

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**DENEYSEL OLARAK OSTEOPOROZ OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARDA STRONSIYUM RANELATIN SIĞIR
KAYNAKLI GREFT İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

MURAT ÖZTÜRK

**DANIŞMAN
PROF.DR. NEVİN BÜYÜKAKYÜZ**

AĞIZ DİŞ ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
PROGRAMI**

İSTANBUL-2014

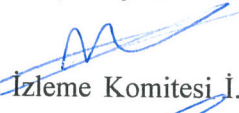
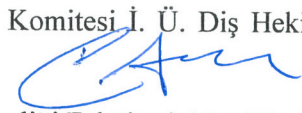
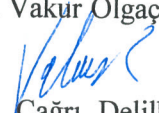
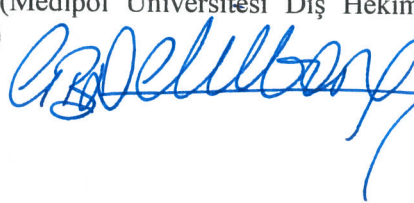
TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Programında Murat Öztürk tarafından hazırlanan Deneysel Olarak Osteoporoz Oluşturulmuş Sıçanlarda Stronsiyum Ranelatin Sığır Kaynaklı Greft İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

10 / 02 / 2014

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı) İmzası

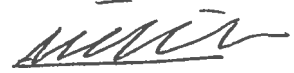
- 1.Prof. Dr. Nevin Büyükakyüz (Danışman- İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı) 
- 2.Prof. Dr. Can Tuskan (Tez İzleme Komitesi İ. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı) 
- 3.Prof. Dr. Deniz Fırat (İ. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı) 
- 4.Doç Dr. Vakur Olguç (Tez İzleme Komitesi İ. Ü. Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi Bilim Dalı) 
- 5.Prof.Dr. Çağrı Delilbaşı (Medipol Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı) 

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

MURAT ÖZTÜRK

(İmza)



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bana her zaman destek olan danışmanım ve sayın hocam Prof. Dr. Nevin BÜYÜKAKYÜZ'e

Tezimin histopatolojik kısmının yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Vakur OLGAÇ' a,

Doktora eğitimim sırasındaki mesleki gelişimime olan katkıları ve desteklerinden dolayı Dr. Cem TANYEL, Dr. Natuk UYUMAZ ve Dr. Osman ERÇAL'a

Tez çalışmamın deneysel aşamasında yardımlarını esirgemeyen Dt.Esin İlkem KURU, Dt. Gözde BÜRÜMCEK, Dt. Ezgi GÜLÜM, Dt. Neşe KAHRAMAN, Dr. Bahar TOPTAŞ ve DETAE personeline,

Doktora çalışmamın istatistiksel değerlendirmesini yapan Pınar AMBARCIOĞLU'na,

Doktora eğitimim sırasında Yurt İçi Doktora Burs Programı kapsamında maddi destek sağlayan TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı'na,

Tez projemi destekleyerek gerekli maddi olanağı ve malzeme alımını sağlayan İ.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Hayatım boyunca bana her zaman destek olan ve fedakarlıklarını hiç esirgemeyen sevgili annem Necla ÖZTÜRK, babam Dt. Hayri ÖZTÜRK, ablalarım Dt. Nurcan DEMİR ve Nalan AKMAN'a

teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 22659

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİİ
BEYAN	İV
İTHAF	V
TEŞEKKÜR.....	VI
İÇİNDEKİLER	Vİİ
TABLolar LİSTESİ	Xİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XV
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XVİİ
ÖZET.....	XVİİİ
ABSTRACT.....	XİX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kemik Dokusu.....	3
2.1.1. Kemiğin Yapısı	3
2.1.1.1. İnorganik Matriks	3
2.1.1.2. Organik Matriks	4
2.1.2. Kemik Hücreleri.....	4
2.1.2.1. Osteoblastlar	5
2.1.2.2. Osteoklastlar	5
2.1.2.3. Osteositler	6
2.1.2.4. Osteoprogenitör Hücreler	6
2.1.2.5. Kemik Yüzeyini Döşeyen Hücreler	7
2.1.3. Periosteum ve Endosteum	7
2.1.3.1. Periosteum	7
2.1.3.2. Endosteum	7
2.1.4. Kemik Tipleri.....	8
2.1.4.1. Örgülü (woven) Kemik.....	8
2.1.4.2. Kortikal Kemik	8
2.1.4.3. Kansellöz Kemik.....	8
2.1.5. Kemik Dokusunun Gelişimi	9

2.1.5.1. İntramembranöz Gelişim	9
2.1.5.2. Endokondral Gelişim.....	10
2.1.6. Kemik İyileşmesi	10
2.1.6.1. Enflamasyon Safhası	11
2.1.6.2. Onarım Safhası.....	12
2.1.6.3. Remodelling Safhası.....	13
2.1.7. Kemik İyileşmesini Etkileyen Faktörler	13
2.1.7.1. Genel Faktörler	14
2.1.7.2. Lokal Faktörler.....	14
2.2. Kemik Graft Materyalleri.....	16
2.2.1. Kemik Graftlerinin Etki Mekanizması.....	16
2.2.1.1. Osteogenezis	16
2.2.1.2. Osteoindüksiyon.....	17
2.2.1.3. Osteokondüksiyon.....	17
2.2.2. Kemik Graft Materyallerinin Sınıflandırılması	17
2.2.2.1. Otojen Graftler	18
2.2.2.2. İzograftler.....	19
2.2.2.3. Allograftler.....	19
2.2.2.4. Heterojen (Ksenograftler) Graftler	20
2.2.2.5. Alloplastik Materyaller	21
2.2.2.6. Osteoaktif Moleküller.....	22
2.3. Osteoporoz	23
2.3.1. Osteoporozun Tanımı	23
2.3.2. Osteoporozun Epidemiyolojisi.....	23
2.3.3. Osteoporozun Sınıflandırması	24
2.3.4. Osteoporozun Patofizyolojisi	25
2.3.5. Osteoporozun Tanısında Kullanılan Yöntemler	26
2.3.6. Osteoporozda Laboratuvar Tetkikleri	26
2.3.6.1. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri	26
2.3.6.2. Kemik Yapımının Biyokimyasal Belirteçleri	28
2.3.6.3. Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirteçleri.....	29
2.3.7. Osteoporozda Klinik Bulgular	31
2.3.8. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri	32

2.3.8.1. DEXA (Dual Energy X-Ray Absorbsiometry)	32
2.3.9. Osteoporozun Önlenmesi ve Tedavisi	33
2.3.9.1. Osteoporozun Önlenmesi.....	33
2.3.9.2. Osteoporozun Tedavisi	34
2.4. Stronsiyum	38
2.4.1. Stronsiyumun Kullanım Alanları.....	39
2.4.2. Stronsiyum Ranelat	39
2.4.2.1. Stronsiyumun Ranelatın Etki Mekanizması	40
2.4.2.2. Stronsiyum Ranelatın Kemik Hücreleri Üzerine Etkisi	40
2.4.2.3. Stronsiyum Ranelatın Kemik Mineral Yapısına Etkisi	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Gereç	42
3.2. Yöntem.....	43
3.2.1. Deney Hayvanları ve Grupları.....	43
3.2.2. Cerrahi Uygulamalar	45
3.2.2.1. Deneysel Osteoporoz Oluşturma (Bilateral Overektomi)	45
3.2.2.2. Serum Ctx Değerlerinin Tespit Edilmesi.....	47
3.2.2.3. Kemik Defekterinin Oluşturulması	50
3.2.2.4. Stronsiyum Ranelat Uygulamasının Gerçekleştirilmesi.....	51
3.2.3. Histopatolojik İnceleme ve Değerlendirme Kriterleri.....	52
3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme Yöntemleri	54
4. BULGULAR.....	55
4.1. Histopatolojik bulgular	55
4.1.1. 3. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftli Kavite	55
4.1.2. 3.Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftsiz Kavite	56
4.1.3. 3. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftli Kavite ...	57
4.1.4. 3. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftsiz Kavite .	58
4.1.5. 3. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftli Kavite	59
4.1.6. 3. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftsiz Kavite	60
4.1.7. 3. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftli Kavite	61
4.1.8. 3. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftsiz Kavite	62
4.1.9. 6. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftli Kavite	63
4.1.10. 6.Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftsiz Kavite ..	64

4.1.11. 6. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Graftli Kavite .	65
4.1.12. 6. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftsiz Kavite	66
4.1.13. 6. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Graftli Kavite.....	67
4.1.14. 6. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftsiz Kavite	68
4.1.15. 6. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Graftli Kavite	69
4.1.16. 6. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftsiz Kavite	70
4.2. İstatistiksel Bulgular	71
5. TARTIŞMA	104
KAYNAKLAR	117
ETİK KURUL KARARI	132
ÖZGEÇMİŞ	134

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1:İdrar ve Serumda bulunan kemik yapım ve yıkım belirteçleri (135).....	27
Tablo 2-2:Kemik Yapım Belirteçleri (141)	29
Tablo 2-3:Kemik Yıkım Belirteçleri (141).....	30
Tablo 2-4:Postmenopozal Kadınlarda Osteoporotik Kırıklar İçin Risk Faktörleri (11) .	31
Tablo 3-1: Deney hayvanlarının gruplandırılması (3 Hafta/6 Hafta, Overektomi/Kontrol, Stronsiyumlu/Stronsiyumsuz, Greftli/Greftsiz)	44
Tablo 3-2:Overektomi Grubundaki Sıçanların Operasyon Öncesi ve Sonrası Serum Ctx Değerleri	49
Tablo 4-1: 3. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftli Kavitenin Histopatolojik Bulguları	55
Tablo 4-2: 3. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftsiz Kavitenin Histopatolojik Bulguları	56
Tablo 4-3: 3. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftli Kavitenin Histopatolojik Bulguları	57
Tablo 4-4: 3. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftsiz Kavitenin Histopatolojik Bulguları	58
Tablo 4-5: 3. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftli Kavitenin Histopatolojik Bulguları	59
Tablo 4-6: 3. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftsiz Kavitenin Histopatolojik Bulguları	60
Tablo 4-7: 3. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftli Kavitenin Histopatolojik Bulguları	61
Tablo 4-8: 3. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftsiz Kavitenin Histopatolojik Bulguları	62
Tablo 4-9: 6. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftli Kavitenin Histopatolojik Bulguları	63
Tablo 4-10: 6. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftsiz Kavitenin Histopatolojik Bulguları	64
Tablo 4-11: 6. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftli Kavitenin Histopatolojik Bulguları	65

Tablo 4-12: 6. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftsiz Kavitenin Histopatolojik Bulguları	66
Tablo 4-13: 6. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Graftli Kavitenin Histopatolojik Bulguları	67
Tablo 4-14: 6. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftsiz Kavitenin Histopatolojik Bulguları	68
Tablo 4-15: 6. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Graftli Kavitenin Histopatolojik Bulguları	69
Tablo 4-16: 6. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftsiz Kavitenin Histopatolojik Bulguları	70
Tablo 4-17: Overektomi öncesi ve sonrası sıçanların serum CTX değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması.....	71
Tablo 4-18: 3. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almış overektomili sıçanların graftli kaviterlerinin kontrol grubunun graftli kaviterleriyle karşılaştırılması	72
Tablo 4-19: 3. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almış overektomili sıçanların greftsiz kaviterlerinin kontrol grubunun greftsiz kaviterleriyle karşılaştırılması.....	73
Tablo 4-20: 3. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almamış overektomili sıçanların graftli kaviterlerinin kontrol grubunun graftli kaviterleriyle karşılaştırılması	74
Tablo 4-21: 3. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almamış overektomili sıçanların greftsiz kaviterlerinin kontrol grubunun greftsiz kaviterleriyle karşılaştırılması.....	75
Tablo 4-22: 3. Hafta sonunda osteoporoz grubunun graftli kaviterlerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanların karşılaştırılması	76
Tablo 4-23: 3. Hafta sonunda osteoporoz grubunun greftsiz kaviterlerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanların karşılaştırılması	77
Tablo 4-24: 3. Hafta sonunda kontrol grubunun graftli kaviterlerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanların karşılaştırılması	78
Tablo 4-25: 3. Hafta sonunda kontrol grubunun greftsiz kaviterlerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanların karşılaştırılması	79
Tablo 4-26: 3. Hafta sonunda overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almış sıçanların graftli ve greftsiz kaviterlerinin karşılaştırılması	80
Tablo 4-27: 3. Hafta sonunda overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanların graftli ve greftsiz kaviterlerinin karşılaştırılması	81

Tablo 4-28: 3. Hafta sonunda kontrol grubunda olan ve stronsiyum takviyesi almış sıçanların greftli ve greftsiz kavitelerinin karşılaştırılması	82
Tablo 4-29: 3. Hafta sonunda kontrol grubunda olan ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanların greftli ve greftsiz kavitelerinin karşılaştırılması	83
Tablo 4-30: Overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almış sıçanların greftli kavitelerinin 3. ve 6. hafta sonunda iyileşmelerinin karşılaştırılması	84
Tablo 4-31: Overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almış sıçanların greftsiz kavitelerinin 3. ve 6. hafta sonunda iyileşmelerinin karşılaştırılması	85
Tablo 4-32: Overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftli kavitelerin 3. ve 6. hafta sonundaki iyileşmelerinin karşılaştırılması	86
Tablo 4-33: Overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftsiz kavitelerin 3. ve 6. hafta sonundaki iyileşmelerinin karşılaştırılması	87
Tablo 4-34: Kontrol grubunda ve stronsiyum takviyesi almış sıçanların greftli kavitelerinin 3. ve 6. hafta sonundaki iyileşmelerinin karşılaştırılması	88
Tablo 4-35: Kontrol grubunda ve stronsiyum takviyesi almış sıçanların greftsiz kavitelerinin 3. ve 6. hafta sonundaki iyileşmelerinin karşılaştırılması	89
Tablo 4-36: Kontrol grubunda ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftli kavitelerin 3. ve 6. hafta sonundaki iyileşmelerinin karşılaştırılması	90
Tablo 4-37: Kontrol grubunda ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanların greftsiz kavitelerinin 3. ve 6. hafta sonundaki iyileşmelerinin karşılaştırılması	91
Tablo 4-38: 6. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almış overektomili sıçanların greftli kavitelerinin kontrol grubunun greftli kaviteleriyle karşılaştırılması	92
Tablo 4-39: 6. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almış overektomili sıçanların greftsiz kavitelerinin kontrol grubunun greftsiz kaviteleriyle karşılaştırılması.....	93
Tablo 4-40: 6. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almamış overektomili sıçanların greftli kavitelerinin kontrol grubunun greftli kaviteleriyle karşılaştırılması	94
Tablo 4-41: 6. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almamış overektomili sıçanların greftsiz kavitelerinin kontrol grubunun greftsiz kaviteleriyle karşılaştırılması.....	95
Tablo 4-42: 6. Hafta sonunda osteoporoz grubunun greftli kavitelerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanların karşılaştırılması	96
Tablo 4-43: 6. Hafta sonunda osteoporoz grubunun greftsiz kavitelerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanların karşılaştırılması	97

Tablo 4-44: 6. Hafta sonunda kontrol grubunun greftli kavitelerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanların karşılaştırılması	98
Tablo 4-45: 6. Hafta sonunda kontrol grubunun greftsiz kavitelerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanların karşılaştırılması	99
Tablo 4-46: 6. Hafta sonunda overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almış sıçanlarda greftli ve greftsiz kavitelerin karşılaştırılması.....	100
Tablo 4-47: 6. Hafta sonunda overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftli ve greftsiz kavitelerin karşılaştırılması.....	101
Tablo 4-48: 6. Hafta sonunda overektomi yapılmamış ve stronsiyum takviyesi almış sıçanlarda greftli ve greftsiz kavitelerin karşılaştırılması.....	102
Tablo 4-49: 6. Hafta sonunda overektomi yapılmamış ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftli ve greftsiz kavitelerin karşılaştırılması.....	103

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Stronsiyum Ranelatın Kimyasal Formülü	39
Şekil 2-2: Stronsiyum Ranelatın Kemik Üzerindeki Etki Mekanizması.....	40
Şekil 3-1: Bilateral Overektominin Aşamaları	46
Şekil 3-2: Serum Ctx Değerlerinin Tespit Edilişinin Aşamaları	48
Şekil 3-3: Tibiada Defektlerin Oluşturulması ve Graft Uygulamasının Aşamaları.....	51
Şekil 3-4: Sıçanlara Stronsiyum Ranelat Uygulanması.....	52
Şekil 4-1: Defekt bölgesinde, rezidüel graft materyali çevresinde ince, yeni kemik trabekülleri (H.E.X100).....	55
Şekil 4-2: Defekt bölgesinde, damardan zengin, gevşek yapıda bağ dokusu içinde, encondral kemikleşme alanı çevresinde yeni kemik trabekülleri (H.E.X400).....	56
Şekil 4-3: Defekt bölgesinde, graft materyali çevresinde, ince, band biçiminde kemik yapımı ve çevrede iltihap hücresi infiltrasyonu (H.E.X100).....	57
Şekil 4-4: Defekt bölgesinde, defekti kapatmaya yönelik ince köprü biçiminde kemik yapımı, derinde normosellüler kemik iliği (H.E.X100)	58
Şekil 4-5: Defekt bölgesinde hücreden zengin, aktif, fibröz doku arasında rezidüel graft materyali ve çevrelerinde ince, band biçiminde yeni kemik trabekülleri (H.E.X100)....	59
Şekil 4-6: Defekt bölgesini ince, trabeküler kemik doku ile dolduran yeni kemik yapımı ve arada damardan zengin, gevşek yapıda bağ dokusu (H.E.X100).....	60
Şekil 4-7: Defekt bölgesinde, aktif fibröz doku içinde, rezidüel graft materyali ve komşuluğunda kondral kemikleşme alanları (H.EX100)	61
Şekil 4-8: Defekt bölgesinde defekti dolduran encondral kemikleşme alanı ve kırık uçlarına ilerleyen yeni kemik trabekülleri (H.EX100).....	62
Şekil 4-9: Defekt bölgesini büyük ölçüde kapatan yeni kemik dokusu altında rezidüel graft materyali ve komşuluklarında ince, band biçiminde yeni kemik yapımı. Çevrede hücreden zengin yer yer iltihaplı kemik iliği (H.E.X100).....	63
Şekil 4-10: Defekt bölgesini dolduran yeni kemik trabekülleri ve altında hücresel kemik iliği (H.EX100).....	64
Şekil 4-11: Defekt bölgesini tümüyle dolduran yeni kemik dokusu içinde, kemik dokusundan rezorpsiyon-apozisyon çizgileriyle ayrılmış rezidüel graft materyali ve arada hücresel kemik iliği (H.EX100).....	65

Şekil 4-12: Defekt bölgesinde, kırık fragmanlarından gelişerek defekti kapatan yeni kemik dokusu (H.E.X200).....	66
Şekil 4-13: Defekt bölgesinde defekti köprü tarzında kapatan yeni kemik dokusu içinde rezidüel greft materyali (H.E.X200).....	67
Şekil 4-14: Defekt bölgesinde enkondral kemik yapımı ve periferde doğru olgunlaşan kemik trabekülleri (H.E.X200)	68
Şekil 4-15: Defekt bölgesinde, defekt alanını dolduran yeni kemik trabekülleri arasında rezidüel greft materyali ve altında hücreden zengin kemik iliği (H.EX100)	69
Şekil 4-16: Defekt bölgesini dolduran kompakt yapıda kemik dokusu ve arada normosellüler kemik iliği (H.EX100)	70
Şekil 4-17: Overektomi öncesi ve sonrası her bir sıçanın serum CTX değeri.....	71

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- TNF:** Tümör Nekrozis Faktör
- IGF:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
- IL:** İnterlökin
- BMP:** Kemik Morfojenik Proteinleri
- PDGF:** Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
- PTH:** Parathormon
- TME:** Temporomandibular Eklem
- TCP:** Trikalsiyum Fosfat
- HA:** Hidroksiapatit
- KMY:** Kemik Mineral Yoğunluğu
- KMI:** Kemik Mineral İçeriği
- DEXA:** Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri
- BSAP:** Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz
- OK:** Osteokalsin
- PICP:** Tip I kollajen karboksi-terminal propeptidi
- PINP:** Tip I kollajen amino-terminal propeptidi
- CTX:** Tip I kollajen C-Terminal çapraz bağlı telopeptidleri
- NTX:** Tip I kollajen N-Terminal çapraz bağlı telopeptidleri
- PYD:** Pyridinolin
- DPD:** Deoksipyridinolin
- TRAP:** Tartarat Dirençli Asit Fosfataz
- WHO:** Dünya Sağlık Örgütü
- Ca:** Kalsiyum
- SERM:** Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
- GH:** Büyüme Hormonu
- Sr:** Stronsiyum
- PGLA:** Polylactic-co-Glycolic Acid

ÖZET

Öztürk M. Deneysel Olarak Osteoporoz Oluşturulmuş Sıçanlarda Stronsiyum Ranelatın Sığır Kaynaklı Greft İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız Dış Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2014.

Osteoporoz, kemik kütlesinin azalması ve kemiğin mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Stronsiyum ranelat, osteoklast aktivasyonunu baskılayıp kemik rezorpsiyonunu azaltmasının yanı sıra; protein sentezi ve preosteoblastik hücre çoğalmasını arttırarak kemik formasyonunu arttıran bir osteoporoz ilacıdır. Oral ve maksillofasiyal cerrahide, biyomateryaller geniş bir kullanım alanına sahiptir. Biyouyumluluğu ve osteokondüktif özelliği yüksek olan poröz yapıda bir biyomateryal olan sığır kaynaklı Bio-Oss® greft materyali kemik iyileşmesini destekleyici özelliktedir.

Çalışmamızda, osteoporoz hastalarında kemik rezorpsiyonunun azaltılmasında ve kemik formasyonunun arttırılmasında kullanılan stronsiyum ranelatın, diş hekimliği cerrahisinde yararlanılan sığır kaynaklı greft materyalinin (BİO-OSS®) kemik iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık. 56 adet dişi sıçan üzerinde gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda sıçanların yarısına bilateral overektomi gerçekleştirilmiştir. Overektomiden sonraki sekiz hafta boyunca herhangi bir cerrahi işlem uygulanmayan osteoporoz grubu ve kontrol grubundaki sıçanların sağ ve sol tibialarına ikinci bir cerrahi işlem aracılığıyla kemik defektleri oluşturulmuştur. Sağ tibiadaki defektlere greft uygulaması yapılırken sol tibiadaki defektler kontrol amacıyla boş bırakılmıştır. Greft uygulamasını takiben sakrifikasyon gününe kadar sıçanlara 450 mg/kg stronsiyum ranelat gavaj yoluyla uygulanmıştır. 3. ve 6. hafta sonunda sakrifiye edilen sıçanlar histopatolojik olarak değerlendirilmişlerdir.

Yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda stronsiyum ranelatın 3 ve 6 hafta sonunda iltihap, nekroz, fibroz ve yeni kemik yapımı gibi parametrelerde kemik iyileşmesi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, Stronsiyum Ranelat, Kemik İyileşmesi, Ksenogreft, Overektomi

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 22659

ABSTRACT

Öztürk M. Histopathological examination of the Effects Of Strontium Ranelate Application On Bovine Derived Xenograft Healing In Exprimmentally Osteoporotic Rats. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Oral and Maxillofacial Surgery PHD Thesis. İstanbul, 2014.

Osteoporosis which is defined as a skeletal disorder characterized by reduction in bone mass and deterioration of bone microarchitecture, leads to an enhanced bone fragility and therefore to a greater risk of fracture. Strontium ranelate which is a novel oral antiosteoporotic medicament, has dual mode of action with stimulation of bone formation and reduction of bone resorption. Biomaterials are widely used in oral and maxillofacial surgery especially in augmentation procedures. Bio-Oss[®] which is biocompatible biomaterial promotes healing of bone defect with it's role on remodelling and osteoconduction.

In this study, our objective was to investigate the effects of the strontium ranelate on Bio-Oss[®] graft healing in exprimentally osteoporotic rat tibias. We evaluated effect of strontium ranelate on 56 Wistar-Albino rats which had experimentally bone defects on tibiaes. Following the ovariectomy no surgical procedure was performed for 8 weeks on the rats. After application of graft material 450 mg/kg strontium ranelate was gavaged once a day until the sacrifice day. The histopathological evaluation and statistical analysis showed that there was no significant effect of strontium ranelate on xenograft healing on exprimentally osteoporotic rat model.

In conclusion, it was shown that strontium ranelate is not statistically effective on Bio-Oss[®] healing for 3 and 6 weeks period. Our study model would be a guide for bone healing of dental biomaterials in experimentally osteoporotic animal models.

Key Words: Osteoporosis, Strontium Ranelate, Bone Healing, Xenograft, Ovariectomy

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No: 22659

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskelet sisteminin temel yapı taşı olan kemik dokusu, çeşitli nedenlerden dolayı direncini ve devamlılığını kaybedebilir. Yapısal bütünlüğü çeşitli etkenler nedeniyle bozulan kemik dokusunun rehabilitasyonunda farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bozulan kemik dokusunun devamlılığını sağlamak amacıyla çeşitli lokal kemik greftleri ve biyomateriyallerden yararlanılmaktadır (1,2).

Geniş kemik defektlerinin tedavisinde altın standart olarak kabul edilen ve bireyin kendisinden alınıp defekt bölgesine yerleştirilen otojen kemik greftleri başarıyla uygulanabilmektedir. Otojen kemik greftlerinde ikinci bir cerrahi saha gerekmesi, alınan materyalin sınırlı olması, morbidite riskinde artış ve hasta toleransının düşük olması nedeniyle alternatif tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bu nedenle insan ve hayvan kaynaklı ya da sentetik greft materyalleri kullanılmaktadır (3,4,5,6).

Baş boyun bölgesinde kemik defektlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılan greftlerden olan sığır kaynaklı greft materyalinin güvenli, biyouyumlu ve osteokondüktif olduğu bildirilmektedir. Hayvan çalışmalarında sığır kaynaklı greft materyallerinin, yeni kemik oluşumu için ideal bir çatı oluşturduğu ve bunun yanı sıra lamellar kemik yapısında ve kemik yoğunluğunda da artış sağladığı görülmüştür (7,8).

Yaşlanmayla beraber katabolik faaliyetlerin artması, kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Sistemik hastalıkların (diabet, kortizon kullanımı, osteoporoz vb.) yıkıcı etkileri de kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Özellikle menopoza sonrası kadınlarda hormonal değişikliklere bağlı olarak gelişen osteoporoz tablosuyla kemik mineral yoğunluğu azalmakta, kemik yıkımı artmakta ve kemik iyileşmesi gecikmektedir (9,10,11).

Osteoporoz, kemik kütlelerinin azalması ve kemiğin mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Osteoporozun karakteristiği olan trabeküler, kortikal kemik kaybı ve kemik rezorpsiyonu ile formasyonu arasındaki dengesizlik; yaşlanma sırasında ve menopoza sonrasında sıklıkla meydana gelebilmektedir (12,13,14,15).

Osteoporoz tedavisinde, trabeküler ve kortikal kemik kütlelerinde artış, kemik direncinde artış ve kırık insidansında azalma hedeflenmektedir. Günümüzde, osteoporoz tedavisinde kemik rezorpsiyonunun önlenmesini sağlayan yöntemler kullanılmaktadır. Antirezorbtif tedavilerin, kemik rezorpsiyonunu azaltmasının yanı sıra kemik yapımında da

azalmaya yol açması sebebiyle alternatif tedavi stratejilerinin geliştirilmesine çalışılmaktadır. Bu nedenle kullanılan alternatif ilaçlardan biri de iki atom stabil stronsiyum ve bir organik parça (ranelik asit) bileşiminden oluşan stronsiyum ranelattır (2,16,17).

Stronsiyum ranelat, osteoklast aktivasyonunu baskılayıp kemik rezorpsiyonunu azaltmasının yanı sıra; protein sentezi ve preosteoblastik hücre çoğalmasını arttırarak kemik formasyonunu arttırmaktadır. Stronsiyum ranelatın çift yönlü etkisi, yapılan invitro ve invivo çalışmalarla gösterilmiştir. Stronsiyum ranelat, hem trabeküler hem de kortikal kemikte kemik rezorpsiyonu ve formasyonu üzerine olumlu yönde sonuçlanan farmakolojik etkilere sahiptir (18,19).

Yaptığımız literatür değerlendirmesi sonucunda, stronsiyum ranelatın kırık iyileşmesi üzerine etkisinin pek çok defa incelendiğini ancak oral cerrahide kullanılan greft materyalleri üzerine olan etkisinin araştırılmadığını gördük. Bu nedenle, çalışmamızda, osteoporoz hastalarında kemik rezorpsiyonunun azaltılmasında ve kemik formasyonunun arttırılmasında kullanılan stronsiyum ranelatın, diş hekimliği cerrahisinde yararlanılan sığır kaynaklı greft materyalinin (BİO-OSS®) kemik iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu

İskelet sistemi, insan vücudunda kemiklerden oluşmuş, eklem ve bağ dokularla birbirine tutturulmuş, etrafı kaslarla sarılı destek yapısıdır. Organizmadaki diğer bağ dokularında olduğu gibi kemik dokusu da hücreler, lifler ve temel maddeden oluşmuş ancak yapısındaki kalsiyumdan ötürü sertleşmiş bir destek dokusudur. Kemik, bu sistemin temel yapıtaşını oluşturur ve sertlik sağlamlık açısından bağ dokusundan farklılık gösterir. Kemik, özelliğini yapısında bulunan kollajen lifler, non kollajen proteinler ve mineraller içeren kemik matriksi içinde çözünmüş halde bulunan inorganik tuzlardan almaktadır. Kemik, organizmanın kalsiyum deposudur ve hücre dışı sıvı bütünlüğünün düzenlenmesinde görevlidir (1,20,21).

Kemik dokusu kendisini yapısal olarak yenileyebilen, şeklini, hacmini ve içeriğini dıştan gelen mekanik uyaranlar doğrultusunda yönlendirebilen ve yaşam süresince istemli fiziksel aktivitelere direnç ve destek sağlayan bir yapıya sahiptir (21,22,23,24,25).

Kemik dokusunun, iskelet oluşturma ve iskelet kaslarına destek sağlama gibi mekanik görevi yanında metabolik görevleri de bulunmaktadır. Kemik dokusu, kalsiyum, fosfat ve diğer iyonları barındırıp, gerektiğinde kana geçişini sağlayan, kemik iliği stromal hücrelerinin hematopoetik hücrelerle ilişkisi ile de hematopoezde görev alan bir dokudur (6,26,27,28,29).

2.1.1. Kemiğin Yapısı

Kemik organik ve inorganik yapıları bir arada bulunduran kompleks bir dokudur. Kemiğin mikro yapısal bileşenleri inorganik matriks, organik matriks, su, çözünebilen sinyal faktörleri, periosteum ve endosteumdur (30,31,32). Kemiğin %65'ini inorganik mineraller ve %35'ini organik matriks, hücreler ve su oluşturur (33,34).

2.1.1.1. İnorganik Matriks

Kemiğin %65'ini oluşturan inorganik matriks, yüksek oranda kalsiyum ve fosfat içermektedir. Kemiğin içeriğinde depolanan hidroksil apatit [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH}_2)$] adı verilen kimyasal kristaller, kemiğin sertliği, stres ve mekanik deformasyona karşı dirençte rol oynamaktadırlar. Kemikteki temel inorganik tuz, kristal hidroksil apatittir.

Hidroksil apatit kristallerinin çapı 25-75 nm ve uzunluğu yaklaşık olarak 200 nm'dir. Kemik dokusunda ayrıca magnezyum, bikarbonat, sitrat, flor, sodyum ve potasyum gibi mineral bileşenleri de bulunmaktadır. (31,35)

2.1.1.2. Organik Matriks

Organik kemik matriksi, inorganik tuzların depo edilmesi ve kristalleşmesi için kemiğe ve destek yapıya formunu verir. Organik matriksin %90'ı kollagen liflerden ve %10'u da proteoglikanlardan meydana gelir. Kemik kollageni Tip I kollajendir ve iki α_1 ve bir α_3 zinciri içerir. Kollajen kemiğin lifli yapısını meydana getirir ve dokuların şeklinin korunmasını sağlayan fibröz bir proteindir (36,37).

Kemiğin organik matriksinde yer alan dört önemli non-kollagen protein grubu bulunmaktadır:

- Glikoproteinler (Fibronektin, osteonektin, vitronektin, fibrilin, osteopontin vb.)
- Proteoglikanlar (Kondroitin sülfat, keratan sülfat, hyalüronik asit)
- Büyüme Faktörleri ve Sitokinler (tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF), interlökinler (IL-1, IL-6),kemik morfojenik proteinleri(BMP), tümör nekrozis faktör beta (TNF- β),trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vb.)
- Kemiğe özgü K vitaminine bağımlı proteinler (Protein S, osteokalsin, matriks glaprotein) (2,16,17,36,38)

2.1.2. Kemik Hücreleri

Kemik dokusu osteoblastlar, osteoklastlar, osteositler, osteoprogenitör hücreler ve kemik yüzeyini döşeyen hücrelerden oluşmaktadır (2,17,36).

Osteoblastlar, osteositler ve kemik yüzeyini döşeyen hücreler tek bir hücre tipinin farklı gelişim evrelerini temsil eder. Bu üç hücre tipinden farklı olarak osteoklastlar ise dolaşımda bulunan hücreleri içine alan kanı oluşturan hücre ailesindendir. Kemiğin yapısını oluşturan üç ana hücre tipi olan osteoblast, osteoklast ve osteositlerin yanı sıra kemiğin yeniden yapılanmasında ve osteositlerin oluşumunda önemli rol oynayan yardımcı hücreler de bulunmaktadır (2,17).

2.1.2.1. Osteoblastlar

Osteoblastlar, şekillenmekte olan kemik trabeküllerinin ve lamellerinin yüzeylerinde tek sıra halinde dizilmiş aktivitelere göre prizmatik, kübik ya da basık şekilli kemik hücreleridir (27,39). Osteoblastlar bazofil boyanırlar, 20-30 µm genişliğindedirler ve mikroskopik olarak değerlendirildiğinde protein sentezi yapan hücrelerin karakteristik özelliklerine sahiptirler (40,41,42).

Osteoblastların başlıca görevleri; büyüme, remodelling ve tamir işlemleridir. Osteoblastlar aynı zamanda matriks proteinlerinin üretiminden ve osteoklastik fonksiyonun dönüşümünden de sorumludurlar (43,44). Osteoblastlar ayrıca PTH(parathormon), adrenal ve gonadal steroidler, Vitamin D₃ ve östrojen gibi sistemik hormonlara ait reseptörlere de sahiptirler (24,42).

Osteoblastlar, kemik iliğinde osteoklastların oluşumlarında fonksiyon göstermelerinin yanında, osteoblastik seri hücreleri mekanik yüklenme, hormonlar ve diğer etyolojik faktörlerin uyarıları sonucunda kemik döngüsünü de kontrol ederler (45). Osteoblastların bir kısmı kemik yüzeyini döşeyen hücrelere dönüşürken bir kısmı da osteositlere dönüşmektedir (16).

2.1.2.2. Osteoklastlar

Osteoklastlar, heterojen çok çekirdekli (2-100 çekirdek) ve diğer kemik hücrelerinden daha büyük yapıda (çapı 20-100 µm) hücrelerdir (46,47). Osteoklastlar, osteoprogenitör kök hücreler, mononükleer fagosit sistemi ve dolaşımda yer alan farklılaşmamış mononükleer hücrelerden (preosteoklastlar) kaynak almaktadır (48). Osteoklastların yaşam süresi ortalama 3-4 haftadır (45).

Kemik rezorbsiyonundan sorumlu olan osteoklastlar hormonal uyarılara karşı oldukça duyarlı hücrelerdir. Kalsitriol, PTH, TNF-β, IL-1 ve IL-6 osteoklast gelişimini uyaran başlıca hormon ve faktörlerdendir. Kalsitonin ise preosteoklastlara ve osteoklastlara doğrudan etki ile kemik yıkımını ve kalsiyumun açığa çıkışını azaltır (17,29,49,50).

Kemik yüzeylerinde bulunan rezorbsiyon kavimleri ya da Howship lakünleri adı verilen boşluklarda bulunan osteoklastlar osteoblastlarla birlikte kemiğin mekanik etkilere bağlı olarak şekillenmesini de kontrol etmektedir. Osteoklastların kemik yıkım alanını nasıl belirlediği tam olarak bilinmemekle birlikte kemik yüzey hücrelerinin

kontraksiyonu ile açılan ve randomize bir şekilde osteoklastların açık kemik yüzeyine yapışmasıyla kemik yıkımının başladığı düşünülmektedir (25,51,52).

Osteoklastlar kemik mineral yapısının çözülmesine neden olarak kalsiyum salınımını sağlarlar. Osteoklastik aktivite kalsitonin yanı sıra bifosfonat ve östrojen etkisiyle azalırken; paratiroid, tiroid ve D vitaminiyle artmaktadır (24,25,41,45).

2.1.2.3. Osteositler

Osteositler, yassı, oval biçimli, kalsifiye olmuş kemik matriksinde lakünalar içinde bulunan hücrelerdir ve hücre bölünme yeteneklerini kaybetmişlerdir. En büyük boyutları 20-60 µm arasında değişmektedir. Yapısal olarak pasif bir görüntü sergilemelerine karşın osteositler kemik matriksinin devamlılığı için aktif bir rol oynar (27,39).

Osteoblastlardan geliştiği düşünülen osteositler, birbirleriyle ve kemik yüzeyindeki osteoblastlarla, hücresel uzantıları veya kanaliküller aracılığıyla bağlantı kurmaktadır. Bu hücrelerin kan dolaşımı ile aralarındaki gelişmiş kanaliküler sistemleri sayesinde oksijen ve metabolitlerin transferini sağlayarak kemiğin beslenmesinde aktif bir rol oynadığı düşünülmektedir (42,53).

Bu hücreler, olgun kemikte en fazla bulunan hücre tipidir. Yaşlanmayla, östrojen hormonunun azalmasıyla ve glukokortikoid yapıda hormonların artmasıyla osteositlerin sayısı azalır (25,52).

2.1.2.4. Osteoprogenitör Hücreler

Çoğalma ve farklılaşma kapasitesine sahip olan osteoprogenitör hücreler, embriyonal mezenkimden kaynak alıp stromal hücrelerin farklılaşması sonucu oluşurlar (36,41).

Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde osteoprogenitör hücrelerde iğ şeklinde ve oval çekirdek, açık renkli sitoplazma, gelişmiş endoplazmik retikulum, az gelişmiş golgi kompleksi ve çok sayıda serbest ribozom gözlemlenmektedir (28,39).

Periost ve endost tabakalarında yer alan osteoprogenitör hücreleri, kemik internal reorganizasyonu, kırık iyileşmesi ve kemik yaralanması durumlarında aktive olabilir. Osteoblast ve osteoklast gibi diğer tip kemik hücrelerine dönüşebilen

osteoprogenitör hücreler, kemiği döşeyen hücreler olarak postnatal yaşam boyunca kalırlar (36,54).

2.1.2.5. Kemik Yüzeyini Döşeyen Hücreler

Kemik yüzeyinde düzleşmiş ve uzamış halde bulunan ve kemik yapımı görevini aktif olarak yerine getiremeyen osteoblast hücreleri, kemik yüzeyini döşeyen hücreler olarak adlandırılırlar (3,55,56).

Bu hücreler osteositlerle ve komşu hücrelerle iletişim halindedirler. İşsi yapıdaki bu hücreler yaş ilerledikçe yoğunluklarını kaybederler. Kemik yüzeyini döşeyen hücreler her zaman aktif osteoblastlara dönüşme yeteneğine sahiptirler (3,55,56).

Kemik yüzeyini döşeyen hücrelerin ekstrasellüler sıvı kompartmanı ve kemik arasında bariyer oluşturdıkları, kemikte rejenerasyon veya rezorbisyonun hangi bölgede gerçekleşeceğini düzenledikleri düşünülmektedir (31,57). Bu hücreler, aynı zamanda kemik içerisine çevre sıvılardan kalsiyum ve fosfat giriş çıkışını düzenleyerek mineral dengesinin korunmasını sağlarlar (3,55,56).

2.1.3. Periosteum ve Endosteum

Kemiğin dış ve iç yüzeyleri, kemiği oluşturan hücrelerden ve bağ dokusundan oluşan zarlarla örtülüdür. Bu zarlardan dıştakine periosteum, içtekine de endosteum denir (58).

2.1.3.1. Periosteum

Periost, eklem yüzeyleri dışında kemikleri saran sıkı bağ dokusu membranıdır. Dışta fibröz, içte osteojenik tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşur. Fibröz tabaka, kollagen lifler ve fibroblastlardan oluşur. Demetler halinde periosteal kollajen liflerden oluşan Sharpey lifleri, matriks içine girerek periostu kemiğe bağlar. Hücreden daha zengin olan periosteumun iç tabakası, bölünüp farklılaşarak osteoblastları oluşturabilme potansiyeline sahip olan yassı hücrelerden zengindir. Bu hücreler kemiğin büyümesi ve onarımında başlıca rolü oynarlar (52,58,59).

2.1.3.2. Endosteum

Kompakt kemiklerin iç yüzeyleriyle kansellöz kemik trabekülleri endosteum ile örtülüdür. Retiküler bağ dokusundan meydana gelmiştir. Endosteumun kemik dokusuna

dönük kısmında tek sıra halinde dizilmiş osteoprogenitör hücreler bulunur. Endosteum periosteumdan oldukça incedir. Periosteum ve endosteumun temel işlevleri, kemik dokusunun beslenebilmesi, büyüebilmesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastları kesintisiz olarak sağlamaktır (28,58).

2.1.4. Kemik Tipleri

Kemik dokusu makroskopik düzeyde örgülü (woven) kemik, kompakt (kortikal) kemik, spongios (kansellöz) kemik şeklinde gruplandırılır.

2.1.4.1. Örgülü (woven) Kemik

Bu kemik tipi embriyolojik gelişim sürecinde, kırık iyileşmesinde (kallus oluşumu), Paget hastalığı ya da hiperparatiroidizm gibi kemiği ilgilendiren hastalıklarda ortaya çıkan kemik türüdür. Embriyojenik iskeleti oluşturur ve geçicidir. Kafatasının yassı kemik eklemleri, diş alveolleri ve tendonların kemiğe tutunduğu yerler dışında sekonder kemiğe dönüşmektedir (39,60,61).

Örgülü kemiğin mekanik direnci azdır ve oldukça az mineral içerir. Kemik hücresince zengin olan örgülü kemik günde ortalama 30-50 µm hızla oluşur. Düzensiz, dağınık yerleşmiş, ince kollajen lifler içerir ve bu lifler kemiğe penetre olurlar (60).

2.1.4.2. Kortikal Kemik

Kortikal kemik, iskelet sisteminin %80'ini oluşturan, sadece mikroskopik düzeyde kanalcıklar içeren sert ve yoğun bir kitledir. Organizmadaki tüm kemiklerin dış yapıları kortikal kemikten yapılmıştır. Kompakt kemik dokusunda, havers kanalları ve volkmann kanalları olmak üzere iki tip kanal bulunur (2,36).

Havers kanalları, kompakt kemiğin uzun eksenini dik kesen, belirli aralıklarla yerleşen ve enine alınan kesitlerde mikroskopik olarak yuvarlak biçimli oldukları görülen kanallardır. Volkmann kanalları ise birbirlerine komşu havers kanallarını birbirine bağlayan kanallardır. Kemik yüzeyinde bulunan besleyici deliklerden giren kan damarları volkmann kanallarını takip ederek havers kanallarına ulaşır. Kemik dokusunun hücreleri ve matriksi bu damarlardan difüzyon ile beslenirler (28,39).

2.1.4.3. Kansellöz Kemik

İki kortikal kemik arasında sıkışmış ve kemik trabeküllerinin birbirleriyle anastomozlaşarak oluşturduğu süngerimsi yapıdaki kemiktir. Kansellöz kemik, mekanik

etkilere karşı zayıftır ve kolaylıkla kırılır. Vücut kemiklerinin hacimsel olarak % 20'sini oluşturur (62,63).

Kansellöz kemikte trabekül adı verilen işsi kemik spikülleri bulunmaktadır. Trabeküller içerisinde kemik hücreleri bulunmaktadır. Hücrelere besin girişi ve metabolizma artışı ürünlerinin difüzyonu ince spiküllerin yüzeyine doğru uzanan küçük kanaliküller aracılığıyla gerçekleştirilir. (64,65) Kansellöz kemikte trabeküllerin arasında kemik iliğiyle dolu düzensiz boşluklar vardır. Kansellöz kemik trabeküllerinde kemik lamelleri paralel seyirlidir. Trabeküllerin yerleşimi fonksiyona ve dış etkenlere bağlı olarak değişir (65).

2.1.5. Kemik Dokusunun Gelişimi

Kemik yapımı iki yolla gerçekleşir. Doğrudan bağ dokusundan gerçekleşen kemik yapımına intramembranöz kemikleşme, daha önceden bulunan kıkırdak matriks üzerinden gelişen kemik yapımına ise endokondral kemikleşme denilmektedir (66).

Kemik yapımının gerçekleşmesinde en önemli faktörlerden biri lokal kanlanmadır çünkü yeni kemik yapımından sorumlu olan osteoblast hücreleri, kan damarlarının yakınında işlevlerini gerçekleştirir. Kanın oksijen konstantaryonunda azalma gerçekleşirse, osteoblastlar fibrotik doku ya da kıkırdak dokusu oluşumu gerçekleştirebilirler (17,67,68).

2.1.5.1. İntramembranöz Gelişim

İntramembranöz kemikleşmede, doğrudan bağ dokusundan (mezenkim doku) kemik şekillenmesi meydana gelmektedir. Kafatasını oluşturan yassı kemikler, kısa ve uzun kemiklerin kompakt kısımları bu şekilde gelişmektedirler. İntramembranöz kemikleşmenin gerçekleşeceği alanlarda, mezenkim hücreleri hızla bölünerek osteoprogenitör hücrelere dönüşürler. Osteoprogenitör hücreler de osteoblastlara farklılaşırlar. Osteoblastlar amorf temel maddeyi ve kollajen lifleri sentezleyip bu maddelerin içinde gömülü kalırlar. Bu dokunun çevresindeki kapiller damarlardan osteoid dokuya kalsiyum ve fosfor iyonu geçişiyle osteoblastların salgıladığı alkalin fosfatın birleşimiyle kalsiyum fosfat molekülleri oluşur. Bu şekilde osteoid dokunun kalsifikasyonu gerçekleşir ve primer kemik dokusu oluşmuş olur (27,60).

Kemik trabekülleri içerisinde yerleşmiş olan osteoblastlar ara maddeyi salgılayarak osteosit haline dönüşür. Şekillenen trabeküllerin yüzeylerinde yeniden

oluşan osteoblastlar tek sıra halinde dizilerek kemik lamellerini oluştururlar. Bu yapının tekrarlanmasıyla primer kemik trabeküllerinin yüzeylerinde, lamelli kemik dokusunda katmanlar oluşmaya başlar. Bu şekilde kansellöz kemik dokusu şekillenir. Osteoklastlar ise oluşan bu yapıyı iç yüzeyden rezorbe eder. Kansellöz kemik oluşumu gerçekleştiğinde, primer kemik dokusu içeren trabeküller tamamen rezorbe olmuş olur ve geriye sadece sekonder kemik trabekülleri kalır. Bu yapının iç ve dış yüzeylerine intramembranöz yolla bir miktar kompakt kemik eklenir ve kemikleşme tamamlanmış olur (66).

2.1.5.2. Endokondral Gelişim

Endokondral kemikleşmeyle oluşan kemiklerde oluşacak yerlerde önce hyalin kıkırdaktan küçük bir model biçimlenir. Bu modelin şekli oluşacak olan kemiğin şekline benzer. Endokondral kemikleşme uzun kemiklerdeki epifizyal plaklarda ve mandibuladaki kondil başında oluşarak gelişimde uzunlamasına büyüme sağlar. Endokondral kemikleşmenin gerçekleştiği uzun kemikler epifiz (yuvarlakça uç kısımlar) ve uzun bir diafizden meydana gelir. Kemikleşme ilk önce diafizi saran perikondriumda intramembranöz yolla olur ve böylece periost şekillenir. Uzun kemiklerin gelişiminde, önce mezenkim dokudan hyalin kıkırdak yapıda taslak oluşur ve bu taslak apozisyonel büyümeyle uzun şeklini alarak perikondriumla sarılı epifiz ve diafiz ortaya çıkar. Kıkırdak taslağın merkezinde kondrositler büyür ve kendilerini çevreleyen kıkırdak rezorbe ederek trabeküllü bir kıkırdak matriksi ortaya çıkarır. Bu matriks kalsifiye olur ve periost taslağın üzerinde yeni kemik oluşturur. İlkel mezenkim dokusu ve kan damarları taslağın içindeki boşlukları doldurur (2,50,52,69).

2.1.6. Kemik İyileşmesi

Kemik iyileşmesi, bir dizi biyokimyasal, biyomekanik, hücrel ve hormonal komponentlerden oluşan kompleks bir mekanizmadır. Devamlı biçimde birbirini takip eden depozisyon, yeniden biçimlendirme ve rezorpsiyon olayları iyileşme sürecini oluştururlar (40).

Kemiğin dıştan veya içten gelen travmalarla ya da kist, tümör, osteomyelit gibi bir patoloji sonucunda spontan olarak, devamlılığının bozulmasına kırık (fraktür) denir. Kemik iyileşmesi kırık olduğu andan itibaren başlar, düzenli kemik doku ile kırık uçları birleşinceye kadar devam eder. Kırık iyileşmesi sırasında gerçekleşen fizyolojik reaksiyonlar bozulan kemik bütünlüğünün ve devamlılığının yeniden sağlanmasına

yöneliktir. Kemik makroskobik olarak skar dokusu oluşturmaz ve yeniden yapılanmayla iyileşir. Histolojik olarak iyileşme evreleri birbirlerinden kesin sınırlarla ayrılamaz ve her evre kendinden bir önceki veya bir sonraki evreyle ilişki halindedir. Kemik iyileşme süreci üç safhada gerçekleşir:

1-) Enflamasyon Safhası (1-4 gün)

2-) Onarım Safhası (2-40 gün)

3-) Remodelling Safhası (25-100 gün) (6,26,27,28,39,52,70)

2.1.6.1. Enflamasyon Safhası

Tüm doku travmaları gibi kemik kırıklarında da vücudun verdiği ilk yanıt enflamasyondur. Travmanın şiddetine bağlı olarak, kırık uçları etrafındaki periost ve çevre yumuşak dokular perfore olarak vasküler ağlar travmatize olur. Kırık uçlar çevresindeki kan ve lenf damarlarının yaralanması sonucunda bu uçlar arasındaki kemik iliğinde ve çevresinde kan ve lenf sıvısı toplanır ve burada biriken sıvı periostu kaldırır. Kanamanın pıhtılaşmasıyla kırık uçları arasında, periost etrafında hematoma oluşur (70,71).

Kırık iyileşmesinde hematomun önemli bir rolü vardır. Sağlam yumuşak dokular tarafından sarılan hematomun basıncı, kırık fragmanlarının bir arada tutulmasına yardım eder ve onarım hücrelerinin migrasyonunu kolaylaştıracak fibrinden bir yapı iskeleti sağlar. Bunun yanı sıra, hematoma alanında trombosit ve hücrelerden salınan büyüme faktörü ve proteinler, kemik iyileşmesi için gerekli olan hücre göçü, periostal hücre çoğalması ve onarım dokusu matriksinin sentezinde rol oynarlar (70,71,72).

Kırık bölgesindeki hematoma, 48 saat içerisinde organize olup fibrin bir yapı oluşturur. Hematom bölgesinde bulunan polimorf çekirdekli lökositlerin ve makrofajların damar dışına çıkmasıyla fibrin matriks oluşur. Fibrin matriks oluşumunda makrofaj, histiyosit ve fibroblastların sentezlediği kollajenin de etkisi vardır. Oluşan fibrin ağından kemik yapımı için hücre çoğalması başlar ve fibrin matriks içerisinde bulunan öncü hücreler, lokal fizyolojik etkilerle değişik dokuları oluşturmak için farklılaşmaya hazırdır (70,71).

2.1.6.2. Onarım Safhası

Kırık iyileşmesinin en önemli bölümü onarım safhasıdır ve bu safhanın ilk basamağı hematoma organize olmasıdır. Fibrin matrisinde yer alan öncü hücreler; yeni damarları, destek hücreleri, fibroblastları ve diğer hücreleri oluşturmak amacıyla farklılaşmaya başlarlar. Hücresel aktivitenin başlaması için kimyasal, elektriksel ve mekanik faktörler gerekli olan uyarıyı sağlarlar (6,26,27,28,39,52).

Onarım evresi, kırık oluşumundan sonraki saatlerde başlasa da yapısal olarak tipik hale gelmesi 7-12 gün sürer. Onarım mekanizmasında rol oynayan hücreler, mezenkimal kökenli çok yönlü gelişim gücüne sahip (pluripotent) hücrelerdir. Genellikle kırık bölgesindeki granülasyon dokusunun içinden, ayrıca periosteumun osteojenik tabakası ve daha az olarak da endosteumdan köken alırlar. Bu hücreler farklılaşmaya başladığında, ilk değişikliğe uğrayan hücreler, kılcal damarlarla hematoma içine giren fibroblastlardır. Üçüncü günde, karşı kırık uçlarında, yoğun mezenkimal kökenli hücrelerin aktivasyonu vardır. Bu hücreler kırık parçaları arasında yumuşak bir granülasyon dokusu oluşturur. Periosteal ve endosteal osteojenik hücrelerle, fibrin matrisindeki fibroblastların çoğalıp farklılaşmasıyla, granülasyon dokusu oluşur. Fibroblastlar kollajen sentezlerken, kondroblastlar kollajen ve glikozaminoglikan, osteoblastlar ise osteoidi salgırlar (70,71).

Kırık bölgesinde kılcal damar gelişimi osteojenik hücre çoğalması kadar hızlı değildir. Bu nedenle beslenmenin daha iyi olduğu kemiğe yakın bölgelerdeki hücreler, osteoblastlara farklılaşabilirler. Farkılaşmış olan bu osteoblast hücreleri trabekülleri oluşturur. Bu kemik trabeküllerini kırık dokusu ve en dışta ise kırık dokusunun üstünü örten periost çevreler. Her iki kırık parçasının ucunda oluşan bu kitle zamanla kırığa bütünlük sağlayan dış kallus oluşturur (71,72).

Yumuşak kallus kitlesi 7-12 gün sonra fibröz doku ve kırıkdan oluşmuş şekildedir ve bu kitle kırık dokusu çevreler. Sert kallus (kemik kallus) dokusunun gelişimi için damarlanma ve osteoidin mineralizasyonu gerekmektedir. Osteoblastlar ve vaskülerize doku kalsifiye kırık dokunun yerini almak için gerekli mekanik uyarılarla kemik yapımına başlarlar. Nekrotik kırık uçları dolaşımdan yoksundur ve ortadan kaldırılması için osteoklast fonksiyonu gereklidir. Kırık bölgesinde osteoklastların meydana getirdiği rezorpsiyon boşluklarını osteoblastlar sararak canlı kemik gelişimini sağlarlar ve bu şekilde nekrotik bölge canlı kemikle yer değiştirmiş olur (70,71,72).

Kemik hasarından sonra kallus oluşumu ve kallusun mineralizasyonu için gerekli olan süre ortalama 4-16 haftadır. Kallus oluşumuyla, onarım safhasında, kallusun etkisiz ve gereksiz bölgelerinin rezorpsiyonu ve trabeküler kemiğin stres çizgileri boyunca uzaması ile remodelling safhası başlamış olur (6,26,27,28,39,52).

2.1.6.3. Remodelling Safhası

Kemiğin şekillenmesi en uzun evre olup, aylar hatta yıllar sürebilir. Bu evre güçlü ama düzensiz sert kallusun, normal veya normale yakın güçteki daha düzenli lameller kemiğe dönüşümüdür. Onarım evresinin ortasında başlayıp, normalde insanlarda 4–16 hafta sürerken, yıllar boyunca da devam edebilir. Yeniden şekillenme evresinde 4 olay gerçekleşir:

- 1) Kalsifiye kırıkta, osteoid dokuyla değişerek bir çeşit birincil trabeküler doku oluşur.
- 2) Lameller kemik bu dokunun yerini alır.
- 3) Kompakt kemik uçlarındaki kallus, lameller kemikten yapılmış ikincil osteonlara değişir. Lameller kemik, kas kuvveti ve mekanik streslere paralel olarak düzenlenmiş osteonlardan oluşur.
- 4) İlik kanalı dereceli olarak yeniden şekillenir. Kanal içindeki kallus, osteoklastlar tarafından geri emilir ve boşluklar yeniden düzenlenir.

Wolf'un ortaya koyduğu ve kendi adıyla anılan kanun günümüzde de kemiğin yeniden şekillenmesinde temel bir kural olarak kabul edilmektedir. Mekanik strese maruz kalan kemiğin konveks yüzü pozitif, konkav yüzü ise negatif elektrikle yüklendiğinden, osteoklastik aktivitenin hakim olduğu konveks yüzde geri emilim ve osteoblastik aktivitenin hakim olduğu konkav yüzde ise yeni kemik yapımı olmaktadır. Yani, kırığın konkav tarafında kemikleşme, konveks tarafında geri emilim gerçekleşir (73,74,75).

2.1.7. Kemik İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Kemiğin yapımı, şekillendirilmesi, yeniden şekillendirilmesi ve tamiri gibi hücresel düzeydeki metabolik olayların düzenlenmesinde sistemik ve lokal faktörler olumlu ya da olumsuz yönde etki gösterebilmektedir (58).

2.1.7.1. Genel Faktörler

Kemik iyileşmesinde enflamasyon ve yeniden damarlanmanın gerçekleştiği ilk iki hafta çok önemlidir. Kemik iyileşmesi sırasında özellikle bu safhalarda sigara kullanımı, kötü beslenme, diabet, romatoid artrit, osteoporoz gibi zararlı alışkanlıklar ve sistemik hastalıklar iyileşmeyi olumsuz yönde etkilmektedir (39). Hayvan deneylerinde, diabetin encondral kemikleşme sırasında mezenkimal hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve kırıldak oluşumunu geciktirdiği görülmüştür. İnsülinin kemikteki kollajen sentezi üzerinde uyarıcı etkisi vardır. Diabetteki kırık iyileşmesinin gecikmesinde kollajen sentezinde bir azalmanın rol oynayabileceği düşünülmektedir. Osteoporozun kırık iyileşmesi üzerine olumsuz bir etkisi yoktur ancak temas eden yüzey miktarı düşük olduğundan kırık bölgesinin iyileşmesi daha uzun zaman alır (57).

Kemik iyileşmesine kullanılan sistemik etkili ilaçlar da iyileşmeyi etkileyebilmektedir. İyileşmenin enflamasyon safhasında; kortikosteroidlerin, sitotoksik ajanların ya da non-steroid antienflamatuar ilaçların kullanımı ve radyoterapi de olumsuz etki göstermektedirler. Kortikosteroidler, mezenkimal hücrelerden osteoblast gelişimini ve matriks oluşumunu yavaşlatarak kallus oluşumunu azaltırlar. Radyoterapi uygulanan hastaların kemik iyileşmesi yavaştır veya hiç olmayabilir. Radyoterapiye bağlı gelişen hücre ölümü, damarlarda tromboz, kemik iliğinde fibrozis nedeniyle kemikleşme için gerekli yeni kapillerlerin ilerlemesi mümkün değildir (76,77,78,79,80).

Kemik iyileşmesinde sistemik hastalıklar ve sistemik etkili ajanların yanı sıra hormonlar da etkilidir. Kemik iyileşmesinde etkili olan başlıca hormonlar:

- Kalsitonin
- PTH
- Östrojen
- Glukokortikoidlerdir (62).

2.1.7.2. Lokal Faktörler

Kemik iyileşmesinde; travmanın derecesi, yara uçlarının birbirlerine göre konumu, yara bölgesinin damarlanması, kemiğin tipi, immobilizasyon derecesi, lokal nekroz ve yumuşak doku hasarının miktarı, enfeksiyon varlığı gibi lokal faktörler etkilidir (62,81).

Kemiğe gelen travmanın şiddeti kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen başlıca lokal etkindir. Travmanın şiddetinin yanı sıra etkilenen kemik de iyileşmede önemlidir. Kansellöz yapıdaki kemiğin kan ve hücreden zengin olması ve birim alana düşen kemik temas yüzeyinin fazla olması iyileşmenin kortikal kemiğe oranla daha iyi olmasını sağlar (2,82).

Kemik iyileşmesini etkileyen başlıca lokal faktörlerden biri de kemikle beraber kemiği çevreleyen yumuşak dokuların da yaralanmasıdır. Yumuşak dokuların da yaralanmasıyla kallus ve kırık iyileşmesi için osteoblastik faaliyetle yatak görevi yapacak olan kırık hematoma ortadan kalkar ve dış ortamdan gelen bakteriler sonucu enfeksiyon gelişebilir. Kemik iyileşmesi sırasında enfeksiyon gelişirse, kırık hattında osteoblastik aktivite baskılanarak kemikleşme ortadan kalkarak yerine fibröz doku ve nedbe dokusu gelişir (4).

Kemik iyileşmesini etkileyen bir diğer lokal etken de immobilizasyondur. Kırık hattının doğru şekilde fiks edilmemesi sonucunda meydana gelen kırık fragmanlarının hareketi, kırık bölgesindeki yeni oluşan damarların parçalanmasına veya tıkanmasına neden olur. Damarlanmada meydana gelen bu harabiyet kemik onarımını olumsuz yönde etkiler (58).

Kemik iyileşmesini olumlu yönde etkilemek amacıyla lokal olarak uygulanan düşük kuvvetle lazer uygulaması, hiperbarik oksijen tedavisi ve düşük şiddette ses dalgalarının kemik iyileşmesini hızlandırdığı görülmüştür. Hiperbarik oksijen tedavisinde 2-3 atm basınçlık saf oksijenin günlük dozunun 2 saat olarak uygulanması iyileşmeyi hızlandırırken; günlük dozun 6 saate çıkarılması kemik iyileşmesini geciktirdiği gösterilmiştir (2,83,84).

Kemik iyileşmesinde etkili lokal faktörlerden bir diğeri ise düzenleyici faktörlerdir. Kemik iyileşmesini etkileyen başlıca lokal düzenleyiciler prostoglandinler, BMP ve somatotropin hormondur (55).

Prostoglandinler, bir siklopentan veya sikloheksan halkasına bağlı 20 karbon atomlu karboksilik asitlerdir. PTH benzeri etkisi olan prostoglandinler, osteoblastik hücrelerde adenilat siklazı aktive ederek PTH'a karşı verilen tepkilere benzer nitelikte karmaşık yanıtlar elde edilmesine yol açarlar. Prostoglandinler in vitro çalışmalarda kemik emilimi ve osteoklast aktivitesinde artış yönünde uyaran olarak etki göstermişlerdir (55,85).

BMP geniş bir büyüme faktörü ailesi olan ve in-vitro ortamda fibroblastları dönüştürme yeteneklerinden dolayı Transforming Growth Factor (dönüştürücü büyüme faktörü) olarak adlandırılan gruba ait alt üyelerdir. BMP'ler tüm organizmalarda değişime uğramadan saklanan özgün yapılardır. Bağ doku hücrelerinin çoğalmasını sağlarlar, ayrıca büyüme faktörleri arasında bağ dokusu hücrelerini kemik hücrelerine dönüştürebilen tek morfojendir (86,87).

Somatotropin hormon yani büyüme hormonu tek zincirde 191 aminoasit içeren küçük bir protein molekülüdür. Büyüme yeteneğine sahip tüm dokuların büyümesini sağlar. Mitoz bölünmeyi uyarır ve hücre sayısını artırır, kemik büyüme hücrelerinin ve ön kas hücrelerinin farklılaşmasını sağlar. İskelet sisteminde ise, kondrosit ve osteojenik hücrelerin protein depolanmasını sağlar, bu hücrelerde çoğalma hızını artırır ve kondrositleri osteojen hücrelere dönüştürerek yeni kemik depolanmasını sağlar. Somatotropin karaciğerde somatomedinlere dönüşür. Somatomedinler ise kemik büyümesinde hızlandırıcı etkiye sahip proteinlerin oluşmasını tetikler. Etkileri insülinin büyüme üzerindeki etkisine benzediği için IGF olarak da isimlendirilirler (40).

2.2. Kemik Graft Materyalleri

2.2.1. Kemik Graftlerinin Etki Mekanizması

Kemik dokusu, geniş bir rejenerasyon kapasitesine sahiptir, orijinal yapısını ve fonksiyonunu tamamen eski haline getirebilir. Ancak bazen kemik defektleri kemik dokusu ile iyileşmeyebilir. Böyle durumlarda iyileşmeyi kolaylaştırmak veya başlatmak için kemik defektlerinin kemik graft materyalleri ile doldurulması gerekebilir. Graft materyalinin kemikle bağlanmasındaki biyolojik mekanizmada kemiğin üç yanıtı vardır:

- Osteogenezis
- Osteoindüksiyon
- Osteokondüksiyon (88)

2.2.1.1. Osteogenezis

Osteogenezis; greftin yeni kemik yapım kabiliyetidir. Bu kabiliyet, greft içinde canlılığını devam ettiren kemik hücrelerinin bulunmasına bağlıdır. Osteojenik greft materyalleri kemik oluşturma yeteneğine sahip canlı hücreler (osteoprogenitör) içerirler. Bu hücreler erken fazda greft-konak birleşiminde rol alırlar. Osteogenezis, canlı

osteoblastların ve öncü osteoblastların greft materyali ile birlikte defekt içine transplante edildikleri durumlarda gerçekleşir (24,89).

Osteogenezi oluşturan kemik greft materyalleri, canlı kemik hücrelerinin bir birleşimidir. Bu nedenle osteogenetik karaktere sahip tek greft materyali, otojen kemiktir. Kemik iliği ya da trabeküler kemik transplantları, hematopoetik kemik iliğinde bulunan osteojenik kök hücrelerinin zamanla kemik üreten osteoblastlara diferansiye olması nedeniyle, tüm greft materyalleri arasında en büyük osteojenik potansiyele sahip olan greftlerdir (5,7,8,39,90).

2.2.1.2. Osteoindüksiyon

Osteoindüksiyon; greft materyalinin stem hücrelerini olgun kemik hücrelerine dönüşümü indüklemeye kabiliyetidir. Bir başka deyişle, osteoindüksiyon, greft materyalinin, uygulandığı bölgedeki kök hücreleri uyatarak, olgun kemik hücrelerine dönüşmelerini sağlama özelliğidir. Bu özellik greft içinde büyüme faktörlerinin bulunmasına bağlıdır. BMP'ler ve demineralize kemik matriksi ana osteoindüktif materyallerdir. Daha az miktarda allogreft ve otogreftler de osteoindüktif özellik göstermektedirler (5,7,8,39,90).

2.2.1.3. Osteokondüksiyon

Osteokondüksiyon, greft materyalinin uygulandığı bölgede bir çatı görevini görmesi ve zamanla rezorbe olarak yerini yeni kemik dokusuna bırakması olarak adlandırılır. Osteokondüktif özellikte olan greft materyalleri, yeni oluşan vaskülerize dokunun greftin iç bölgelerine doğru ilerleyip prolifer olmasına ve öncü hücrelerin migrasyonuna izin vererek yeni kemik oluşumunu sağlarlar. Hidroksilapatit ve trikalsiyum fosfat bu özellikteki greft materyallerine örnek olarak verilebilir (5,7,8,90).

2.2.2. Kemik Greft Materyallerinin Sınıflandırılması

Oral ve maksillofasiyal cerrahi pratiğinde geçmişten günümüze kadar çeşitli kemik greft materyali kullanılmıştır. Kemik greft materyalleri ile ilgili en sade sınıflandırma, otogreftler, izogreftler, allogreftler, ksenogreftler ve alloplastik materyaller olarak yapılan sınıflandırmadır (41).

2.2.2.1. Otojen Greftler

Otojen greft, bireyin bir bölgesinden alınıp başka bir bölgesine yerleştirilen, canlı osteoblast ve osteoprogenitör hücreleri içeren greft materyalidir. Otojen kemik greftleri greft materyallerinin altın standardı olarak kabul edilmektedir ve klinik pratikte uygulanan greft çeşitleri içerisinde tek osteojenik greft materyalidir. Otojen kemik grefti kullanıldığında iyileşme osteogenez, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon yoluyla gerçekleşir (91,92).

Otojen kemik greftleri; trabeküler, kortiko-trabeküler ve kortikal olmak üzere üçe ayrılır. Trabeküler kemik grefti osteogenezis için kemik hücrelerini temin eder ve alıcı bölgede yeterli damarlanma olduğunda bu hücreler canlı olarak kalabilmektedirler. Kortiko-trabeküler tipteki blok kemik grefti, alıcı bölgedeki anatomik yatağa uygun bir şekilde doldurma avantajına sahiptir. Trabeküler kısım, başlangıçta, kemik hücrelerinin canlı kalmasından ve osteogenezisten sorumludur. Kortikal kemik greftleri ise trabeküler kemik greftinden daha az olmakla birlikte canlı hücreler ile osteogenezise yardım eder. Aynı zamanda trabeküler kemik ile kıyaslandığında kortikal kemik, osteoindüksiyon için gerekli BMP'lerin çoğunu sağlar ve osteokondüksiyon için daha dirençli bir çatı oluşturur (92,93).

Otojen kemik greftlerinin avantajları ;

- Yüksek osteojenik ve osteoindüktif etki
- Hızlı iyileşme ve vital kemiğe dönüşme
- Antijenik özellik göstermemesi
- Erken revaskülarizasyon yeteneği
- Histolojik uyumluluğunun yüksek olması
- Bir bireyden diğerine hastalık bulaştırma riski olmamasıdır.

Otojen kemik greftlerinin dezavantajları ise;

- Verici sahada ağrı ve morbidite riski
- Kemik iyileşmesi için geçen sürenin uzun olması
- Operasyon süresinin uzun olması
- Hasta toleransının düşük olması

- Rekonstrüksiyon için gerekli kemik miktarının bazen elde edilememesidir (94).

Otojen kemik grefti kaynakları ağız içi ve ağız dışı olmak üzere ikiye ayrılır. Ağız içindeki başlıca kemik greft kaynakları; ramus bölgesi, çene ucu, tuber bölgesi, osteoplasti ya da osteotomi sırasında elde edilen kemik parçacıkları ve çekim soketlerinden elde edilen süngerimsi kemik iliği greftleridir. Ağız içi donör sahaların başlıca avantajları; hem alıcı hem verici sahanın ağız içinde olması, genel anesteziye gereksinim olmaması ve ağız dışı donör sahalarla göre daha az morbidite ve komplikasyon riskidir. Ağız içi donör sahaların dezavantajları ise sınırlı miktarda kemik toplama imkanı ve anatomik sınırlamalardır (95,96).

Ağız dışındaki başlıca otojen kemik greft kaynakları ise iliak kemik, kaburga, tibia, ve kalvaryadır. Ağız dışı kaynaklı kemik greftleri, şiddetli kemik kayıplarında tercih edilmektedir. Ağız dışı kaynaklı kemik greft materyalleri, daha bol miktarda kemik sağlanması, istenen form ve şekilde, yüksek osteojenik aktiviteye sahip kemiğin elde edilmesi gibi avantajlara sahiptir. Ağız dışı kaynaklı kemik greftlerinin dezavantajları ise iki tane cerrahi girişim gerçekleşmesi, genel anestezi gerektirmesi, yüksek morbidite riski ve hasta toleransının düşük olmasıdır (95).

2.2.2.2. İzogreftler

İzogreft, genetik olarak aynı özellikleri taşıyan (tek yumurta ikizleri) bir bireyden diğerine taşınan greft çeşididir (93,94).

2.2.2.3. Allogreftler

Allogreftler, alıcı ile aynı türden olan, ancak genetik olarak farklı bireylerden elde edilen kemik dokularıdır (6,25). Kadavralardan ve daha nadiren canlı insanlardan (kalça çıkığı operasyonları sonrasında) çıkarılan kemiklerden elde edilirler ve bir takım işlemlerden geçirilerek kemik bankalarında muhafaza edilirler (91,92).

Allogreftlerin antijenik özelliklerini ortadan kaldırmak amacıyla yapılan başlıca işlemler; deproteinizasyon, demineralizasyon, dondurma, dondurup kurutma, kaynatma, otoklavlama ve radyasyona tabi tutmadır (91,92,93). Antijenik özelliklerini ortadan kaldırmak amacıyla bu işlemlerden geçirilen greft materyallerinin kortikal kemik, kansellöz kemik ve kortiko-kansellöz kemik şeklinde bulmak mümkündür (92,94).

Allogreftlerin başlıca avantajları;

- İkinci bir cerrahi operasyona ya da saha oluşturmaya gerek yoktur.

- Uygun formda ve miktarda greft temin edilebilir.
- Daha az cerrahi zaman gerektirir.
- Komplikasyon riski ve kan kaybı otojen kemik greftlerine göre çok azdır.
- Hasta tarafından kabul edilmesi daha kolaydır.

Dezavantajları ise;

- Genetik olarak başka bir bireyden elde edildiği için doku reddi riski vardır.
- Vericiden alıcıya HIV, Hepatit ya da Jakob-Creutzfeldt hastalığı gibi virütik hastalıkların bulaşma riski vardır.
- Osteogenezis yapma yeteneğinden yoksundur.
- Hastalar için ekstra maliyet oluşturabilmektedir (92,94).

2.2.2.4. Heterojen (Ksenogreftler) Greftler

Farklı türde canlı dokulardan elde edilen grefttir. Günümüzde heterojen kemik greftlerinin başlıca kaynakları; memeli hayvanların kemikleri ya da mercanların dış iskeletleridir. Heterojen greft kaynağı olarak at, sığır ve domuz kemiğinden yararlanılmaktadır. Heterojen greftler biyolojik olarak uyumlu, insan kemiğine benzer yapıdadır ancak sadece osteokondüksiyon mekanizmasıyla iyileşme sağlarlar (6,39,94).

Heterojen greftler, farklı boyut ve şekillerde piyasaya sunulmuştur. Blok formları, onlay greft olarak kullanılırken, granül formları periodontal kemik defektlerinde, çekim kavitelerinde ve küçük kist operasyonlarında başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Daha güçlü materyallerle birleştirilerek kombine olarak da kullanılabilirler (97,98).

Sığır kemiklerinin bir takım kimyasal işlemlerden geçirilip organik kısmının uzaklaştırılmasından sonra elde edilen inorganik, doğal bir kemik mineraline benzeyen BİO-OSS® insan kansellöz kemiğine benzer şekilde poröz yapıdadır. BİO-OSS® yüksek derecede osteokondüktiftir. Zaman ilerledikçe greft materyali fizyolojik olarak remodele olur ve kendisini çevreleyen kemikle kaynaşır. Bu inorganik kemik grefti tek başına ya da bariyer membranla kombine olarak özellikle, implant çevresi dehisens ve fenestrasyonlarında, sinüs lifting operasyonlarında kullanılabilir. Büyük alveolar kret ogmentasyonlarında, inorganik kemik otojen kemik ile karıştırılırsa başarılı ogmentasyon sonuçları elde edilmektedir (93).

2.2.2.5. Alloplastik Materyaller

Alloplastik kemik greftleri, canlı dokulardan elde edilemeyen, sentetik olarak üretilen maddelerdir. Maksiller, mandibuler, nasal, zigomatik, TME rekonstrüksiyonu ve travmayı takiben ogmentasyonlarda kullanılan alloplastlar; kolaylıkla uygulanabilme, operasyon zamanının az olması, verici sahaya ihtiyaç duyulmaması, greft materyallerindeki büyüklük ve şekil çeşitliliği gibi avantajlara sahiptir (53,97).

Günümüzde bu amaçla kullanılan en yaygın alloplastik kemik greft materyalleri trikalsiyum fosfat bileşikler, hidroksiapatitler ve bu materyallerin gözenekli formlarının çeşitli oranlardaki kombinasyonlarıdır (99).

Trikalsiyum Fosfat (TCP)

TCP, kemik dokusunun inorganik komponentine benzeyen ve çeşitli nedenlerle kaybedilmiş kemiğin telafisine yeni bir boyut getiren kristal yapıda bir biyomateriyaldir (100). TCP, kalsiyum ve fosfat iyonları bileşiğinden oluşur. $(Ca_3(PO_4)_2)$ ve β -TCP formu, sinterizasyonla $1125^{\circ}C$ de kolay elde edilen ve yüksek biyoaktivite özellikleriyle en sık tercih edilen formudur (101,102). Yapılarındaki kalsiyum-fosfat oranının, doğal kemik mineraliyle yakın değerlerde olması trikalsiyum fosfat greft materyali için bir avantaj oluşturmaktadır. $(Ca/P: 3/2)$ β - TCP kemik greft materyali porlu veya solid formda, hem granüler hem de blok halinde bulunabilir. Porlu β -TCP, baskı ve çekme direnci açısından kansellöz kemik ile benzerlik taşır ve basınç yüklemesine karşı dirençli oldukları bildirilmektedir(101,103,104). β -TCP uygulaması sonrasında, rezorpsiyonun, granül yüzeyleri içerisine doğru gelişen küçük lakünalar ile başladığı ve bu lakünaların osteoklastik aktive sonucunda kemikte oluşan Howship lakünalarıyla aynı morfolojik yapıda olduğu izlenmiştir. Bu lokalize yüzey rezorpsiyonunu, greft materyali etrafında yeni kemik formasyonunun takip ettiği, bu nedenle β -TCP' in osteokondüksiyonla yeni kemik oluşumunu uyardığı bildirilmektedir (104).

Hidroksiapatit (HA)

HA, kemiğin mineral yapısına benzerliğiyle vücut tarafından kolayca kabul edilen, yüksek biyouyumluluğa sahip bir alloplastik greft materyalidir(99). Yüksek derecede kristalize olan HA, stabil bir bileşiktir ve yılda %3-15 hızıyla rezorbe olmaktadır. HA' in kimyasal formülü $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ olup, kalsiyum-fosfat oranı

(Ca/P) 1.67' dir. İnsan kemiğinde ise bu oran, 1.58 ile 1.70 arasında değişen bir değerde bulunmaktadır. İnsan kemiği ile yakın değerde olan kalsiyum-fosfat oranı nedeniyle HA'ın uygun bir alloplastik biyomateryal olduğu düşünülmektedir (105).

Cerrahi operasyonlarda ve implant üretiminde kullanılması amacıyla HA' in sentetik olarak elde edilmesi mümkün olsa da, HA elde etmek amacıyla sıklıkla başvurulan yöntemlerden biri, hayvan kemik veya dişlerini bir dizi işlemten geçirerek; öncelikle kemiği, içerdiği proteinden arındırmak, daha sonra da öğütürerek toz haline getirmektir. HA, doğada bulunan mercan iskeletinden sentetik olarak da elde edilebilmektedir (106).

HA kemik greftleri, yapılarına göre toz, granül, partikül ve blok şeklinde sınıflandırılırlar. Yaklaşık 0.5 mm ve daha küçük çapta olan partikül veya granül şeklindeki HA' ler, sıklıkla implant cerrahisinde uygulanmaktadır. Blok şeklinde olanlar ise daha çok, büyük kistik lezyonların eksizyonları sonucu oluşan defektlerde ve alveoler kret ogmentasyonlarında kullanılmaktadır (99,105,106).

Günümüz oral ve maksillofasiyal cerrahi prosedürlerinde, HA ve β - TCP bileşikleri, yüksek osteokondüktif özellikleri ve düşük maliyetlerinden dolayı, çeşitli oranlarda kombine edilerek, özellikle dentoalveoler bölgeyi ilgilendiren defektlerde sıklıkla kullanılmaktadır(100,107).

2.2.2.6. Osteoaktif Moleküller

Kemik birikimini uyaran osteoaktif moleküller, osteoindüktif, osteopromotor maddeler ve biyoaktif peptidler şeklinde sınıflandırılabilir (25,89).

Osteoindüktif ve osteopromotor özellikler gösteren maddeler genel olarak büyüme faktörlerini içerir. 6-45 Dalton boyutlarında kompleks proteinler olan osteoindüktif ve osteopromotor maddeler DNA sentezi, hücre bölünmesi, reseptör sinyal mekanizması gibi fizyolojik süreçlerde rol oynarlar (25,108,109,110).

Biyoaktif peptidler, kemik iyileşmesini hızlandıran ya da düzenleyen polipeptid moleküllerdir. OSA-117MV ve P-15 şeklinde isimlendirilen kısa amino asit zincirli peptidlerin kemik iyileşmesi üzerine etkili olduğu belirtilmektedir (25,89,111,112).

2.3. Osteoporoz

2.3.1. Osteoporozun Tanımı

Osteoporoz, ilk kez 1829 yılında Jean Georges Lobstein tarafından “porous bone” olarak tanımlanmış, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir hastalıktır (12,13).

Dünya sağlık örgütü (WHO) ise osteoporozu, kemik mineral yoğunluğu (KMY) veya kemik mineral içeriği (KMI) değerlerine göre tanımlamıştır. Osteoporozun tanısında kullanılan dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA) yönteminden elde edilen KMY ve KMI değerlerine ve kırık varlığına göre şu tanımlamalar yapılmaktadır:

Normal: Genç erişkine göre KMY’nin 1 standart sapmasının (SS) altında olması.

Osteopeni: KMY’nin genç erişkine göre -1,0 SS ile -2,5 SS arasında olması.

Osteoporoz: KMY’nin genç erişkine göre -2,5 SS’den fazla olması.

Yerleşmiş osteoporoz: KMY’nin -2,5 SS’nin üstünde olması ve buna ek olarak bir veya daha fazla kemikte kırık olması (113,114)

2.3.2. Osteoporozun Epidemiyolojisi

Osteoporoz, potansiyel yıkıcı etkileri ve yüksek kırık riski nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Osteoporoz prevalansı, ortalama yaşam süresinin artması ile birlikte yükselmiştir ve buna bağlı olarak osteoporotik kırıklar önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir (115,116).

Osteoporoz, 25 milyon ABD’li olmak üzere tüm dünyada 200 milyon kişiyi etkileyen ve en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Osteoporoz ve buna bağlı kırıklar gittikçe artan bir sağlık problemi haline gelmiştir. Özellikle osteoporozla bağlı gelişen kırıklar maddi kayıplara ve hastaların yaşam kalitesinde azalmaya sebep olmaktadır (117). Kuzey Amerika’da yapılan epidemiyolojik çalışmalar, 50’ li yaşlardaki beyaz kadınlarda osteoporotik kalça kırığı riskini %17,5, klinik olarak tanı konabilecek vertebral kırık riskini %15,6 ve distal önkol kırık riskini %16 olarak bildirmişlerdir. Erkeklerde ise risk, sırası ile %6, %5 ve %2,5’dir (118).

Türkiye’de 1996 yılında yapılan epidemiyolojik çalışmada kalça kırığı insidansı İstanbul için %3.4, kırsal bölgeler için ise %2.3 bulunmuştur. 50 yaş üzeri kadınlarda

vertebra kırık prevalansı Avrupa'nın 19 ülkesinde % 6-20 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde bu oran % 9'dur (119).

Osteoporotik kırıkların sonuçları mortalite, morbidite ve maliyet şeklinde ayrılabilir. Fraktürlerin sağ kalım üzerine olan etkileri kırık tipine bağlıdır. En tehlikeli olanı kalça kırıkları olup, kırıktan sonraki bir yıl içinde %10-20 oranında mortalite artışı ile sonuçlanmaktadır (120).

2.3.3. Osteoporozun Sınıflandırması

Osteoporoz için yaş, etyoloji, lokalizasyon, tutulan kemik yapısı veya histolojik görünüm gibi farklı açılardan yaklaşılarak birçok sınıflama geliştirilmiştir:

1. Yaşa Göre: Juvenil, erişkin, senil

2. Lokalizasyona Göre: Genel, bölgesel

3. Tutulan Kemik Dokuya Göre: Trabeküler, kortikal

4. Etyolojiye Göre: Primer, sekonder

5. Histolojik Görünüme Göre: Hızlı kemik yapım- yıkım döngülü, yavaş kemik yapım-yıkım döngülü (121)

Osteoporoz için bu sınıflamanın yanı sıra postmenopozal (Tip-1) ve senil (Tip-2) osteoporoz terimleri de ortaya atılmıştır. Tip-1 osteoporoz 75 yaşın altında oluşur. Tip-1 osteoporoz, menopozal östrojen yoksunluğunun sonucunda görülür ve 50 ile 65 yaşları arasındaki postmenopozal kadınlarda ortaya çıkar (116). Tip-2 osteoporoz ise 75 yaşın üzerinde görülür ve kalça kırığı ile karakterizedir. Tip-2 osteoporoz, 70 yaş üstü kadınların yarısında ve erkeklerin dörtte birinde görülmektedir. Buradaki kemik kaybı, yaşa bağlı azalan osteoblast faaliyetlerinden ve artan kemik rezorbsiyonundan kaynaklanmaktadır. Tip-2 osteoporozda bozulan kalsiyum emilim etkinliği de rol oynayabilir (9,122).

Osteoporoz lokalizasyona göre de, genel ve bölgesel osteoporoz olarak sınıflandırılabilir. Tüm vücut kemiklerinin etkilendiği genel osteoporozun yanı sıra bir veya birkaç kemiği etkileyen bölgesel osteoporoz da görülebilmektedir. Bölgesel osteoporoz, genellikle başta immobilizasyon olmak üzere altta yatan bir nedene bağlı olarak ortaya çıkar. Immobilizasyon dışında; kırıklar, romatoid artrit, osteomyelit,

tümörler, refleks sempatik distrofi gibi nedenlere bağlı olarak da bölgesel osteoporoz ortaya çıkabilir (9,13,114).

Etyolojik nedene göre osteoporoz, primer ve sekonder osteoporoz olarak ikiye ayrılır. Primer osteoporozu neden olabilecek, bilinen bir hastalık yoktur. Primer osteoporoz postmenopozal, senil ve idiopatik olarak üçe ayrılır. İdiopatik osteoporozda menopoza ve yaşlılık söz konusu değildir. İdiopatik osteoporozun juvenil tipi çok seyrek görülür. Genellikle puberte öncesi büyüme hızı fazla olan çocuklarda rastlanmaktadır (13,114).

Kemiğin, histolojik görünümüne göre de sınıflandırılabilen osteoporoz ilaık kristadan alınan biyopsiye dayanarak hızlı yapım-yıkım döngülü veya yavaş yapım-yıkım döngülü osteoporoz olarak sınıflandırılabilir. Yüksek döngülü osteoporoz, osteoid ve yıkım yüzeylerinin çokluğu ile karakterizedir. Yavaş döngülü osteoporozda ise küçük osteoidler görülür(12,114).

2.3.4. Osteoporozun Patofizyolojisi

Osteoporotik kırıklar, azalmış kemik gücü ve artmış düşme riskinin kombinasyonu sonucu ortaya çıkar. Her ne kadar KMY ölçümü, klinik pratikte kemik gücünün değerlendirilmesindeki mevcut en iyi non-invaziv test olmakla beraber, iskeletin diğer birçok özelliği kemik gücüne katkıda bulunur. Kemik makroyapısı (kemik geometrisi ve şekli), kemik mikroyapısı (trabeküler ve kortikal yapı), matriks ve mineral bileşimi, mineralizasyon derecesi, mikrohasar birikimi, kemiğin yapısal ve maddesel özelliklerini etkileyen kemik turnover hızı kemik gücünü etkilemektedir (14,15). Bir kişinin erişkin dönemdeki kemik kütlesi; intrauterin hayat (123), çocukluk ve puberte döneminde kazanılan pik kemik kütlesi ve bu dönemden sonra ortaya çıkan kemik kaybının bir sonucudur. Genetik faktörler pik kemik kütlesine güçlü bir katkıda bulunsada intrauterin hayat, çocukluk ve adolesan dönemdeki çevresel faktörler genetik olarak belirlenen iskelet büyümesini etkilemektedir (124,125). Erişkin hayatta iskelet, kemik rezorpsiyonu ve bunu takip eden kemik formasyonu şeklinde sistemli bir düzende devamlı olarak yeniden yapılanmaktadır. Rezorpsiyon ve formasyon süreçleri eşitlenmezse bir yeniden yapılanma dengesizliği ortaya çıkar ve bu dengesizlik yeni kemik remodelling sikluslarının başlangıç hızındaki artışla şiddetlenebilir (126). Östrojenin, fizyolojik yeniden yapılanma sürecinde merkezi bir rolü vardır ve menopoza sonrası östrojen eksikliği, kemik dönüşümündeki bir artışla beraber kemik yeniden

yapılanmasında bir dengesizliğe yol açmaktadır. Bu dengesizlik, parsiyel olarak osteoklast yapımındaki artış nedeni ile trabeküler kemiğin progresif kaybına neden olur. Fonksiyonel osteoklast yapımındaki artış, östrojen tarafından baskılanan IL-1 ve TNF gibi osteoklast yapan sitokinlerin artışının bir sonucu gibi görünmektedir(127-129).

2.3.5. Osteoporozun Tanısında Kullanılan Yöntemler

Osteoporozun tanı ve takibinde anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra KMY, kemik biyopsisi ve biyokimyasal tetkiklerin de önemli yeri vardır. Her hastalıkta olduğu gibi osteoporoza tanısız yaklaşımda da hastanın detaylı öyküsü ve fiziki muayenesi son derece önemlidir. Mevcut genetik risk, hayat tarzı ve fraktür riskini etkileyen diğer risk faktörleri değerlendirilmelidir. Osteoporoz güçlü bir genetik komponente sahip olduğu için, aile öyküsü hastalığın gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Hasta anamnezinde cinsiyet, yaş ve ırksal özellikler, sigara kullanımı, alkol tüketimi, diyetel kalsiyum alımı, kafein türü içeceklerin tüketimi, uygulanan medikasyonlar, hastanın eski tıbbi, cerrahi öyküsü ve sekonder osteoporoza neden olabilen hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. Hastanın muayenesinde kifoz, skolyoz ve göğüs hareketlerinde kısıtlanma olup olmadığı da dikkatle incelenmelidir (130,131).

2.3.6. Osteoporozda Laboratuvar Tetkikleri

Primer osteoporozlu hastalarda rutin laboratuvar bulguları genellikle normal sınırlar içinde kalır. Eritrosit sedimentasyon hızı, hemoglobin, lökosit ve lökosit formülü, açlık kan şekeri, kreatinin, serumda kalsiyum-fosfor düzeyi, total alkalen fosfataz, karaciğer fonksiyon testleri ve tam idrar tahlili gibi değerler primer osteoporozlu hastalarda fizyolojik değerler arasında tespit edilmektedir. Sekonder osteoporozlu hastalarda ise belirtilen testler yapılarak osteoporoza yol açabilen; kronik karaciğer hastalığı, diyabet, nefropati, hematolojik maligniteler ve kemik metastazı yapan tümörler teşhis edilebilir (132).

2.3.6.1. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik dokusu, metabolik olarak aktif bir doku olup yaşam boyunca kemiğin remodeling süreci devam etmektedir. Osteoporoz tanısında, kırık riskini ve tedaviyi belirlemede kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinden yararlanılır (133). Biyokimyasal belirteçlerin kullanılmasının nedenleri:

- Hızlı kemik kaybı olan ve osteoporotik kırık riski taşıyan hastaların belirlenmesi

- Bireysel olarak hastalıkta erken teşhisin sağlanması
- Osteoporoz patogenezinin değerlendirilmesi
- Osteoporoz dışındaki metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısının yapılması
- Tedavi seçimine yardımcı olması
- Tedavinin seyrini ve ilaçların tedaviye olan katkısını değerlendirmektir (134).

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri, idrarda ve serumda ölçülebilmektedir. Osteoklastlar kemik yıkımında, osteoblastlar ise yeni kemik oluşumunda görev almakta, bu sırada bir takım son ürünler serbestlenmektedirler. Bu son ürünler kemik yapım ve yıkım göstergeleri olmak üzere iki ana grup altında incelenmektedirler (50). (Tablo-2.1)

Tablo 2-1:İdrar ve Serumda bulunan kemik yapım ve yıkım belirteçleri (135)

	Kemik Yapım Belirteçleri	Kemik Yıkım Belirteçleri
SERUM	• Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz (BSAP) • Osteokalsin (OK) • Tip I Kollajen Karboksi-Terminal Propeptidi (PICP) • Tip I Kollajen Amino-Terminal Propeptidi (PINP)	• Tartarat Dirençli Asit Fosfataz Aktivitesi • TipI Kollajen N ve C-Terminal Çapraz Bağlı Telopektidleri (NTX,CTX) • Kemik Sialoproteini
İDRAR		• Hidroksiprolin • Serbest ve Total Pyridinolin (Pyd) • Serbest ve Total Deoksipyridinolin (Dpd) • Kollajen Çapraz Bağ N-Telopektid (NTx) • Kollajen Çapraz Bağ C-telopektid (CTx)

2.3.6.2. Kemik Yapımının Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik formasyon göstergeleri, osteoblast gelişiminin farklı dönemlerinde aktif osteoblastlar tarafından doğrudan veya dolaylı olarak sentezlenen ürünlerdir. (Tablo-2.2)

Kemik Spesifik Alkalen Fosfotaz (BSAP)

Alkalen fosfataz (ALP); kemiklerde, osteoblastlarda, bağırsaklar, karaciğer, böbrek ve plasentada bulunan bir izoenzim grubundandır. Osteoporoz tanısı için osteoblastlardan kaynaklanan enzim kısmını yani kemik kaynaklı alkalen fosfatazı ölçmek gereklidir. Alkalen fosfatazın başlıca rolü, pirofosfatı hidrolize etmek ve yeni sentez edilmiş mineralleşmekte olan osteoid dokuya, hidroksiapatit kristallerinin yerleşmesine olanak sağlamaktır. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda, osteoblast yapımının artışına bağlı olarak serum düzeyi artmaktadır (136). Menopoz sonrası osteoporozda, bifosfonat tedavisi sonrası kemik yapım-yıkım hızındaki azalmayı takipte BSAP duyarlı ve güvenli bir testtir. Ayrıca glomerüler filtrasyon hızından etkilenmediği için bozulmuş böbrek fonksiyonu olan hastalarda kemik oluşumunu değerlendirmede daha güvenilir bir belirteçtir. Menopozun yanı sıra paget hastalığı, primer hiperparatiroidizm ve kronik renal yetmezlik olan hastalarda serum BSAP düzeylerinde artış görülür(137).

Osteokalsin (OK)

OK, osteoblastlar tarafından sentezlenen ve kemik GIa proteini (BGP) olarak da adlandırılan osteoblast aktivitesinin spesifik belirleyicilerindendir. OK, diş minesi ve kemik dokusu için özel olan, kollajen yapısında olmayan, küçük bir protein olup 49 aminoasitten oluşmaktadır (138). Serum OK puberte döneminde, hızlı iskelet gelişimine bağlı olarak artmaktadır. Ayrıca hiperparatiroidizm, kırıklar, hipertiroidizm, renal osteodistrofi gibi kemik döngüsünün arttığı hallerde çoğunlukla yüksek bulunur (139).

Prokollajen Peptidler (PINP ve PICP)

Kemiğin organik matriksinin yaklaşık %90'ını oluşturan kollajen Tip I'in hücre dışı ortamda işlenmesi sırasında fibril yapımında önce amino asit içeren amino terminal propeptid (PINP) ve karbon içeren karboksiterminal propeptid (PICP) oluşur. Dolaşımda bulunan bu peptidler kemik yapım belirteçleri olarak, vücuttaki Tip I kollajen sentez hızı hakkında fikir sahibi olunmasını sağlar(140).

Tablo 2-2:Kemik Yapım Belirteçleri (141)

BİYOBELİRTEÇ	KAYNAK OLAN DOKU	ÖRNEK	ÖZGÜLLÜK
BSAP	Kemik	Serum	Osteoblast hücreleri
OK	Kemik	Serum	Osteoblast hücreleri
PINP/PICP	Kemik, Deri,Tendon, Dentin, Kıkırdak	Serum	Tip I Kollagen

2.3.6.3. Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik yıkımının biyokimyasal göstergelerinin ölçümü, osteoporoz ve metabolik kemik hastalığı olan kişilerin değerlendirilmesinde yararlıdır. Kemik yıkım göstergeleri, (Tablo-2.3) osteoporoz hastalarının tanısında kemik dansitometri ölçümlerinin yerini alamazlar ancak kemik yıkım göstergeleri tedaviye yanıtı belirlemede ve erken teşhiste kemik dansitometrisine göre daha üstündür (2,17,67).

Tartarat Dirençli Asit Fosfataz (TRAP)

Asit fosfatazlar kemik, prostat, trombosit, eritrosit ve dalak gibi birden çok organda bulunan lizozimal enzimlerdir. Osteoklast hücrelerinde bulunan TRAP, kan dolaşımında bulunur ve kemik yıkım belirteci olarak kullanılabilir. TRAP paget hastalığı, kemiğe metastaz yapan tümörler, multiple myeloma ve overektomi sonrasında artış gösterir (142).

TipI Kollajen C-Terminal Çapraz Bağlı Telopektidleri (CTX)

Tip I kollajenin CTx parçası, kollajenin C-terminal telopeptid bölgesindeki α -1 zinciri ile diğer kollajen molekülünün α -1veya α -2 zinciri arasındadır. Kemik matriksin β -izomerizasyonu ile C-terminal telopeptidlerde bulunan β -aspartik asit, kemiğin yaşlanması ile α -aspartik aside dönüşür. Kemik rezorpsiyonu sırasında açığa çıkan bu kısım, diğer dokularda bulunmadığından kemik dokuya özgüdür. Bu nedenle kemik rezorpsiyon belirteci olarak serum CTx önerilmektedir (143). Serum CTx son derece özgül ve hassas bir kemik yıkım belirtecidir(144). CTx hem serum hem de idrardan ölçüm yapmaya olanak sağlayan bir biyobelirteçtir. Kemik metastazı, kronik böbrek yetersizliği ve hiperparatiroidizm gibi yüksek kemik döngüsü gösteren hastalıklarda serum CTx değerleri artmış olarak bulunabilir(145).

Tip I Kollajen N-Terminal Çapraz Bağlı Telopektidleri (NTX)

N-telopektid çapraz bağları, kemiğin organik matriksinin %90'ını oluşturan tip I kollajene özgül yapılardır. NTX, olgun kemik kollajeninin osteoklastlar tarafından yıkımı esnasında salınır ve değişime uğramadan idrardan atılır. Deri gibi diğer tip I kollajen içeren dokulardaki kollajen yıkımı esnasında NTx çapraz bağları ortaya çıkmaz. Bu nedenle NTx de kemik rezorbsiyonunun ölçümünde özgül bir gösterge olarak kullanılabilir (146).

İdrar Piridinolini ve Deoksipiridinolini

Pridinolin ve deoksipridinolin hücre dışı matriksteki kollajeni stabilize eden indirgeyici olmayan çapraz bağlardır. Pridinolin, esas olarak kemik ve kıkırdak matrikste, daha az kısmı da diğer bağ dokularında bulunur. Bunlar, kemik matriksinin osteoklastlar tarafından yıkılması ile birlikte salınmaya başlarlar (147).

İdrar Hidroksiprolini

Hidroksiprolin, kollajen yapısında bulunur ve kollajen, aminoasit içeriğinin %13-14'lük kısmını oluşturmaktadır. Kemik yıkımında, kollajenin parçalanması ile birlikte hidroksiprolin dolaşıma geçer. Hidroksiprolin düzeyleri, diyetteki protein alımından ve diğer kollajen yapısındaki proteinlerin metabolizmasından önemli ölçüde etkilendiğinden hassasiyeti ve duyarlılığı düşük bir kemik yıkım belirtecidir (147).

Tablo 2-3:Kemik Yıkım Belirteçleri (141)

BİYOBELİRTEÇ	KAYNAK OLAN DOKU	ÖRNEK	ÖZGÜLLÜK
TRAP	Kemik	Serum	Osteoklast
CT _x	Kemik,Deri	Serum, İdrar	Tip I Kollajenler
NT _x	Kemik, Deri	Serum, İdrar	Tip I Kollajenler
Piridinolin	Kemik, Kıkırdak, Kan Damarları, Tendon	İdrar	Kollajenler
Deoksipiridinolin	Kemik, Dentin	İdrar	Kollajenler
Hidroksiprolin	Kemik, Kıkırdak, Deri, Kan, Yumuşak Doku	İdrar	Kollajenler

2.3.7. Osteoporozda Klinik Bulgular

Osteoporoz, uzun süre subklinik dönem gösteren sistemik bir hastalıktır. Osteoporozda görülebilen başlıca bulgular; fraktür gelişmesi, kemiklerde deformitelerin oluşması, akut veya kronik ağrılar ve ileri aşamalarda fonksiyonel kısıtlılığın ortaya çıkmasıdır(148). Osteoporozla bağlı gelişebilen başlıca bulgu küçük bir travma karşısında ortaya çıkabilen spontan fraktürlerdir. Menopoz sonrası dönemde osteoporotik kırıkların gelişiminde modifiye edilebilen ve edilemeyen risk faktörleri rol oynamaktadır (11). (Tablo-2.4)

Osteoporotik kırık insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Beyaz ırkta, zencilere göre ve kadınlarda, erkeklere göre daha yüksek oranda fraktür görülmektedir. Vertebra kırıklarının büyük kısmı alt torakal ve üst lomber seviyelerde (T8-L3), en sık 12.torakal ve 1.lomber vertebralarda görülmektedir. En ciddi osteoporotik kırıklar ise femur üst ucunda ortaya çıkmaktadır. Bu kırıklar, tipik olarak ayaktaki pozisyondan düşme sonucu oluşur. Osteoporozla bağlı gelişen fraktürler nedeniyle oluşan mortalite oranı yaklaşık %20'dir (149).

Tablo 2-4:Postmenopozal Kadınlarda Osteoporotik Kırıklar İçin Risk Faktörleri (11)

Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri	Potansiyel Olarak Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri
- Erişkin dönemde kırık öyküsü - Birinci derece akrabalarda kırık öyküsü - Beyaz ırk - İleri yaş - Kadın cinsiyeti - Demans	- Sigara içmek - Düşük vücut ağırlığı - Östrojen eksikliği - Erken menopoz (45 yaşından önce) veya bilateral ovariectomy - Uzamış premenopozal amenore(1 yıldan uzun) - Düşük kalsiyum alımı - Alkolizm - Uygun düzeltmeye rağmen bozulmuş görme yeteneği - Tekrarlayan düşmeler - Yetersiz fiziksel aktivite

2.3.8. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri

Osteoporozun tanı ve takibinde faydalanan görüntüleme yöntemleri, osteoporozun derecesini ve kırık riskini belirlemek, kemik kayıp hızını takip etme ve uygulanan tedavinin etkinliğini izleme gibi genel amaçlara yönelik olarak kullanılmaktadır (10). Kemiğin yoğunluğu, kemiğin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesidir, bu nedenle KMY, kişilerin kırık riskini ortaya koyan en temel ölçümlerden biri olarak kabul edilmektedir. KMY ölçümü; klinikte, pratikte ve araştırmaların yürütülmesinde önemli bir adım olmuş ve osteoporoz tanısına, osteoporotik kırık riskinin tahminine ve tedavinin izlenmesine yeni bir boyut kazandırmıştır (17,122).

Lokal ya da genel tüm kemiklerin, kortikal ve trabeküler kemik kılıflarında kemik yoğunluğu ölçümlerini değerlendirmek amacıyla kullanılan görüntüleme teknikleri:

- Konvansiyonel Radyografi
- Kemik Sintigrafisi
- Radyografik Absorbsiyometri
- Tek Foton Absorbsiyometri
- Çift Foton Absorbsiyometri
- Tek Enerji X- Ray Absorbsiyometri
- Çift Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA)
- Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
- Periferik Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
- Kantitatif Ultrasonografidir. (QUS)

Osteoporozun tanı ve takibinde uzun yıllardan beri konvansiyonel radyografiler, tomografiler, kemik sintigrafisi ve absorbsiyometri yöntemleri kullanılmakla beraber DEXA tekniği altın standart olarak kabul edilmektedir (150).

2.3.8.1. DEXA (Dual Energy X-Ray Absorbsiometry)

DEXA, radyasyon kaynağı olarak çift enerjili X ışını kullanılan bir KMY ölçüm yöntemidir. DEXA ile omurga, kalça, tüm vücut, ön kol, kalkaneus ölçümleri

yapılabilir. DEXA ile görüntülerde; daha yüksek bir rezolüsyon, daha kısa tarama zamanı, daha düşük radyasyon dozu elde edilir. Ayrıca geliştirilen yazılımlarla özel amaçlı ölçümler yapılabilir (151).

DEXA ile yapılan ölçümlerde T ve Z skoru olarak adlandırılan iki değişik karşılaştırma parametresi kullanılmaktadır. Bu parametrelere göre;

T skoru: Kemik kütleinin genç erişkin referans populasyonun ortalama doruk kemik kütlei ile kıyaslanmasının SS olarak tanımlamasıdır.

Z skoru: Ölçüm bölgesinin kemik yoğunluğu ile aynı yaş ve cinsteki normal populasyonun kemik yoğunluğu ortalama değerlerinin SS cinsinden farkını gösterir (152).

WHO; T, Z skorları ve SS'ları dikkate alarak osteoporotik kırık riskinin belirlenmesi konusunda bir sınıflandırma yapmıştır. Bu sınıflamaya göre:

Normal: Genç erişkin ortalama değerinin 1 SS'nin fazla altında olmayan KMY değeri ($T > -1,0$)

Osteopeni: Genç erişkin değerinin -1 ile -2,5 SS arasında bulunan KMY değeri ($-1,0 > T > -2,5$)

Osteoporoz: Genç erişkin ortalama değerinin -2,5 SS altındaki KMY değeri ($T < -2,5$)

Yerleşmiş Osteoporoz: Bir veya daha fazla fragilite kırığının varlığında, genç erişkin ortalama değerinin -2,5 SS altındaki KMY değeridir (153).

2.3.9. Osteoporozun Önlenmesi ve Tedavisi

2.3.9.1. Osteoporozun Önlenmesi

Osteoporoz, yaygın bir hastalık olmakla birlikte tanı ve tedavisinde sıklıkla ihmaller ortaya çıkmaktadır. Osteoporozun önlenmesi ve tedavisi, hayat tarzı değişikliklerini ve medikal yaklaşımları içermelidir. Yer çekimine karşı egzersizler ve ağırlık çalışmaları, kemik ve kas kitlesinde orta derecede bir artışı ve sıklıkla kırık gelişimi ile ilişkili olan düşme riskinde ise azalmayı sağlar (154).

Amerikan Ulusal Osteoporoz Vakfı'na göre 65 yaş ve üzerindeki tüm kadınlar ile 65 yaş altı ancak bir ya da daha fazla risk faktörü olanlar için KMY ölçümü yapılmalıdır. Herkese günde en az 1200 mg kalsiyum ve 400-800 ünite D vitamini almaları, sigara ve alkolden uzak durmaları önerilmelidir. Vertebra ya da kalça kırığı ile gelen tüm postmenopozal kadınlar tedavi edilmeli ve osteoporoz açısından KMY ölçümü ile değerlendirilmelidirler. Kırık riskini azaltmak için herhangi bir risk faktörü

yoksa KMY T skoru <-2 veya bir ya da daha fazla risk faktörü varsa KMY T skoru $<-1,5$ olan hastalar kontrol altında tutulmalıdır (16,17,155).

Rehabilitasyonla; osteoporoz hastalarında aktivitenin artırılması, postürün düzeltilmesi, ağrının giderilmesi veya azaltılması, dengenin kontrolü, düşmelerin engellenmesi ve ambulasyonun geliştirilmesi amaçlanır. Osteoporotik hastaların postüral bozukluklarının düzeltilmesi ve düşmelerin önüne geçilmesi amacıyla yürümeyi destekleyici cihazların kullanılması önerilebilir. Omurga ve femur üzerinde oluşabilecek aşırı stresleri engellemek için yumuşak tabanlıklar, bunun dışında yürümeyi desteklemek amacıyla baston, koltuk değneği ve walker hastanın gereksinimleri doğrultusunda kullanılmalıdır (156).

2.3.9.2. Osteoporozun Tedavisi

Günümüzde osteoporoz tedavisi için nonfarmakolojik ve farmakolojik yaklaşımlar sunulmaktadır. Dengeli bir diyet uygulanması, egzersiz yapılması, sigara ve alkolden mümkün olduğunca uzak durulması nonfarmakolojik tedavi seçeneklerinin başında gelmektedir. Farmakolojik tedavide ise antirezorptif ve anabolik ajanlar kullanılmaktadır. Osteoporoz, kemik yapımı ile yıkımı arasındaki dengenin, yıkım lehine artması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, tedavide kemik yıkımını önleyen veya kemik yapımını artıran ilaçlar kullanılmaktadır (2,16,17).

Osteoporozun tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar;

a) Kalsiyum (Ca)

Ca osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde sık kullanılan, tüm dünyada kolayca bulunabilen kemik mineral dokusunun en önemli yapıtaşlarından biridir. Menopoz döneminde ortaya çıkan hızlı kemik kaybı sonucunda yüksek miktarda Ca kemikten kana geçiş yapar. Menopoz öncesi Ca alımı daha fazla olan kadınlarda, menopoz döneminde daha yüksek kemik kütlesi ve osteoporoza bağlı gelişen kırık riskinde azalma görülmektedir. Yaşlı bireylerde Ca alımı kemik yıkımını azaltarak kemik kütlesini korumaya yardımcı olur. Yapılan çalışmalar sonucunda, Ca destek tedavisinin postmenopozal kadınlarda kemik kütlesini koruduğu görülmüştür. Diyetle alınması gereken günlük Ca miktarı postmenopozal kadınlar ve 65 yaş üstü bireyler için 1500 mg

ve hormon replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda ise 1000 mg'dır (157-159).

b) D vitamini

D vitamini, deride kolesterolün ultraviyole ile etkileşmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Deride D vitamini üretiminin %80-100'ü gerçekleşir. Hafif intestinal malabsorbsiyonda ve kortizona bağlı osteoporozda önerilebilir. D vitamini, intestinal kalsiyum emiliminin düzenlenmesinde oynadığı rol nedeniyle osteoporoz tedavisinde gündeme gelmiştir. D vitamini ve metabolitleri hücre çekirdeğine bağlanarak protein sentezini, hücre membranına bağlanarak ise kalsiyum geçişini artırır ve kandaki paratiroid hormon seviyesini azaltır. Kemik üzerinde anabolik etkisi olan D vitamini haftalık doz şeklinde uygulanmalıdır. Tavsiye edilen haftalık maksimum doz 50.000 I.U'dur (157-159).

c) Ca ve D vitamini kombinasyonu

Osteoporoz tedavisinin temelini Ca ve D vitamininin kombinasyonu oluşturur. Yapılan çalışmalar sonucunda, 1200 mg Ca ve 800 I.U. D vitamini alan osteoporozlu bireylerde yeni kalça kırığı ve vertebra dışı kırık riskinin anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Osteoporoz hastalarına günlük 1200-1500 mg Ca ve 400-800 I.U. D vitamini alınması önerilmektedir (157-159).

d) Kalsitonin

Kalsitonin, tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden salgılanan ve osteoklastik aktiviteyi durdurarak kemik rezorpsiyonunu azaltan bir hormondur. Hücre yüzeyindeki kalsitonin reseptörü yoluyla, osteoklastları selektif olarak ve doğrudan etkiler, osteoklastlar küçülür ve kemik rezorpsiyonunu keserler. Ca seviyesi düştüğünde kalsitonin salınımı azalırken, yüksek Ca seviyesi kalsitonin seviyesini arttırmaktadır.

Osteoporoz tedavisinde kullanılan enjektabl (subkutan, intramusküler) ve intranasal formları mevcuttur. Yapılan çalışmalar sonucunda günlük 200 I.U. kalsitonin kullanımının yeni vertebra ve kalça kırığı meydana gelme riskini kullanmayanlara göre anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır (157-159).

e) Bifosfonatlar

Kemik yapısında bulunan pirofosfatların sentetik analogları olan bifosfonatlar, kemiğin yapısında bulunan hidroksiapatitlere bağlanıp pirofosfatazların etkisine direnç oluşturarak kemik yıkımını azaltmaktadırlar. Osteoklastların sayı ve aktivitelerinde azalmaya neden olan bifosfonatların esas olarak etki mekanizmaları birbirine bağlı üç düzeyde görülmektedir. Dokuda, kemik mineral ünitesinin aktivitesini ve sayısını etkileyerek kemik döngü hızını azaltmaktadırlar. Hücresel düzeyde, osteoklastların apoptozisini hızlandırırılar. Moleküler düzeyde ise özellikle nitrojen içeren bifosfonatlar ile gözlenen mevalonat pathway'ın engellenmesi etkisidir. Bifosfonatların kemikte yarılanma süresi 10 yıldır. Klinikte osteoporoz tedavisinde en yaygın kullanılan bifosfonatlar; alendronat, risedronat, ibandronat, etidronat ve pamidronattır (157-159).

f) Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)

SERM; kemik ve kardiyovasküler sistemde östrojen agonisti, uterus ve meme dokusunda ise östrojen antagonisti olarak etki gösterirler. Raloksifen, ikinci kuşak bir SERM olup, östrojen reseptörüne bağlanmaktadır. Raloksifen, östrojenik etkisiyle KMY'i artırır. Östrojen reseptörlerine seçici olarak bağlanır ve reseptörle bağlanınca değişik özellikler kazanabilir. Kemikte, östrojen gibi etki ederek kemik dokusunu stabilize eder. Bifosfonatlar gibi kemik formasyonunu baskılamayan ve kemik depozisyonuna neden olmayan raloksifen, uzun yıllar kullanılabilir. Önerilen günlük dozu 60 mg olan raloksifen, meme dokusunda anti-östrojen etkilidir ve meme kanseri riskini azaltır (157-159).

g) Hormon Replasman Tedavisi

Menopoz sonrası görülen osteoporozun etyolojisinde birincil etken östrojen eksikliğidir. Postmenopozal dönemdeki hastalarda, kemik kaybını durduran östrojen replasman tedavisi oral ya da parenteral yolla verilebilir. Hem doğal hem de sentetik östrojen etkili olsa da doğal östrojenler tercih edilmelidir ve hastaların mamografiyle ya da endometriyal takibi gereklidir. Hormon replasman tedavisinin kesin kontrendikasyonları; aktif karaciğer hastalıkları, meme Ca, aktif vasküler tromboz ve idiyopatik vajinal kanamalardır. Bu tedavinin relatif kontrendikasyonları ise safra kesesi veya kronik karaciğer hastalıkları, endometriosis, uterin ya da ovarian Ca, memenin kistik hastalıkları, migren, transient iskemik atak ve tromboemboli öyküsüdür (157-159).

h) Stronsiyum Ranelat

Stronsiyumun etki mekanizmasının çift yönlü olduğu ileri sürülmektedir. Preosteoblastların osteoblastlara dönüşümü ve osteoblast aktivitesini arttırarak kemik yapımını stimüle ederken aynı zamanda osteoklast oluşumunu ve aktivitesini azaltarak kemik yıkımını baskılamaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda, stronsiyum ranelatin vertebra ve kalça kırığı riskinde azalma ve KMY’de artış gözlemlenmektedir (157-159).

i) Paratiroid Hormon (PTH)

Ca dengesini sağlayan temel hormon olan PTH 84 aminoasitlik bir polipeptit olup, paratiroid bezlerinden salgılanarak serum Ca^{+2} düzeyinin değişimine neden olur. Yüksek plazma konsantrasyonları, kemik rezorpsiyonunu uyarmakla birlikte, düşük dozlarda aralıklı verildiğinde ise kemik formasyonunu stimüle etmektedir. PTH’un hem osteoklast hem de osteoblast hücrelerine etkisi vardır. PTH’nın osteoklast üzerindeki etkileri indirekt olmaktadır. PTH kemik yıkımını, böbrekten kalsiyum geri emilimini ve böbrekte kalsitriol yapımını arttırarak serum kalsiyum düzeyini korur. Aralıklı verildiğinde, kemik yapımını uyarır, ancak yüksek konsantrasyonda kollajen yapımını baskılar. Eksojen devamlı uygulamada veya endojen salgı varlığında (hiperparatiroidi) ise, osteoklastlar aracılığıyla kemik yıkımını artırır. PTH tedavisi uygulanan osteoporozlu hastalarda KMY’de lumbar ve vertberal kemik kütlelerinde artış, kemik kırık riskinde ise azalma görülmüştür (157-159).

j) Florid

Osteoporoz tedavisinde potent stimülator işlevi olan floridlerin sistemik yolla alımı kontrollü bir şekilde yapılmaktadır. Diğer vitamin ve minerallerin aksine, floridlerin günlük alınması gereken doz belirtilmemekle birlikte; toksik özellik gösterebilen floridler için günlük 1,5-4 mg doz aralığının güvenli olduğu belirtilmektedir. Florid kullanan osteoporoz hastalarında KMY’de artış sağlanmasına karşın, vertebral kırık insidansında azalmaya yönelik bir veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, florid tedavisi osteoporoza bağlı gelişebilecek kırıkların önlenmesinde ve tedavisinde önerilmemektedir (157-159).

k) Büyüme Hormonu ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

Büyüme hormonu (GH) ve IGF-1, kemik kütlesinde artış sağlayan potansiyel anabolik ajanlar olarak kullanılmaktadır. Menopoz sonrası osteoporozlu hastalarda, GH tedavisi sonunda, klinik semptomlarda hafifleme görülmüş ve bazı olgularda KMY artmıştır. GH ile hem rezorpsiyon hem de formasyonun hızlanması nedeniyle, antirezorptif ilaçlarla birlikte kullanılması yönünde çalışmalar da yapılmıştır. Ancak, yan etkilerinden dolayı kullanım potansiyeli sınırlıdır. IGF-1 ise osteoblastların farklılaşmasında ve uzunlamasına kemik büyümesinde etkilidir. Osteoporozlu hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, IGF-1'in doza ve süreye bağlı olarak kemik metabolizmasını anabolizma yönünde etkilediği görülmüştür (157-159).

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar kemik kaybını yavaşlatabilir veya önleyebilirler. Ancak ilaç kesildikten sonra kemik kayıp hızı tedavi öncesi düzeyine yükselir. Bu nedenle, osteoporozun önlenmesine yönelik yaklaşımlar önem kazanmaktadır. Ca ve D vitamini alımının arttırılması, risk faktörlerinin azaltılması, diyetle ilgili diğer faktörler ve fiziksel aktivite-egzersizler osteoporozdan korunmada öncelikle yapılması gerekenlerdir (160).

2.4. Stronsiyum

Stronsiyum (Sr) Crawford tarafından İrlanda'nın Strontian şehrinde tanımlanan +2 değerlikli toprak alkali ve 38 atom numaralı kimyasal bir elementtir. Kimyasal açıdan Ca ve baryuma benzerlik gösterir (18). Başlıca alım yolu su ve yiyecekler olan stronsiyum sebze, deniz ürünleri, baharatlar ve süt ürünlerinde yüksek oranda bulunurlar (161).

Normal bir diyetle günde 0,023-0,046 mmol/L Sr alınır. İnsan vücudu Sr ve Ca'ı birbirinden ayırt edemeyebilir ve Ca yerine Sr absorbe edilebilir. Ayrıca Sr, Ca ile kimyasal benzerlik gösterdiğinden kemik ve dişte toplanma özelliğindedir. Sr'un stabil formları sağlık problemi oluşturmamasına rağmen, kontrolsüz dozlarda uygulanırsa kemikte malignite ve lösemi gelişimine neden olabilir. Fizyolojik plazma konsantrasyonları oral alıma bağlıdır ve ortalama 0,11-0,31 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Oral verildikten sonra, hücre dışı sıvıdaki Ca içeriği değişmez. Farmakolojik dozda intravenöz verilmesi paratiroid hormonun geçici düşmesine bağlı olarak Ca'un böbrekten emiliminin

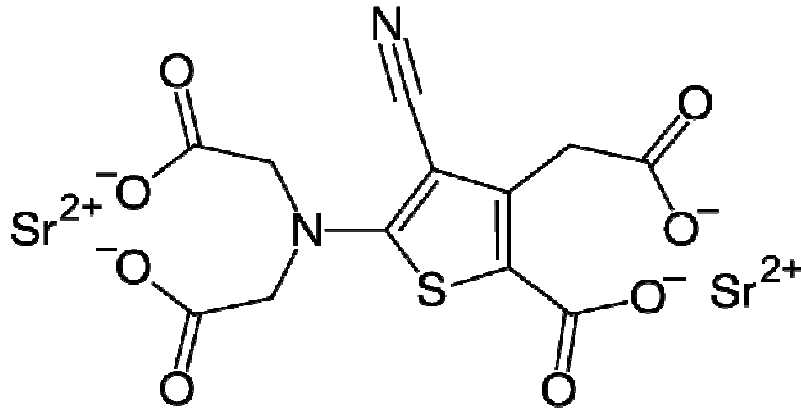
azalmasına yol açar ve plazma Ca konsantrasyonu düşer. Yarılanma ömrü 41 gün olan Sr idrar ve feçesle atılır, vücuttaki oranı ise idrar analizi ile saptanabilir (162,163).

2.4.1. Stronsiyumun Kullanım Alanları

Sr, ticaret ve araştırma alanında geniş bir kullanım ağına sahiptir. Uçucu formdaki stronsiyum partikülleri koyu kırmızı alev çıkarmaktadır. Sr; optik aletlerin üretiminde, havai fişeklerin imalatında kırmızı rengi vermek amacıyla kullanılmaktadır. Sr, elektron tüplerindeki oksijeni elemine etmek ve renkli televizyonların camının imalatında kullanılmaktadır. Tıp alanında ise kontrollü dozlarda göz hastalıkları, kemik kanseri ve osteoporozun tedavisinde kullanılabilmektedir (164,165).

2.4.2. Stronsiyum Ranelat

Stronsiyum Ranelat, organik asit olan ranelik asit ile stabil, nonradyoaktif iki stronsiyum atomunun bir araya getirilmesi ile oluşturulan bir bileşiktir. (Şekil-2.1) Stronsiyum ranelat, osteoporoz tedavisinde kullanılan ve günlük dozu oral yoldan 2 gram olarak belirlenmiş bir bileşiktir. İlk defa İngiltere’de 2004 yılında lisans alan stronsiyum ranelat “Protelos” markasıyla saşe formunda satışa sunulmuştur. Suyla karıştırılıp içilen stronsiyum ranelatın Emilimi yiyeceklerden, süt ve süt ürünlerinden etkilendiği için yemekten en az iki saat sonra kullanılması önerilmektedir (166).



Şekil 2-1: Stronsiyum Ranelatın Kimyasal Formülü (167)

Stronsiyum ranelatın postmenopozal kadınlar tarafından kronik alımı, stronsiyumun kemiklere katılımına ve 3-24 ay gibi bir sürede plazma konsantrasyonu stabilitesine neden olur ve bu, alınan doza da bağlıdır. Stronsiyum ranelat, tedavi sona erdikten sonra kemikten hızla atılır, vücuttan atılımı gastrointestinal sistem ve böbrekler yolu ile olur. Kemikteki stronsiyum içeriği tedavinin bitmesinden sonra 6 haftada %50 azalır, tam arınma periyodu ise 3 yıldır (19).

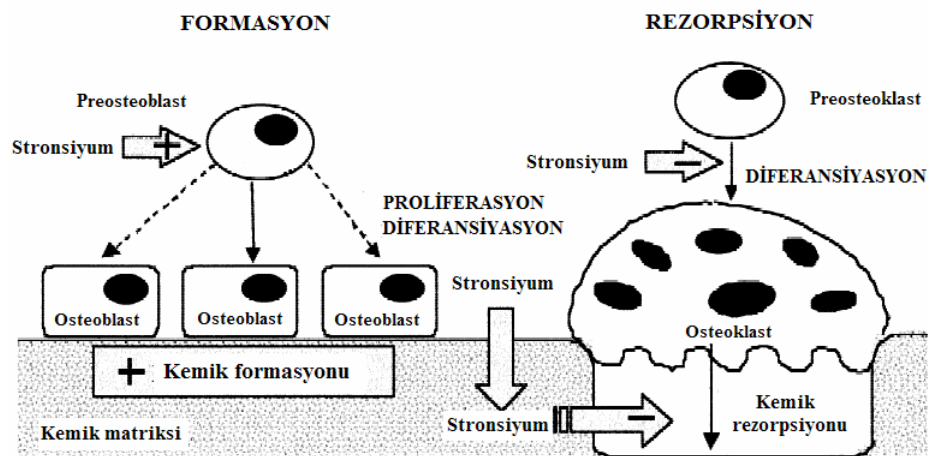
2.4.2.1. Stronsiyumun Ranelatın Etki Mekanizması

Stronsiyum ranelatın kemik üzerindeki etkisi ile ilgili pek çok deneysel çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda, stronsiyum ranelatın kemik hücreleri ve kemik mineral yapısı üzerindeki etkisi ortaya konmuştur (19). (Şekil 2.2)

2.4.2.2. Stronsiyum Ranelatın Kemik Hücreleri Üzerine Etkisi

Kemik hücreleri üzerine, stronsiyum ranelatın etkilerini ortaya koyan in vitro ortamda yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda:

- Stronsiyum ranelatın kollajen ve non-kollajen protein sentezini ve preosteoblastik hücre çoğalmasını arttırarak kemik formasyonunu arttırdığı,
- Osteoklast farklılaşmasını inhibe edip osteoklastların kemik rezorbe edici aktivitelerini azaltarak kemik rezorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir (19).



Şekil 2-2:Stronsiyum Ranelatın Kemik Üzerindeki Etki Mekanizması (167)

2.4.2.3. Stronsiyum Ranelatın Kemik Mineral Yapısına Etkisi

Stronsiyum ranelat, kemik hücreleri üzerinde çift yönlü etki göstermesinin yanı sıra, kemiğin hücresel olmayan komponentlerine ve mineral yapısı üzerine de etkilidir. Stronsiyum ranelatın trabeküler kemik kütlesini, trabeküla sayısını ve kalınlığını arttırdığı yapılan hayvan deneylerinde de gösterilmiştir (19).

Stronsiyum ranelat, kemikteki etkilerini Ca reseptörüne bağlanarak göstermektedir. Stronsiyum ranelat ile tedavi edilen insan ve hayvanların kemik dokularında, Sr genel olarak kristal yüzeye absorbe olup, yeni oluşan kemiğin apatit kristalindeki Ca'un yerini önemsiz miktarda alır. Stronsiyum ranelat kullanan hastalarda Ca ve PTH serum konsantrasyonlarında anlamlı derecede olmayan azalma, kan fosfor konsantrasyonları ve toplam alkalın fosfataz aktivitesinde artış gözlemlenmiştir, ancak bunların klinik sonuçları gözlemlenmemiştir (19,168).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmamızda kullanılan gereçler aşağıda listelenmiştir:

- 56 adet Wistar Albino cinsi, 225 ± 20 gr ağırlığında ve 10 -12 haftalık dişi sıçan
- Protelos 2 gr Oral Süspansiyon İçin Granül 28 Paket (Stronsiyum Ranelat, Gidy, France)
- Cusabio Biotech Rat CTX-I Elisa Kit (Rat C-Telopeptide Of Collagen, CTX-I Elisa Kit Wuhan P.R. China)
- Geistlich Bio-Oss Kemik Grefti (0,25-1,00 mm Parçacık Çapında Sığır Kaynaklı Greft Materyali Wolhusen, Germany)
- Ketazol %10 Flakon (Ketamin HCl , RichterPharma Ag, Wels, Austria)
- Alfazyne %2 Flakon (Ksilazin HCl, Alfasan, Woerden, Netherlands)
- USP 4/0 PGLA Suture Materyali (Polylactic-co-glycolic acid Ruschmed İpek Plastik, İstanbul, Türkiye)
- USP 3/0 İpek Suture Materyali (Ruschmed İpek Plastik, İstanbul, Türkiye)
- Genta 160 mg IM/IV (Gentamisin, Ulagay İlaç Sanayii, İstanbul, Türkiye)
- BD Micro-Fine Plus U-100 INSULIN (İnsülin Enjektörleri, Franklin Lakes USA)
- Greiner Bio-One GmbH 500 Reaction Tubes (Eppendorf Tüpü, Frickenhausen, Germany)
- Ameliyat Setleri
- Feather S/35 Microtome Blade 50 Adet/Kutu (Mikrotom Bıçağı, Osaka, Japan)

3.2. Yöntem

Araştırmamızın deneysel çalışmaları, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nde, histopatolojik inceleme aşaması ise İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmamızda, 56 adet Wistar Albino cinsi 225 ± 20 gr ağırlığında 10-12 haftalık dişi sıçan kullanıldı. Tez çalışmamızda, deneysel olarak osteoporoz oluşturulması planlandığından cinsiyet hormonlarının ön planda olduğu 10-12 haftalık erişkin dişi sıçanlar tercih edildi. Denekler, bağıl nem oranı %40-60, 22 ± 1 sıcaklıkta, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamı sağlayacak şekilde otomatize edilmiş odada, standart kafeslerde saklandılar. Deney süresince, sıçanları İstanbul Yem Sanayii tarafından hazırlanan standart laboratuvar yemi ve çeşme suyu ile ad libitum beslendiler.

3.2.1. Deney Hayvanları ve Grupları

Çalışmamızda kullanılan 56 adet Wistar Albino cinsi sıçan 3 hafta/6 hafta, overektomi/kontrol, stronsiyumlu/stronsiyumsuz, greftli/greftsiz olmak üzere 16 alt gruba ayrıldı. (Tablo-3.1)

1-)Osteoporoz Grubu: 28 adet sıçandan oluşan osteoporoz grubuna deneyin başlangıcında overektomi uygulandı. Bu gruptaki hayvanlar stronsiyum takviyesi açısından ikiye ayrıldı:

A)Stronsiyum takviyesi yapılan alt grup: Bu alt grup da erken ve geç kemik iyileşmesi açısından ikiye bölündü.

1-)3. Hafta sonunda sakrifiye edilen grup: 7 Hayvan

2-)6. Hafta sonunda sakrifiye edilen grup: 7 Hayvan

B) Stronsiyum takviyesi yapılmayan alt grup: Bu alt grup da erken ve geç kemik iyileşmesi açısından ikiye bölündü.

1-)3. Hafta sonunda sakrifiye edilen grup: 7 Hayvan

2-)6. Hafta sonunda sakrifiye edilen grup: 7 Hayvan

Tablo 3-1: Deney hayvanlarının gruplandırılması (3 Hafta/6 Hafta, Overektomi/Kontrol, Stronsiyumlu/Stronsiyumsuz, Greftli/Greftsiz)

3. HAFTA	OVEREKTOMİ STRONSİYUMLU		OVEREKTOMİ STRONSİYUMSUZ	
	GREFT (+)	GREFT(-)	GREFT (+)	GREFT (-)
	1	2	3	4
	KONTROL STRONSİYUMLU		KONTROL STRONSİYUMSUZ	
	GREFT (+)	GREFT(-)	GREFT (+)	GREFT (-)
	5	6	7	8
6. HAFTA	OVEREKTOMİ STRONSİYUMLU		OVEREKTOMİ STRONSİYUMSUZ	
	GREFT (+)	GREFT(-)	GREFT (+)	GREFT (-)
	9	10	11	12
	KONTROL STRONSİYUMLU		KONTROL STRONSİYUMSUZ	
	GREFT (+)	GREFT(-)	GREFT (+)	GREFT (-)
	13	14	15	16

2-)Kontrol Grubu: 28 adet sıçandan oluşan kontrol grubunda overektomi işlemi uygulanmadı. Bu gruptaki hayvanlar da stronsiyum takviyesi açısından ikiye ayrıldı:

A)Stronsiyum takviyesi yapılan alt grup: Bu alt grup da erken ve geç kemik iyileşmesi açısından ikiye bölündü.

1-)3. Hafta sonunda sakrifiye edilen grup: 7 Hayvan

2-)6. Hafta sonunda sakrifiye edilen grup: 7 Hayvan

B) Stronsiyum takviyesi yapılmayan alt grup: Bu alt grup da erken ve geç kemik iyileşmesi açısından ikiye bölündü.

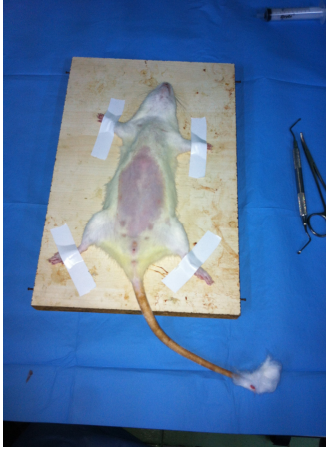
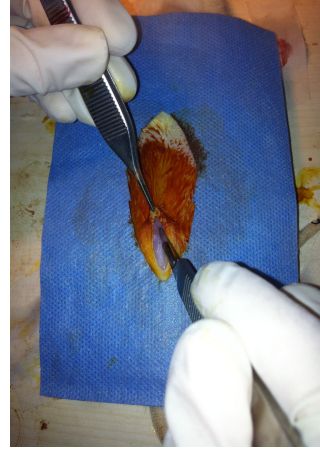
1-)3. Hafta sonunda sakrifiye edilen grup: 7 Hayvan

2-)6. Hafta sonunda sakrifiye edilen grup: 7 Hayvan

3.2.2. Cerrahi Uygulamalar

3.2.2.1. Deneysel Osteoporoz Oluşturma (Bilateral Overektomi)

Sıçanlara genel anestezi amacıyla 50 mg/kg ketamin HCl ve 10 mg/kg Xylazine intraperitoneal olarak uygulandı. Standart postüre getirilerek sabitlenen sıçanların arcus costalar ve inguinal bölgelerle sınırlı alandaki tüyler traşlandı. Ameliyat bölgesi povidon iyot çözeltisi ile temizlendikten sonra 3 cm'lik bir insizyon yapıldı. Abdominal kaviteyi çevreleyen kaslar (m.obliques internus abdominis, m.obliques externus abdominis) ve periton açıldıktan sonra, omentum ekarte edilerek ovaryuma ulaşıldı. Proksimalde mesoovaryumdan, distalde ise cornu uterustan 4/0 PGLA (glicolide-co-lactide) emilebilen dikiş (Ruschmed PGLA) ile bağlandı. Overler her iki tarafta da bu işlemler uygulanarak çıkarıldı. Kanama kontrolü yapılarak m.obliques internus abdominis ile m.obliques internus abdominis ve cilt altı dokular 4/0 PGLA (glicolide-co-lactide) emilebilen dikis (Ruschmed PGLA) ile sütüre edildi. Cilt dikişi ise 3/0 ipek dikiş materyali (Ruschmed ipek) ile eşit aralıklarla kapatıldı. Operasyon sonrasında deneklere postoperatif enfeksiyon gelişmemesi için 10 mg/kg gentamisin intramuskuler olarak uygulandı. Denekler kontrol edilip yara bakımları yapılarak kafeslerine yerleştirildi. Overektomiden sonraki 8 hafta boyunca deneklere hiçbir uygulama yapılmadı.

**A****B****C****D****E****F**

Şekil 3-1: Bilateral Oorektominin Aşamaları

A-Cerrahi amacıyla standart postüre getirilmiş sıçan B- Oorektomi için yapılan insizyon
 C-Overlerin ve fallop tüplerinin görünümü D-Eriyebilir dikişle ligatüre edilen overler
 E- Eksize edilmiş overin görünümü F- Cerrahi sahanın kapatılmış görünümü

3.2.2.2. Serum Ctx Değerlerinin Tespit Edilmesi

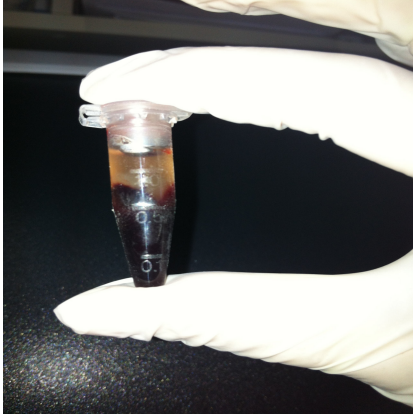
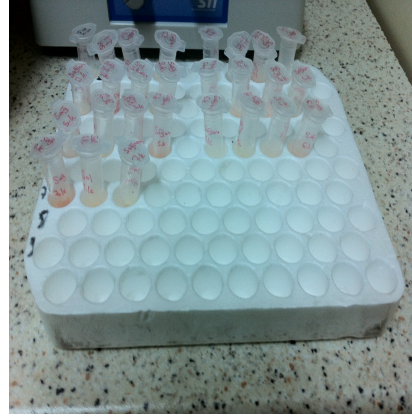
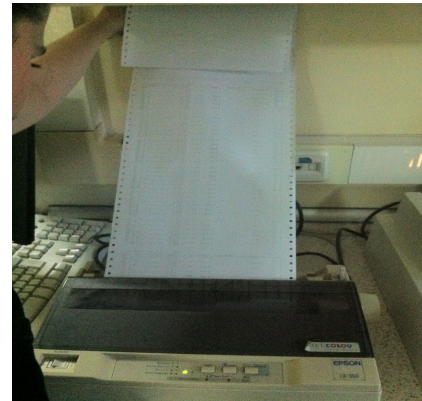
Serum osteoklastik faaliyeti gösteren bir biomarker olan serum CTX-I aracılığıyla overektomi grubundaki sıçanlardan overektomi öncesi ve 8 hafta sonrasında artmış kemik turnoverını ortaya koymak amacıyla kuyruk veninden kan örnekleri alındı. Kuyruk veninden toplanan ortalama 1cc kan örneği eppendorf tüplerinde (Greiner Bio-One GmbH 500 Reaction Tubes) toplandı. Alınan örnekler 10 dakika süreyle 4000 rpm devirde santrifüj edilerek serum örnekleri kan plazmasının üzerinde toplandı. Serum CTX-I Kiti (Cusabio® Biotech Rat CTX-I ELISA Kit) aracılığıyla sıçanlardan toplanan serum örneklerinin Ctx-I değerleri tespit edildi. Serum Ctx değerinin tespiti için kan toplanması, santrifüj işlemi ve serum CTX-I kitiyle değerlerin tespit edilmesi overektomiden hemen önce ve overektomiden 8 hafta sonra tekrarlandı. Bu şekilde her bir sıçandaki serum Ctx-I değerindeki artış ortaya konarak sıçanlardaki artmış osteoklastik aktivite gösterildi (Tablo-3.2).



A



B

**C****D****E****F****G****H**

Şekil 3-2: Serum Ctx Değerlerinin Tespit Edilişinin Aşamaları

- A-Sıçanın kuyruk veninden kan alınması B- Toplanan kan örneklerinin santrifüje edilmesi
 C-Santrifüj sonrası ayrılan serum ve plazma D- Ayrılan serumun ayrı tüplere alınması
 E-Serum Ctx ölçümü için kullanılan ELISA Kiti F-ELISA Kitine serum örneklerinin uygulanışı
 F-ELISA Kitinin ELISA Laserdaki görünümü G- Serum Ctx değerlerinin elde edilmesi

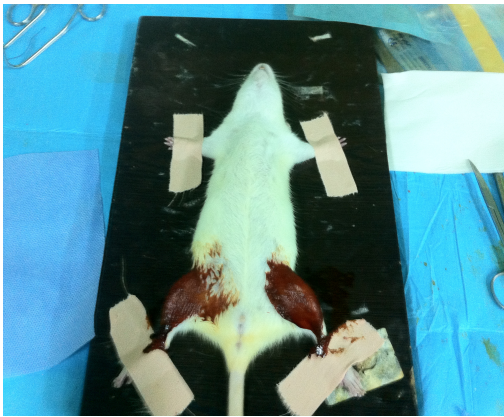
Tablo 3-2:Overektomi Grubundaki Sıçanların Operasyon Öncesi ve Sonrası Serum Ctx Değerleri

(pg/ml)	Overektomi Öncesi	Overektomi Sonrası
Sıçan No 1	132,9	149,9
Sıçan No 2	72,9	195,5
Sıçan No 3	104,1	173,3
Sıçan No 4	89,3	169
Sıçan No 5	86,5	161,3
Sıçan No 6	125	289,6
Sıçan No 7	58	183,5
Sıçan No 8	46,5	240
Sıçan No 9	67,6	163,6
Sıçan No 10	56,8	199,7
Sıçan No 11	46	217,2
Sıçan No 12	55,4	195,8
Sıçan No 13	54,8	154,2
Sıçan No 14	73,3	250,8
Sıçan No 15	54,4	135,4
Sıçan No 16	33,2	223,5
Sıçan No 17	49,2	277,3
Sıçan No 18	56,5	249,7
Sıçan No 19	67	144,4
Sıçan No 20	58,8	188
Sıçan No 21	70,4	193,2
Sıçan No 22	77,4	145,4
Sıçan No 23	88,2	221,5
Sıçan No 24	50,8	253,6
Sıçan No 25	24,5	170,7
Sıçan No 26	54	167,7
Sıçan No 27	95,6	157,2
Sıçan No 28	189,2	280,6

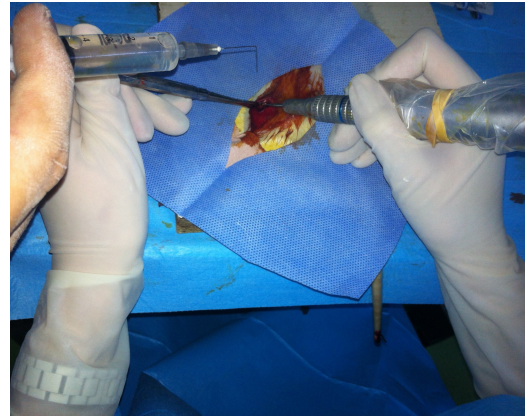
3.2.2.3. Kemik Defekterinin Oluşturulması

Sıçanlara genel anestezi amacıyla 50 mg/kg ketamin HCl ve 10 mg/kg Xylazine intraperitoneal olarak uygulandı. Standart postürde sabitlenen sıçanların sağ ve sol bacaklarının arka medial yüzeyleri temizlenerek cerrahi saha povidon iyot çözeltisi ile silindi. Sağ ve sol bacaklar fleksiyon pozisyonuna getirilerek tibiaların medial yüzeylerine ulaşmak amacıyla 20-25 mm uzunluğunda longitudinal yönde cilt, cilt altı ve periost kesisi yapıldı. Künt diseksiyonla tibiaların medial yüzeyleri açığa çıkartılıp yumuşak dokular ekarte edildi.

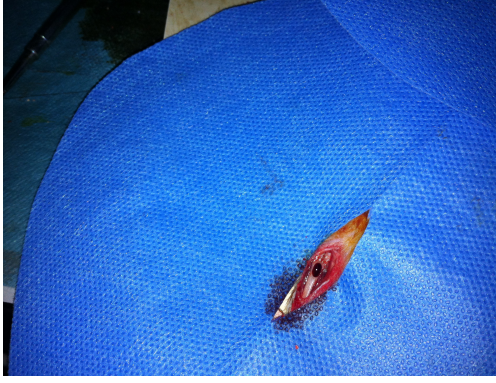
Tibiaların açığa çıkartılmasını takiben tur motoruna bağlı piyasemene takılan 1 mm çapındaki yuvarlak uçlu paslanmaz çelik frezle, steril serum fizyolojik çözeltisi irigasyonu altında 5mm uzunluğunda 3mm genişliğinde kemiğin korteks ve mudullasını içine alan kemik defektleri oluşturuldu. Sıçanların sağ bacaklarına açılan defektlere sıgır kaynaklı kemik grefti (Geistlich Bio-Oss® Kemik Grefti) uygulaması yapılırken; sol bacaklarda açılan defektler ise kontrol amacıyla boş bırakıldı. Tibialara defekt açılması ve greft uygulamasının ardından çevre yumuşak dokular serbestlenip ameliyat sahası 3/0 ipek dikiş materyali (Ruschmed ipek) ile eşit aralıklarla kapatıldı. Sıçanların ameliyat sahaları kontrol edilip yara bakımı yapıldıktan sonra denekler kafeslere yerleştirildi.



A



B



C



D



E



F

Şekil 3-3: Tibiada Defektlerin Oluşturulması ve Greft Uygulamasının Aşamaları

- A-Sıçanların standart postüre alınarak operasyona hazırlanışı
 B- Mikromotora takılı piyasemenle tibiada defektlerin hazırlanışı
 C-Tibiada oluşturulan defektin görünümü D- Kemik defektine Bio-Oss greftin uygulanışı
 E-Bio-Oss greft materyali uygulanmış kemik defekti F- Cerrahi sahanın kapatılması

3.2.2.4. Stronsiyum Ranelat Uygulamasının Gerçekleştirilmesi

Sıçan tibialarına açılan kemik defektlerini takiben sıçanların ağırlıkları ölçüldü ve sıçanlara ağırlıklarına göre 450 mg/kg stronsiyum Ranelat (Protelos 2 gr Oral Süspansiyon) uygulandı. Ortalama 225 ± 20 gr ağırlığında olan erişkin dişi sıçanlara günlük 100 mg stronsiyum ranelat gavaj yoluyla verildi. Granül şeklinde paketlenen 2000 mg stronsiyum ranelat 100 ml suyla homojen bir şekilde karıştırılarak 20 sıçana eşit olarak (5'er ml) gavaj yoluyla sakrifikasyon gününe kadar uygulandı.



A



B



C



D

Şekil 3-4: Sıçanlara Stronsiyum Ranelat Uygulanması

A-Stronsiyum Ranelatın hazırlanması B-Hazırlanan Stronsiyum Ranelatın gavaja alınması

C-Gavajın sıçanın midesine yerleştirilmesi D-Stronsiyum Ranelatın gavaj yoluyla uygulanması

3.2.3. Histopatolojik İnceleme ve Değerlendirme Kriterleri

Tibialar yumuşak dokularından arındırılarak % 10'luk formaldehit solüsyonunda 8-12 saat fikse edildi. Suda çalkalanarak %26 formik asit, %8,5 sodyum sitrat içeren dekalsifikasyon solüsyonuna (Thermo-Shandon TBD-2) konuldu. Solüsyonlar 48 saatte bir değiştirilerek 10-12 gün boyunca dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyondan sonra defekt sahasının tamamını içine alacak şekilde kemik vertikal eksenini boyunca kesilerek kasetlendi. Örnekler rutin takip işleminden sonra parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan 5µ'luk kesitler alınarak lam üzerine yerleştirildi ve deparafinizasyon ve şeffaflandırma işlemlerinden sonra rutin Hematoksilen-Eosin ile boyandı ve ışık mikroskopunda farklı büyütme ölçeklerinde incelendi. Bütün gruplardan elde edilen kesitler sınıflandı ve skorlandı.

Histopatolojik incelemelerde;

- İltihap
- Fibröz doku oluşumu
- Nekroz
- Yeni kemik yapımı
- Residüel greft
- Yabancı cisim reaksiyonu karşılaştırmalı olarak incelendi.

Trabeküler kemik: Yeni kemik yapımı alanları

%0 - %5 arası alanı kaplıyorsa (0)

%5 – %30 arası alanı kaplıyorsa (1),

%30 – %60 arası alanı kaplıyorsa (2)

%60’tan fazla alanı kaplıyorsa (3) olarak değerlendirildi.

İltihap

%0 - %5 arası alanı kaplıyorsa (0)

%5 – %30 alanda ise (1),

%30– %60 arasında ve 1-2 mikro abse odağı içeriyorsa (2),

%60’ın üzerinde / çok sayıda mikro abse odakları içeriyorsa (3) olarak değerlendirildi.

Nekroz

%0 - %5 arası alanı kaplıyorsa (0)

%5 – %30 arası (1),

%30 – %60 arası (2),

%60’tan fazla ise (3) olarak değerlendirildi.

Fibrozis

%0 - %5 arası alanı kaplıyorsa (0)

%5 – %30 arası (1),

%30 – %60 arası (2)

%60’tan fazla ise (3) olarak değerlendirildi.

3.2.4. İstatiksel Değerlendirme Yöntemleri

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 15.0 ve STATA 9.0 programları kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi, tekrarlı nicel verilerin değerlendirilmesinde ise Paired Samples t-test kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik bulgular

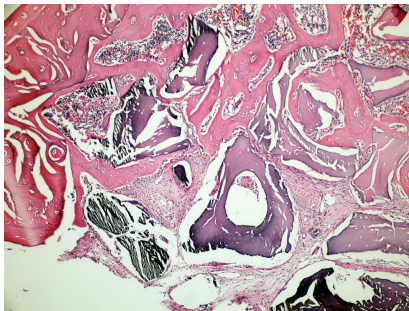
Çalışmamızda, Wistar Albino cinsi sıçanlarda hazırlanan kritikal-size defektlerde, stronsiyum ranelatin, oral cerrahide kullanılan sığır kaynaklı greft materyalinin kemik iyileşmesi üzerindeki etkisini, 3 ve 6 haftalık periyodlarda iltihap, fibroz, nekroz, yeni kemik yapımı, yabancı cisim varlığı ve residüel greft gibi parametreler aracılığıyla inceledik.

4.1.1. 3. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftli Kavite

Bu gruptaki yedi deneğin, dördünde düşük şiddette (1), ikisinde orta şiddette (2) iltihap hücresi gözlenirken bir denekte iltihap hücresi görülmedi. Bir denekte düşük düzeyde (1) nekroz alanı izlenirken, diğer deneklerde nekroz alanı (0) gözlemlenmedi. Bir denekte şiddetli fibröz (3) gözlemlenirken, dört denekte orta şiddette (2), bir denekte düşük şiddette (1) fibröz görüldü. Bir denekte defekt bölgesinin yaklaşık olarak tamamını kapsayan (3), dört denekte orta şiddette (2) ve iki denekte düşük değerde (1) yeni kemik oluşumu saptandı.

Tablo 4-1: 3. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftli Kavitenin Histopatolojik Bulguları

3. Hafta	İltihap	Nekroz	Fibroz	Yeni Kemik Yapımı	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Residüel Greft Materyali
Denek 1	1	0	2	3	0	1
Denek 2	1	0	1	2	0	1
Denek 3	2	1	3	2	1	1
Denek 4	0	0	0	1	0	1
Denek 5	1	0	2	1	1	1
Denek 6	2	0	2	2	1	1
Denek 7	1	0	2	2	0	1



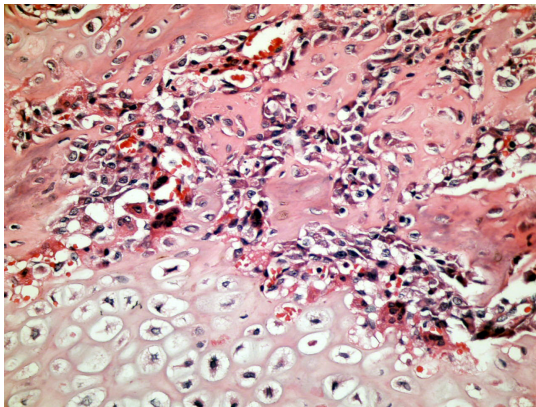
Şekil 4-1: Defekt bölgesinde, rezidüel greft materyali çevresinde ince, yeni kemik trabekülleri (H.E.X100)

4.1.2. 3.Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftsiz Kavite

Bu gruptaki deneklerin tümünde düşük düzeyde (1) iltihap gözlemlenirken, hiçbir denekte nekroz alanına (0) rastlanmadı. Deneklerin beşinde orta şiddette (2) , ikisinde ise düşük şiddette (1) fibröz doku oluşumu izlendi. Yeni kemik yapım alanlarının altı denekte orta şiddette (2) olduğu, bir denekte ise düşük değerde (1) olduğu saptandı.

Tablo 4-2: 3. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftsiz Kavitenin Histopatolojik Bulguları

3. Hafta	İltihap	Nekroz	Fibroz	Yeni Kemik Yapımı	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Residüel Graft Materyali
Denek 1	1	0	2	2	0	0
Denek 2	1	0	2	2	0	0
Denek 3	1	0	1	2	0	0
Denek 4	1	0	2	2	0	0
Denek 5	1	0	2	2	0	0
Denek 6	1	0	1	1	0	0
Denek 7	1	0	2	2	0	0



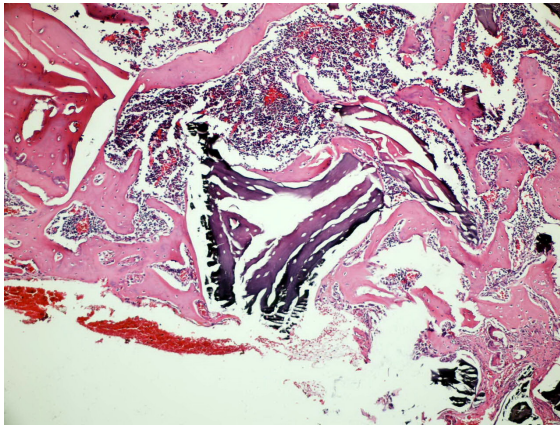
Şekil 4-2: Defekt bölgesinde, damardan zengin, gevşek yapıda bağ dokusu içinde, endokondral kemikleşme alanı çevresinde yeni kemik trabekülleri (H.E.X400)

4.1.3. 3. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftli Kavite

Bu gruptaki yedi deneğin, altı tanesinde hafif şiddette (1), bir tanesinde orta şiddette (2) iltihap hücreleri izlendi. Deneklerin hiçbirinde nekroz alanına (0) rastlanmadı. Üç denekte hafif şiddette (1), üç denekteyse orta şiddette (2) fibroz doku oluşumu gözlemlenirken, deneklerin bir tanesinde fibrotik dokuya rastlanmadı. İki denekte defekt bölgesinin yaklaşık olarak tamamını kapsayan (3), dört denekte orta şiddette (2) ve bir denekte hafif derecede (1) yeni kemik oluşumu gözlemlendi.

Tablo 4-3: 3. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftli Kavitenin Histopatolojik Bulguları

3. Hafta	İltihap	Nekroz	Fibroz	Yeni Kemik Yapımı	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Residüel Greft Materyali
Denek 1	1	0	1	2	0	1
Denek 2	1	0	2	2	0	1
Denek 3	1	0	1	3	1	1
Denek 4	1	0	2	2	1	1
Denek 5	1	0	0	3	1	1
Denek 6	2	0	2	1	1	1
Denek 7	1	0	1	2	1	1



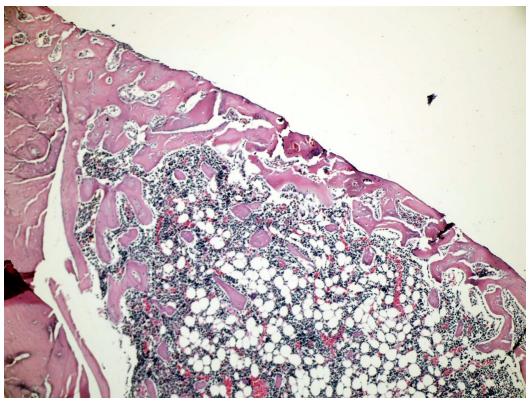
Şekil 4-3: Defekt bölgesinde, greft materyali çevresinde, ince, band biçiminde kemik yapımı ve çevrede iltihap hücresi infiltrasyonu (H.E.X100)

4.1.4. 3. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftsiz Kavite

Bu gruptaki yedi deneğin, üç tanesinde iltihap hücresi infiltrasyonu görülmezken (0), iki tanesinde düşük şiddette (1) ve iki tanesinde orta şiddette (2) iltihap gözlemlendi. Deneklerin hiçbirinde nekroz alanına (0) rastlanmadı. İki denekte orta şiddette (2), iki denekte düşük şiddette (1) fibröz doku oluşumu görülürken, deneklerin üç tanesinde fibrotik doku (0) oluşumuna rastlanmadı. Deneklerin bir tanesinde defekt bölgesinin yaklaşık olarak tamamını kapsayan (3), dört tanesinde orta derecede (2), iki tanesinde hafif derecede (1) yeni kemik oluşumu saptandı.

Tablo 4-4: 3. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftsiz Kavitenin Histopatolojik Bulguları

3. Hafta	İltihap	Nekroz	Fibroz	Yeni Kemik Yapımı	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Residüel Greft Materyali
Denek 1	0	0	0	2	0	0
Denek 2	0	0	0	3	0	0
Denek 3	2	0	2	1	0	0
Denek 4	0	0	0	2	0	0
Denek 5	2	0	2	1	0	0
Denek 6	1	0	1	2	0	0
Denek 7	1	0	1	2	0	0



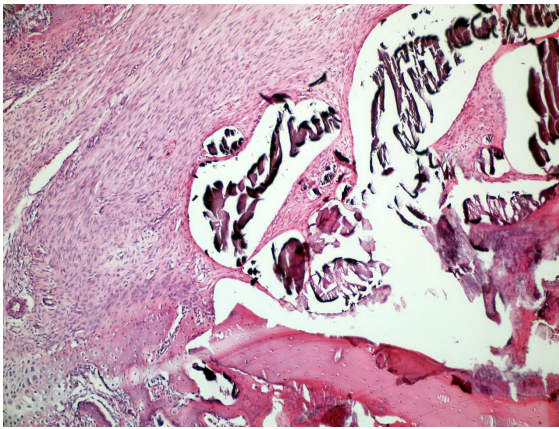
Şekil 4-4: Defekt bölgesinde, defekti kapatmaya yönelik ince köprü biçiminde kemik yapımı, derinde normosellüler kemik iliği (H.E.X100)

4.1.5. 3. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftli Kavite

Bu gruptaki deneklerin tümünde düşük şiddette (1) iltihap gözlemlenirken, deneklerin hiçbirinde nekroz alanına (0) rastlanmadı. İki denekte düşük şiddette (1), dört denekte orta şiddette (2) ve bir denekte ise şiddetli derecede (3) fibröz doku oluşumu görüldü. Deneklerin beş tanesinde orta derecede (2), iki tanesinde hafif derecede (1) yeni kemik oluşumu saptandı.

Tablo 4-5: 3. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftli Kavitenin Histopatolojik Bulguları

3. Hafta	İltihap	Nekroz	Fibroz	Yeni Kemik Yapımı	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Residüel Greft Materyali
Denek 1	1	0	2	1	0	1
Denek 2	1	0	2	2	0	1
Denek 3	1	0	3	1	0	1
Denek 4	1	0	1	2	0	1
Denek 5	1	0	2	2	0	1
Denek 6	1	0	1	2	0	1
Denek 7	1	0	2	2	0	1



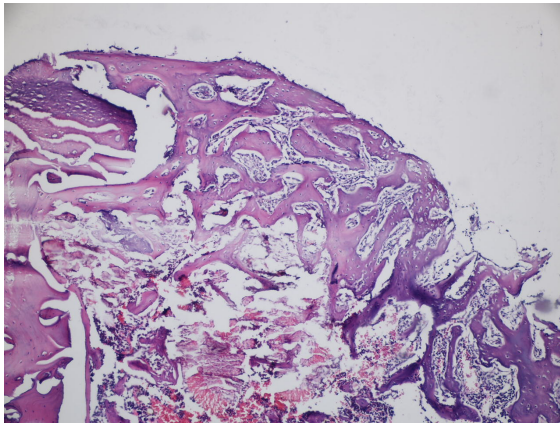
Şekil 4-5: Defekt bölgesinde hücreden zengin, aktif, fibröz doku arasında rezidüel greft materyali ve çevrelerinde ince, band biçiminde yeni kemik trabekülleri (H.E.X100)

4.1.6. 3. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftsiz Kavite

Bu gruptaki yedi deneğin, altı tanesinde düşük şiddette (1) ve bir tanesinde orta şiddette (2) iltihap gözlemlendi. Deneklerin altısında nekroz alanına rastlanmazken (0), bir denekte düşük derecede (1) nekroz alanı izlendi. Beş denekte düşük şiddette (1) fibröz doku oluşumu izlenirken, iki tanesinde fibrotik doku (0) oluşumuna rastlanmadı. Deneklerin bir tanesinde defekt bölgesinin yaklaşık olarak tamamını kapsayan (3), beş tanesinde orta derecede (2), bir tanesinde hafif derecede (1) yeni kemik oluşumu saptandı.

Tablo 4-6: 3. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftsiz Kavitenin Histopatolojik Bulguları

3. Hafta	İltihap	Nekroz	Fibroz	Yeni Kemik Yapımı	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Residüel Greft Materyali
Denek 1	1	0	1	2	0	0
Denek 2	1	0	1	3	0	0
Denek 3	1	1	0	2	0	0
Denek 4	1	0	0	2	0	0
Denek 5	2	0	1	1	0	0
Denek 6	1	0	1	2	0	0
Denek 7	1	0	1	2	0	0



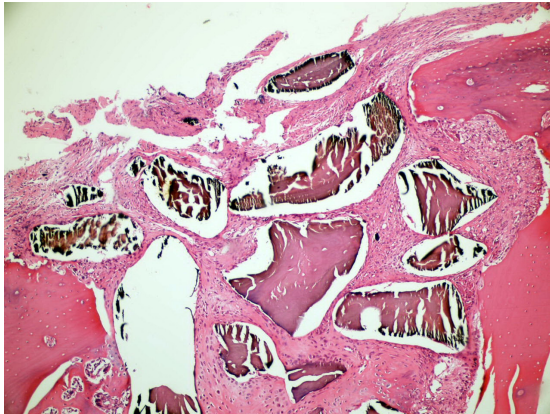
Şekil 4-6: Defekt bölgesini ince, trabeküler kemik doku ile dolduran yeni kemik yapımı ve arada damardan zengin, gevşek yapıda bağ dokusu (H.E.X100)

4.1.7. 3. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftli Kavite

Bu gruptaki deneklerin beş tanesinde düşük şiddette (1) ve iki tanesinde orta şiddette (2) iltihap gözlemlendi. Deneklerin hiçbirinde nekroz alanına (0) rastlanmadı. Dört denekte orta şiddette (2), üç denekte ise düşük şiddette (1) fibröz doku oluşumu görüldü. Deneklerin bir tanesinde defekt bölgesinin yaklaşık olarak tamamını kapsayan (3), dört tanesinde orta derecede (2), iki tanesinde ise hafif derecede (1) yeni kemik oluşumu saptandı.

Tablo 4-7: 3. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftli Kavitenin Histopatolojik Bulguları

3. Hafta	İltihap	Nekroz	Fibroz	Yeni Kemik Yapımı	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Residüel Greft Materyali
Denek 1	2	0	2	2	0	1
Denek 2	1	0	1	3	0	1
Denek 3	1	0	1	2	0	1
Denek 4	1	0	2	2	0	1
Denek 5	1	0	2	1	0	1
Denek 6	1	0	2	2	0	1
Denek 7	2	0	1	1	0	1



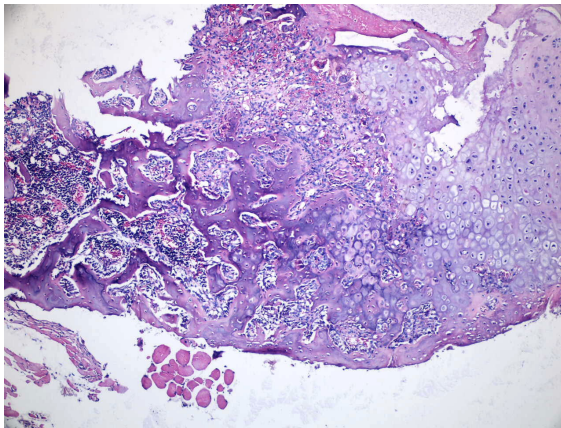
Şekil 4-7: Defekt bölgesinde, aktif fibröz doku içinde, rezidüel greft materyali ve komşuluğunda kondral kemikleşme alanları (H.EX100)

4.1.8. 3. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftsiz Kavite

Bu gruptaki yedi deneğin, beş tanesinde düşük şiddette (1), iki tanesinde ise orta şiddette (2) iltihap gözlemlendi. Deneklerin hiçbirinde nekroz alanına (0) rastlanmadı. İki denekte orta şiddette (2), beş denekte düşük şiddette (1) fibröz doku oluşumu görüldü. Deneklerin iki tanesinde defekt bölgesinin yaklaşık olarak tamamını kapsayan (3), dört tanesinde orta derecede (2), bir tanesinde ise hafif derecede (1) yeni kemik oluşumu saptandı.

Tablo 4-8: 3. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftsiz Kavitenin Histopatolojik Bulguları

3. Hafta	İltihap	Nekroz	Fibroz	Yeni Kemik Yapımı	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Residüel Graft Materyali
Denek 1	1	0	1	1	0	0
Denek 2	1	0	1	3	0	0
Denek 3	1	0	1	3	0	0
Denek 4	2	0	1	2	0	0
Denek 5	1	0	2	2	0	0
Denek 6	2	0	1	2	0	0
Denek 7	1	0	2	2	0	0



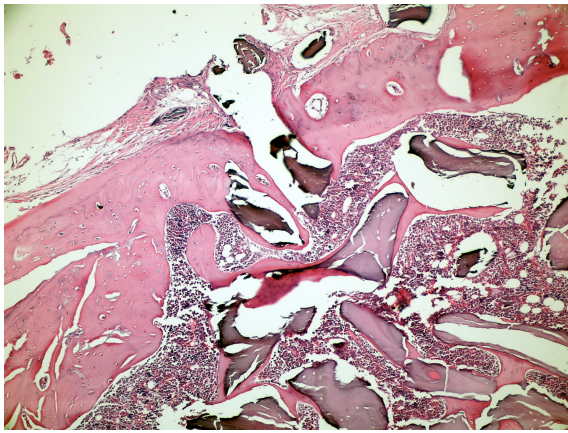
Şekil 4-8: Defekt bölgesinde defekti dolduran enondral kemikleşme alanı ve kırık uçlarına ilerleyen yeni kemik trabekülleri (H.EX100)

4.1.9. 6. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftli Kavite

Bu gruptaki yedi deneğin, dört tanesinde iltihap hücresi infiltrasyonu gözlemlenmezken (0), iki tanesinde düşük şiddette (1) ve bir tanesinde orta şiddette (2) iltihap görüldü. Deneklerin hiçbirinde nekroz alanına (0) rastlanmadı. Dört denekte orta şiddette (2), üç denekte ise düşük şiddette (1) fibröz doku oluşumu izlendi. Deneklerin beş tanesinde defekt bölgesinin yaklaşık olarak tamamını kapsayan (3), iki tanesinde ise orta derecede (2) yeni kemik oluşumu saptandı.

Tablo 4-9: 6. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftli Kavitenin Histopatolojik Bulguları

6. Hafta	İltihap	Nekroz	Fibroz	Yeni Kemik Yapımı	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Residüel Greft Materyali
Denek 1	1	0	2	3	1	1
Denek 2	2	0	2	2	0	1
Denek 3	1	0	2	3	0	0
Denek 4	0	0	1	3	0	1
Denek 5	0	0	1	3	0	1
Denek 6	0	0	1	2	0	1
Denek 7	0	0	2	3	0	0



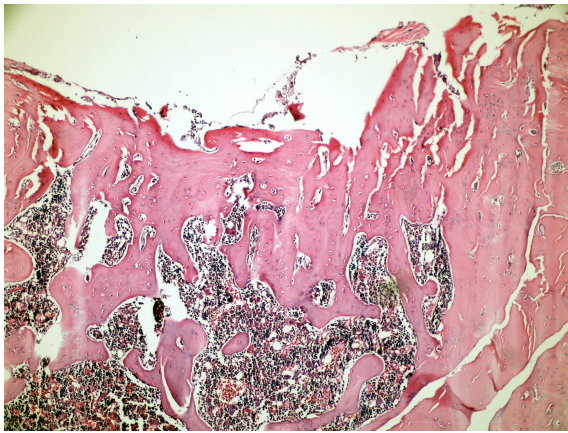
Şekil 4-9: Defekt bölgesini büyük ölçüde kapatan yeni kemik dokusu altında rezidüel greft materyali ve komşuluklarında ince, band biçiminde yeni kemik yapımı. Çevrede hücreden zengin yer yer iltihaplı kemik iliği (H.E.X100)

4.1.10. 6.Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftsiz Kavite

Bu gruptaki yedi deneğin tümünde iltihap hücresi (0) infiltrasyonu ve nekroz alanı (0) gözlemlenmezken, iki denekte orta şiddette (2), üç denekteyse düşük şiddette (1) fibröz doku oluşumu izlendi. Deneklerin iki tanesinde fibrotik doku (0) oluşumuna rastlanmadı. Deneklerin dört tanesinde defekt bölgesinin yaklaşık olarak tamamını kapsayan (3), üç tanesinde ise orta derecede (2) yeni kemik oluşumu saptandı.

Tablo 4-10: 6. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftsiz Kavitenin Histopatolojik Bulguları

6. Hafta	İltihap	Nekroz	Fibroz	Yeni Kemik Yapımı	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Residüel Greft Materyali
Denek 1	0	0	0	3	0	0
Denek 2	0	0	1	2	0	0
Denek 3	0	0	2	2	0	0
Denek 4	0	0	0	3	0	0
Denek 5	0	0	1	3	0	0
Denek 6	0	0	1	3	0	0
Denek 7	0	0	2	2	0	0



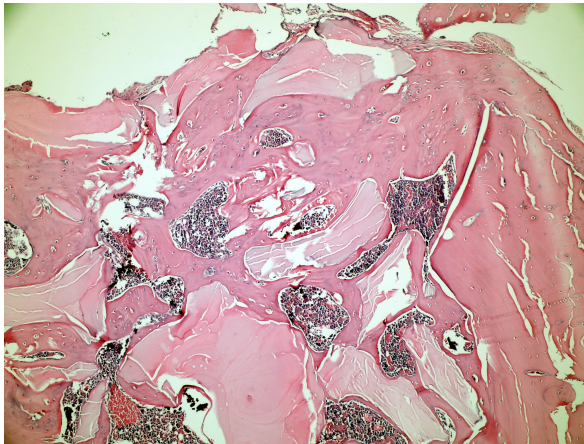
Şekil 4-10: Defekt bölgesini dolduran yeni kemik trabekülleri ve altında hücresel kemik iliği (H.EX100)

4.1.11. 6. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftli Kavite

Bu gruptaki yedi deneğin tümünde iltihap hücresi (0) infiltrasyonuna ve nekrotik alana (0) rastlanmadı. Üç denekte düşük şiddette (1) fibröz doku oluşumu görülürken deneklerin dört tanesinde fibrotik doku (0) oluşumu izlenmedi. Deneklerin beş tanesinde defekt bölgesinin yaklaşık olarak tamamını kapsayan (3), iki tanesinde ise orta derecede (2) yeni kemik oluşumu saptandı.

Tablo 4-11: 6. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftli Kavitenin Histopatolojik Bulguları

6. Hafta	İltihap	Nekroz	Fibroz	Yeni Kemik Yapımı	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Residüel Greft Materyali
Denek 1	0	0	1	3	0	1
Denek 2	0	0	0	3	0	0
Denek 3	0	0	0	3	0	0
Denek 4	0	0	0	3	0	1
Denek 5	0	0	0	3	0	1
Denek 6	0	0	1	2	0	0
Denek 7	0	0	1	2	0	0



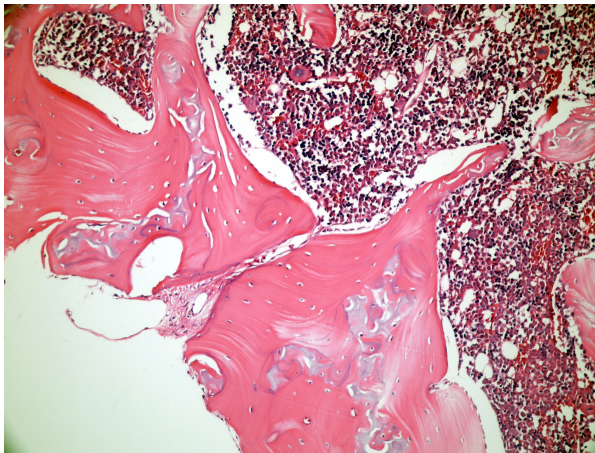
Şekil 4-11: Defekt bölgesini tümüyle dolduran yeni kemik dokusu içinde, kemik dokusundan rezorpsiyon-apozisyon çizgileriyle ayrılmış rezidüel greft materyali ve arada hücreli kemik iliği (H.EX100)

4.1.12. 6. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftsiz Kavite

Bu gruptaki yedi deneğin, beş tanesinde iltihap hücresi infiltrasyonu gözlemlenmezken (0), beş tanesinde düşük şiddette (1) iltihap gözlemlendi. Deneklerin hiçbirinde nekroz alanına rastlanmazken (0), bir denekte orta şiddette (2), altı denekte ise düşük şiddette (1) fibröz doku oluşumu görüldü. Deneklerin dört tanesinde defekt bölgesinin yaklaşık olarak tamamını kapsayan (3), üç tanesinde ise orta derecede (2) yeni kemik oluşumu saptandı.

Tablo 4-12: 6. Hafta Overektomi Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftsiz Kavitenin Histopatolojik Bulguları

6. Hafta	İltihap	Nekroz	Fibroz	Yeni Kemik Yapımı	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Residüel Greft Materyali
Denek 1	1	0	1	2	0	0
Denek 2	1	0	1	2	0	0
Denek 3	0	0	1	3	0	0
Denek 4	0	0	1	2	0	0
Denek 5	0	0	1	3	0	0
Denek 6	0	0	2	3	0	0
Denek 7	0	0	1	3	0	0



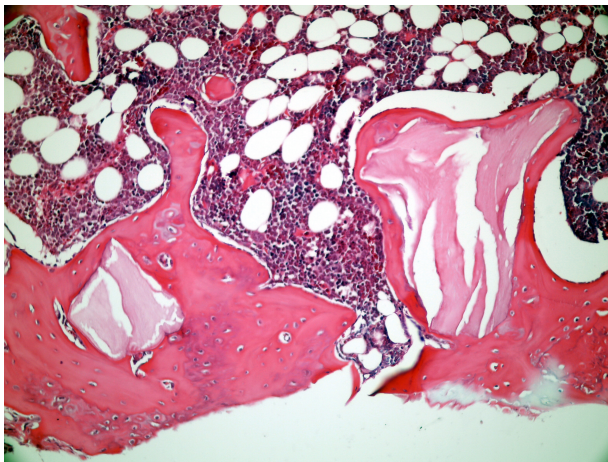
Şekil 4-12: Defekt bölgesinde, kırık fragmanlarından gelişerek defekti kapatan yeni kemik dokusu (H.E.X200)

4.1.13. 6. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftli Kavite

Bu gruptaki yedi deneğin, üç tanesinde iltihap hücresi infiltrasyonu gözlemlenmezken (0), dört tanesinde düşük şiddette (1) iltihap hücrelerine rastlandı. Deneklerin hiçbirinde nekroz alanına rastlanmazken (0), bir denekte şiddetli (3), üç denekte orta şiddette (2), iki denekte düşük şiddette (1) fibröz doku oluşumu izlendi. Deneklerin dört tanesinde defekt bölgesinin yaklaşık olarak tamamını kapsayan (3), üç tanesinde orta derecede (2) yeni kemik oluşumu saptandı.

Tablo 4-13: 6. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftli Kavitenin Histopatolojik Bulguları

6. Hafta	İltihap	Nekroz	Fibroz	Yeni Kemik Yapımı	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Residüel Greft Materyali
Denek 1	0	0	0	3	0	1
Denek 2	0	0	1	2	0	1
Denek 3	1	0	3	3	0	0
Denek 4	1	0	2	2	0	0
Denek 5	1	0	2	2	1	1
Denek 6	1	0	2	3	0	1
Denek 7	0	0	1	3	0	0



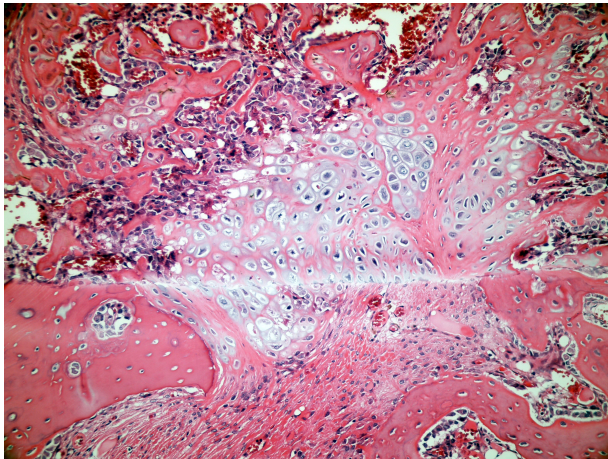
Şekil 4-13: Defekt bölgesinde defekti köprü tarzında kapatan yeni kemik dokusu içinde residüel greft materyali (H.E.X200)

4.1.14. 6. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftsiz Kavite

Bu gruptaki yedi deneğin, beş tanesinde iltihap hücresi infiltrasyonuna rastlanmazken (0), iki tanesinde düşük şiddette (1) iltihap gözlemlendi. Deneklerin hiçbirinde nekroz alanına (0) rastlanmadı. Üç denekte fibrotik alana rastlanmazken, dört denekte düşük şiddette (1) fibröz doku oluşumu izlendi. Deneklerin tümünde defekt bölgesinin yaklaşık olarak tamamını kapsayan (3) yeni kemik oluşumu saptandı.

Tablo 4-14: 6. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyeli Sıçanda Greftsiz Kavitenin Histopatolojik Bulguları

6. Hafta	İltihap	Nekroz	Fibroz	Yeni Kemik Yapımı	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Residüel Greft Materyali
Denek 1	0	0	0	3	0	0
Denek 2	1	0	1	3	0	0
Denek 3	1	0	1	3	0	0
Denek 4	0	0	0	3	0	0
Denek 5	0	0	1	3	0	0
Denek 6	0	0	1	3	0	0
Denek 7	0	0	0	3	0	0



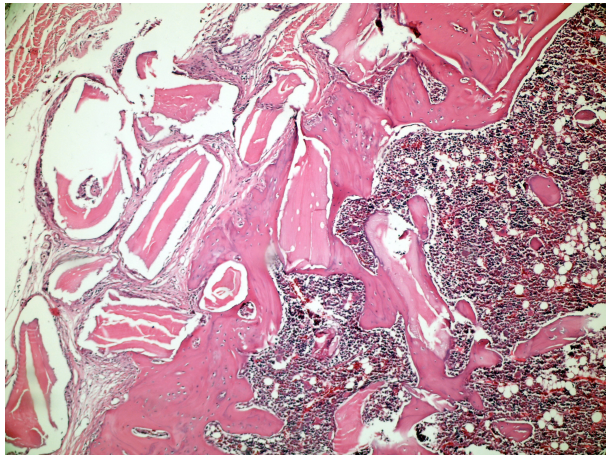
Şekil 4-14: Defekt bölgesinde endokondral kemik yapımı ve periferde doğru olgunlaşan kemik trabekülleri (H.E.X200)

4.1.15. 6. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftli Kavite

Bu gruptaki yedi deneğin, üç tanesinde iltihap hücresi infiltrasyonu gözlemlenmezken (0), dört tanesinde düşük şiddette (1) iltihap hücrelerine rastlandı. Deneklerin hiçbirinde nekroz alanı (0) görülmedi. Üç denekte orta şiddette (2), üç denekte düşük şiddette (1) fibröz doku oluşumu görüldü. Deneklerin altı tanesinde defekt bölgesinin yaklaşık olarak tamamını kapsayan (3), bir tanesinde orta derecede (2) yeni kemik oluşumu izlendi.

Tablo 4-15: 6. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftli Kavitenin Histopatolojik Bulguları

6. Hafta	İltihap	Nekroz	Fibroz	Yeni Kemik Yapımı	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Residüel Greft Materyali
Denek 1	1	0	1	3	0	1
Denek 2	0	0	0	3	0	1
Denek 3	1	0	1	3	0	1
Denek 4	0	0	2	3	0	0
Denek 5	1	0	2	3	0	1
Denek 6	1	0	2	3	1	1
Denek 7	0	0	1	2	0	0



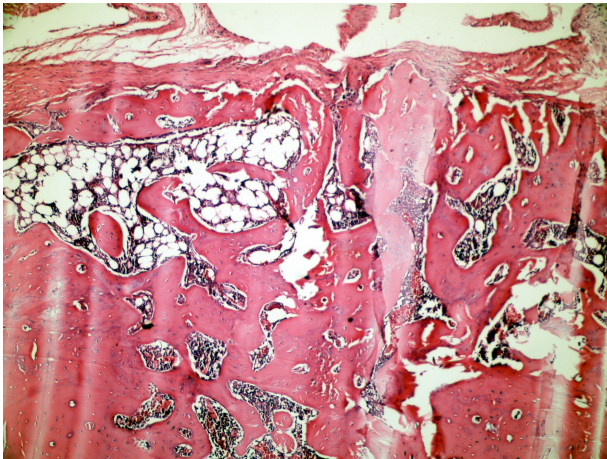
Şekil 4-15: Defekt bölgesinde, defekt alanını dolduran yeni kemik trabekülleri arasında rezidüel greft materyali ve altında hücreden zengin kemik iliği (H.EX100)

4.1.16. 6. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftsiz Kavite

Bu gruptaki yedi deneğin tümünde iltihap hücresi (0) infiltrasyonuna ve nekroz alanına (0) rastlanmazken, dört denekte düşük şiddette (1), üç denekte ise orta şiddette (2) fibröz doku oluşumu izlendi. Deneklerin beş tanesinde defekt bölgesinin yaklaşık olarak tamamını kapsayan (3), iki tanesinde ise orta derecede (2) yeni kemik oluşumu saptandı.

Tablo 4-16: 6. Hafta Kontrol Grubu Stronsiyum Takviyesiz Sıçanda Greftsiz Kavitenin Histopatolojik Bulguları

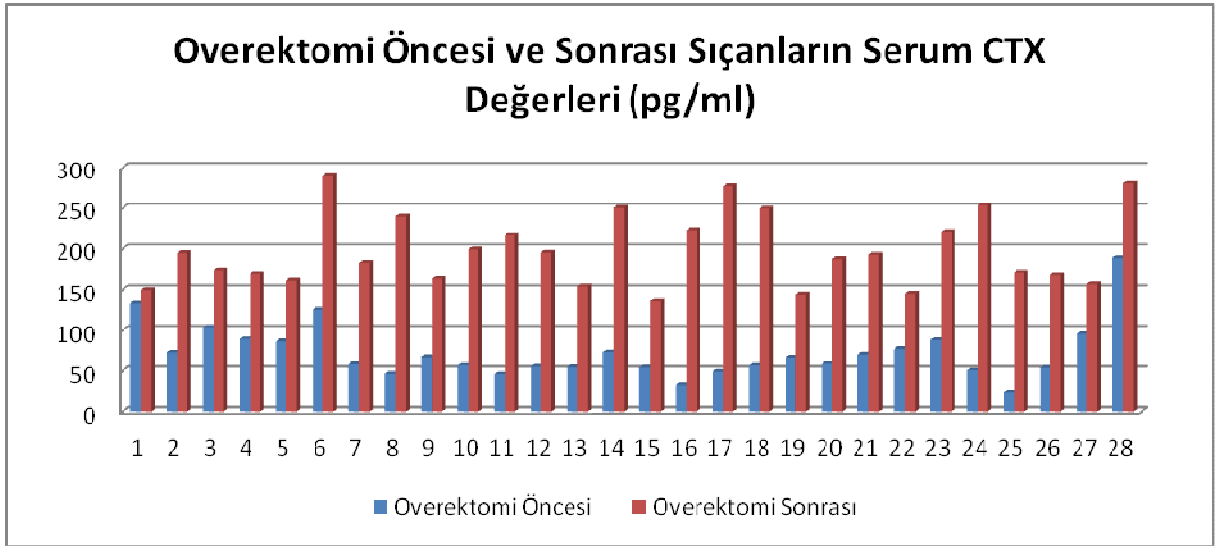
6. Hafta	İltihap	Nekroz	Fibroz	Yeni Kemik Yapımı	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Residüel Graft Materyali
Denek 1	0	0	2	2	0	0
Denek 2	0	0	1	3	0	0
Denek 3	0	0	2	3	0	0
Denek 4	0	0	1	2	0	0
Denek 5	0	0	1	3	0	0
Denek 6	0	0	2	3	0	0
Denek 7	0	0	1	3	0	0



Şekil 4-16: Defekt bölgesini dolduran kompakt yapıda kemik dokusu ve arada normosellüler kemik iliği (H.EX100)

4.2. İstatistiksel Bulgular

Çalışmamızda, osteoporoz modeli oluşturduğumuz sıçanlarda, osteoklastik aktivite artışı ve kemik turnover hızındaki artışı göstermek amacıyla her bir sıçanın overektomi öncesi ve overektomiden 8 hafta sonra serum CTX-I değeri ölçüldü. Overektomi öncesi ve sonrası sıçanların serum CTX değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu.



Şekil 4-17: Overektomi öncesi ve sonrası her bir sıçanın serum CTX değeri

Tablo 4-17: Overektomi öncesi ve sonrası sıçanların serum CTX değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması

	N	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	p	t
Overektomi Öncesi	28	72,7964	33,76264	24,5	189,2	0,000	-
Overektomi Sonrası		198,2714	45,06544	135,40	289,6		

Tablo 4-18: 3. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almış overektomili sıçanların greftli kavitelerinin kontrol grubunun greftli kaviteleriyle karşılaştırılması

Fibroz-5													
Fibroz-1	0		1		2		3		Total		p	χ^2	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%			
	0	-	-	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1			100
	1	-	-	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1			100
	2	-	-	1	25,0	3	75,0	0	0,0	4			100
3	-	-	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1	100			
Yeni Kemik Oluşumu-5													
Yeni Kemik Oluşumu- 1	0		1		2		3		Total		p	χ^2	
	n	%	N	%	N	%	n	%	n	%			
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	1	-	-	0	0	2	100	-	-	2			100
	2	-	-	1	25,0	3	75,0	-	-	4			100
3	-	-	1	100,0	0	0,0	-	-	1	100			

3. hafta sonunda stronsiyum takviyesi almış sıçanlarda, greftli kaviteler için overektomi ve kontrol grubu arasında fibroz ve yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İltihap, nekroz, yabancı cisim ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kikare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-19: 3. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almış overektomili sıçanların greftsiz kavitelelerinin kontrol grubunun greftsiz kaviteleleriyle karşılaştırılması

Fibroz-6													
Fibroz-2		0		1		2		3		Total		p	χ^2
		n	%	n	%	N	%	n	%	n	%		
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	0,63
	1	1	50	1	50	-	-	-	-	2	100		
	2	1	20	4	80	-	-	-	-	5	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Yeni Kemik Oluşumu-6													
Yeni Kemik Oluşumu-2		0		1		2		3		Total		p	χ^2
		n	%	n	%	N	%	n	%	n	%		
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	1,12
	1	-	-	0	0	2	100	0	0	2	100		
	2	-	-	1	20	3	60	1	20	5	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

3. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almış sıçanlarda greftsiz kaviteleler için overektomi ve kontrol grubu arasında fibroz ve yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İltihap, nekroz, yabancı cisim ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-20: 3. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almamış overektomili sıçanların greftli kavitelelerinin kontrol grubunun greftli kaviteleleriyle karşılaştırılması

		İltihap-7										p	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		n	%	n	%	N	%	n	%	n	%		
İltihap-3	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	0,467
	1	-	-	4	66,7	2	33,3	-	-	6	100		
	2	-	-	1	100	0	0	-	-	1	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Fibroz-7										p	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		n	%	n	%	N	%	n	%	n	%		
Fibroz-3	0	-	-	0	0	1	100	-	-	1	100	1,0	1,556
	1	-	-	2	66,7	1	33,3	-	-	3	100		
	2	-	-	1	33,3	2	66,7	-	-	3	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Yeni Kemik Oluşumu-7										p	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		n	%	n	%	N	%	n	%	n	%		
Yeni Kemik Oluşumu-3	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	1,75
	1	-	-	0	0	1	100	0	0	1	100		
	2	-	-	1	25	2	50	1	25	4	100		
	3	-	-	1	50	1	50	0	0	2	100		

3. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftli kaviteleler için overektomi ve kontrol grubu arasında iltihap, fibroz ve yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nekroz, yabancı cisim ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-21: 3. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almamış overektomili sıçanların greftsiz kavitelerinin kontrol grubunun greftsiz kaviteleriyle karşılaştırılması

		İltihap-8										p	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%		
İltihap-4	0	-	-	2	66,7	1	33,3	-	-	3	100	1,0	1,283
	1	-	-	1	50	1	50	-	-	2	100		
	2	-	-	2	100	0	0	-	-	2	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Fibroz-8										p	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%		
Fibroz-4	0	-	-	3	100	0	0	-	-	3	100	0,429	2,1
	1	-	-	1	50	1	50	-	-	2	100		
	2	-	-	1	50	1	50	-	-	2	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Yeni Kemik Oluşumu-8										P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%		
Yeni Kemik Oluşumu-4	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,429	4,813
	1	-	-	0	0	1	50	1	50	2	100		
	2	-	-	1	25	3	75	0	0	4	100		
	3	-	-	0	0	0	0	1	100	1	100		

3. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftsiz kaviteler için overektomi ve kontrol grubu arasında iltihap, fibroz ve yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nekroz, yabancı cisim ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-22: 3. Hafta sonunda osteoporoz grubunun greftli kavitelerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanların karşılaştırılması

İltihap-3												p	χ^2
0		1		2		3		Total					
n	%	n	%	N	%	n	%	N	%				
İltihap-1	0	-	-	1	100	0	0	-	-	1	100	0,429	2,917
	1	-	-	4	100	0	0	-	-	4	100		
	2	-	-	1	50	1	50	-	-	2	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Fibroz-3													
0		1		2		3		Total		p	χ^2		
n	%	n	%	N	%	N	%	N	%				
0	0	0	0	0	0	1	100	-	-			1	100
Fibroz-1	1	0	0	0	0	1	100	-	-	1	100	1,0	4,667
	2	1	25	2	50	1	25	-	-	4	100		
	3	0	0	1	100	0	0	-	-	1	100		
Yeni Kemik Oluşumu-3													
0		1		2		3		Total		p	χ^2		
n	%	n	%	N	%	n	%	N	%				
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-			-	
Yeni Kemik Oluşumu-1	1	-	-	0	0	1	50	1	50	2	100	1,0	1,75
	2	-	-	1	25	2	50	1	25	4	100		
	3	-	-	0	0	1	100	0	0	1	100		
Yabancı Cisim-3													
0		1		2		3		Total		p	χ^2		
n	%	N	%	N	%	n	%	N	%				
0	2	50	2	50	-	-	-	-	4			100	
Yabancı Cisim-1	1	0	0	3	100	-	-	-	-	3	100	0,429	2,1
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-			

3. Hafta sonunda osteoporoz grubunun greftli kavitelerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanlar arasında iltihap, fibroz, yeni kemik oluşumu ve yabancı cisim açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nekroz ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-23: 3. Hafta sonunda osteoporoz grubunun greftsiz kaviterlerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanların karşılaştırılması

		Fibroz-4										p	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%		
Fibroz-2	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,429	2,1
	1	0	0	1	50	1	50	-	-	2	100		
	2	3	60	1	20	1	20	-	-	5	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Yeni Kemik Oluşumu-4										p	χ^2
		0		1		2		3		Total			
Yeni Kemik Oluşumu-2		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%		
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,619	2,1
	1	-	-	0	0	2	100	0	0	2	100		
	2	-	-	2	40	2	40	1	100	5	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

3. Hafta sonunda osteoporoz grubunun greftsiz kaviterlerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanlar arasında fibroz ve yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İltihap, nekroz yabancı cisim ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kikare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-24: 3. Hafta sonunda kontrol grubunun greftli kaviterlerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanların karşılaştırılması

		Fibroz-7								Total		p	χ^2
		0		1		2		3		N	%		
Fibroz-5	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,429	2,917
	1	-	-	0	0	2	100	-	-	2	100		
	2	-	-	2	50	2	50	-	-	4	100		
	3	-	-	1	100	0	0	-	-	1	100		
		Yeni Kemik Oluşumu-7								Total		p	χ^2
		0		1		2		3		N	%		
Yeni Kemik Oluşumu-5	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,619	2,1
	1	-	-	0	0	2	100	0	0	2	100		
	2	-	-	2	40	2	40	1	20	5	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

3. Hafta sonunda kontrol grubunun greftli kaviterlerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanlar arasında fibroz ve yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İltihap, nekroz, yabancı cisim ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-25: 3. Hafta sonunda kontrol grubunun greftsiz kaviterlerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanların karşılaştırılması

		İltihap-8								Total		p	χ^2
		0		1		2		3		N	%		
İltihap-6		N	%	N	%	N	%	n	%	N	%	1,0	0,467
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	1	-	-	4	66,7	2	33,3	-	-	6	100		
	2	-	-	1	100	0	0	-	-	1	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Fibroz-8								Total		p	χ^2
		0		1		2		3		N	%		
Fibroz-6		N	%	N	%	N	%	n	%	N	%	1,0	1,12
	0	-	-	2	100	0	0	-	-	2	100		
	1	-	-	3	60	2	40	-	-	5	100		
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Yeni Kemik Oluşumu-8								Total		p	χ^2
		0		1		2		3		N	%		
Yeni Kemik Oluşumu-6		N	%	N	%	N	%	n	%	N	%	0,714	3,5
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	1	-	-	0	0	1	100	0	0	1	100		
	2	-	-	1	20	3	60	1	20	5	100		
	3	-	-	0	0	0	0	1	100	1	100		

3. Hafta sonunda kontrol grubunun greftsiz kaviterlerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanlar arasında iltihap, fibroz ve yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nekroz, yabancı cisim ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-26: 3. Hafta sonunda overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almış sıçanların greftli ve greftsiz kavitelerinin karşılaştırılması

		Fibroz-2										P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
Fibroz-1		N	%	N	%	N	%	n	%	N	%	0,714	3,325
	0	-	-	0	0	1	100	-	-	1	100		
	1	-	-	0	0	1	100	-	-	1	100		
	2	-	-	1	25	3	75	-	-	4	100		
	3	-	-	1	100	0	0	-	-	1	100		
		Yeni Kemik Oluşumu-2										P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
Yeni Kemik Oluşumu-1		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%	0,333	3,325
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	1	-	-	0	0	2	100	-	-	2	100		
	2	-	-	1	25	3	75	-	-	4	100		
	3	-	-	1	100	0	0	-	-	1	100		
		Yabancı Cisim-2										P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
Yabancı Cisim-1		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%	1,0	0,875
	0	3	75	1	25	-	-	-	-	4	100		
	1	3	100	0	0	-	-	-	-	3	100		
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Residuel Greft -2										P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
Residuel Greft -1		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%	1,00	0,194
	0	1	100	0	0	-	-	-	-	1	100		
	1	5	83,3	1	16,7	-	-	-	-	6	100		
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

3. Hafta sonunda overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almış sıçanlarda greftli ve greftsiz kaviteler arasında fibroz, yeni kemik oluşumu, yabancı cisim ve residuel greft açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nekroz için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-27: 3. Hafta sonunda overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanların greftli ve greftsiz kavitelelerinin karşılaştırılması

		İltihap-4									
		0		1		2		3		Total	
		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%
İltihap-3	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	3	50	1	16,7	2	33,3	-	-	6	100
	2	0	0	1	100	0	0	-	-	1	100
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Fibroz-4									
		0		1		2		3		Total	
		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%
Fibroz-3	0	0	0	0	0	1	100	-	-	1	100
	1	1	33,3	1	33,3	1	33,3	-	-	3	100
	2	2	66,7	1	33,3	0	0	-	-	3	100
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Yeni Kemik Oluşumu-4									
		0		1		2		3		Total	
		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%
Yeni Kemik Oluşumu-3	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	-	-	0	0	1	100	0	0	1	100
	2	-	-	0	0	3	75	1	25	4	100
	3	-	-	2	100	0	0	0	0	2	100

3. Hafta sonunda overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftli ve greftsiz kaviteler arasında iltihap, fibroz ve yeni kemik oluşumu, açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nekroz, yabancı cisim ve residuel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-28: 3. Hafta sonunda kontrol grubunda olan ve stronsiyum takviyesi almış sıçanların greftli ve greftsiz kavitelelerinin karşılaştırılması

		Fibroz-6								Total		P	χ^2
		0		1		2		3		N	%		
Fibroz-5		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%	0,143	4,55
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	1	1	50	1	50	-	-	-	-	2	100		
	2	0	0	4	100	-	-	-	-	4	100		
	3	1	100	0	0	-	-	-	-	1	100		
		Yeni Kemik Oluşumu-6								Total		P	χ^2
		0		1		2		3		N	%		
Yeni Kemik Oluşumu-5		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%	1,0	1,12
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	1	-	-	0	0	2	100	0	0	2	100		
	2	-	-	1	20	3	60	1	20	5	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

3. Hafta sonunda kontrol grubunda ve stronsiyum takviyesi almış sıçanlarda greftli ve greftsiz kaviteler arasında fibroz ve yeni kemik oluşumu, açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İltihap, nekroz, yabancı cisim ve residuel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-29: 3. Hafta sonunda kontrol grubunda olan ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanların greftli ve greftsiz kavitelelerinin karşılaştırılması

		İltihap-8										P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		N	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
İltihap-7	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	1,12
	1	-	-	3	60	2	40	-	-	5	100		
	2	-	-	2	100	0	0	-	-	2	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Fibroz-8										P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
Fibroz-7	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	0,058
	1	-	-	2	66,7	1	33,3	-	-	3	100		
	2	-	-	3	75	1	25	-	-	4	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Yeni Kemik Oluşumu-8										P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
Yeni Kemik Oluşumu-7	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,771	4,375
	1	-	-	0	0	2	100	0	0	2	100		
	2	-	-	1	25	2	50	1	25	4	100		
	3	-	-	0	0	0	0	1	100	1	100		

3. Hafta sonunda kontrol grubunda olan ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftli ve greftsiz kaviteleler arasında iltihap, fibroz ve yeni kemik oluşumu, açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nekroz, yabancı cisim ve residuel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-30: Overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almış sıçanların greftli kavitelerinin 3. ve 6. hafta sonunda iyileşmelerinin karşılaştırılması

İltihap-9													
		0		1		2		3		Total		p	χ^2
		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
İltihap-1	0	1	100	0	0	0	0	-	-	1	100	1,0	1,75
	1	2	50	1	25	1	25	-	-	4	100		
	2	1	50	1	50	0	0	-	-	2	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Fibroz-9													
		0		1		2		3		Total		P	χ^2
		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
Fibroz-1	0	-	-	1	100	0	0	-	-	1	100	1,0	2,917
	1	-	-	0	0	1	100	-	-	1	100		
	2	-	-	2	50	2	50	-	-	4	100		
	3	-	-	0	0	1	100	-	-	1	100		
Yeni Kemik Oluşumu-9													
		0		1		2		3		Total		P	χ^2
		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
Yeni Kemik Oluşumu-1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,619	2,1
	1	-	-	-	-	0	0	2	100	2	100		
	2	-	-	-	-	2	50	2	50	4	100		
	3	-	-	-	-	0	0	1	100	1	100		
Yabancı Cisim-9													
		0		1		2		3		Total		p	χ^2
		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
Yabancı Cisim-1	0	3	75	1	25	-	-	-	-	4	100	1,0	0,875
	1	3	100	0	0	-	-	-	-	3	100		
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Residüel Graft-9													
		0		1		2		3		Total		p	χ^2
		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
Residüel Graft-1	0	1	100	0	0	-	-	-	-	1	100	0,286	2,917
	1	1	16,7	5	83,3	-	-	-	-	6	100		
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almış sıçanlarda greftli kavitelerin 3. ve 6. hafta sonunda iyileşmelerinin arasında iltihap, fibroz, yeni kemik oluşumu, yabancı cisim ve residüel greft açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nekroz için kikare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-31: Overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almış sıçanların greftsiz kaviterlerinin 3. ve 6. hafta sonunda iyileşmelerinin karşılaştırılması

Fibroz-10												P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
Fibroz-2	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	1,283
	1	0	0	1	50	1	50	-	-	2	100		
	2	2	40	2	40	1	20	-	-	5	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Yeni Kemik Oluşumu-10												P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
Yeni Kemik Oluşumu-2	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,429	2,1
	1	-	-	-	-	0	0	2	100	2	100		
	2	-	-	-	-	3	60	2	40	5	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almış sıçanlarda greftsiz kaviterlerin 3. ve 6. hafta sonunda iyileşmeleri arasında fibroz ve yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İltihap, nekroz, yabancı cisim ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-32: Overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftli kaviterlerin 3. ve 6. hafta sonundaki iyileşmelerinin karşılaştırılması

												P	χ^2
Fibroz-11													
		0		1		2		3		Total			
Fibroz-3		n	%	N	%	N	%	N	%	N	%	1,0	1,556
	0	1	100	0	0	-	-	-	-	1	100		
	1	1	33,3	2	66,7	-	-	-	-	3	100		
	2	2	66,7	1	33,3	-	-	-	-	3	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Yeni Kemik Oluşumu-11												P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
Yeni Kemik Oluşumu-3		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,333	3,325
	1	-	-	-	-	1	100	0	0	1	100		
	2	-	-	-	-	1	25	3	75	4	100		
	3	-	-	-	-	0	0	2	100	2	100		

Overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftli kaviterlerin 3. ve 6. hafta sonundaki iyileşmeleri arasında fibroz ve yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İltihap, nekroz, yabancı cisim ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-33: Overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftsiz kaviterlerin 3. ve 6. hafta sonundaki iyileşmelerinin karşılaştırılması

İltihap-12													
		0		1		2		3		Total		P	χ^2
		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%		
İltihap-4	0	1	33,3	2	66,7	-	-	-	-	3	100	0,238	3,733
	1	2	100	0	0	-	-	-	-	2	100		
	2	2	100	0	0	-	-	-	-	2	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Fibroz-12													
		0		1		2		3		Total		P	χ^2
		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%		
Fibroz-4	0	-	-	3	100	0	0	-	-	3	100	0,571	2,917
	1	-	-	1	50	1	50	-	-	2	100		
	2	-	-	2	100	0	0	-	-	2	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Yeni Kemik Oluşumu-12													
		0		1		2		3		Total		P	χ^2
		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%		
Yeni Kemik Oluşumu-4	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,429	2,917
	1	-	-	-	-	0	0	2	100	2	100		
	2	-	-	-	-	2	50	2	50	4	100		
	3	-	-	-	-	1	100	0	0	1	100		

Overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftsiz kaviterlerin 3. ve 6. hafta sonundaki iyileşmeleri arasında iltihap, fibroz ve yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nekroz, yabancı cisim ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-34: Kontrol grubunda ve stronsiyum takviyesi almış sıçanların greftli kavitelerinin 3. ve 6. hafta sonundaki iyileşmelerinin karşılaştırılması

												P	χ^2
Fibroz-13													
		0		1		2		3		Total			
Fibroz-5		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%	0,314	10,5
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	1	0	0	0	0	2	100	0	0	2	100		
	2	1	25	2	50	1	25	0	0	4	100		
	3	0	0	0	0	0	0	1	100	1	100		
Yeni Kemik Oluşumu-13												P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
Yeni Kemik Oluşumu-5		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,429	2,1
	1	-	-	-	-	0	0	2	100	2	100		
	2	-	-	-	-	3	60	2	40	5	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Kontrol grubunda ve stronsiyum takviyesi almış sıçanların greftli kavitelerinin 3. ve 6. haftadaki iyileşmeleri arasında fibroz ve yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İltihap, nekroz, yabancı cisim ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kikare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-35: Kontrol grubunda ve stronsiyum takviyesi almış sıçanların greftsiz kavitelerinin 3. ve 6. hafta sonundaki iyileşmelerinin karşılaştırılması

		İltihap-14								Total		P	χ^2
		0		1		2		3		N	%		
İltihap-6	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	0,467
	1	4	66,7	2	33,3	-	-	-	-	6	100		
	2	1	100	0	0	-	-	-	-	1	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Fibroz-14								Total		P	χ^2
		0		1		2		3		N	%		
Fibroz-6	0	1	50	1	50	-	-	-	-	2	100	1,0	0,58
	1	2	40	3	60	-	-	-	-	5	100		
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Kontrol grubunda ve stronsiyum takviyesi almış sıçanlarda greftsiz kavitelerin 3. ve 6. hafta sonundaki iyileşmeleri arasında iltihap ve fibroz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nekroz, yabancı cisim, yeni kemik oluşumu ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-36: Kontrol grubunda ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftli kaviterlerin 3. ve 6. hafta sonundaki iyileşmelerinin karşılaştırılması

		İltihap-15										P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		N	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
İltihap-7	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	0,058
	1	2	40	3	60	-	-	-	-	5	100		
	2	1	50	1	50	-	-	-	-	2	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Fibroz-15										P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		N	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
Fibroz-7	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,229	4,278
	1	1	33,3	2	66,7	0	0	-	-	3	100		
	2	0	0	1	25	3	75	-	-	4	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Yeni Kemik Oluşumu-15										P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		N	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
Yeni Kemik Oluşumu-7	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,429	2,917
	1	-	-	-	-	1	50	1	50	2	100		
	2	-	-	-	-	0	0	4	100	4	100		
	3	-	-	-	-	0	0	1	100	1	100		

Kontrol grubunda ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftli kaviterlerin 3. ve 6. hafta sonundaki iyileşmeleri arasında iltihap, fibroz ve yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nekroz, yabancı cisim ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-37: Kontrol grubunda ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanların greftsiz kaviterlerinin 3. ve 6. hafta sonundaki iyileşmelerinin karşılaştırılması

Fibroz-16												P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		N	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
Fibroz-8	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,429	2,1
	1	-	-	2	40	3	60	-	-	5	100		
	2	-	-	2	100	0	0	-	-	2	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Yeni Kemik Oluşumu-16												P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
Yeni Kemik Oluşumu-8		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,333	3,325
	1	-	-	-	-	1	100	0	0	1	100		
	2	-	-	-	-	1	25	3	75	4	100		
	3	-	-	-	-	0	0	2	100	2	100		

Kontrol grubunda ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftsiz kaviterlerin 3. ve 6. hafta sonundaki iyileşmeleri arasında fibroz ve yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İltihap, nekroz, yabancı cisim ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-38: 6. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almış overektomili sıçanların greftli kaviterlerinin kontrol grubunun greftli kaviterleriyle karşılaştırılması

İltihap-13												P	χ^2
İltihap-9	0		1		2		3		Total				
	n	%	N	%	N	%	n	%	N	%			
0	1	25	3	75	-	-	-	-	4	100	0,657	1,896	
1	1	50	1	50	-	-	-	-	2	100			
2	1	100	0	0	-	-	-	-	1	100			
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Fibroz-13												P	χ^2
Fibroz-9	0		1		2		3		Total				
	n	%	N	%	N	%	n	%	n	%			
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,086	7,0	
1	0	0	0	0	3	100	0	0	3	100			
2	1	25	2	50	0	0	1	25	4	100			
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Yeni Kemik Oluşumu-13												P	χ^2
Yeni Kemik Oluşumu-9	0		1		2		3		Total				
	n	%	N	%	N	%	n	%	n	%			
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	0,058	
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
2	-	-	-	-	1	50	1	50	2	100			
3	-	-	-	-	2	40	3	60	5	100			
Yabancı Cisim-13												P	χ^2
Yabancı Cisim-9	0		1		2		3		Total				
	n	%	N	%	N	%	n	%	N	%			
0	5	83,3	1	16,7	-	-	-	-	6	100	1,0	0,194	
1	1	100	0	0	-	-	-	-	1	100			
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Residüel Greft-13												P	χ^2
Residüel Greft-9	0		1		2		3		Total				
	n	%	N	%	N	%	n	%	N	%			
0	2	100	0	0	-	-	-	-	2	100	0,143	3,733	
1	1	20	4	80	-	-	-	-	5	100			
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			

6. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almış sıçanların greftli kaviterleri için overektomi ve kontrol grubu arasında iltihap, fibroz, yabancı cisim, yeni kemik oluşumu ve residüel greft açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nekroz için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kikare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-39: 6. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almış overektomili sıçanların greftsiz kavitelerinin kontrol grubunun greftsiz kaviteleriyle karşılaştırılması

		Fibrozo-14								Total		P	χ^2
		0		1		2		3		N	%		
Fibrozo-10	0	2	100	0	0	-	-	-	-	2	100	0,143	4,958
	1	0	0	3	100	-	-	-	-	3	100		
	2	1	50	1	50	-	-	-	-	2	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

6. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almış sıçanların greftsiz kaviteleri için overektomi ve kontrol grubu arasında fibroz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nekroz, yabancı cisim, yeni kemik oluşumu ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-40: 6. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almamış overektomili sıçanların greftli kavitelelerinin kontrol grubunun greftli kaviteleleriyle karşılaştırılması

		Fibroz-15										P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Fibroz-11	0	1	25	1	25	2	50	-	-	4	100	1,0	1,556
	1	0	0	2	66,7	1	33,3	-	-	3	100		
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Yeni Kemik Oluşumu-15										P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
Yeni Kemik Oluşumu-11		N	%	n	%	N	%	N	%	N	%		
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,286	2,917
	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	2	-	-	-	-	1	50	1	50	2	100		
	3	-	-	-	-	0	0	5	100	5	100		
		Residüel Graft-15										P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
Residüel Graft-11		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%		
	0	1	25	3	75	-	-	-	-	4	100	1,0	0,058
	1	1	33,3	2	66,7	-	-	-	-	3	100		
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

6. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almamış sıçanların greftli kaviteleleri için overektomi ve kontrol grubu arasında fibroz, yeni kemik oluşumu ve residüel greft açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İltihap, nekroz ve yabancı cisim için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kikare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-41: 6. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almamış overektomili sıçanların greftsiz kavitelerinin kontrol grubunun greftsiz kaviteleriyle karşılaştırılması

		Fibroz-16										p	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Fibroz-12	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,429	1,556
	1	-	-	4	66,7	2	33,3	-	-	6	100		
	2	-	-	0	0	1	100	-	-	1	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Yeni Kemik Oluşumu-16										p	χ^2
		0		1		2		3		Total			
Yeni Kemik Oluşumu-12		n	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,143	3,733
	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	2	-	-	-	-	2	66,7	1	33,3	3	100		
	3	-	-	-	-	0	0	4	100	4	100		

6. Hafta sonunda stronsiyum takviyesi almamış sıçanların greftsiz kaviteleri için overektomi ve kontrol grubu arasında fibroz ve yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İltihap, nekroz, yabancı cisim ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kikare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-42: 6. Hafta sonunda osteoporoz grubunun greftli kavitelelerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanların karşılaştırılması

		Fibroz-11										p	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		N	%	n	%	N	%	N	%	N	%		
Fibroz-9	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	0,194
	1	2	66,7	1	33,3	-	-	-	-	3	100		
	2	2	50	2	50	-	-	-	-	4	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Yeni Kemik Oluşumu-11										p	χ^2
		0		1		2		3		Total			
Yeni Kemik Oluşumu-9		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	0,63
	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	2	-	-	-	-	1	50	1	50	2	100		
	3	-	-	-	-	1	20	4	80	5	100		
		Residüel Greft -11										P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
Residüel Greft-9		n	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
	0	2	100	0	0	-	-	-	-	2	100	0,429	2,1
	1	2	40	3	60	-	-	-	-	5	100		
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

6. Hafta sonunda osteoporoz grubunun greftli kavitelelerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanlar arasında fibroz, yeni kemik oluşumu ve residüel greft açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İltihap, nekroz ve yabancı cisim için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-43: 6. Hafta sonunda osteoporoz grubunun greftsiz kaviterlerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanların karşılaştırılması

		Fibroz-12										p	χ^2
		0		1		2		3		Total			
Fibroz-10		n	%	n	%	N	%	N	%	N	%		
	0	-	-	2	100	0	0	-	-	2	100	1,0	1,556
	1	-	-	2	66,7	1	33,3	-	-	3	100		
	2	-	-	2	100	0	0	-	-	2	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Yeni Kemik Oluşumu-12										p	χ^2
		0		1		2		3		Total			
Yeni Kemik Oluşumu-10		n	%	n	%	N	%	N	%	N	%		
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	0,194
	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	2	-	-	-	-	1	33,3	2	66,7	3	100		
	3	-	-	-	-	2	50	2	50	4	100		

6. Hafta sonunda osteoporoz grubunun greftsiz kaviterlerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanlar arasında fibroz ve yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İltihap, nekroz, yabancı cisim ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-44: 6. Hafta sonunda kontrol grubunun greftli kaviterlerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanların karşılaştırılması

İltihap-15												P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%		
İltihap-13	0	2	66,7	1	33,3	-	-	-	-	3	100	0,486	1,215
	1	1	25	3	75	-	-	-	-	4	100		
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Fibroz-15												P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%		
Fibroz-13	0	0	0	1	100	0	0	-	-	1	100	0,057	9,333
	1	1	50	1	50	0	0	-	-	2	100		
	2	0	0	0	0	3	100	--	-	3	100		
	3	0	0	1	100	0	0	-	-	1	100		
Yeni Kemik Oluşumu-15												P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%		
Yeni Kemik Oluşumu-13	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	0,875
	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	2	-	-	-	-	0	0	3	100	3	100		
	3	-	-	-	-	1	25	3	75	4	100		
Yabancı Cisim-15												P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%		
Yabancı Cisim-13	0	5	83,3	1	16,7	-	-	-	-	6	100	1,0	0,194
	1	1	100	0	0	-	-	-	-	1	100		
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Residüel Graft-15												P	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		n	%	N	%	N	%	n	%	N	%		
Residüel Graft-13	0	2	66,7	1	33,3	-	-	-	-	3	100	0,143	3,733
	1	0	0	4	100	-	-	-	-	4	100		
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

6. Hafta sonunda kontrol grubunun greftli kaviterlerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanlar arasında iltihap, fibroz, yabancı cisim, yeni kemik oluşumu ve residüel greft açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nekroz için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kıkare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-45: 6. Hafta sonunda kontrol grubunun greftsiz kaviterlerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanların karşılaştırılması

6. Hafta sonunda kontrol grubunun greftsiz kaviterlerinde stronsiyum takviyesi alan ve almayan sıçanlar arasında fibroz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İltihap, nekroz, yabancı cisim, yeni kemik oluşumu ve residüel greft için kikare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-46: 6. Hafta sonunda overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almış sıçanlarda greftli ve greftsiz kavitelelerin karşılaştırılması

												p	χ^2
Fibroz-10										Total			
		0		1		2		3					
Fibroz-9		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%	0,657	2,236
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	1	1	33,3	2	66,7	0	0	-	-	3	100		
	2	1	25	1	25	2	50	-	-	4	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Yeni Kemik Oluşumu-10												p	χ^2
		0		1		2		3		Total			
Yeni Kemik Oluşumu-9		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	0,058
	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	2	-	-	-	-	1	50	1	50	2	100		
	3	-	-	-	-	2	40	3	60	5	100		

6. Hafta sonunda overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almış sıçanlarda greftli ve greftsiz kaviteleler arasında fibroz ve yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İltihap, nekroz, yabancı cisim ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kikare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-47: 6. Hafta sonunda overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftli ve greftsiz kaviterin karşılaştırılması

Fibroz-12												p	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		n	%	n	%	N	%	N	%	N	%		
Fibroz-11	0	-	-	4	100	0	0	-	-	4	100	0,429	1,556
	1	-	-	2	66,7	1	33,3	-	-	3	100		
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Yeni Kemik Oluşumu-12												p	χ^2
		0		1		2		3		Total			
		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
Yeni Kemik Oluşumu-11	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,429	2,1
	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	2	-	-	-	-	0	0	2	100	2	100		
	3	-	-	-	-	3	60	2	40	5	100		

6. Hafta sonunda overektomi yapılmış ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftli ve greftsiz kaviter arasında fibroz ve yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İltihap, nekroz, yabancı cisim ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kikare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-48: 6. Hafta sonunda overektomi yapılmamış ve stronsiyum takviyesi almış sıçanlarda greftli ve greftsiz kavitelelerin karşılaştırılması

İltihap-14												p	χ^2
		0		1		2		3		Total			
İltihap-13		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
	0	2	66,7	1	33,3	-	-	-	-	3	100	1,0	0,058
	1	3	75	1	25	-	-	-	-	4	100		
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Fibroz-14												p	χ^2
		0		1		2		3		Total			
Fibroz-13		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%		
	0	1	100	0	0	-	-	-	-	1	100	1,0	2,236
	1	1	50	1	50	-	-	-	-	2	100		
	2	1	33,3	2	66,7	-	-	-	-	3	100		
	3	0	0	1	100	-	-	-	-	1	100		

6. Hafta sonunda overektomi yapılmamış ve stronsiyum takviyesi almış sıçanlarda greftli ve greftsiz kaviteleler arasında iltihap ve fibroz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nekroz, yabancı cisim, yeni kemik yapımı ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kikare değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 4-49: 6. Hafta sonunda overektomi yapılmamış ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftli ve greftsiz kaviterin karşılaştırılması

Fibroz-16												p	χ^2
0		1		2		3		Total					
n	%	n	%	N	%	n	%	N	%				
Fibroz-15	0	-	-	1	100	0	0	-	-	1	100	1,0	1,556
	1	-	-	1	33,3	2	66,7	-	-	3	100		
	2	-	-	2	66,7	1	33,3	-	-	3	100		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Yeni Kemik Oluşumu-16												p	χ^2
0		1		2		3		Total					
n	%	n	%	N	%	n	%	N	%				
Yeni Kemik Oluşumu-15	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	0,467
	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	2	-	-	-	-	0	0	1	100	1	100		
	3	-	-	-	-	2	33,3	4	66,7	6	100		

6. Hafta sonunda overektomi yapılmamış ve stronsiyum takviyesi almamış sıçanlarda greftli ve greftsiz kaviter arasında fibroz ve yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İltihap, nekroz, yabancı cisim ve residüel greft için ilgili parametrelerin değişken olmamasından dolayı kikare değeri hesaplanamamıştır.

5. TARTIŞMA

Düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir hastalık olan osteoporoz, tüm vücut kemiklerinde olduğu gibi çene kemiklerinde de osteoklastik turnoverın artmasına bağlı olarak hızlı kemik rezorpsiyonu ve çene kemiklerinde spontan fraktürlere yol açabilmektedir. Alveol kemiğinin turnover oranı, uzun kemiklere oranla yüksek olduğundan rezorpsiyon ve formasyon arasındaki sistemik bir dengesizliğin vücudun diğer kısımlarına oranla alveol kemiklerinde daha erken bulgu vereceği düşünülmektedir (9,13). Alveolar kemik üzerindeki bu yıkıcı etkisi nedeniyle osteoporoz oral ve maksillofasiyal cerrahide önemli bir sistemik hastalıktır. İskelet sistemi üzerinde yıkıcı bir etkiye sahip olan osteoporozun tedavisinde pek çok farklı türde ilaç kullanılmıştır. Stronsiyum ranelat hem kemik rezorpsiyonunu azaltması hem de kemik formasyonunu arttırması nedeniyle çift yönlü etki göstermektedir. Stronsiyum ranelatın kemik üzerindeki bu çift yönlü etkisi osteoporotik hastaların tedavisinde olumlu sonuçlar ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Literatürler değerlendirildiğinde, stronsiyum ranelatın kırık iyileşmesi ya da boş kemik defektleri üzerine olan etkisi daha önce yapılan çalışmalarda incelenmiştir; ancak stronsiyum ranelatın, oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan greftlerin iyileşmesi üzerine olan etkisiyle ilgili herhangi bir hayvan ya da insan çalışması gerçekleştirilmemiştir. Biz de bu nedenle çalışmamızda deneysel olarak osteoporoz oluşturulmuş sıçanların tibialarına açılmış kemik kavitelerine yerleştirilen sıgır kaynaklı kemik greftinin iyileşmesinde, stronsiyum ranelatın etkisini incelemeyi amaçladık. Çalışmamızda; iltihap, nekroz, fibroz, yeni kemik yapımı, yabancı cisim ve residüel greft gibi pararametreler aracılığıyla stronsiyum ranelatın etkinliğini değerlendirdik.

Çalışmamızda deneysel olarak osteoporoz oluşturmada hayvan seçimimizi sıçandan yana kullandık. Sıçan kullanarak, deneklerin yeterli sayıda olması, çalışmamıza uygun hayvan elde edilebilirliği, çalışma sahasında hayati önem taşıyan damar sinir paketinin bulunmaması, deney alanına cerrahi olarak erişim kolaylığının bulunması, deneklerin genel fizyolojisi ve kemik iyileşmesi hakkında yeterli bilgi bulunması ve değerlendirme yöntemlerinin basit, hızlı ve hassas şekilde gerçekleştirilmesi gibi avantajlardan yararlandık. Sıçanın genel avantajlarının yanı sıra; sıçanlarda osteopeni ile birlikte östrojen yoksuluğunun erken evrelerinde hızlı bir kemik

kaybı oluşumu ve bu kemik kaybına bağlı turnover artışı gerçekleşmesi, ayrıca östrojen tedavisinin kemik turnoverını baskılaması ile osteopeninin önlenmesi gibi özellikler insandaki osteoporoz modeliyle benzerlikler gösterir.

Lelovas ve ark. (169) deney hayvanlarında osteoporoz modeli geliştirme yöntemlerini değerlendirdikleri çalışmalarında kemirgen, tavşan, köpek, primat gibi farklı hayvan türlerinde osteoporoz çalışması yapılabileceğini ancak en başarılı sonuçların deney hayvanı olarak sıçanın kullanıldığı çalışmalarda ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Çalışmacılar farklı osteoporoz modellerinin (hormon değişiklikleri, diyet değişiklikleri ya da hareketsizlik uygulamaları gibi) sıçan üzerinde başarıyla uygulanabileceğini ve sıçan kemiğinin insan kemiğiyle benzer özellikler taşıdığını belirtmişlerdir.

Jee ve Yao. (170) osteoporoz ve osteopeni modeli geliştirme tekniklerini değerlendirdikleri çalışmalarında sıçan, fare ve primatlar üzerinde geliştirilen osteoporoz modellerini karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar, sıçan kemiğinin kortikokansellöz yapısının insan kemiğine benzer olması, kemiğin mekanik dayanıklılığı ve çalışma sahasının diğer hayvanlara göre geniş olması gibi faktörlerden dolayı osteoporoz modeli oluşturulmasında sıçanın tercih edilen bir deney hayvanı olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmacıların yaptıkları hayvan çalışmaları değerlendirildiğinde sıçanın osteoporoz modeli için başarı ile kullanılabilecek bir denek türü olduğu görülmüştür. Biz de çalışmamızda, deney hayvanı olarak belirtilen olumlu özelliklerinden dolayı yukarıdaki araştırmacılar gibi sıçanı tercih ettik.

Düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması ile karakterize sistemik bir rahatsızlık olan osteoporozun iskelet sistemi ve kemik iyileşmesi üzerine yıkıcı etkileri vardır.

Kubo ve ark. (171) çalışmalarında osteoporozun kırık iyileşmesi üzerine olan etkisini değerlendirmişlerdir. Overektomiden sonra 12 hafta boyunca düşük kalsiyum diyetine tutulan sıçanların femurlarında tek taraflı olarak transversal kırıklar oluşturulmuştur. Kontrol amacıyla 40 adet sağlıklı sıçanda da aynı tarzda kırıklar meydana getirilmiştir. Oluşturulan kırıklar paslanmaz çelik tellerle sabitlenerek iyileşme dönemi beklenmiş ve sıçanlar 6 ve 12. haftalarda kurban edilerek radyolojik, histolojik ve biyomekanik açıdan değerlendirilmiştir. Erken dönem iyileşmede herhangi bir fark gözlenmezken, geç dönem kırık iyileşmesinde kırık sahasında

osteoporotik değişimler ve mineral yoğunluğunda azalma gözlemlenmiştir. Bu çalışma sonucunda osteoporozun kırık iyileşmesinde geç dönemde oluşan tamir kemiğinin niteliğini olumsuz yönde etkileyebileceği sonucuna varılmıştır.

Namkung-Matthai ve ark. (172) 34 adet dişi Sprague-Dawley cinsi sıçanda yaptıkları çalışmada, osteoporozun erken dönem kırık iyileşmesi üzerindeki etkisini sıçanları iki gruba ayırarak incelemişlerdir. 1. grup (n=17) osteoporoz grubu olarak değerlendirilirken, 2. grup (n=17) kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Deneyssel olarak osteoporoz modeli elde edilmesinde, overektomi ve düşük kalsiyum diyetinden yararlanılmıştır. Overektomiden üç ay sonra DEXA yardımıyla ölçülen KMY ile osteoporoz gelişimi doğrulanmıştır. Overektomi sonrası, osteoporoz grubunda kemik turnoverında, osteoklast hücrelerinin toplam yüzey alanında ve tibianın dekalsifiye alanlarında artış tespit edilmiştir. Osteoporoz modeli geliştirilen sıçanların, sağ femurlarında kırık oluşturulmuş ve kırık hattı açık redüksiyon tekniği ile pinler aracılığıyla tespit edilmiştir. Her iki gruptaki sıçanlar 4, 7, 14, 18. ve 21.günlerde sakrifiye edilmiştir. Yapılan histomorfometrik ve biyomekanik çalışmalar sonucunda osteoporoz grubunda 21. gün sonunda kırık hattındaki kallusta %40, KMY’de ise %23 azalma tespit edilmiştir. ($p \leq 0.01$) Sonuç olarak araştırmacılar, östrojen ve kalsiyum eksikliği sonucunda geliştirilen osteoporoz modelinin erken dönem kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkilediğini ve bu modelin deneyssel çalışmalarda kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.

Teofilo ve ark. (173) osteoporoz modelinin alveol kemiğinin iyileşmesine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında overektomize edilmiş dişi sıçanların üst kesici dişlerini çekmiş ve çekim yaralarını bioglass greft materyali ile doldurmuşlardır. Kontrol grubuna da aynı cerrahi işlemi yapan araştırmacılar sıçanları diş çekiminden 1, 2, 3 ve 9 hafta sonra sakrifiye etmişlerdir. ekim bölgesindeki kemik, histopatolojik inceleme altına alınarak kemik trabekülleri, bağlantı dokuları ve pıhtı kalıntıları gibi iyileşme bileşenleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, osteoporoz geliştirilmiş sıçanlarda kontrol grubuna göre değerlendirilen parametreler bazında kemik iyileşmesinin daha geride olduğu görölmüştür. Çalışmacılar osteoporozun kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen bir faktör olduğu sonucuna varmışlardır.

Deneyssel olarak osteoporoz oluşurmada pek çok yöntem (overektomi, glukokortikoid osteoporozu, immobilizasyon osteoporozu vb.) kullanılabilmektedir.

Hayvanlar üzerinde geliştirilen osteoporoz modelleri ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.

Uhthoff ve Jaworski (174) uzun dönem hareketsizliğin kemik dokusu üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında, Beagle cinsi köpeklerde alçı kalıplar aracılığıyla immobilizasyon sağlamışlardır. Köpekler, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 32 ve 40. haftalarda sakrifiye edilerek metakarpal, radius, ulna ve humerus kemikleri eksize edilmiş, periostal, endosteal ve haversian kanallarındaki kemik kaybı analiz edilmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda, araştırmacılar uzun dönem hareketsizliğin periost tabakası altındaki kemikte aktif bir rezorbsiyon oluşturduğu ve KMY’da anlamlı bir azalma meydana geldiği sonucuna varmışlardır.

Shen ve ark. (175) glukokortikoid enjeksiyonunun osteoporoz modeli oluşturmadaki etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında 90 adet dişi Sprague-Dawley cinsi sıçan 9 alt gruba ayrılmıştır. 1. gruptaki sıçanlar (n=10) çalışmanın başında sakrifiye edilirken diğer sıçanlar kontrol grubu, düşük kalsiyum diyeti grubu, immobilizasyon uygulanan grup, overektomi grubu, prednisolon grubu ve prednisolonun diğer tekniklerle kombinasyonları olmak üzere 8 alt gruba ayrılmışlardır. 4 hafta sonunda sakrifiye edilen sıçanların sağ tibiaları ve sağ femurları eksize edilerek histomorfometrik analizler, KMY ve kemiğin mekanik dayanıklılık ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan analizler sonucunda, prednisolon uygulamasının osteoporoz modeli oluşturmada etkili bir yöntem olduğu ve diğer tekniklerle kombine kullanımlarında da kemik üzerinde etkili bir ilaç olduğu sonucuna varmışlardır.

Baofeng ve ark. (176) osteoporoz modeli oluşturmak amacıyla uygulanan overektomi ve glukokortikoid enjeksiyonu yöntemlerinin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında 32 adet dişi tavşanı 4 gruba (kontrol grubu, bilateral overektomi grubu, prednisolon grubu, ve her iki tekniğin kombine edildiği grup) ayırmışlardır. Glukokortikoid günlük 1mg/kg dozunda 8 hafta boyunca her gün parenteral yoldan uygulanmıştır. Bilateral overektomiden 10 hafta sonra, tüm gruplar sakrifiye edilerek DEXA yöntemiyle sıçanların lumbar kemiklerinin KMY ölçümü yapılmıştır. Yapılan analizler sonucunda, her iki tekniğin kombine olarak uygulandığı sıçanlarda KMY’da %36 oranında azalma tespit edilmiştir. Glukokortikoid ve overektomi gruplarında kontrol grubuna göre KMY ve kemiğin mekanik özelliklerinde azalma tespit edilmiş olsa da en büyük değişimin her iki tekniğin kombine olarak uygulandığı grupta olduğu

görülmüştür. Çalışmacılar overektomi ve glukokortikoid enjeksiyonunun bir arada kullanılmasının etkili bir osteoporoz modeli olduğunu belirtmişlerdir.

Lill ve ark. (177) osteoporozun koyun kemiği üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında 32 koyunu iki gruba ayırarak 1. grubu kontrol grubu olarak değerlendirmişler, 2. grupta ise osteoporoz modeli oluşturmuşlardır. Osteoporoz modeli oluşturmak için koyunlarda overektomi, düşük kalsiyum/D vitamini diyeti ve 7 ay boyunca glukokortikoid enjeksiyonu teknikleri kombine olarak kullanılmıştır. Kontrol ve overektomi grubundaki koyunların tibia ve radius kemiklerinden alınan biopsi örnekleri mikro bilgisayarlı tomografiler gibi ileri görüntüleme yöntemleri aracılığıyla değerlendirilmiştir. 7 ay sonunda kontrol grubuna göre osteoporoz geliştirilmiş grupta KMY'de %36-39 oranında azalma görülmüştür. Çalışmacılar koyunlar üzerinde geliştirilmiş olan bu osteoporoz modelinin insanlarda görülecek osteoporoza bağlı kemik kırıkları ya da bu kırıkların tedavisinde rol model olabileceği sonucuna varmışlardır.

Lelovas ve ark. (169) deney hayvanları üzerinde osteoporoz modeli geliştirme yöntemlerini değerlendirdikleri çalışmalarında, hareketsizlik uygulama, diyet düzeninin değiştirilmesi (düşük kalsiyum diyeti) ve hormonal değişikliklerin meydana getirilmesi (gonadektomi, paratiroidektomi, hipofizektomi ya da hormon ilaçlarının kullanımı) aracılığıyla osteoporoz modeli geliştirilebildiğini belirtmişlerdir.

Lill ve Lelovasın ark. ile yaptıkları çalışmalara uygun olarak biz de etkili bir yöntem olması, kontrollü çalışmaya olanak sağlaması, çalışma kolaylığı ve sistemik yan etkilerinin minimal olmasından dolayı overektomi sonucu gelişen osteoporoz modelini uyguladık. Çalışmamızda seçtiğimiz overektomi yönteminin sonuçları, Lill ve Lelovasın ark. ile yaptıkları çalışmalarla paralellik göstermektedir (169,177).

Hayvan çalışmalarında osteoporoz modelinin doğrulanmasında farklı teknikler uygulanmaktadır. Lelovas ve ark. (169) osteoporoz modelinin değerlendirildiği yöntemleri invaziv ve non-invaziv olarak iki gruba ayırmışlardır. Osteoporoz modelinin doğrulanması amacıyla kullanılabilecek invaziv yöntemler histomorfometri ve kemiğin mekanik dayanıklılık testleriyken; non-invaziv yöntemler dansitometri ve biyokimyasal markerlarla yapılan ölçümlerdir.

İnsan ve sıçan kemiğindeki yapısal ve metabolik benzerlikler insanda kullanılan bu yöntemlerin sıçanlarda da kullanılmasına olanak tanımaktadır. Histomorfometri ve mekanik dayanıklılık testi gibi invaziv yöntemler, osteoporozun derecesi ve safhası

hakkında daha kesin bilgi vermekle birlikte sadece uzun kemikler üzerinde çalışılabilmesi, deney hayvanları üzerinde ilave cerrahi işlem gerektirmesi ve deneklerde yapılan ölçümler nedeniyle ölüm görülme olasılığı bu yöntemlerin uzun dönem çalışmalarda kullanılmasını engellemektedir. Densitometri ve biyokimyasal markerlar gibi non-invaziv teknikler, invaziv tekniklere göre osteoporoz tanısının konulmasında hassasiyet ve kesinlik açısından daha etkisiz olmasına rağmen uzun dönem çalışmalarda deneklerde herhangi bir ikincil travma yaratmamakta ve ölüme sebebiyet vermemektedirler (169). Non-invaziv tekniklerin bu özelliğinden dolayı uzun süreli ve çok aşamalı bir araştırma olan tez çalışmamızda kullanım kolaylığı da göz önünde bulundurularak biyokimyasal markerlardan serum CTX-I ölçümünden yararlanıldı.

Sıçanlar üzerinde overektomi sonucunda gelişen osteoporoz modelinin uygulanmasıyla; insanlarda olduğu gibi östrojen yokluğunun erken döneminde hızlı kemik kaybı ve buna bağlı olarak turnover artışı elde edilebilmektedir. Çalışmamızda overektomiye bağlı elde edilen osteoporoz modelinin işlevini takip edebilmek ve doğrulamak amacıyla non-invaziv bir teknik olan overektomi öncesi ve sonrası her bir sıçanın serum CTX-I değerini ölçtük. Overektomi öncesi (Ort:72,79 pg/ml) ve overektomi sonrası (Ort:198,27 pg/ml) serum CTX değerlerinin istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ($p \leq 0,0001$) şekilde artış gösterdiği görüldü.

Osteoporozun tedavisinde stronsiyum ranelat 2004 yılından beri kullanılan, kemik hücreleri ve kemik mineral yapısına olan etkisi insan ve hayvan çalışmaları ile gösterilmiş bir preparattır.

Marie (178,179) stronsiyum ve stronsiyum ranelat üzerine yaptığı iki ayrı derlemede, stronsiyumun kemik hücrelerine, kemik mineral yapısı ve kemik mineral ağırlığına etkisini değerlendirmiştir. Stronsiyum ranelatin kemik rezorbsiyonunu azaltarak ve kemik formasyonunu arttırarak çift yönlü etki gösterdiğini belirtmiştir. Stronsiyumun kemik hücrelerinin yanında kemik mineral yapısında da iyileşme sağladığını, kemik ağırlığını ve dayanıklılığını da arttırdığını belirtmektedir.

Biz de çalışmamızda sıçanlar üzerinde oluşturduğumuz osteoporoz modelinde, osteoporoz tedavisinde son yıllarda kullanılan, çift yönlü etkisiyle kemik hücrelerine etki eden ve yan etkisi minimal düzeyde olan stronsiyum ranelatı kullanmayı tercih ettik.

Deneysel çalışmalarda, stronsiyum ranelatın kemik iyileşmesi üzerine olan etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır.

Ozturan ve ark. (180) 40 adet dişi Sprague-Dawley cinsi sıçanda yaptıkları çalışmada, deneysel olarak osteoporoz oluşturulmuş deneklerde stronsiyum ranelatın kırık iyileşmesi üzerine olan etkinliğini değerlendirmişlerdir. Yapılan çalışmada, deneysel olarak osteoporoz modelinin elde edilmesinde, overektomi ve heparin takviyesi bir arada uygulanmıştır. Bilateral overektomi yapılan hayvanlara cerrahi işlemden bir hafta sonra her gün heparin enjeksiyonu yapılmıştır. Overektomiden 4 hafta sonra her bir sıçanda osteoporoz gelişimi KMY azalması ile doğrulanmıştır. Deneysel olarak osteoporoz oluşturulmuş deneklere ikinci bir cerrahi işlem uygulanarak sağ tibialarında kırık oluşturulmuştur. Sağ tibialarında kırık oluşturulan sıçanlar iki gruba ayrılarak 1. gruptaki sıçanlara oral yoldan günlük 450 mg/kg stronsiyum ranelat takviyesi yapılırken 2. gruba herhangi bir takviyede bulunulmamıştır. Kırık gelişiminden 6 hafta sonra tüm sıçanlar sakrifiye edilmişler ve sıçan tibiaları radyografik, biyomekanik ve histolojik olarak karşılaştırılmışlardır. Stronsiyum ranelat takviyesi almış sıçanlardaki kırık iyileşmesinin radyografik ($p=0,001$), biyomekanik ($p=0,006$) ve histolojik ($p=0,038$) incelemeler sonucunda kallus formasyonunda, mekanik dayanıklılıkta, kırık hattının sertliğinde ve olgun kemik gelişiminde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme gösterdiği görülmüştür. Çalışmacılar, stronsiyum ranelatın osteoporotik hayvan modelinde kırık iyileşmesini olumlu yönde etkilediği sonucuna varmışlardır.

Li ve ark. (181) 64 adet dişi Sprague-Dawley cinsi sıçanla yaptıkları deneysel çalışmada, overektomi uygulanmış sıçanlarda stronsiyum ranelatın kırık iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Overektomi uygulanan sıçanların tibialarında işlemden 12 hafta sonra ikinci bir cerrahi operasyonla çift taraflı olarak kırık hattı oluşturulmuştur. Deneysel olarak oluşturulan kırık hatları paslanmaz çelik tellerle fiske edilmiş, cerrahi işlemin ardından sıçanlar randomize şekilde iki gruba ayrılmışlardır. 1. gruptaki sıçanlara standart yem ile birlikte günlük 625 mg/kg stronsiyum ranelat oral yoldan verilmiş, 2. gruptaki sıçanlara ise stronsiyum ranelat verilmemiştir. Her iki gruptaki sıçanlar 4. ve 8. hafta sonunda sakrifiye edilerek radyografik, histolojik ve biyomekanik testler ile değerlendirilmişlerdir. Stronsiyum ranelat takviyesi yapılan sıçanlarda, kemik formasyonu, KMY, biyomekanik dayanıklılık ve kallus yapısı açısından anlamlı derecede daha ileri iyileşme gözlemlenmiştir. Çalışmacılar

stronsiyum takviyesi yapılan grupta 4. hafta sonunda osteogeneziste artış; 8. hafta sonunda ise daha olgun ve düzenli lameller kemik elde edildiğini bildirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda, araştırmacılar stronsiyum ranelatın sistemik olarak uygulanmasının overektomi uygulanmış sıçan tibialarında kırık iyileşmesini desteklediği sonucuna varmışlardır.

Amman ve ark. (182) stronsiyum ranelatın uzun dönemde etkilerini değerlendirdikleri çalışmada 344 sıçan üzerinde 2 yıl boyunca (104 hafta) çalışmışlardır. Yaptıkları çalışmada, osteoporoz modeli oluşturulmayan sıçanlarda stronsiyum ranelatın kemik ağırlığı ve kemik direnci üzerine olan etkisi araştırılmıştır. 225mg/kg, 450 mg/kg ve 900 mg/kg dozlarda stronsiyum ranelat verilen sıçanlar, 2 yıl sonunda sakrifiye edilerek vertebra ve femur kemikleri sakrifikasyon sonrası eksize edilmişlerdir. İlgili kemiklerin kemik mineral ağırlığı, mekanik özellikleri ve kemik dokusunun mikroskobik yapısı statik histomorfometrik metodla değerlendirilmiş, yapılan analizler sonucunda vertebra ve femur kemiklerinde, doza bağlı şekilde mekanik dirençte ve kemik mineral ağırlığında anlamlı artış tespit edilmiştir. Çalışmacılar, stronsiyum ranelatın uzun dönem kullanımının kemik direncini arttıran ve kemiğin mikroyapısını iyileştiren güvenli bir preparat olduğu sonucuna varmışlardır.

Cebesoy ve ark. (183) 42 adet erkek Wistar-albino cinsi sıçan üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada, stronsiyum ranelatın kırık iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Çalışmacılar her hayvanın sol tibialarında kırık oluşturmuşlar ve hayvanların yarısına (Grup 1) normal günlük beslenmenin yanı sıra oral yoldan 450 mg/kg stronsiyum ranelat takviyesinde bulunmuşlardır. Hayvanların diğer yarısına (Grup 2) ise normal beslenme dışında herhangi bir takviyede bulunmamışlardır. Kırık oluşturulduktan 2, 3 ve 4 hafta sonra her hafta her gruptan 7'şer hayvan sakrifiye edilmiştir. Sakrifikasyonu takiben elde edilen tibialar, radyografik ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Radyografik inceleme sonucunda kallus şekillenmesi, remodelling ve kırık hattı üzerinde oluşan yeni tamir kemiğinde her iki grup arasında tüm sakrifikasyon haftalarında anlamlı bir fark ($p=0.52$, $p=0.19$, $p=0.74$) bulunamamıştır. Histopatolojik değerlendirme de radyografik değerlendirmeye paralellik göstererek herhangi bir anlamlı fark ($p=1.0$, $p=0.52$, $p=1.0$) ortaya çıkmamıştır. Bu çalışma sonucunda araştırmacılar stronsiyum ranelatın kırık iyileşmesi üzerinde herhangi bir olumlu ya da olumsuz bir etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır.

Fuchs ve ark. (184) 60 adet Sprague-Dawley cinsi dişi sıçan üzerinde yaptıkları çalışmada, overektomi yapılmış sıçanlarda, stronsiyum ranelatın kemik iyileşmesine etkisini araştırmışlardır. Çalışmada kullanılan 60 adet sıçanın 50 tanesine overektomi uygulanırken, 10 tanesine SHAM (yalancı cerrahi) operasyonu uygulanmıştır. Overektomi uygulanmış sıçanlar kontrol grubu (n=10), düşük doz stronsiyum ranelat verilen grup (n=20) ve yüksek doz stronsiyum ranelat verilen grup (n=20) olarak üçe ayrılmıştır. Düşük doz stronsiyum ranelat uygulanan gruba günlük 25 mg/kg, yüksek doz stronsiyum ranelat uygulanan gruba ise 150 mg/kg stronsiyum ranelat 90 gün boyunca gavaj yoluyla her gün verilmiştir. Her iki gruptaki hayvanlar alt grupta da yüksek doz (%1,19) ve düşük doz (0,1) kalsiyum diyetine ayrılmışlardır. 90 gün sonunda tüm hayvanlar sakrifiye edilerek tibia, femur ve vertebra (L2, L4 ve L5) kemikleri eksize edilmiştir. Deneklerin eksize edilen kemikleri üzerinde statik, dinamik histomorfometrik analizler ve mekanik testler uygulanmıştır. Yapılan analizler sonucunda, hem düşük hem de yüksek doz stronsiyum ranelat uygulanan sıçanlarda, kemik formasyonunda artış ya da kemik rezorbisyonunda azalma izlenmemiştir. Kemik ağırlığı, kemik hacmi ve dayanıklılığında da anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Çalışmacılar 25mg/kg ve 150 mg/kg stronsiyum ranelat uygulamasının kemik dokusunda anabolik cevaba ya da biyomekanik iyileşmeye yol açmadığı sonucuna varmışlardır.

Yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, stronsiyum ranelat, osteoporoz modeli oluşturulmamış, sağlıklı sıçanlarda kırık iyileşmesinde olumlu ya da olumsuz yönde anlamlı bir fark yaratmamaktadır (183,184). Bu sonuç, kontrol grubu üzerinde stronsiyum ranelat takviyesinin olumlu ya da olumsuz yönde anlamlı etkisini görmediğimiz çalışmamızla paralellik göstermektedir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda, stronsiyum ranelat takviyesinin osteoporoz modeli oluşturulmuş sıçanlarda kırık iyileşmesinde olumlu yönde anlamlı derece fark yarattığı görülmektedir. Buna karşın biz, çalışmamızda deneysel osteoporoz oluşturulmuş grupta anlamlı bir fark görmedik. Çalışmamızda, stronsiyum ranelat ile birlikte sığır kaynaklı kemik greftinin kullanılmasından dolayı diğer çalışmalardan farklı sonuçlar elde edildiğini düşünmekteyiz.

Stronsiyum ranelatın kemik iyileşmesi üzerine olan etkisini inceleyen hayvan çalışmaları doz ve uygulama açısından değerlendirildiğinde yapılan tüm çalışmalarda, stronsiyum ranelatın oral yoldan verildiği görülmektedir. Biz de çalışmamızda

literatürle uygunluk gösterecek şekilde günlük 450 mg/kg dozda stronsiyum ranelatı gavaj yoluyla sıçanlara uyguladık (180,182,183). Gavaj tekniği, sıçanın yemek borusunda travmaya yol açabilmesi, akciğerlere ve soluk borusuna ilacın uygulanma ihtimali gibi yan etkilere sahiptir. Ancak bu teknikte oral yoldan kullanılan preparatlar için çalışmacı tarafından ayarlanan dozun etkili ve doğru bir şekilde uygulanma olanağı vardır. Gavaj tekniği, deneklerin yemine ya da suyuna ilacın ilavesi yöntemine göre çalışmacıya uygulanacak olan ilacın dozunun kontrollü bir şekilde verilmesini ve sıçanlara bağlı gelişebilen değişiklikleri ortadan kaldırır (185). Bu avantajlarından dolayı çalışmamızda stronsiyum ranelatı gavaj tekniği ile deneklere uyguladık.

Stronsiyum ranelatın kemik iyileşmesi üzerindeki etkisi ağırlıklı olarak hayvan çalışmalarıyla araştırılmıştır. Stronsiyum ranelatın insan kemiği üzerindeki etkileri incelendiğinde de hayvan çalışmalarıyla benzer sonuçlar göze çarpmaktadır.

Alegre ve ark. (186) uzun kemiklerinde kırık bulunan 52, 63, 25 ve 47 yaşlarındaki dört hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, stronsiyum ranelatın kırık iyileşmesi üzerindeki etkisini radyografiler ve klinik semptomlar üzerinden değerlendirmişlerdir. Kırık iyileşmesinde sorun yaşayan (psödoartrit gelişmesi, geçmeyen ağrılar, kırık hattının tam iyileşmemesi vb.) hastalara oral yoldan günlük 2 gram stronsiyum ranelat verilmiştir. Her gün düzenli olarak stronsiyum ranelat takviyesi alan hastalar, 3 ya da 6 aylık periyodlar içerisinde takip edildiğinde ağrı başta olmak üzere klinik semptomların ortadan kalktığı görülmüştür. Radyografik değerlendirmede ise; kırık hattında konsolidasyon elde edildiği ve kırık fragmanları arasında kemik köprüsünün gelişmeye başladığı gözlemlenmiştir. Bu çalışma sonucunda hayvan deneylerinin yanı sıra insanlarda da görülen kırık iyileşmesinde, stronsiyum ranelatın etkili bir preparat olduğu sonucuna varılmıştır.

Yaptığımız çalışmada, stronsiyum ranelatın sığır kaynaklı greft materyalinin kemik iyileşmesi üzerindeki etkisini 3 ve 6 haftalık periyodlarda iltihap, fibroz, nekroz, yeni kemik yapımı, yabancı cisim varlığı ve residüel greft gibi parametreler aracılığıyla inceledik. Çalışmamız sonucunda, stronsiyum ranelatın sıçan tibiaları üzerinde oluşturulmuş defektlerin iyileşmesinde osteoporoz ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı sonucuna vardık. Literatürler değerlendirildiğinde stronsiyum ranelatın kemik iyileşmesi üzerine kısa dönemde anlamlı bir fark yaratmadığı, ancak uzun dönem uygulamalarda anlamlı sonuçlar çıktığı görülmüştür. Bizim çalışmamız sadece kısa dönemi kapsamaktadır, bu açıdan değerlendirildiğinde

literatürlerle uyum sağlamaktadır. Çalışmamız uzun dönemi kapsamadığı için uzun dönemli yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz (180,181,182,183).

Çalışmamızda, dişhekimliği cerrahisinde kemik hacmini ve kemik iyileşmesini arttırmada kullanılan sığır kaynaklı greft materyalinin (Bio-Oss®) iyileşmesinde stronsiyum ranelatin etkisini değerlendirdik. Bio-Oss®, oral cerrahide özellikle implant uygulamaları öncesinde alveol kemiğindeki defektlerin augmentasyonunda, sinüs lifting operasyonlarında ve periodontal cerrahide sıklıkla kullanılan sığır kaynaklı bir greft materyalidir. Geniş endikasyon alanı, osteoindüktif ve osteokondüktif etkisiyle başarılı sonuçlar veren Bio-Oss® sıklıkla kullanılan bir biyomateriyaldir. Bu nedenle, yaptığımız çalışmada, stronsiyum ranelat uygulamasının açtığımız kemik kavitesine yerleştirdiğimiz Bio-Oss® greft materyalinin kemik iyileşmesindeki etkinliğini değerlendirdik.

Literatürler incelendiğinde, Carmagnola ve ark. (187) 4 adet erkek köpek üzerinde yaptıkları çalışmada tek duvarlı defektlerde Bio-Oss uygulamasının implant çevresindeki kemik iyileşmesi üzerine olan etkisini değerlendirmişlerdir. Köpek mandibulasında yapılan küçükazı çekimi ve oluşturulan kemik defektleri sonrası yara 5 ay boyunca iyileşmeye bırakılmıştır. 5 ay sonunda oluşturulan defektler Bio-Oss sığır kaynaklı greft materyali ile augmente edilmiş ve bu operasyondan 3 ay sonra dişsiz sahalara implant operasyonu yapılmıştır. Yerleştirilen 3 implanttan 2'si augmentasyon yapılan sahaya 1'i ise, defektin augmente edilmemiş alanına yerleştirilmiştir. 3 aylık osseointegrasyon süreci ve bundan sonraki 4 aylık implantların aktif olarak kullanımını takiben denekler sakrifiye edilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda augmentasyon sahası ile alıcı saha arasında biyolojik bir entegrasyonun sağlanamadığı ve implantlarla augmente kemik yüzeyi arasında osseointegrasyon oluşmadığı görülmüştür. Bu çalışma modelinde Bio-Oss greft materyalinin augmentasyon için etkisiz bir greft materyali olduğu sonucuna varılmıştır.

Cordaro ve ark. (188) yaptıkları klinik çalışmada makilla posterior bölgede residüel kemik yüksekliği 3-8 mm arasında değişen 37 hastada (toplam 48 adet sinüs) sinüs lifting operasyonu ve implant cerrahisi gerçekleştirmişlerdir. Çalışmacılar 48 adet sinüs lifting operasyonun 23'ünde Bio-Oss greft materyalini kullanırken; 25'inde ise kalsiyum fosfat esaslı Straumann Bone Ceramic greft materyalini kullanmışlardır. Cerrahi işlemden sonra iyileşme fazında ortalama 180-240 gün beklenmiş ve iyileşme sahasından histolojik ve histomorfometrik analiz amacıyla biyopsiler toplanmıştır. Yeni

kemik yapısının yumuşak doku ve greft materyaline oranı, kemik ve yumuşak doku komponentleri alanının residüel alveol kemik alanına oranı ve yeni kemik ile residüel greft arasındaki temas yüzeyi gibi parametreler aracılığıyla iki greft materyali karşılaştırılmıştır. Yapılan analizler sonucunda, Bio-Oss greft materyalinin sentetik bir greft materyali olan Straumann Bone Ceramic greft materyaline göre herhangi bir üstünlüğünün olmadığı ve her iki greft materyalinin de benzer histolojik iyileşmeye sahip olduğu görülmüştür.

Karimi ve ark. (189) 11 hasta üzerinde yaptıkları klinik çalışmada, sığır kaynaklı greft materyali ile sentetik hidroksi apatit/trikalsiyum fosfat karışımı greft materyalinin furkasyon defektlerinin periodontal tedavisi üzerine olan etkinliğini karşılaştırmışlardır. Her iki greft materyali periodontal tedavi sonrası karşılaştırıldığında, periodontal cep derinliğinin ve horizontal defekt derinliğinin azalması açısından Bio-Oss® greft materyali daha etkili bulunmuştur. Çalışmacılar, iki greft materyali arasında diğer periodontal parametreler açısından ise anlamlı bir fark gözlemlememişlerdir.

Araujo ve ark. (190) ise diş çekimi ve immediat implantasyon sonrası kemik soketi ile implant arasına heterojen greft uygulanmasının implant ile kemik arası oluşan kemiğin formasyonu üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. 5 adet köpekte yaptıkları çalışmada, deneklerin mandibulasındaki dört numaralı dişlere hemiseksiyon uygulanarak distal kökler çekilmiş ve çekim soketlerine implant yerleştirilmiştir. İmplant uygulamasını takiben bir taraftaki sokette implantla bukkal kemik arasındaki boşluğa sığır kaynaklı greft materyali (Bio-Oss®) uygulanırken, diğer tarafa herhangi bir greft uygulaması yapılmamıştır. 6 aylık takiple iyileşme sahasından biopsiler alınmış ve alınan örneklerde yapılan histopatolojik inceleme sonucunda, greft uygulanan bölgedeki kemiğin kontrol sahasına göre daha kalın ve kemik yüksekliğinin de daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmacılar, immediat implantasyon yapılan vakalarda çekim ve implant yerleştirilmesi sonrasında Bio-Oss® greft materyalinin uygulanmasının sert doku iyileşmesi ve marjinal kemik yüksekliği elde edilmesinde avantajlı olacağı sonucuna varmışlardır.

Piatelli ve ark. (191) Bio-Oss® greft materyalini kullanarak 20 hastada sinüs lifting operasyonu yapmışlar ve operasyondan 6 ay ile 4 yıl arasında değişen zamanlarda biopsiler alarak Bio-Oss® greft materyalinin uzun dönemdeki histolojik iyileşmesini değerlendirmişlerdir. Yapılan analizler sonucunda, Bio-Oss®'un yavaş

rezorbe olan, iyi derecede biyouyumlu, osteokondüktif bir biyomateryal olduğunu ve sinüs lifting operasyonlarında başarıyla kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Biz de çalışmamızda periodontoloji, implantoloji ve oral cerrahide defektlerin rekonstrüksiyonunda başarıyla kullanılan, kolay bulunan, endikasyon alanı geniş ve maliyeti açısından sıklıkla tercih edilen bir biyomateryal olan Bio-Oss® greft materyalini tercih ettik. Çalışmamızda Bio-Oss®'un sistemik bir hastalık olan osteoporozda kullanımının etkilerini görmeyi hedefledik. Yaptığımız analizler sonucunda, Bio-Oss®'un kemik iyileşmesi üzerine etkisinde hem osteoporoz hem de kontrol grubunda stronsiyum ranelatın verilmesine bağlı istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi.

Sonuç:

Stronsiyum ranelat, osteoporoz tedavisinde başarıyla kullanılan bir ajandır. Kemik iyileşmesi ve kırık üzerine olan etkisi farklı çalışmalarda değerlendirilen bu preparatın sığır kaynaklı kemik greftinin kemik iyileşmesi üzerine olan etkisine yaptığımız literatür taramasında rastlamadık. Bu nedenle çalışmamız, özgün bir nitelik taşımaktadır. Yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda, stronsiyum ranelatın 3 hafta ya da 6 haftalık periyodlarda, osteoporoz ya da kontrol grubunda, Bio-Oss® greft materyalinin kemik iyileşmesi üzerine olan etkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadağı sonucuna vardık. Stronsiyum ranelat ile daha uzun dönemli farklı çalışmaların yapılmasının yararlı olacağı kanısındayız. İstatistiksel olarak anlamlı derecede bir etkisi olmamasına karşın, kemik üzerine olan çift yönlü (anabolik ve antirezorbtif) etkisi ve herhangi bir yan etkisinin görülmemesi nedeniyle stronsiyum ranelatın osteoporoz hastalarında maksillofasiyal bölgedeki defektlerin tedavisinde ya da greft iyileşmesinde takviye amaçlı kullanılabileceğini ve aynı zamanda stronsiyum ranelat ile farklı greft materyallerinin yeni çalışmalarda araştırılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1-) Bassett CAL. Biophysical principles affecting bone structure. İçinde Bourne G, editor. "Biochemistry and Physiology of Bone." New York: Academic Press; 1971:1-76.
- 2-)Ballı B. Kemik iyileşmesi ve iyileşmeyi etkileyen faktörler. İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Bitirme Tezi. İstanbul 2004.
- 3-) Cowin SC. Bone Mechanics Handbook. 2nd ed. Boca, Raton, London, New York, Washington, CRC Press; 2001:1-68
- 4-) Cruess RL. Healing of bone, tendon and ligament. Fractures 2nd ed, Philadelphia, Lippincott Co; 1984; 1: 147-167
- 5-) Nkenke E. Morbidity Of Harvesting Of Retromolar Bone Grafts: A Prospective Study. Clin Oral Impl Res 2002. 13: p. 514-21.
- 6-) Garg AK. Bone Biology, Harvesting, Grafting for Dental Implants: Rationale and Clinical Applications 1st ed Quintessence Publishing Co, Inc; 2004
- 7-) Bauer TW, Muschler GF. Bone Graft Material. An Overview of theBasic Science. Clin Orthop Relat Res, 2003; 371: 10-27.
- 8-) Bauer TW, Togawa D, Bone Graft Substitutes: Towards a More Perfect Union. Orthopedics, 2003. 26(9): 925-6
- 9-) Jeffcoat M. The association between osteoporosis and oral bone loss. J Periodontol. 2005; 76(11): 2125-2132.
- 10-) Kutsal YG. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırması İçinde: Kutsal Y.G. (Editör) Osteoporoz. İstanbul: Güneş yayınevi; 2005, pp. 103-124
- 11-) Eddy D, Johnston CC, Cummings, SR, Dawson-Hughes B. ve ark. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. Introduction. *Osteoporos Int*, 1998; 8(4): S7-80.
- 12-)von Wowern N. General and oral aspects of osteoporosis: a review. Clin Oral Investig. 2001 Jun; 5(2): 71-82.
- 13-)Yılmaz HH, Yasar F. Osteoporoz ve dişhekimligi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 10(4): 59-64.
- 14-) Heaney R. Remodeling and skeletal fragility. *Osteoporos Int*, 2003; 14(5): 12-5.
- 15-)Currey J. Role of collagen and other organics in the mechanical properties ofbone. *Osteoporos Int*, 2003; 14(5): 29-36.

- 16-) Beşparmak A. Postmenopozal kadınlarda osteoporozun mandibula üzerindeki etkisi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul 1996.
- 17-)Brown JP, Josse RG. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *IAMC*. 2002; 167(10): 1-34.
- 18-) Kaya A. Osteoporoz tedavisinde stronsiyumun yeri. *Endokrinolojide Diyalog* 2005; 2(2): 103-110.
- 19-)Bozbey I, Peyman Yalçın A. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Stronsiyum Ranelat. *Turk J Rheumatol* 2009; 24: 149-55
- 20-) Parfitt AM. Problems in the application of in vitro systems to the study of human bone remodelling. *Calcif. Tissue Int.* 1995;56 (1): 5-7
- 21)Sikavitsas VI, Temenoff JS, Mikos AG. Biomaterials and bone mechanotransduction. *Biomaterials*. 2001;22(19): 2581-93.
- 22-)Bernard GW. Healing and repair of osseous defects. *Dent Clin North Am* 1991; 35: 469-477
- 23-)Doblare M, Garcia JM, Gomez MJ. Modelling bone tissue fracture healing: a review. *Engineering Fracture Mechanics* 2004; 71: 1809-1840
- 24-)Hüsmani T. Siklosporin-A uygulanan sıçanlarda, antioksidanların (selenium ve vitamin E), çekim yarası iyileşmesi üzerine etkilerinin histopatolojik ve biyokimyasal olarak incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 2007
- 25-)Sirin SY. Deneysel olarak meydana getirilen kemik defektlerine yerleştirilen farklı tipteki yapay kaynaklı greft materyallerinin kemikleşmesinde hiperbarik oksijen uygulamasının etkilerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 2005
- 26-) Akay MT. Genel Histoloji. 7.Baskı Ankara, Palme Yayıncılık;2008
- 27-)İlgaz C, Erdoğan D, Hatiboğlu MT, Görgün M. Genel Histoloji. 3.Baskı Ankara, Hatipoğlu Yayıncılık; 2008.
- 28-) Meyer U, Wiesmann HP. Bone and Cartilage Engineering.1st ed Germany, Springer; 2006.
- 29-) Tanakol R. Fizyopatolojik Etmenler İçinde *Osteoporoz* Gökçe Kutsal Y(Editör) Ankara, Güneş Kitabevi Ltd.Şti.; 2005:3-70

- 30-)Archer WH. Oral and Maxillofacial Surgery. Philadelphia, WB.Saunders Publishing; 1975: 1427-1453
- 31) Çankaya AB. Deneysel olarak olusturulan kemik defektlerinde iki farklı kriyojen madde olan sıvı nitrojen ve karbondioksit gazı uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine etkilerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 2006
- 32-)Hollinger JO, Buck CD, Bruder PS. Biology of Bone Healing: Its Impact on Clinical Therapy. In Lynch SE, Genco RJ, Marx RE (Editör) Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics. 1st edition Quintessence Publishing, 1999
- 33-) Gehron- Robey P, Boskey AL. The biochemistry of bone in osteoporosis. Marcus E, Feldman D, Kelsey J (Editörler). San Diego, Academic Press; 1996
- 34-) Gorski JP. Is all bone the same? Distinctive distributions and properties of noncollagenous matrix proteins in lamellar vs. woven bone imply the existence of different underlying osteogenic mechanisms. Crit Rev Oral Biol Med.1998;9(2):201-23.
- 35-) Jee WSS. Structure and function of bone tissue, in Bronner F, Worrell RV(Editörler) Orthopaedics, Principles of Basic and Clinical Science, Florida, CRC Press, Boca Raton; 1999.
- 36-)Selvi F. Deneysel olarak olusturulan kırıklara bifosfonat ilaç kullanımının etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Dis ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul 2008.
- 37-) Park JB, Bronzino JD. Biomaterials: Principles and Applications. Boca Raton, FL, CRC Press; 2003:5-9
- 38-) Gönül N. Menopoz ve periodontal hastalıklarla ilişkisi. İ.Ü. Diş Hek. Fak. Bitirme Tezi. İstanbul 2007.
- 39-)Kalfas IH. Principles of Bone Healing. Neurosurg Focus, 2001;10(4):1-4.
- 40-)Oral O. L-Dopa'nın allojenik kemik grefti uygulanan ve uygulanmayan kemik defektlerinde iyileşme üzerindeki etkilerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2000
- 41-)Tuskan C, Yaltırık M. Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan Biyomateryaller. Bölüm I,II, İstanbul, İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Yayınları; 2002

- 42-)Mundy GR, Martin TJ. Handbook of Experimental Pharmacology Physiology and Pharmacology of Bone. Heidelberg, Germany, Springer-Verlag;1993
- 43-)Owen M. The Origin of Bone Cells, Int Rev Cytol, 1970;28:213–238.
- 44-) Young RW. Nucleic Acids, Protein Synthesis and Bone, Clin Orthop Rel Res, 1963; 26:147–160.
- 45-) Gürkan T. Jinekolojik yönden Osteoporoza Yaklaşım. İçinde Gökçe Kutsal Y(Ed.) Osteoporoz. Ankara, Günes Kitabevi; 2005;213-230
- 46-) Marks SC Jr. The Origin of Osteoclasts: Evidence, Clinical Implications and Investigative Challenges of an Extrasketal Source. J Oral Pathol, 1983;12:226–256.
- 47-) Osdoby P, Martini MC, Caplan AI. Isolated Osteoclasts and Their Presumed Progenitor Cells, the Monocyte, in Culture, J Exp Zool, 1982;224:331.
- 48-) Marks SC, Walker DG. The Hematogenous Origin of Osteoclasts: Experimental Evidence from Osteopetrotic (Microphthalmic) Mice Treated with Spleen Cells from Beige Mouse Donors. Am J Anat, 1981;161:1–10
- 49-) Taguchi A, Ohtsuka M, Nakamoto T, Suei Y, Kudo Y, Tanimoto K ve ark. Detection of post-menopausal women with low bone mineral density and elevated biochemical markers of bone turnover by panoramic radiographs. Dentomaxillofacial Radiology 2008; 37: 433-437.
- 50-)Tekin Y, Bozdemir AE, Barutçuoglu B. Biochemical markers and their affecting factors in assessing osteoporosis. Türk Klinik Biyokimya Derg. 2005; 3(2): 73-83.
- 51-) Black DM, Bauer DC, Lu Y. Should BMD be measured at multiple sites to predict fracture risk in elderly woman? J Bone Miner Res 1995; 10(1): 140
- 52-) Soydan N. Genel Histoloji. İstanbul, İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi;1982
- 53-) Fonseca RJ, Walker RV, Betts NJ, Barber HD, Powers MP. Oral and Maxillofacial Trauma, 3rd ed. China, Elsevier Saunders; 2005;1: 42-55
- 54-) Çakarar S. Sıçan tibialarında oluşturulan distraksiyon osteogenezisinde trombin peptidi (TP508) uygulamasının kemik üzerindeki histopatolojik etkilerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 2008
- 55-)Erdem MA. Kemik defektlerinde elektromanyetik alanın iyileşme üzerine biyokimyasal ve histopatolojik etkilerinin deneysel olarak araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 2006
- 56-) Erickson EF, Axelrod DW, Melsen F. Bone Histomorphology. New York, Raven Press; 1994

- 57-) Frost HM. The biology of fracture healing and over view for clinicians part I. Clin. Orthop Rel Res 1979; 248: 283-293
- 58-) Jungaeria CL, Carnerio J, Kelley O. Bone in basic histology. New Jersey, Appleton and Lange; 1995.
- 59-) Bowers G, Granet, M, Stevens M. Histologic evaluation of new attachment in humans. A preliminary report. J Periodontol 1985; 56: 381-396
- 60-) Marks SC, Popoff SN. bone cell biology: The regulation of development, structure and function in the skeleton. The American J of Anatomy, 1998 (183): 1-44.
- 61-) Sandy C, Marks JR, Popoff SN. Bone cell biology: The regulation of development, structure and function in the skeleton. The American Journal of Anatomy 1988; 83(1): 1-44
- 62-) Kabaca G. Diabetik Sıçanlarda Selenyumun Kemik İyileşmesi Üzerine Etkileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 2007
- 63-) Ten Cate AR. Oral Histology Development, Structure and Function. 4th Ed. Mosby; 1984
- 64-) Thibodeau GA, Patton KT. Anatomy and Physiology 5th ed. China, Mosby Inc; 2003:190-202
- 65-) Shalaby SW, Salz U. Polymers for Dental and Orthopedic Applications. USA, CRC Press; 2007.
- 66-) Junguiera LC, Carneiro J, Kelley RO. *Temel Histoloji. 8.Baskı.* İstanbul: Barış Kitapevi Ltd. Şti. 1998: 132-151.
- 67-) Drozdowska B, Pluskiewicz W, Tarnawska B. Panoramic-based mandibular indices in relation to mandibular bone mineral density and skeletal status assessed by dual energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. *Dentomaxillofacial Radiology* 2002; 31: 361-367.
- 68-) Edwards BJ, Migliorati CA. Osteoporosis and its implications for dental patients. JAm Dent Assoc. 2008; 139(5): 545-552.
- 69-) Schenk RK. Bone Regeneration: Biological Basis. In: Buser D, Dahlin C, Schenk RK (eds) Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry. Hong Kong, Quintessence publishing; 1994: 49-100.
- 70-) Bilezikian JP, Lawrence GR, Martin TJ. Principles of Bone Biology. Academic Pres. Inc; 2008

- 71-)Hollinger JO, Einhorn TA, Doll BA. Bone Tissue Engineering. CRP Pres; 2005
- 72-)Jensen OT. The Sinus Bone Graft. Quintessence Publishing CO, Inc; 2008
- 73-)Brond AR, Rubin TC. Fracture healing. Surgery of the musculoskeletal system. 2nd ed, New York, Churchill Livingstone;1990 (1): 93- 114.
- 74-)Kılıçoğlu Serin S. Mikroskobi düzeyinde kırık iyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2002. 55 (2):143-150.
- 75-)Rubin CT, Hausman MR. The cellular basis of Wolff's Law. Orthopedic Surgery and Degenerative Arthritis, 1988; 14(3): 503- 515. K70-) Frost HM. The biology of fracture healing and over view for clinicians part I. Clin. Orthop Rel Res 1979; 248: 283-93.
- 76-)Boden SD, Hair G, Titus L, Racine M, McCuaig K, Wozney JM ve ark. Glucocorticoid-induced differentiation of fetal rat calvarial osteoblasts is mediated by bone morphogenetic protein-6. Endocrinology 1997; 138: 2820-28.
- 77-) Gerstenfeld, LC, Einhorn TA. COX Inhibitors and Their Effects on Bone Healing. Expert Opin. Drug Saf. 2004; 2: 131-136.
- 78-) Gronowicz GA, McCarthy MB. Glucocorticoids inhibit the attachment of osteoblasts to bone extracellular matrix proteins and decrease integrin levels. Endocrinology 1995; 136: 598-608.
- 79-) Lukert BP, Kream BE. Clinical and basic aspects of glucocorticoids on bone, in Principles of Bone Biology, Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, Eds.San Diego, Academic Press; 1996,
- 80-) Scaglietti O, Marchetti PG, Bartolozzi P. Final results obtained in the treatment of bone cysts with methylprednisolone acetate (depo-medrol) and a discussion of results achieved in other bone lesions. Clin Orthop. 1982;165: 33-42.
- 81-)Comproesi EM. Hyperbaric oxygen Therapy: A committee Report, Undersea and Hyperbaric Medical Society, 1999
- 82-) Martin RB, Burr DB. Mechanical adaptation, in Structure, Function and Adaptation Of Compact Bone. New York, Raven Press; 1989
- 83-)Neer R, Arnaud C, Zanchetta J, Jose R, Prince R, Gaich GA ve ark. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. The New England Journal of Medicine 2001; 344: 1434-1441

- 84-) Parfitt AM. The physiological and clinical significance of bone histomorphometric data. In Recker R(Editör). Bone Histomorphometry, Techniques and Interpretation. Boca Raton, CRC Press;1983: 143-223
- 85-) Hunt TK, Ellison EC, Sen CK. Oxygen: At the foundation of wound healing-introduction. *World J Surg* 2004; 28 :291-293
- 86-)Price JS, Oyajobi BO, Russel RGG. The cell biology of bone growth. (İnternet websayfası) Erişim Tarihi:27.01.2013 Department of human metabolism and clinical biochemistry, Sheffield University Medical School UK. <http://www.unu.edu/Unupress/food2/UID06E/uid06e0u.htm>
- 87-)Yang NN, Bryant HU, Hardikar S. Estrogen and raloxifene stimulate transforminggrowth factor- 3 gene expression in rat bone: a potential mechanism for estrogen- or raloxifene- mediated bone maintenance. *Endocrinology*. 1996 (137): 2075-2084.
- 88-)O'brien WJ. Dental Materials and Their Selection. 3rd ed. Michigan: Quintessence Publishing Co Inc; 2002: 305-306.
- 89-) Sándor GKB, Lindholm TC, Clokie CML. Bone regeneration of thecraniomaxillofacial and dento-alveolar skeletons in the framework of tissueengineering. In: Ashammakhi N, Ferretti P (Editörler). Topics in Tissue Engineering; 2003: 1-46
- 90-)Rosenberg E, Rose L. Biologic and Clinical Considerations for Autografts and Allografts in Periodontal Regeneration Theraphy. *Dent Clin North America* 1998;43: 467-490.
- 91-)Palacci P, Ericsson I. Esthetic Implant Dentistry: Soft and Hard Tissue Management. 2nd Edition. USA: Quintessence Pub; 2001
- 92-)Lynch SE, Genco RJ, Marx RE. Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics. USA: Quintessence Pub; 1999
- 93-)Özyiğit HA. Deneysel Olarak Oluşturulan Defektlerde Titanyum Partikülleri ve Değişik Greft Materyallerinin Kemik İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı. Doktora Tezi. Ankara 2007
- 94-)Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Caranza FA. Carranza's Clinical Periodontology 10th Ed. USA: WB Saunder Co; 2006

- 95-)Ünlü F, Gürses N. Ana Hatlarıyla Periodontoloji. İzmir: E.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları; 1997
- 96-) Pallasen L, Schou S, Aaboe M, Hjorting-Hansen E, Nattesatad A, Melsen F. Influence of Particle Size of Autogenous Bone Grafts on the Early Stages of Bone Regeneration: A Histologic and Stereologic Study in Rabbit Calvarium. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17: 498-506
- 97-) Kökden A, Türker M. Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan kemik greftleri ve biyomateryaller. *Cumhuriyet Üniversitesi Dishekimligi Fakültesi Dergisi* 1999;2(2):134-140
- 98-) Tofe AJ, Watson BA, Bowerman MA. Solution and cell mediated resorption of grafting materials. *J.Oral Implantol.* 1991; 17: 345.
- 99-)Rosen SPL, Reynolds AM, Bowers MG. The Treatment of Intrabony Defects With Bone Grafts. *Periodontol*, 2000; 22: 88-103.
- 100-)Sunho O, Appleford M. Bioceramics for Tissue Engineering Applications – A Review. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology* 2006; 2(2): 49-56
- 101-) Gaasbeek RD, Toonen HG, van Heerwaarden RJ, Buma P. Mechanism of bone incorporation of β -TCP bone substitute in open wedge tibial osteotomy in patients. *Biomater* 2005; 26: 6713-6719.
- 102-)Merten HA, Wiltfang J, Grohmann U, Hoenig JF. Intraindividual comparative animal study of α - and β -Tricalcium phosphate degradation in conjunction with simultaneous insertion of dental implants. *J Craniofac Surg* 2001; 12: 59-68.
- 103-)Chazono M, Tanaka T, Komaki H, Fujii K. Bone formation and bioresorption after implantation of injectable β -tricalcium phosphate granuleshyaluronate complex in rabbit bone defects. *J Biomed Mater Res* 2004; 70A: 532-549.
- 104-)Suba Z, Takacs D, Matusovitis D, Barabas J, Fazekas A, Szabo G. Maxillary sinus floor grafting with β -tricalcium phosphate in humans: density and microarchitecture of the newly formed bone. *Clin Oral Impl Res* 2006; 17: 102-108.
- 105-)Turhani D, [Cviki B](#), [Watzinger E](#), [Weissenböck M](#), [Yerit K](#), [Thurnher D](#) ve ark. In Vitro Growth and Differentiation of Osteoblast-Like Cells on Hydroxyapatite Ceramic Granule Calcified From Red Algae. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2005; 63(6): 793-799.
- 106-) Cviki B, Turhani D, Weissenböck M, Watzinger E, Ewers R. In vitro effects of bone morphogenetic protein-2 and collagen I coated/non coated hydroxyapatite ceramic

granules on human osteoblastic cells (SaOS-2). *Int J of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005;34(1): 140.

107-)Bucholz RW, Carlton A, Holmes RE. Hydroxyapatite and tricalcium phosphate bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am*, 1987;18(2): 323-34.

108-)Kawamura M, Urist MR. Growth factors, mitogens, cytokines, and bone morphogenetic proteinin induced chondrogenesis in tissue culture. *Develop Biol* 1988;130 :435-442

109-)Schliephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31: 469-484.

110-)Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Whitters MJ, Kriz RW ve ark. Novel regulators of bone formation: Molecular clones and activities. *Science* 1988; 242: 1528-1534

111-)Clokier CML, Sándor GKB. Bone: Present and Future Babush C.(Editör)Dental implants: The art and science. Philadelphia: W.B. Saunders Publishing; 2001; 59-84

112-)Qian JJ, Bhatnager RS. Enhanced cell attachment to anorganic bonemineral in the presence of asynthetic peptide related to collagen. *J Biomed Mat Res* 1996; 31: 545-554

113-)Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *IAMC*. 2002 Nov; **167(10)**: 1-34.

114-)Tüzün F. Osteoporozun tanımı, sınıflaması ve epidemiyolojisi. İ.Ü. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu. İstanbul 1999.s.9-15.

115-) Lane NE. Epidemiology, etiology and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:3-11.

116-). O'Neill TW, Roy DK. The epidemiology and scale of the problem. *Hosp Med* 2003; 64: 517-520.

117-)Merly SL. Metabolic bone diseases. In: Kelley WH, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (editörler), *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997: 1563-1581

118-)Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? *JBMR Anniversary Classic. J Bone Miner Res*, 2005; 20(5): 886-92.

119-)Dilsen G. Osteoporoz. In: Karaaslan T (editör), *Klinik Romatoloji*. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1996, pp. 210-221.

- 120-)Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet*, 1999; 353(9156): p. 878-82.
- 121-) Joseph Melton L, Lawrence Riggs B. Epidemiology and classification. İçinde: Marc CH, Alan JS, Smolen JS(editörler). *Rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003, pp 2059-2066
- 122-) White SC, Rudolph DJ. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1999; 88: 628-635.
- 123-)Javaid MK, Cooper C. Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2002; 16(2): 349-67.
- 124-) Naganathan V, Macgregor A, Snieder H, Nguyen T, Spector T, Sambrook P. Gender differences in the genetic factors responsible for variation in bone density and ultrasound. *J Bone Miner Res*, 2002; 17(4): 725-33.
- 125-) Bonjour JP, Chevalley T, Ammann P, Slosman D, Rizzoli R. Gain in bone mineral mass in prepubertal girls 3.5 years after discontinuation of calcium supplementation: a follow-up study. *Lancet*, 2001; 358(9289): 1208-12.
- 126-)Sambrook P ,Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*, 2006; 367(9527): 2010-18.
- 127-)Pacifci R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1996; 11(8): 1043-51.
- 128-)Cenci S., Weitzmann M.N., Roggia C., Namba N, Novack D, Woodring J ve ark. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF-alpha. *J Clin Invest*, 2000; 106(10): 1229-37.
- 129-)Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev*, 2002; 23(1): 90-119.
- 130-) Öztürk C. Osteoporoz tanısında görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri. *İstanbul: Galenus yayınevi*; 1999, pp. 71-75.
- 131-) Melton L.J. 3rd, Atkinson E.J., Cooper C., O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int*, 1999; 10(3): 214-21.
- 132-) Ataman S. Osteoporozda Laboratuvar İncelemeleri. Kutsal YG (editör). *Modern Tıp Seminerleri: 19 Osteoporoz*. Ankara: Günes Kitabevi; 2001, 99.

- 133-) Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J.. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11(6): 2-17.
- 134-) Reginster JY, Malaise O, Neuprez A, Bruyere O. Strontium ranelate in the prevention of osteoporotic fractures. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 324-328.
- 135-)Khosla S, Kleerekoper, M. Biochemical markers of bone turnover. 4th ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. M. Favus (editör) Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 1999: 128-134.
- 136-)Ataman S. Kemik döngüsü ve biyokimyasal faktörler. In: Gökçe YK (editör). *Ankara: Güneş Kitabevi*; 2001, 57-65.
- 137-)Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comprasion of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endoc Metab* 1994; 79: 1693-700
- 138-) Szule P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover in men. *Calcif Tissue Int* 2000; 69: 229-234.
- 139-) Garnero P, Delmas PD. New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996; 59(1): 2-9.
- 140-)Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clinical Biochemistry* 1999; 30(8): 573-593.
- 141-) Şentürk S. Biyokimyasal Kemik Yapım Ve Yıkım Belirteçleri Osteoporozun Erken Tanısında Kullanılabilir mi? Maltepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008
- 142-)Civitelli R,Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporos Int* 2009; 20: 843–851
- 143-) Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Moriguchi A, Nishizawa Y. Clinical evaluation of the elecys_Crosslaps serum assay, a new assay for degradation products of type 1 collagen C-telopeptides. *Clinical chemistry* 2001; 47: 1410-1414
- 144-) Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christansen C. Effect of salcotonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *Br Med J* 1992; 305: 556-61
- 145-)Seeman E.Osteoporosis in men: Epidemiology, pathophysiology, and treatment possibilities. *Am J Med* 1993; 95(5): 225-85.

- 146-)Apone S, Lee MY, Eyre DR. Osteoclasts generate cross-linked collagen N-telopeptides (NTx) but not free pyridinolines when cultured on human bone. Bone 1997; 21: 129-136.
- 147-)Swaminathan R. Biochemical markers for osteoporosis. Arden NK, Spector TD (editörler). Osteoporosis Illustrated. London: Current Medical Literature Ltd; 1999: 71-87.
- 148-)Akarırmak U. Osteoporozda klinik ve risk faktorleri İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu, İstanbul, 1999; 33-40.
- 149-)Öncel S. Osteoporozda klinik bulgular. İçinde: Gökçe YK (Editör). İstanbul: Güneş Yayınevi; 1998, pp. 73-80.
- 150-)Sindel D. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri. Hipokrat Lokomotor Dergisi 1997; 4: 19-15
- 151-) Adams JE. Single and dual energy X-ray absorptiometry. Eur Radiol 1997; 7(2): 20-31.
- 152-)Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. JAMA 2002; 288 (15): 1889-1897.
- 153-)Kanis JA, McCloskey EV, Takats D, Pande K. Assesment of Bone Mass, Quality and Architecture. Osteoporosis Int. 1999; 2: 24-28.
- 154-)Juby A.G, De Geus-Wenceslau C.M. Evaluation of osteoporosis treatment in seniors after hip fracture. Osteoporos Int, 2002; 13(3): 205-10.
- 155-)Özten F. Postmenopozal kadınlarda osteoporoz eğitiminin osteoporoz bilgisi, kalsiyum tüketimi ve egzersiz üzerine olan etkileri. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Isparta 2003.
- 156-)Sinaki M. Osteoporosis. İçinde: Delisa JA (Editör), Rehabilitation Medicine. London: Lippincolt Company; 1993, pp. 1018-1036
- 157-)Sahin M, Güvener Demirağ N. Osteoporoz: Tanı ve Tedavide Yenilikler. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi 2004; 3(1-2): 65-74
- 158-)Aydil S. Osteoporozda Egzersiz Programının Solunum Fonksiyonlarına ve Yaşam Kalitesine Etkisi. İstanbul 70. Yıl Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uzmanlık Tezi İstanbul 2005
- 159-)Ergün Y. Osteoporozlu Hastalarda Yaşam Kalitesi ve Etkileyen Faktörler Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi Aydın 2007

- 160-)Compston JE. Prevention and management of osteoporosis. *Drugs* 1997; 53(5): 727-735.
- 161-) Jonathan VW. Fight-even prevent-osteoporosis with the hidden secrets of this bone-building miracle mineral. (İnternet Web Sayfası) Erişim Tarihi: 21.01.2013 <http://www.tahoma-clinic.com/strontium.shtm>.
- 162-) Marie PJ, Amman P, Boivin G, Rey C. Mechanism of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001; 69(3): 121-129.
- 163-) Dahl SG, Allain P, Marie PJ, Mauras Y, Boivin G, Amman P. Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone* 2001; 28(4): 446-453.
- 164-)Argonne National Laboratory, EVS Strontium Human Health Fact Sheet, 2006 November (İnternet Web Sayfası) Erişim Tarihi:21.01.2013 <http://www.evs.anl.gov/pub/doc/strontium.pdf>
- 165-)Sağır Ö. Postmenopozal Osteoporoz Modeli Oluşturulmuş Sıçanlarda Stronsiyumun Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Sistem Üzerine Etkileri. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Mersin 2008.
- 166-)Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technology Assessment* 2007; 11(4): 12
- 167-)Pendleton J. Strontium Ranelate and Bone Growth. 2012 November (İnternet Web Sayfası) Erişim Tarihi: 21.01.2013 <http://herbalexplorer.blogspot.com/2012/11/strontium-ranelate-and-bone-growth.html>
- 168-)Coulombe J, Faure H, Robin B, Ruat M. In vitro effects of strontium ranelate on the extracellular calcium-sensing receptor. *BBRC* 2004; 323: 1184-90.
- 169-)Lelovas P, Xanthos T, Thoma S, Lyritis G, Dontas I. The Laboratory Rat as an Animal Model for Osteoporosis Research. *Comp Med*. 2008 October; 58(5): 424-430
- 170-)Jee WSS, Yao W. Overview: animal models of osteopenia and osteoporosis. *J Musculoskel Neuron Interact* 2001; 1(3): 193-207
- 171-)Kubo T, Shiga T, Hashimoto J, Yoshioka M, Honjo H, Urabe M ve ark. Osteoporosis influences the late period of fracture healing in a rat model prepared by ovariectomy and low calcium diet. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1999; 68: 197-202

- 172-)Namkung-Matthai H, Appleyard R, Jansen J, Hao Lin J, Maastricht S, Swain M ve ark. Osteoporosis Influences the Early Period of Fracture Healing in a Rat Osteoporotic Model. *Bone* Vol 2001; 28(1): 80-86
- 173-)Teofilo JM, Brentegani LG, Lamano-Carvalho TL. Bone healing in osteoporotic female rats following intra-alveolar grafting of bioactive glass. *Archives of Oral Biology* 2004; 49: 755-762
- 174-)Uthoff HK, Jaworski ZFG. Bone Loss In Response To Long-Term Immobilisation. *The Journal Of Bone And Joint Surgery* 1978; 60(3): 420-429
- 175-)Shen V, Birchman R, Liang XG, Wu DD, Lindsay R, Dempster DW. Prednisolone Alone, or in Combination with Estrogen or Dietary Calcium Deficiency or Immobilization, Inhibits Bone Formation But Does Not Induce Bone Loss In Mature Rats. *Bone* Vol 1997; 21(4): 345-351
- 176-)Baofeng L, Zhi Y, Bei C, Guolin M, Qingshui Y, Jian L. Characterization of a rabbit osteoporosis model induced by ovariectomy and glucocorticoid. *Acta Orthopaedica* 2010; 81(3): 396-401
- 177-)Lill CA, Gerlach UV, Eckhardt C, Goldhahn J, Schneider E. Bone Changes due to Glucocorticoid Application in an Ovariectomized Animal Model for Fracture Treatment in Osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 407-414
- 178-) Marie PJ. Strontium ranelate: A physiological approach for optimizing bone formation and resorption. *Bone* 2006; 38: 10-14
- 179-)Marie PJ. Strontium as therapy for osteoporosis. *Current Opinion in Pharmacology* 2005; 5: 633-636
- 180-)Ozturan KE, Demir B, Yucel I, Cakıcı H, Yılmaz F, Haberal A. Effect of Strontium Ranelate on Fracture Healing in the Osteoporotic Rats. *J Orthop Res* 2011; 29: 138-142
- 181-)Li YF, Luo E, Feng G, Zhu SS, Li JH, Hu J. Systemic treatment with strontium ranelate promotes tibial fracture healing in ovariectomized rats. *Osteoporosis Int* 2010; 21: 1889-1897
- 182-)Amman P, Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour JP, Rizzoli R. Strontium Ranelate Improves Bone Resistance by Increasing Bone Mass and Improving Architecture in Intact Female Rats. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 2012-2020
- 183-)Cebesoy O, Tutar E, Kose KC, Baltacı Y, Bağcı C. Effect of strontium ranelate on fracture healing in rat tibia. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 590-593

- 184-)Fuchs RK, Allen MR, Condon KW, Reinwald S, Miller LM, McClenathan D ve ark. Strontium ranelate does not stimulate bone formation in ovariectomized rats. *Osteoporosis Int* 2008; 19: 1331-1341
- 185-)Zeenat A, Claire R, Aveline N, Catherine G, Jean L, Chiu-Cheong A ve ark. Alternative Method of Oral Dosing for Rats *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2010 May; 49(3): 335–343
- 186-)Alegre DN, Ribeiro C, Sousa C, Correia J, Silva L, Almeida L. Possible benefits of strontium ranelate in complicated long bone fractures. *Rheumatol Int* 2012; 32: 439-443
- 187-)Carmagnola D, Berglundh T, Araujo M, Albrektsson T, Lindhe J. Bone healing around implants placed in a jaw defect augmented with Bio-Oss®. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 799-805
- 188-)Cordaro L, Bosshardt DD, Palatella P, Rao W, Serino G, Chiapasco M. Maxillary sinus grafting with Bio-Oss® or Straumann® Bone Ceramic: histomorphometric results from a randomized controlled multicenter clinical trial. *Clin Oral Impl Res* 2008; 19:796-803
- 189-)Karimi MR, Mansouri SS, Abdolkarimpour Z. Clinical and Radiographic Evaluation of the Effect of Bovine-derived Hydroxyapatite (Bio-Oss®) and a synthetic HA/β-TCP (Osteon®) in the Treatment of Class II Furcation Defects in Mandibular Molars. *J Periodontol Implant Dent* 2011; 3(2): 57-62
- 190-)Araujo MG, Linder E, Lindhe J. Bio-Oss® Collagen in the buccal gap at immediate implants: a 6 month study in the dog. *Clin Oral Impl Res* 2011; 22: 1-8
- 191-)Piattelli M, Favero GA, Scarano A, Orsini G, Piattelli A. Bone Reactions to Anorganic Bovine Bone (Bio-Oss) Used in Sinus Augmentation Procedures: A Histologic Long-Term Report of 20 Cases in Humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:835–840

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 2012/ 39

02/04/ 2012

Sn: Prof. Dr. Nevin BÜYÜKAKYÜZ
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Karar No :2012/
Başvuru :07.03.2012

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen Dt.Murat ÖZTÜRK'e ait "Deneyisel Olarak Osteoporoz Oluşturulmuş Sıçanlarda Stronsiyum Ranelatin Kemik Grefti İyileşmesi Üzerindeki Etkisinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan
	Cinsiyeti	Dişi
	Sayısı	56
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi		09/2012-06/2013

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
İ.Ü.HADYЕК Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK
İ.Ü.HADYЕК Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK
Üye

Doç.Dr.Ufuk ÇAKATAY
Üye

Yard.Doç.Dr.Alper OKYAR
Üye

Yard.Doç.Dr Altan ARMUTAK
Üye

Uzm.Vet.Hek.Fatma TEKELİ
Üye

Mak.Yük.Müh. Dr.Burak OLGUN
Üye

Avukat Selma DEMİR
Üye



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı:2013-19

10.04.2013

Prof. Dr. Nevin BÜYÜKAKYÜZ
İÜ Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş,Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

Sorumluluğunu üstlendiğiniz “Deneysel Olarak Osteoporoz Oluşturulmuş Sıçanlarda Stronsiyum Ranelatin Kemik Grefti İyileşmesi Üzerindeki Etkisinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi” başlıklı projeniz 02.04.2012 tarih ve 2012/39 Karar Numarası ile Etik Kurulumuzun onayını almıştır. Ancak 10.04.2013 tarihli dilekçeniz ve İÜ Rektörlüğü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü’nün 02.04.2013 tarih ve 2409 sayılı yazısına göre çalışma başlığınızın “Deneysel Olarak Osteoporoz Oluşturulmuş Sıçanlarda Stronsiyum Ranelatin, Sığır Kaynaklı Greft İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi” olarak değiştirildiği öğrenilmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda, çalışma içeriğine dokunulmaksızın sadece başlığın değiştirildiği tespit edilmiştir. Bu nedenle eski Etik Kurul onayınızın geçerli olduğu hususunda;

Bilgilerinizi rica ederim.


 Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
 İÜ HADYEK Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	MURAT	Soyadı	ÖZTÜRK
Doğ. Yeri	İSTANBUL	Doğ. Tar.	03/07/1985
Uyruğu	TÜRKİYE	TC Kim No	31060840046
Email	Dtmuratozturk85@hotmail.com	Tel	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ	2014
Yük.Lis.	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ	2008
Lisans	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ	2008
Lise	ÖZEL KÜLTÜR FEN LİSESİ	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	DİŞ HEKİMİ	ÖZEL HAYRİ ÖZTÜRK DİŞ POLİKLİNİĞİ	2008-
2.	DOKTORA ÖĞRENCİSİ	İ.Ü. DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ AĞIZ DİŞ ÇENE CERRAHİSİ	2009-2014
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma *	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İNGİLİZCE	ÇOK İYİ	ÇOK İYİ	İYİ	90	
FRANSIZCA	ORTA	ORTA	ORTA		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	98,367	97,081	97,809
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MICROSOFT WORD	ÇOK İYİ
MICROSOFT EXCEL	ÇOK İYİ
MICROSOFT POWERPOINT	İYİ

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Seyahat, Tarih, Müzik