iyileşmesinde olduğu gibi düzensiz dağılım gösterirler ancak devam eden dönemde kırık iyileşmesinden farklı olarak uzatma vektörüne paralel olacak şekilde uyum sağlarlar. Yeni oluşan kan damarları, konik hücreler ve fibroblastlar da bu dönemde, uzatma vektörüne paralel olarak fibrovasküler köprü oluşumunu sağlarlar. Daha sonra yeni oluşan kan damarlarına komşu bölgede ve kemik fragmanlarının yüzeyinde osteoid sentezi ve mineralizasyonu görülür. Distraksiyon aralığında ve kortikotomi kenarlarında osteoblast yoğunluğu artar. Bu osteoblastlar, tip I kollajen demetleri boyunca osteoidlerin yerini alırlar ve sonrasında distraksiyon rejenerasyonunun mineralizasyonu başlar ve distraksiyonun başlamasından yaklaşık 3 hafta sonra, kollajen demetlerinin kalsifikasyonunda artış gözlenir (26). Kollajen demetlerinin kalsifikasyonu ile kemik trabekülleri kortikotomi kenarlarından, distraksiyon bölgesinin merkezine doğru ve distraksiyon vektörüne paralel olacak şekilde hareket ederler. Böylece distraksiyon aralığı boyunca immatür kemik köprüsü oluşur ve devam eden kalsifikasyon ile distraksiyon aralığının kapanmasını sağlar. Sonuçta kırık aralığında yeni oluşan osseöz rejenerasyonun yeniden şekillenmesi, medullar yapılarla birlikte mekanik olarak daha dirençli olan normal lameller kemiğin

oluşması ile sonuçlanır (26). Bu dokular katı intersellüler matriks şekliyle karakterizedir (30, 31).

Kemik rejenerasyonunun uyarılması için DO'nun hücresel biyolojisinin yanında moleküler biyolojisi de büyük öneme sahiptir (32). Yapılan çalışmalarla moleküler biyolojinin netlik kazanması, rekombinant proteinlerin DO'da kullanımı açısından önemlidir. Kemik iyileşmesinde ve döngüsünde etkili olan kemik morfojenik proteinleri ile (Bone Morphogenic Protein, BMP) (33, 34), IGF-1 (Insulin Like Growth Factor-1) (35), TGF-Q (Transforming Growth Factor Beta) (36, 37), bFGF (Basic Fibroblast Growth Factor), , VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ve ekstrasellüler matriks proteinleri (Kollajen I, osteokalsin, osteonektin, osteopontin) gibi sitokinlerin DO'da kemik rejenerasyonunun uyarılmasında önemli rol oynadıkları literatürde gösterilmiştir (36, 38). DO ile birlikte, bu osteoindüktif büyüme faktörlerinin ve ekstrasellüler matriks moleküllerinin üretimi de uyarılmış olur (32). Büyüme faktörü kullanımının hızlı gelişmesine rağmen, insanlarda uygulanması hala gelişim aşamasındadır. Birçok araştırmacı, DO esnasında rekombinant bFGF kullanarak kemik oluşumunun uyarılıp uyarılmadığını araştırmıştır (39, 40).

TGF-Q'lar kemik oluşumunda önemli role sahiptirler. Kollajen sentezini önemli ölçüde arttırırlar. Ayrıca osteoprogenitor hücreleri uyarırlar ve osteoklast aktivitesini engellerler. Osteotomi sahasındaki osteoblastlardan, primitif mezenşimal hücrelerden, ekstrasellüler matriksten ve konnektif dokulardan, distraksiyon döneminin erken safhalarında yüksek oranda TGF-Q1 salınımı olur ve TGF-Q1 bu dönemde normal düzeyinin üç katına çıkar. Distraksiyon periyodu boyunca bu seviyede kalır ve pekiştirme periyodunun dördüncü haftasında normal seviyesine inmeye başlar (32, 36, 37).

Literatürde 17 çeşit BMP tanımlanmıştır ve bunların organ sistemlerinde, hücre büyümesinde ve farklılaşmalarında etkileri vardır. Bunlar içinde BMP-2, BMP-4 ve BMP-7 yüksek düzeyde osteojenik etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalarda fragmanlar arası distraksiyon aralığında yoğun bir şekilde BMP-2, BMP-4 ve BMP-7 bulunduğu belirtilmiştir. Distraksiyon sırasında meydana gelen mekanik gerilme ve stres BMP'ler üzerinde önemli etkiye sahiptir. Latent dönemin sonunda ve distraksiyon periyodu boyunca yoğun bir BMP-2 ve BMP-4 salınımı gözlenirken, pekiştirme döneminde seviyelerinin düştüğü belirtilmiştir (41-43). Bu üç protein içinden osteoindüktif özelliği en yüksek olanın BMP-2 olduğu belirlenmiş ve BMP-2'yi şifreleyen genin tespit

edilmesini takiben rekombinant teknoloji ile rhBMP-2 (rekombinant human bone morphogenetic protein-2) üretilmeye başlanmıştır (44-46). rhBMP-2 bir bölgeye uygulandığında, çevre dokulardaki mezenşimal hücreler kemik matriksinin periferine infiltre olurlar ve burada farklılaşıp trabeküler kemik ve kartilaj oluştururlar, sonrasında bu trabeküler kemiğin yeniden şekillenmesi gerçekleşir (43).

2.1.3. DO Sınıflandırması

DO, distraksiyon kuvvetinin uygulandığı bölgeye göre kallotazis ve fiziyal distraksiyon olmak üzere ikiye ayrılır:

1) Kallotazis: Kırık kalluslarının distraksiyonudur. Kemik kesisi veya kırık ile devamlılığı bozulmuş kemik segmentlerinin etrafında oluşan tamir kallusunun kademeli gerilimi ile gerçekleştirilen distraksiyon tipidir (1).

2) Fiziyal Distraksiyon: Kemik büyüme plağının distraksiyonudur. Bu teknik temel olarak büyüme plakları arasındaki distraksiyon oranına göre distraksiyon epifiziyolizis ve kondrodiatazis olmak üzere ikiye ayrılmıştır (1).

a) Distraksiyon epifiziyolizis: Bu distraksiyon, fiziyal distraksiyonun hızlı genişletilen türüdür. Distraktöre günde 1-1,5 mm aktivasyon yapılır. Bu aktivasyon ile hızla artan gerilim büyüme plağında kırığa neden olur ve epifizin metafizden ayrılması ile ara bölgede oluşan trabeküler kemik büyüme plaklarının yer değiştirmesine sebep olmaktadır (1, 47).

b) Distraksiyon kondrodiatazis: Büyüme plağının yavaş oranlı distraksiyonudur. Günde 0,5 mm hızla yapılan aktivasyon ile kırık meydana gelmeden distraksiyon yapılır. Bu gerilim kırıkta hücrelerinin biyosentetik aktivitesini arttırmakta ve sonuçta hızlanmış bir osteogenezis oluşmasına neden olmaktadır (1).

2.1.4. Distraksiyon Osteogenezisinin Dönemleri

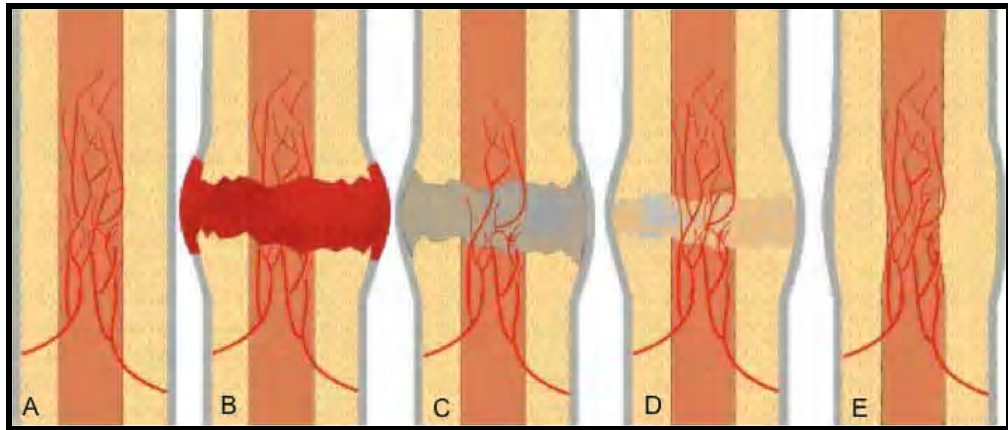
Klinik olarak, DO ardışık 5 dönemden oluşur:

- 1.Osteotomi
- 2.Latent dönem
- 3.Distraksiyon dönemi
- 4.Pekiştirme dönemi
- 5.Yeniden şekillenme dönemi (48, 49).

2.1.4.1. Osteotomi

Osteotomi safhası distraksiyon yapılacak bölgede kemiğin birbirinden ayrılmasını ve distraksiyon apareyinin yerleştirilmesini içerir. Osteotomi, mekanik bütünlüğün ve devamlılığın kaybı ile sonuçlanan bir kemiği iki segmente bölme işlemidir. İlizarov'un belirttiği şekilde sadece kortikotomi içerebilir. Kemikte meydana gelen bir kırık veya osteotomi ile iskeletsel segmentin devamlılığının bozulması, kırık iyileşmesi olarak adlandırılan kemik tamirini tetikler. Bu kemik tamiri başladığı anda osteoprogenitör hücreler buraya toplanır, hücresel değişimler (osteoindüksiyon) olur ve iyileşme için uygun bir ortam (osteokondüksiyon) meydana gelir (30, 31).

Geleneksel olarak kırık iyileşmesinin aşamaları; etki, bölgede hematoma oluşması, enflamasyon, revaskularizasyon, yumuşak kallus, sert kallus oluşması ve yeniden şekillenme (remodeling) şeklindedir (Şekil 2.4) (50).



Şekil 2.4. Kırık iyileşmesinin aşamaları: (A) Normal kemik görüntüsü (B) Kırık hattında hematoma oluşması (C) Kırık hattında yumuşak kallus ve revaskularizasyon (D) Kırık bölgesinde yumuşak kallusla birlikte sert kallus (E) Yeniden şekillenme sonrası iyileşmiş kemiğin görüntüsü

(<http://www.gla.ac.uk/ibls/US/fab/tutorial/generic/bone7.html>)

Etki aşaması, stres anında oluşur ve enerji dağılımı tamamlanınca sona erer. Bu enerji kemik tarafından kırık oluşuncaya kadar absorbe edilir (1). Hematom oluşmasını takiben oluşan enflamasyon safhası travmadan sonraki ilk 5 gün içinde gerçekleşir. Kırık kemiğin çevresindeki endosteum, periosteum, kas ve yumuşak dokularda zedelenme meydana gelir. Bölgedeki damarların yırtılması sonucu hematoma meydana gelir ve takip eden üç gün içerisinde bölgeye farklılaşmamış mezenkimal hücre göçü olur. Bölgedeki bazofiller ve mast hücreleri tarafından iltihap mediatörleri (histamin, bradikinin gibi)

salınır ve damar geçirgenliği artar. Hematomun organizasyonu ile granülasyon dokusu meydana gelir. Granülasyon dokusu iskemiye sebep olduğundan kemik ve yumuşak doku yıkımı gözlenir. Ortaya çıkan nekrotik dokular lenfositlerin fagositozu ile ortamdan temizlenir (51).

Yumuşak kallus safhasında ise bölgede biriken mezenkimal hücreler osteoblastlara ve fibroblastlara dönüşürler. Osteoblastlar mineralize osteoidi, fibroblastlar ise kollajen lifleri ve kondroblastları oluştururlar. Fibroblastlar ve kondroblastlar bir hafta içerisinde matriks sentezi yaparak bölgede yeni kemik oluşumunu sağlayacak yumuşak kallusu meydana getirirler. Yumuşak kallus dokusunun oluşumundan sonra üç-altı hafta süresince endokondral kemikleşme sonucu, osteoid doku mineralizasyonu başlar. Mineralizasyonun artmasıyla doku sert kallus halini alır (51).

Yeniden şekillenme dönemi kırık hattının tamamen örgü kemik (woven bone) ile dolmasıyla başlayan dönemdir. Düzensiz sert kallus olan örgü kemik, zaman içinde yüzey erozyonu ve osteonal remodelasyon ile yerini normal veya normale yakın güçteki lamellar kemiğe bırakır. Direnç çizgilerine uygunluk gösteren paralel yapıda lameller ve meduller kanal tekrar oluşur. Bu dönem, yeni kemiğin konak kemik ile aynı morfolojiye ulaşmasına kadar sürebilir ki bu süre birkaç ay ile birkaç yıl arasında değişebilmektedir (52).

2.1.4.2. Latent Dönem

Bu dönem, postoperatif periyodun ilk bölümünü oluşturur ve tamir kallusu oluşması için gerekli olan zamandır. Bu dönemde kırık iyileşmesindekine benzer ardışık olaylar oluşur. Kemik tamirinde osteoprogenitör hücreler buraya toplanır, hücresel değişimler (osteoindüksiyon) olur ve iyileşme için uygun bir ortam (osteokondüksiyon) meydana gelir. Kemiği iki segmente ayıran cerrahiye takiben olaylar başlar (27, 29). Başlangıçta vasküler bölünmenin sonucunda kemik segmentlerin arasında ve etrafında hematoma oluşur. Bu hematoma pıhtıya dönüşür ve kırık segmentlerin uçlarında kemik nekrozları meydana gelir. Kan desteğinin sağlanması için damar oluşturucu elementler ve kapillerler içeri doğru göç eder. Aynı zamanda büyük bir hücresel proliferasyon bu alana doğru ilerler (53). Bu süreçte kırık fragmanları arasında fibrovasküler köprülerin yani kırık kallusunun oluşumuna izin vermek için kemik segmentleri nötral pozisyonda bekletilir (51, 54, 55). Distraksiyon sonrası yeni oluşan kemiğin miktarını ve kalitesini

belirleyen etkenler arasında, postoperatif dönemde distraksiyona başlama zamanı da sayılmaktadır (56).

Kallus oluşumu iyileşmeyi aktive eden faktörlerin etkisi ile periosteum ve endosteumdan kaynak alan belirli osteoprogenitör hücrelerin bir cevabıdır. Kemik segmentlerin bütün yüzeylerinde ve kenarlarına doğru gelişen kallus oluşumu mekanik olarak önemli bir rol oynamaktadır. Histolojik olarak kallus, kemik segmentleri arasındaki bölgenin iyileşme dokularının ve apozisyonel kemik dokusunun karışımından oluşur. Kırık segmentlerin iç ve dış yüzeylerinde oluşan kallus, bu bölgelerde depolanacak yeni kemiğe zemin hazırlar (57).

Bununla birlikte, DO uygulanacak kemiğin yoğunluğu, türü, osteotomi bölgesi, operasyon sırasında oluşturulan travma ve hastanın yaşı latent dönemin belirlenmesinde göz önünde bulundurulması gereken etkenlerdir (58). Latent dönem, yaşa, cerrahi travmaya bağlı olarak 2-14 gün arasında değişebilmektedir. Genç ve minimum travmalı vakalarda 2-5 gün orta şiddette cerrahi travma veya erişkin hastalarda 7-14 günlük latent dönem ideal kabul edilmektedir (1).

2.1.4.3. Distraksiyon Dönemi

Distraksiyon dönemi, osteotomize kemik segmentlere çekme kuvvetlerinin uygulandığı süreçtir. Kemik segmentler kademeli olarak ayrılır ve genişleyen aralıkta yeni kemik oluşmaya başlar.

Normal kırık iyileşmesi esnasında, yumuşak kallusun fibrokartilaj dokusu osteoblastlar tarafından fiber kemikten oluşan sert kallusa dönüştürülür. Sert kallus aşaması çoğu kırık için 3-4 ayda sona erer. Medullar kanalın tekrar oluşmaya başlaması ve fiber kemiğin yavaş yavaş lameller kemiğe dönüşmesi ile yeniden şekillenme aşaması başlar ve kemiğin tamamen normale dönmesiyle yeniden şekillenme aşaması sona erer (50, 59).

DO sırasında ise, yumuşak kallusa, normal kemik iyileşmesinden farklı olarak düzenli ve kontrollü çekim kuvveti uygulanmaktadır. Bu çekme kuvvetlerinin uygulanması ile kemik parçaları arasındaki yumuşak kallus dokularında dinamik bir mikro çevre oluşmaktadır (60). Kademeli uzayan dokularda oluşan çekme gerilimi, hücre ve hücre altı birimleri harekete geçirir ve meydana gelen değişiklikler, distraksiyonun “büyümeyi uyarıcı etkisi” veya “şekil oluşturuıcı etkisi” olarak adlandırılabilir (61, 62).

Distraksiyon safhasında oluşan gerilimin büyüme uyarıcı etkisi; distraksiyon aralığındaki bağ dokusunun biyolojik elementlerini aktive eder. Bu etki; doku oksijenlenmesinin artması, anjiogenezin uzaması ve biyosentetik aktivite yoğunlaşmasıyla birlikte fibroblast proliferasyonunun artması ile oluşur. Distraksiyon ile oluşan gerilimin distraksiyon alanındaki fibroblastları ve bunlardan salgılanan distraksiyon yönüne paralel konumlanmış kollojenleri kutuplaştırmasıyla ve fibroblastların farklılaşmış fenotipe fibroblast oluşumuyla gerilimin şekil oluşturuıcı etkisi meydana gelir (51).

Distraksiyonun 2. haftasında, birincil trabeküller şekillenmeye başlar (63). Osteoblastlar kollajen fibriller boyunca yerleşir olur ve osteoid oluşturur. Sonunda kollajenin ve osteoidin dairesel biçimde birikmesiyle kademeli olarak kemik katmanları genişler (64). Kemikleşme, önceden var olan kemik duvarlarında başlar ve distraksiyon aralığının merkezine doğru devam eder. İkinci haftanın sonunda, osteoidler mineralize olmaya başlar (31). Bu dönemde, distraksiyon ile oluşan yeni kemikte zayıf mineralize olmuş radyolusent fibröz ara bölge, gerilim kuvvetinin etkisinin en yüksek olduğu distraksiyon aralığının ortasında yer alır (65). Bu alanda matriks boyunca iyi organize olmuş, paralel demetli, uzunlamasına sıralı kollajenle birlikte iç şekilli fibroblast benzeri hücreler ve farklılaşmamış mezenşimal hücreler yerleşmişlerdir. Bu ara bölge, fibroblast proliferasyonu ve fibröz doku oluşumunun merkezi niteliğindedir. Bu ara bölgedeki fibröz ve kartilaj doku karışımı, distraksiyon sırasında kemik oluşumunun sağlanmasında hem membranöz hem de endokondral kemikleşmenin rol oynadığını gösterir (51).

DO planlanırken bu dönemde uygulanacak distraksiyonun oranı, ritmi ve toplam süresi belirlenmelidir. Distraksiyon oranı kemik segmentlerinin toplam günlük hareket miktarını ifade ederken, distraksiyon ritmi ise distraksiyon oranının günlük kaç kerede uygulandığını ifade eder. Distraksiyon döneminin toplam süresi ise, ulaşılmak istenen klinik hedefe göre belirlenir. Bu süre deformitenin şiddetine ve hastanın genel durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterir (66). Literatürde yüz kemikleri için standart olan distraksiyon oranı günlük 1 mm'dir (67). Yapılan çalışmalarda, distraksiyon oranı 0,5 mm'den az olduğunda prematür kemikleşme, 1,5 mm'den fazla olduğunda ise rejenerasyonda yerel iskemi gözleendiği ve kemikleşmede gecikme olduğu gösterilmiştir (1, 68). İlizarov da, en uygun kemikleşme için günlük distraksiyon oranının 1 mm

olması gerektiğini belirtmiştir (10). Distraksiyon ritmi bir gün içinde aşamalı uygulanan distraksiyon kuvvetlerinin sayısıdır. Bu aktivasyon işlemi günde bir sefer veya gün içinde bölünerek birkaç sefer yapılabilir. En uygunu, dokuları sabit bir gerilimde tutmak için, toplam günlük oranı birkaç parçaya bölmektir. Böylece vaskülarizasyon artar ve yumuşak dokular daha az hasar görür. Gün içinde 0,25 mm×4 veya 0,5 mm×2 ritimleri ile yeni oluşan kemiğin büyük ölçüde orijinal kemiğe benzediği gösterilmiştir (26).

2.1.4.4. Pekiştirme dönemi

Distraktörün aktive edilmesine son verilmesi ile distraktörün sökülmesi arasındaki dönemdir. Distraksiyonun tamamlanmasından sonra, distraksiyon aralığındaki fibröz yapı aşamalı olarak kemikleşir. Bu dönem distraksiyon rejeneratının tamamen mineralizasyonu için gerekli süreyi temsil eder. Distraksiyon bölgesindeki rejenerat şekli daha ziyade membranöz kemikleşmeye örnektir ancak bölgede endokondral kemikleşmeyi gösteren bazı kartilaj adaları da gözlenebilir (69). Buna ek olarak, mineralize matriks ile çevrelenmiş fokal kondrosit alanlarının izlenmesi, kartilaj formunda üçüncü bir kemik oluşumunun (transkondroid) olabileceğini düşündürmektedir (70, 71). Literatürde kraniofasial kemik iyileşmesinin membranöz kemikleşmeyle olduğu yönünde görüş birliği hakimdir, çünkü membranöz kemiklerde fibröz ara bölgede kartilaja rastlanmamıştır. Membranöz kemikleşme bölgelerindeki küçük kartilaj alanları, distraktörün küçük hareketlerine veya vasküler desteğin azaldığı bölgelerdeki yetersiz oksijen seviyesine bağlanabilir (72).

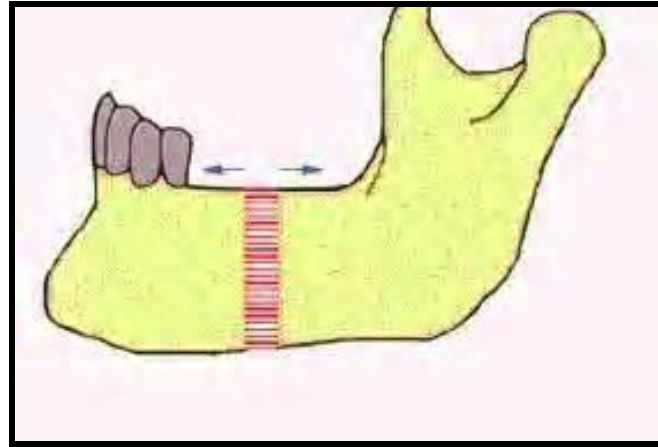
2.1.4.5. Yeniden Şekillenme dönemi

Yeni oluşmuş kemiğin kuvvet altında işlev görmeye başlamasıyla kemiğin yeniden şekillendiği dönemidir. Bu sürede, hem kortikal kemik hem de kemik iliği kavitesi tamamen oluşur ve ilk oluşmuş kemik iskeleti, birbirine paralel olarak ağ oluşturmuş lameller kemik sayesinde direnç kazanır. Haversian kanal sisteminin yeniden şekillenmesi, kortikal oluşumun tamamlanmasını sağlar ve kemik yapının normale dönmesindeki son aşamadır (73). Bölgedeki mevcut kemikle DO ile oluşan yeni kemiğin yapısal olarak karşılaştırılması için gerekli yeniden şekillenme dönemi, en az 1 yıl veya daha fazla olarak kabul edilir (51). Bu süreç kırık iyileşmesinin son aşaması olan yeniden şekillenme (remodeling) dönemi ile benzerdir. Düzensiz sert kallus olan örgü kemik, zaman içinde yüzey erozyonu ve osteonal remodelasyon ile yerini normal veya normale yakın güçteki lameller kemiğe bırakır.

2.1.5. DO ile Kemik Transportu

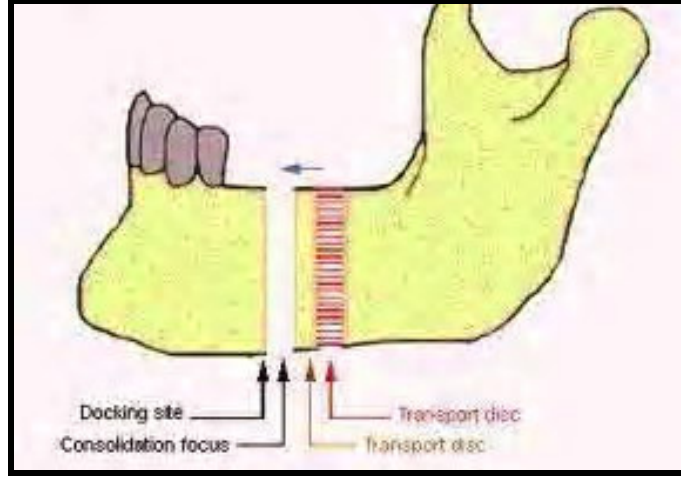
Kemik transportu; doğumsal deformiteler, onkolojik rezeksiyon ve travmalara bağlı meydana gelen kemik defektlerinin tedavisi için kullanılan bir tekniktir. İlk kez İlizarov tarafından tanımlanmış ve günümüze kadar birkaç kemik transfer tekniği geliştirilmiştir (5, 11). Bu tekniklerin temelinde İlizarov'un distraksiyon–kompresyon osteosentez metotları bulunmaktadır. İlizarov'a göre, kemik transportu distraksiyon–kompresyon bölgelerinin sayısına göre monofokal, bifokal ve trifokal olmak üzere üçe ayrılır.

Monofokal osteosentez kemikte defekt olmaksızın kemiğin uzatılmasını sağlar. Kortikotomi veya osteotomi şeklinde bir kemik kesisinin ardından fragmanlar birbirinden belli oran ve ritimde ayrılarak bölgede oluşan kallusa gerilim kuvveti uygulanır ve kemik uzatılır (Şekil 2.5).



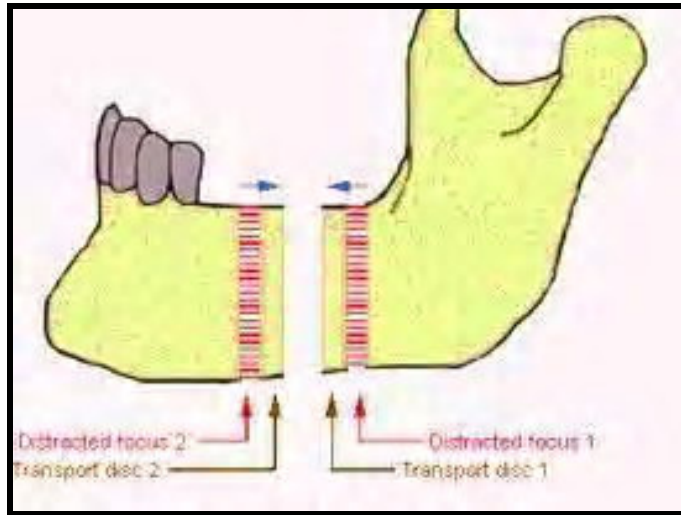
Şekil 2..5. Monofokal osteosentez
(<http://www.dentistryunited.com/newsletter/newsletter62.htm>)

Bifokal osteosentez, bir defekt varlığında, kalan kemik segmentinden ayrılan bir vaskülarize kemik segmentinin veya transport diskin defekte doğru kademeli olarak hareketidir. Yeni kemik, transport diskin hareketi ile oluşur ve taşınan kemik segmenti kemik defekt bölgesini kapatır. Sonra kapatılan bölgede sıkıştırma osteosentezi oluşur (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Bifokal osteosentez
(<http://www.dentistryunited.com/newsletter/newsletter62.htm>)

Trifokal osteosentezde büyük kemik defektli vakalarda iki transport disk oluşturulur ve eş zamanlı olarak birbirine temas sağlayana kadar hareket ettirilir. Bu teknik, aynı zamanda farklı bölgelerde iki yeni kemik oluşum alanıyla karakterizedir. Ardından kapatılan bölgede bir sıkıştırma oluşur (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Trifokal osteosentez
(<http://www.dentistryunited.com/newsletter/newsletter62.htm>)

2.1.6. Çene- Yüz Bölgesinde ilk DO Uygulamaları

2.1.6.1. Mandibular Distraksiyon Uygulamaları

Mandibulada İlizarov'un prensiplerini uygulayan ilk deneysel çalışma 1973'de Snyder et al. (74) tarafından yayınlanmıştır. Köpek mandibulası üzerinde yapılan çalışmada, tek taraflı 15 mm lik rezeksiyon yapılan bölgenin iyileşmesinin ardından distraksiyon uygulanmış ve 7 günlük latent fazı takiben distraktör 14 gün boyunca günde 1 mm aktive edilerek sağlanan 14 mm lik uzama ile oklüzyon istenilen duruma getirilmiştir.

1982 yılında Panikarovsky et al. (75) 41 köpekte uyguladıkları mandibular distraksiyon ile oluşan yeni kemik üzerinde ilk ciddi histolojik incelemeyi gerçekleştirmişlerdir. Araştırmacılar kapiller damarların distraksiyon yönüne paralel yerleştiğini, kollajen fibrilli distraksiyon aralığının orta bölgesinde fibröz bir ara bölge bulunduğunu ve trabeküller içindeki yeni oluşan kemiğin osteotomi kenarlarından kaynak alıp fibröz alana doğru ilerlediğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca mandibular distraksiyon esnasında oluşan yeni kemiğin mekanizmasının uzun kemiklerdekine benzer olduğunu da belirtmişlerdir (75).

Kafa-yüz bölgesinde DO'nun uygulandığı bu hayvan çalışmaları, klinik uygulamaların adaptasyonu için temel teşkil etmiştir. McCarthy et al. (18) doğumsal kafa-yüz anomalisi bulunan dört çocukta ağız dışı distraksiyon uyguladıkları çalışmalarıyla, DO'nun tekniğinin ilk klinik uygulamasını göstermişlerdir. Bu klinik çalışmayla birlikte, distraktörlerin çene-yüz bölgesinde kullanımı artmıştır.

1990 yılında Guerrero (76), ilk kez mandibular simfiz osteodistraksiyonu için ağız içi diş destekli ortodontik bir aparey aracılığı ile simfiz bölgesinin ortasından mandibular genişletme yöntemini uygulamıştır. Molina and Ortiz-Monasterio (23) 1995 yılında, mandibulada ilk kez çift yönlü distraktör uygulayarak 89 hastada iki taraflı, 19 hastada tek taraflı olarak ramusta horizontal ilerletme, korpusta ise vertikal ilerletmeyi başarıyla gerçekleştirmişlerdir.

Alkan ve ark. (77) 2006 yılında yatay yönde mandibular yetmezliği olan on beş hastada ortalama 8 mm distraksiyon ile sağladıkları mandibular genişletmeyi takiben, ısırma kuvvetlerindeki ve oklüzal temas yüzeylerindeki değişiklikleri inceleyen bir çalışma yayınlamışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre, yatay yönde mandibular yetmezliği olan

hastalarda mandibular simfiz distraksiyonunun ısırma kuvvetlerini ve oklüzal temas yüzeylerini istatistiksel olarak önemli olmasa da arttırdığını belirtmişlerdir.

2.1.6.2. Maksiller ve Orta Yüz Distraksiyon Uygulamaları

Literatürdeki ilk maksiller distraksiyon olgularından biri 1995 yılında Polley et al. tarafından kraniofasiyal sinostosisi bulunan hastada kranyum destekli rijit eksternal distraktör ile sağlanan orta yüz distraksiyonudur (78).

Cohen, (79) 1995’de distraktör boyutlarını küçülterek modüler internal distraktör sistemini geliştirmiştir. İnce metal plakların ilgili anatomik bölgelere sabitlenmesinden sonra segmentler arasına distraksiyon aşamasında açılacak olan silindirin yerleştirilmesi ile çalışan bu sistemi kullanarak, dört aylık çift taraflı kraniofasiyal mikrosomia hastasını başarı ile tedavi etmişlerdir.

Chin and Toth (80, 81), 1997’de LeForte III osteotomisi sonrası distraksiyonla orta yüz ilerlemesi sağladıklarını bildirmişlerdir. Araştırmacılar 4-13 yaşları arasındaki 9 hastada, latent süre beklemeden internal distraksiyon aygıtını ameliyat sırasında aktive etmeye başlayarak orta yüz ilerletmesi gerçekleştirmiş ve uzun dönemde stabilitenin sağlandığını göstermişleridir.

2.1.6.3. Alveolar DO

Alveoler deformiteler ve defektler, damak yarıklarına, çeşitli gelişimsel anomalilere, çene-yüz travmalarına ve periodontal hastalıklar gibi çeşitli patolojik durumlara bağlı olarak meydana gelebilirler.

Alveoler defektler, otojen ve alloplastik greft materyalleri, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu gibi çeşitli yöntemler ile tedavi edilebilmektedir. Ancak tüm bu yöntemlerin çeşitli dezavantajları ve yetersiz kaldığı durumlar vardır. Alveoler distraksiyon tedavisi, bu yöntemlere alternatif olarak hem alt hem de üst çenede uygulanabilmektedir (1, 80).

Block et al. (82) tarafından 1996 yılında köpekler üzerinde yapılan çalışmada, alveoler kret ogmentasyonunda DO’nun etkinliği gösterilmiştir. Çalışmada, alveol krette segmental osteotomi ve 7 günlük latent dönemi takiben günde iki kez 0.5 mm olmak üzere vertikal olarak distraksiyon yapılmış ve ortalama 8.85 mm kemik oluştuğu bildirilmiştir.

Uçkan ve ark. (83) 2002’de yayınlanan çalışmalarında alveoler distraksiyonun intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlarını ve sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Alveoler kret yetersizliği olan 10 hastaya kemik destekli distraksiyon aygıtları kullanarak alveoler distraksiyon uygulamış ve hastaların tümünde ortalama 8.7 mm kemik elde etmişlerdir. Bu çalışmada distrakte segmentin linguale ve palatinala yer değiştirmesi, distrakte segmentin kırılması ve kanama gibi intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar ortaya çıkmış olup, yazarlar bu komplikasyonların basitçe üstesinden gelinebileceğini belirtmişlerdir.

Dolanmaz ve ark. (84) tek taraflı ve çift taraflı alveol yarığı olan beş hastaya alveoler distraksiyon uygulamışlardır. Çalışmada ortalama 8 mm distraksiyon miktarı elde edilmiş ancak alveol yarığın burun yönündeki kemik defekti tamamen kapatılamamıştır. Araştırmacılar bu çalışma sonunda, diş destekli distraksiyon aygıtı kullanıldığında kemik grefti kullanmadan alveol yarığının onarılmasının mümkün olmadığını belirtmişlerdir.

Alkan ve ark. (85) 2005 yılında daha önce kemik grefti uygulanmış bir mandibulanın DO ile uzatılmasının sağlandığını göstermişlerdir. Uyguladıkları distraksiyon işlemini rapor etmişlerdir. Araştırmacılar santral dev hücreli granulomayı çıkarttıktan sonra mandibulada oluşan aşırı kemik kaybını iliak kemik grefti ile onarmışlardır. Dört yıl sonra, yeterli mandibular kret yüksekliği elde etmek için greft yerleştirilen mandibulaya vertikal yönde yaklaşık 13 mm distraksiyon uygulamışlardır. Araştırmacılar bu çalışma sonunda, mandibuler alveoler kemik yüksekliğini arttırmak için tedavi gören hastalarda tatmin etmeyen sonuçların alındığı durumlarda ikinci tedavi olarak DO’nun uygun ve güvenli bir teknik olduğunu belirtmişlerdir.

Chiapasco et al. (86) dişsiz mandibular kretlerde vertikal yöndeki yetersizliğin düzeltilmesinde alveoler distraksiyonun klinik sonuçlarını, distrakte bölgeye yerleştirilen dental implantların klinik sonuçlarını ve distrakte alandaki yeni oluşan kemiğin kalitesi ile miktarını değerlendiren bir araştırma yapmışlardır. 2006 yılında yayınlanan bu çalışmada ağız içi alveoler distraksiyon aygıtı ile tedavi edilen ve ortalama 7 mm kemik kazanılan bölgelere pekiştirme döneminden yaklaşık üç ay sonra 20 adet implant yerleştirilmiş ve bu esnada histolojik inceleme için kemik örnekleri alınmıştır. İmplantların başarı oranının bir yıl sonunda %100, protez yüklemesinden iki

yıl sonra % 95 olarak bulunduğu ve distrakte bölgenin histolojik incelemesinde, kemik iliği alanları ve paralel fibrilli kemikten oluşan örgülü kemik izlendiği bildirilmiştir.

Alveoler distraksiyon ile daha geniş defektlerde alloplastik greft kullanmadan ve donör saha komplikasyonları yaşamadan primer kemik oluşumu sağlanabilmektedir. Ancak bu teknik için de sınırlamalar söz konusudur. DO uygulanabilmesi için planlan alanın proksimal ve distal taraflarında distraksiyon aygıtının yerleştirilebileceği yeterli kemik miktarının bulunması gerekmektedir.

2.1.7. DO'nun Yumuşak Dokular Üzerine Etkileri

Distraksiyon kuvveti, uygulandığı sert dokuların yanı sıra çevre yumuşak dokularda da gerilmeye neden olur ve buna bağlı olarak dokularda adaptif değişiklikler izlenir. Oluşan gerilime yumuşak dokuların cevabı kemikten farklıdır. Bu durum “distraksiyon histiogenezis” olarak adlandırılır (87, 88).

2.1.7.1.Kas Dokusu

DO ile kemik segmentlerine ayırma kuvvetleri uygulandığında, bölgedeki kas lifleri de gerilmeye başlar ve bu etki kasların aktivitesinin ve metabolizmasının artmasına neden olur. Distraksiyon yönüne dik pozisyondaki kaslarda protein sentezi azalır ve bu kaslar atrofiye olur. Distraksiyon yönünde gerilen kasların normal fonksiyonlarının korunması veya onarılması için kasın en küçük fonksiyonel yapısı olan sarkomerlerin en uygun uzunluğuna dönmesi veya adapte olması gerekir. Sarkomerler, distraksiyona bağlı iskeletsel uzama sırasında en uygun uzunluğunu koruma eğilimindedir. Sarkomerlerin uzunluğunu koruyabilmesi; distraksiyon kenarlarında nüks ile fragmanların birbirine yaklaşması, fragmanlardan birinin eklem komşuluğu varsa kemik dokusunun bu eklem ile ilişkisinin değişmesi (kompresyon, fleksiyon, sublüksasyon, dislokasyon) veya kasın başlangıç ve bitiş noktasının değişmesi ile gerçekleşebilir.

Hızlı distraksiyonun oluşturduğu gerilim kasta organizasyon bozukluğu, nekroz ve bağ dokusu oluşumuna neden olabilir. Distraksiyon kuvveti ne kadar sık uygulanırsa kastaki dejeneratif değişiklikler de o kadar az olur (87, 89). İdeal kas oluşumu ancak kemik için gerekenden çok daha yavaş distraksiyon hızında mümkündür. Kasların faaliyetlerinin devamı için yeni sarkomerler oluşur. Histolojik çalışmaların sonuçları distraksiyon esnasında kasların mevcut yapısının uzamayla değil yeni kas yapısı oluşturarak büyüdüğü yönündedir. Distraksiyon sırasında gerilen kas lifi içindeki sarkomerlerin

uzunlukları kuvvet aksına göre değişebilmektedir. Bu adaptasyon sayesinde, kas liflerinin uzunluklarında belirgin bir değişiklik olmaksızın ilgili kasın uzamasıyla uyum sağlanır (87).

2.1.7.2. Sinir Dokusu

Periferal sinir dokusu gerilme kuvvetlerine dayanıklı olması nedeniyle distraksiyona en iyi uyum sağlayan dokudur (88). Gerilime maruz kalan sinir dokusunda dejenerasyon ve rejenerasyon eş zamanlı olarak görülür. Mevcut sinirlerde büyüme olur ve yeni sinir fibrilleri oluşur. Kemik uzunluğunun %30 - %70'i arasında uzama sağlanırsa ilgili sinir dokusunda yırtılma veya fonksiyon kaybı meydana gelebilir (87). Kas dokularında olduğu gibi sinir dokularının da distraksiyona uyum sağlayabilmesi için düşük distraksiyon hızı ve yüksek distraksiyon ritmi önerilmektedir (90).

2.1.7.3. Damar Dokusu

Yeni kemik oluşması için bölgedeki vasküler yapıların tekrar oluşması ve bölgenin kanlanması gereklidir. Distraksiyon sırasında, distraksiyon vektörü yönünde yeni damarlar oluştuğu gösterilmiştir (31). Yedinci günden itibaren, distraksiyonun yeni kemik oluşum alanı içinde, iki tip kapiller ağ oluşmaya başlar. Bunlardan biri geniş lümenli ve endotelinde kapakçıklar olan sinüzoidal kapiller ağ, diğeri ise dar lümenli ve endoteli devamlılık gösteren transport kapiller ağıdır. Yeni oluşan kapillerlerin büyümesi hızlı gerçekleşir, bu nedenle distraksiyon hızını aşarlar ve vasküler endotelin luminal yüzünde kıvrımlar oluştururlar (91, 92). Distraksiyon sırasında gerilim stresi etkisi altında oluşan ve longitudinal yönde gelişen bu yeni damarlanmalar kemikle sınırlı kalmayıp, yumuşak dokularda hatta canlı olmayan greft dokularında da izlenir. Ayrıca ciltte de distraksiyonun 20. gününden itibaren aktif bir anjiogenez gözlenir (31, 92).

2.1.7.4. Dişeti Dokusu

Distraksiyon döneminde ve pekiştirme döneminin erken aşamasında dişeti atrofik bir yapıda olup daha incelmış bir görünümündedir. Bu dönemde dişetin mikroskopik yapısında retepegler izlenmez, keratin tabakası parçalanmıştır ve distraksiyon kuvvetlerine bağlı olarak kollajen liflerde uzama meydana gelir. Kollajen lifler daha elastik bir yapı kazanır, epitel tabakası inceler, hücrelerin organizasyonu bozulur, akantozis ve intraselüler ödem meydana gelir (93, 94). Pekiştirme devam ederken epitel

hücreleri yeniden organize olur, hücre olgunlaşması ve farklılaşması devam eder. Pekiştirme döneminin ilerleyen zamanlarında ise, dişeti dokusunda artan proliferasyonla distraksiyon kuvvetlerine uyum sağlanır ve atrofik görünüm ortadan kalkar, dişeti dokusu yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü yeniden kazanır (87).

2.1.8. DO Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Günümüze kadar çok sayıda hastada, kafa-yüz iskeletinin değişik bölümlerine distraksiyon başarılı bir şekilde uygulanmıştır (26). Teknolojideki ilerlemeler, cerrahi tekniklerin gelişmesi, distraksiyon aygıtlarının gelişimi ve çeşitliliğinin artmasıyla, DO tekniği günümüzde alveoler kemiğin vertikal boyutunun arttırılmasından, ortayüz bölgesinde ilerletmeye ve çeşitli kraniofasial defektli hastaların tedavisine kadar birçok rekonstrüktif işlemde başarıyla kullanılmaktadır (95).

DO'nun başlıca endikasyonları şu şekilde sayılabilir:

- ❖ Travmaya veya temporomandibular eklem (TME) ankilozuna bağlı mandibular hipoplazi veya dental maloklüzyonla ilgili herhangi bir sendroma bağlı olmayan mandibular hipoplazi (Mandibulanın 10 mm'den daha fazla uzatılmasını gerektiren şiddetli mandibular yetmezlik/bozukluk durumunda, uygulanması zor olan ortognatik cerrahi yerine tercih edilir).
- ❖ Dental maloklüzyon ve dental çapraşıklıkla beraber mandibulanın transvers yönde eksikliği
- ❖ Mandibulanın tek taraflı hipoplazisi (Örnegin; hemifasiyal mikrosomia)
- ❖ Treacher Collins Sendromu, Pierre Robin Sendromu, Nager Sendromu, Goldenhar Sendromu gibi çeşitli sendromlara bağlı olarak gelişmiş şiddetli retrognati vakaları. Özellikle geleneksel osteotomi yöntemlerinin uygulanamadığı çocuk ve bebek hastalarda adolesan dönemi beklemek yerine bu tekniğe başvurulabilir (26). Bebek hastalarda şiddetli retrognati bazen hava yolu tıkanıklığına ve solunum güçlüğüne sebep olabilir ve bu tip vakalarda DO ile erken kemik uzatması, trakeal entübasyon ve trakeostomi ihtiyacını ortadan kaldırır (96, 97)
- ❖ Şiddetli obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) (97)
- ❖ Tümörlerin eksizyonundan veya gelişimsel kistlerin agresif küretajından sonra oluşan mandibular defektler (98)
- ❖ Dişsiz alveoler kemiğin yetersiz vertikal yüksekliği ve alveoler atrofi
- ❖ Orta yüz hipoplazisi (26)

- ❖ Dudak-damak yarıklı hastalar (1, 99)
- ❖ Ortodontik tedavinin hızlandırılması (100)

DO'nun kesin kontrendikasyonları olmamakla birlikte, göreceli kontrendikasyonlar şu şekilde sıralanabilir.

- ❖ Uyum sağlayamayan hastalar.
- ❖ Aygıtın yerleştirilmesi için yeterli kemik dokusu olmayan ve rejenerasyon için yeterli osteotomi yüzeyi sağlanamayacak hastalar
- ❖ Daha önceden radyasyon tedavisi görmüş hastalar
- ❖ Mezenşimal hücrelerin sayıca az olması nedeniyle distraksiyon bölgesindeki kemik iyileşmesinin bozulabileceği yaşlı hastalar
- ❖ Cerrahi yaklaşımın kontrendike olduğu hastalar (1).

2.1.9. DO'nun Avantajları

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

Bu avantajlar;

- ❖ DO ile kemik greftine ihtiyaç duyulmaksızın geleneksel cerrahi yöntemlere göre daha fazla mandibuler ilerletme yapılabilir. Greft ihtiyacının ortadan kalkması yanında muhtemel donör sahada morbiditesi de engellenmiş olur. (2).
- ❖ Bebeklerde ve çocuklarda yetersiz kemik dokusu ve gelişen diş köklerine zarar verme riski yüzünden geleneksel osteotomiler uygulanamazken, DO bu yaş grubundaki hastalar için uygun bir tedavi seçeneğidir (2).
- ❖ DO uygulanan hastalarda TME'de sagittal split osteotomisine göre daha az distorsiyon ve yüklenme görülür (1, 2).
- ❖ DO ile mandibulanın ilerletilmesi, genişletilmesi ve yüksekliğinin arttırılması olmak üzere üç boyutta yeni kemik oluşumu gerçekleştirilebilir (1, 2).
- ❖ DO'da yumuşak dokuların adaptasyonuna bağlı olarak nüks görülme oranı daha azdır. Yumuşak dokudaki adaptif değişiklikler, akut ortopedik düzeltmelerde meydana gelebilen potansiyel nüks ve sinir hasarı gibi durumların önüne geçerek geniş iskeletsel hareketlere izin verir.
- ❖ Operasyon zamanı daha kısadır.
- ❖ Distraktörlerin tasarımındaki gelişmeler ve boyutlarının küçülmesi ile özellikle ağız içi distraktör planlanan hastaların tekniği kabullenmesi daha rahat olmaktadır.

2.1.10. DO'da Yeni Kemik Oluşumunu Hızlandırmak İçin Yapılan Deneysel Çalışmalar

DO'da yeni oluşan kemiğin kalitesini artırmaya ve dolaylı olarak tedavi süresinin kısaltılmasına yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Tsubota et al. (101) tavşan ekstremitelerinde distraksiyon uygulamışlar ve tibial periosttan elde edilmiş osteoblast benzeri hücreleri, uzatma periyodundan hemen sonra deney grubundaki tavşanların distraksiyon bölgesine yerleştirmişlerdir. Çalışma sonunda araştırmacılar deney grubunda, uzatma periyodundan 2 ve 4 hafta sonra kallustaki kemikleşmenin anlamlı derecede arttığını, kemik mineral yoğunluğunun kontrol grubuna göre önemli miktarda yüksek olduğunu ve mekanik olarak deney grubundaki kallusun daha dayanıklı olduğunu belirtmişlerdir.

Raschke et al. domuzların tibialarını DO ile uzattıkları çalışmada cerrahi işlemin başından, pekiştirme periyodunun sonuna kadar deri altına büyüme faktörü uygulamışlar ve bu uygulamanın DO'daki kemikleşmeyi hızlandığını bulmuşlardır (102). Ancak Carpenter et al. (103) büyüme faktörlerinin kemik iyileşmesinde olumlu bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir.

Okazaki et al. (39) tavşanlarda distraksiyon esnasında rekombinant insan basit fibroblast büyüme faktörünün kemik oluşumunu uyarıp uyarmadığını araştırdıkları çalışmalarında, distraksiyonun son gününde uzatılan kallusun ortasına ilgili büyüme faktörünün tek doz yerel enjeksiyon şeklinde uygulandığında, bölgede kemik iyileşmesinin arttığını gözlemişlerdir. Benzer şekilde, dışarıdan verilen (IGF-1) uygulamasının DO'da osteoblastik aktivite üzerine olumlu bir etkiye sahip olduğu görülmüştür.

Al Ruhaimi et al. (104) ise kalsiyum sülfatın DO'daki kemikleşmeyi artırdığını bulmuşlardır. Hagino and Yamada (105) tavşanların tibialarının distraksiyon ile uzatıldığı çalışmalarında deney grubuna demineralize kemik matriksi uygulamışlar ve distraksiyon oranını artırmalarına rağmen kısa sürede kaliteli kemik oluştuğunu bildirmişlerdir.

Hagiwara and Bell (106) ise tavşan mandibulalarında elektrik uyarılarının distraksiyon sırasındaki kemikleşmeye olan etkilerini araştırmışlardır. Araştırmacılar, elektrot olarak kullandıkları iki vidaya distraksiyon fazı esnasında elektriksel uyarı vermişler ve bölgedeki kemiği görüntü analizleri ve kemik mineral yoğunluğu analizleri ile değerlendirdiklerinde distraksiyon periyodu boyunca uygulanan elektriksel uyarının

erken dönemde kemikleşmeyi olumlu etkilediğini bulmuşlardır. Ancak aynı çalışmada geç dönemde deney ve kontrol grubu arasında fark olmadığı görülmüştür.

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ise osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfonatların DO'da oluşan yeni kemik üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Little et al. (107) sistemik olarak uygulanan pamidronatın yeni oluşan kemiğin mineral yoğunluğunu ve mineral içeriğini artırarak mekanik yapısını güçlendirdiğini ve tedavi süresinin kısaltılmasında etkili olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca pamidronat eksternal fiksator kullanıldığında uzatma ile ilgili normal sayılan osteoporozisi azaltıp pin çevresindeki kemik oluşumunda artış sağlamış ve yeni oluşan kemiğin yoğunluğu ve miktarının arttığını görülmüştür.

Pampu ve ark. (108) tavşanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, diğer bir bifosfonat olan zoledronik asidi sistemik olarak uygulamışlar ve mandibulanın DO ile uzatılması sırasında yeni oluşan kemiğin mineralizasyonu ve çevre kemikte gerilime bağlı oluşan osteoporoz üzerine etkisini densitometrik ve histomorfometrik olarak incelemişlerdir. Pekiştirme fazı sonunda, hem yeni oluşan kemikte hem de yeni oluşan kemiğin çevresindeki alanlarda mineral yoğunluğunda ve mineral içeriğinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu belirtilmiştir. Histomorfometrik incelemede ise sistemik olarak uygulanmış zoledronik asidin hem uzatılmış alanda hem de pin çevresi alanlarda osteoblast sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir artışa, osteoklast sayısında ise anlamlı bir azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir. Ayrıca yeni oluşan kemik sahasında kemikleşme alanı ile damar ve fibroblast sayılarında da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber artış olduğu belirtilmiştir. Ancak son yıllarda değişik nedenlerle bifosfonat tedavisi gören hastaların çenelerinde osteonekroz tehlikesiyle karşı karşıya kaldıklarına ilişkin yayınlar bildirilmiştir (109, 110). Bu durum araştırmacıları DO'daki başarıyı artırmaya yönelik yeni yöntemler aramaya itmiştir.

Raschke et al. (102) domuzlarda yaptıkları tibial uzatma işleminde, rekombinant homolog büyüme hormonunun, kallusun mikro yapısını değiştirmeden yeni oluşan kemiğin iyileşmesi üzerine uyarıcı etkisi olduğunu ve deney grubundaki yeni oluşan kemiğin kırılma testlerinde anlamlı ölçüde başarılı sonuçlar verdiğini göstermişlerdir.

Yamane et al. (111) tibial kemiklerine distraksiyon uyguladıkları tavşanlarda osteotomi sonrası subkutan olarak verilen 2-beta-(3- hidroksipropoksi)-1 alfa, 25-dihidroksivitamin D3 (ED-71)'ün etkisini araştırmışlardır. Araştırmacılar, bu maddenin

pekiştirme döneminin erken safhalarında distraksiyon aralığındaki kallus miktarını arttırdığını ve bunun da kalın kortikal kemik oluşumuyla sonuçlandığını belirtmişlerdir.

Son yıllarda gen tedavisinin kemik iyileşmesi üzerine etkisini inceleyen çalışmalar da yapılmaktadır. Spector et al. (112) iyileşen kemik dokularda gen üretimini yönlendirmek için adenovirüsten yararlanan bir metot önermişlerdir. Rat mandibulalarında distraksiyon yaptıkları çalışmalarında, istenen büyüme faktörlerinin ve ekstrasellüler matriks moleküllerinin salınımını değiştirerek kırık iyileşmesinde olduğu gibi kemik oluşumunu arttıracak etkisi olabileceğini belirtmişlerdir.

Daha önce kırık iyileşmesi üzerinde pozitif etkileri gösterilmiş olan düşük şiddette ultrason dalgalarının, DO esnasında da iyileşme zamanını önemli miktarda azaltmayla birlikte kırık iyileşme hızını uyarıcı etkisinin olduğu bildirilmiştir (113). Shimazaki et al. (114) tavşan tibialarına distraksiyon uygulamışlar ve radyolojik, histolojik ve mekanik incelemelerde düşük şiddette ultrason uyguladıkları deney grubunda sonuçların anlamlı düzeyde olumlu olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca latent dönem bekleme süresinin 1.5 mm/12 saatlik hızlı distraksiyon uyguladıkları tavşanlarda kontrol grubunda immatür kemik oluşumu izlenirken, deney grubunda kemik olgunlaşmasının sağlandığı belirtilmiş ve zayıf kallatozisin olduğu durumlarda bile, ultrasonun kemik olgunlaşmasını hızlandırdığı iddia edilmiştir.

2.2. FOTOBİYOMODÜLASYON TEDAVİSİ

2.2.1. Fotobiyomodülasyonun Etki Mekanizması

Fotobiyomodülasyon, düşük yoğunluklu ışık uygulanması olup, kızıl ötesi ve kızıl yakın ışık kullanılarak çok sayıda hücresel fonksiyonu uyardığı bilinmektedir (115). Temelde; yara iyileşmesinde ve ağrının azaltılmasında kullanılmaktadır. Fotobiyomodülasyon etki mekanizmasının açıklanmasında en iyi bilinen teori fotokimyasal teoridir. Fotokimyasal teoriye göre ışık, dokudaki bazı fotoreseptörlerce emilmektedir ve bunu takiben bir dizi biyolojik olaylar gerçekleşmektedir. Bu fotoreseptörler, solunum zincirindeki iç kaynaklı pirol halkalarından oluşan porfirinler ile çeşitli moleküllerdir ve ATP üretimini arttırmaktadırlar (116). Light Emitting Diode olarak bilinen LED fotonları mitokondride bulunan ve solunum zincirinde yer alan oksijenin kullanılmasında önemli rolü olan sitokrom c oksidaz tarafından emilmekte ve böylece ATP üretimi artmaktadır (115). Artmış ATP üretimi de iskemik yara bölgesinde

hücre ve doku onarımını arttırmaktadır. LED uygulamasının osteoblast benzeri hücrelerin atışman ve proliferasyonunu arttırma özelliği bulunmaktadır.

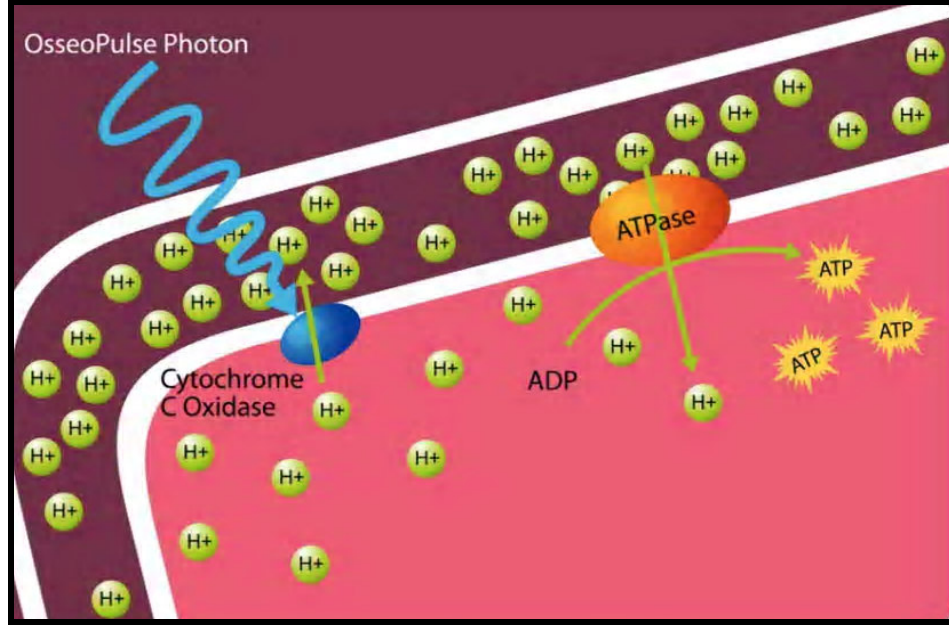
Fotobiyomodülasyon, yakın kızılötesi ya da kırmızı fotonların enerjisinin kimyasal enerjiye dönüşümü olarak açıklanır. Düşük güçteki lazer ışığını kullanmanın temel ilkesi, vücut hücrelerine direkt biyo-uyarıcı ışık enerjisini yaymaktır. Hücresel fotoreseptörler düşük güçteki lazer ışığını absorbe edebilmektedir ve bunu mitokondriye ileterek hücrenin enerji kaynağı olan ATP'nin üretimini uyarmaktadırlar.

Fotobiyomodülasyonun biyolojik etkileri ;

- ❖ ATP üretimini uyarma
- ❖ DNA fonksiyonlarını ve protein sentezini artırma
- ❖ Serotonin ve asetilkolin seviyelerini artırarak sinir iletimini kolaylaştırma
- ❖ Hücre replikasyonu ile mitokondriyel aktiviteyi uyarma
- ❖ Makrofaj, fibroblast ve diğer hücrelerin modülasyonunu gerçekleştirme
- ❖ Na ,Cl, K iyonları ile hücre membran potansiyeli düzenleme
- ❖ Hücresel iletişimi hızlandıran sitokinlerin ve diğer kimyasalların salınımını artırma
- ❖ Arteriel mikrosirkülasyonu artırma
- ❖ Venöz ve lenfatik akışın artışı ile ödemi azaltma
- ❖ Fagositoya katılan lökositlerin artışı ile enflamasyonu azaltma
- ❖ Daha hızlı hücre bölünmesi, epitel gelişimi ve kollojen oluşumunun sağlanması
- ❖ Skar ve keloid oluşumunda azalma şeklinde sayılabilir (116, 117).

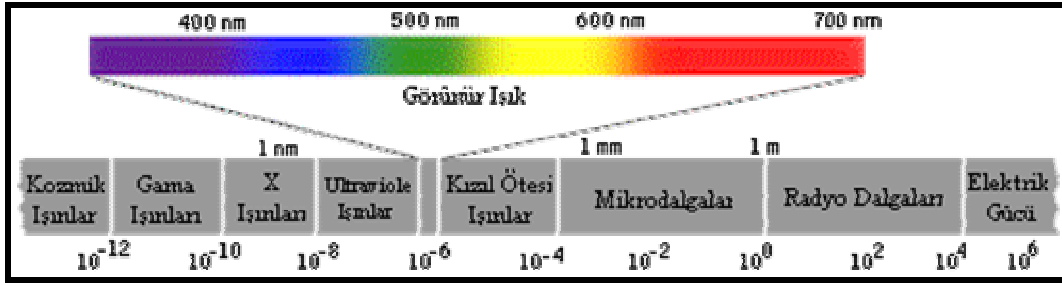
Sitokrom c oksidaz ilk defa Alman fizyolog Otto Heinrich Warbrug tarafından mitokondriyel oksidatif solunum zincirinin terminal enzimi olarak tanımlamıştır. Araştırmacı, bu çalışmasıyla 1931 yılında Nobel ödülü almıştır. Warbrug bir ışık parlamasının, sitokrom c oksidaza bağlı olan ve fonksiyonunu inhibe eden karbon monoksidin yerini değiştirebileceğini ve bunun sonucunda oksijenin bağlanıp mitokondride solunumun başlayacağını bildirmiştir. Sonraki yıllarda yapılan araştırmalarda, sitokrom c oksidaz'ın "fotoalıcı" olduğu ve görünür kırmızı ışık spektrumundan yakın kızılötesi spektruma kadar olan aralıktaki ışınları absorbe ettiği belirtilmiştir (118). Fototerapinin organizmada oluşturduğu pozitif etki, Sitokrom c oksidaz'ın ışığı emmesi ile elde edilir (119). Bu emilim, çeşitli hücresel cevaplarla sonuçlanan bir sinyal döngüsünü başlatır. Yakın kızılötesi ışınların %50'si solunum

zincir enzimi olan sitokrom c oksidaz'ı içeren mitokondriyel kromoforlar tarafından emilir ve hücre içine proton pompalanmaya başlar. Hücrede proton pompası etkisinin artması ise ATPaz enzimini ATP sentezi için uyarır (Şekil 2.8). Bütün fiziksel aktiviteler ATP tarafından kontrol edilmektedir. Bu nedenle mitokondrideki ATP sentezinin artması hücre içi metabolizmayı etkilemektedir.



Şekil 2.8. Fotonun sitokrom c oksidaz tarafından absorbe edilmesiyle oluşan hücre içi artan proton pompası ve ATP üretimi (www.bioluxresearch.com)

Sitokrom c oksidaz'ın ışık soğurumu elektromanyetik spektrum içinde kırmızıdan, yakın kızılötesi spektruma kadar olan aralıkta yani 600- 1000 Nm dalga boylarında en yüksek değerlerde gerçekleşmektedir (Şekil 2.9). Bu molekülün foto aktivasyonunun, mitokondriyel zardaki proton gradient artışı ile mitokondrinin optik özelliklerini değiştirerek adenosin difosfat/adenosin trifosfat (ADP/ATP) değişimini hızlandırdığı gösterilmiştir (120). Bu hızlandırmayla birlikte dokularda yerel kan akışının artması ve dokulara geçiş gösteren oksijen miktarının artması ile daha hızlı bir yara iyileşmesi ve daha kuvvetli bir immün cevap oluşmasının sağlandığı belirtilmiştir (121, 122).



Şekil 2.9 Elektromanyetik spektrum

2.2.2. Fotobiyomodülasyonun Tedavi Amaçlı Kullanımı

Yara bölgelerinde, doku iyileşmesi beklenen bölgelerde hasarlı hücrelerde vaskülarizasyon kesintiye uğradığından beslenme azalır ve metabolizma yavaşlar. Düşük proton yoğunluğu, düşük ATP üretimine neden olur. Bu tip yaralanmış hücrelerde sitokrom c oksidaz tarafından emilen ışık, proton pompası etkisi yapar ve hücrede ATP sentezini artırır (123).

Düşük yoğunluklu lazer ya da ışık yayan diyodlar (LED – Light Emitting Diode) tarafından üretilen, görünür kırmızı ışıktan yakın kızılötesi spektruma kadar olan ışınların, deride, kemikte, sinir dokusunda ve iskelet kasında yeniden damarlanmayı sağlayarak yararlı etkiler sağladığı rapor edilmiştir (124). Düşük yoğunluklu lazer tedavisinin santral düzeyde serotonin ve asetilkolin, periferik düzeyde histamin ve prostoglandin gibi nörokimyasalların sentezi, salınımı ve metabolizması üzerine önemli nörofarmakolojik etkilerinin olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Düşük yoğunluklu lazer tedavisinin sağlamış olduğu analjezik etkinin mekanizması henüz açık değildir ancak endorfin sentezindeki artış ile C-liflerinin aktivitesinin ve bradikininin azalmasına neden olmakta, bütün bunlar da ağrı eşiğini değiştirmektedir (116).

Karu et al. (125) Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) ve Ribo Nükleik Asit (RNA) sentezinin gerçekleştiği ışık spektrumunu incelemiş ve en fazla absorpsiyonun 618, 665, 760, 813 ve 830 Nm'de görüldüğünü açıklamıştır.

Saito et al. (126) hızlı palatal genişletme sırasında düşük enerjili Gallium-Aluminum-Arsenide (Ga-Al-As) diode lazer ışınlarının kemiğin yeniden şekillenmesi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Fare modelinde yapılan çalışmadan elde edilen sonuçlarda radyasyon dozuna bağlı olarak, kemiğin yeniden şekillenme hızında 1.2 ile 1.4 kat artış görülmüştür. Ayrıca erken dönemlerde uygulanan ışınlamanın daha etkili olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar düşük yoğunluklu lazer uygulaması ile kemiğin yeniden

şekillenmesinin hızlanarak hem nüksün önlendiğini hem de retansiyon süresinin kısaltıldığını savunmuşlardır (126).

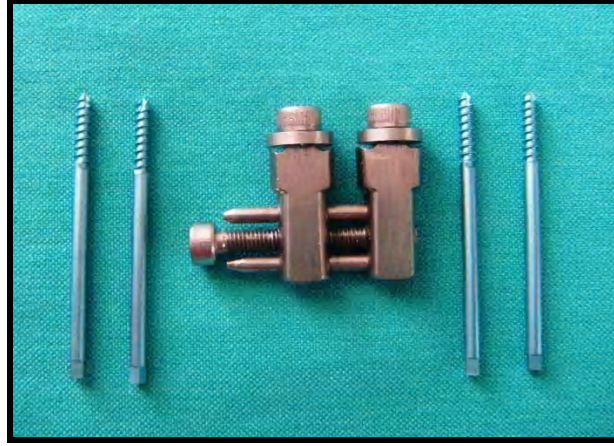
Fotobiyomodülasyon tedavisinin kemikteki metabolik aktiviteyi uyarması ile DNA sentezi artar, osteoblast proliferasyonu ve farklılaşması hızlanır (127, 128). Fibroblast proliferasyonu, kollojen üretimi, osteosit sayısı ve osteoid doku oluşumu artarak kemikleşme hızlanır (129-131). Ayrıca fotobiyomodülasyon etkisiyle, alkalen fosfataz ve mineralizasyonun da arttığı gösterilmiştir (132).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HAYVANLAR VE GRUPLAR

Tez çalışmasının deneysel kısmı Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) yapıldı. Çalışma, veteriner kontrolü ile sağlıklı olduğu belirlenen, yaşları 12 ay ile 18 ay arasında değişen ve ağırlıkları 2.5-3.5 kg arasında olan 16 adet genç-erişkin Yeni Zelanda tavşanı üzerinde gerçekleştirildi. Tüm hayvanlar tek olacak şekilde polikarbonat kafeslerde barındırıldı ve standart diyet (pelet yem) ile beslendi. Hayvanlar istediklerinde suya ve yeme ulaşabildi (ad libitum). Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı tarafından 26.08.2009 tarih ve 09/43 sayılı karar ile onaylandı.

Tavşan çenelerinde distraksiyon işlemini gerçekleştirebilmek için kullanılan ve her bir tam turunda 0,5 mm aktivasyon yapabilen, ikisi proksimal, ikisi distal segmente yerleştirilen toplam dört pin ile kemiğe sabitlenebilen, eksternal distraktör çalışmaya için özel olarak üretildi. Pinler distraktöre uygun olarak titanyumdan üretildi ve stererilize edilerek kullanıldı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Özel yapım distraktör ve pinler

Çalışmada deney hayvanları 2 gruba ayrılmış ve araştırma toplam 2 grup üzerinde gerçekleştirilmiştir. Her grup 8 tavşan içermiştir ve çalışmada toplam 16 tavşan kullanılmıştır. Çalışmada grupları oluşturan tüm deney hayvanları rastgele seçilmiş ve standart cerrahi ve distraksiyon protokolü uygulanmıştır.

3.2. CERRAHİ İŞLEM

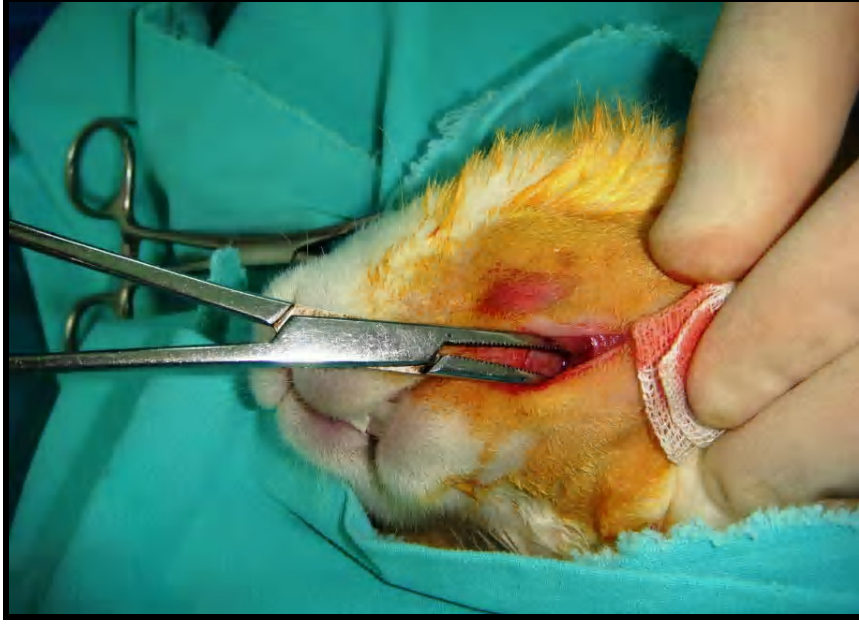
Denek hayvanlarının yiyecek ve içecek alımı ameliyattan 18-24 saat önce kesildi. Operasyonun tüm safhaları asepti ve antisepti kurallarına dikkat edilerek gerçekleştirildi. Anestezi için intramusküler olarak %2'lik ksilazin (Rompun, Bayer, Almanya) 50mg/kg ve ketamin hidroklorür (HCL) (Ketalar, Eczacıbası, Türkiye) 5 mg/kg kullanıldı. Deneklere anestezi uygulamasını takiben, olası bir enfeksiyonu önlemek amacıyla intraoperatif olarak 40000 IU/kg Penisilin G prokain (Pencain-K 800000 IU,IM,Bilim İlaç) intramusküler (IM) enjeksiyonu yapıldı.

Anestezi sonrası hayvanların sol alt çeneleri çevresindeki insizyonun yapılacağı submandibuler ve bukkal bölgelerdeki tüyler tıraş edildi. Operasyon sahası povidon iyot (Batticon, Adeka, Türkiye) ile temizlendikten sonra operasyon sahası açıkta kalacak şekilde steril örtüler ile örtüldü (Şekil 3.2).

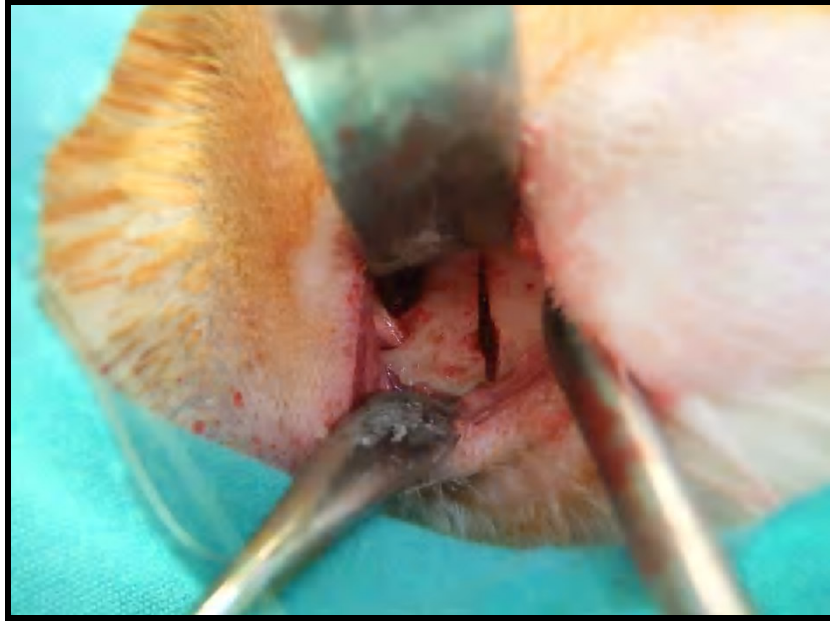


Şekil 3.2. Ameliyat sahasının hazırlanması

Lokal hemostaz amacıyla operasyon bölgesine 2 ml %4'lük artikain HCl + 1/100000 epinefrin HCl (Ultracain DS Forte, Hoechst Marion Roussel, Almanya) enjeksiyonu yapıldı. Operasyona, mandibula alt sınırına yakın, mandibula uzun aksına paralel, yaklaşık 2.5 cm boyunda cilt insizyonu ile başlandı (Şekil 3.3). Künt diseksiyonla subkutan dokular diseke edilip net cerrahi görüş alanı sağlanacak şekilde flepler posteriora doğru rahatlatıldı ve mental sinir ortaya çıkarılarak korunması sağlandı. Mandibulanın korpus kısmında, ince bir fissür frez yardımıyla mental sinir çıkış noktasının yaklaşık 1 cm gerisinden, serum fizyolojik soğutması altında dış kortikal kemikte vertikal yöndeki osteotomi hattını belirlemek için rehber bir kesi oluşturuldu. Daha sonra tüm bölgelerde bu rehber kesi hattı salınlı testere yardımıyla her bölgede derinleştirilerek kortikotomi işlemi yapıldı (Şekil 3.4). Kırık tam oluşturulmadan önce, kemik kesisinin her iki tarafındaki pinler arası mesafe distraktörün kapalı konumda yerleştirilmesine uygun olacak şekilde ayarlanarak distraktörün sabitlenmesi için kullanılan titanyum pinler korpusa dik ve birbirine paralel olacak şekilde yerleştirildi (Şekil 3.5).



Şekil 3.3. Mandibula alt sınırında insizyon sonrası künt diseksiyon



Şekil 3.4. Hayvanların sol mandibulalarının açığa çıkarılarak korpus kısmına vertikal yönde osteotomi yapılması



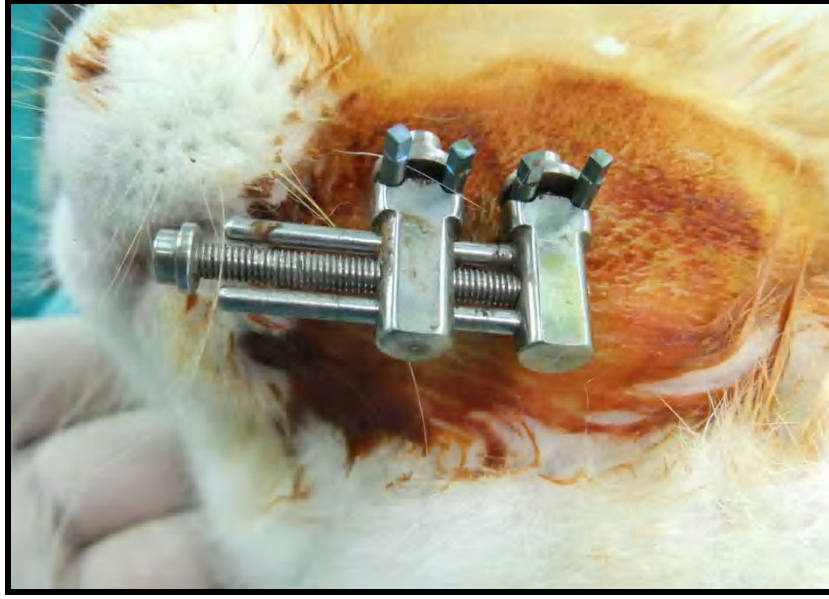
Şekil 3.5. Titanyum pinlerin korpusa dik ve birbirine paralel olacak şekilde yerleştirilmesi

Distraktör, kemik kesisinin her iki tarafında eşit uzaklıkta yerleştirilmiş olan fiksasyon pinlerine sabitlenerek yerleştirildi. Distraksiyon aygıtı yerleştirildikten sonra ince bir osteotom yardımıyla kırık oluşturuldu. Distraktör aktive edilerek fragmanların tam olarak ayrılıp ayrılmadığı kontrol edildi.

Fragmanların tam olarak ayrıldığı görüldükten sonra yumuşak dokular 4-0 vikril kullanılarak cilt altı ve cilt olmak üzere ayrı ayrı primer kapatıldı (Şekil 3.6). Özel yapım distraksiyon aygıtı pinler yardımıyla bölgeye sabitlendi (Şekil 3.7).



Şekil 3.6. Yumuşak dokuların primer kapatılması

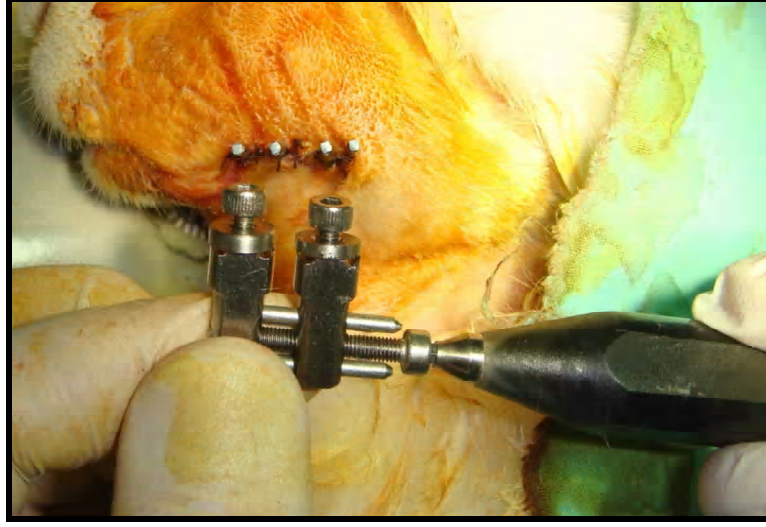


Şekil 3.7. Özel yapım distraksiyon aygıtı yerleştirilmiş hali

3.3. AMELİYAT SONRASI BAKIM VE LATENT DÖNEM

Ameliyat sonrası 5 gün boyunca bütün deneklere antibakteriyel ilaç rejimi olarak günde bir kez 40000 IU/kg Penisilin G prokain (Pencain-K 800000 IU,IM,Bilim İlaç) ve analjezik olarak 60 mg/kg asetaminofen uygulandı.

Beş günlük latent faz beklendikten sonra distraktör özel yapım aparey yardımıyla (Şekil 3.8) sabah ve akşam 0,5 mm olmak üzere, günde toplam 1 mm oranla aktive edilerek distraksiyon işlemine başlandı ve 7 gün boyunca distraksiyon uygulandı. Hayvanlar her hafta düzenli bir şekilde tartıldı. Tüm hayvanlarda distraksiyon dönemi tamamlandıktan sonra bir ay (30 gün) boyunca pekiştirme dönemi için beklendi. Pekiştirme döneminde deney grubundan bir hayvan enfeksiyon ve yetersiz beslenmeye bağlı olarak kaybedildi, çalışmaya kontrol grubunda 8, deney grubunda 7 denekle devam edildi.



Şekil 3.8. Distraktörün aktivasyonu için kullanılan özel yapım apacey

3.4. FOTOBİYOMODÜLASYON PROTOKOLÜ

Fotobiyomodülasyon için Biolux firması (Biolux Research, Vancouver, Canada) tarafından “Osseopulse AR 300” isimli cihaz geliştirilmiştir (Şekil 3.9). Cihazın temel kullanım alanı dental implantlarda osteointegrasyonun başarısını etkilemeden iyileşmeyi hızlandırarak yükleme öncesi periyodu kısaltmaktır.



Şekil 3.9. Led cihazı (OsseoPulse Biolux Research, Vancouver, Canada)

Cihaz, göz kırpma refleksini uyaran görünür kırmızı ışık spektrumunda (625 Nm'de) ışık yaymakta olup lazere göre retina üzerinde daha az riskli kullanımı olan LED güvenliğinde üretilmiştir. Ağız dışı transkütanöz olarak göz, burun ve kulaklara adapte olacak şekilde uygulanmaktadır ve elastik destek kısımları ile çenelerin her alanına uyumlanabilmektedir. (Şekil 3.10). Kullanımı basit olan cihaz, klinikte hekim tarafından uygulanabileceği gibi hastalara evde uygulama yapmaları için de verilebilir. Ayarlanabilir olduğundan tekrarlayan kullanımlar için uygundur. Doku kontağı ve ısıyı ayarlanmıştır, foton penetrasyonunu arttırmak için dokuya basınç uygulamaktadır.

Başlığı ile 4-5 dişi kapsayan alana bir seferde uygulanabilir (Şekil 3.11).



Şekil 3.10. Cihazın burun ve kulaklara uyumlandırılarak sabitlenmesi

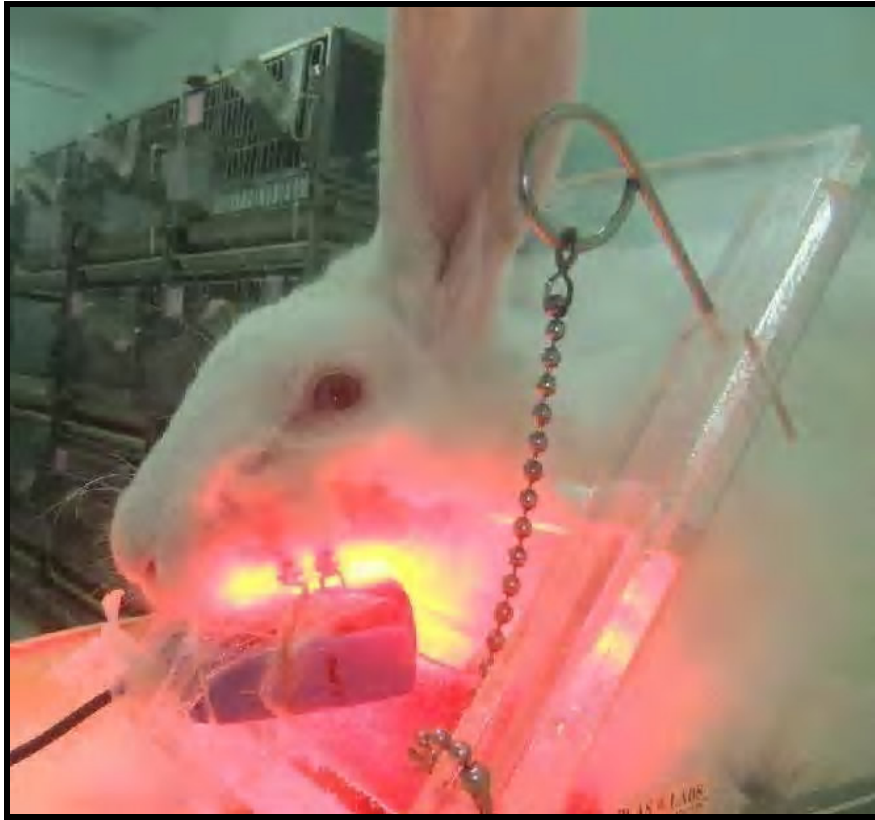


Şekil 3.11. Cihazın doku ile temas halinde, 4-5 dişi kapsayan alana uygulanması
Resimler, Biolux firmasının web sitesinden (www.bioluxresearch.com) alınmıştır.

Bu çalışmada LED ışını (20 mW/cm^2 çıkış gücü, 618 nm dalga boyu) ile üretici firma tarafından önerilen uygulama süresi olan 20 dakika günlük doz deneklere her gün uygulandı. LED'in distraksiyon alanına eşit aralıklarla ve eşit sürede uygulanmasına özen gösterildi. Bu işlem distraksiyon fazından sonra da devam edilerek toplam 21 gün boyunca aynı saatte ve aynı koşullar altında tekrarlandı. İşlem sırasında tavşanlar sert plastikten hazneler içinde sabitlendi ve LED başlık distraksiyon sahasına yerleştirildikten sonra fotobiyomodülasyon uygulandı (Şekil 3.12, 3.13).



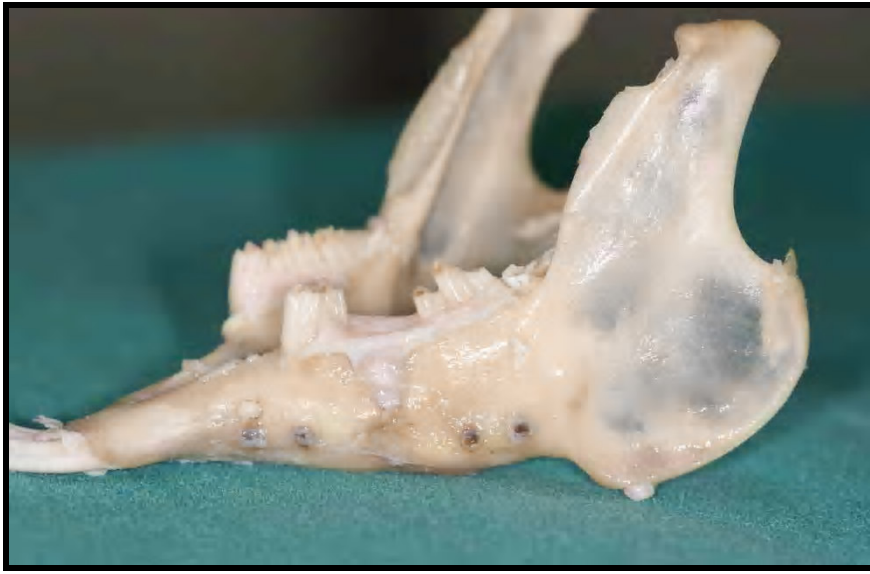
Şekil 3.12. Tavşanların sabitlenmesi ve LED başlığın yerleştirilmesi



Şekil 3.13. Distraksiyon bölgelerine LED fotobiyomodülasyon uygulaması

3.5. PEKİŞTİRME DÖNEMİ VE SAKRİFİKASYON

Tüm bu işlemlerin ve bir aylık pekiştirme döneminin ardından deney (7 tavşan) ve kontrol (8 tavşan) gruplarındaki toplam 15 hayvan intravenöz 200 mg/kg sodyum pentotal enjeksiyonu (Petotal, Abbot, ABD) ile sakrifiye edildi. Sakrifikasyondan sonra mandibulalar çıkartıldı ve çevresindeki yumuşak dokular uzaklaştırıldı (Şekil 3.14). Mandibulaların distraksiyon yapılan sol yarıları radyolojik ve histolojik inceleme için ayrıldı (Şekil 3.15).



Şekil 3.14. Sakrifikasyon işlemi sonrası çıkartılmış mandibula

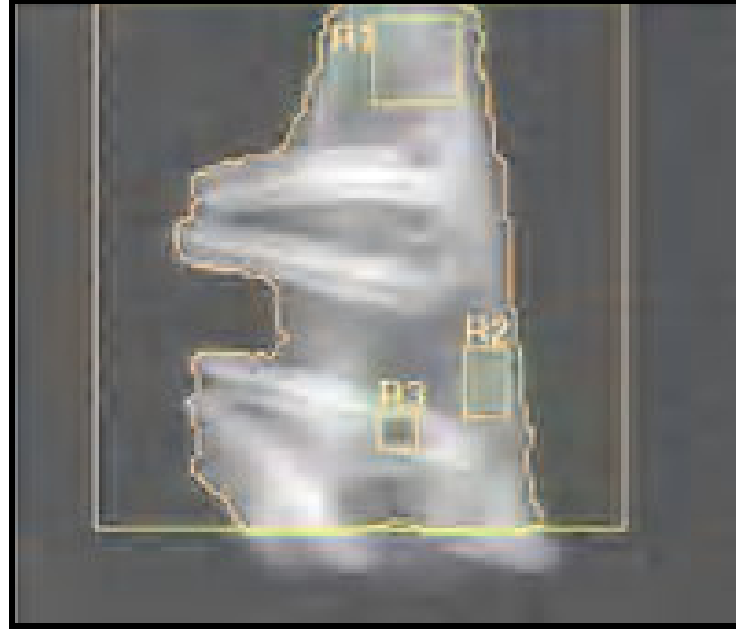


Şekil 3.15. Mandibulanın radyolojik ve histolojik inceleme için ayrılmış sol yarısı

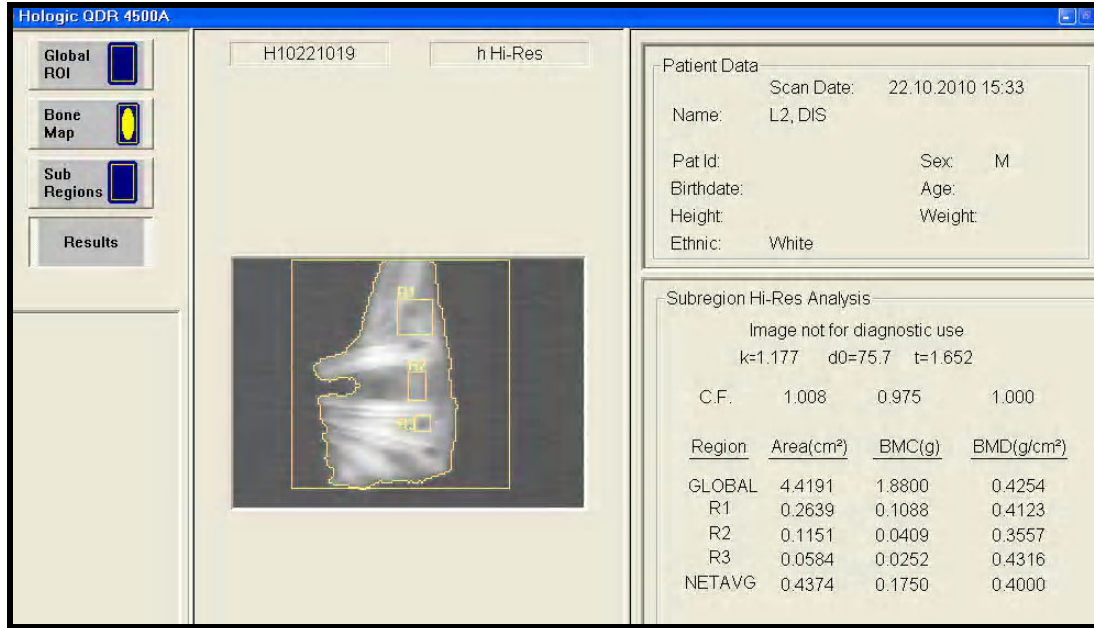
3.6. DUAL ENERJİ X-RAY ABSORPTİOMETRİ (DEXA) İNCELEMESİ

Ortadan ikiye ayrılan mandibulalar yeni oluşan kemik bölgesinin kemik mineral yoğunluğunu (KMY) ve kemik mineral içeriğini (KMİ) DEXA yöntemiyle belirlemek üzere Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda dansitometrik değerlendirmeye alındı.

Distraksiyon sahasında yeni kemiğin oluştuğu alanlarda, distraksiyon aygıtının sabitlendiği pinler etrafındaki alanlarda ve sham grubu olarak çenelerin sağlam bölgelerinden belirlenen alanlarda, kemik mineral yoğunluğu (KMY, gr) ve kemik mineral içeriği (KMİ, gr/cm²) değerleri Lunar DPX-IQ cihazı (Madison, WI) kullanılarak ölçüldü (Şekil 3.16, 3.17).



Şekil 3.16. Yeni oluşan kemik alanının, distraksiyon aygıtı pinleri etrafındaki alanın ve çenenin sağlam bölgesinden seçilen alanın DEXA incelemesi için belirlenmesi



Şekil 3.17. Bir örnekte DEXA incelemesi verileri

3.7. ÖRNEKLERİN HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME İÇİN HAZIRLANMASI

DEXA ölçümlerinden sonra tüm çeneler, 1 hafta boyunca % 10'luk hidroklorik asit içerisinde bekletilerek dekalsifiye edildi. İncelenecek doku parçası, distraksiyon bölgesi ve çevresini içine alacak şekilde osteotomi hattının ön ve arkasından kesilerek küçültüldü ve ayrı kaplara alındı. Tüm örnekler tekrar 24 saat % 10'luk formaldehit solüsyonunda bekletildi. Kesitlerin hazırlanması ve boyamanın yapılabilmesi için doku takibi şu şekilde yapıldı. Doku parçaları, % 70 etil alkol (12 saat), % 80 etil alkol (1 saat) , %96 etil alkol (1 saat), % 100 etil alkol'de (1'er saat arayla çözelti yenilenerek toplam 3 saat) bekletildi. On dakika boyunca ksilen ile doku parçaları yıkandı. Daha sonra tüm doku örnekleri 1'er saat arayla çözelti yenilenerek toplam 3 saat ksilende bekletildi. Dokular 24 eriyik parafin içine alınarak etüvde 1 gece bekletildi. Metal bloklar içinde dökülen eriyik parafine doku parçaları gömülerek parafin bloklama yapıldı ve buzdolabında sertleşmeye bırakıldı. Mikrotomda sert doku bıçağı ile birlikte kemikten horizontal planda kesitler alındı. Lam üzerine alınan dokular 1 gece etüvde bekletildi ve sonrasında tüm kesitler hemotoksilen eozin ile boyanarak mikroskobik incelemeye hazır hale getirildi.

3.8. HİSTOMORFOMETRİK ANALİZ

Boyanmış örnekler Nikon Eclipse E400 ışık mikroskobu ile incelendi. Nikon Coolpix 5000 fotoğraf aksesuarı kullanılarak tüm örneklerde aynı bölgenin fotoğrafı çekildi. İşlem sırasında aynı zamanda Nikon mikrometre mikroskop lamının da fotoğrafı çekildi. Daha sonra tüm fotoğraflar bilgisayar ortamına aktarıldı ve Clemex Vision Lite 3.5 görüntü analiz programı kullanılarak incelendi. Aynı büyütme ile çekilmiş olan, örneğin fotoğrafı ve Nikon mikrometre mikroskop lamının fotoğrafı karşılaştırılarak mesafenin kalibrasyonu yapıldı. Clemex Vision Lite 3.5 görüntü analiz programı kullanılarak, 0.5 mm²'lik alanlar seçildi ve arkasından aynı program yardımıyla seçilen 0.5 mm²'lik alanlar içindeki damarlar, osteoblastlar ve osteoklastlar işaretlendi. Zarar görmüş hücreler değerlendirilmedi. İşaretlenmiş hücreler program yardımıyla otomatik olarak sayıldı. Buna ek olarak, aynı görüntü analiz program ile 0.5 mm² alan içindeki yeni kemik oluşum sahaları belirlendi ve hesaplandı.

3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada kullanılan tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS, Windows (Statistical Package for Social Science, Version 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile yapıldı.

Yapılan tüm histomorfometri ve DEXA ölçümleri için aritmetik ortalama (X), standart sapma (SS), minimum (min), maksimum (max) ve median (med) değerler hesaplandı.

Kolmogorov Smirnov normalite testi ve Levene varyans homojenite testleri ile verilerin normal dağılımı ve homojenitesi incelendi. Yalnızca, histomorfometrik ölçümlerden osteoklast sayısı ve yeni oluşan damar sayısı verilerinin normal dağılım göstermediği, grupların varyansları arasında homojenite olmadığı gözlemlendi. Bu verilerin değerlendirmesinde non-parametrik istatistiksel testler kullanıldı. DEXA verileri ve histomorfometri ile değerlendirilen osteoblast sayısı ve yeni kemik oluşum alanı verilerinin normal dağıldığı, grupların varyansı arasında homojenite olduğu gözlemlendi. Bu verilerin istatistiksel değerlendirmesinde parametrik analizler kullanıldı.

Gruplar arası karşılaştırmalar, t testi ile gerçekleştirildi. Osteoklast sayısı ve yeni oluşan damar sayısı karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapıldı.

Araştırmada önemlilik düzeyi olarak $p < 0.05$ belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. KLİNİK BULGULAR

Düzenli olarak yapılan ağırlık ölçümleri sırasında operasyondan sonra özellikle latent dönemde hayvanlarda diyare ve kilo kaybı gözlemlendi, sonraki süreçte ise hayvanların beslenmesinin normale döndüğü gözlemlendi. Fotobiyomodülasyon grubundaki hayvanların 1 tanesinde operasyon sahasında enfeksiyon görüldü. Beslenme problemi de yaşayan bu hayvan kaybedildi. Böylece kontrol grubunda 8, deney grubunda 7 olmak üzere toplam 15 hayvanla çalışmaya devam edildi. Çalışma 15 hayvanla tamamlandı ve hayvanların sol çenelerinde distraksiyon sonucunda yaklaşık olarak 5-7 mm kemik uzaması elde edildi. Tavşanların hepsinde buna bağlı olarak tek taraflı çapraz kapanış ve laterognati oluştuğu gözlemlendi (Şekil 4.1).

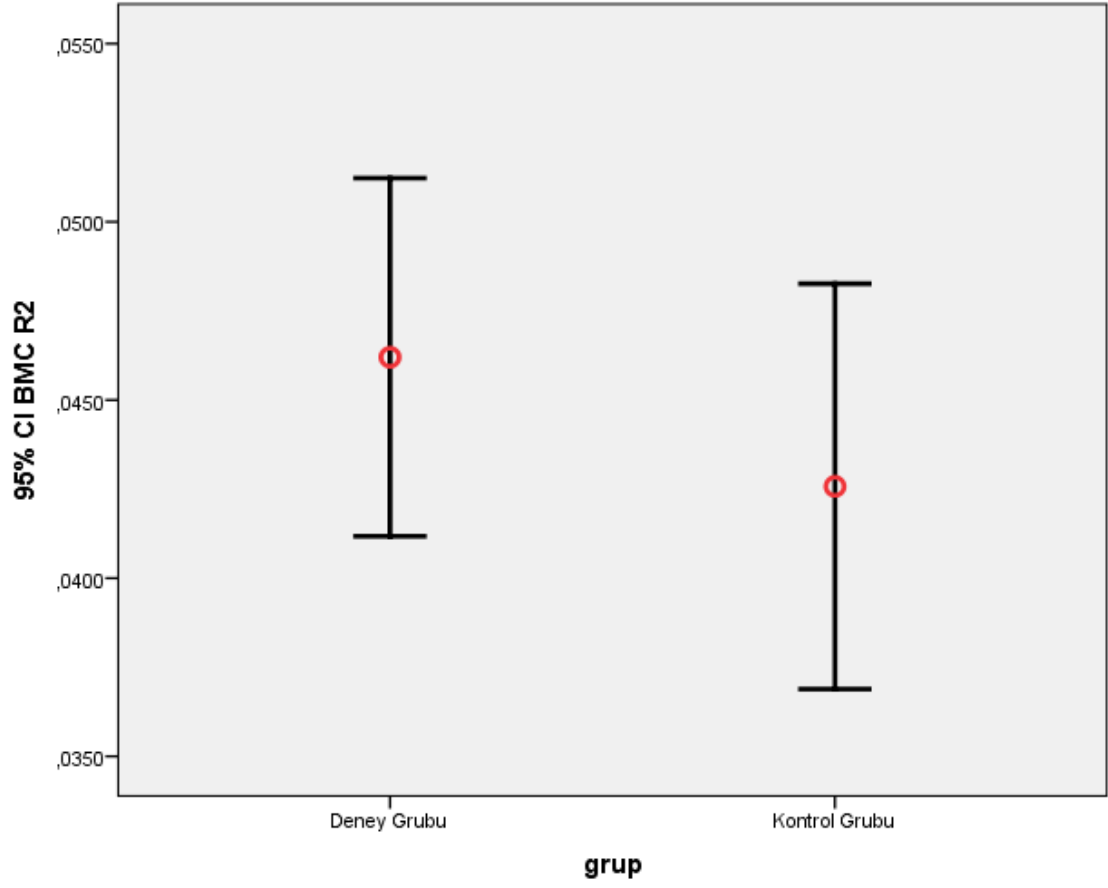


Şekil 4.1. Distraksiyon sonrası tavşanlarda izlenen laterognati görüntüsü

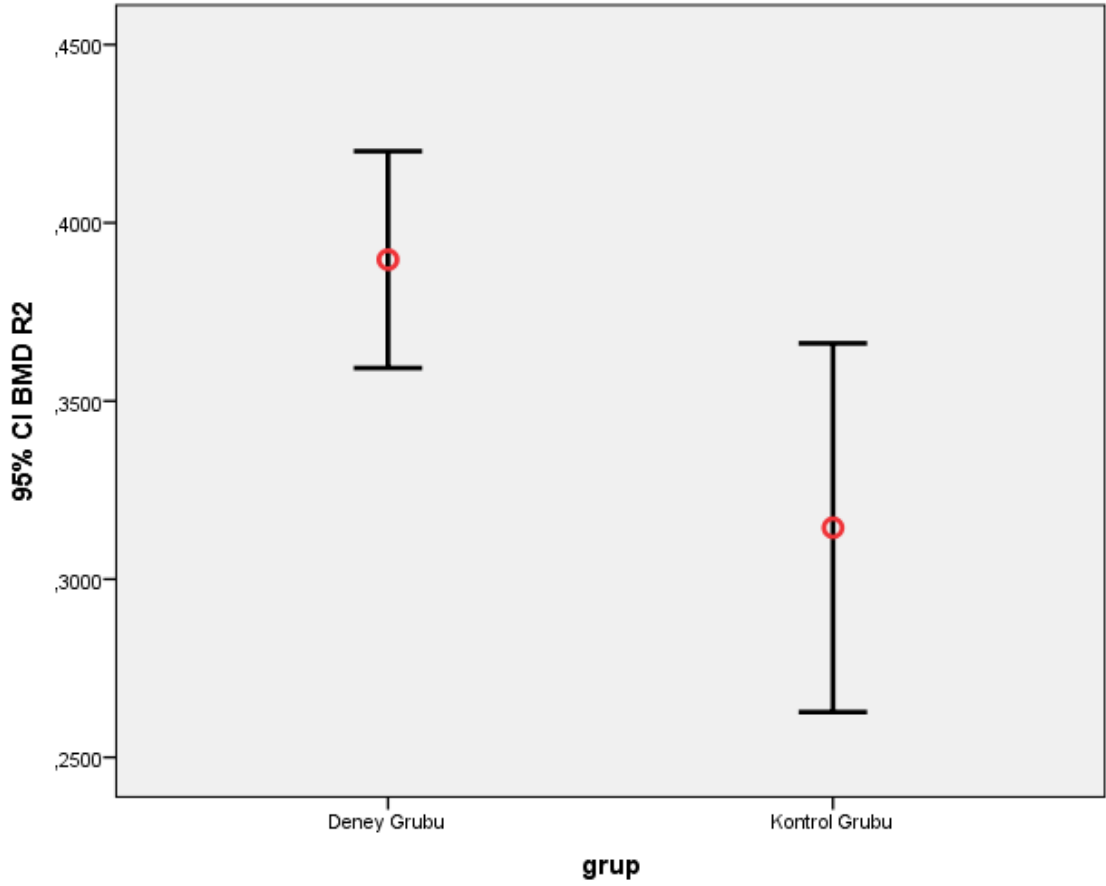
4.2. DENSİTOMETRİK BULGULAR (DEXA BULGULARI)

Bütün örneklerin 4 haftalık pekiştirme dönemi sonrası çıkartılan sol mandibulalarından alınan DEXA ölçümlerinden elde edilen ortalama kemik mineral içeriği (KMİ) ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri karşılaştırıldı.

Deney grubunda distraksiyon bölgesi (R2) KMİ (gr) değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü (Şekil 4.2). Distraksiyon bölgesinin (R2) KMY skorlarına bakıldığında da deney grubunda yüksek değerler izlendi (Şekil 4.3).



Şekil 4.2. Deney ve kontrol gruplarında distraksiyon sahası (R2) kemik mineral içeriği skorlarının dağılımını gösteren grafik.



Şekil 4.3. Deney ve kontrol gruplarında distraksiyon sahası (R2) KMY (gr/cm^2) skorlarının dağılımını gösteren grafik

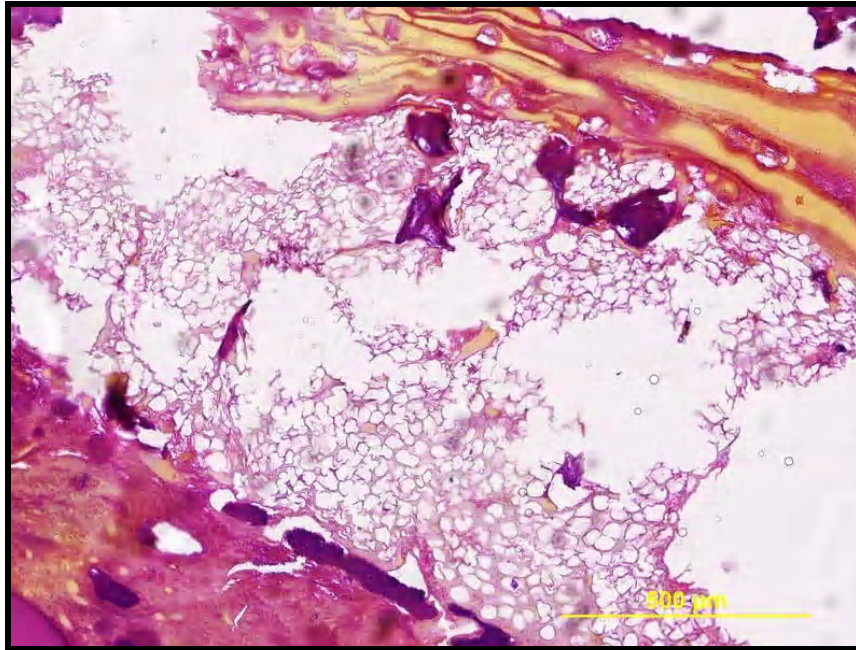
KMİ değerleri karşılaştırıldığında, deney grubunda değerlerin yüksek olmasına rağmen gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü ($p>0,05$). KMY değerleri karşılaştırıldığında ise yalnızca distraksiyon sahasından elde edilen verilerde (R2) gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Deney ve kontrol gruplarında DEXA incelemesinin tanımlayıcı istatistiksel verileri ve istatistiksel karşılaştırması

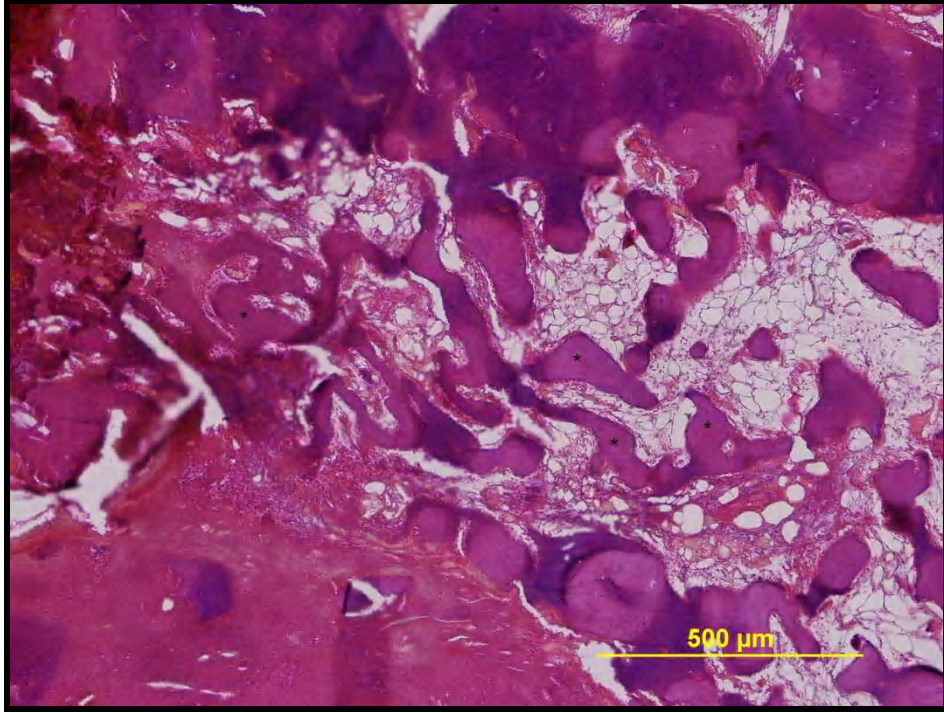
	Fotobiyomodülasyon				Kontrol				<i>t</i> -testi
	Ortalama	SS	Min	Max	Ortalama	SS	Min	Max	
KMİ_R1	0,1107	0,0132	0.0959	0.1308	0,1061	0,0183	0.0784	0.1407	0,586
KMİ_R2	0,0462	0,0054	0.0409	0.0550	0,0426	0,0068	0.0286	0.0515	0,281
KMİ_R3	0,0208	0,0029	0.0163	0.0252	0,0246	0,0038	0.0196	0.0317	0,051
KMY_R1	0,4195	0,0499	0.3632	0.4956	0,3974	0,0577	0.3142	0.5152	0,446
KMY_R2	0,3897	0,0329	0.3557	0.4490	0,3144	0,0619	0.1818	0.3961	0,013
KMY_R3	0,3557	0,0497	0.2793	0.4316	0,3341	0,0851	0.1572	0.4523	0,568
<i>SS: standart sapma; KMİ: kemik Mineral içeriği (gr); KMY Kemik Mineral Yoğunluğu (gr/cm2)</i> <i>R1: sham grubu (sağlıklı kemik), R2: Distraksiyon bölgesinden seçilen alan, R3: Pin çevresi</i>									

4.3. HİSTOMORFOMETRİK BULGULAR

Tüm hayvanların distraksiyon alanları histolojik olarak değerlendirildiğinde her iki grupta da distraksiyon sahasının membranöz olarak oluşan yeni trabeküler kemik ile dolduğu görüldü (Şekil 4.4 ve 4.5).

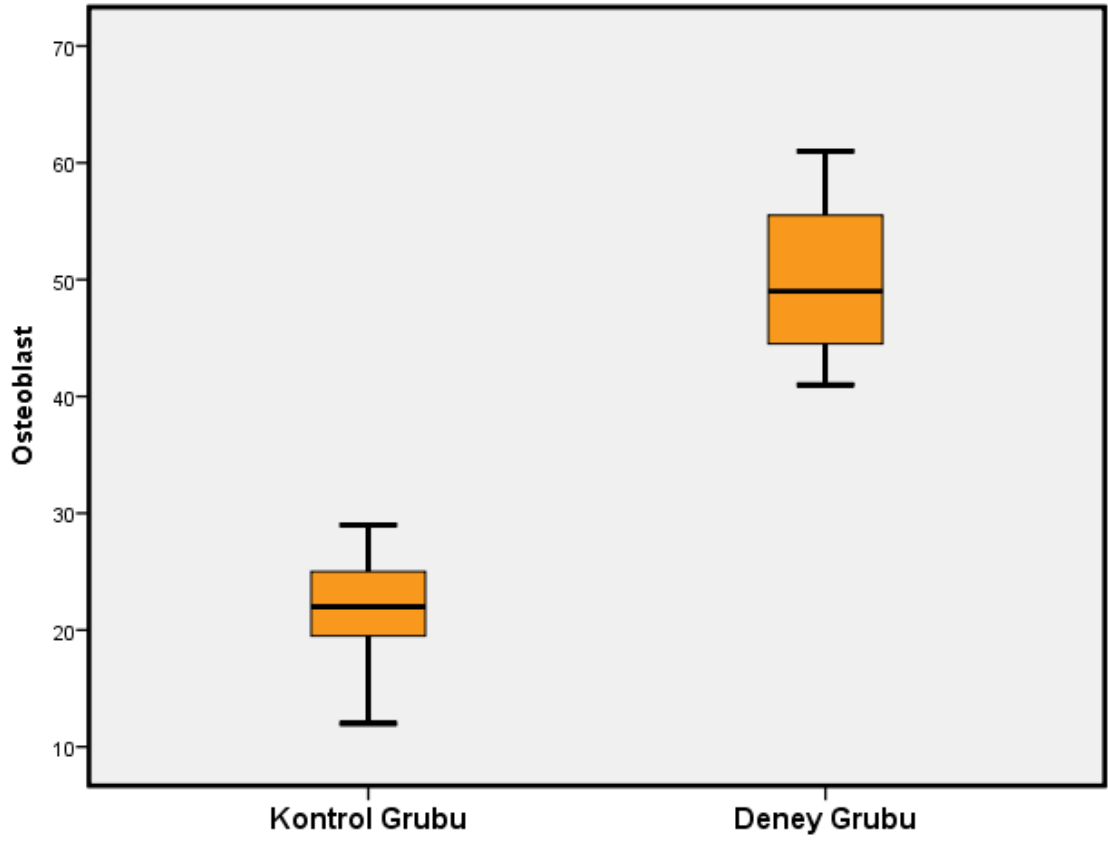


Şekil 4.4. Kontrol grubundaki histolojik kesitte görülen yeni kemikleşme (hemotoksilen eozin boyaması, skala bar = 500 µm)

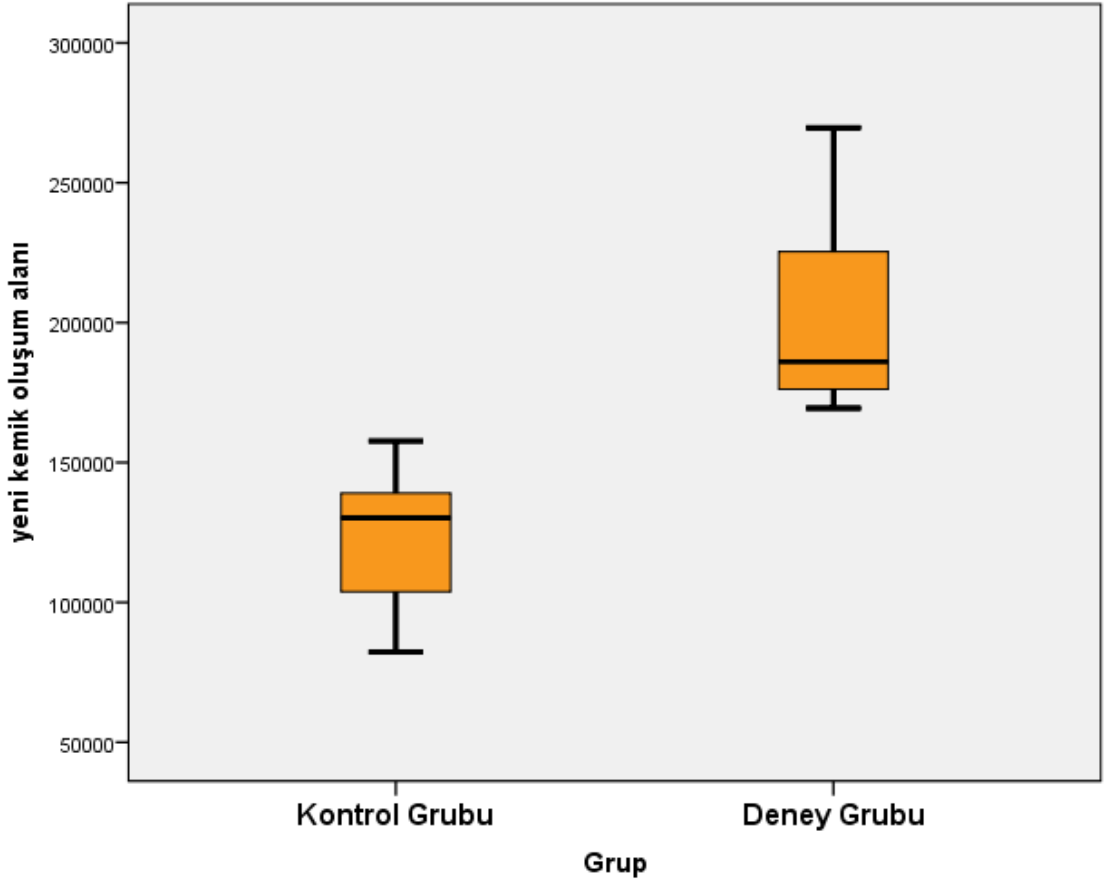


Şekil 4.5. Fotobiyomodülasyon uygulanan deney grubundaki histolojik kesitte görülen yeni kemikleşme, yeni kemik oluşum alanları (*) (hemotoksilen eozin boyaması, skala bar = 500 μm)

Birim alandaki ($0,5 \text{ mm}^2$) osteoblast sayıları kontrol grubunda ortalama 21,75; deney grubunda ise ortalama 50,14 olarak hesaplandı (Şekil 4.6). Birim alandaki görüntü histomorfometrik olarak incelendiğinde, yeni kemik oluşum alanları kontrol grubunda ortalama $123264 \mu\text{m}^2$ iken, deney grubunda ise ortalama $204042 \mu\text{m}^2$ olarak hesaplandı (Şekil 4.7).



Şekil 4.6. Histomorfometrik incelemede, birim alanda hesaplanan osteoblast sayısını gruplara göre gösteren grafik.



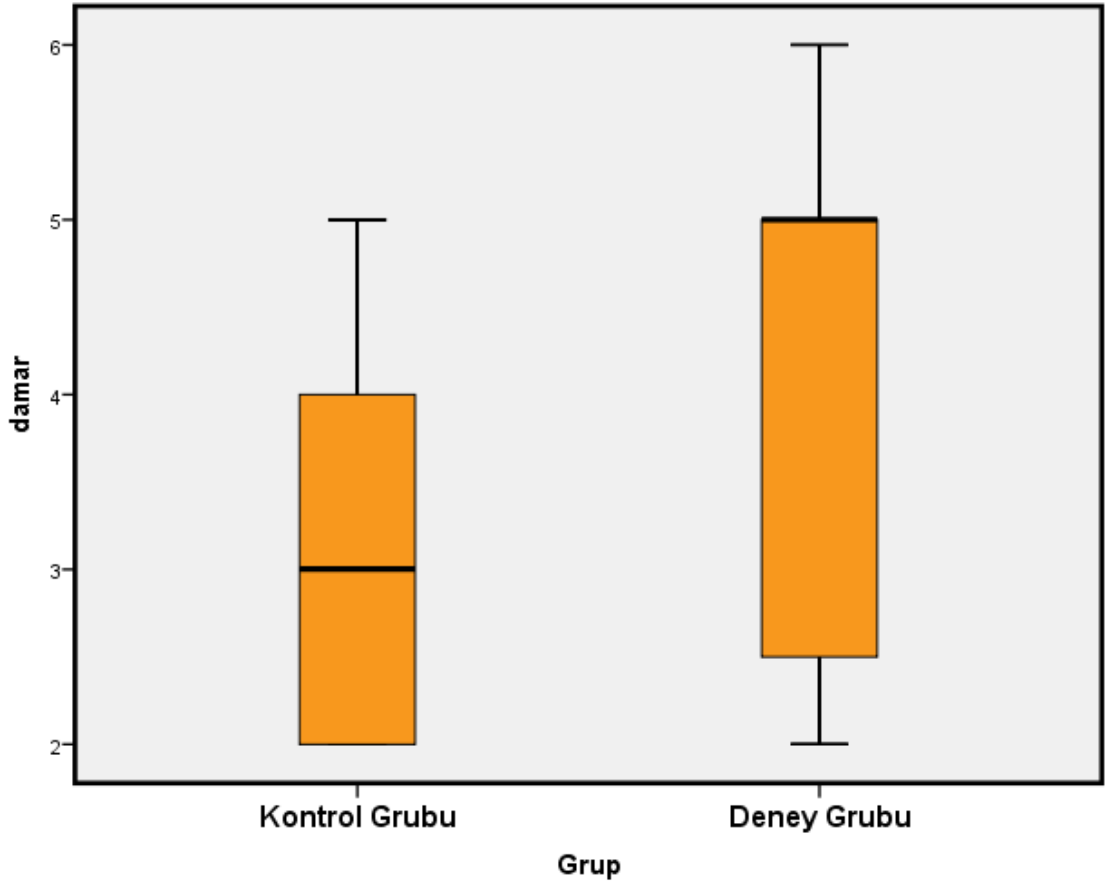
Şekil 4.7. Histomorfometrik incelemede, birim alanda hesaplanan yeni kemik oluşum alanı (μm^2) değerlerini gruplara göre gösteren grafik.

Distraksiyon sahasında, Clemex görüntü analiz programı kullanılarak yapılan histomorfometrik inceleme ile, $0,5 \text{ mm}^2$ alan içinde belirlenen osteoblast sayıları ve yeni kemik oluşum alanı (μm^2) verileri değerlendirilmiş ve iki değer de deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,000$). (Tablo 4.2).

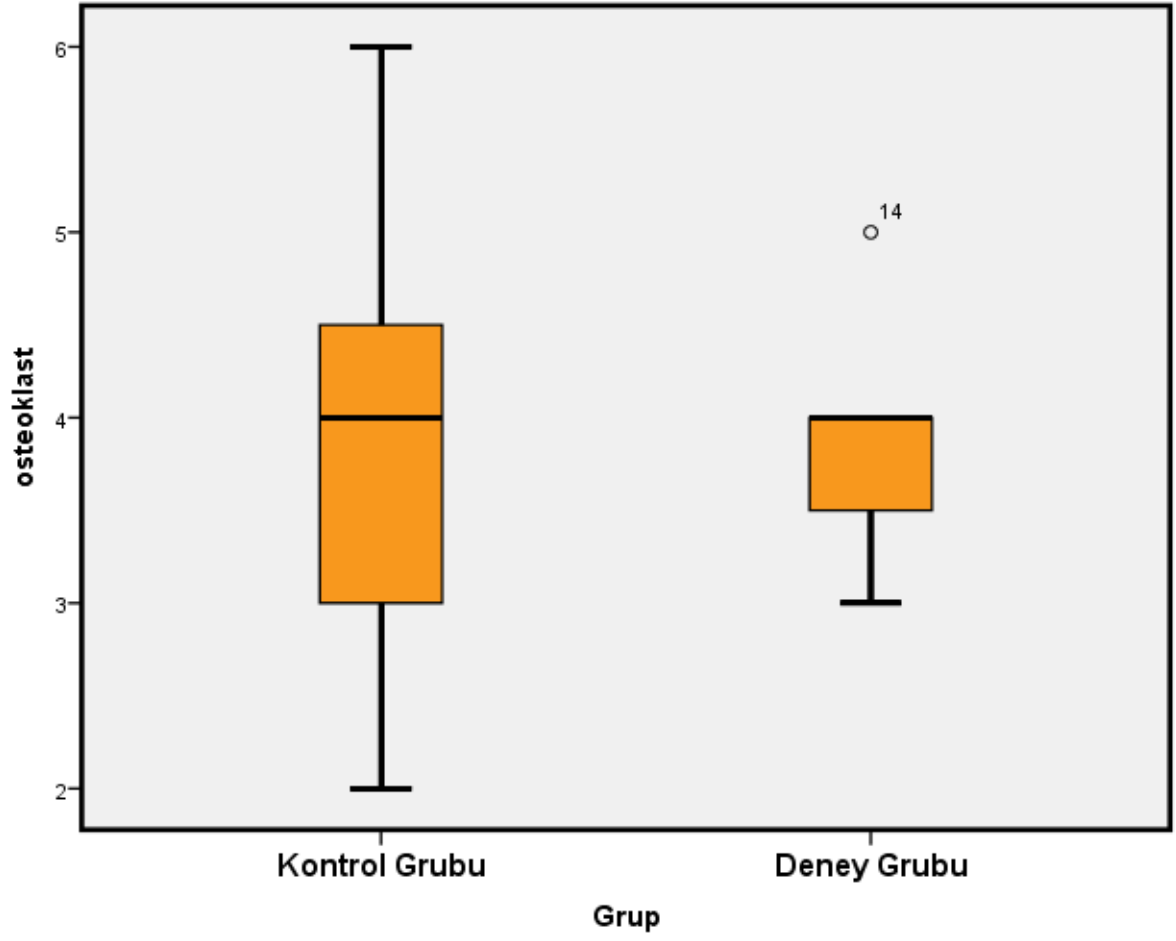
Tablo 4.2. Deney ve kontrol gruplarında histomorfometrik analizlerin tanımlayıcı istatistiksel verileri ve istatistiksel karşılaştırması (osteoblast-yeni kemik oluşum alanı)

	Fotobiyomodülasyon				Kontrol				t-testi
	Mean	SD	Min	Mak	Mean	SD	Min	Mak	
Osteoblast	50,14	7,537	41	61	21,75	5,12	12	29	0,000
Yeni Kemik Oluşum Alanı	204042	41970	169410	269700	123264	24902	82234	157701	0,000

Birim alandaki ($0,5 \text{ mm}^2$) görüntü histomorfometrik olarak incelendiğinde, bölgedeki damar sayısı kontrol grubunda ortalama 3, deney grubunda ise ortalama 5 olarak hesaplandı (Şekil 4.8). Birim alandaki osteoklast sayıları ise kontrol grubunda ortalama 4, deney grubunda ortalama 4 olarak hesaplandı (Şekil 4.9).



Şekil 4.8. Histomorfometrik incelemede, birim alanda hesaplanan damar sayısını gruplara göre gösteren grafik.



Şekil 4.9. Histomorfometrik incelemede, birim alanda hesaplanan osteoklast sayısını gruplara göre gösteren grafik.

Veriler değerlendirildiğinde damar sayısı ($p=0.336$) ve osteoklast sayısı ($p=0.955$) açısından, kontrol grubu ve LED fotobiyomodülasyon uygulanan deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Deney ve kontrol gruplarının histomorfometrik incelemesinin tanımlayıcı istatistiksel verileri ve istatistiksel karşılaştırması (osteoklast- damar sayısı verileri)

	Fotobiyomodülasyon			Kontrol			Mann Whitney <i>U</i> testi
	25%	Median	75%	25%	Median	75%	
Osteoklast	3,00	4,00	4,00	3,00	4,00	4,75	0,951
Damar	2,00	5,00	5,00	2,00	3,00	4,50	0,303

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

DO bilinçli bir osteotomi ile ayrılmış kemik segmentleri arasında oluşan tamir kallusuna, distal ve proksimal uçların belirli bir oran ve ritimde kademeli olarak çekilmesiyle kallus üzerinde kuvvet oluşturarak yeni kemik sağlanması yöntemidir. Ortopedik cerrahideki uygulamaların ardından çene-yüz bölgesinde de başarıyla uygulanması distraksiyona olan ilgiyi giderek arttırmıştır. DO, günümüzde ortopedik kemik yetersizliklerinin tedavisinin yanı sıra kafa-çene-yüz deformitelerinin tedavisinde de sıklıkla kullanılan bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. DO ayrıca dudak-damak yarıklı hastalarda maksiller ilerletme (133), mandibular ilerletme (134), hızlı dental ve dentoalveoler hareket (135), orta-yüz ve maksillanın ilerletilmesi (136), kret ogmentasyonu amacıyla vertikal alveoler distraksiyon (83, 137, 138), dentoalveoler transport distraksiyon ile alveol yarık onarımı (84) gibi çeşitli endikasyonlarda başarıyla uygulanmıştır.

Günümüze kadar distraksiyon ile ilgili; distraksiyon protokolünün geliştirilmesi (104), osteotomi tekniklerinin modifikasyonu (139), distraksiyon aygıtlarının geliştirilmesi (140), latent sürenin ve distraksiyon oran ve ritminin idealizasyonu (56), preoperatif planlamaların yapılabilmesi (141), distraksiyona bağlı yeni kemik oluşumu ve şekillenmesini izleme tekniklerinin geliştirilmesi (142, 143), çeşitli farmakolojik

ajanlarla yeni kemik oluşumunun hızlandırılması (144) gibi konularda çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

DO, geleneksel ortognatik cerrahi tekniklere ve rekonstrüksiyon yöntemlerine göre önemli üstünlüklere sahiptir. Yeni kemik yapımı beklenen durumlarda önemli avantajları olan ve son yıllarda sıklıkla tercih edilen bir yöntem haline gelen DO, hassas bir süreç olup bazı riskleri de içermektedir. Distraksiyon aygıtlarının aktive edilebilmeleri için ağız dışına veya ağız içine uzanan parçaları bulunmaktadır. Bu bağlantılar nedeniyle distraksiyon sahası bir bakıma dış ortama açıktır. Bu nedenle distraksiyon uygulanan alanda yumuşak doku bütünlüğü kasıtlı olarak bozulmakta ve bölgede enfeksiyon riski artmaktadır. Distraksiyon aygıtının aktive edilmesi ile distraksiyon safhasında veya pekiştirme safhasında aygıt bileşenlerinde gevşeme veya kırılma görülebilmektedir. Rijit fiksasyon sağlanamadığında ise distraksiyon hattında malunion (kırığın hatalı veya eksik iyileşmesi) veya non-union (kırığın iyileşmemesi) gibi durumlarla karşılaşılabilir (145). Özellikle ağız ve çene-yüz cerrahisinde, uygulanan ağız içi veya ağız dışı aygıtlar, hastaların bir yandan günlük aktivitelerini sınırlarken diğer yandan sosyal yaşantılarını da olumsuz etkilemektedir. Bu faktörlerin de etkisiyle distraksiyon sürecinde hastaların bu yöntemi kabullenmekte güçlük yaşamaları yöntemin belirgin bir dezavantajı olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayoub et al. (146) ağız dışı distraksiyon aygıtı yardımıyla tek veya çift taraflı mandibular uzatma işlemi uygulanan 14 hastaya, ameliyat sonrası dönemle alakalı sorular yöneltilmiş ve yaşanan sıkıntıları incelemiştir. Tedavi süreci konusunda bilgilendirilmiş ve oldukça uyumlu olan hastaların cevapları doğrultusunda karşılaşılan en belirgin sıkıntılar; distraksiyon ve pekiştirme döneminde sosyal ilişkilerde, faaliyetlerde, yemek yemede ve konuşmakta güçlük, uyku problemleri ve okul çağındaki çocuklarda uzun tedavi süresi nedeniyle eğitimlerinde aksama olarak bildirmiştir.

Geleneksel ortognatik cerrahi tekniklere göre önemli üstünlükleri olan bu yöntemin en önemli dezavantajı, başarılı ve etkin bir klinik netice alabilmek için uzun bir tedavi sürecine ihtiyaç duyulmasıdır (66, 147). Distraksiyon sürecinde özellikle sürenin uzun olmasından kaynaklanan istenmeyen bazı risklerin olması ve komplikasyonların ortaya çıkması yeni kemik oluşumunu olumsuz yönde etkilemektedir. Ciltte skar oluşumu, ameliyat bölgesindeki kemiğin ya da distraktörün kırılması, transmukozal pinler yoluyla enfeksiyon gelişmesi, kemik segmentlerinin pozisyonlarının değişmesi, eksternal

fiksatorün stabilizasyonunun bozulması, fonksiyonel kayba bağlı özellikle uzatılan kemikte osteoporoz gelişmesi, hastada fonksiyonel ve psikolojik sıkıntılara yol açması bu komplikasyonlar arasında sayılabilir (148). Pekiştirme periyodu 12 haftaya kadar uzayabilmektedir ve toplam tedavi sürecini en fazla etkileyen dönemdir. Son dönemlerde distraksiyon ile ilgili literatürdeki çalışmaların önemli bir kısmını bu süreyi kısaltmayı hedefleyen çalışmalar oluşturmaktadır. Bununla birlikte yeni oluşan kemiğin kalitesini, mineralizasyonunu ve mekanik direncini arttırmaya yönelik çalışmalar da devam etmektedir (108, 111, 144). Bu çalışmalarda temel hedef, daha kısa sürede daha kaliteli yeni kemik oluşturmaktır. Bu aşamada distraksiyon aralığındaki kallus oluşumunun ve mineralizasyonunun hızlandırılması büyük önem kazanmaktadır. Bu çalışmada ise daha önceden de belirtildiği üzere literatürde bu amaçla yapılan birçok girişimin yanı sıra temel olarak dental implantların osseointegrasyon süresini kısaltmak amacıyla tasarlanmış LED fotobiyomodülasyon yönteminin DO'da yeni kemik oluşum hızı ve kalitesini artırmaya yönelik muhtemel etkilerinin histomorfometrik ve densitometrik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Kafa-çene-yüz bölgesinde DO'nun biyolojik ve biyomekanik prensiplerini daha iyi anlamak ve insan kafa-yüz iskeletinde distraksiyon uygulamasının temellerini oluşturmak amacıyla farklı hayvan modellerinde deneysel çalışmalar yapılmıştır. Kemik biyolojisi ve kafa-yüz bölgesindeki büyümenin mekanizması ile ilgili çalışmalarda memeli hayvan modellerinin kullanılabileceği belirtilmiş ve bu bölgenin dokularındaki çalışmalar için tavşan, köpek ve koyun gibi hayvanların uygun model olarak kullanılabileceği söylenmiştir (149). Literatürde DO, köpek (150), maymun (151), domuz (152), koyun (153), tavşan(108) ve ratlar (154) üzerinde uygulanmıştır. Büyük boyutlardaki hayvan modellerinin kullanımı mandibula boyutlarının insana benzerliği yönünden avantajlı görülmekle beraber, istatistiksel olarak anlam ifade edecek sayıda hayvan kullanmanın getireceği yüksek maliyet, çalışmanın zor olması ve karşılaşılabilecek çeşitli zorluklardan dolayı büyük hayvanlarda çene-yüz bölgesi distraksiyon çalışmalarının sınırlı olduğu belirtilmiştir (154). Deneysel çalışmalarda tavşan kullanılması; distraksiyonun aktif döneminde günlük müdahalelerin anestezi gereksinimi olmadan kolayca uygulanabilmesinden ve barınma, beslenme maliyetlerinin düşük olmasından dolayı tercih edilmektedir. Bununla birlikte insana benzer sert ve yumuşak doku cevabı vermesi, metabolizma hızının insana göre hızlı olması ve kısa sürede çalışma sonuçlarının alınması, tavşan modelinin diğer önemli

avantajlarındandır (147). Bakımının kolay olması, ucuz ve kolay elde edilebilir olması gibi nedenler de göz önünde bulundurularak bu çalışmada da model olarak tavşan tercih edilmiştir.

İlk deneysel DO uygulamalarında çoğunlukla hayvanların tibiaları kullanılmıştır (155). İlk kez Komuro et al. (156), DO ile oluşan yeni kemiği histolojik olarak değerlendirmek amacıyla 1994 yılında tavşan mandibulasına eksternal fiksator yardımıyla distraksiyon uygulamışlar ve yeni kemiğin 8-10 haftada olgunlaştığını bildirmişlerdir. Bu çalışma referans alınarak, daha sonraki yıllarda çene-yüz cerrahisi alanında yapılan deneysel çalışmaların çoğu tavşan mandibulasında gerçekleştirilmiştir (41, 104, 157). Hayvan çalışmalarında, tibia ile karşılaştırıldığında mandibulada distraksiyon uygulaması, cerrahi işlemin nispeten daha zor olmasına rağmen, ameliyat sonrası bakım ve temizliğinin daha kolay olması sebebiyle postoperatif enfeksiyon ve kırık riskini azaltmaktadır. Bu veriler göz önüne alınarak, bu çalışmada da güvenilirliği yapılan araştırmalarla gösterilmiş, temin edilmesi ve bakımı kolay, dişler ve inferior alveolar damar ve sinir paketi gibi insan çenesine benzer anatomik oluşumları içeren ve kemik metabolizması iyi bilinen, tavşan mandibulasının kullanılması uygun görülmüştür.

Bilindiği gibi DO; osteotomi, latent dönem, distraksiyon dönemi, pekiştirme dönemi ve yeniden şekillenme dönemi olmak üzere beş safhadan oluşmaktadır. Operasyon sonrasında osteotomi alanında primer kallusun oluşması ve distraktörü çevreleyen yumuşak dokularda yeterli iyileşmenin tamamlanması için latent dönem olarak adlandırılan süreyi beklemek gerekir. Çene-yüz bölgesinde deneysel ve klinik distraksiyon uygulamalarında bu süre 0-14 gün arasında değişebilmektedir (66, 147).

Aida et al. (56) mandibulalarında distraksiyon uyguladıkları tavşanlarda 0, 2, 5 ve 10 günlük latent süreyi takiben distraksiyona başlamış ve bu farklı sürelerde distraksiyon sahalarını histolojik olarak karşılaştırmışlardır. Latent faz beklenmeyen grupta distraksiyon aralığında tamamen fibröz doku izlenirken kemik trabekülü oluşmadığını, 2 gün beklenen grupta fibröz doku üzerinde özellikle periferde mineralizasyon alanları izlendiğini, 10 günlük latent süre içeren grupta ise aralığın neredeyse tamamının olgunlaşmamış kemik trabekülü ile dolduğu, distraksiyonun zorlaştığı ve istenen klinik uzunluğun elde edilemediğini belirtmişlerdir. Yazarlar çalışma sonuçlarına göre tavşanda mandibula distraksiyonunda en uygun latent sürenin 5 gün olduğunu ve bu sürenin insanda 7 günlük latent döneme karşılık geldiğini belirtmişlerdir. Tüz ve ark.

(158) da benzer şekilde mandibulalarında DO uyguladıkları tavşanların masseter kaslarının histomorfometrik değişimlerini araştırdıkları çalışmada, 5 günlük latent sürenin yeni oluşan kemiğin fiziksel dayanıklılığı açısından en iyi sonucu vereceğini bildirmişlerdir. Djansim et al. da (159) farklı hayvanlar üzerinde, en uygun distraksiyon modelini oluşturmaya yönelik sistematik bir literatür taraması yaptıkları çalışmalarında, tavşan mandibulasında oluşturulan distraksiyon modelinde 5 günlük latent süre sonrasında günde 1 veya 2 kez toplam 0,9-1 mm'lik aktivasyon uygulanmasının en ideal araştırma modeli olacağını belirtmişlerdir. Bu veriler göz önüne alınarak, bu çalışmada da 5 günlük latent dönem uygulanması uygun görülmüştür.

Distraksiyon oranı ve ritmi yeni kemiğin ve etrafındaki yumuşak dokuların oluşumunda önemli rol oynamaktadır. İlizarov (9) ideal kemik oluşumu için günde 1 mm distraksiyon oranı önermiş ve bu oranı günde dört defaya bölerek uygulamanın distraksiyon bölgesinde yeni kemik oluşum hızını artırdığını savunmuştur. Farklı distraksiyon hızları yani distraksiyon oran ve ritimleri ile ilgili çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Swennen et al. (66) kafa-yüz distraksiyonu konusunda yaptıkları literatür taraması sonucunda, klinik araştırmalarda günlük 1 mm distraksiyon oranının standart olarak uygulandığını, deneysel araştırmalarda ise tavşanlarda günlük 0,36 mm, 0,7 mm, 1 mm ve 3 mm distraksiyon oranlarının uygulandığını belirtilmişlerdir (147). Stewart et al. (160) tavşanlarda 12 saatte bir 0.5 mm olmak üzere 15 gün boyunca günde 1mm ve 12 saatte bir 1.5 mm olmak üzere 5 gün boyunca günde 3 mm distraksiyon oranlarını kullanarak mandibular distraksiyon uygulamışlardır. Çalışma sonunda histolojik bulgulara göre 3 mm gibi yüksek distraksiyon oranlarında yeterli kemik birleşiminin gerçekleşmediği gösterilmiştir. Al Ruhaimi (104) tavşanlarda ideal distraksiyon oranını belirlemek için yaptığı çalışmada günlük 0,5 mm distraksiyonun prematür birleşmeye sebep olabileceğini, günlük 2 mm distraksiyonun ise fibröz birleşme ile sonuçlanabileceğini bildirmiş ve sonuç olarak 1 mm distraksiyonun en kabul edilebilir oran olduğunu belirtmiştir. Li et al. (161) distraksiyon hızının anjiyogenezis üzerine etkisinin incelendiği çalışmada günlük 0,3 mm, 0,7 mm, 1,3 mm ve 2,7 mm distraksiyon oranlarını karşılaştırmış ve 0,7 ile 1,3 mm arasındaki oran ile anjiyogenezisin en üst düzeyde uyarıldığını bildirmişlerdir. Bu literatür bilgileri ışığında bu çalışmada da distraksiyon alanında kallus oluşumu için gerekli aktivasyon miktarı günde 2 kez 0.5 mm olarak belirlenmiştir.

Literatürde DO ile ilgili deneysel çalışmalarda, tavşan modelinde gerçekleştirilen distraksiyon işlemlerinde kemiğin farklı uzunluklarda uzatıldığı görülmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda tavşan mandibulasında; 5 mm, 8.2 mm ve 10 mm gibi uzunluklarda distraksiyon denenmiş ve tüm çalışmalarda distraksiyon alanlarında yeni kemik oluşumunun izlendiği bildirilmiştir (56, 104, 156). Bu çalışmada ise mevcut literatür, kullanılan distraksiyon aygıtı, tavşan mandibulasının anatomisi ve tavşanların beslenme fonksiyonlarını yerine getirebilmesi gibi faktörler göz önüne alınarak 7 mm lik distraksiyon gerçekleştirilmiştir.

DO'da, kemikte istenen uzama miktarı sağlandıktan sonra pekiştirme dönemine geçilir. Pekiştirme dönemi kallusun olgunlaşıp mineralize olarak yeni kemik oluşumunun sağlandığı fiksasyon süresidir. Ilizarov pekiştirme süresinin en az distraksiyon süresi kadar olması gerektiğini savunmuştur (10). Fischgrund et al. (162) hastanın yaşı, kemiğin tipi, uzama miktarı, osteotomi seviyesi de dikkate alınarak ultrason ve bilgisayarlı tomografi gibi tekniklerle kemikte tam iyileşme tespit edildikten sonra pekiştirme döneminin sonlandırılması gerektiğini belirtmişlerdir. Ayrıca her 1cm'ye karşılık 1 ay beklenilmesi gerektiğini ve çocuklarda iyileşmenin daha kısa sürede olacağını vurgulamışlardır. Swennen et al. (66) klinik DO uygulamaları ile ilgili yaptıkları literatür derlemesinde, mandibulada 6-8 haftanın, maksillada 8-12 haftanın pekiştirme süresi için yeterli olacağını, ancak damarlanması daha iyi ama daha ince kemiklere sahip olan orta yüz kompleksinde 3-6 ay bekleminin uygun olacağını belirtmişlerdir.

Literatürdeki deneysel çalışmalar incelendiğinde ise, Smith et al. (55) köpek modelinde çeneleri çift taraflı olarak 10 mm distrakte ettikten sonra 4, 6 ve 8 haftalık pekiştirme dönemleri sonunda oluşan kemikleri bilgisayarlı tomografi ile inceleyerek 6 ve 8 haftalık gruplarda arada belirgin bir fark olmadan kemikleşme izlendiğini, bu iki grupta 4 haftalık grup arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark olduğunu belirtmişlerdir. Kılıç ve ark. (163) tavşan mandibulasında DO uyguladıkları ve lokal ve sistemik uygulanan simvastatinin kemik iyileşmesi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında 14 günlük pekiştirme süresi uygulamışlardır. Çalışmada deney gruplarında kemik dokusu oranının ve kalsifikasyonunun kontrol grubundan yüksek olduğu ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı bildirilmiştir. Wei et al. (164) tavşan mandibulasında distraksiyon uyguladıkları ve icariin maddesinin DO'da kemik

iyileşmesi üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında 2 ve 4 haftalık pekiştirme süreleri uygulamışlardır. Araştırmacılar 4 haftalık pekiştirme süresi uygulanan deney grubunda, kemik kalitesinde kontrol grubuna göre anlamlı artış bulmuşlardır. Komuro et al. (156) tavşan mandibulasında DO uyguladıkları çalışmalarında, 8 ve 10 haftalık pekiştirme süreleri uygulamış ve 8 haftalık pekiştirme süresi sonucunda membranöz ve endokondral kemikleşme ile yeniden şekillenme gerçekleştiğini, histolojik ve radyolojik olarak 10 hafta pekiştirme süresi beklenen distraksiyon grubundan herhangi bir farkın olmadığını bildirmişlerdir.

Günümüze kadar yapılan DO çalışmaları pekiştirme sürelerinde ortak bir görüşün olmadığını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte yapılan klinik çalışmalara göre insan mandibulasında 6-8 haftalık bir pekiştirme döneminin yeterli olmasından dolayı daha hızlı bir metabolizmaya sahip olan tavşan modelini içeren bu çalışmada da daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde pekiştirme süresi 30 gün olarak belirlenmiştir.

DO ile ilgili deneysel çalışmalarda oluşturulan kemik örnekleri klinik, histolojik, histomorfometrik ve radyolojik yöntemlerle incelenmiştir. Histolojik ve histomorfometrik incelemeler bu tür araştırmalarda yeni oluşan kemik ile eski kemiğin ayırt edilmesini sağlaması, kemikleşme potansiyeli olan dokuları ortaya çıkarması nedeniyle en detaylı ve değerli inceleme yöntemidir. Histomorfometri, histolojik incelemelerin bilgisayar programı desteği ile sayı, yüzey ve hacim ölçümü yapılabilen şeklidir. Bu analizle öznel değerlendirmeler yerine daha nesnel ve nicel ölçümlerin yapılabilmesi mümkün olmaktadır. Ayrıca yöntem sayesinde kişisel tecrübe ve bilgi yerine bilgisayar destekli programlar kullanılarak görüntüler dijital ortama kaydedilebilmektedir. Kullanılan morfometrik yöntemlerde değerlendirilen parametrelerin nokta sayma ile hesaplanması çok fazla zaman harcanmasına sebep olmaktadır. Son yıllarda özellikle kemik değerlendirmesi ve hücre sayımını içeren histomorfometrik incelemelerde Clemex gibi görüntü analiz programları kullanılmaktadır (108, 165). Bu analiz programının en önemli avantajı manuel ve otomatik olarak alan, uzunluk, açı, sayım gibi parametreleri yüksek hassasiyette gerçekleştirmesidir. Ayrıca grilik ve renk tonlamasına göre birçok farklı rengi tanımlayabilme, çoklu ve kesin kalibrasyon, partikül analizi ve tane boyutu gibi ölçümleri hızlı biçimde gerçekleştirmeye imkan sağlamaktadır (165).

Bu bilgiler göz önüne alınarak bu çalışmada, kişisel farklılıkların ortaya çıkabileceği histolojik değerlendirmelerin yanında, daha nesnel sonuçların elde edilebilmesi için tavşan mandibulalarından elde edilen kesitler histomorfometrik olarak incelenmiştir. Böylece distraksiyon aralığında yeni oluşan kemiğin kapladığı alan ve distraksiyon bölgesinin vaskülarizasyonu sayısal olarak değerlendirilmiştir.

Histomorfometriye ek olarak DEXA kemik mineral yoğunluğunu (Bone Mineral Density-BMD) nicel olarak ölçmeyi sağlayan en güvenilir yöntemlerden birisidir ve son yıllarda DO ile oluşan yeni kemiğin mineralizasyonunu değerlendirmede de kullanılmaktadır (108). Wei et al. (164) tavşan modelinde mandibular DO sonucu yeni oluşan kemiği değerlendirdikleri çalışmada histomorfometrik analizle birlikte DEXA analizini kullanarak kemik mineralizasyon yoğunluğunu (KMY) hesaplamışlardır. Bu çalışmada da histomorfometri öncesinde KMY ve KMİ değerleri DEXA ile değerlendirilmiştir.

Düşük yoğunluklu lazer ya da LED ışığının dokuya yansıtılması ile büyüme ve rejenerasyon kapasitesini arttırılmasına Fotobiyomodülasyon tedavisi denir. Memeli hücrelerinde yapılan çalışmalarda mitokondrilerin, düşük enerji seviyesindeki görünür kırmızı ışığa ve kızılötesi ışığa karşı hassas olduğu görülmüştür. Mitokondrideki bu mekanizmanın ise ışığı absorbe ederek oksijen kullanımını ve dolaylı olarak ATP sentezini artıran ve solunum mekanizmasında önemli bir role sahip olan sitokrom-c-oksidad üzerinden işlediği bildirilmiştir (166).

Byrnes et al. (167) ideal biyolojik uyarının, kırmızı spektrumda ışık yayan bir cihaz ile sağlanabileceğini ve derin dokuların uyarılmasını sağlamada uygun nüfuz etme derinliği için daha derin nüfuz kapasitesi olan koherent lazer kaynağı kullanılması gerektiğini savunmuşlardır. Karu et al. (166) düşük yoğunluklu lazer ve LED arasındaki farkı; düşük yoğunluklu lazerin koherent, LED'in ise koherent karakteristiği olmayan ışık yayması olarak açıklamış; bu nedenle LED'in yan etkilerinin daha az olduğunu belirtmişlerdir. Biyolojik olarak aktif olan 600-1000 Nm aralığındaki dalga boylarında düşük yoğunluklu lazer ve LED ile yapılan fotobiyomodülasyon tedavilerinin mitokondrial zar potansiyelini, mitozu, hücre içi pH dengesini, kalsiyum iyon seviyesini değiştirerek hücresel metabolizmayı farklılaştırma kapasitesi olduğu gösterilmiştir (115). Biyolojik etki açısından bakıldığında ise, ışık yayan diyot ile düşük yoğunluklu lazer arasında belirgin bir farklılık bulunmamaktadır (168). Kullanım açısından

değerlendirildiğinde LED'in düşük yoğunluklu enerji dansitesi nedeniyle lazer ışınına kıyasla göz hasarı riskinin düşük olması (168), yan etkilerinin daha az olması, vücutta daha geniş yüzeylere uygulanabilir olması ve maliyetinin nispeten düşük olması gibi avantajları vardır (120). Bu çalışmada da kullanım kolaylığı, maliyet ve yan etkilerinin düşük olması ve düşük yoğunluklu lazer ile benzer biyo-uyarıcı etkilere sahip olmasından dolayı LED fotobiyomodülasyon uygulaması tercih edilmiştir.

Literatürde LED fotobiyomodülasyon uygulamaları düşük yoğunluklu lazer ile karşılaştırıldığında daha sınırlı sayıdadır. Pinheiro et al. (169) kemik defektlerinde inorganik kemik grefti ile birlikte düşük yoğunluklu lazer tedavisinin kemik iyileşmesi üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmada 24 rat kullanılmış ve sekizer hayvandan oluşan gruplar; 1.grup kontrol, 2.grup inorganik sığır kaynaklı kemik grefti, 3. grup inorganik sığır kaynaklı kemik grefti + düşük yoğunluklu lazer olarak ayrılmıştır. Üçüncü grupta defekt sahasına 830 nm dalga boylu lazer ile 7 uygulama yapılmıştır. Araştırmacılar sonuç olarak üçüncü grupta kemik oluşumunun ve kollajen liflerin arttığını, düşük yoğunluklu lazer tedavisinin inorganik kemik grefti yerleştirilmiş kemik defektleri üzerine pozitif biyostimülatif etkisinin olduğunu belirtmişlerdir.

Yaakobi et al. (170) kemik tamiri üzerine He-Ne lazerin etkisini histomorfometrik ve biyokimyasal olarak rat modelinde değerlendirdikleri çalışmalarında, tibialarda oluşturulan 1.6 mm çaplı defekt bölgesine 632 nm dalga boyunda 5.3 mW He-Ne lazer uygulamış ve deney grubunda alkale fosfataz aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı artış görüldüğünü belirtmişlerdir. Histomorfometrik değerlendirme sonunda da lazer uygulamasının daha iyi kortikal kemik iyileşmesi sağladığı belirtilmiştir. Ancak Calvo-Guirado et al. (171) tarafından yapılan çalışmada, tavşan tibialarındaki kritik defekt boyutunun 6 mm olarak bildirilmesi nedeniyle düşük yoğunluklu lazer tedavisinin 1.6 mm lik defektlerdeki kemik iyileşmesi üzerine olan etkinliğinin tartışmalı olduğu düşünülebilir.

Düşük yoğunluklu lazer tedavisinin, anjiyogenezise ve kapiller büyümeye etkisiyle kan akımının artmasını sağladığı (172), büyüme faktörü salınımını (TGF-PDGF-bFGF-IL-6-IL8 IL1a) (173) ve kollajen tip I ve III birikimini arttırdığı (174, 175) ve fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü arttırarak dokuların iyileşme sürecine olumlu etkiler yaptığı (176) gösterilmiştir. Düşük yoğunluklu lazerin biyo-uyarıcı etkisini ele alan çalışmalarda, yara iyileşmesinde, kemik onarımında, osteoblastların

farklılaşması ile hücreler arası değişimlerinde ve fibroblast büyüme gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (177).

Mester (178), yaptığı çalışmada düşük yoğunluklu lazer uygulamasından sonra hücre çoğalmasında hızlanma ve prostoglandin düzeylerinde artış meydana geldiğini belirtmiş ve lazer ile uyarılan fibroblastlarda elektron mikroskopunda, sitoplazma içinde elektron açısından zengin veziküller ve birikmiş kollojen fibriller göstermiştir.

Trelles and Mayayo (179), kırık iyileşmesi üzerinde düşük yoğunluklu lazerin etkisini fare modelinde değerlendirmişlerdir. Çalışmada tibialarda oluşturulan kırık bölgelerine 632 nm dalga boyunda He Ne lazer uygulanmıştır. Yazarlar, kontrol grubunda kırık bölgesinde zayıf kanlanma ve kırık dokusu izlenirken, deney grubunda düşük yoğunluklu lazer uygulamasının kan akışını ve osteositlerin biyomodülasyon aktivitesini arttırdığını ve daha kaliteli yeni kemik yapımı izlendiğini belirtmişlerdir.

Lazerin diş hekimliğinin çeşitli alanlarında özellikle yara iyileşmesi ve ağrının azaltılmasındaki olumlu etkisinin görülmesiyle düşük yoğunluklu lazerin kullanılması düşüncesi ortaya çıkmakla beraber yukarıda bahsedildiği üzere benzer etkileri gösteren ve daha az istenmeyen etkilere sahip olan LED fotobiyomodülasyon uygulamaları ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Brawn (168) LED fotostimülasyonunun, özellikle iskemik ve yaralanmış hücrelerde intraselüler ATP üretiminin artmasını sağladığını belirtmiştir. ATP üretiminin artmasıyla bu hücrelerin metabolizması ve hücrelerdeki mitoz hızlanır. Bu durum tamir olan dokudaki kollojen ve elastik liflerin birikimini normalleştirerek fibroblast üretimini dengeler (180-182). Oluşturduğu anti-enflamatuar etki ile periferik kan akımını hızlandırır (183). Ayrıca düşük yoğunluklu lazer tedavisinin çeşitli dalga boylarında antibakteriyel etkisi olduğu in vitro çalışmalarda ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir (184, 185).

Angeletti (186) 2010 yılında yayınlanan çalışmasında cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme yaptığı hastalarda düşük yoğunluklu lazer fotobiyomodülasyonun kemik oluşumu üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermiş ve fotobiyostimülasyonu serotonin, histamin, bradikinin gibi maddeleri salgılayarak uyarı oluşturan ve prostaglandini prostasikline çevirerek araşidonik asit üretimini aktive eden, dokularda depolanan enerji olarak tanımlamıştır. Ayrıca Schlutz (187) düşük yoğunluklu lazerin kondral büyümeyi uyardığını, Anders (188) ise düşük yoğunluklu lazerin sinir rejenerasyonunu üzerinde olumlu etkileri olduğunu bildirmişlerdir. LED fotobiyomodülasyonun da düşük

yoğunluklu lazere benzer şekilde temel sinir hücresi kültüründe sitokrom c-oksidad üretimini artırarak metabolik inhibitörler tarafından düşürülen sitokrom oksidad aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (188). Çekim soketlerine LED fotobiyomodülasyonun uygulandığı bir çalışmada yara iyileşmesinde olumlu etkileri olduğu ve iyileşme sürecini hızlandığı belirtilmiştir (168). Eells et al. (189) tarafından yapılan bir hayvan çalışmasında, LED kullanılarak elde edilen ışınların retinal fonksiyonu iyileştirdiği de gösterilmiştir. Çinkılıç ve ark. (190) LED fotobiyomodülasyon uygulamasının farklı yüzey özelliklerine sahip dental implantlarda, implant stabilite oranına etkisini RFA ile değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar çalışma sonuçlarına göre LED fotobiyomodülasyon uygulamasının implant osseointegrasyonunu hızlandığını ve implant boynuna dişeti ataçmanını arttırdığını belirtmişlerdir.

Hubler et al. (191) ise tavşanlarda yaptıkları çalışma sonucunda yeni oluşan kemiğin kimyasal yapısını incelemiş, düşük yoğunluklu lazer uygulanan grupta kalsiyum ve fosfor oranlarının belirgin şekilde yüksek olduğunu ve düşük yoğunluklu lazer uygulamasının DO pekiştirme döneminde kemik oluşum sürecini hızlandığını açıklamışlardır.

Liu et al. (192) düşük yoğunluklu lazer uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında 14 Yeni Zelanda tavşanında, tibialarda osteotomi ile kırık oluşturup segmentleri eksternal fiksatörler ile tespit etmişlerdir. 7 tavşanın kırık bölgesine 830 nm dalga boyunda 200mW /cm² gücünde diyot lazeri 40J /cm² enerji dozunda 20 gün boyunca her gün 4 farklı bölgeye 50 sn boyunca uygulamışlardır. Araştırmacılar 4 haftalık dönem sonrası kallus kalınlığında farklılık saptamamalarına rağmen, lazer uygulanan grupta kırık bölgesinde daha az fibrokartilaj doku ve artmış trabeküler yapı görüldüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca KMY ölçümlerinde de lazer uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha yoğun kemik oluşumunu gösteren veriler elde edilmiştir.

Benzer bir sonuç da Kan ve ark. (122) tarafından bildirilmiştir. Çalışmalarında düşük yoğunluklu lazer uygulamasının DO üzerine etkilerini, tavşan modelinde histomorfometrik ve radyolojik olarak incelemişlerdir. Çalışmada; 16 tavşan kullanılarak pekiştirme süresi erken dönem (28 gün) ve geç dönem (56 gün) olan iki ana gruba (her grupta 8 tavşan) ve her bir ana grup da düşük yoğunluklu lazer uygulanan

(deney grubu) ve uygulanmayan (kontrol grubu) olmak üzere iki alt gruba (4'er tavşan) ayrılmıştır. Tavşanların mandibulasına unilateral yerleştirilen distraktörler 5 günlük latent süre sonrasında 6 gün boyunca günde 1 mm olmak üzere aktive edilmiştir. Erken ve geç dönem deney gruplarında distraksiyon aktivasyonunu izleyerek ilgili bölgeye Ga-Al-As lazer (0.25 W ile 30 sn olmak üzere) uygulaması gerçekleştirilmiştir. Pekiştirme dönemi sonrası 28. ve 56. günlerde tavşanlar kurban edilmek üzere örneklerin histomorfometrik, mikrotomografik ve konvansiyonel radyografik analizleri yapılmıştır. Histolojik incelemesinde erken dönemde (28 gün), düşük yoğunluklu lazer uygulanan deney grubunda distraksiyon alanındaki kan damarı sayısının kontrol grubuna oranla daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Araştırmacılar ancak gruplardaki denek sayılarının daha yüksek olması halinde bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olacağı yönünde görüş belirtmişlerdir. Bu çalışmada da, Kan ve ark. (122) çalışmasındaki erken dönem sonuçların değerlendirildiği gruba benzer bir pekiştirme dönemi (30 gün) uygulanmıştır. Histomorfometrik incelemede distraksiyon sahasındaki damar sayısı verileri bu çalışmayla uyum niteliğinde olup deney grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ancak fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. Ayrıca yapılan in-vitro ve in-vivo çalışmalarda LED fotobiyomodülasyonunun potansiyel olarak osteoblast farklılaşmasını ve olgunlaşmasını uyardığı bildirilmiştir (193-197). Bunlara ek olarak düşük yoğunluklu lazer uygulamalarının, titanyum dental implantların kemiğe fonksiyonel olarak bağlanmasında olumlu etkileri olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (198-201). Bu çalışmada ise Kan ve ark. (122) ile Hubler et al.(191) un yaptığı çalışmalara benzer şekilde DO'da yeni oluşan kemik değerlendirilmiştir. Ancak ilgili çalışmalardan farklı olarak düşük yoğunluklu lazer yerine LED fotobiyomodülasyon tedavisi kullanılmıştır. 30 günlük pekiştirme dönemi sonrası elde edilen histomorfometrik veriler doğrultusunda, deney grubunda osteoblast sayısı ve yeni kemik oluşum alanı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Damar sayısı açısından değerlendirildiğinde ise deney grubunda sayı fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. Denek sayısının nispeten az olması nedeniyle bu sonuç elde edilmiş olabilir. DEXA verileri incelendiğinde ise deney grubunda sadece distraksiyon alanında kemik mineral yoğunluğu değerlerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlenmektedir. Ancak komşu kemik alanlarında ve pin çevresi bölgelerde DEXA verileri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu sonuç deney

grubuna kemik oluşumunun hızlanması için uygulanan yöntemin yerel bir yöntem olmasından kaynaklanabilir. Yeni kemik oluşumunu uyarmaya yönelik sistemik girişimler sonucu yapılan DEXA analizlerinde sham grup ve pin çevresinde de artmış kemik yoğunluğunun tespit edildiği çalışmalar vardır (108). Bu veriler doğrultusunda LED fotobiyomodülasyon uygulamasının, DO'nun erken döneminde kapiller oluşumunu ve osteoblastik aktiviteyi artırarak ilk bir ay sonunda kontrol grubuna göre daha yoğun trabeküler kemik oluşumuna yol açtığı düşünülebilir. Benzer bir sonuç da Brawn et al. (168) tarafından gösterilmiştir. Araştırmacılar, yayınladıkları klinik olgu sunumunda alt çene azı dişlerinin eş zamanlı çekimi yapılan bir hastada, iki tarafta da soketlere sentetik hidroksiapatit greft yerleştirmiş ve bir tarafa 21 gün boyunca günde 10 dakika olmak üzere 618 nm dalga boyunda 20 mW/cm² gücünde LED fotobiyomodülasyon tedavisi uygulamışlardır. Çekimlerden 35 gün sonra 2 mm lik trefin frezle bölgelerden kemik biyopsisi yapmış ve örnekleri histolojik olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, histolojik verilere göre LED fotobiyomodülasyon uygulanan tarafta kemik oluşumunun arttığını ve greft partiküllerinin rezorbsiyonunun daha hızlı gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar hidroksiapatit partiküllerinin hızlı rezorpsiyonunun nedenini, fotobiyomodülasyonun fibroblast büyümesi, vaskülarizasyon ve lenfatik drenajı etkileyerek besin ve oksijen desteğini arttırması olarak açıklamışlardır. Ancak bahsedilen yayının sadece bir olgu sunumundan ibaret olması, elde edilen bulguların uzun dönem randomize klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte bu çalışmanın sonuçlarına göre LED fotobiyomodülasyonunun yerel olarak uygulanmasının yeni kemik oluşumunu artırdığı histolojik olarak gösterilmiş olsa da, bu destekleyici tedavi seçeneğinin yeni oluşan kemiğin biyomekanik dayanıklılığı açısından değerlendirildiği çalışmalara da ihtiyaç vardır. Nitekim Uysal ve ark. (199), LED fotobiyomodülasyon uygulanan ve uygulanmayan ortodontik mini implantların stabilitelerini araştırdıkları bir hayvan çalışmasında, rezonans frekans analizi (RFA) ile implant stabilitelerini değerlendirmişlerdir. 15 tavşanın tibialarına tek aşamalı olarak 15 mm arayla uygulanan 1,4- 8 mm'lik toplam 60 implantın yerleştirme sonrası ve 21. günde stabilite değerleri ölçülmüştür. İmplantların yarısına cerrahi sonrası ve izleyen 10 gün boyunca Osseopulse cihazıyla 618 Nm görünür kırmızı ışık spektrumunda 20 mW/cm² lik enerjiyle ışık uygulaması yapılmıştır. 21. gün sonunda LED fotobiyomodülasyon uygulanan grubun stabilite değerleri başlangıç değerlerinin üzerine

çıkmiştir. Kontrol grubunda ise 21. gün değerlerinin başlangıç değerlerinden daha düşük olduğu belirlenmiştir. Çalışmanın verileri doğrultusunda, implant stabilite katsayısı değerlerinin değişimi LED fotobiyomodülasyon uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli ölçüde farklı bulunmuştur. Yine benzer şekilde Brawn et al. tarafından 2008 yılında yapılan bir klinik araştırmada (198), LED fotobiyomodülasyon tedavisinin implant stabilitesi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış, gruplardan birine implant yerleştirilmesinden sonraki 21 gün boyunca 605-631 nm dalga boyunda 20 mW/cm²'lik enerjiyle LED fotobiyomodülasyon uygulaması yapılmıştır. Her iki grupta implant yerleştirilmesinden hemen sonra ve 14., 30., 60., 90. günlerde RFA ölçümleri yapılmıştır. LED uygulanan grupta implant stabilite katsayısı değerleri 14. günde en üst düzeyde azalma göstermiş, 60. ve 90. günlerde başlangıç ölçümlerinin üzerine çıkmıştır. Kontrol grubunda ise stabilite değerindeki azalmanın daha hızlı gerçekleştiği ve 90. günde başlangıç değerlerine ulaştığı görülmüştür. Bu çalışmada implant stabilitesinin artmasına; LED fotobiyomodülasyon ile fibroblastların artan hücresel metabolizma ve büyüme aktivitesi, neovaskülarizasyon, yerel kan akımı ve lenfatik drenajın hızlanmasının neden olabileceği bildirilmiştir. Yukarıda da belirtildiği gibi DO uygulamalarındaki pekiştirme döneminin kısaltılmasının ve yeni oluşan kemik kalitesinin artırılmasının amaçlandığı çalışmalarda yeni oluşan kemiğin stabilizasyonunun ve biyomekanik özelliklerinin de test edilmesi gerekmektedir.

Sonuç Ve Öneriler

Deneysel olarak yapılan ve yapılacak olan bu çalışmalarla birlikte DO'nun gelişmesi, çok şiddetli iskeletsel bozuklukların tedavi süreçlerinin kısaltılmasını amaçlamaktadır.

Tavşan modeli üzerinde düşük yoğunluklu lazere benzer etkilerini tespit ettiğimiz LED fotobiyomodülasyonun düşük yoğunluklu lazere göre göz hasarı açısından daha güvenli olması, geniş alana uygulanabilmesinden dolayı düşük yoğunluklu lazerde olduğu gibi distraksiyon sahasında farklı noktalara ayrı uygulamalar yapmaya gerek duyulmaması ve maliyetin daha uygun olması uygulanabilirliğini arttıran etkenlerdir.

Bununla birlikte çok güncel bir yöntem olarak karşımıza çıkan LED fotobiyomodülasyon tedavisinin destekleyici bir tedavi seçeneği olarak akılda tutulması gerekmektedir. Ancak bu yöntemin mitotik aktiviteyi artırması ve dolayısıyla uzun

dönemde neoplastik değişikliklere yol açıp açmaması gibi muhtemel yan etkilerinin araştırıldığı in-vitro ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Samchukov M, Cope J, Cherkashin A. Craniofacial distraction osteogenesis.: Mosby Co, St Louis, Missouri, 2001
2. Fonseca RJ. Oral and Maxillofacial Surgery. W.B. Saunders Company, Pennsylvania, 2000: 347-403
3. Mofid MM, Inoue N, Atabey A, et al. Callus stimulation in distraction osteogenesis. Plast Reconstr Surg 2002; 109:1621-1629
4. Tavakoli K, Stewart KJ, Poole MD. Distraction osteogenesis in craniofacial surgery: a review. Ann Plast Surg 1998; 40:88-99
5. Annino DJ, Jr., Goguen LA, Karmody CS. Distraction osteogenesis for reconstruction of mandibular symphyseal defects. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 120:911-916
6. Meyer U, Wiesmann HP, Kruse-Losler B, et al. Strain-related bone remodeling in distraction osteogenesis of the mandible. Plast Reconstr Surg 1999; 103:800-807
7. Codivilla A. The classic: On the means of lengthening, in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity. 1905. Clin Orthop Relat Res 2008; 466:2903-2909
8. Rachmiel A, Levy M, Laufer D. Lengthening of the mandible by distraction osteogenesis: report of cases. J Oral Maxillofac Surg 1995; 53:838-846

9. Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 263-285
10. Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 249-281
11. Ilizarov GA. The principles of the Ilizarov method. *Bull Hosp Jt Dis Orthop Inst* 1988; 48:1-11
12. Ilizarov GA. Some possibilities with our method for treating damage to and disorders of locomotor apparatus. *J Craniofac Surg* 1995; 6:352-354
13. Hu J, Li J, Wang D, Buckley MJ, Agarwal S. Differences in mandibular distraction osteogenesis after corticotomy and osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31:185-189
14. De Bastiani G, Aldegheri R, Renzi-Brivio L, Trivella G. Limb lengthening by callus distraction (callotaxis). *J Pediatr Orthop* 1987; 7:129-134
15. Kazanjian VH. The Interrelation of Dentistry and Surgery in the treatment of Deformities of the Face and Jaws. *Am J Orthod Oral Surg* 1941; 27: 10-30
16. Samchukov ML, Cope J, Cherkashin. Historical development and evolution of craniofacial distraction osteogenesis. In: Samchukov M, Cope J, Cherkashin A (eds). *Craniofacial distraction osteogenesis*, Mosby Co, St Louis, Missouri, 2001: p3-17.
17. Trauner R, Obwegeser H. The surgical correction of mandibular prognathism and retrognathia with consideration of genioplasty. II. Operating methods for microgenia and distocclusion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1957; 10:899-909
18. McCarthy JG, Schreiber J, Karp N, Thorne CH, Grayson BH. Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89:1-8
19. Moore MH, Guzman-Stein G, Proudman TW, et al. Mandibular lengthening by distraction for airway obstruction in Treacher-Collins syndrome. *J Craniofac Surg* 1994; 5:22-25
20. Havlik RJ, Bartlett SP. Mandibular distraction lengthening in the severely hypoplastic mandible: a problematic case with tongue aplasia. *J Craniofac Surg* 1994; 5:305-310
21. Block MS, Cervini D, Chang A, Gottsegen GB. Anterior maxillary advancement using tooth-supported distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg* 1995; 53:561-565

22. Guerrero CA, Bell WH, Contasti GI, Rodriguez AM. Mandibular widening by intraoral distraction osteogenesis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997; 35:383-392
23. Molina F, Ortiz Monasterio F. Mandibular elongation and remodeling by distraction: a farewell to major osteotomies. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96:825-840
24. Polley JW, Figueroa AA. Management of severe maxillary deficiency in childhood and adolescence through distraction osteogenesis with an external, adjustable, rigid distraction device. *J Craniofac Surg* 1997; 8:181-185
25. Waanders NA, Herzenberg JE. The theoretical application of inclined hinges with the Ilizarov external fixator for simultaneous angulation and rotation correction. *Bull Hosp Jt Dis* 1992; 52:27-35
26. McCarthy JG, Stelnicki EJ, Mehrara BJ, Longaker MT. Distraction osteogenesis of the craniofacial skeleton. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107:1812-1827
27. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 283-293
28. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part II. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 294-309
29. Landry PS, Marino AA, Sadasivan KK, Albright JA. Bone injury response. An animal model for testing theories of regulation. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 260-273
30. Giul'nazarova SV, Kazak LA, Mashinskaia TM. Significance of roentgenologic indications of osteogenesis in the choice of tactics in distraction osteosynthesis using G. A. Ilizarov's method in rigid pseudarthrosis. *Ortop Travmatol Protez* 1991; 21-24
31. Schenk RK, Gachter, A. Histology of distraction osteogenesis. In :Brighton CT, Friedlaender, G.E., Lane, J.M. (eds) *Bone Formation and Repair*, The American Academy of Orthopaedic Surgeons, Illinois, 1994: p387-394.
32. Bouletreau PJ, Warren SM, Longaker MT. The molecular biology of distraction osteogenesis. *J Craniomaxillofac Surg* 2002; 30:1-11
33. Kim IS, Park JW, Kwon IC, Baik BS, Cho BC. Role of BMP, betaig-h3, and chitosan in early bony consolidation in distraction osteogenesis in a dog model. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109:1966-1977
34. Yazawa M, Kishi K, Nakajima H, Nakajima T. Expression of bone morphogenetic proteins during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:587-592

35. Stewart KJ, Weyand B, van't Hof RJ, et al. A quantitative analysis of the effect of insulin-like growth factor-1 infusion during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *Br J Plast Surg* 1999; 52:343-350
36. Mehrara BJ, Rowe NM, Steinbrech DS, et al. Rat mandibular distraction osteogenesis: II. Molecular analysis of transforming growth factor beta-1 and osteocalcin gene expression. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103:536-547
37. Yates KE, Troulis MJ, Kaban LB, Glowacki J. IGF-I, TGF-beta, and BMP-4 are expressed during distraction osteogenesis of the pig mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31:173-178
38. Warren SM, Mehrara BJ, Steinbrech DS, et al. Rat mandibular distraction osteogenesis: part III. Gradual distraction versus acute lengthening. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107:441-453
39. Okazaki H, Kurokawa T, Nakamura K, et al. Stimulation of bone formation by recombinant fibroblast growth factor-2 in callotasis bone lengthening of rabbits. *Calcif Tissue Int* 1999; 64:542-546
40. Hasse A, Porksen M, Schultze S, Engel A, Feyerabend T. [Effect of bFGF on regeneration of distracted mandibles after radiation]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000; 4 Suppl 2:S423-427
41. Campisi P, Hamdy RC, Lauzier D, et al. Expression of bone morphogenetic proteins during mandibular distraction osteogenesis. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111:201-208
42. Nakagawa T, Sugiyama T, Shimizu K, et al. Characterization of the development of ectopic chondroid/bone matrix and chondrogenic/osteogenic cells during osteoinduction by rhBMP-2: a histochemical and ultrastructural study. *Oral Dis* 2003; 9:255-263
43. Valentin-Opran A, Wozney J, Csimma C, Lilly L, Riedel GE. Clinical evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 110-120
44. Li G, Bouxsein ML, Luppen C, et al. Bone consolidation is enhanced by rhBMP-2 in a rabbit model of distraction osteogenesis. *J Orthop Res* 2002; 20:779-788
45. Groeneveld EH, Burger EH. Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:9-21
46. Ripamonti U, Duneas N. Tissue morphogenesis and regeneration by bone morphogenetic proteins. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101:227-239

47. Aldegheri R, Trivella G, Lavini F. Epiphyseal distraction. Chondrodiatasis. Clin Orthop Relat Res 1989; 241:117-127
48. Gantous A, Phillips JH, Catton P, Holmberg D. Distraction osteogenesis in the irradiated canine mandible. Plast Reconstr Surg 1994; 93:164-168
49. Murray JH, Fitch RD. Distraction Histiogenesis: Principles and Indications. J Am Acad Orthop Surg 1996; 4:317-327
50. Brighton C. Principles of fracture healing, In "instructional course lectures", American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1984, Rosemont
51. Samchukov ML, Cope J, Cherkashin, A. Biologic basis of new bone formation under the influence of tension stress. In: Samchukov ML, Cope, J, Cherkashin, A (eds) Craniofasial Distraction Osteogenesis, Mosby Co, St Louis, Missoru, 2001: p21-36.
52. Hulth A. Fracture healing. A concept of competing healing factors. Acta Orthop Scand 1980; 51:5-8
53. McKibbin B. The biology of fracture healing in long bones. J Bone Joint Surg Br 1978; 60-B:150-162
54. Samchukov ML, Cope JB, Harper RP, Ross JD. Biomechanical considerations of mandibular lengthening and widening by gradual distraction using a computer model. J Oral Maxillofac Surg 1998; 56:51-59
55. Smith SW, Sachdeva RC, Cope JB. Evaluation of the consolidation period during osteodistraction using computed tomography. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1999; 116:254-263
56. Aida T, Yoshioka I, Tominaga K, Fukuda J. Effects of latency period in a rabbit mandibular distraction osteogenesis. Int J Oral Maxillofac Surg 2003; 32:54-62
57. Schenk R, Hunziker EB. Histologic and ultrastructural features of fracture healing. In: Brighton CT FG, Lane JM (eds) Bone formation and repair, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, 1994: p117-146.
58. Troulis MJ, Glowacki J, Perrott DH, Kaban LB. Effects of latency and rate on bone formation in a porcine mandibular distraction model. J Oral Maxillofac Surg 2000; 58:507-513
59. Brighton CT. The biology of fracture repair. Instr Course Lect 1984; 33:60-82

60. Delloye C, Delefortrie G, Coutelier L, Vincent A. Bone regenerate formation in cortical bone during distraction lengthening. An experimental study. *Clin Orthop Relat Res* 1990; 34-42
61. Kallio TJ, Vauhkonen MV, Peltonen JI, Karaharju EO. Early bone matrix formation during distraction. A biochemical study in sheep. *Acta Orthop Scand* 1994; 65:467-471
62. Mosheiff R, Cordey J, Rahn BA, Perren SM, Stein H. The vascular supply to bone in distraction osteoneogenesis: an experimental study. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78:497-498
63. Maffulli N. Callotasis lengthening: a review of some technical aspects. *Bull Hosp Jt Dis* 1996; 54:249-254
64. Aronson J, Harrison BH, Stewart CL, Harp JH, Jr. The histology of distraction osteogenesis using different external fixators. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 106-116
65. Yasui N, Kojimoto H, Sasaki K, et al. Factors affecting callus distraction in limb lengthening. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 55-60
66. Swennen G, Schliephake H, Dempf R, Schierle H, Malevez C. Craniofacial distraction osteogenesis: a review of the literature: Part 1: clinical studies. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30:89-103
67. Kruse-Losler B, Meyer U, Floren C, Joos U. Influence of distraction rates on the temporomandibular joint position and cartilage morphology in a rabbit model of mandibular lengthening. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59:1452-1459
68. Kessler P, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Hirschfelder U, Neukam FW. Distraction osteogenesis of the maxilla and midface using a subcutaneous device: report of four cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001; 39:13-21
69. Windhager R, Tsuboyama T, Siegl H, et al. Effect of bone cylinder length on distraction osteogenesis in the rabbit tibia. *J Orthop Res* 1995; 13:620-628
70. Yasui N, Sato M, Ochi T, et al. Three modes of ossification during distraction osteogenesis in the rat. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79:824-830
71. Li G, Simpson AH, Triffitt JT. The role of chondrocytes in intramembranous and endochondral ossification during distraction osteogenesis in the rabbit. *Calcif Tissue Int* 1999; 64:310-317
72. Cope JB, Samchukov ML. Regenerate bone formation and remodeling during mandibular osteodistraction. *Angle Orthod* 2000; 70:99-111

73. Tajana GF, Morandi M, Zembo MM. The structure and development of osteogenetic repair tissue according to Ilizarov Technique in man. Characterization of extracellular matrix. *Orthopedics* 1989; 12:515-523
74. Snyder CC, Levine GA, Swanson HM, Browne EZ, Jr. Mandibular lengthening by gradual distraction. Preliminary report. *Plast Reconstr Surg* 1973; 51:506-508
75. Panikarovskii VV, Grigor'ian AS, Kaganovich SI, Osipian EM, Antipova ZP. Characteristics of mandibular reparative osteogenesis under compression-distraction osteosynthesis (an experimental study). *Stomatologiia* 1982; 61:21-25
76. Guerrero CA. Rapid mandibular expansion. *Rev Venez Orthod* 1990; 48:49
77. Alkan A, Arici S, Sato S. Bite force and occlusal contact area changes following mandibular widening using distraction osteogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101:432-436
78. Polley JW, Figueroa AA, Charbel FT, et al. Monobloc craniomaxillofacial distraction osteogenesis in a newborn with severe craniofacial synostosis: a preliminary report. *J Craniofac Surg* 1995; 6:421-423
79. Cohen SR, Rutrick RE, Burstein FD. Distraction osteogenesis of the human craniofacial skeleton: initial experience with new distraction system. *J Craniofac Surg* 1995; 6:368-374
80. Chin M, Toth BA. Distraction osteogenesis in maxillofacial surgery using internal devices: review of five cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54:45-53
81. Chin M, Toth BA. Le Fort III advancement with gradual distraction using internal devices. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100:819-830
82. Block MS, Chang A, Crawford C. Mandibular alveolar ridge augmentation in the dog using distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54:309-314
83. Uckan S, Haydar SG, Dolanmaz D. Alveolar distraction: analysis of 10 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94:561-565
84. Dolanmaz D, Karaman AI, Durmus E, Malkoc S. Management of alveolar clefts using dento-osseous transport distraction osteogenesis. *Angle Orthod* 2003; 73:723-729
85. Alkan A, Bas B, Inal S. Alveolar distraction osteogenesis of bone graft reconstructed mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100:39-42

86. Chiapasco M, Lang NP, Bosshardt DD. Quality and quantity of bone following alveolar distraction osteogenesis in the human mandible. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17:394-402
87. Makarov MR, Samchukov ML, Cope JB, Muirhead D. Distraction Histiogenesis. In: Samchukov ML, Cope, J B, Cherkashin AM (eds) *Craniofacial Distraction Osseogenesis*, Mosby Co, St Louis, Missouri, 2001: p73-128.
88. Cope JB, Samchukov ML, Cherkashin AM. Mandibular distraction osteogenesis: a historic perspective and future directions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1999; 115:448-460
89. Fisher E, Staffenberg DA, McCarthy JG, Miller DC, Zeng J. Histopathologic and biochemical changes in the muscles affected by distraction osteogenesis of the mandible. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99:366-371
90. Huang SC, Chang CW. Electrophysiologic evaluation of neuromuscular functions during limb lengthening by callus distraction. *J Formos Med Assoc* 1997; 96:172-178
91. Cillo JE, Jr., Gassner R, Koepsel RR, Buckley MJ. Growth factor and cytokine gene expression in mechanically strained human osteoblast-like cells: implications for distraction osteogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90:147-154
92. Gürler G. Düşük enerji seviyeli lazerin distraksiyon osteogenezisinde biyostimülatif etkisinin incelenmesi, Doktora tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2010.
93. Kunimori K, Maruoka Y, Sato M, Harada K, Omura K. The effect of mandibular distraction osteogenesis on the histology and immunohistology of keratinized gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103:738-744
94. Kruse-Losler B, Floren C, Stratmann U, Joos U, Meyer U. Histologic, histomorphometric and immunohistologic changes of the gingival tissues immediately following mandibular osteodistraction. *J Clin Periodontol* 2005; 32:98-103
95. Reyneke JP. Reflections on: distraction osteogenesis. Distraction osteogenesis--the future? *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001; 39:180-181
96. Rachmiel A, Aizenbud D, Pillar G, Srouji S, Peled M. Bilateral mandibular distraction for patients with compromised airway analyzed by three-dimensional CT. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34:9-18

97. Steinbacher DM, Kaban LB, Troulis MJ. Mandibular advancement by distraction osteogenesis for tracheostomy-dependent children with severe micrognathia. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:1072-1079
98. Rubio-Bueno P, Naval L, Rodriguez-Campo F, Gil-Diez JL, Diaz-Gonzalez FJ. Internal distraction osteogenesis with a unidirectional device for reconstruction of mandibular segmental defects. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:598-608
99. Polley JW, Figueroa AA. Rigid external distraction: its application in cleft maxillary deformities. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102:1360-1372
100. Kisinisci RS, Fowel SD, Epker BN. Distraction osteogenesis in Silver Russell syndrome to expand the mandible. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1999; 116:25-30
101. Tsubota S, Tsuchiya H, Shinokawa Y, Tomita K, Minato H. Transplantation of osteoblast-like cells to the distracted callus in rabbits. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81:125-129
102. Raschke MJ, Bail H, Windhagen HJ, et al. Recombinant growth hormone accelerates bone regenerate consolidation in distraction osteogenesis. *Bone* 1999; 24:81-88
103. Carpenter JE, Hipp JA, Gerhart TN, et al. Failure of growth hormone to alter the biomechanics of fracture-healing in a rabbit model. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74:359-367
104. al Ruhaimi KA. Comparison of different distraction rates in the mandible: an experimental investigation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30:220-227
105. Hagino T, Hamada Y. Accelerating bone formation and earlier healing after using demineralized bone matrix for limb lengthening in rabbits. *J Orthop Res* 1999; 17:232-237
106. Hagiwara T, Bell WH. Effect of electrical stimulation on mandibular distraction osteogenesis. *J Craniomaxillofac Surg* 2000; 28:12-19
107. Little DG, Cornell MS, Briody J, et al. Intravenous pamidronate reduces osteoporosis and improves formation of the regenerate during distraction osteogenesis. A study in immature rabbits. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83:1069-1074
108. Pampu AA, Dolanmaz D, Tuz HH, Karabacakoglu A. Experimental evaluation of the effects of zoledronic acid on regenerate bone formation and osteoporosis in mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64:1232-1236

109. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1115-1117
110. Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence--a multi-centre study. *J Craniomaxillofac Surg* 39:272-277
111. Yamane K, Okano T, Kishimoto H, Hagino H. Effect of ED-71 on modeling of bone in distraction osteogenesis. *Bone* 1999; 24:187-193
112. Spector JA, Mehrara BJ, Luchs JS, et al. Expression of adenovirally delivered gene products in healing osseous tissues. *Ann Plast Surg* 2000; 44:522-528
113. Sato W, Matsushita T, Nakamura K. Acceleration of increase in bone mineral content by low-intensity ultrasound energy in leg lengthening. *J Ultrasound Med* 1999; 18:699-702
114. Shimazaki A, Inui K, Azuma Y, Nishimura N, Yamano Y. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates bone maturation in distraction osteogenesis in rabbits. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82:1077-1082
115. Desmet KD, Paz DA, Corry JJ, et al. Clinical and experimental applications of NIR-LED photobiomodulation. *Photomed Laser Surg* 2006; 24:121-128
116. De Nguyen T, Turcotte JY. Lasers in dentistry and in oral and maxillofacial surgery. *J Can Dent Assoc* 1994; 60:227-228
117. Sun G, Tuner J. Low-level laser therapy in dentistry. *Dent Clin North Am* 2004; 48:1061-1076
118. Beauvoit B, Kitai T, Chance B. Contribution of the mitochondrial compartment to the optical properties of the rat liver: a theoretical and practical approach. *Biophys J* 1994; 67:2501-2510
119. Hawkins D, Abrahamse H. Effect of multiple exposures of low-level laser therapy on the cellular responses of wounded human skin fibroblasts. *Photomed Laser Surg* 2006; 24:705-714
120. Karu TI, Pyatibrat LV, Kolyakov SF, Afanasyeva NI. Absorption measurements of a cell monolayer relevant to phototherapy: reduction of cytochrome c oxidase under near IR radiation. *J Photochem Photobiol B* 2005; 81:98-106
121. Walsh L, Goharkhay K, Verheyen P, Moritz A. Oral Laser Application. In: Moritz A (ed) *Low Level Laser Therapy (LLLT)*, Quintessenz, Berlin 2006: p521-539.

122. Kan B. Düşük yoğunluklu lazer uygulamasının distraksiyon osteogenezi üzerine etkilerinin histomorfometrik ve radyolojik olarak karşılaştırmalı incelenmesi: deneysel araştırma, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2011.
123. Eells JT, Henry MM, Summerfelt P, et al. Therapeutic photobiomodulation for methanol-induced retinal toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:3439-3444
124. Zhang R, Mio Y, Pratt PF, et al. Near infrared light protects cardiomyocytes from hypoxia and reoxygenation injury by a nitric oxide dependent mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 46:4-14
125. Karu TI, Kolyakov SF. Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. *Photomed Laser Surg* 2005; 23:355-361
126. Saito S, Shimizu N. Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997; 111:525-532
127. Mognato M, Squizzato F, Facchin F, Zaghetto L, Corti L. Cell growth modulation of human cells irradiated in vitro with low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg* 2004; 22:523-526
128. Stein A, Benayahu D, Maltz L, Oron U. Low-level laser irradiation promotes proliferation and differentiation of human osteoblasts in vitro. *Photomed Laser Surg* 2005; 23:161-166
129. Takeda Y. Irradiation effect of low-energy laser on alveolar bone after tooth extraction. Experimental study in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988; 17:388-391
130. Wataha JC, Lewis JB, Lockwood PE, et al. Blue light differentially modulates cell survival and growth. *J Dent Res* 2004; 83:104-108
131. Kreisler M, Christoffers AB, Al-Haj H, Willershausen B, d'Hoedt B. Low level 809-nm diode laser-induced in vitro stimulation of the proliferation of human gingival fibroblasts. *Lasers Surg Med* 2002; 30:365-369
132. Ozawa Y, Shimizu N, Kariya G, Abiko Y. Low-energy laser irradiation stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells. *Bone* 1998; 22:347-354
133. Cohen SR, Burstein FD, Stewart MB, Rathburn MA. Maxillary-midface distraction in children with cleft lip and palate: a preliminary report. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99:1421-1428

134. Diner PA, Kollar E, Martinez H, Vazquez MP. Submerged intraoral device for mandibular lengthening. *J Craniomaxillofac Surg* 1997; 25:116-123
135. Kisinisci RS, Iseri H, Tuz HH, Altug AT. Dentoalveolar distraction osteogenesis for rapid orthodontic canine retraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60:389-394
136. Cedars MG, Linck DL, 2nd, Chin M, Toth BA. Advancement of the midface using distraction techniques. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103:429-441
137. Uckan S, Dolanmaz D, Kalayci A, Cilasun U. Distraction osteogenesis of basal mandibular bone for reconstruction of the alveolar ridge. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40:393-396
138. Rachmiel A, Srouji S, Peled M. Alveolar ridge augmentation by distraction osteogenesis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30:510-517
139. Bell WH, Harper RP, Gonzalez M, Cherkashin AM, Samchukov ML. Distraction osteogenesis to widen the mandible. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997; 35:11-19
140. Ploder O, Mayr W, Schnetz G, et al. Mandibular lengthening with an implanted motor-driven device: preliminary study in sheep. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999; 37:273-276
141. Kofod T, Pedersen TK, Norholt SE, Jensen J. Stereolithographic models for simulation and transfer of vector in vertical distraction of the mandibular ramus: a technical note. *J Craniofac Surg* 2005; 16:608-614
142. Troulis MJ, Coppe C, O'Neill MJ, Kaban LB. Ultrasound: assessment of the distraction osteogenesis wound in patients undergoing mandibular lengthening. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1144-1149
143. Nocini PF, Albanese M, Wangerin K, et al. Distraction osteogenesis of the mandible: evaluation of callus distraction by B-scan ultrasonography. *J Craniomaxillofac Surg* 2002; 30:286-291
144. Terheyden H, Wang H, Warnke PH, et al. Acceleration of callus maturation using rhOP-1 in mandibular distraction osteogenesis in a rat model. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32:528-533
145. Norholt SE, Jensen J, Schou S, Pedersen TK. Complications after mandibular distraction osteogenesis: a retrospective study of 131 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 111:420-427

146. Ayoub AF, Duncan CM, McLean GR, Moos KF, Chibbaro PD. Response of patients and families to lengthening of the facial bones by extraoral distraction osteogenesis: a review of 14 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40:397-405
147. Swennen G, Dempf R, Schliephake H. Cranio-facial distraction osteogenesis: a review of the literature. Part II: Experimental studies. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31:123-135
148. Norholt SE, Jensen J, Schou S, Pedersen TK. Complications after mandibular distraction osteogenesis: a retrospective study of 131 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 111:420-427
149. Siegel MI, Mooney MP. Appropriate animal models for craniofacial biology. *Cleft Palate J* 1990; 27:18-25
150. Kunz C, Adolphs N, Buescher P, Hammer B, Rahn B. Distraction osteogenesis of the canine mandible: the impact of acute callus manipulation on vascularization and early bone formation. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:93-102
151. Boyne PJ, Herford AS. Distraction osteogenesis of the nasal and antral osseous floor to enhance alveolar height. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:123-130
152. Zimmermann CE, Harris G, Thurmüller P, et al. Assessment of bone formation in a porcine mandibular distraction wound by computed tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33:569-574
153. Kramer FJ, Mueller M, Rahmstorf M, et al. Ortho- and heterotopic bone grafts in bifocal transport osteogenesis for craniofacial reconstruction--an experimental study in sheep. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33:575-583
154. King GJ, Liu ZJ, Wang LL, et al. Effect of distraction rate and consolidation period on bone density following mandibular osteodistraction in rats. *Arch Oral Biol* 2003; 48:299-308
155. Houghton GR, Duriez J. [Tibial lengthening by transepiphyseal distraction of the proximal growth plate. An experimental study in the rabbit (author's transl)]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1980; 66:351-356
156. Komuro Y, Takato T, Harii K, Yonemara Y. The histologic analysis of distraction osteogenesis of the mandible in rabbits. *Plast Reconstr Surg* 1994; 94:152-159
157. Wang L, Zhao Y, Cheng X, et al. Effects of locally applied nerve growth factor to the inferior alveolar nerve histology in a rabbit model of mandibular distraction osteogenesis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38:64-69

158. Tuz HH, Kisinisci RS, Gunhan O. Histomorphometric evaluation of short-term changes in masseter muscle after lengthening the rabbit mandible by distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:615-620
159. Djasim UM, Wolvius EB, van Neck JW, Weinans H, van der Wal KG. Recommendations for optimal distraction protocols for various animal models on the basis of a systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36:877-883
160. Stewart KJ, Lvoff GO, White SA, et al. Mandibular distraction osteogenesis: a comparison of distraction rates in the rabbit model. *J Craniomaxillofac Surg* 1998; 26:43-49
161. Li G, Simpson AH, Kenwright J, Triffitt JT. Effect of lengthening rate on angiogenesis during distraction osteogenesis. *J Orthop Res* 1999; 17:362-367
162. Fischgrund J, Paley D, Suter C. Variables affecting time to bone healing during limb lengthening. *Clin Orthop Relat Res* 1994; 301:31-37
163. Kilic E, Ozec I, Yeler H, et al. Effects of simvastatin on mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:2233-2238
164. Wei H, Zili L, Yuanlu C, et al. Effect of icariin on bone formation during distraction osteogenesis in the rabbit mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011; 40:413-418
165. Kucuk D, Ay S, Kara MI, Avunduk MC, Gumus C. Comparison of local and systemic alendronate on distraction osteogenesis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 40:1395-1400
166. Karu TI. Photobiological fundamentals of low powered laser therapy. *IEEE J Quantum Electron* 1987; 23:1703-1717
167. Byrnes KR, Wu X, Waynant RW, Ilev IK, Anders JJ. Low power laser irradiation alters gene expression of olfactory ensheathing cells in vitro. *Lasers Surg Med* 2005; 37:161-171
168. Brawn PR, Kwong-Hing A. Histologic comparison of light emitting diode phototherapy-treated hydroxyapatite-grafted extraction sockets: a same-mouth case study. *Implant Dent* 2007; 16:204-211
169. Pinheiro AL, Limeira Junior Fde A, Gerbi ME, et al. Effect of low level laser therapy on the repair of bone defects grafted with inorganic bovine bone. *Braz Dent J* 2003; 14:177-181

170. Yaakobi T, Maltz L, Oron U. Promotion of bone repair in the cortical bone of the tibia in rats by low energy laser (He-Ne) irradiation. *Calcif Tissue Int* 1996; 59:297-300
171. Calvo-Guirado JL, Delgado-Ruiz RA, Ramirez-Fernandez MP, et al. Histomorphometric and mineral degradation study of Ossceram: a novel biphasic B-tricalcium phosphate, in critical size defects in rabbits. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23:667-675
172. Pessoa ES, Melhado RM, Theodoro LH, Garcia VG. A histologic assessment of the influence of low-intensity laser therapy on wound healing in steroid-treated animals. *Photomed Laser Surg* 2004; 22:199-204
173. Saracino S, Mozzati M, Martinasso G, et al. Superpulsed laser irradiation increases osteoblast activity via modulation of bone morphogenetic factors. *Lasers Surg Med* 2009; 41:298-304
174. Enwemeka CS, Parker JC, Dowdy DS, et al. The efficacy of low-power lasers in tissue repair and pain control: a meta-analysis study. *Photomed Laser Surg* 2004; 22:323-329
175. Woodruff LD, Bounkeo JM, Brannon WM, et al. The efficacy of laser therapy in wound repair: a meta-analysis of the literature. *Photomed Laser Surg* 2004; 22:241-247
176. Bayat M, Vasheghani MM, Razavi N. Effect of low-level helium-neon laser therapy on the healing of third-degree burns in rats. *J Photochem Photobiol B* 2006; 83:87-93
177. Lim HM, Lew KK, Tay DK. A clinical investigation of the efficacy of low level laser therapy in reducing orthodontic postadjustment pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995; 108:614-622
178. Mester E, Nagylucskay S, Doklen A, Tisza S. Laser stimulation of wound healing. *Acta Chir Acad Sci Hung* 1976; 17:49-55
179. Trelles MA, Mayayo E. Bone fracture consolidates faster with low-power laser. *Lasers Surg Med* 1987; 7:36-45
180. Majaron B, Srinivas SM, Huang H, Nelson JS. Deep coagulation of dermal collagen with repetitive Er:YAG laser irradiation. *Lasers Surg Med* 2000; 26:215-222
181. Lowe AS, Walker MD, O'Byrne M, Baxter GD, Hirst DG. Effect of low intensity monochromatic light therapy (890 nm) on a radiation-impaired, wound-healing model in murine skin. *Lasers Surg Med* 1998; 23:291-298
182. Almeida-Lopes L, Rigau J, Zangaro RA, Guidugli-Neto J, Jaeger MM. Comparison of the low level laser therapy effects on cultured human gingival fibroblasts proliferation using different irradiance and same fluence. *Lasers Surg Med* 2001; 29:179-184

183. Kawasaki K, Shimizu N. Effects of low-energy laser irradiation on bone remodeling during experimental tooth movement in rats. *Lasers Surg Med* 2000; 26:282-291
184. Ando Y, Aoki A, Watanabe H, Ishikawa I. Bactericidal effect of erbium YAG laser on periodontopathic bacteria. *Lasers Surg Med* 1996; 19:190-200
185. Folwaczny M, Mehl A, Jordan C, Hickel R. Antibacterial effects of pulsed Nd:YAG laser radiation at different energy settings in root canals. *J Endod* 2002; 28:24-29
186. Angeletti P, Pereira MD, Gomes HC, Hino CT, Ferreira LM. Effect of low-level laser therapy (GaAlAs) on bone regeneration in midpalatal anterior suture after surgically assisted rapid maxillary expansion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109:38-46
187. Schultz RJ, Krishnamurthy S, Thelmo W, Rodriguez JE, Harvey G. Effects of varying intensities of laser energy on articular cartilage: a preliminary study. *Lasers Surg Med* 1985; 5:577-588
188. Anders JJ, Geuna S, Rochkind S. Phototherapy promotes regeneration and functional recovery of injured peripheral nerve. *Neurol Res* 2004; 26:233-239
189. Eells JT, Wong-Riley MT, VerHoeve J, et al. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion* 2004; 4:559-567
190. Sezgin Çinkılıç Ö. İyileşme Döneminde Uygulanan LED Fotobiyomodülasyon Tedavisinin Farklı Yüzey Özelliklerine Sahip Dental İmplantlarda, İmplant Stabilite Oranlarına Etkisinin Rezonans Frekans Analizi ile Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2011.
191. Hubler R, Blando E, Gaiao L, et al. Effects of low-level laser therapy on bone formed after distraction osteogenesis. *Lasers Med Sci* 2010; 25:213-219
192. Liu X, Lyon R, Meier HT, Thometz J, Haworth ST. Effect of lower-level laser therapy on rabbit tibial fracture. *Photomed Laser Surg* 2007; 25:487-494
193. AboElsaad NS, Soory M, Gadalla LM, et al. Effect of soft laser and bioactive glass on bone regeneration in the treatment of infra-bony defects (a clinical study). *Lasers Med Sci* 2009; 24:387-395
194. AboElsaad NS, Soory M, Gadalla LM, et al. Effect of soft laser and bioactive glass on bone regeneration in the treatment of bone defects (an experimental study). *Lasers Med Sci* 2009; 24:527-533

195. Pires Oliveira DA, de Oliveira RF, Zangaro RA, Soares CP. Evaluation of low-level laser therapy of osteoblastic cells. *Photomed Laser Surg* 2008; 26:401-404
196. Schwartz-Filho HO, Reimer AC, Marcantonio C, Marcantonio E, Jr., Marcantonio RA. Effects of low-level laser therapy (685 nm) at different doses in osteogenic cell cultures. *Lasers Med Sci* 2011; 26:539-543
197. Ozcelik O, Cenk Haytac M, Seydaoglu G. Enamel matrix derivative and low-level laser therapy in the treatment of intra-bony defects: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2008; 35:147-156
198. Brawn P, Kwong-Hing A, Boeriu S, Clokie CM. Accelerated implant stability after LED photobiomodulation. *J Dent Res* 2008; 87:2021
199. Uysal T, Ekizer A, Akcay H, Etoz O, Guray E. Resonance frequency analysis of orthodontic miniscrews subjected to light-emitting diode photobiomodulation therapy. *Eur J Orthod* 2012; 34:44-51
200. Khadra M, Ronold HJ, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE, Haanaes HR. Low-level laser therapy stimulates bone-implant interaction: an experimental study in rabbits. *Clin Oral Implants Res* 2004; 15:325-332
201. Jakse N, Payer M, Tangl S, et al. Influence of low-level laser treatment on bone regeneration and osseointegration of dental implants following sinus augmentation. An experimental study on sheep. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18:517-524

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ DENEY HAYVANLARI
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
KAYSERİ-TÜRKİYE**

ETİK KURULUN ADI : Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı

ETİK KURULUN ADRESİ : Erciyes Üniversitesi

Tarih: 26.08.2009

Toplantı Sayısı: 07

Karar No: 09/43

Etik kurul toplantısı

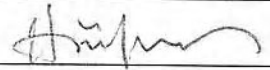
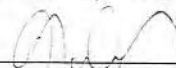
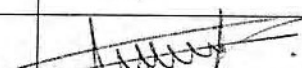
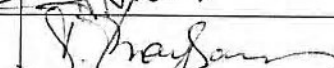
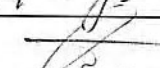
26.08.2009

tarihinde Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik

Kurul Başkanlığı'nda

Doç.Dr. Harun ÜLGER

başkanlığında gerçekleştirilmiştir.

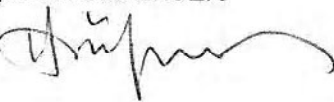
Üye Adı/Soyadı	Akademik Ünvanı	Fakültesi	
Zübeyde Gündüz	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Harun Ülger	Doç.Dr	Tıp Fakültesi	
Özlem Canöz	Doç.Dr.	Tıp Fakültesi	
Hatice Özbilge	Doç.Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Servet Kesim	Yard.Doç.Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Davut Bayram	Öğrt.Gör.Dr.	Veteriner Fakültesi	
Coşkun Tez	Doç.Dr.	Fen Edebiyat Fakültesi	
M. Betül Ayycan	Yrd. Doç.Dr.	Eczacılık Fakültesi(Farmakoloji)	
Ahmet Öztürk	Öğrt.Gör	Tıp Fakültesi Biyoistatistik	
Serap Altuntaş Eroğlu	Avukat		
Halil Tekiner	Eczacı		

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Doç.Dr. Tancan Uysal'ın "Fotobiyomodülasyon Uygulamalarının Distraksiyon Osteogenezisi Sırasında Kemik Rejenerasyonu Üzerine Etkisinin Histomorfometrik Olarak Değerlendirilmesi" adlı araştırması incelenerek, çalışmasının yapılmasının uygun olacağına ve rektörlük makamına sunulmasına oy birliğiyle karar verildi.

Tarih : 26.08.2009

Etik Kurul Başkanı : Doç.Dr. Harun ÜLGER

Etik Kurul Başkanı İmzası



ASLININ AYNI DİR

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Hüseyin AKÇAY

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 22 Temmuz 1982, ANKARA

Medeni Durumu: Evli

Tel: +90 232 325 40 40

e-mail: hus_akcay@yahoo.com

Yazışma Adresi: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Aydınlikevler
Yerleşkesi, Aydınlikevler Mah. Cemil Meriç Bulv. 6780 Sk. No:48 Pk. 35640 Çiğli/İZMİR

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Ankara Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi	2007
Lise	Çankaya Atatürk Anadolu Lisesi, Ankara	2000

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2011- Halen	İzmir Katip Çelebi Üni. Diş Hek. Fak. Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD	Araş. Gör.
2007-2012	Erciyes Üni. Diş Hek. Fak. Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD	Doktora öğrencisi

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

Uluslararası Hakemli Dergilerde (SCI-EXPANDED) Yayınlanan Makaleler:

1. Etöz OA, **Akçay H**, Neşelioğlu S, Erel O, Alkan A. Total antioxidant capacity and total oxidant status of synovial fluids in patients with temporomandibular joint pain and dysfunction. Clin Oral Investig. 2012 Jan 3. [Epub ahead of print]
2. Etöz OA, Soylu E, Kiliç K, Günhan O, **Akçay H**, Alkan A. ‘A Reactive Lesion (Pyogenic Granuloma) Associated With Dental Implant: A Case Report.’ J Oral Implantol. 2012 Jan 3. [Epub ahead of print]
3. Uysal T, Ekizer A, **Akçay H**, Etoz O, Guray E. Resonance frequency analysis of orthodontic miniscrews subjected to light-emitting diode photobiomodulation therapy. Eur J Orthod. 2010 Dec 27 [Epub ahead of print]

Ulusal Hakemli Dergilerde Yayınlanan veya Kabul Edilen Makaleler:

1. Etöz OA., Gönen ZB., **Akçay H.**, Günhan Ö., Alkan A. "Maksillanın Yumuşak Dokuyu da İçeren Odontojenik Miksoması: Bir Olgu Sunumu" Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi (Kabul Tarihi: 01.04.2011) (Basım aşamasında)

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler:

Poster Bildiriler:

1. Şekerci AE, Şahman H, Etöz M, **Akçay H**, Nazlım S, Şişman Y. ‘Süt ve daimi dişlenmeyi etkileyen nadir bir durum: Dentin displazi tip 1’ 1. İnönü Üniversitesi Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, 2012.
2. Ekizer A, Uysal T, Etoz OA, **Akçay H**, Guray E. ‘Resonance frequency analysis of orthodontic miniscrews subjected to light emitting diode photobiomodulation therapy’ 87th Congress of the European Orthodontic Society, Istanbul, 2011.

3. Etöz OA, Soylu E, **Akçay H**, Kılıç K, Günhan Ö, Alkan A. 'A Reactive Lesion (Pyogenic Granuloma) Associated with Dental Implant: A Case Report' 5th International Congress of the Oral and Maxillofacial Surgery Society, Antalya, Turkey, 2011.
4. **Akçay H**, Soylu E, Yıldırım FG, Etöz OA, Alkan A. 'Evaluation of the Relationship Between Post-Operative Morbidity with Pre-Operative Difficulty, Individual Factors and Operation Time in Lower Third Molar' 4th International Congress of the Oral and Maxillofacial Surgery Society, Antalya, Turkey, 2010.
5. **Akçay H**, Etöz OA, Kılıç E, Günhan Ö, Alkan A. 'Glanduler Odontogenic Cyst of The Mandible: Report of Two Cases' 4th International Congress of the Oral and Maxillofacial Surgery Society, Antalya, Turkey, 2010
6. Demirbaş AE, Etöz OA, **Akçay H**, Sönmez MF, Alkan A. 'Evaluation of Intra-oral Bone Graft Donor Sites In Terms of Bone Morphogenic Protein-2: An Ex-Vivo Study on Sheep Jaws' 4th International Congress of the Oral and Maxillofacial Surgery Society, Antalya, Turkey, 2010

Sözlü Bildiriler

1. **Akçay H**, Etöz OA, Güray E, Ekizer A, Avunduk MC, Alkan A. 'Evaluation of the Effect of Light Emitting Diode Photobiomodulation on Newly Formed Bone in Distraction Osteogenesis' ' 6th International Congress of the Oral and Maxillofacial Surgery Society, Antalya, Turkey, 2012
2. Etöz OA, **Akçay H**, Gönen B, Özdamar S, Avunduk MC, Alkan A. 'Evaluation of The Effect of Resveratrol on Newly Formed Bone In Distraction Osteogenesis.' 5th International Congress of the Oral and Maxillofacial Surgery Society, Antalya, Turkey, 2011.
3. **Akçay H**, Etöz OA, Neşelioğlu S, Alkan A. 'Total Antioxidant Capacity and Total Oxidant Status of Synovial Fluids in Patients with Painful Temporomandibular Joint Derangement' 3rd International Congress of the Oral and Maxillofacial Surgery Society, Antalya, Turkey, 2009.