

165140

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DİŞHEKİMLİĞİ BİLİMLERİ MERKEZİ
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI

**DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ UYGULANAN
TAVŞANLARDA HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİ
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

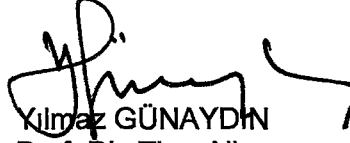
İbrahim MUTLU
Diş Tbp. Kd. Ütğm.

Tez Danıőmanı:
Yavuz Sinan AYDINTUĞ
Doç. Hv. Diş Tbp. Kd. Alb.

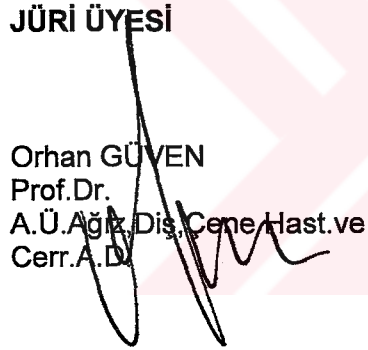
ANKARA – 2005

GATA Dişhekimliği Bilimleri Merkezi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ BAŞKANI(Danışman)


Kılmaç GÜNAYDIN
Prof. Diş Tbp. Alb.
YBK Üyesi

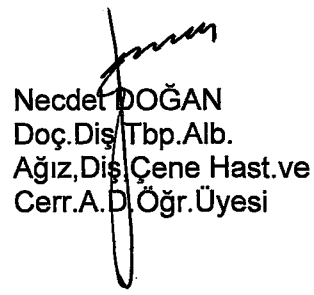
JÜRİ ÜYESİ


Orhan GÜVEN
Prof.Dr.
A.Ü.Ağız, Diş, Çene Hast.ve
Cerr.A.D.

JÜRİ ÜYESİ


Yavuz Sinan AYDINTUĞ
Doç.Hv.Diş Tbp. Alb.
Ağız, Diş, Çene Hast.ve
Cerr.A.D.Bşk.

JÜRİ ÜYESİ


Necdet DOĞAN
Doç.Diş Tbp.Alb.
Ağız, Diş, Çene Hast.ve
Cerr.A.D.Öğr.Üyesi

JÜRİ ÜYESİ


Kerim ORTAKOĞLU
Doç. Diş Tbp.Yb.
Ağız, Diş, Çene Hast.ve
Cerr.A.D.Öğr.Üyesi

TEZ SINAV TARİHİ : 28 HAZİRAN 2005

ÖNSÖZ

Bu tez konusu, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü, Yüksek Lisans ve Doktora Merkezi'nin 20.10.2004 gün ve AR-GE:1491-250-04/Bil.Krl.Bşk. (276) sayılı yazılarıyla verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Tezimin konusu “Distraksiyon Osteogenezisi Uygulanan Tavşanlarda Hiperbarik Oksijen Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi ”dir.

Her zaman için örnek aldığım ve doktora eğitimim boyunca her türlü desteğini esirgemeyen tez danışmanım Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Hv. Diş Tbp. Kd. Alb. Sayın Yavuz Sinan AYDINTUĞ'a, bizleri daima sevgisi ile koruyup, yardımlarını esirgemeyen Prof. Diş Tbp. Kd. Alb. Sayın Yılmaz GÜNAYDIN'a, tez konumun belirlenip şekillenmesinde büyük yardımı olan Yrd. Doç. Diş Tbp. Yb. Sayın Kerim ORTAĞÖZÜ'na, bilgi ve birikimlerinden yararlandığım kliniğimizin değerli öğretim üyeleri Sayın Doç. Diş Tbp. Kd. Alb. Necdet DOĞAN'a, Sayın Yrd. Doç. Dz. Diş Tbp. Bnb. Kemal Murat OKÇU'ya ve Sayın Yrd. Doç. Hv. Diş Tbp. Bnb. Ramazan KÖYMEN'e teşekkürü borç bilirim.

Tezimin gerçekleşmesinde büyük yardım ve desteğini gördüğüm GATA Patoloji A.D. Bşk., Prof. Diş. Tbp. Kd. Alb. Ömer GÜNHAN'a ve Uz. Tbp. Kd. Yzb. Ayper KAYA'ya, Araştırma ve Geliştirme Merkezi'nden Uz. Vet. Alb. Sayın Tayfun İDE'ye şükranlarımı arz ederim. Ayrıca deneylerin uygulanmasında yardımcı olan Vet. Hek. Dr. Elvin AKDAĞ'a, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp A.D.'nden Doç. Tbp. Alb. Kadir DÜNDAR'a, bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde destek veren GATA Biyoistatistik Bilim Dalı Sayın Öğr. Yb. Yavuz SANİSOĞLU'na, çalışmam süresince desteklerini esirgememiş olan Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı asistanı arkadaşlarıma ve tüm klinik personeline teşekkürlerimi borç bilirim.

Tezin hazırlanması dönemi boyunca bana gösterdiği destekten dolayı aileme şükranlarımı sunarım.

İbrahim MUTLU

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
A. KEMİĞİN BİYOLOJİK YAPISI	3
B. KEMİK İYİLEŞMESİ	6
C. MAKSİLLOFASİYAL BÖLGEDE YENİ KEMİK DOKUSU ELDE EDİLMESİNDE KULLANILAN TEKNİKLER	9
D. DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİS YÖNTEMİNİN TARİHÇESİ	14
E. DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİS TEKNİĞİNİN SINIFLANDIRMASI	15
F. DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİNDE PROTOKOL	17
G. DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİNİN HİSTOGENEZİSİ VE ÇEVRE DOKULARDAKİ DEĞİŞİKLİKLER	19
H. DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİNDE KULLANILAN AYGIT VE TEKNİKLER	25
I. DİSTRAKSİYON HIZINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE GENEL KRİTERLER	27
J. KAFA YÜZ YAPILARINDA UYGULANAN DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ	28
K. DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ TEKNİĞİNİN KONTRAENDİKASYONLARI:	33
L. HİPERBARİK OKSİJENİN TARİHÇESİ	33
M. HİPERBARİK OKSİJENİN ETKİ MEKANİZMASI VE ÇEŞİTLİ SİSTEMLERE ETKİSİ	34
N. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN PRENSİPLERİ	36
O. HİPERBARİK OKSİJENİN FİZYOLOJİSİ	38
P. HİPERBARİK OKSİJENİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ	40

R. HİPERBARİK OKSİJENİN BİYOKİMYASAL VE HÜCRESEL ETKİLERİ.....	40
S. HİPERBARİK OKSİJENİN TEDAVİ AMAÇLI KULLANIM ALANLARI.....	41
T. HİPERBARİK OKSİJENİN YAN ETKİLERİ	47
U. HİPERBARİK OKSİJENİN KONTRENDİKASYONLARI	48
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
A. EKSTRAORAL BONE-BORNE DİSTRAKTÖRLERİN HAZIRLANMASI.....	51
B. DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ İŞLEMİNDE KULLANILAN APAREY DİYAZNI.....	52
C- CERRAHİ OLARAK APAREYLERİN YERLEŞTİRİLMESİ.....	53
D- LATENT DÖNEM VE DİSTRAKSİYON PROTOKOLÜ	55
E- HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ.....	56
F- KONSOLİDASYON PERİYODU VE SAKRİFİKASYON	57
E- HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ.....	56
F- KONSOLİDASYON PERİYODU VE SAKRİFİKASYON	57
G- DENSİTOMETRİK DEĞERLENDİRME.....	57
H- ÖRNEKLERİN ELDE EDİLMESİ VE HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	60
I- İSTATİSTİK ANALİZLER	65
IV. BULGULAR	66
V. TARTIŞMA	76
VI. SONUÇ	92
VII. ÖZET	95
VIII.SUMMARY	96
IX. KAYNAKLAR.....	97

İ-GİRİŞ

Distraksiyon osteogenezis (DO), osteotomi ile ayrılmış kemik segmentlerinin karşılıklı yüzeyleri arasında çekim kuvvetiyle yeni kemik formasyonunun olduğu biyolojik bir olaydır. Ayrılan kemik segmentlerini bağlayan kallus dokusuna distraksiyon kuvvetlerinin uygulanmasıyla başlatılan teknik, dokular iyice gerilene kadar devam ettirilmektedir. Çekim kuvvetleri sonucu oluşan gerilim, distraksiyon vektörüne paralel olarak yeni kemik formasyonunu stimüle etmektedir. Çevre dokularda da gerilim oluşmakta ve sonuçta distraksiyon histogenezisi adı verilen kısmi adaptif değişikliklerle sonuçlanmaktadır.

Ağız, çene, yüz bölgesinde başlangıçta alt çene üzerinde gerçekleştirilen distraksiyon osteogenezis, daha sonra alveoler bölgede, diş hareketi sağlamak amacıyla periodontal sahada, orta yüz ve üst çene üzerinde de uygulama alanı bulmuştur. Çene yüz bölgesinde meydana gelen kemik defektleri, travma, konjenital veya patolojik oluşumların neden olduğu pek çok sebepten kaynaklanabilir. Bu kemik defektlerinin tedavisinde otojen, allojen, alloplastik greftler kullanılabileceği gibi osteomyokütanöz rejjyonel ve serbest doku flepleri de uygulanabilir. Ancak bu yöntemlerin başarısı bazı durumlarda sınırlı kalmaktadır. Dolayısı ile konvansiyonel rekonstrüktif cerrahi işlemlerin hiç de azımsanmayacak düzeydeki başarılarının yanı sıra beraberlerinde getirmiş oldukları komplikasyonlar ve sınırlılıklar araştırmacıları yeni yöntemler geliştirmeye sevk etmiştir.

Distraksiyon osteogenezis işlemi, vaskülarize bir kemik parçasını defekte veya operasyon bölgesine doğru uzatarak, doğal kemik oluşumunu teşvik etmeyi içerir. Bu işlem son kırk yıl içinde alt ekstremitelerin uzun kemiklerinin uzatılması ve onarımında ortopedistler tarafından yoğun bir şekilde uygulanmıştır. Estetik ve fonksiyonun restorasyonunun ilk hedef olduğu çene-yüz bölgesinde distraksiyon osteogenezisi ile ilgili yapılan çalışmalar ümit vadeden önemli ilerlemeler göstermiştir. Bu yöntem ile elde edilen yeni kemiğin kalitesini artırma çalışmaları devam etmektedir. Çalışmalar

daha çok distraksiyon periyodu esnasında ortama kemiğin kalitesini artırıcı ajanlar verilmesi şeklinde olmaktadır. Bu ajanlardan biriside hiperbarik oksijen (HBO)'dir.

Moleküler oksijenin yara iyileşmesinde çok önemli merkezi bir ajan olduğu bilinmektedir. Moleküler oksijen kollajen sentezinde, matriks depozisyonunda, anjiogeneziste, epitelizasyonda, osteogeneziste ve bakteri üremesinin engellenmesinde kritik bir rol aldığı bilinmektedir. Distraksiyon osteogenezisi ile kemik arttırma işlemleri genellikle yaşlı bireylerde ve atrofik kretlerde kullanılmaktadır ve yaşlı bireylerde immün sistem, yara iyileşmesi ve osteogenenezis faaliyetlerinde genç bireylere göre önemli bir gerileme mevcuttur. Bu nedenle yara iyileşmesini, osteoblastları aktive ederek osteogenezisi, fagositlerin fagositoz yeteneklerini arttırarak ve anaeroblara karşı bakterisid etki sağlayarak immün sistemi daha etkili kılan HBO tedavisinin DO ile sağlanan kemiğin kalite, kantitesini arttırıp matürasyon süresini azaltacağı fikri birçok araştırmacı tarafından desteklenmektedir. Bizde bu çalışmamızda distraksiyon osteogenezisi uygulanan tavşanlarda hiperbarik oksijen tedavi etkinliğinin değerlendirilmesini amaçladık.

II-GENEL BİLGİLER

Çene yüz bölgesinde oluşan kemik yetersizliklerinin rekonstrüksiyonunda, otojen kemik greftlerinin, alloplastik ve allojenik materyallerin kullanılması, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu gibi birçok tedavi alternatifi olmasına rağmen bölgedeki kemiklerin yükseklik ve genişliklerinin artırılması amacıyla son zamanlarda çeşitli araştırmalar gündeme gelmektedir. Bu araştırmalar DO üzerinde yoğunlaşmaktadır. DO, kemikte kortikotomi veya osteotomi ile oluşturulan segmentlerin, kademeli kuvvetler uygulayarak birbirinden ayrılması sonucu segmentler arasında yeni kemik oluşumu sağlayan biyolojik bir olaydır. DO'de iki parça arasında yeni kemik oluşurken osteoblastlara dönüşebilen hücrelere sahip periostta bu olaya katılmaktadır. DO'nin kemik ve periostu ilgilendiren bir yöntem olması dolayısıyla kemiğin yapısal özelliklerinin bilinmesi önemlidir.

A. KEMİĞİN BİYOLOJİK YAPISI:

1. Kemik Dokusu

Kemik dokusu değişikliğe uğrayarak mineralize olmuş bir bağ dokusu olarak tanımlanabilir. Kemik dokusu, kemik hücreleri (osteoblast, osteosit, osteoklast ve osteoprogenitör hücreler), Tip I kollajen lifler ve osteoid adı verilen kemik ara maddesinden oluşmaktadır (Şekil1).

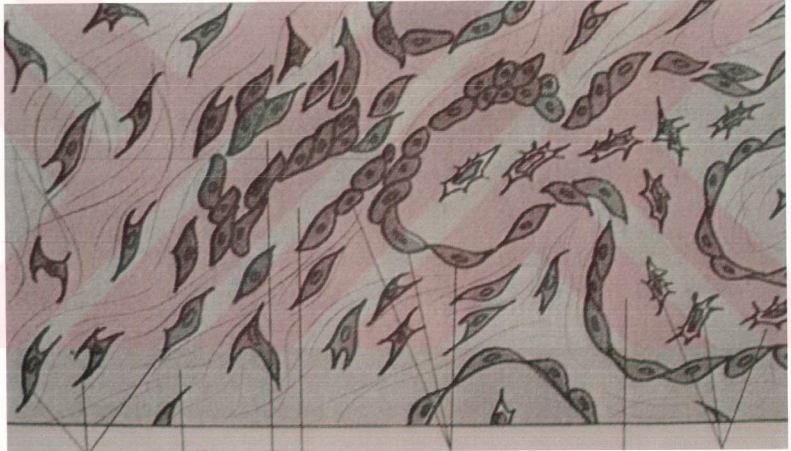
Osteoblastlar kemik yüzeyinde bulunurlar. Farklılaşmamış mezenkimal hücrelerden oluşan bu hücreler kemik matriksinin mineralize olmayan organik kısmını (glikoprotein, kollajen ve proteoglikan) sentezler. Bu hücreler paratiroid hormon ile uyarıldıklarında Tip I kollajen üretirler. Kemiğin organik matriksi büyük oranda Tip I kollajen liflerden oluşur.

Osteositler ise osteoblastların kemik matriksi ile çevrilmesi ve daha sonra bu matriksin mineralize olması ile oluşurlar. Bu hücreler kemik yapımından çok, kemik

için gerekli metabolizma olaylarının gerçekleşmesini ve kemiğin devamlılığını sağlarlar. Kemik matriksinin inorganik kısmını sentezler. Vücutta kalsiyum konsantrasyonunun dengelenmesinde aktif rol oynarlar.

Osteoklastlar ise kemikte rezorbsiyondan sorumlu hücrelerdir. Bu rezorbsiyonu içerdikleri beta-glukuronidaz enzimi sayesinde yaparlar. Osteoklastlar kemiğin minerallerini ve hücreler arası maddeyi rezorbe ederler.

Osteoprogenitör hücreler (osteojenik hücreler) ise, daha çok periostun iç kısmında bulunan çok az farklılaşmış mezenşimal hücrelerdir. Ayrıca kemik gelişimi ve doku iyileşmesinde aktif rol alırlar ve bölünüp çoğalarak, osteoblast ve osteoklastlara dönüşürler (Şekil 1) (83, 92).



Mezenşim Kollajen Lif Osteoid Osteoblastlar Primer Kemik Dokusu Osteosit

Şekil 1: Kemik dokusunun mikroskopik görüntüsü (92)'den alınmıştır.

2. Kemik Yapımı

Kemik yapımında farklılaşmamış mezenkimal hücreler osteoblastlara dönüşür. Osteoblastlar ekstrasellüler matriksi salgılar. Hidroksilapatit kristallerinin çökmesi ile bu matriks mineralize olarak osteoblastları çevreler ve osteositler oluşur. Osteoklastların ortamda belirmesiyle remodeling başlar. Daha sonra immatür kemiğin yerini matür lameller kemik alır.

Lameller kemik, spongiyöz ve kompakt kemik olmak üzere iki ayrı yapısal organizasyon gösterir. Her iki tipin matriks içeriği ve yapısı aynıdır. Kompakt kemiğin birim hacimdeki kitlesi daha fazladır. Tüm kemiklerin dış yüzeyini kaplar. Spongiyöz kemiğin dansitesi kompakt kemikten daha az, porozitesi daha fazladır. Streslere daha dayanıklıdır (58).

İskelet sisteminde iki türlü kemik yapımı vardır:

a. Enkondral kemikleşme

Enkondral kemikleşmede mezenkimal hücreler kondrositlere dönüşür ve kıkırdak yapı oluşur. Kıkırdak mineralize olur ve kıkırdağın ortasında rezorbsiyon sonucu kemik medullası oluşur. Kan damarları ve osteoprogenitör (kemik öncül) hücreler bölgeye gelerek, osteoblastlara dönüşür ve mineralize kıkırdak yapı üzerinde kemik üretirler.

b. İntramembranöz kemikleşme

İntramembranöz kemikleşmede ise, mezenkimal hücreler direkt osteoblastlara dönüşerek, organik matriksin salgılanmasını sağlar ve bu yapı mineralize olur. Baş ve yüz bölgesindeki üst çene, alt çene, nazal, palatinal, frontal kemiklerde bu tip kemikleşme görülmektedir. Kemikler enkondral kemikleşmeyle uzama gösterirken, intramembranöz kemikleşmeyle kalınlık kazanırlar (58, 83, 92).

Her iki kemikleşmede de dokunun büyümesi ile çevredeki bağ doku periost (periosteum) adı verilen bir yapıya dönüşür. Periost kemiğe sharpey lifleri ile bağlanır. Periost iç tabaka (osteoblastik tabaka) ve dış tabaka (fibrotik tabaka) olmak üzere iki

tabakadan oluşur. Sellüler ve osteoblastik olan iç tabaka damarlardan zengin bir yapıdadır. Osteoblastik olmayan dış tabaka ise kas ve ligamentlerin bağlandığı kollajen ve elastik liflerden oluşur. Periostun iç tabakasının osteoblastik aktivitesiyle de apozisyonel kemikleşme oluşmaktadır. İntramembranöz kemikleşme meydana geldikten sonra kemikleşme periosteal faaliyetlerle sürdürülür (64, 87, 88).

3. Modeling-Remodeling (Şekillenme - Yeniden Şekillenme)

İskelet sisteminin normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için sadece kemik dokusunu oluşması yeterli değildir. Normal fonksiyon için farklı şekillerde kemik oluşması gerekmektedir. Kemiğin oluşumuyla beraber farklı bölgelerdeki formasyon ve rezorbsiyon faaliyetleriyle kemiğin şekillenmesine modeling denir. Modeling mekanik stresler ve genetik şifreden etkilenir.

Kemik şeklinde değişim olmaksızın gerçekleşen formasyon ve rezorbsiyon faaliyetlerine ise remodeling denir. Bu iki faaliyet eş zamanlı oluşmaktadır. Fizyolojik remodeling olayı ile yaşam süresince aynı bölgedeki kemik rezorbsiyonunu, yeni kemik formasyonu takip eder. Tüm yaşam boyunca spongiyöz kemiğin remodelizasyonu kortikal kemiğe oranla daha fazladır (83).

B. KEMİK İYİLEŞMESİ:

Kemik iyileşmesi için iki önemli lokal biyosimik mekanizma söz konusudur. Bunlar;

1. Lokal Enflamasyon
2. Fosfataz Enzim Konsantrasyonundaki Artış

1. LOKAL ENFLAMASYON

Damarlanmanın artması ve hiperemi ile karakterize bir durumdur. Herhangi bir kırık veya cerrahi olarak gerçekleştirilmiş osteotomi işlemi sonrasında ilk birkaç hafta boyunca bu bölgede oluşan hematoma içinde kalsiyum konsantrasyonunda artış

olur. Ancak kandaki genel kalsiyum seviyesinde artış olmamaktadır. Kemik uçlarından Hematom bölgesine doğru oluşan kalsiyum göçü, bu bölgede lokal bir artışa neden olur. Her yaralı dokuda olduğu gibi bu bölgede de histamin ve asetilkolin (enflamasyon mediatörleri) açığa çıkar. Bu maddeler lokal olarak damarlarda vasodilatasyon ve hiperemiye sebep olurlar. Kemik uçları bu hiperemiye rezorpsiyonla karşılık verir. Hiperemi ortadan kalkıncaya kadar kalsiyum serbestleşmesi devam eder. Böylece yeni kemik dokusu için gerekli kalsiyum serbestleşmiş olur (31).

2. FOSFATAZ ENZİM KONSANTRASYONUNDA ARTIŞ

Deformasyona uğramış kemik bölgesindeki hematoma fosfataz enzim düzeyinde artış oluşur. Bu enzim osteoblastlar tarafından salgılanan bir kemik enzimidir. Kemik formasyonunu en aktif olduğu bölgelerde bulunan bu enzimin artması ile plazma proteinine bağlı olan fosforik asit fosfatları hidrolize olarak açığa çıkarlar. Bu da serbest haldeki kalsiyum ile birleşerek kemiği besleyen sıvılardaki kalsiyum fosfatazı oluşturur. Kalsiyum fosfataz düzeyindeki ve saturasyonundaki bu artış, on hafta kadar devam eder (31).

Kemik iyileşmesini bu iki temel olay çerçevesinde periost, kemik ve endost yapılarının olaya katılımı ile 3 safhada incelemek mümkündür:

- a. İnflamasyon Safhası
- b. Onarım Safhası
- c. Yeniden Biçimlenme Safhası

a. İnflamasyon Safhası (0-5 gün):

Travma sonucu bölgedeki endosteum, kemiği çevreleyen periosteum, kas ve çevre yumuşak dokuda zedelenme oluşur. Travma bölgesinden geçen çok sayıda kan ve lenf damarları yırtılır. Bunun sonucu olarak da hematoma oluşur. Farklanmamış mezenkimal hücreler ilk üç gün içerisinde travma bölgesine gelirler. Dokulardaki mast hücreleri ve dolaşımdaki bazofiller tarafından ortama salınan histamin gibi iltihap

mediatörleri damar geçirgenliğinin artmasını sağlar. Bu sayede dolaşımdaki nötrofil, mononükleer fagosit ve bazofiller, kemotaksis sonucu hematoma yerleşir. Tüm bu mekanizmaların gelişmesinin ardından hematoma organize olmaya başlar ve bir ile üç gün içerisinde granülasyon dokusu oluşur. Bu esnada granülasyon dokusunun oluşumu bölgede lokal bir iskeminin ortaya çıkmasına neden olacağı için travma bölgesinde kemik ve yumuşak doku yıkımı söz konusudur. Bu yıkımda travma bölgesinde hasar gören hücrelerden salınan toksik maddeler de rol oynar. İnflamasyon safhasının sonuna doğru nekrotik dokular, lenfositlerin lizozomal enzimleri sayesinde fagositöz yoluyla ortamdan uzaklaştırılırlar.

b. Onarım Safhası (4- 40 gün):

Bölgeye gelen farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin değişimi ile osteoblastlar ve fibroblastlar oluşur. Fibroblastlar kollajen lifleri salgılayarak, osteoblastlar mineralize osteoidi oluşturur. Fibroblastlar, proliferen olan kapillerler boyunca yayılarak, organize hematoma vaskülarize granülasyon dokusuna dönüşmesini sağlarlar. Bazı fibroblastlar kondroblastlara dönüşerek bölgede kartilaj sentezleyip fibrokartilaj yapıyı oluşturur. Fibroblast ve kondroblastların matriks sentezi bir hafta içerisinde en üst seviyeye ulaşır. Bu sayede bölgede yeni kemik dokusunu oluşturacak yumuşak kallus oluşmaya başlar. Kallus miktarı travma bölgesindeki hareketlilik ile doğrudan ilişkilidir. Fiksasyonun iyi sağlandığında kallus miktarı az olurken, fiksasyonun yetersiz olduğu ya da mobilitenin mevcut olduğu durumlarda fazla miktarda kallus dokusu oluşumu gözlenmektedir. Kallus dokusunun oluşumundan sonra üç ile altı hafta süresince encondral kemikleşmede mezenkimal hücre sayısı azalarak osteoid doku mineralize olmaya başlar. Dolayısıyla kallus dokusu, radyografide radyopak lekeler halinde izlenirken, osteoid dokunun mineralizasyonunu takiben daha organize, düzenli trabeküler alanlar ayırt edilebilir. Onarım safhasının sonunda bölge periost ile kaplanır ve bu safha sona erer. Bazı araştırmacılara göre onarım safhası, genç granülasyon dokusu oluşumu ve kallus oluşumu olarak iki ayrı aşamada değerlendirilse de temel esas her iki görüşte de aynıdır. Sonuçta onarım safhasının başlangıcı hematoma oluşumu ile başlar ve kallus oluşumu ile sona erer (31).

c. Yeniden Biçimlenme Safhası (25 gün- sonrası):

Osteoklastik aktivite sonucu kallusta her trabekül uzaklaştırılarak yerine birbirine çok yakın paralel yapıda ve direnç çizgilerine uygunluk gösteren lameller kemik oluşmakta ve medullar kanal yeniden oluşmaktadır. Lameller kemik oluşumu dördüncü haftadan itibaren başlar ve konsolidasyon dönemi olarak da nitelendirilebilir (31, 43).

Kemik oluşumunu düzenleyen iki esas mekanizmadan biri, kalsiyum ve fosfatın hormonal yolla sistemik olarak ayarlanması, diğeri ise lokal olarak ayarlanmasıdır. Osteoblastların D-vitamini, paratiroid hormon, östrojen ve büyüme faktörlerine göre özel reseptörleri mevcuttur. Osteoklastlarda ise bu reseptörler bulunmamaktadır. Ayrıca kemikte oluşan travmaya yanıt olarak kortikal kemik ucundan travma bölgesine kemik morfojenik proteininin sentezlendiği ve bu proteinin osteoindüktif etki ile kemik oluşumunu tetiklediği gösterilmiştir (43).

Kemik iyileşmesi kan akımının yetersizliği, yumuşak doku replasmanları, yaralanmanın şiddetli oluşu, bölgede enfeksiyon varlığı ve kemik hastalıklarının mevcudiyeti ile gecikebilmektedir. Ayrıca spongioz kemiğin metabolik aktivitesi kompakt kemikten daha fazla olduğu için kemik iyileşmesi de daha hızlı olmaktadır (43, 94).

C. MAKSİLLOFASİYAL BÖLGEDE YENİ KEMİK DOKUSU OLUŞTURULMASINDA KULLANILAN YÖNTEMLER:

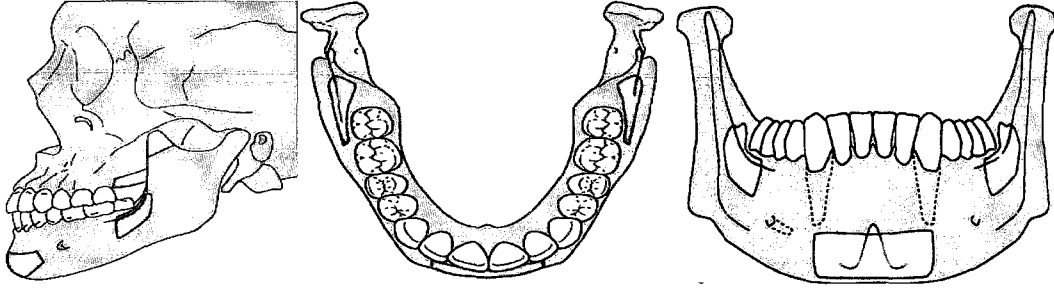
Maksillofasiyal bölgedeki kemik defektleri estetik yönden hastanın ağır bir travma yaşamasına neden olur. Bu yüzden çene yüz bölgesindeki iskeletsel deformitelerin tedavisi de cerrahlar için ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Bu deformitelerin tedavisi, bilgi ve becerinin yanında önemli ölçüde sabır da gerektirir (77, 111).

Kemik kayıplarının tedavisi için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin avantajlarının yanı sıra çeşitli dezavantajları da izlenmiştir. Bu yöntemler:

1. Otojen Kansellöz Kemik Greftleri
2. Vasküler Pediküllü Kemik Greftleri
3. Allogreftler
4. Human Bone Morfogenetik Protein Uygulamaları
5. Sentetik Materyallerin Uygulamaları
6. Distraksiyon Osteogenezis Uygulamaları

1. OTOJEN KANSELLÖZ KEMİK GREFTLERİ

Otojen kansellöz kemik greftleme yöntemi, osteojenik stimülasyon ile düşük dereceli kontamine ortamların ve osteomyelitik kavitelerin kapatılması amacıyla yeni kemik dokusu elde etmeye yöneliktir. Bu yöntemin en önemli dezavantajı sınırlı miktarda elde edilebiliyor olmasıdır. İnsan vücudundan elde edilebilen bölgeler ağız içi ve ağız dışı olarak ikiye ayrılabilir. Sıklıkla kullanılan ağız içi donör sahalara örnek olarak, tüber bölgesi, çene ucu, lateral ramus bölgesi ve koronoid çıkıntı verilebilir (Şekil-2). Ağız dışı donör sahalar ise, iliak kemik, kaburga, tibia veya kalvaria olarak sıralanabilir. İnsan vücudundaki otojen kansellöz (süngerimsi) kemik elde edilebilecek bölgelerden alınabilecek greftler ile büyük kemik defektlerinin kapatılabilmesi güçtür. Ayrıca osseöz kemik yapısı maksillofasiyal bölgedeki yükleri karşılayabilecek kortikal yapıya ulaşmak için uzun zamana ihtiyaç duyar. Bunun yanında kortikal olgunlaşma sürecinde ciddi rezorbsiyonlar izlenir (17, 116).



Şekil-2: İntraoral otojen kemik grefti için kullanılabilecek donör sahalar.

2. VASKÜLER PEDİKÜLLÜ KEMİK GREFTLERİ

Kansellöz greftlere göre daha büyük kemik defektlerinin (ortalama 6 cm'den büyük) kapatılmasında kullanılır. Osteojenik stimülasyon söz konusudur. Ancak bu greftler, geniş bir medüller yapıya sahip olduğundan dolayı çene yüz bölgesinde implantlar ile birlikte kullanılabilmeleri zordur. Besleyici damarın mikrocerrahi ile taşınan bölgedeki damara anostomozu başarılı bir şekilde sağlanan greft, enfekte defektlerin kapatılmasında da başarılı sonuçlar alınabilmesini sağlamıştır. Bununla birlikte uygulanan cerrahi işlemin uzunluğu, donör sahada ikincil bir yara bölgesinin oluşması, enfeksiyon ve greftin yerleştirildiği bölgedeki kemik ile bağlanma güçlükleri bu yöntemin dezavantajları olarak sayılabilir (29, 116).

3. ALLOGREFTLER

Genetik olarak farklı canlı türünden elde edilen greft tipidir. Kadavradan veya canlı insanlardan (kalça kırığı gibi durumlarda) çıkarılan kemiklerden elde edilirler ve bir seri işlemlere tabi tutularak kemik bankalarında muhafaza edilirler. Otojen olmayan kemik greftlerinin antijenik özelliklerinin öncelikle kemik iliği hücreleri, yağ ve proteinler tarafından taşındığı ve alıcıdaki tepkinin greft'teki canlı hücre sayısı ile doğru orantılı olduğu savunulmaktadır. Bu işlemler greft materyalinin antijenitesini azaltarak reddini önlemeyi amaçlarlar. Başlıcaları;

- a. Deproteinizasyon,
- b. Demineralizasyon,
- c. Dondurma ve Dondurup- Kurutma (Liyofilizasyon),
- d. Kaynatma ve Otoklavize Etme,
- e. Radyasyona Tabi Tutma (İrradiated Bone).

Genellikle tümoral yapıların cerrahi olarak çıkarılmasını takiben kullanılabilecek bir yöntem olan allogreftler, enfekte bölgelerde tercih edilmezler. Çünkü allogreftlerin başarılı sonuçlarının yanında yüksek oranda enfeksiyon, greft repozisyonu, osteoentegrasyonda görülen problemler sonucu greftin başarısızlığı söz konusudur (29, 40).

4. HUMAN BONE MORFOGENETİK PROTEİN UYGULAMALARI

Araştırmacılar kemik rejenerasyonunda, büyüme faktörleri ve sitokinlerin potansiyel terapötik etkileri üzerine yapmış oldukları çalışmalarda, bu faktörlerin birçoğunun kemik ve doku rejenerasyonunu stimule ettiğini, kemik büyümesini ve rezorpsiyonunu etkilediğini bulmuşlardır. Bu faktörlerden biri de insan kemik morfojenik proteindir (Human Bone Morphogenetic Protein HBMP). Hücre membranından diffüze olamazlar, yüksek afiniteli hücre membran reseptörlerine bağlanarak etki ederler.

Segmental kemik kaybı ve osteoentegrasyonun tam olarak gerçekleşmediği durumlarda kullanılan bu teknik özellikle son yıllarda popüler olmuştur. Osteoindüktif sitümülasyon ile yeni kemik dokusu elde etmeye yönelik bir tekniktir. İmplant edildiği bölgede yeni kemik oluşumunu stimule etme potansiyelinde olan, osteoindüktif bir proteindir. Büyüme faktörlerinden farklı olarak HBMP'lerin temel etkisi farklılaşmış hücreleri kıkırdak veya kemik oluşturan hücrelere dönüştürmektir. Osteojenik protein kompozitlerinin uygulama alanındaki başarısı, bu yöntemin otojen ve allojen greftlere alternatif bir teknik olmasını sağlamıştır (23).

5. SENTETİK MATERYALLERİN UYGULAMALARI

Çoğunlukla osteokondüktif etki oluşturmak amacıyla kullanılırlar. Bu grupta estetik olarak kemik ogmentasyon işlemlerinde kullanımları çeşitli çalışmalar ile kanıtlanmış olan hidroksilapatit ve trikalsiyum fosfat dışında medpor gibi yapısal stabilitesi güçlü materyaller de bulunur. Bu grupta medpor dışındaki hidroksilapatit ve karbon esaslı polimerler büyük, baş ve boyun rekonstrüksiyonlarında yapısal stabiliteden yoksundurlar. Dolayısı ile mandibula ve orta yüz kemiklerindeki defektlerin kapatılmasında tercih edilmezler. Ayrıca bu tip materyallere yabancı cisim reaksiyonu oluşabilmesi bir diğer dezavantajlı durumdur (111,66).

6. DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİS UYGULAMALARI

İskeletsel defektlerin kapatılmasında kullanılan bir diğer yöntemdir. Distraksiyon osteogenezi (DO) işleminin esasını, periost ve intermedüller vasküler yapının korunarak kortikotomi uygulaması oluşturur. Kortikotomi yapılarak ana parçadan ayrılan kemik segmentinin latent süre sonrasında belirli bir hızda uygun bir aparey yardımı ile distraksiyonundan ibarettir (29, 48).

DO kemiğin uzatılması ve yeniden şekillendirilmesi tekniğidir. Kelime anlamı çekilerek kemik oluşumunun sağlanmasıdır. DO transkütanöz endosseöz mekanizmanın, kortikal osteotomi ile birlikte düzensiz, yetersiz boyut ve hacimli kemiklere uygulanmasını takiben var olan kemik ve yumuşak dokuların uzatılması genişletilmesi ve yeniden konumlandırılması olarak da tanımlanabilir (9,87). Dolayısı ile DO biyolojik bir mekanizmadır. DO, cerrahi yöntemlerle birbirinden ayrılmış kemik segmentleri arasında oluşan kallus dokusuna çekme ve gerilme kuvvetlerinin uygulanması ile başlatılır. Çekme kuvvetlerinin oluşturduğu stres, kallus formasyonunun yönünü belirleyerek yeni kemik dokusunun kemiğe paralel bir şekilde oluşmasını sağlar. Maksillofasiyal bölgede uygulanan DO metodu, ortognatik cerrahi işlemlerde uygulanan ostotomi uygulamalarından ve dentofasiyal gerilme uygulanarak çene gelişimi ve diş hareketlerinin yönlendirilmesi tekniklerinden köken almakla

beraber, ekstremitelerde gerçekleştirilen DO çalışmalarından da büyük ölçüde yararlanmıştır (47, 48, 26).

D – DİSTRAKSİYON OSTEONEZİ YÖNTEMİNİN TARİHÇESİ:

Kemik dokusu kendisini yenileyebilen, yeniden şekillendirilebilen kısaca dinamik bir denge içerisinde yaşayan bir dokudur. Meyer ve arkadaşları (70) kemiğin basınç altında rezorbsiyon, gerilme altında apozisyon süreci gösterdiğini streslerin kemik formasyonunda etkili olduğunu tanımlamışlardır.

Codivilla (19) 1905 yılında, ilk aşamalı distraksiyon girişimini femur kemiğinin uzatılmasında kullanmıştır. Daha sonra 1927’de Abbot (1) açık coil springler aracılığı ile tibia kemiğinde distraksiyon osteonezis benzeri bir uzatma işlemi uygulamış ancak bu yaklaşımı, yüksek komplikasyon riski nedeni ile klinik olarak kabul görmemiştir.

Wassmund (114) alt çeneye ait ilk osteodistraksiyon tekniğinin 1927’de Rosenthal tarafından uygulandığını belirtmiş olmasına karşın kraniofasial bölgede bilinen ilk osteodistraksiyon 1937’de Kazanjian (59) tarafından alt çenenin korpusuna uygulanan modifiye L osteotomisini takiben hastaya kullandırılan "over the face" aparatı aracılığı ile çene ucuna uygulanan aşamalı çekme kuvveti ile gerçekleştirilmiştir. 1948’de Crawford (30); tedavisinde gecikilmiş bir olguda alt çenede simfiz bölgesinde, şekil ve fonksiyon bozukluğuna yol açan fraktürün yeniden düzenlenmesinde; kesikli kuvvet uygulayan bir vida aracılığı ile bu bölgedeki deformasyonu tedavi etmiş, fiksasyonunu da oklüzal splintlerle sağlamıştır (115).

Modern distraksiyon osteonezis, 1950’li yıllardan itibaren Rus ortopedist Gavriel Ilizarov’un çalışmalarından köken almıştır. Ilizarov (45) “eksternal sirküler fiksator”ü geliştirerek; distraksiyon osteonezis sürecinin biyolojik temellerini tanımlamış ve kullandığı düzeneği tüm dünyaya sunmuştur. Ilizarov “sağlam kemiklerde yapay bir kırık oluşturarak”, aşamalı gerilim kuvvetleri aracılığı ile uzun kemiklerde uzatma işlemini gerçekleştirmiştir. Daha sonraki yıllarda Ilizarov tarafından tanımlanan bu konsept, maksillofasial cerrahide kullanım için modifiye ve adapte edilmiştir.

1992 yılında McCarthy (69) konjenital kraniofasiyal anomali gösteren 4 çocukta distraksiyon osteogenezisine ait vaka raporunu sunarak; bu tekniğin insan üzerindeki ilk klinik uygulamalarını göstermiştir. Polley ve arkadaşları (86) 1995 yılında, ağız dışı sabit distraktörler kullanarak, damak dudak yarıklı çocuklarda orta yüz bölgesinin distraksiyonunu başarı ile gerçekleştirmişlerdir. Yine aynı yıl, Cohen ve arkadaşları (20, 21) orta yüz bölgesinin distraksiyonu amacı ile “Modüler internal distraksiyon” (MID) sistemini kullanmışlardır. Bir yıl sonra Chin ve Toth (16) Le Fort III osteotomisi sonrasında, orta yüzü internal aygıtlar kullanarak öne almışlardır. Molina (73) 1999 yılında, hemifasiyal mikrosomili hastalarda alt ve üst çeneyi aynı anda öne ve aşağıya hareket ettirebilen ağız dışı bir distraktör kullanmışlardır.

E-DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİS TEKNİĞİ SINIFLANDIRMASI:

Çekme-gerilme kuvvetlerinin indüklediği bölgeye göre distraksiyon osteogenezis 2'ye ayrılır:

1. Kallotasis: Osteotomi ya da kırık aracılığı ile birbirinden uzaklaştırılan kemik segmentlerinin çevresinde meydana gelen onarıcı kallus dokusunun aşamalı olarak gerilmesi anlamında kullanılmaktadır.

Kallotasis Distraksiyon Osteogenezisinde kemik transportu teknikleri:

Kemik transporu ilk kez Ilizarov (50, 51) tarafından konjenital deformiteler, travma ya da onkolojik rezeksiyonlara bağlı olarak gelişen uzun kemik defektlerinin tedavisinde kullanılmıştır.

O tarihten beri distraksiyon osteogenezis yöntemleri ile ilgili ve İlizarov'un distraksiyon kompresyon osteosentezis sınıflamasını kapsayan pek çok kemik transportu tekniği geliştirilmiştir. İlizarov'a göre bu teknikler distraksiyon kompresyon bölgelerinin sayısı temel alınarak 3 sınıfa ayrılmıştır.

a) Monofokal Osteosentezis

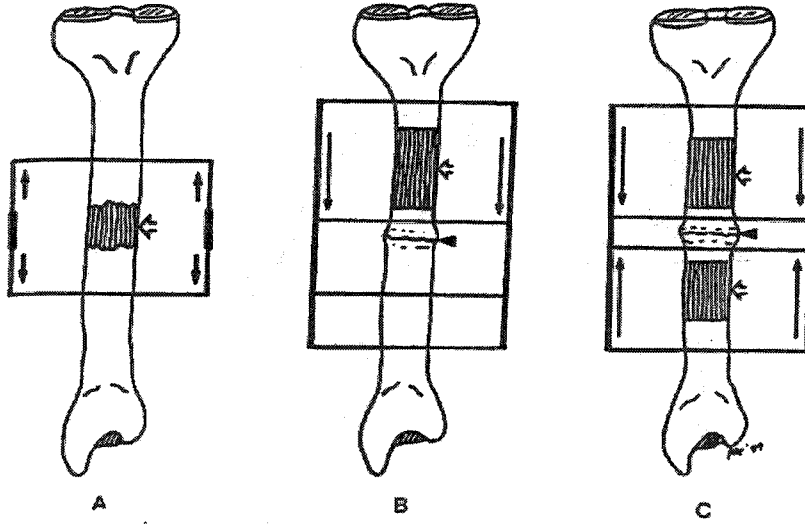
b) Bifokal Osteosentezis

c) Trifokal Osteosentezis

a) Monofokal Osteosentezis: Kemiğin defekt olmadan uzatılmasını mümkün kılar. İki kemik segmenti arasındaki kompresyonun başlangıç periodunu takiben kemik segmentlerinin, aşamalı olarak birbirinden uzaklaştırılması süresince oluşan, osteodistraksiyon tekniğindeki bir yöntemdir (Şekil 3 A) (6, 51).

b) Bifokal Osteosentezis: Defekt oluşmuş kemiklerde kullanılmaktadır. Defekte yakın rezidüel kemik segmentinden ayrılan transport diski ya da vaskülarize kemik segmentinin aşamalı hareketlerinden oluşmaktadır. Transport diski, distraksiyon alanı içinde diğer kemik segmentine doğru hareket ederken, kemik defektinin kapanması ile eş zamanlı olarak; transport diski ile uzaklaştığı kemik fragmanı arasındaki bölgede yeni kemik şekillenir. Daha sonra da transport diskinin yaklaştığı bölgede kompresyon osteosentezis meydana gelir. Transport diski defektli bölgeye ilerlediği sırada diskin hücum kenarı sık olarak fibrokartilajenöz bir kapsülle örtülür. Bu kapsül, transport diski hedef yavaşma bölgesine ulaştığında; bir kez olmak üzere osseöz birleştirmeyi kolaylaştırmak için cerrahi uzaklaştırılır (Şekil 3 B) (6, 27, 28, 96).

c) Trifokal Osteosentezis: Geniş kemik defektlerinin görüldüğü olgularda iki transport diski elde edilir. Bu iki disk simultane olarak temas edinceye kadar birbirlerine doğru hareket ederler. Trifokal osteosentezis olarak adlandırılan bu distraksiyon osteogenezis yönteminde, simultane distraksiyon aracılığı ile şekillenen iki distraksiyon bölgesi vardır. İki transport diski birbirine doğru yakalaşırken; her transport diskinin uzaklaştığı kemik segmenti ile disk arasında distraksiyon bölgesi oluşur. Bunu disklerin birbirine yaklaşma bölgesinde (docking site) kompresyon osteogenezis oluşumu izlemektedir (Şekil 3 C) (6, 96).



Şekil 3-A: Monofokal, B: Bifokal, C: Trifokal Distraksiyon (19).

2. Physeal distraksiyon: Kemik büyüme plağının distraksiyonudur ve 2 tipi vardır:

- a) Distraksiyon epifizyoloji: Büyüme plağında göreceli olarak daha hızla seyreden bir gerilimle kırık oluşturur. Bunu takiben epifizin metafizden ayrılmasıdır.
- b) Kondrodiatazis: Kırık oluşmaksızın büyüme plağının yavaş bir hızla gerilmesidir (2).

F- DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİNDE PROTOKOL:

Distraksiyon osteogenezinin mekanik koşullarının doğası ve rejenere kemik formasyonunun dinamikleri, iskelet sisteminin herhangi bir bölümündeki bulgulardan farklı değildir. Distraksiyon osteogenezis tekniği 4 temel aşamada gerçekleşmektedir:

1. Kortikotomi ya da Osteotomi: Kısaca kemiğin anatomik devamlılığı bozularak iki segmente ayrılması demektir. Osteotomi esnasında periosteal ve endosteal vaskülarizasyonu içeren osteojenik dokular en üst seviyede korunmalı yani

osteotomi en az travma ile gerçekleştirilmelidir (15, 24, 95, 111). Tedavi için seçilen düzenek, osteotomi sonrasında ilgili bölgeye yerleştirilmektedir.

2. Latent Periyod: Kemik fragmanlarının birbirinden ayrılması, yani osteotominin yapılması ile distraksiyon kuvvetlerinin uygulamasının başlangıcı arasında geçen süreçtir. Osteotomi sonrasında fragmanlar arasındaki bölgede fibrovasküler bir köprünün yani fraktür kallusunun oluşumuna izin vermek amacı ile ayrılmış olan kemik segmentleri nötral pozisyonlarında bekletilir (25, 68, 95, 96, 101). Latent periyodun süreci yaşa ve osteotomi esnasında alınan cerrahi travmaya bağlı olarak 2-14 gün arasında değişmektedir. Minumum cerrahi travmanın söz konusu olduğu ya da genç hastalarda 2-5 gün, orta şiddette cerrahi travma ya da erişkin hastalarda ise 7-14 günlük bir latent periyod ideal olarak kabul edilmektedir (96).

3. Distraksiyon Periyodu: Aşamalı traksiyon kuvvetlerinin uygulanmaya başlanması ile distraksiyon rejenerasyonunun şekillenmesi arasında geçen süredir. Latent periyodda oluşan kallusa, aşamalı olarak artan gerilim kuvvetleri uygulanmaktadır. Distraksiyon periyodunun iki önemli komponenti vardır (25, 96):

a) Distraksiyon hızı: Günlük toplam distraksiyon miktarıdır. Yapılan çalışmalara göre; 0.5 mm'den az olan hızlarda prematür osifikasyon, 1.5 mm'den fazla olan hızlarda rejenerasyon bölgesinde lokal iskemi ve pseudoartrozis ya da osifikasyonda gecikme meydana geldiği gösterilmiştir (38, 46, 96). Ilizarov (46), günlük distraksiyon hızının optimal 1 mm. olması gerektiğini belirtmiştir.

b) Distraksiyon ritmi: Bir gün içinde aşamalı olarak uygulanan distraksiyon kuvvetlerinin sayısıdır. Gün içinde 0.25mmx4 ya da 0.50mmx2 ritminde distraksiyon yapılmasıyla oluşan rejenere kemiğin büyük ölçüde orijinal kemik dokusuna benzediği Ilizarov tarafından gösterilmiştir(46).

4. Konsolidasyon periyodu: Ortalama 4-6 haftalık bir zaman periyodu olup; aktif distraksiyon süreci tamamlandıktan sonra, oluşan kemiğin yeniden şekillenmesinin, kortikalizasyonunun ve matürasyonunun tamamlanması amacı ile distraksiyon düzeneğinin pasif olarak bekletildiği süredir (101).

G- DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİNİN HİSTOGENEZİSİ VE ÇEVRE DOKULARDAKİ ETKİSİ:

Kemiğe uygulanan distraksiyon kuvvetleri aynı zamanda çevre yumuşak dokularda da bir gerilim yaratarak, “distraksiyon histogenezi” olarak isimlendirilen adaptif değişiklikler zincirini başlatır. Aşamalı traksiyon kuvvetleri ile meydana getirilen gerilim streslerinin etkisi altında periferik sinirler, kas, cilt, periodantal ligament ve diş etini içeren komşu dokularda da aktif histogenezi oluşmaktadır (25, 47).

1.Kemik dokusunun yanıtı: Distraksiyon osteogenezisinde gerçekleşen yeni kemik oluşumunun üzerinde yapılan histolojik çalışmalar distraksiyon alanının 4 temel bölgede incelenebileceğini göstermiştir.

a) Distraksiyon bölgesinin merkezinde, distraksiyon yönüne paralel olarak sıralanmış kapiller damarlar ve kollojen fibrillerle birlikte fibröz dokudan oluşan merkezi bölge “central zone”. Distraksiyon kuvvetlerinin etkisi altında, merkezi bölgedeki fibroblast benzeri hücreler, distraksiyon yönüne paralel olarak kollajen fibrillerine dönüşür ve sonunda osteoblastlara diferansiye olarak osteoid dokuyu oluşturur. Rijit fiksasyonda distraksiyon bölgesindeki aktif osteogenezi, gerilimin etkisi altında devam eder ve bu süreç, endokondral ossifikasyonda karakteristik olan kartilajenöz fazı atlayarak gerçekleşir. Distraksiyon sonrasında ve konsolidasyon periyodu boyunca merkezi bölge aşamalı olarak ossifiye olur (24, 25, 47, 57).

b) Ana kemik parçalarından köken alarak “fibröz” merkezi bölgeye doğru ilerleyen, trabeküler yapı ile uyumlu olarak distraksiyon vektörüne paralel şekilde uzanan yeni şekillenen kemiğin yer aldığı bölge.

c) Kemiğin yeniden şekillendiği bölge.

d) Olgun kemik bölgesi (81, 96).

Konsolidasyon periyodunun farklı aşamalarında gözlenen kemik dokusu değişiklikleri ile ilgili yapılan araştırmalarda, mineral apozisyonunun konsolidasyon periyodunun 4. haftasına kadar aşamalı olarak artış göstermesine karşın daha sonra

stabil kaldığı; trabeküler kemik yapısının ise progresif bir şekilde zamana bağlı bir artış gösterdiği vurgulanmıştır (26).

Distraksiyon osteogenezis tekniğini sınırlayan faktörler, kemikten çok çevre yumuşak doku ile ilgilidir. Yumuşak dokular içinde de sınırlayıcı en kritik faktör kemiğe direkt bir şekilde tutunan kaslardır. Kan damarları, sinirler ve cilt kemiğe indirekt olarak yapışmakta ayrıca distraksiyon osteogenezis tekniğine daha büyük bir adaptasyon kapasitesi göstermektedirler (47, 117).

2. Kas dokusunun yanıtı: Uzun kemiklerde yapılan çalışmalar, kemiğe yapışan kaslarda distraksiyon osteogenezis tekniğine adaptasyonun kas hücrelerinde (miyosit) hiperplazi ve hipertrofi şeklinde olduğunu göstermiştir. Distraksiyon periyodu boyunca osteotomi bölgesindeki kasın uzaması yani adaptasyonu kolayca olmamaktadır. Çünkü kasta oluşan gerilim sadece osteotomi bölgesinde sınırlı kalmamakta ve tüm kas kütlesi gerilim streslerini paylaşmaktadır. Kasın gerilmesi; stabil aktin ve myozin flamanlarını ayırmakta ve bu elemanların aktif olarak sentezlenmesine neden olmaktadır. Bu çapraz köprüler, uygulanan gerilim kuvvetleri arasında yeterli süre verildiğinde yeniden oluşmaktadır. Kas lifleri kronik gerilime, muskulotendinöz birleşim bölgesinde sarkomer ekleyerek yanıt vermektedirler. Ancak distraksiyon osteogenezis tekniğinin uygulanması boyunca miyofibrillerin çaplarında anlamlı bir değişiklik olmamaktadır. Kas yapılarının anatomik yerleşimleri nedeni ile distraksiyon osteogenezisin başlangıcında ya da daha sonraki evrelerde, farklı sürelerde olmak üzere kas liflerinde öncelikle bir atrofi izlenmektedir. Daha sonra kas fibrilleri; distraksiyon yönüne uyumlu bir şekilde kompanse edici rejenerasyon ve hipertrofi sürecine girmektedirler(117) .

Kas kütlesinin her iki ucu arasındaki uzaklık, distraksiyon osteogenezis periyodu boyunca uniform bir artış göstermektedir. Ancak kastaki uzama miktarı, kemik uzunluğundaki toplam artışın sadece %20'si kadardır. Bu durum, kasın üzerine gelen gerilme kuvvetlerini tüm kütlesine dağıttığını ve bir bütün olarak uzadığını göstermektedir. Yani osteotomi alanına yapışan kas bölgesindeki lokal aşırı stres artışı geçici bir durum olarak nitelendirilmektedir (117).

Gerilim etkisi ile kasların enerji depolama ve protein sentezi sistemlerinde yapısal değişiklikler gözlenmektedir. Distraksiyon ritmi 0.125x6 mm olacak şekilde

uygulanan distraksiyonun 14. gününde, enerji üreten mitokondri hipertrofiye uğramakta ve birden fazla krista ile karakterize hacim büyümesi göstermektedir. Bu olay özellikle kas liflerinin ucunda ve subsarkolemmal bölgelerde görülmekte; bu bölgelerde de aynı zamanda aktin ve myosin filamentleri sentezlenmektedir. Distraksiyon kuvvetlerinin etkisi altındaki kas büyümesinin sadece kasın bir önceki halinde bulunan kas liflerinin myofibrilogenezi sonucu değil, ayrıca kastaki satellit hücrelerinin artışı ile karakterize yeni kas dokusu oluşumu ile gerçekleştiği açıklanmaktadır. Yeni oluşan kas lifleri içinde aktif olarak myofibriller ve sarkomerler de meydana gelmektedir (47).

Açıklanan değişimler kas fasiasının bağ dokusunda, tendonlarında, dermisinde aynen kasın endomisium ve perimisiumunda olduğu gibi gerçekleşmektedir. Yine aynı şekilde distraksiyon süresince fibroblast sayısı artmış; birbirleri arasındaki kontakt bölgeleri de oldukça fazla olarak çoğalmış ve pek çok yerde yoğun birleşimler göstermişlerdir (88).

3.Sinir dokusunun yanıtı:: Ekstremitenin normal büyümesinde, dokuların gerilim etkisi ile uzamasına, bunları innerve eden sinirlerin de büyüme ve gelişmesi eşlik ettiği bilinmektedir. Uzatma altındaki sinir dokusunda da reaktif değişiklikler gözlenmektedir. Distraksiyon osteogenezinin ritmi ve hızı; sinir dokusunda oluşacak değişikliklerde önemli rol oynamaktadır. Gün içinde yapılacak distraksiyon miktarlarının bölünmesi ile aksonlarda minimal değişikliklerin meydana geldiği ve farklı diferansiyasyon evrelerinde yeni sinir liflerinin oluştuğu gözlenmiştir (8, 96).

Stres ve gerilim ilişkisi değerlendirilerek; başlangıçta yük ve uzama arasında doğrusal bir ilişkinin bulunduğu belirtilmiştir. Sinir dokusunun gerilime izin veren elastik özelliği ve sinir liflerinin dalgalı şeklinin, doku içinde yeniden yapılanması bu özelliği gerçekleştirmektedir. Periferik sinir yapıları elastik olmasına ve %20 oranında uzayabilme yeteneğine sahip olmasına rağmen bu durum; kişiye ve sinir dokusuna göre farklılıklar göstermektedir. Sinir liflerinin aşırı uzatılması epinöral damarların yırtılarak kan akımının azalmasına ve ödeme yol açmaktadır. Ödem ilerleyerek fibröz skarların oluşmasına ve endonöral yapıların kaybolmasına neden olmaktadır. Böylece sinir dokusunun sahip olduğu elastisite kapasitesi uygulanan yükü kaldıramaz bir duruma gelmektedir. Sinir lifi demeti içindeki diğer lifler gerilmeye karşı koyarken, zarar gören bölgedeki lifler kopmakta ve çevrelerindeki myelin kılıfını dejenerasyona

uğratmaktadır (8,96). Yapılan histolojik çalışmalarda sinir dokusuna %11'den fazla uygulanan uzatma işlemlerinde ciddi sinir hasarının olduğu belirtilmiştir (96).

Distraksiyon osteogenezisinin sinirler üzerindeki etkisinin, parestezi değil de anestezi şeklinde olduğu saptanmıştır. Distraksiyon osteogenezis periodu boyunca myelin fibrillerinin incelmesinin bu klinik bulguya neden olduğu ancak tekniğin tamamlanmasından sonra myelin fibrillerinin tekrar rejenere olduğu gösterilmiştir. Distraksiyon protokolünün doğru uygulanması halinde nörolojik fonksiyon bozukluğunun izlenmediği ve söz konusu geçici nörolojik semptomların zamanla tamamen geriye döndüğü belirtilmiştir (96).

Ilizarov (47); distraksiyonun 7. gününde uzamış aksonların kısmen schwann hücrelerinin sitoplazmik çıkıntıları ile sarıldığını; bu çıkıntıların aksonu tamamen içine alarak bir aksonu diğerine birleştirdiğini açıklamıştır. Araştırmacı distraksiyonun 21. gününde schwann hücrelerinin uzayarak, aksonun etrafında spiral oluşturmak sureti ile myelinik bir membran meydana getirdiğini belirtmiştir.

4.Cilt dokusunun yanıtı: Cilde ait hücresel elemanlarda da distraksiyon osteogenezis periyodu boyunca artmış bir aktivite izlenmektedir. Bazal tabaka hücrelerinde silindirik bir yapıya dönüşme ve mitoz söz konusudur. Ayrıca yağ ve ter bezi hücrelerinde de artış saptanmıştır (96). Derinin hücresel elemanları da genel anlamda epidermisin bazal seviyesinde olmak kaydı ile gerilim sonucunda aktivasyon belirtileri göstermektedirler. Distraksiyonun 21. gününde bazal hücreler, oldukça silindirik bir şekil kazanır ve uzun hiperkromatik nükleusları, uzun hücre aksı boyunca alt membrana dik olacak şekilde bir konum kazanmaktadır. Bazal tabaka hücrelerinde bir çok mitotik şekiller gözlenmekte, bu proliferatif aktivite sonucunda da bazal hücre tabakaları ve buna bağlı olarak derinin kalınlığı, kontrol ekstremitelerindeki 3-5 tabaka ile kıyaslandığında, nerede ise 10 tabakaya kadar önemli bir şekilde artmaktadır. Hatta kalınlaşmış bazal hücrelerin büyüme, granüler, skuamöz ve korneöz olmak üzere 4 belirgin alt grup şeklinde izlendiği ve deri eklentilerinin de gerilim sonucunda aktive olduğu gözlenmiştir. Distraksiyonun 21. gününde kıl folikülleri, buna eşlik eden sebaceöz ve yağ bezleri önemli oranda bir artış göstermektedirler. Ayrıca bezler özellikle de sebaceöz bezlerin hipertrofiye uğradığı; uzamanın ilerleyen fazlarında, kıl foliküllerinin çapraz kesit alanlarında bulunma sayısının artmaya devam ettiği; distrakte

edilen ekstremitedeki folikül içinde bulunan kılların, kontrol grubuna oranla daha büyük çaplı olduğu gösterilmiştir (47).

5.Dişeti dokusunun yanıtı: Distraksiyon boyunca doku bütünlüğünü sağlamak amacı ile; dişeti dokusunda inflamatuvar reaksiyona benzer mekanizmalar izlenmektedir. Ayrıca aşamalı traksiyon kuvvetlerinin stimüle edici etkileri nedeni ile organ boyundaki uzunluk artışına, yumuşak dokunun adaptasyonunu sağlamak amacı ile gelişen histogenezis olguları gözlenir. Gerilme nedeni ile ılımlı atrofik reaktif değişiklikler gösteren dişeti dokusunda, normal anatomik yapıya erişmek için progresiv bir restorasyon süreci söz konusudur. Distraksiyondan hemen sonra ve konsolidasyon periyodu başlangıcında interdental papillaların neredeyse tamamen kaybı, intersellüler ödem, hücre tabakalarının disorganizasyonu ile önemli bir şekilde epitel tabakada incelme gözlenir. Lamina propriadaki kollojen fibriller ve kan damarları da aynı zamanda gelişmiştir. Konsolidasyon periyodunun ilerleyen dönemlerinde interdental papilla yüksekliğinde aşamalı bir artış, epitel hücre tabakasının reorganizasyonu, diferansiyasyon ve lamina propriadaki kan damarları ve fibrillerin reorganizasyonu izlenir. Dişetinde distraksiyon sürecine gelişen cevap inflamatuvar cevap ile aynıdır ancak dişetinde doku bütünlüğü bozulmamış olduğu için skar dokusu oluşmamaktadır. Distraksiyon boyunca dişeti adaptasyonu için değişik mekanizmaların gerçekleştiği düşünülmektedir. Öncelikle dişeti dokuları yüzey devamlılığını sağlarken öte yandan kemikte, gerçekleşen uzunluk artışına gerilerek uyum sağlamaya çalışmaktadır. Epitel hücre tabakaları bu amaçları farklı şekillerde meydana getirir. Örneğin süperfisial keratinize hücreler, artmış uzunluğa adapte olmak için adeta çapraz bir şekilde kayarlar stratum granulosum ve spinosum hücreleri, gerilmenin yada intersellüler bağlantılarındaki geometrik reoryantasyonun bir sonucu olarak birbirinden uzaklaşmaya başlar. Bazal hücreler daha horizontal bir konum kazanır. Tüm bunlar oluşurken varolan hücre sayısı daha geniş bir alan üzerinde dağılım gösterir. Aynı zamanda lamina propriadaki kapillerde anlamlı bir proliferasyon izlenir (96).

Öte yandan dişetinde hemostazın sağlanabilmesi için normal morfoloji ve hücre yoğunluğunun yeniden kazanılması gerekir. Bu nedenle bazal tabakada matürasyonunu tamamlamamış hücreler prolifer ve epitel hücre tabakasını yeniden inşa etmek için diferansiye olur ve bunu takiben epitelyal kalınlık artar. Aynı zamanda gerilimin

yumuşak dokuları situmule edici etkisi, bağ dokusunun biyosentetik aktivitesini artırarak fibroblast proliferasyonuna ve kollojen fibril miktarında artışa neden olur (96).

Alternatif olarak sunulan görüş ise doku gerildiği için kemiğe bağlı olan mukoperiostun, dokuda oluşan gerilim stresleri sonucunda gösterdiği migrasyondur. Bu mekanizmaya göre kendiliğinden proliferasyon oluşmaz ve dişetin sonu kalınlığı, predistraksiyon kalınlığına eşit değildir. Ancak dişetin osteodistraksiyon boyunca, histogenezis ile adaptasyon gösterdiği; belki bir miktar mukoperiostal migrasyonun geliştiği düşünülmektedir (96).

6.Periodontal ligamentin yanıtı: Distraksiyon osteogenezis boyunca, distraksiyon bölgesine komşu dişlerdeki periodontal ligamentte görülen pozisyonel değişiklikler, ortodontik diş hareketi boyunca oluşan değişikliklere benzemektedir. Aşamalı traksiyon kuvvetleri sonucunda gerilmiş olan periodontal ligamentteki fibriller kemik rezorbsiyonu, osteogenezis ve sementogenezis gibi adaptif aktiviteler göstererek; peridonsiumun orijinal ebat ve uzunluğunu sağlamaya çalışır. Dişe ve dolayısıyla alveol kemiğine gerilme ve kompresyon kuvvetleri uygulandığında, periodontal ligamentteki spesifik hücre popülasyonları derhal aktive olmakta ve kemik bu stresleri karşılayınca kadar geçen periyotta periodontal yapıları remodele etmektedir. Adaptif değişikliklerin sırası kemik segmentleri veya dişleri etkileyen distraksiyon kuvvetlerinden etkilenmektedir. Diş destekli distraktörler kullanıldığında, periodontal ligamentteki gerilme hareketleri ve çevre dokulardaki elastisiteden dolayı distraksiyon kuvvetleri kemiğe tam olarak iletilemez. Bu da genel olarak dişsel hareketin, iskeletsel hareketten daha fazla olmasına sebep olduğu için distraksiyon hızı ve süresinin planlanmasında göze alınması gerekmektedir. Kemik destekli distraktörler iskeletsel hareket oluşturmaya karşı komşu dişlerde tipping hareketine neden olmaktadır (96).

7. Vasküler yapıların yanıtı: Damarlar distraksiyona damar iç çeperini örten endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücrelerinin sitoplazmik hacmini artırarak yanıt verirler. Maksimum distraksiyon koşullarında distraksiyon periyodunun 7. gününde distraksiyon yönüne paralel şekillenen iki tip kapiller yapı belirtilmektedir; endotelde geniş lümenli, yer yer açılmalar gösteren sinüzoidal kapillerler ile dar lümenli ve devamlı epitel ile karakterize transport kapillerler.

Distraksiyon esnasında endotelin iç yüzeyinde uzunlamasına ve çevresel katlanmaların görülmesi, kapiller büyüme hızının distraksiyon büyüme hızından fazla olduğunu ortaya koyar. Distraksiyon yönü ne şekilde olursa olsun yeni oluşan kapillerler, distraksiyon alanına çevre yumuşak dokudan penetre olan damarlar ile anostomoz yaptıkları saptanmıştır (47).

H- DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİNDE KULLANILAN AYGIT VE TEKNİKLER:

Kullanılan aygıtlar ağız dışı ve ağız içi olmak üzere ikiye ayrılır. Uzatma yönüyle ilişkili olarak ağız dışı aygıtlar tek yönlü, iki yönlü ve çok yönlü olarak gruplandırılabilirler. Ağız içi apareyler ise oral kavite içinde kullanılırlar. Bunlar da sadece kemiğe, sadece dişe ya da hem dişe hem de kemiğe bağlanabilirler (95).

1. Ağız Dışı Aygıtlarla Distraksiyon

Ağız dışı mandibuler distraksiyon aygıtları küçük kemikleri uzatmak için kullanılan mini ortopedik aletlerle kullanıma girmiştir. Alt çene anatomik olarak ortada bir V şekilli kemik yapıyla birleşen 2 yarım parçadan oluşur. Her alt çene yarısı, bir horizontal korpus ve bir vertikal ramustan oluşur. Bunun için şiddetli alt çene deformitelerini düzeltmek amacıyla üç yönlü bir tekniğe ve aygıta ihtiyaç vardır. Bağımsız olarak uzatılan alt çene korpusu ve ramusu düzenli açısal uyumlamalar gerektirmektedir. Sonuç olarak çok yönlü (multidirectional) aygıtlar geliştirilmiştir ve kemik segmentlerine uzayın her düzleminde şekil verilmesi gerçekleştirilmiştir.

a) Ağız Dışı Fiksatorlerin Avantajları

1. Bu metot diğer immobilizasyon şekillerinin uygun olmadığı durumlarda kemiklerin rijit fiksasyonunu sağlar.
2. Ağız dışı fiksasyon ile kırık parçalarının kompresyon, nötralizasyon ve distraksiyonu mümkündür. Parçalı olmayan transvers kırıklarda uzunluk proksimal ve distal ana parçalara konulan çiviler ile korunabilir.

3. Bu metot nörovasküler durum, cilt fleplerinin canlılığı, gergin kas dokuları ile yara iyileşmesini doğrudan gözlemlemeye müsaade eder.
4. Kırık redüksiyonunu ve fiksasyonunu bozmadan irrigasyon, kemik grefti, cilt grefti, pansuman değişikliği gibi diğer ek tedaviler mümkündür.
5. Proksimal ve distal eklemlerin hemen her hareketine olanak verir.
6. Hastanın erken mobilizasyonuna imkan tanır.
7. Enfekte kırıklarda ya da kırık kaynamamalarında rijit fiksasyon aracı olarak kullanılabilir. Enfekte kemik parçalarının rijit fiksasyonu, enfeksiyonu kontrol etmede ve yok etmede kritik bir faktördür.

b) Ağız Dışı Fiksasyonun Dezavantajları

1. Sıklıkla vida yolu enfeksiyonu gelişir.
2. Vida ve fiksator sistemini kurmak tecrübesiz cerrah için mekanik olarak zor olabilir.
3. Vidaların konulduğu kemik kısmında kırık olabilir.
4. Fiksator rahatsız edici olabilir, hasta ve estetik psikolojik nedenlerle fiksatorü kabul etmeyebilir.
5. Fiksatorün çıkartılmasını takiben strese alışınca kadar kemik yeteri derecede korunmazsa yeniden kırık meydana gelebilir.
6. Ağız dışı fiksator sistemi nispeten pahalıdır.
7. Uyumsuz hastalar aygıtın uygun şeklini bozabilir.
8. Kemiğin proksimal ya da distal sınırlarını içeren kırıklarda komşu eklem, ağız dışı fiksator ile immobilize edilirse eklem sertliği gelişebilir.

Ağız dışı aygıtların klinisyene sağladığı birçok avantajı (küçük çocuklara uyumlanabilmesi, bağlama kolaylığı, şekillendirme kolaylığı, iki ya da çok yönlü

uygulama şekli) yanında hastalar bu kötü görünüşlü ağız dışı apareyleri sosyal sebeplerle ve oluşturduğu potansiyel daimi cilt skarlarından dolayı kullanmakta korku yaşamaktadırlar. Bu dezavantajlar ve kısıtlamalar uzatma ve genişletmenin ağız içi aygıtlarla yapılması konusundaki çalışmaları arttırmıştır (24).

2. Ağız İçi Aygıtlarla Distraksiyon

Ağız içi distraksiyonun gelişimi mevcut ortodontik genişletme apareylerinin modifikasyonu ve ağız dışı aygıtların minyatürleştirilmesi yolu ile olmuştur. Guerrero 1987’de alt çene simfizinin osteodistraksiyonu amacıyla ilk olarak diş destekli aparey uygulamıştır (42).

Ağız içi apareylerin tanıtılması öncelikle alt çenede osteodistraksiyon tekniklerinin gelişmesine yol açmıştır (6). Ağız içi aygıtların en önemli avantajları, sosyal olarak kabul edilebilir olması ve cilt skarlarının bulunmamasıdır. Ancak ağız içi apareylerin gelişimi bir takım kısıtlamalardan etkilenir. Bu kısıtlamalar genellikle oral kativitenin sınırlı boyutundan kaynaklanır. Buradan yola çıkarak ağız içi distraksiyon apareyleri farklı yaklaşımlara uygun olacak şekilde özelleştirilmiştir.

1- DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİNDE GENEL KRİTERLER

Distraksiyon Osteogenezinin uygulama kararı ortodontik ve cerrahi karara bağlıdır. Tedavi planı aşağıdaki kriterler dahilinde düzenlenmelidir.

1. Hastanın yaşı,
2. Anatomik malformasyonların şiddeti,
3. Potansiyel kemik gelişimi (distraksiyon periodu genellikle aygıt yerleştirildikten 5-7 gün sonra başlar),
4. Fonksiyonel ve estetik hedefler,
5. Sekonder malformasyon,
6. Psikolojik nedenler,

Preoperatif değerlendirmeler (fotoğraflar, panoramik değerlendirme, 2-D ve 3-D görüntüleme, preoperatif modeller, artikülatör değerlendirmelerin yapılması).

J- KAFA-YÜZ YAPILARINDA UYGULANAN DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ:

Distraksiyon osteogenezis kafa-yüz yapılarında genel olarak 5 bölgede uygulanır. Bunlar sırasıyla; çene-yüz bölgesi, üst çene, alt çene, alveoler bölge ve periodontal ligamenttir.

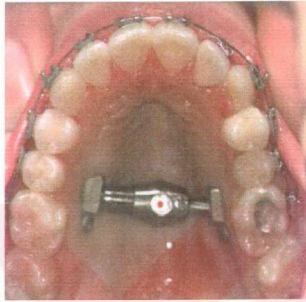
1. Çene-Yüz Bölgesinde Distraksiyon Osteogenezis:

Distraksiyon osteogenezis tekniği ile ilgili klinik ve deney çalışmaların büyük bir bölümü alt ve üst çene osteodistraksiyon alanlarına odaklanmıştır. Ancak ene-yüz kemik yapının diğer bölgelerindeki uygulamalar ile ilgili çalışmalar da devam ettirilmektedir. Treacher Collins, Apert, Pfeiffer, Crouzon, Nager, HFM (hemifasiyal mikrosomi) sendromu, Cleidocranial Dysostosis gibi anomalilerde, kraniofasial bölgede ilgili alanlarda ve özellikle orta yüz bölgesinde LeFort I, II, III ve monoblok osteotomileri uygulanarak; distraksiyon osteogenezis tekniği gerçekleştirilmektedir. Uygulanan bölgeler daha çok zigoma, orbita, frontal, temporal ve parietal kemiklerdir. Çene-yüz bölgesinde distraksiyon osteogenezisi tekniği için amaca uygun eksternal ve internal düzenekler kullanılmakta, genellikle de Modüler internal distraksiyon system (MIDS) düzenekleri tercih edilmektedir. Çene-yüz yapılarındaki anomaliler ve bunları ilgilendiren sendromlarda erken yaşlarda, daha geniş kapsamlı osteotomilere ihtiyaç duyulmuştur (15, 16, 22, 60).

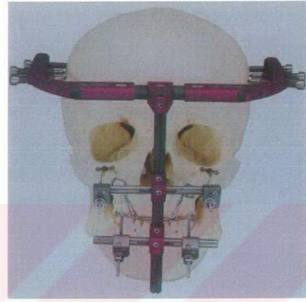
2. Üst ene ve Orta Yüz Bölgesinde Distraksiyon Osteogenezis

Üst ene distraksiyon osteogenezisi alt çeneye oranla daha geç kullanım alanı bulmuş ve bütün disraksiyon prosedürlerinde olduğu gibi bu konu ile ilgili çalışmalar hayvan deneyleri ile başlamıştır. Üst ene distraksiyonunda da ağız dışı ve ağız içi aygıtlar kullanılabilir ancak alt çenede olduğu gibi bugün kullanılmakta olan aygıtların çoğu tek yönlüdür.

Üst çenede ortodontik tedavilerle horizontal olarak ark genişlemesi yetişkin hastalarda mümkün olmamaktadır. Bu sebeple yetişkin hastalarda transpalatal distraktörlerle birlikte üst çenenin sağ ve sol bukkal yüzlerinde kortikotomi yapılarak cerrahi yardımlı hızlı palatal ekspansiyon (Surgical assisted rapid palatal expansion) sağlanabilmektedir (Resim 1) (62).



Resim 1: Transpalatal distraktör (62)



Resim 2: Rijit eksternal distraktör(RED) (73)

Hipoplazik üst çenenin osteodistraksiyon tekniği ile tedavi edilmesinde yaygın olarak rijit eksternal distraktör (RED)'ler kullanılmaktadır (Resim 2). Bu sistemde, üst arka uygulanmak üzere ortodontist tarafından hazırlanmış, ağız dışı traksiyon kancaları içeren ağız içi splint ve baştan destek alan rijit eksternal bir düzenek vardır. RED'in kranial kurvatura uygun yarım ay şeklindeki parçası (Alın Halesi), her bir tarafta 2 ya da 3 adet bulunan scalp pinleri ile başın çevresine rijit bir şekilde fikse edilmektedir. RED'in merkezinden fasial düzleme paralel olarak geçen vertikal fasial bir barı vardır. Bu bar üzerinde yer alan distraksiyon vidaları, ağız içi splintin eksternal traksiyon kancalarına bağlanmıştır (73, 85, 96).

Hipoplazi gösteren üst çene, modifiye high Le Forte I ya da Le Forte I osteotomileri ile tamamen serbestleştirilerek; RED tekniği ile oldukça etkin bir şekilde tedavi edilebilmektedir (37, 85, 93). RED'in yaygın olarak kullanılmasına neden olan avantajları şöyle sıralanabilir:

- Basit yapıdadır, taşınması ağırya neden olmaz, scalp ve scalp vidaları özel bir bakım gerektirmez.

- Osteodistraksiyon boyunca istenmeyen alt çene hareketleri görülmez.
- Tüm üst çene segmentlerinin ve distraksiyon vektörünün, uzayın üç boyutunda kontrolüne izin verir. Oysa internal düzeneklerde bu durum sınırlıdır.
- Sınırlı olmayan bir distraksiyon miktarına olanak tanır.
- Erken çocukluk çağında (5 yaş ve yukarısı dahil olmak üzere) herhangi bir yaşta uygulanabilir. Böylece istenen sonuçlara ulaşabilmek için hastanın iskeletsel matürasyonunu beklemeye gerek kalmaz.
- Komplikasyon görülme insidansı minimumdur.

RED düzeneklerinin uygulanmasındaki kısıtlamalar, ağız içi splintin fiksasyonu için yeterli bir süt ya da daimi dişlenmenin olması gerekliliği ve hastanın düzeneğe göstereceği toleranstır (73, 85, 96).

RED tekniği ile üst çenesinde osteodistraksiyon uygulanan bütün hastaların iskeletsel matürasyona ulaştığında, stabilite için belli bir oranda final Le Forte I uygulamasına ihtiyaç duyacağı konusunda bilgilendirilmesi zorunluluğu belirtilmiştir (85, 96).

RED tekniğinin diğer modifikasyonlarının, sadece üst çenede Le Forte I seviyesinde değil, Le Forte II, III, monoblok ve frontoorbital seviyelerde gelişme elde edebilmek için klinik çalışmalarla daha ileri bir noktaya taşındığı belirtilmektedir (96).

3. Alt Çenede Distraksiyon Osteogenezis

Alt çenenin iskeletsel fiksasyon ve distraksiyon osteogenezis tekniğine olan uyumunu ortaya çıkaran klinik ve histolojik çalışmalar, alt çene osteodistraksiyonuna olan ilgiyi artırmıştır. Bu nedenle son zamanlarda alt çeneye ait sagittal, vertikal ve transversal yöndeki anomalilerin düzeltilmesinde bu teknik büyük güncellik kazanmıştır. Getirilen yeni yaklaşımlar ve cerrahi yöntemler sayesinde, hipoplazi gösteren, onkolojik rezeksiyonlar sonrasında rekonstrüksiyona ya da çekimli ortodontik tedaviye ihtiyaç duyulan alt çenede, distraksiyon osteogenezis tekniği ile yüz güldürücü

sonuçlar alınabilmektedir (24, 82). Alt çenenin korpus (Resim 3), ramus ve midsimfiz bölgelerine uygulanan distraksiyon osteogenezis tekniği, ağız dışı ve ağız içi olmak üzere iki tip distraksiyon düzeneği ile gerçekleştirilmektedir (24, 95).

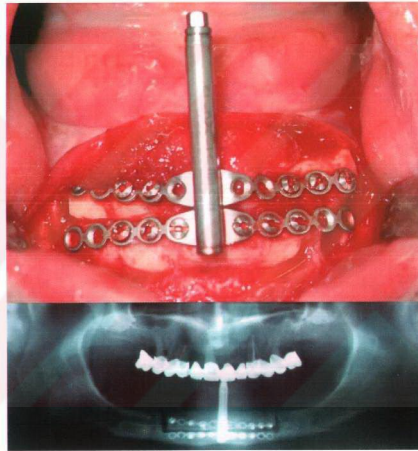


Resim 3: Alt çene korpus distraksiyon osteogenezi. Klinik ve panoramik görüntüsü (Sagittal yönde DO)

4.Alveoler Distraksiyon Osteogenezis

Alt ve üst çeneye ait alveoler segmentlerde damak yarığı, konjenital diş eksikliği gibi gelişimsel anomaliler, travma ya da periodontal hastalıktan köken alan diş ve kemik doku kayıpları nedeni ile deformiteler ve defektler meydana gelebilmektedir (96). Alveoler süreçteki bu problemler, otojenöz kemik greftleri, alloplastik materyaller, bağlayıcı doku greftleri ya da yönlendirilmiş doku rehberliği gibi çeşitli cerrahi tekniklerle tedavi edilmektedir. Ancak bu tedavi modellerinin her biri kesin limitasyonlara sahiptir. Alternatif olarak alveoler kretin osteodistraksiyonu ile bu şekildeki defektler, hem alt hem de üst çenede maksimum düzeyde rekonstrükte edilebilmektedir (46, 96).

Alveoler distraktörler, ağız içi distraksiyon düzenekleri minyatürleştirilerek geliştirilmiştir. Kemik içi alveoler distraksiyon düzeneği implante edilebilen ana kaide, transfer plağı ve distraksiyon vidası olmak üzere 3 kısımdan oluşmaktadır. Düzenek segmental osteotomi bölgesine uygun şekilde yerleştirildiğinde, kemik segmentinin koronal bölgeye doğru kontrollü bir şekilde yer değiştirmesine izin verir. Yeterli miktarda kemik transferi elde edildikten sonra, konsolidasyon periyodu tamamlanincaya kadar ana vida yerinde bırakılarak osteodistraksiyon tekniği gerçekleştirilmiş olur (Resim 4) (46, 96).



Resim 4: Alveolar kemik distraksiyon osteogenezi. Klinik ve panoramik görüntüsü (Vertikal yönde DO)

5. Periodontal Ligamentte Distraksiyon Osteogenezi

Bilindiği gibi ortodontik diş hareketi elde etmek amacı ile kuvvet uygulandığında, dişin hareket yönündeki periodontal ligament sıkışmakta, diğer tarafta ise gerilmektedir. Bu süreç boyunca periodontal kollajen fibrilleri ve kan damarları gerilmekte ve fibroblastlar gerilme yönüne doğru yenilenmektedirler. Gerilmiş

periodontal fibriller boyunca osteoblastlar yığılarak, diş hareketinin yönüne paralel ve horizontal konumda uzun kemik trabeküllerine dönüşmektedir. İlginç bir şekilde osteoblastlar aracılığı ile gerçekleşen osteoid depozisyonunun hızı, ortodontik diş hareketinin hızını belirlemektedir. Bu süreç, ortodontik olarak indüklenen periodontal ligament osteogenezisi şeklinde tanımlanır (96).

K- DİSTRAKSİYON OSTEONEZİSİ TEKNİĞİNİN KONTRAENDİKASYONLARI:

Günümüzde maksillofasiyal bölgedeki kemik defektleri ve anomalilerinin tedavi edilmesinde gittikçe artan oranlarda kullanım alanına girmeye başlamış olan DO yönteminin bazı kontraendikasyonları da mevcuttur.

1. Altı yaşın altındaki çocuklarda ağız içi distraktörler kullanılmamalıdır,
2. Osteoporöz varlığında,
3. Metal allerjilerin varlığında,
4. Tümöral iradyasyonu takiben,
5. Kesinleşmiş nöropsikiyatrik rahatsızlıkların varlığında distraksiyon osteogenezisi kontraendikedir (96).

L - HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN TARİHÇESİ:

Hiperbarik tedavinin tarihçesi ise sualtı dalış tedavisi ile paralel gelişmiştir. İnsanın sualtına olan merakı İ.Ö. 4500 yıllarına uzanmaktadır. O dönemlerde serbest dalış yapabilen insanoğlu nefesini tutarak 30 metreden az olan derinliklere inebilmekte idi. Tarihte bilinen ilk aletli dalış ise İ.Ö. 320 yılında büyük İskender' in Sur şehrini kuşattığı dönemde kendisi için imal edilen camdan yapılmış dalış aletidir. 1500 lü yıllarda Leonardo da Vinci bazı dalış ekipmanları geliştirmiş; 1691 yılında Edmund Halley ilk defa hava kaynağı olan dalış çanını üretmiş sonraki iki yüzyıl boyunca sualtı

dalış teknikleri ve ekipmanları gelişmeye devam etmiştir. Bu teknik ve ekipmanların gelişmeye başlaması ile birlikte insanoğlu dekompresyon hastalığı denen olayla tanışmış ve bu sorunun hiperbarik rekompresyonla üstesinden gelinebileceğini öğrenmiştir. Öncelikle hiperbarik hava tedavisi daha sonrada hiperbarik oksijen tedavisi gelişmiştir. Hiperbarik hava tedavisini ilk defa ingiliz fizikçi Henshaw 1662 de kullanmış bu amaçla geliştirdiği cihaza “ Domicilium “ adını vermiştir. 1834 yılında Fransa da Junod isimli araştırmacı pulmoner ağrıların tedavisi amacıyla ilk hiperbarik tedavi odacığını yapmıştır. 1928 yılında Cunningham beş katlı ve yetmiş iki odadan oluşan bugüne kadar yapılmış en büyük hiperbarik hava cihazını inşa ettirmiştir.

Oksijenin keşfi 1775 yılında İngiliz bilimadamı Joseph Priestley tarafından yapılmıştır. 1789 yılında Lavoisier ve Seguin konsantre oksijenin zararlı etkilerini açıklamış; 1796 yılında Beddoes ve Watt oksijen tedavisi ile ilgili ilk kitaplarını yayınlamaya kadar kimse oksijeni yüksek basınç altında kullanmaya yanaşmamıştır. İlk olarak Behnke ve Shaw 1937 yılında hiperbarik oksijeni dekompresyon hastalığının tedavisinde kullanmaya başlamışlardır(54).

M- HİPERBARİK OKSİJEN ETKİ MEKANİZMASI VE ÇEŞİTLİ SİSTEMLERE ETKİSİ:

Hiperbarik oksijen tedavisi, yüksek plazma oksijen konsantrasyonları oluşturmak yoluyla, çeşitli amaçlar için kullanılagelen bir tedavi yöntemidir. Kan oksijen içeriğindeki artış, azalmış doku oksijenizasyonundan kaynaklanan pek çok hastalığı tedavi etmek için klinik kullanım alanı bulmuş bir tekniktir. Yaklaşık olarak otuz yıldan beri kullanılmakta olup, özellikle son on yılda ülkemizde de uygulanmaya başlanmıştır. Esası deniz seviyesindeki atmosfer basıncından daha yüksek basınçta oksijen uygulamaya dayanır. Uygulama anında, manometreden okunan değer deniz seviyesi değeri olarak kabul edilen 1 atmosfer (1 atm: 760 mmHg) ile toplanarak gerçek basınç bulunur ve ATA (athmosphere absolute) olarak ifade edilir. Hiperbarik oksijen tedavisi için belirlenmiş başlıca endikasyonlar olarak hava veya gaz embolisi, karbonmonoksit zehirlenmesi ve duman inhalasyonu, klostiridyal miyonekroz, kompartman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler, dekompresyon hastalığı,

problemli yaraların iyileşmesinin hızlandırılması, nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları, refrakter osteomyelit, radyasyona bağlı doku hasarı, deri greftleri ve flepleri ile termal yanıklar sayılabilir.

Dokularda hiperbarik oksijenin terapötik etkileri saf mekanik etki ve yüksek oksijen parsiyel basıncı ile meydana gelmektedir. 2 atm basınçta oksijen solunduğunda damarlarda vazokonstriksiyon olur ve kas kan akımı % 20 oranında düşer (52).

Hiperbarik oksijenin kan elemanları üzerindeki başlıca etkileri ise hemotokritte azalma, vizkozitede düşme ve membran elastisitesinin artması olarak özetlenebilir. Hiperbarik oksijen trombosit agregasyonunu azaltır. Plazmanın oksijenin taşıma kabiliyetindeki artıştan dolayı, hipoksik dokular eritrositlerin ulaşamadığı yerlerde bile oksijenlenme imkanı bulurlar. Doku oksijen basıncının yükseltilmesi, lökositlerin patolojik bakterileri öldürme kapasitesini de artırır (52, 63).

Hiperbarik oksijenin belki de en önemli metabolik etkisi beyinde izlenir. Hiperbarik oksijenin santral sinir sistemine olan etkilerinin derecesi uygulanan basınca ve uygulama süresine bağlıdır. Bu konudaki araştırmaların çoğu oksijen toksisitesi konusunda yapılmıştır. 3 ATA'nın üzerindeki basınçlarda uzun süre kalındığında oksijen toksisitesi sonucu oksijen konvülsiyonları gözlenmiştir. Oksijen toksisitesinin prekonvülsif periyodu ise elektriksel aktivite, kan akımı ve doku parsiyel oksijeni ile metabolik aktivitesinde değişikliklerle karakterizedir. Buna karşılık 1,5-2 ATA basınç uygulandığında vazokonstriksiyona ve beyin akımında düşmeye dair hiçbir klinik belirti gözlenmemiştir. Hiperbarik oksijenin etkileri hipoksik iskemik beyin bölgelerinde çok daha belirgin olarak ortaya çıkar. Hiperbarik oksijen, serebral ödemi azaltır ve iskemi veya hipoksi nedeniyle inaktive olan nöron fonksiyonlarını yeniden aktive eder. Beyin fonksiyonlarındaki bu düzelme, beynin elektriksel aktivitesindeki iyileşmeyle takip edilebilir (54).

Ek olarak hiperbarik oksijen, bradikardi yaparak kalp dakika hacmini düşürür. Atım hacmini ve kan basıncını ise değiştirmez. Derideki kan akımı hiperoksiye cevap olarak düşer ayrıca hiperoksi, karbondioksit olan solunumsal yanıtda baskılar. Başlangıçta solunumda hafif depresyon, sonra ise hiperventilasyon gözlenir. Hiperbarik

oksijenin bu etkiyi karotid arterin üzerinde bulunan karnondioksit reseptörlerine doğrudan etki ederek gerçekleştirdiği sanılmaktadır (54).

Genel olarak 1.5-2 ATA daki hiperbarik oksijen güvenilir bir doz olarak kabul edilmekte ve gerek deney hayvanları gerekse insanlar tarafından iyi tolere edilmektedir. 1.5 ATA da ve 40-60 dakikalık uygulamalarda hiçbir zararlı etki görülmemiştir (74).

Bununla birlikte çoğu hiperbarik oksijen endikasyon alanları 2 ATA'dan yüksek ve 1 saatten uzun süreli uygulamalar gerektirmektedir (74) ve bu şartlardaki hiperbarik oksijen uygulamaları sonucu serbest radikal oluşumuna bağlı değişiklikler de bildirilmiştir. Dolayısıyla, tıp dünyasında kullanımı gittikçe yaygınlaşan hiperbarik oksijen tedavisi, uygulama sırasında oluşan reaktif oksijen türevleri ve bunlar tarafından indüklenen lipid peroksidasyonu gibi bazı zararlı olabilecek yan etkiler nedeniyle halen araştırılmaya açık bir saha oluşturmaktadır. İddia edilebilir ki faydalı ve hayat kurtarıcı etkinliği tartışılmaz olan hiperbarik oksijen tedavisi konusunda araştırılması gereken en önemli konulardan biri, söz konusu serbest oksijen radikalleri ile bunların doku düzeyleri ve etkileşimleridir (74, 78, 113).

N - HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN PRENSİPLERİ

Hiperbarik oksijen tedavisi, deniz seviyesinden (1 atm=760 mmHg) daha yüksek basınç altında, tamamen kapalı bir ortamda, aralıklı olarak %100 oksijen solutulmasıdır.

İki tip hiperbarik oda vardır. Çok kişilik basınç odalarında aynı anda iki veya daha fazla hasta tedavi edilebilir. Basınç hava ile sağlanır ve hastalar maske, oksijen çadırı veya endotrakeal tüp ile %100 oksijen solurlar. İkinci grup ise tek kişilik basınç odalarıdır. Basınç hem hava hem de oksijen ile sağlanabilir. Basınç hava ile sağlanıyorsa hasta maske yardımıyla %100 oksijen solur. Tek kişilik basınç odasında hasta oksijeni ortamdan da soluyabilir.

HBO tedavisi 60-90-120 dakikalık seanslar halinde uygulanır. Tedavinin süresini hastadan alınacak yanıt belirler. Tedavinin ilk evresi kompresyondur, yani kabin

basıncı yavaşça artar. Sıcaklık yükselmeye başlar ve sonra rahat bir seviyeye ulaşır. Hasta kulaklarında bir dolgunluk hisseder, fakat bu his geçicidir. Kabin içinde hasta uyuyabilir, televizyon seyredebilir, müzik dinleyebilir (54).

Atmosferdeki mevcut oksijen konsantrasyonu insanlar, hayvanlar ve fotosentez yoluyla oksijen üreten bitkilerin evrimsel birikimi sonucu oluşmuştur. İlk atmosfer oluşumundan bu yana yüz milyonlarca yıl geçmiştir. Dönüm noktası ilk fotosentez kapasitesine sahip hücrenin oluşmasıdır.

Priestley, ilk olarak oksijeni ve toksik etkileri olabileceğini tarif etmiştir. Yüksek basınçlı oksijen tedavisi pek çok K.B.B. hastalığında kullanılmıştır. Bunlar akut akustik travma, malign eksternal otit, Meniere hastalığı, baş-boyun fleplerinin idamesi, kronik inflamasyonlar, ani işitme kaybıdır (53).

Atmosferdeki oksijen konsantrasyonunun artması iki evrimsel sürece yol açmıştır:

1. Yüksek oksijen konsantrasyonuna karşı defans ve adaptasyon mekanizmaları,
2. Yeni enerji depolama sistemlerinin oluşmasına yol açmıştır (35).

Bu iki mekanizma türler arasındaki farklılığın oluşmasına katkısı bulunmuştur. Oksijen doğal ortamlarda defans ve enerji mekanizmaları çalışırken toksik değildir. Oksijen toksisitesi; parsiyel basınca ve maruz kalınan zamana bağlıdır. Bunun yanında 100 atmosfer basınçta yaşayabilen canlılar da vardır. Sadece anaerob ortamda yaşayabilen canlılar da vardır (Clostridium Perfringens). Gazlı gangren etkenidir, yüksek oksijen konsantrasyonunda inhibe olur (84).

Oksijen toksisitesinin ortaya çıkışı yüksek basınç altında sportif, askeri ve tedavi amacıyla oksijen kullanılması ile birlikte olmuştur. Uzun süre yüksek basınçta oksijen inhalasyonu ile birçok organ zarar görebilmekle beraber, santral sinir sistemi ve pulmoner sistem üzerinde yoğunlaşmıştır.

Oksijen yanıcı değil, yakıcı bir gazdır. Havadaki oksijen oranı %21 dir. Oksijenin HBO terapisinde birçok uygulama şekli vardır. Doğru kullanılması için özelliklerinin bilinmesi gereklidir. Oksijen renksiz, kokusuz, tatsız bir gazdır. Oksijen

en fazla 250 Bar'lık tanklarda, soğuk ortamda, sıvı olarak transport edilebilir, 200 Bar'ın üzerine çıkılması tavsiye edilmez.

Oksijenin fiziksel özellikleri:

- Moleküler ağırlık: 32gr/mol
- Kaynama noktası: -182. 97°C, (1. 013 Bar' da)
- Gazın spesifik ağırlığı: 1. 42 gr/lt, 0°C'de, (1. 013 Bar' da)
- Havaya göre rölatif ağırlığı: 1. 18
- Sıvı olarak spesifik ağırlığı: 1. 14 kg/lt, (kaynama noktasında)

15°C suda çözünübilirliği: 34 cc/lt. (53).

O - HİPERBARİK OKSİJENİN FİZYOLOJİSİ:

Oksijen kanda hemoglobin' e (Hb) bağlı olarak bulunur. 1 gr Hb 1. 34 cc oksijen bağlar. 100 cc kanda 15 gr Hb bulunduğu için kanda taşınan toplam oksijen miktarı $1.34 \times 15 = 20.1$ cc/100 ml' dir. Bu teorik değerdir, çünkü Hb pulmoner seviyedeki fizyolojik şantlardan dolayı tam satüre olamaz. Oksijenin çözünme katsayısı 37°C' de 1 Bar' da 1 cc plazmada 0. 0214 cc' dir.

Atmosferik basınçta hava solunmasıyla 1 cc plazmada çözünmüş oksijen miktarı:

$$0.21 \text{ bar} \times 0.0214 = 0.00449 \text{ cc},$$

Atmosferik basınçta % 100 oksijen solunmasıyla:

$$100 \times 0.0214 = 2.14 \text{ cc},$$

3 Absolüte Atmosfer (ATA)'da % 100 oksijen solunmasıyla:

$$2.14 \times 3 = 6.42 \text{ cc' dir.}$$

İnsan vücudunun ortalama metabolik oksijen gereksinimi venöz ve arteryel sistemlerde farklıdır, bu her 100 cc kan için 6. 6 cc çözünmüş oksijene karşılık gelir. 3 ATA basıncında inhale edilen % 100 oksijen, Hb olmaksızın organizmanın tüm ihtiyacını karşılar. Bu hayvanlarda, sadece plazmayla çalışmalarda kanıtlanmış, teorik bir hipotez olarak kabul edilmiştir.

Ventilasyon/Perfüzyon oranındaki ve inert gazların dokular tarafından eliminasyonundaki değişikliklerden dolayı hiperbarik koşullarda kanda çözünmüş olan oksijen miktarı teorik değerin % 10 altında kabul edilir (Tablo 1).

Tablo 1: Değişik basınçlar altında kandaki çözünmüş oksijen miktarı

Total basınç		İdeal çözünmüş oksijen içeriği	
ATA	mmHg	Hava soluma	%100 oksijen soluma
1	760	0. 32	2. 09
1. 5	1140	0. 61	3. 26
2	1520	0. 81	4. 44
2. 5	1900	1. 06	5. 62
3	2280	1. 31	6. 80

HBO' nun oluşturduğu vazokonstriksiyon, kapiller kan basıncını düşürerek diapedesis ve vasküler permeabilite artışını azaltır. Böylece transkapiller sıvı geçişi değişerek ekstrasvasküler sıvı rezorpsiyonu hızlanır. İnterstisyel sıvı basıncını düşürerek hipoksi ve iskeminin yarattığı ödemin gerilemesinde yardımcı olmaktadır. Hiperbarik oksijenin bu etkisinden yanıklarda, serebral ödemde, periferik travmalarda, embolilerde yararlanılmaktadır (53).

P - HİPERBARİK OKSİJEN FİZYOLOJİK ETKİLERİ:

Hiperbarik oksijen için basınç, 1 atmosferin 14.7 psi, 1 santimetrekare de 1 kg, 101.3 kPa, 760 tor veya 760 mmHg ye eşit olduğu deniz seviyesindeki atmosferik basıncın katları olarak ifade edilir. Deniz seviyesinde kan oksijen konsantrasyonu desilitrede 0.3 ml' dir (84). Dinlenme halindeki dokular normal perfüzyonlarını kazanmak amacıyla kandan 5 - 6 ml' lik oksijen alırlar (61). Normal basınçta %100'lük oksijen tatbiki kanda çözünmüş oksijen miktarını beş katına yani desilitrede 1.5 mililitreye çıkartır, 3 atmosferlik basınçta çözünmüş oksijen içeriği yaklaşık desilitrede 6 ml' dir, bu miktar hemoglobine bağlı oksijenin yardımı olmaksızın dinlenme pozisyonundaki hücresel gereksinimi karşılamaya yetecek miktardan daha fazladır.

Kan damarları ve dokularda inert gaz baloncuklarının aniden oluşumu dekompresyon hastalığı ve hava embolisine yol açar. Kapalı bir alandaki gazın hacminin üzerine uygulanan basınçla ters orantılı olduğunu ifade eden Boyle kanunu gaz kabarcıkları oluşumunun sebep olduğu bazı durumlarda hiperbarik oksijen uygulamasının faydalarını savunmakta ve açıklamaktadır. 2.8 atmosferde kabarcık oluşumu 2/3 oranında azalmaktadır. Ek olarak, HBO kabarcık içindeki inert gaza oksijen ile yer değiştirterek inert gaz kabarcığının dokular tarafından hızla metabolize edilmesini ve böylece çözülümünü hızlandırır. Aynı zamanda HBO kullanımı yeni kabarcık oluşumunu engeller (84).

R- HİPERBARİK OKSİJENİN BİYOKİMYASAL VE HÜCRESEL ETKİLERİ:

Lokal hipoksi yaraların enfekte olması için predispozandır, çünkü nötrofiller aracılığıyla serbest radikaller tarafında bakterileri öldürülmesi azalmaktadır(44, 62). HBO enfeksiyona karşı bu savunmayı yeniden oluşturur ve fagositlerin bazı yaygın bakterileri öldürme oranını arttırır(84). Ek olarak, HBO kendisi clostridium perfringens gibi anaeroplara için bakterisit ve bazı escherichia ve psödomonas türleri için bakteristatik etki gösterir. Aynı zamanda alfa toksinin klostridyal üretimini baskılar.

Lokal hipoksi zayıf yara iyileşmesine yol açar. Uygun oksijen seviyesi anjiogenez için gerekli olan kollajen matriks oluşumu için vazgeçilmezlerdendir (44, 84). Radyasyon almış dokuda ise HBO normal oksijen basıncından daha etkilidir çünkü oksijen parsiyel basıncı kollajen matris oluşumu ve anjiogenez için daha uygun bir seviyeye gelmiştir.

Reperfüzyon yaralanmaları çarpma yaralanmalarını ve kompartman sendromlarını daha kötüye götürür ve böylece deri greftlerini ve reataşman prosedürlerini başarısızlığa uğratar. Nötrofiller reperfüzyon yaralarında en önemli endojen etkenlerdir (84). İskemik damarların duvarlarına tutunarak, proteaz salgılar ve serbest radikal üretirler bu da patolojik vazokonstriksiyona ve yaygın doku bozulmasına yol açar. HBO iskemik rat dokusunda nötrofillerin tutunmasını ve postiskemik vazokonstriksiyonu inhibe eder (108).

Bernard'ın 1950'lerde yaptığı çalışmaların önderliğinde, karbonmonoksitin toksik etkileri birincil olarak hemoglobine reversibl bağlanması ve hücresel solunumu indirekt olarak inhibe etmesine bağlanmıştır. 2.5 atm' lik HBO 20 dk. veya daha az oda havası solumuş hastalarda karboksihemoglobinin yarı ömrünü 4-5 saat azaltır. Karbonmonoksit zehirlenmelerinde HBO' in yararlı etkilerine iki yeni ilave etki yayınlanmıştır. İn vitro olarak karbonmonoksit hücresel asifiksiye yol açan elektron transport zincirinin bir komponentine (sitokrom-c oksidaz) bağlanır. Karbonmonoksitin HBO tarafından bu enzimden çözünmesi bu tedavinin etkisini ortaya koymaktadır. Karbonmonoksit sebebiyle beyin hasarı oluşmuş ratlarda nötrofiller lipid peroksidasyonundan nöronal ölüm ve oksijen radikalleri oluşturacak enzimatik sürecin tetikleyicisi konumundadırlar. Bu hayvanlara zamanında verilen HBO sayesinde bilinmeyen bir mekanizma ile nöronal yaralanma engellenmiştir (12, 107, 108, 109).

S- HİPERBARİK OKSİJENİN TEDAVİ AMAÇLI KULLANIM ALANLARI:

HBO tedavisinin kesinleşmiş endikasyonları:

1. Karbonmonoksit zehirlenmeleri,

2. Dekompresyon hastalığı,
3. Arteriyel gaz embolisi,
4. Radyasyona bağlı doku hasarı,
5. Klostridyal miyonekroz, miyozitis,
6. Nekrotizan fasitis,
7. Kronik osteomyelit,
8. Crush injury, kompartman sendromu, akut travmatik iskemiler,
9. Cilt greft ve flepleri,
10. Aşırı kan kaybı (Ağır anemiler, Hemorajik şok),
11. Termal yanıklar,
12. Problem yaralar (Diyabetik yaralar, venöz staz ülserleri).

1 -Karbonmonoksit zehirlenmesi:

Genellikle duman inhalasyonu ve intihar girişimleri kaynaklı karbonmonoksit zehirlenmesi, ABD’de en fazla zehirlenme sonucu ölüm sebebidir. Karbonmonoksit zehirlenmesinin ciddiyeti hususunda kabul edilmiş genel bir tablo olmamasına rağmen, ciddi anlamda zehirlenme bilinç kaybı (senkop, koma), nörolojik defisit, pulmoner ödem, miyokard iskemisi ve ciddi metabolik asidoz ile seyreder. Daha hafif vakalarda bulantı, baş ağrısı ve başka bünyesel etkiler görülebilir. Akut toksik etkilere ek olarak bütün karbonmonoksit zehirlenmesi kurbanları gecikmiş dönemde nörofizyolojik sekel riski altındadırlar. Karbonmonoksit zehirlenmesinin klinik ciddiyeti karboksihemoglobin seviyesi ile tam uyuşmamaktadır.

HBO akut karbonmonoksit zehirlenmesinin hayatı tehdit edici etkilerini en hızlı şekilde geri döndüren tedavi metodudur. Ciddi zehirlenme geçiren kişilerin en az bir kez 2.5 atmosferlik HBO tedavisi alması gerekmektedir (18).

2 - Dekompresyon hastalığı (Caisson Hastalığı):

Dekompresyon hastalığı dediğimiz tablo kanda çözünmüş halde bulunan gazların ani basınç değişimi sebebiyle kabarcık oluşturması ve bu kabarcıkların lenfatik, arter ve venleri tıkanması sebebiyle gelişir. Her yıl ABD’ de sualtı solunum cihazı (SCUBA) kullanan ortalama 500 dalgıç dekompresyon hastalığıyla karşılaşmaktadır. Genelde dalgıç hastalığı olmasına rağmen 5500 m. üzerine tırmanan dağcılarda da görülebilmektedir (yüksekliğe bağlı dekompresyon hastalığı). Kabarcık büyüklüğünün azaltılması ve hipoksinin düzeltilmesi HBO’nun dekompresyon hastalığında iyileştirme mekanizmasıdır. Bu düzensizlikte kan gaz ara yüzeyindeki biyokimyasal hareketler hemostazda değişikliğe, endotelial hasara, lökosit aktivasyonuna yol açar. HBO’nun bu patolojik mekanizmalar üzerindeki yararlı etkisi kabarcıkların boyutunu küçültmesi ve hipoksiyi düzeltmesinden daha önemli bir görevdir.

Geçen 50 yıllık dönem bize dekompresyon hastalığının en iyi tedavi yönteminin HBO olduğunu göstermiştir. Dekompresyon hastalığının tedavisinde hasta 2 – 4 saat arası 2.5 – 3 atmosfer HBO solutulur semptomlar kaybolana kadar tedavi uzatılır veya tekrar edilir. Tedavi semptomlar başladıktan 6 saat içinde yapılırsa daha başarılı olmaktadır (84).

3 - Arteriyel gaz embolisi:

Arterial gaz embolisi sıklıkla dalışta yüzeye ani çıkış sonucu veya mekanik ventilasyon esnasında pulmonerlerin aşırı şişmesi sebebiyle gelişir. Bu düzensizlik aynı zamanda santral venöz kateter uygulaması, kardiyotorasik cerrahi, hemodiyaliz ve hamilelikte oral – vajinal seks sebebiyle oluşabilir. HBO ile acil tedavi tipik olarak 2 - 4 saat arası 2.5 – 3.0 atmosferlik oksijen ile yapılan tedavidir. Mekanizma dekompresyon hastalığındaki ile aynıdır (39, 76).

4 - Radyasyona bağlı doku hasarı:

Radyasyon almış dokular restoratif hücresel proliferasyon kapasitelerini kaybetmekte bu da azalmış damarlanma, lokal hipoksi ve sonuç olarak nekroza yol açmaktadır. Bu kayıplar klinik olarak kendini yıllarca gösterebilecek ödem, ülserasyon,

kemik nekrozu, enfeksiyon riskinde artış, zayıf yara iyileşmesi şeklinde gösterebilir. 1 atm'lik %100 oksijen radyasyon almış dokuda yara iyileşmesi için gerekli doku oksijeni değerlerini oluşturmazken daha yüksek arteriyel parsiyel oksijen basınçları yeni arter gelişimi ve parsiyel iyileşme sağlamaktadır. HBO tedavisi mümkün değilken orofaringeal ve diğer kafa ve boyun tümörleri sebebiyle mandibuler dokularına radyasyon almış hastaların rekonstrüksiyonları hastaların % 50 – 60'ında gelişen osteoradyonekroz, yumuşak doku nekrozu, mukositis, dermatit, laringeal nekroz gibi sebeplerden başarısız olmaktaydı. HBO ile seçilmiş hastalarda başarı oranı % 93'e yükselmiştir.

Körlemesine olmayan kontrollü bir deneyde radyasyon almış 37 hastadan 30'unda mandibuler osteoradyonekroz önleme açısından HBO penisiline oranla daha başarılı bulunmuştur. 160 adet radyasyona maruz kalmış yumuşak doku flep cerrahisi görecektir hastada yapılan çalışmada, operasyon öncesi yapılan HBO tedavisinin yara dehiscensi, enfeksiyon ve yara iyileşmesinde gecikmeyi azalttığı gözlenmiştir. Osteoradyonekrozun önlenmesi ve tedavisi için günümüzde kullanılan protokol 30 adet ameliyat öncesi ve 10 tane sonra olmak üzere 90 dk 2.4 atm'lik HBO uygulamasıdır (67).

5 - Klostridyal myonekroz:

Klostridia genellikle travmatik yaralardan kontamine olur, klostridyal myonekroz, hızlı progresif, hayatı tehdit edici bir enfeksiyon olup nadir görülür. Bu hastalıkta, toksinlerin klostridyal üretimi, özellikle alfa toksin, yaygın doku yıkımı ve şoka sebep olur. Klasik olarak savaşlarda travmatik yaralar ile ilişkili, genellikle abdominal cerrahi sonrası görülür, arı sokması sonrasında görülen vakalar vardır. Hastalar genelde şiddetli ağrı ve doku gazından bahsederler (gazlı gangren).

Klostridyal myonekroz tedavisinin ana prensibi her zaman acil cerrahi dekompresyon ve tüm nekrotik dokunun eksizyonu olmuştur. Penisilin en etkili antimikrobik ajan olmuştur. Köpeklerde klostridyal myonekroz tedavisinin HBO'li ve HBO'siz yapıldığı bir çalışmada (cerrahi ve antibiyotik kombinasyonu ile) oranlar % 95 ve %70 çıkmıştır. HBO ile tedavi edilmiş 1200'den fazla klostridyal myonekroz vakası bildirilmiştir. Uygun klinik ve deneysel tecrübeler HBO kullanılan multipl erken tedavi

seanslarının cerrahi ve antibiyotik desteğiyle beraber yapıldığında 3 atm'de 90 dk'dır. Böyle bir tedavi ile elde edilen kazanımlar, devital ve sağlıklı doku arasındaki sınırın daha iyi tespit edilebilmesi böylece cerrahların daha konservatif eksizyon yapabilmesi, ekstremiteleride içeren eksizyon alanının küçülmesi ve sistemik problemleri olan hastaların bir iki seans sonra daha stabil olduğu gözlenmiştir (84).

6 - Nekrotizan fasitis:

Deri ve altındaki dokunun kas tutulumu olmaksızın hızlı ilerleyen enfeksiyonu genellikle nekrotizan fasitis olarak adlandırılır. Mortalite oranı yüksektir. Çünkü bu enfeksiyonlar klostiridyal myonekroza benzerler, tedavi amacıyla HBO cerrahi ve antibiyoterapi ile beraber kullanılmaktadır Klostiridyal myonekroz tedavisine göre nekrotizan fasitisde HBO daha az kullanılır (41).

7 - Tekrarlayan osteomyelit:

HBO deneysel osteomyelit tedavisi yapılan tavşanlarda gayet başarılı bulunmuştur ve standart cerrahi ve antibiyotik tedavisine cevap vermeyen kronik osteomyelitli hastalarda iyileşme sağladığı görülmüştür. (41).

8 - Akut travmatik iskemik yaralanma:

Ekstremitelere gelen çarpışma yaralanması ve diğer ciddi travmalar major damarlarda yırtılmalar ve mikrosirkülasyonda bozulmaya sonuç olarak iskekiye, ödeme, kompartman sendromuna ve doku nekrozuna sebep olur cerrahi bu tür yaralanmalarda tedavinin köşetaşını oluşturmaktadır. Ödemin azaltılması, reperfüzyon yaralanmasından korunma ve hızlanmış yara iyileşmesi HBO ile kombine tedavinin faydalarıdır. Deneysel olarak iskemi ve kompartman sendromu oluşturulmuş hayvanlarda HBO hiç tedavi edilmeyenlere göre daha etkilidir . Birçok vaka ve yayında HBO'in faydaları anlatılmasına rağmen akut travmatik iskemik yaralanmalı hastalarda veya hayvanlarda normobarik oksijen ile kıyaslaması yapılmamıştır (118).

9 - Deri greft ve flepleri:

Deri greftleri ve rekonstrüktif flepler uygun olmayan perfüzyon ve hipoksi sebebiyle başarısız olabilir. Graft ve flep başarısızlığı HBO alan hayvanlarda

almayanlara oranla daha fazla görülür. 105 hastalık bir seride HBO distal flep iskemisini geri döndürmüş ve zayıf vaskülarize dokuda başarılı greftleme oranını arttırmıştır (41). Yarım kalınlıklı deri grefti uygulanan 48 hastalık bir grupta HBO tedavisi alanlarda greft başarı oranları daha fazladır. 2.0 ile 2.5 atm'lik 90 ve 120 dk'lık HBO tedavileri özellikle daha önceki rekonstrüksiyonun başarısız olduğu aynı alanda zayıf sirkulasyonu olan kapiller yatağa bir greft veya flep yerleştirilmesi gerektiğinde düşünülmelidir (118).

10 - Aşırı kan kaybına bağlı anemi:

Hiperbarik koşullar altında, kanda çözünmüş olan oksijen miktarı hemoglobinin taşıdığı oksijenin yardımı olmaksızın hücrel metabolik ihtiyaca yetecek miktardadır. HBO uygun kan bulunamayan ve dini sebeplerden transfüzyonu reddeden kişilerde hemorojik şok tedavisinde başarılı olarak kullanılmaktadır (84).

11 - Termal yanıklar:

HBO'in yanık yaraları üzerindeki faydalı etkisinin ana mekanizmasını hiperoksik vazokonstrüksiyona bağlı azalmış ödem, artmış kollagen oluşumu, bakterilerin fagositler tarafından öldürülmesinin teşviki oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda yanık yaralarının HBO'li ve HBO'siz tedavisi kıyaslanmış, HBO alan grupta ortalama iyileşme zamanı belirgin olarak kısa olduğu gözlenmiştir. HBO ile tedavi edilmiş hastalar ve HBO kullanılmayan hastalar ile kıyaslandığında mortalite ve hastanede kalış süresi açısından belirgin bir fark görülmüştür. Geçen 20 yıl içerisinde yanık tedavisinde, gelişmiş solunum bakımı, topikal ve parenteral antibiyotiklerin daha iyi kullanımı, erken debridman, parenteral beslenme gibi birçok gelişme kaydedilmiştir. Bunlara ek olarak HBO tedavisinin kullanımının yanık hastalarının tedavisinde büyük bir fayda sağladığı görülmüştür (41).

12 - Problemli yaralar:

İngilterede HBO özellikle diğer endikasyonlarından daha fazla diyabetik ayak enfeksiyonları, arteriyel yetmezlik sebepli bacak ülserleri gibi problemli yaralar için kullanılmaktadır.

Ayağında ülser olan 62 diyabetik hasta HBO ile tedavi edilmiş (hasta başına ortalama 72 seans), 18 benzer hasta imkansızlık veya istememe sebebiyle HBO ile tedavi edilmemiş, 49 hasta aynı enstitüde HBO imkanından önce tedavi edilmiş, Doctor ve arkadaşları amputasyon oranlarını sırasıyla % 4, 49, 39 olarak saptamışlardır. Geleceğe yönelik, çift kör bir çalışmada sigara içmeyen 16 kronik bacak ülserli fakat geniş damar hastalığı veya majör kronik hastalığı olmayan hasta 30 seans boyunca HBO veya hiperbarik hava almış, HBO almış hastalarda 4 ve 6 haftada yara alanı daha çok küçülmüştür. Bu sonuçların çoğu sigara kullanıcısı ve vasküler hastalık ve diabet gibi kronik hastalıklara sahip problemli yaraları olan hastaların tümüne genellenebilmesi tartışmalıdır. Ayak lezyonları olan 30 diabet hastasında rutin tedavi ve rutin tedaviye ek olarak 4 seans 45 dk'lık HBO tedavisi uygulanmış gruplar kıyaslanmış, HBO alan grupta çok az hasta bilek üstü amputasyonu gerektirmiştir. Diğer çalışmalarda başarılı iyileşme için en az 30 seans gerekirken bu çalışmada neden bu kadar az seansta başarı elde edildiği açık değildir.

Alt ekstremitte yaralarının iyileşme potansiyeli ve periferik vasküler hastalıkların ciddiyetinin anlaşılmasında transkutanöz oksijen seviyesinin ölçülmesi faydalı olacaktır. Problemli yaraları olan hastalarda arteriyel yetersizlik uygun bir şekilde tedavi edilmiş, maksimal antibiyotik tedavi verilmiş ve yara etrafındaki transkutanöz oksijen seviyesi HBO'ye maruz kaldıkça artıyorsa 2.0 – 2.5 atm'lik 90 ile 120 dk arası HBO tedavisi uygun olabilir (35, 41).

T - HİPERBARİK OKSİJENİN YAN ETKİLERİ:

Standart protokollerle uygun olarak kullanıldığında, oksijen basıncının 3 atm'yi aşmadığı ve tedavi seanlarının 120 dk. ile sınırlandırıldığı durumlarda hiperbarik tedavisi güvenlidir. Buna rağmen bazı yan etkiler görülebilir. En yaygın yan etki oksijenin lens üzerindeki direkt toksik etkisine bağlı reversibl miyopidir. Standart protokollerle uygun tedavilerde katarakt formasyonu görülmemiştir. Çok az hastada barotravma denen ani basınç değişimine bağlı orta kulak, kranial sinüslerin yırtılmasına bağlı nadiren dişlerde ve ciğerlerde orta veya şiddetli ağrı görülmüştür. Basınç altında yüksek konsantrasyonda oksijen inhalasyonu çökelme ile jeneralize felç yapabilir fakat

bunlar bünyesel ve nadir aynı zamanda kalıcı hasar yaratmayan durumlardır. Tekrarlanan HBO seansları bazı hastalarda göğüs daralması, substernal yanma hissi, öksürük gibi reversibl trakeobronşiyal semptomlara sebep olabilir. Toksik pulmoner etkiler açısından uzatılmış periyotlarda yüksek konsantrasyonlarda normobarik oksijen ve daha sonra tekrarlayan HBO seansları alan ciddi hastalıklı kişiler daha büyük risk altındadırlar. Tek kişilik ünitelerde klostrofobi bir problem yaratabilir. HBO' in tümör oluşturuca etkisine dair bir bulgu yoktur (54).

U- HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN KONTRENDİKASYONLARI:

Tedavi edilmemiş pnömotoraks HBO tedavisinin kesin kontrendikasyonudur. Dekompresyon yapıldığında normal atmosferik basınca yaklaşıldığında plevra içindeki havanın basıncı iki üç katına çıkar. Diğer kesin kontrendikasyonlar ise kanser tedavisi için doxorubicin veya cisplatin kullanıyor olmasıdır. Doksorubicinin HBO ile birlikte kullanımı sıçanlarda muhtemel kardiyotoksositeye bağılı olarak ölüme neden olur. Cisplatinin HBO ile birlikte uygulanması farelerde yara iyileşmesini yavaşlatır. Disülfiram koruyucu antioksidan enzim superoksid dismutaz oluşumunu inhibe ettiğinden kontrendikedir.

Prematür bebeklerde HBO retrolental fibroplaziye neden olduğundan kontrendikedir. Normal zamanında doğan bebeklerde HBO kontrendike değildir. Gebe kadınların HBO tedavisinin ductus arteriosus'un prematür açık kalmasına neden olacağı iddia edilmiştir; fakat yapılan araştırmalar aksini ispatlamıştır. Gebe hastalar karbonmonoksit zehirlenmesi veya gazlı gangren gibi hayatı tehdit eden hastalıklar olduğunda HBO tedavisi alabilir.

Rölatif Kontrendikasyonlar:

1. Spontan pnömotoraks hikayesinin olması,
2. Önceden geçirilmiş göğüs cerrahisi operasyonları,
3. Geçirilmiş orta kulak operasyonu,
4. Üst solunum yolu enfeksiyonları: Kulakların açılmasını güçleştirir,
5. Düşük nöbet eşiği: Antikonvülzan kullanımıyla önlenabilir,
6. Medikal olarak tedavi edilemeyen ateş,
7. Konjenital sferositoz: Artmış oksijen basıncı eritrosit hemolizine neden olur,
8. Malign hastalıklarda ve nöbet bozukluklarında kontrendike olduğu düşünülmektedir, fakat bunu destekleyen deliller yoktur (54).

Günümüzde DO tekniği maksillofasiyal bölgedeki kemik defektlerin ve anomalilerinin tedavi edilmesinde gittikçe artan oranlarda kullanım alanına girmeye başlamıştır. HBO ise kemik dokuda bozulan iyileşme proseslerinde de, hipoksiyi ortadan kaldırıp osteogenezis'i uyarak iyileşmeyi sağlamakta veya hızlandırmaktadır. Tüm bu bilgilerden yola çıkarak bu iki tekniği birleştirerek distraksiyon osteogenezisi uygulanan tavşanlarda hiperbarik oksijen tedavi etkinliğini araştırmak amacıyla çalışmamıza başladık.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma GATA Araştırma ve Geliştirme Merkezi Deney Hayvanları Bölümü'nde, ortalama ağırlıkları 3 ± 0.5 kg olan 24 yetişkin Yeni Zelanda deney tavşanı üzerinde gerçekleştirilmiştir. Deneysel protokol, GATA Araştırma Bilimsel Kurulu'ndan, hayvan deneyi için izin de GATA Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Hepsi erkek olan tavşanlarda daha önce herhangi bir çalışma uygulanmamıştır.

Çalışmada kullanılacak hayvanlar 2 gruba ayrılmıştır. Her iki grup da 12'şer tavşandan oluşturulmuş, bunlar altışar adetten oluşan iki alt gruba ayrılmışlardır. Her iki gruptaki ilk altı tavşan konsolidasyon periyodunun 30. gününde, ikinci altı konsolidasyon periyodunun 60. gününde kurban edilmişlerdir. HBO tedavisi ve DO işlemi uygulanan tavşanların altışar adetten oluşan alt gruplarına kurbanasyon sürelerine göre; 60. gün kurban edilenler "A", 30. gün kurban edilenler de "B" rakamıyla belirtilmişlerdir. Sadece DO uygulanan gruptaki tavşanlar ise; 60. gün kurban edilenler "C" ve son olarak 30. gün kurban edilenler "D" harfleri ile kodlandırılmıştır.

Araştırma esas olarak iki bölümden oluşmuştur;

a. Kontrol grubunda; cerrahi olarak distraksiyon apareylerinin yerleştirilmesinin ve latent periyodun (7 gün) geçmesinin ardından distraktörün aktivasyon süreci (10 gün), deney grubunda ise; distraksiyon apareyinin yerleştirilmesinin ardından 2. günde başlayan ve 25 seans (25 gün) sürecek olan 2.4 atm 90 dk. HBO uygulaması ve apareyin yerleştirilmesi ve latent periyodun geçmesinin ardından hayvanların klinik ve radyolojik takiplerine başlanarak distraktörün aktive edilmesi.

b. 30 ve 60'ıncı günlerde kurban edilen hayvanlardan elde edilen deney örneklerinin klinik, radyolojik ve histopatolojik olarak incelenmesi ve farklılıkların değerlendirilmesi.

Çalışmaya dahil edilen tavşanların preoperatif olarak iç ve dış parazit kontrolleri yapılmış, ağırlıkları ölçülmüş ve tüm çalışma süresince ayrı ayrı kafeslerde kalmaları sağlanmıştır.

Tavşanların postoperatif olarak oluşan hematoma, ödem, enfeksiyon ve iştahsızlığa bağlı kilo kaybı gibi komplikasyonlar takip edilmiştir. Postoperatif olarak ortaya çıkmış olan komplikasyonların giderilmesi amacıyla zaman zaman pansumanlar yapılmış, ağırlıkları ölçülerek kilo kaybı olup olmadığı takip edilmiştir.

Aparey yerleştirilmiş tavşanlardan, aparey yerleştirildiği gün, distraksiyon periyodu başladığında ve sona erdiğinde, konsolidasyon periyodunun gruplara göre 30. ve 60. günlerinde okluzal radyografiler alınarak yeni elde edilen kemik dokuları değerlendirilmiştir.

Tavşanlara yerleştirilmiş apareyler yedi günlük latent süre beklendikten sonra, günde 0,25 mm X 2 frekansında distrakte edilmiş ve gruplara göre konsolidasyon sürelerinin geçmesi beklenmiştir. Yine konsolidasyon sürelerine göre her iki gruptaki tavşanlar sırasıyla 30. ve 60. günlerde sakrifiye edilerek mandibulaları çıkarılmıştır. Mandibulalar, bir gün % 10'luk formalin solüsyonu içinde bekletildikten sonra apareyler dikkatlice çıkarılmış ve distraksiyon uygulanan ve uygulanmayan mandibula kısımlarından, yeni kemik dokusunu kapsayacak genişlikte aksiyel kesitler elde edilmiştir. Bu elde edilen dokular sodyum-formate-formik asit içerisinde üç gün bekletilerek dekalsifikasyonları sağlanmıştır. Daha sonra distraksiyon uygulanan ve uygulanmayan her iki taraftan aksiyel kesitler parafinlenerek histopatolojik olarak incelenmiştir.

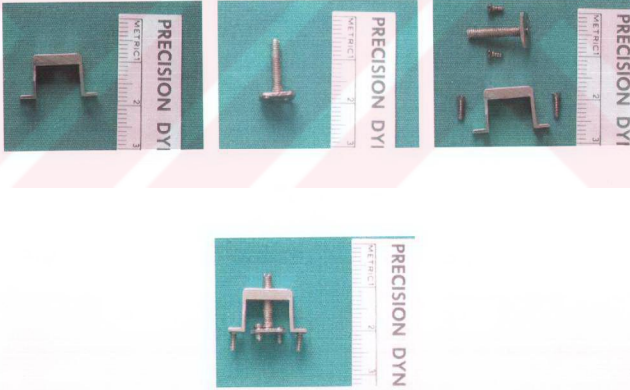
A- EKSTRAORAL BONE-BORNE DİSTRAKTÖRLERİN HAZIRLANMASI

Kliniğimizde görevli ve çalışma dahilindeki araştırmacılar tarafından dizayn edilen aparey öncelikle mumdan modele edilerek birkaç firmadan imal edilip edilemeyeceği konusunda görüş alınmıştır. Bu firmaların ürettiği prototipler incelenerek birinde karar kılınmış ve iki adet tavşan üzerinde ön çalışma ile denenmiştir. Ön çalışma

sonuçlarından olumlu veriler elde edildiği için gerçek çalışma için yeni apacey siparişleri verilip fabrikasyon olarak üretilmesine geçilmiştir.

B- DO İŞLEMİNDE KULLANILAN APAREY DİZAYNI

Mandibuler korpus laterale ekstraoral olarak yerleştirilen apaceyin paslanmaz çelikten imal edilmiş bir gövdesi ve ortasından geçen bir merkez vidası bulunmaktadır. Merkez vida, başında vida yivi sayesinde gövde üzerinde dışarıya ve içeriye doğru hareket edebilme özelliğine sahiptir. Ayrıca bu merkez vidaya perçinle tutturulmuş bir titanium mesh plaka mevcuttur. Titanyum plaka, düz bir yapıda üretilmiş ve distrakte edeceği kemik segmentinin bu plakaya tutturulması amacıyla üzerine iki adet vida deliği açılmıştır. Apacey, mandibulanın laterale 5mm. uzunluğunda iki adet mikro titan vida ile fiske edilmiştir. Apacey U şeklinde bir gövdeye ve bu gövdenin ortasından geçen merkez veya distraksiyon vidasına sahiptir. Ayrıca apaceyin kemik yüzeyine fiske edilebilmesi için ayaklarında iki adet vida deliği mevcuttur (Resim 5).



Resim 5: Distraksiyon osteogenezis işleminde kullanılan apaceyin şekli.

A: Apacey gövde yapısı, B: Merkez vida, C: Apacey parçaları D: Merkez vida ve buna tutturulmuş düz şekilli titanyum mesh plaka.

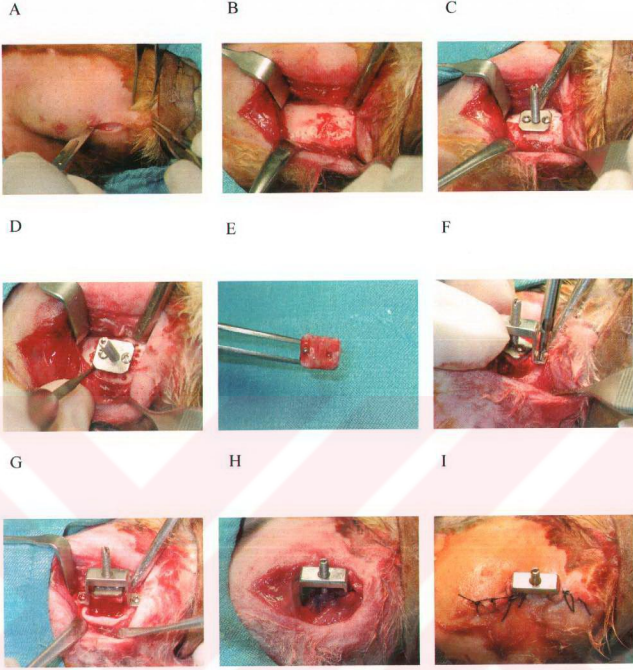
C- CERRAHİ OLARAK APAREYLERİN YERLEŞTİRİLMESİ

Çalışma tavşan mandibulaları üzerinde yapıldığı için, öncesinde tavşan mandibulasının anatomik yapısı üzerinde inceleme yapılmıştır. Anatomik olarak apareye en iyi fiksasyon sağlayacak bölge, önde mental foramen hizası ile arkada öğütücü dişler hizasına veya maseter kas yapışıklığına kadar olan bölüm olarak karar verilmiştir. Maseter kasının ön kenarı ile mandibulanın alt kenarı hizasında anatomik olarak n. fasiyalisin ventral bukkal ve marjinal mandibuler dalları seyretmektedir. Yine bu bölgede fasiyal arter ve ven, maseter kası ön kenarı boyunca mandibulanın alt kenarından yukarı doğru seyretmektedir. Bu anatomik yapılarda herhangi bir hasar verilmesini engellemek amacıyla insizyonun maseter kasına doğru çok fazla uzatılmamasına dikkat edilmiştir. Damarsal veya sinirsel yapılarda meydana gelebilecek bir cerrahi komplikasyon, hayvanda postoperatif hematoma, ödem, enfeksiyon gibi çalışmayı olumsuz yönde etkileyebilecek bir durum ile karşılaşılabilir. Fasiyal sinirde insizyona veya diseksiyona bağlı oluşacak bir komplikasyon ise, postoperatif dönemde paresteziye bağlı hayvanda strese yol açabilecektir. Tavşanların mandibuler korpuslarının lateral yüzeylerine aparey yerleştirirken uzman bir veteriner hekim gözetiminde ilk olarak sedatize edilmişlerdir. Sedasyon amacıyla midazolam (2 mg/kg) ve ketamin (40 mg/kg) kombine olarak verilmiştir. Genel anesteziyi inhalasyon yoluyla gerçekleştirilmiştir. Tavşanlar genel anestezi esnasında entübe edilmemişlerdir. İnhalasyon genel anestezi ajan olarak % 5-6'lık sevofluran kullanılmıştır. Tavşanların genel anestezi esnasında vital bulguları veteriner hekim tarafından takip edilmiştir. İnhalasyon genel anesteziğine ilave olarak bölgesel beslenmeyi olumsuz yönde etkilememek için herhangi bir lokal anestezi ajanı kullanılmamıştır. Operasyon esnasında tüm cerrahi prosedürlere tam olarak uyulmuş, asepti ve antisepsi konusuna en üst düzeyde önem verilmiştir. Operasyona başlamadan önce, aparey yerleştirilecek mandibula bölgesindeki tüyler traş edilerek cilt dokusunun açığa çıkması sağlanmış ve dezenfektan solüsyon (Baticon) ile iyice temizlenmiştir (Resim 6).



Resim 6: Operasyon sahası. Steril örtülerle kapatıldıktan sonra lokal anestezi yapıldı.

Anestezinin sağlanması ve mukoperiosteal insizyonu takiben apareyin gövde ayaklarının vida delikleri açılmıştır. Daha sonra üzerinde düz titanium plakayı taşıyan merkez vida iki ayak deliğinin tam ortasına gelecek şekilde elle kemiğe doğru bastırılarak tutulmuştur. Plaka üzerindeki deliklerden bir tur motoru yardımıyla açıldıktan sonra vida ile fiks edilmiştir. Bu sayede ikinci vidanın deliği daha rahat açılabilmiştir. Titanyum plakanın ikinci vidası da deliğe vidalandıktan sonra etrafında ront frez yardımıyla 1mm aralıklar ile çerçeve oluşturulmuştur. Bu çerçeveyi oluşturan ront frez delikleri çok ince bir fissure frez yardımıyla birleştirilmiştir. Bu işlemin ardından merkez vidaya bağlı plakanın fiksasyonunu sağlayan vidalar gevşetilmiş ve mandibuler korpus dış kortikal tabakası interdental osteotomlar ile kaldırılmıştır. Plaka ile beraber ayrılan dış kortikal kemiği tutan vidalar, elde sıkılaştırılmıştır. Daha sonra merkez vida, insizyon hattının 1cm üzerinden 3mm'lik yapılan vertical insizyondan geçirilmiştir. Aparey gövdesi merkez vida ile birleştirilmiş, ardından gövde ayakları da yumuşak dokulardan geçirilerek kemiğe fiks edilmiştir. Tüm bu işlemleri bölgenin 4,0 vicry ile primer olarak kapatılması ve dezanfektan solüsyon (Baticon ve Piyedif) ile temizlenmesi takip etmiştir (Resim 7).



Resim 7: DO apareyinin cerrahi olarak yerleştirilmesi.

A: İnsizyon, **B:** Kemğin açığa çıkarılması, **C:** Apareyin gövde ayaklarının kemiğe fiks edilmesi, **D:** Merkez vidanın etrafında çerçeve oluşturulması ve ront frez ile oluşturulan çerçeve deliklerinin ince fissür frez ile birleştirilmesi, **E:** Titanyum plaka üzerinde fiks edilmiş kortikokansellöz kemik segmentinin çıkarılması, **F, G:** Gövde ve merkez vidanın birleştirildikten sonra apareyin kemiğe fiks edilmesi, **H, I:** Operasyon bölgesinin 4/0 vikril ile primer olarak kapatılması.

D-LATENT DÖNEM VE DİSTRAKSİYON PROTOKOLÜ

Tüm hayvanlara postoperatif antibiyotik uygulanmış ve her kafeste tek bir hayvan olacak şekilde barındırılması sağlanmıştır. Antibiyoterapi amacıyla 200.000 İÜ/ml Procain Penisilin G (0,04-0,06 ml/kg) ve 200 mg/ml Dihidrostreptomisine (8-12

mg/kg) kombine olarak üç gün boyunca verilmiştir. Tüm hayvanlar postoperatif olarak her gün tartılmış ve olası kilo kayıpları kontrol edilmiştir. Hayvanlar ayrıca hematom, ödem ve yem tüketmeleri açısından takip edilmişlerdir. İştahsız, ve yem yemede güçlük çekenlerde yumuşak diyet verilmesi sağlanmış ve sekonder enfeksiyon riski taşıyanlara da postoperatif antibiyotik kullanım süresi uzatılmıştır. Aparent yerleştirilen hayvanlardan, başlangıç durumlarını görmek amacıyla birer adet okluzal radyografi alınmıştır. Yedi günlük latent süre sonrasında her iki grupta da distraksiyon işlemine başlanmıştır. Distraksiyon, merkez vidanın günde 0,25 mmX 2 frekansı ile saat yönünün tersi istikametinde çevrilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Günde 0,5 mm olacak şekilde 10 gün distraksiyona devam edilmiştir. Distraksiyon periyodu sonunda toplam 5 mm'lik bir distraksiyon sağlanmıştır ve tüm hayvanlardan birer adet daha okluzal radyografi alınmıştır.

E-HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Deney grubunda bulunan tavşanlar ameliyat bitiminden 2 gün sonra hiperbarik oksijen tedavisine götürülmeye başlanmıştır. Hiperbarik oksijen tedavisi GATA Dalış ve Sualtı Hekimliği A.D.'nda tekli hiperbarik oksijen ünitesinde yapılmıştır. Tavşanlar guruplar halinde 25 gün boyunca 2.4 ATA'lık basınç altında 90 dk'lık hiperbarik oksijen tedavisi görmüşlerdir.



Resim 8: HBO tankı.

F-KONSOLİDASYON PERİYODU VE SAKRİFİKASYON

Konsolidasyon döneminde gruplara göre tavşanlardan distraksiyon başlangıcında, distraksiyon bitiminde ve konsolidasyon periyodunun 30. ve 60. günlerinde okluzal radyografler alınmıştır. Bu periyod süresince de tavşanların genel durumları takip edilmiştir.

Tavşanların sakrifikasyonu, 2cc Ketamine ve 2cc Xylazine (2cc Akfamin+ 2cc Aklazine) kombinasyonu kullanılarak gerçekleştirildi. Anestezi toksik over dozu ile solunum depresyonu sağlandı. Sakrifiye edildikten sonra tavşan mandibulaları dikkatli biçimde çıkarıldı. Mandibulalar çevre yumuşak dokuları ile birlikte iki gün % 10'luk formalin solüsyonu içinde bekletilmiştir. Daha sonra yumuşak dokuların diseksiyonu yapılmış sadece distraksiyon bölgesindeki yumuşak dokular histopatolojik inceleme için yerinde bırakılmıştır (Resim 9).

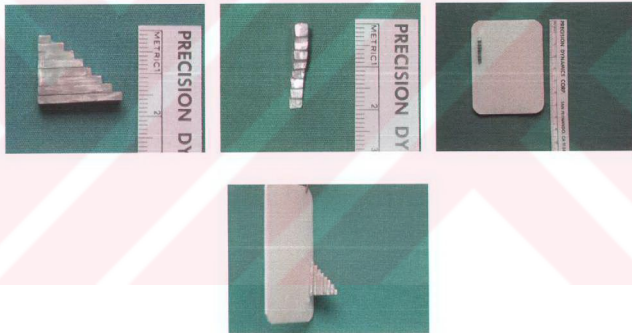


Resim 9: Sakrifikasyon sonrası yumuşak dokuların diseksiyonu yapıldı.

G-DANSİTOMETRİK DEĞERLENDİRME:

Radyograflardan kemiğin dansitometrik analizi fotodansitometreye dayanır ancak yüksek standartlarda radyograflara ihtiyaç duyulur. Ekspoz ve banyo işlemleri sonucu radyografin dansitesinde oluşabilecek varyasyonları en aza indirebilmek için, fotodansitometrik analizi yapılacak olan radyograflar, yoğunluğu bilinen test objeleri (stepwedge) ile birlikte ekspoz edildikten sonra banyo edilmektedir. Bu amaçla sıklıkla atomik numarası kemiğin efektif atomik numarasına benzer olan alüminyum kullanılmaktadır. Benzer atomik numaraya sahip materyeller, benzer şekilde x-ışını tutarlar. Ayrıca alüminyum ucuzdur ve kolay bulunur (Resim 10).

Stepwedge, yumuşak doku ile molar bölge mine eşdeğeri aralığında radyografik dansite oluşturacak şekilde dizayn edilir. Eşit kalınlıkta mine ve dentinin radyografları alındığında, dentinin radyografik dansitesinin, minenin dansitesinden yaklaşık olarak iki kat koyu olduğu gözlenir. Aynı kalınlıktaki dentin ve alüminyum, benzer radyografik dansiteye sahiptir. X- ışınının absorbe edildiği maksimum mine kalınlığı, molar bölgede yaklaşık 8 mm’ dir. Bu kalınlıkta mine, yaklaşık 16 mm. alüminyuma eşdeğerdir ve stepwedge ‘in en son basamağına denk gelir. Yumuşak dokuya eşdeğer alüminyum kalınlığı 2 mm’dir ki, bu da stepwedge’in ilk basamağına denk gelir. Stepwedge ile birlikte alınan radyografların dansitometrik analizinde, istenen aralıkta ölçüm yapabilen dansitometre cihazıyla öncelikle stepwedge’in her basamağının optik dansitesi ölçülür. Daha sonra ölçülen bu değere karşılık gelen alüminyum kalınlığı belirlenir. En son olarak, istenen bölgenin optik dansitesi ölçülerek bu değere karşılık gelen alüminyum eşdeğeri kalınlığı (Al eq mm) belirlenir.



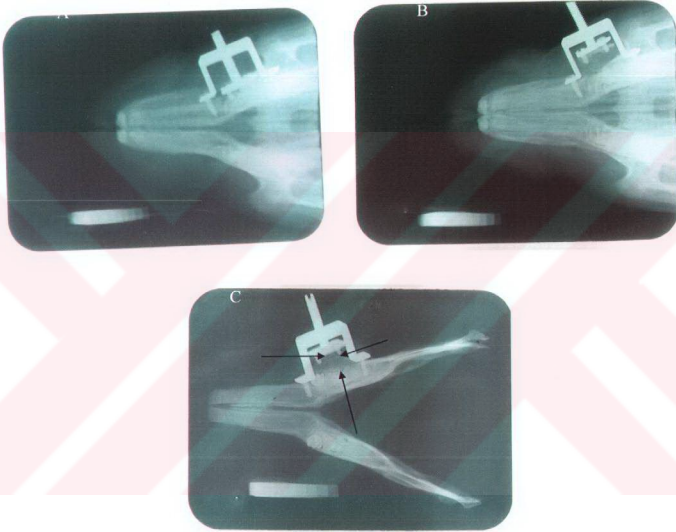
Resim 10: Stepwedge ve okuzal filme yerleştirilişi

Standard okluzal radyografların elde edilmesi:

Distraksiyon periyodu bitiminde GATA Dişhekimliği Bilimleri Merkezi Oral Diagnoz ve Radyoloji A.D.’da, çalışma süresince oklüzal radyograflar 18 cm’lik bir kon ile total filtrasyonu 2.5 mm aliminyum olan Novelix tip, Trophy trex 70kVp 8mA (Croissy Beaubourg\FRANCE) x-ray tüpü 0,80 sn. ışınlama süresi ile çekilmiştir. Bu

çekimlerde, ultraspeed D size-4 Eastman KODAK COMPANY (Rochester\USA) filmi kullanılmıştır.

Oklüzal radyografiler, film alt çenenin altına paralel olarak yerleştirilerek ve X-ışını tüpü filme dik olacak şekilde 10 cm uzaktan alınmıştır. Resim 11'de örnek standart oklüzal radyografiler görülmektedir.



Resim 11: Standart oklüzal radyografiler.

A: Ameliyattan 1 gün sonra çekilmiş oklüzal radyograf. B: Distraksiyon periyodu bitiminde çekilmiş oklüzal radyograf. C: Konsolidasyon periyodu bitiminde çekilmiş oklüzal radyograf (Oklarla gösterilen bölgede yeni kemik oluşumu radyoopak bir şekilde gözlenmektedir).

Periapikal radyografların dansitometrik analizi:

Periapikal radyografların fotodansitometrik analizi Ankara Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi Müdürlüğü'nde, 1mm. diyafram açıklıklı DT 1105 (Ryparry Limited, England) dansitometre cihazında yapılmıştır (Resim12).

Öncelikle her radyografda stepwedge'in tüm basamaklarının optik dansitesi hesaplanmıştır. Daha sonra distraksiyon bölgesinin optik dansitesi 3 farklı noktadan ölçülmüş ve bunların ortalaması hesaplanmıştır. Son olarak, bu ortalama değere karşılık gelen alüminyum eşdeğer kalınlıkları (Al eq mm) belirlenmiştir. Her radyograf değerlendirildikten sonra, diğerine geçmeden mutlaka kalibrasyon yapılmıştır.



Resim 12: dansitometre cihazı

H- ÖRNEKLERİN ELDE EDİLMESİ VE HİSTOPATOLOJİK İNCELEME:

% 10'luk formalin içinde beklemekte olan çenelerden distraksiyon uygulanan ve uygulanmayan mandibula kısımlarından, yeni kemik dokusunu kapsayacak genişlikte aksiyel kesitler elde edilmiştir. Bu elde edilen dokular sodyum-formate-formik asit içerisinde üç gün bekletilerek dekalsifikasyonları sağlanmıştır. Doku örneklerinin

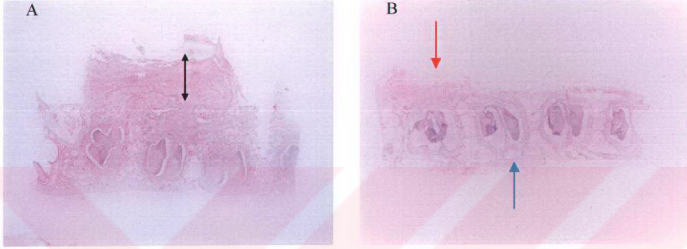
kalınlıkları birbirinden farklılık arzettiği için, dekalsifikasyon esnasında zaman zaman doku örneklerinin yumuşama dereceleri kontrol edilmiştir. Daha erken dekalsifiye olan örneklerden yaklaşık 1mm'lik aksiyel kesitler alınarak patoloji bölümüne gönderilmiştir. Aksiyel kesitler, distraksiyon apareyinin iki ayak vida deliğinin üzerinden geçen doğru hizasından ve distraksiyon işlemi uygulanmamış taraftan da buna tekabül eden mandibula kısmından alınmıştır (Resim 13).



RESİM 13: Patolojik inceleme amacıyla örneklerin elde edilmesi görülmektedir.

A: Anterior vida deliğinin önünde kalan mandibula kısmının çift taraflı olarak elmas separe ile kesilmesi, **B:** Deney ve kontrol kısımlarının ayrılması, **C:** Deney kısmının posterior vida deliğinin hizasından mandibulanın arka kısmının kesilmesi, **D,E:** Kalan parçanın üst ve alt taraflarından arada 3-4 mm'lik bir kesit kalacak şekilde separe ile kesilmesi, **F:** 3-4 mm'lik mandibula kesitinin elde edilmesi.

Örneklerin histopatolojik incelenmesi esnasında, alınan ince aksiyel kesitler iki gün parafinde bekletilmiş ve daha sonra hematoksilin eozin ile boyanarak mikroskopik olarak incelenmiştir (x25, x50, x100 Ocular). Histopatolojik ölçümler gerçekleştirilmiş ve distraksiyon uygulanmış ve uygulanmamış kısımlar kendi aralarında, DO ve HBO ile birlikte DO uygulanmış tavşanların kemik düzeyleri de kendi aralarında karşılaştırılmıştır (Resim 14).



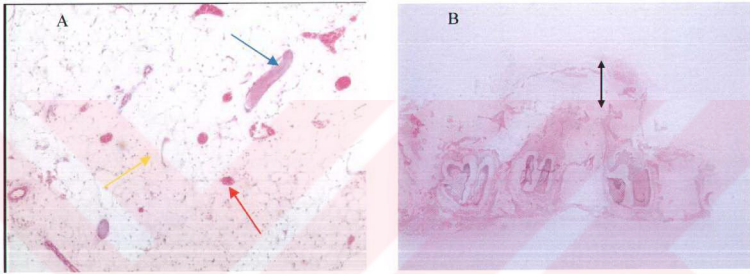
RESİM 14: Histopatolojik inceleme amacıyla elde edilen örneklerin 5 mikronluk kesitler halinde hemotoksilen eozin ile boyanmış halleri görülmektedir.

A: 60 günlük deney grubuna ait tavşanın deney tarafının görünümü (siyah ok elde edilen kemiğin yüksekliğini göstermektedir), B: Kontrol tarafının görünümü (kırmızı ok vestibüldeki kortikal kemiği, mavi ok lingualdeki kortikal kemiği göstermektedir).

Tüm gruplarda kontrol taraflarında, alt çene lingual ve vestibül dış kortikal tabakaları normal olarak izlenmektedir. Kemik interstisyel dokuları ve trabekülasyonu normal olarak görülmektedir. Bu taraftaki dişler ve periodontal aralık normal konturlara uygun olarak izlenmektedir (Resim 14 B).

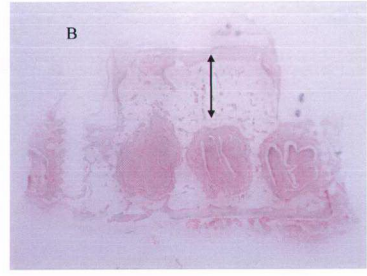
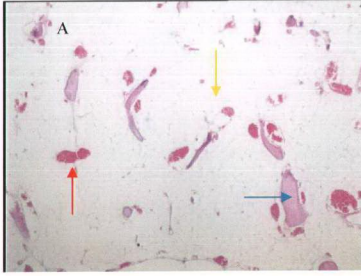
Deneklerin aparey uygulanan mandibuler taraflarında distraksiyonla elde edilen yeni kemik dokunun kemik kalitesini değerlendirebilmek için, distraksiyon boşluğunda yeni oluşan kemik, uzman patolog tarafından değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede distraksiyon boşluğunda yeni oluşan kemiğe, kemik adacıkları oluşumu (lameller kemik), bu adacıkların birbirleri ile ilişkisi ve distraksiyon alanında gözlenen adipoz dokunun miktarı bakımından üç farklı skor değeri verilmiştir.

Skor 0: Distraksiyon uygulanan bölgenin incelenmesinde, alt çenenin dış korteks tabakası ile distraksiyon boşluğunun üst sınırında distrakte edilmiş kortekse paralel olarak oluşmuş yeni kemik dokusu izlenmiştir. Distrakte edilmiş kortekse paralel olarak uzanan yeni kemik doku ince kompakt yapıdadır ve periferinde aktif osteoblastlara raslanmaktadır. DO ile oluşan yeni dokuda, çok az yeni kemik trabekülü (lameller kemik) oluşmuştur. Distraksiyon boşluğunun geride kalan kısmı vaskülarize adipoz doku ile doludur. Apreyin gövde ayaklarına komşu bölgelerinde kemik oluşumu yoğundur (Resim 16).



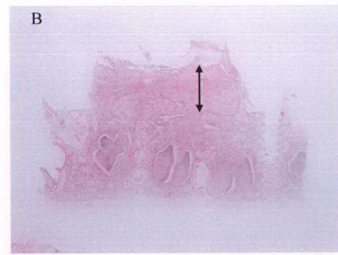
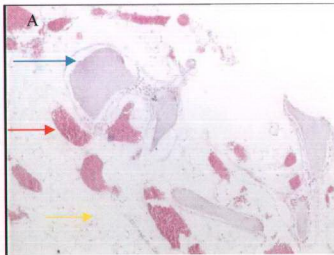
RESİM 16: A: x100'lük mikro kesit (kırmızı ok kan damarını, mavi ok kemik lamelini, sarı ok adipoz dokuyu göstermektedir), B: Histopatolojik kesitin panoramik görünümü (siyah ok elde edilen kemiğin yüksekliğini göstermektedir).

Skor 1: Distraksiyon uygulanan bölgenin incelenmesinde, alt çenenin dış korteks tabakası ile distraksiyon boşluğunun üst sınırında distrakte edilmiş kortekse paralel olarak oluşmuş yeni kemik dokusu izlenmiştir. Distrakte edilmiş kortekse paralel olarak uzanan yeni kemik doku ince kompakt yapıdadır ve periferinde aktif osteoblastlara raslanmaktadır. DO ile oluşan yeni dokuda, küçük adacıklar halinde ve birbirleri ile bağlantısı olmayan yeni kemik trabekülleri saptandı. Bu kemik adacıklarının çevresinde aktif osteoblast hücre dizileri tespit edildi. Kemik adacıklarının araları ise vaskülarize adipoz doku ile doludur. Apreyin gövde ayaklarına komşu bölgelerinde kemik oluşumu yoğundur (Resim 17).



RESİM 17: A: x100'lük mikro kesit (kırmızı ok kan damarını, mavi ok kemik lamelini, sarı ok adipoz dokuyu göstermektedir), B: Histopatolojik kesitin panoramik görünümü.

Skor 2: Distraksiyon uygulanan bölgenin incelenmesinde, alt çenenin dış korteks tabakası ile distraksiyon boşluğunun üst sınırında distrakte edilmiş kortekse paralel olarak oluşmuş yeni kemik dokusu izlenmiştir. Periosta paralel olarak uzanan yeni kemik doku skor 0 ve 1'dekine kıyasla daha kalın kompakt yapıdadır ve periferinde aktif osteoblastlara raslanmaktadır. DO ile oluşan yeni dokuda daha çok ve daha uzun adacıklar şeklinde kemik trabekülleri mevcuttur. Bu adacıklardan bazılarının birbirleri ile bağlantıları vardır ve distraksiyon boşluğunda homojen olarak dağılmışlardır. Kemik adacıklarının çevresinde aktif osteoblast dizileri mevcuttur. Periosteal distraksiyon boşluğunun geri kalan kısmı ise, vaskülarize yapıdan zengin adipoz doku ile doludur. Apareyin gövde ayaklarına komşu bölgelerinde kemik oluşumu yoğundur (Resim 18).



RESİM 18: A: x100'lük mikro kesit (kırmızı ok kan damarını, mavi ok kemik lamelini, sarı ok adipoz dokuyu göstermektedir), B: Histopatolojik kesitin panoramik görünümü.

Bütün denekler sakrifikasyondan sonra histolojik kesitler hazırlanmak üzere materyal-metod kısmında anlatılan aşamalardan geçirildi. Histolojik kesitler 5 mikron kalınlığında hazırlanıp HE ile boyandıktan sonra histopatolojik inceleme öncesinde bu preparatlardan milimetrik ölçümler yapıldı. Öncelikle her iki grupta da deneklerin distraktör uygulanan mandibula kesitlerinde uzman patolog, x 25 büyütme altında yeni oluşturulan kemik sınırını tespit edip işaretledi. İşaretlenen yeni kemik sınırından itibaren mandibulanın tam kalınlığı boyunca x10 büyütme altında milimetrik kumpas ile (1/10 mm hassalığında) kemik ölçümü yapıldı. Aynı işlem her bir deneğin kontrol tarafından (karşı mandibula) hazırlanan histolojik kesitte uygulanarak kontrol taraflarının milimetrik kemik ölçümleri yapıldı. İki değer birbirinden çıkarılarak aradaki fark yani yeni elde edilen kemik miktarı bulundu.

I- İSTATİSTİK ANALİZLER:

İstatistik analizler için veriler Microsoft Excel ve SPSS 10.5 (SPSS Inc., Chicago, Il., USA) paket programlarına aktarıldı ve değerlendirildi. Kemik kalitesinin grup ve alt gruplara dağılımları q için çapraz tablolar oluşturuldu. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde gösterildi. Alüminyum eşdeğerlikler saptanırken en uygun modeller kuruldu. Buradan dansitometrik değerlerin alüminyum eşdeğerlikleri hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırmalar için Mann – Whitney U testi kullanıldı. Yanılma düzeyi olarak $\alpha = 0,05$ seçildi. Bu değere eşit ya da küçük p değerleri için “ istatistiksel olarak önemli (anlamlı) farklılığın olduğu “ yorumu yapıldı.

IV. BULGULAR:

Deney ve kontrol gruplarını oluşturan 24 tavşanın çalışma boyunca klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları değerlendirilmiştir. Sakrifikasyondan sonra distrakte edilmiş bölgeler histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Klinik olarak deneklerin ödem ve enfeksiyon durumları takip edildi. Radyografiler; aparey yerleştirildiğinde, distraksiyon işlemi sona erdiğinde, konsolidasyon periyodunun 30 ve 60. gününde alındı. Tavşanlar gruplarına göre konsolidasyon periyodunun 30 ve 60. günlerinde sakrifiye edilmişlerdir. Mandibulaların deney uygulanan ve kontrol tarafları milimetrik olarak ölçülmüş ve birbirleri ile uygun istatistiksel testler kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ayrıca iki ana grup birbirleri ile yeni elde edilmiş kemik dokuları bakımından karşılaştırılmıştır.

KLİNİK BULGULAR:

Distraktörlerin uygulandığı gün deneklerde huzursuzluk ve halsizlik izlendi. Ancak 2. günden itibaren deneklerin normal aktivitelerine döndüğü görüldü. Distraksiyon periyodunda deneklerin sabah-akşam olmak üzere distraksiyonları maksimum dikkat ve özenle gereç-yönteme uygun olarak yapıldı. Tüm deneklerde konsolidasyon dönemleri sonuna kadar distraktörlerin stabilitesini korumasına özen gösterildi.

Klinik olarak deneklerin postoperatif ödem durumları “ödem var veya yok” şeklinde takip edildi. A grubunda 3 denekte, B grubunda 1 denekte, C grubunda 2 denekte, ödem izlendi (Tablo II).

Yine klinik olarak postoperatif enfeksiyon durumu “enfeksiyon var veya yok” şeklinde değerlendirildi. C grubunda 2 denekte enfeksiyon görülürken A, B ve D gruplarında enfeksiyona rastlanmadı (Tablo II).

Tablo II: Tüm deneklerin ödem ve enfeksiyon durumunu gösteren tablo

		ÖDEM		ENFEKSİYON	
		n	%	n	%
Deney Grubu DO + HBO	A Grubu (n 6)	3	50.0	0	0
	B Grubu (n 6)	1	16.7	0	0
Kontrol Grubu DO	C Grubu (n 6)	2	33.3	2	33.3
	D Grubu (n 6)	0	0	0	0

Deney ve kontrol grubu için elde edilen kemik miktarının milimetrik ölçümünün ortalama ve standart sapma değerleri tablo III'de görülmektedir.

Tablo III: Deney ve kontrol grubundaki deneklerin deney ve kontrol taraflarındaki kemik miktarının milimetrik ölçümlerinin tanımlayıcı istatistiksel değerleri.

DO + HBOT				DO			
		Ortalama	Standart Sapma			Ortalama	Standart Sapma
Grup A	Deney tarafı	8.483	0.430	Grup C	Deney tarafı	7.966	1.114
	Kontrol tarafı	4.750	0.320		Kontrol tarafı	4.983	0.098
Grup B	Deney tarafı	7.733	0.752	Grup D	Deney tarafı	7.183	0.780
	Kontrol tarafı	5.000	0.141		Kontrol tarafı	4.883	0.183

Grup DO + HBOT ve grup DO'da yer alan alt grupların deney ve kontrol taraflarının ölçümlerinin istatistiksel olarak sonucunda anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo IV).

Tablo IV: Grup DO + HBOT ve DO alt gruplarının kendi aralarında deney ve kontrol taraflarına ait ölçüm değerlerinin karşılaştırma sonuçları

		u	p
DO + HBOT	Deney tarafı	7.500	0.091
	Kontrol tarafı	10.500	0.220
DO	Deney tarafı	10.500	0.228
	Kontrol tarafı	10.500	0.204

Grup DO + HBOT ve DO her alt grubun deney tarafından elde edilen ölçüm değerlerinin kontrol tarafından elde edilen ölçüm değerleri ile karşılaştırılması sonucunda tüm alt gruplarda istatistiksel olarak deney tarafı lehine anlamlı fark ortaya çıkmıştır (tablo V).

Tablo V: Grup DO + HBOT ve DO'ne ait alt grupların kendi içlerinde deney ve kontrol taraflarının ortalama ölçüm değerlerinin birbirleriyle karşılaştırma sonuçları.

		z	p
DO VE HBOT	Grup A (60 günlük)	- 2.207	0.027
	Grup B (30 günlük)	- 2.207	0.027
DO	Grup C (60 günlük)	- 2.207	0.027
	Grup D (30 günlük)	- 2.201	0.028

Grup DO + HBOT ve DO'nin değişik konsolidasyon süreleri beklenen alt gruplarında yer alan deneklerin mandibulalarının aperey uygulanan taraflarında yapılan milimetrelik ölçümlerin kontrol taraflarında yapılan milimetrelik ölçümlerden farkı bize distraksiyonla elde edilen yeni kemik dokusunun milimetrik ölçüm değerlerini verdi. Bu ölçümlerdende alt gruplardaki ortalama değerler saptandı (tablo VI).

Tablo VI: DO + HBOT ve DO gruplarına ait alt grupların kendi içlerinde elde edilen kemik miktarına ait ölçüm değerlerinin tanımlayıcı istatistiksel sonuçları.

	DO + HBOT			DO	
	Ortalama	Standart sapma (s)		Ortalama	Standart sapma (s)
Grup A	3,733	0,471	Grup C	2,983	1,101
Grup B	2,733	0,708	Grup D	2,300	0,753

Grup DO + HBOT ve DO alt gruplarının kendi içlerinde deney taraflarında elde edilen yeni kemik açısından karşılaştırılması sonucu bulunan değerler grup 1 için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo VII).

Tablo VII: DO+HBOT ve DO gruplarına ait alt grupların kendi içlerinde elde edilen yeni kemik açısından değerlendirme sonuçları.

	u	p
Grup 1	5,500	0,044
Grup 2	10,500	0,228

Grup DO + HBOT ve DO'inde kumpasla yapılan ölçümde elde edilen yeni kemiğin ortalama ölçüm değerlerinin alt grupların gruplar arası istatistiksel karşılaştırılması sonucu şu verilere ulaşılmıştır (Tablo VIII).

Grup A ile C arasında elde edilen yeni kemiğin ortalaması bakımından karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Grup A ile D arasında elde edilen yeni kemiğin ortalaması bakımından karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Grup B ile C arasında elde edilen yeni kemiğin ortalaması bakımından karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Grup B ile D arasında elde edilen yeni kemiğin ortalaması bakımından karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Tablo VIII: DO+HBOT ve DO'de 60 ve 30 günlük alt gruplarının, distraksiyonla elde edilen yeni kemik açısından birbirleri ile karşılaştırılmasının tanımlayıcı istatistiksel değerleri.

	u	p
Grup A-C karşılaştırması	8,500	0,121
Grup A-D karşılaştırılması	1,500	0,008
Grup B-C karşılaştırması	15,500	0,687
Grup B-D karşılaştırılması	13,500	0,470

RADYOLOJİK BULGULAR:

Deneyde kullanılan hayvanların ameliyattan hemen sonra, distraksiyon periyodunun bitiminde ve sakrifikasyon sonrası okluzal filmler ile mandibularının röntgenleri çekildi. Sakrifikasyon sonrası çekilen radyograflardan dansitometrik analizler yapılarak yeni oluşturulan kemiğin optik dansite değerlerine karşılık gelen alüminyum eşdeğeri kalınlıkları belirlendi.

DO + HBOT ve DO yöntemleriyle oluşturulan yeni kemik dokusundan elde edilen optik dansite değerlerine karşılık gelen alüminyum eşdeğeri kalınlıkları(Tablo IX).

Tablo IX: DO + HBOT ve DO yöntemleriyle elde edilen yeni kemik alanlarının optik dansite değerlerine karşılık gelen alüminyum eşdeğerlikler.

DO + HBOT			DO		
GRUP A	Denek 1	4.379	GRUP C	Denek 1	1.736
	Denek 2	3.624		Denek 2	3.048
	Denek 3	3.178		Denek 3	2.394
	Denek 4	3.950		Denek 4	2.583
	Denek 5	3.351		Denek 5	3.514
	Denek 6	4.735		Denek 6	4.352
GRUP B	Denek 1	2.634	GRUP D	Denek 1	2.319
	Denek 2	3.161		Denek 2	1.676
	Denek 3	4.009		Denek 3	1.894
	Denek 4	2.722		Denek 4	2.290
	Denek 5	1.867		Denek 5	1.911
	Denek 6	2.372		Denek 6	2.156

DO + HBOT ve DO gruplarından dansitometrik ölçüm yöntemiyle elde edilen alüminyum eşdeğerlikleri ölçümlerinin tanımlayıcı istatistiksel değerleri (tablo X).

Tablo X: DO + HBOT ve DO gruplarına ait alt grupların alüminyum eşdeğerlikleri açısından ölçümlerinin tanımlayıcı istatistiksel değerleri.

	DO + HBOT			DO	
	Ortalama	Standart sapma (s)		Ortalama	Standart sapma (s)
Grup A	3.869	0.603	Grup C	2.937	0.917
Grup B	2.794	0.731	Grup D	2.041	0.254

Grup DO + HBOT ve DO kendi içlerinde elde edilen alüminyum eşdeğerlikler açısından karşılaştırılması sonucu her iki grup için bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo XI).

Tablo XI: DO + HBOT ve DO gruplarına ait alt grupların kendi içlerinde elde edilen alüminyum eşdeğerlikleri açısından istatistiksel karşılaştırma sonuçları.

	u	p
Grup 1	4,000	0,025
Grup 2	5,000	0,037

Grup DO + HBOT ve DO'de yeni elde edilen kemiğin alüminyum eşdeğerliği açısından alt grupların gruplar arası istatistiksel karşılaştırılması sonucu şu verilere ulaşılmıştır (Tablo XII).

Grup A ile C arasında elde edilen yeni kemiğin ortalaması bakımından karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Grup A ile D arasında elde edilen yeni kemiğin ortalaması bakımından karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Grup B ile C arasında elde edilen yeni kemiğin ortalaması bakımından karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Grup B ile D arasında elde edilen yeni kemiğin ortalaması bakımından karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Tablo XII: DO + HBOT ve DO gruplarında yer alan 60 ve 30 günlük alt grupların, distraksiyonla elde edilen kemiğin alüminyum eşdeğerlikleri açısından birbirleri ile karşılaştırılmasının tanımlayıcı istatistiksel sonuçları.

	u	p
Grup A-C karşılaştırması	6,000	0,055
Grup A-D karşılaştırılması	0,000	0,004
Grup B-C karşılaştırması	17,000	0,873
Grup B-D karşılaştırılması	5,000	0,037

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR:

Tüm deneklerden elde edilen histolojik kesitler uzman patoloğ tarafından gereç ve yöntem bölümünde anlatılmış olan skrlama kriterleri gözönüne alınarak değerlendirilmiştir (Tablo XIII).

Tablo XIII: Deney ve kontrol grubunun kemik kalitesi açısından ortalama değerleri

DO + HBOT				DO			
	Skrlama değerleri	n	%		Skrlama değerleri	n	%
GRUP A	0	0	0	GRUP C	0	0	0
	1	3	50		1	5	83,3
	2	3	50		2	1	16,7
GRUP B	0	1	16,7	GRUP D	0	1	16,7
	1	4	66,6		1	4	66,6
	2	1	16,7		2	1	16,7

Grup DO + HBOT ve DO kendi içlerinde elde edilen yeni kemiğin kalitesi açısından karşılaştırılması sonucu bulunan değerler her iki grup içinde istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Tablo XIV).

Tablo XIV: DO + HBOT ve DO gruplarına ait alt grupların kendi içlerinde elde edilen skorlama değerlendirme sonuçları

	u	p
Grup 1	10,500	0,171
Grup 2	15,500	0,598

Grup DO + HBOT ve DO’de elde edilen kemik kalitesi değerlerinin alt grupların gruplar arası istatistiksel karşılaştırılması sonucu şu verilere ulaşılmıştır (Tablo XV).

Grup A ile C arasında elde edilen yeni kemiğin ortalaması bakımından karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Grup A ile D arasında elde edilen yeni kemiğin ortalaması bakımından karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Grup B ile C arasında elde edilen yeni kemiğin ortalaması bakımından karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Grup B ile D arasında elde edilen yeni kemiğin ortalaması bakımından karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Tablo XV: DO + HBOT ve DO’de 60 ve 30 günlük alt gruplarının, distraksiyonla elde edilen kemiğin kalitesi açısından birbirleri ile karşılaştırılmasının tanımlayıcı istatistiksel sonuçları.

	u	p
Grup A-C karşılaştırması	7,500	0,043
Grup A-D karşılaştırılması	6,000	0,030
Grup B-C karşılaştırılması	15,500	0,598
Grup B-D karşılaştırılması	13,000	0,336

V – TARTIŞMA

Distraksiyon osteogenezi kemikte oluşturulan bir osteotomi veya kortikotomi sonrasında serbest kemik segmentine uygulanan kademeli gerilim kuvveti ile kemik oluşumuna yön verme işlemidir. Kelime anlamı çekilerek kemik oluşumunun sağlanmasıdır. DO transkütanöz endosseöz mekanizmanın, kortikal osteotomi ile birlikte düzensiz, yetersiz boyut ve hacimli kemiklere uygulanmasını takiben var olan kemik ve yumuşak dokuların uzatılması genişletilmesi ve yeniden konumlandırılması olarak da tanımlanabilir (8,47).

1900’lü yılların başında A. Codivilla tarafından geliştirilen DO, Rus Ortopedist Gavriel İlizarov ile birlikte 1950’li yıllarda uzun kemiklerin uzatılmasında popüler hale gelmiş ve kemik defektlerinin tedavisinde alternatif tedavi olmuştur (104). İlizarov’ un (47) distraksiyon osteogenezis yönteminin temelini oluşturan gerilim-stres teorisine göre, devam eden gerilimin yaşayan pek çok dokuda aktif gelişimi stimüle eden stresler yarattığı belirtilmiştir. Ayrıca devamlı ve yavaş uygulanan gerilimin, dokuları metabolik olarak aktif hale getirdiği ve proliferasyonu ve biyosentezi arttırdığı açıklanmıştır. Bunun en başta gelen sebebi, dokuya gelen kan akımındaki artıştır.

Çene yüz bölgesinde çeşitli sebeplere bağlı olarak kemik yetersizlikleri görülebilmektedir. Bu kemik yetersizliklerinin etyolojilerinin başında travmatik diş çekimleri, periodontal hastalıklar, tümör rezeksiyonları veya konjenital nedenler gelmektedir. Bu yetersizliklerin tedavilerinde otojen, allojen, heterojen kemik greftleri, alloplastik materyaller, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ve distraksiyon osteogenezi yöntemleri kullanılmaktadır. İskelet ve yumuşak doku yetersizliklerinin beraber görüldüğü durumlarda standart rekonstrüktif tedavi osteotomi, kemik grefti ve yumuşak doku fleplerini içermektedir. Son dönemlerde çene yüz bölgesinde estetik ve fonksiyonun sağlanmasında ön plana çıkan distraksiyon osteogenezi ile ilgili çalışmalarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda distraksiyon osteogenezi yumuşak doku ve kemikte rekonstrüksiyonun eş zamanlı sağlandığı,

kemik grefti ile yumuşak doku fleplerinin beraber kullanımına gerek olmayan önemli bir yöntem olmuştur (13, 64, 91, 105).

Distraksiyon osteogenezisinin çene yüz bölgesindeki deneysel uygulamaları çeşitli araştırmacılar (56, 71, 102) tarafından rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda köpek, koyun ve tavşan gibi denekler kullanılmıştır. Bu çalışmalarda distraksiyon osteogenezisi ile alt çenede uzatma işlemi yapılmıştır. Çalışmalar distraksiyon osteogenezisinin klinik, radyolojik ve histolojik olarak yeni kemik elde edilmesinde başarılı bir yöntem olduğunu göstermiştir.

Kraniofasial bölgede iskelet yapısında “distraksiyon osteogenezis” prensiplerinin uygulandığı ilk çalışma, 1973 yılında Snyder ve arkadaşlarının (102) bir köpeğin alt çenesi üzerindeki uygulamalarıdır. Birkaç yıl sonra Michielli ve Miotti (71) aynı protokolü yine alt çenede ancak ağız içinden uygulamışlar, 2 köpeğin çenelerini apareyi dişlere yapıştırarak uzatmışlardır. 1982’de Panikarovsky ve arkadaşları (82) 41 köpekde distraksiyon osteogenesis konusunda en kapsamlı histolojik incelemeyi yapmışlardır. Çalışma sonucu alt çene distraksiyondaki mekanizma ve kemik formasyonunun uzun kemiklerde uygulananan distraksiyon osteogenezise benzer olduğu bulunmuştur. Bu çalışmayla distraksiyon osteogenezis tekniğinin kraniofasial kompleks ve klinik adaptasyonunu gösteren bilimsel temeller atılmıştır. 1990’da Karp ve arkadaşları (57); yeni kemik formasyonunun farklı aşamalarında distraksiyon rejenerasyonunun daha kapsamlı bir analizini gerçekleştirmişlerdir.

Alt çenede olduğu gibi üst çenede de distraksiyon osteogenesis ile ilgili ilk çalışmalar hayvanlar üzerinde yapılmıştır. Üst çene osteodistraksiyonu ile ilgili ilk çalışma Rachmiel ve arkadaşları (89) tarafından 1993 yılında 5 tane koyun üzerinde gerçekleştirilmiştir. Block ve arkadaşları (7) 1995 yılında köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada, diş destekli distraktörler kullanarak, üst çeneyi bu teknikle öne almayı başarmışlardır. 1996 yılında Rachmiel ve arkadaşları (90) erişkin koyunların yüz kemikleri üzerinde üç boyutlu distraksiyon ile ilgili çalışmalar yapmışlardır. 1997 yılında Carls ve arkadaşları (14) sert damağın farinksin arka duvarına doğru hareket ettirilmesinin velofaringeal kapanış yetersizliğinin çözümünde etkili olabileceğini düşünerek, altı köpek üzerinde palatinal kemiği distraksiyon osteogenezis yolu ile arkaya hareket ettirmişlerdir. Biz de bu deneysel çalışmamızda, tavşanlar üzerinde alt

çene korpusuna ağız dışı bir distraktör uygulayarak klinik, radyolojik ve histolojik olarak yeni kemik oluşumunu inceledik.

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda (19,48,49), distraksiyon osteogenezisinin kortikotomi veya osteotomi, latent periyot, distraksiyon periyodu, konsolidasyon periyodu ve remodeling safhalarından oluştuğu ortaya konmuştur.

Distraksiyon osteogenezisinin başlangıç aşaması olan kortikotomi ve osteotomi ile ilgili çalışmalarda, İlizarov (50) kortikotomiye savunurken Chin (16) ve Block (10) osteotominin kortikotomiye göre kemik iyileşmesi açısından daha üstün olduğunu ileri sürmüştür. Çalışmamızda, DO uygulanacak grupta, nispeten zayıf bir yapısı olan tavşan mandibulasının distraksiyon esnasında beklenmedik bir şekilde kırılmasını önlemek açısından osteotomi işlemi tercih edilmiştir.

Operasyonlar sonrası klinik olarak deneklerde ödem ve enfeksiyon varlığı açısından değerlendirme yapılmıştır. Bu değerlendirmede 60 günlük deney grubunda ödem açısından en yüksek değere rastlanmıştır. Buna sebep olarak bu gruptaki tavşanların ilk olarak opere edilmesi operasyon protokol ve sistematığına yeni alışılıyor olmasının neden olabileceği düşünülmektedir. Deney grubunda hiç enfeksiyona rastlanmazken kontrol grubunda 60 günlük grupta 2 hayvanda enfeksiyona rastlandı. Buna sebep olarak tavşanların mandibulalarının lateral kısımlarına yerleştirilen apareylerden rahatsız olmaları ve ön ayakları ile neden oldukları tahrişler ve kontaminasyonlar gösterilebilir. HBO uygulanan grupta ise herhangi bir enfeksiyona rastlanmaması HBO' in yara iyileşmesi ve enfeksiyon üzerine olan antibakteriyel etkisinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Distraksiyon osteogenezisinin bir diğer aşaması olan latent periyot, distraksiyon periyodu öncesi bekleme dönemidir. DO'nde latent periyot ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Kırık parçalar arasında fibrovasküler köprünün başladığı, reparatif kallusun oluştuğu, osteojenik hücreler proliferasyona uğradığı, revaskülarizasyonun başladığı bu periyot 0-14 gün arasında değişmektedir (6, 33, 48, 49). İlizarov (48) yetişkinlerde ideal süreyi 7 gün olarak tavsiye etmektedir.

Douglas ve arkadaşları (36) 2000'de yedi adet maymun alt çenesinde uzatma amacıyla distraksiyon osteogenezisi uygulamışlardır. Ağız içi distraktör kullandıkları deneklerde kortikotomiye takiben 1 günlük latent periyot, 1x0.86 mm distraksiyon ritmi hızı, 12 günlük distraksiyon periyodu ve 6 haftalık konsolidasyon periyodu uygulamışlardır. Araştırmacılar 7.9 mm yeni kemik elde ettiklerini ancak deneklerde ön açık kapanış oluştuğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca kortikotomi uygulanan vakalarda meduller kemiğe zarar verilmediğinden 1 günlük latent periyodun yeterli olduğu vurgulanmıştır.

Paccione ve arkadaşları (81) 2001'de yaptıkları bir çalışmada 96 ratı 4 eşit gruba ayırarak tek taraflı alt çene distraksiyon osteogenezisi uygulamışlardır. Her gruba farklı bir latent periyot, distraksiyon hızı ritmi ve periyodu uygulanmıştır. Gruplar;

I.Grup: 2x0.125mm hız ve ritminde, 16 gün distraksiyon periyodu

II. Grup: 1x0.25mm hız ve ritminde, 16 gün distraksiyon periyodu

III. Grup: 2x0.25mm hız ve ritminde, 8 gün distraksiyon periyodu

IV.Grup: 4x0.25mm hız ve ritminde, 4 gün distraksiyon periyodu olarak planlanmıştır. Latent periyot her bir grup için 0,3,5 ve 7 gün, konsolidasyon periyodu ise tüm gruplara 4 hafta olarak uygulanmıştır. Araştırma sonucunda distraksiyon osteogenezisinde latent periyodun başarıyı önemli ölçüde etkilediği, ideal protokolün 5 gün latent periyot, 0.25x2mm distraksiyon hızı ve ritmi uygulandığında mükemmel kemik oluşumu izlendiği, 0.5mm'lik hız arttığında fibröz birleşme görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca yeni kemik formasyonunun hızlandırılması için distraksiyon ritminde artış gerektiği rapor edilmiştir.

Deneyssel olarak elde edilen başarılarından sonra Mc Carthy ve arkadaşları (69); distraksiyon osteogenezisini ilk kez insan çene yüz bölgesinde uygulamış ve 1992'de olgu sunumu olarak rapor etmişlerdir. Vakalarının üçünde tek taraflı, birinde ise çift taraflı alt çene angulus bölgesinde kortikotomiye takiben kemik destekli ağız dışı distraktörü uygulamış ve 7 günlük latent dönem beklemişlerdir. Distraksiyon periyodu günde 1 mm. olacak şekilde 20 günlük distraksiyon periyodu ve 9 haftalık konsolidasyon periyodu uygulamışlardır. Sonuçta 18-24 mm'lik yeni kemik elde edildiği

ve 11-20 aylık takip döneminde herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadığı rapor edilmiştir.

Uçkan ve arkadaşları (112) 2002’de alveolar kemik yetersizliği olan 10 hastada alveolar distraksiyon osteogenezisi uygulamışlardır. Fizyolojik atrofi, periodontal hastalıklar, travmatik diş çekimi ve tümör rezeksiyonu sonucu meydana gelmiş olan alveolar kemik yetersizliğinin tedavisinde osteotomiye takiben intraosseöz distraktörler kullanılmıştır. Yedi günlük latent periyodun ardından günde 2 kere 0.8 mm’lik distraksiyon periyodu planlanan yükseklik elde edilene kadar uygulanmıştır. Konsolidasyon periyodu 5-8 hafta arasında beklenmiştir. Bu sürenin ardından üç ay beklenmiş ve distraksiyon bölgelerine endosseöz implantlar uygulanmıştır. Araştırmacılar ortalama 8.7 mm kemik yüksekliği ve implant uygulamalarında %85 başarı elde ettiklerini rapor etmişlerdir. Araştırmamızda yukarıdaki çalışmalara paralel olarak 7 günlük latent periyot benimsenmiştir (6, 33, 36, 48, 49, 69, 81, 112).

Distraksiyon osteogenezisi’nin diğer bir safhası distraksiyon periyodudur. Bu safhanın en önemli parametreleri distraksiyon ritmi ve hızıdır. Distraksiyon ritmi bir gün içinde aşamalı olarak uygulanan distraksiyon kuvvetlerinin sayısıdır. Gün içinde 0.25mmx4 ya da 0.50 mm. x 2 ritminde distraksiyon yapılmasıyla oluşan rejenere kemiğin büyük ölçüde orijinal kemik dokusuna benzediği Illizarov tarafından gösterilmiştir. Distraksiyon hızı günlük toplam distraksiyon miktarıdır. Ilizarov (46), günlük distraksiyon hızının optimal 1 mm. olması gerektiğini belirtmiştir.

Bir başka çalışmada Al Ruhaimi ve arkadaşları (4), 24 adet tavşanı 4 ayrı gruba ayırarak deneklere farklı distraksiyon hız ve ritminde çift taraflı distraksiyon osteogenezisi uygulamışlardır. 3 günlük latent periyot sonrası,

I.gruba:0.5x2mm=1mm/gün distraksiyon hız ve ritmi,

II.gruba:1x1mm=1mm/gün distraksiyon hız ve ritmi,

III.gruba:1x2mm=2mm/gün distraksiyon hız ve ritmi,

IV.gruba: 2x1mm=2mm/gün olacak şekilde günlük 2 mm distraksiyon hızı uygulanmıştır. Araştırmacılar, altı haftalık konsolidasyon periyodunun ardından yapılan

histolojik değerlendirmelerde, en kaliteli osteogenezin distraksiyon hızının 1 mm olduğunda sağlandığını, 0.5x2 ya da 1x1 distraksiyon ritminin yeni kemik kalitesini etkilemediğini belirtmişlerdir. Ayrıca 2x1mm'lik protokolün tamamlanmamış osteogeneze, 1x2mm'lik protokolün fibröz uniona neden olduğunu rapor etmişlerdir.

İlizarov (48, 49) ile aynı görüşte olan Farhadieh ve arkadaşları (38), 4 gruptan oluşan 24 denek kullandığı distraksiyon osteogenezis çalışmalarında her gruba farklı distraksiyon hızları uygulamışlardır. 7 günlük latent periyodun ardından 4 gruba sırasıyla 1,2,3 ve 4 mm'lik distraksiyon hızı uygulayarak alt çene distraksiyonu ile 24 mm.'lik uzatma sağlamışlardır. Her grupta 5 haftalık konsolidasyon süresi planlanmıştır. 4 grupta da yeni kemik oluşumu sağlanmasına rağmen distraksiyon hızı 1 mm olan grupta elde edilen kemiğin biyomekanik, mineralizasyon ve histolojik olarak ideal ölçülerde olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca distraksiyon hızı arttıkça, kemik matriksinde organizasyon bozukluğu ve kemik kalitesinde azalma olduğunu belirtmişlerdir.

Bu çalışmalardan görüleceğı üzere distraksiyon ritmi ve hızı konusunda birçok prosedür denenmiş fakat ortak bir sonuca varılamamıştır. 0.5 mm.'den az olan hızlarda prematür ossifikasyon, 1.5 mm.'den fazla olan hızlarda rejenerasyon bölgesinde lokal iskemi ve pseudoartrozis ya da ossifikasyonda gecikme meydana geldiğı gösterilmiştir. Araştırmamızda latent periyot veya distraksiyon ritmi konusunda bir araştırma yapmamıza rağmen genel literatür değerlendirildiğinde 7 günlük latent süre, 0.25 x 2 mm.'lik distraksiyon ritminin uygun olacağını düşünülmüştür (4, 38, 46, 48, 49, 81, 96).

Cope ve Samchukov (25) en ideal konsolidasyon periyodunun araştırılması amacıyla yaptıkları çalışmada 17 köpeğin alt çenesini çift taraflı olarak 10 mm. uzatmışlar ve 0, 2, 4, 6 ve 8. haftalarda denekleri sakrifiye etmişlerdir. Araştırmacılar histolojik olarak ideal kemiğin 8 haftalık konsolidasyon periyodu sonrasında elde edildiğini rapor etmişlerdir.

Smith ve arkadaşları (101), konsolidasyon süresi ile ilgili yaptıkları çalışmada köpek alt çenesine DO uygulamışlardır. 4, 6 ve 8 haftalık konsolidasyon periyotlarına ayırdıkları deneklerin distraksiyon bölgelerini bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirmişler, 6 ve 8 haftalık konsolidasyon uygulanan gruplarda yeni kemiğin

mineral yoğunluğu ve dağılımının 4 haftalık konsolidasyon uygulanan gruba göre daha iyi izlendiğini rapor etmişlerdir.

Günümüze kadar yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda DO protokolüne baktığımızda konsolidasyon sürelerinde de ortak bir görüşün olmadığı dikkat çekmektedir (4, 25, 38, 81, 101). Çalışmamızda; 30 ve 60 günlük konsolidasyon periyotlarını seçtik. Seçtiğimiz bu prosedür sayesinde komplikasyonsuz bir şekilde deneklerin deney taraflarında kontrol taraflarına göre ideal bir kallus formasyonu sağlandığı klinik, radyolojik ve histolojik olarak görüldü.

Çene yüz bölgesinde estetik ve fonksiyonun sağlanmasında ön plana çıkan distraksiyon osteogenezisi ile ilgili çalışmalar sonucunda distraksiyon osteogenezisi yumuşak doku ve kemikte rekonstrüksiyonun eş zamanlı sağlandığı, kemik grefti ile yumuşak doku fleplerinin beraber kullanımına gerek olmayan önemli bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Fakat DO yönteminin, konsolidasyon periyodunun da uzun oluşu, hastanın tedaviyi kabul etmede karşılaştığı bir dezavantajdır (15).

DO yönteminin olumsuzluklarını gidermek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Özellikle distraksiyon ritimleri, distraksiyon alanına değişik osteoindüktif ve osteokondüktif ajanların yerleştirilmesi ve distraksiyon uygulamalarındaki bazı modifikasyonlar üzerinde durularak konsolidasyon süresinin kısaltılması ve osteogenezisin artırılmasına çalışılmıştır.

Schumacher ve arkadaşlarının (100) 1996 yılında yapmış oldukları çalışmada da 37 tavşan tibiasında IGF-1 varlığında DO işlemi uygulanmış ve periosteal IGF-1 varlığı radyoimmünoassay metodu ile kemik formasyonu da kompütürize tomografi ile ölçülmüştür. Sonuç olarak bu çalışma, periosteal IGF-1'in erken dönemde kemik formasyonu üzerinde rol oynayan bir etken olduğunu ortaya koymuştur.

Takushima ve arkadaşlarının (106) 1998 yılında tavşan tibiaları üzerinde DO işlemi gerçekleştirdikleri çalışmalarında işlem esnasında distraksiyon uygulanmayan tibia kısmından alınan periosteal mezenşimal hücreleri hücre kültürü ile geliştirilip distraksiyon sahasına yerleştirmişlerdir. Sonuçlar radyolojik olarak değerlendirildiğinde, distraksiyon alanına hücre kültürü ile elde edilen periosteal hücrelerin yerleştirildiği

grupta, hiçbir şey yerleştirilmeyen gruba oranla çok daha hızlı bir osteogenez saptanmıştır.

Farhadieh ve arkadaşlarının (38) 2000 yılında yapmış oldukları bir çalışmada hayvan mandibulaları üzerinde DO yöntemi uygulamışlardır. Çalışmalarındaki esas amaç klinik olarak distraksiyon hızını arttırarak tedavi süresinin kısaltılması olan araştırmacılar 24 hayvanı 4 gruba ayırmışlardır. Bu grupların her birine sırasıyla günlük 1,2,3 ve 4 mm.'lik distraksiyon hızları uygulanmıştır. Angulus mandibula bölgesinde oluşturulan bir osteotomi sonrasında bu bölgeye bir distraktör yerleştirilmiş ve tüm hayvanlarda 24'er mm.'lik distraksiyon oluşturulmuştur. Beş haftalık konsolidasyon süresi sonunda kurban edilen hayvanların distrikte edilen mandibula kısımları çift enerjili x-ışını absorpsiyometre (ÇEXA) cihazı ve biyomekanik olarak gerilimi ölçmek amacı ile üç noktadan yükleme testine tabi tutulmuştur. Örnekler ayrıca histolojik incelemeye de tabi tutulmuş ve hematoksilin eozin ile boyanmışlardır. Tüm bu incelemeler sonunda günde 1 mm.'lik distraksiyon hızı uygulanan birinci grup en iyi özelliklere sahip kemik dokusunun bulunduğu deney grubu olmuştur. Tüm gruplarda yeni kemik oluşumu sağlanmış olsa da grup 1'deki kemik en sağlam biyomekanik ve histolojik özelliklere sahip kemik olarak tespit edilmiştir.

Al Ruhaimi (3) adlı araştırmacının 2001 yılında tavşan mandibulaları üzerinde yapmış olduğu DO işlemi ve yeni oluşan kemiğin osteogenezisini arttırmaya yönelik çalışmasında 24 adet tavşan kullanılmıştır. Hayvanlar her grupta altı tavşan olacak şekilde dört gruba ayrılmıştır. Birinci ve ikinci grup deney, üçüncü ve dördüncü grupta kontrol olarak belirlenmiştir. Dizaynı araştırmacı tarafından yapılmış olan özel apareyler ile mandibuler distraksiyon uygulanmıştır. Distraksiyona postoperatif üçüncü gün başlanmış ve 1 mm'lik günlük hızda 10 gün distraksiyon yapılmıştır. Distraksiyon işlemi tamamlandıktan sonra birinci ve ikinci grupların yeni oluşan kemik bölgelerine cerrahi olarak kalsiyum sülfat (CaSO₄) yerleştirilmiştir. Üçüncü ve dördüncü grupların distraksiyon sahaları da cerrahi olarak açılmış fakat herhangi bir ajan yerleştirilmeden kapatılmıştır. Grup 1 ve 3 konsolidasyonun 11. gününde, grup 2 ve 4 ise konsolidasyonun 21. gününde kurban edilmişlerdir. Elde edilen yeni kemik bölgeleri dekalsifikasyon işlemi uygulanmaksızın yarısı distraksiyon hattındaki yeni oluşmuş kemiğin tespiti için Goldner'ın tricome boyası ile, diğer yarısı da distraksiyon hattındaki

kalsifikasyon ve kalsiyum birikiminin tespiti için Von Kossa boyası ile boyanmıştır. Sonuç olarak deney gruplarında özellikle de ikinci grupta distraksiyon boşluğundaki yeni kemik dokusunun kalsifikasyonu ve mineralizasyonu diğer gruplara göre daha üstün olarak bulunmuştur. Ayrıca DO işleminde yeni oluşmuş kemik dokusunun osteogenezisinin ve kalsifikasyonun artırılması maksadıyla kalsiyum sülfat uygulanmasının faydalı olacağı belirtilmiştir.

Distraksiyon boşluğuna değişik materyal uygulamaları üzerine 2002 yılında yapılmış bir diğer çalışma da Bouletreau ve arkadaşlarının (11) yapmış oldukları çalışmadır. Bu çalışmada DO yönteminin moleküler biyolojisi üzerine incelemeler yapılmış ve distraksiyon boşluğuna tedavi süresini azaltmak ve daha iyi bir kemikleşme sağlamak amacıyla değişik materyaller yerleştirilmiştir. Bunlar;

- Transforming Growth Factor- β (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3),
- Bone Morphogenetic Proteins (BMPs),
- İnsülin-Like Growth Factor-1 (IGF-1),
- Fibroblast Growth Factors (FGFs),
- Extracellüler Matrix Proteins (ECMs) olarak sıralanabilir.

Bu ajanların distraksiyon boşluğuna yerleştirilmeleri ile osteogenezis olayında ciddi bir artış sağlanacağı ve konsolidasyon süresinde belirgin bir azalma sağlanacağı rapor edilmiştir. Ayrıca fibröz iyileşme veya nonunion gibi iyileşme komplikasyonlarının önüne rahatlıkla geçilebileceği ve hasta memnuniyetinin bu yolla artırılabilceği belirtilmiştir.

Konsolidasyon süresini azaltıp kemikleşme potansiyelini artırmaya yönelik bir diğer çalışma da Mofid ve arkadaşlarının (72) 2002 yılında yapmış oldukları çalışmadır. Araştırmacılar çalışmalarında 20 erişkin Yeni Zelanda tavşanı kullanmışlar ve bunları iki gruba ayırmışlardır. Çalışmadaki esas amaç, konsolidasyon periyodunun erken safhasında distraksiyon sahasının mekanik olarak uyarılmasının kallus formasyonu üzerine bir etkisinin olup olmayacağının araştırılması idi. Bu amaçla tavşanların mandibulalarına unilateral olarak yerleştirilen distraktörler yedi günlük latent süre

sonunda günde 1 mm olacak şekilde 12 gün distrakte etmişlerdir. Kontrol grubu olarak seçilen 10 tavşanda sekiz haftalık bir konsolidasyon süresi beklenmiş ve tavşanlar sakrifiye edilmiştir. Deney grubu olarak belirlenen diğer 10 tavşanın konsolidasyon periyodunun beşinci haftasında distraksiyon sahasının mekanik olarak stimüle edilmesine başlanmıştır. Stimülasyon amacıyla günde 1 mm'lik sıkıştırma ve tekrar germe hareketi uygulanmıştır. Bu işleme üç hafta kadar devam edildikten sonra deney grubu da sakrifiye edilmiştir. Elde edilen materyaller, üç noktadan yükleme testi ve dekalsifikasyon yapılmaksızın histolojik inceleme yapılmıştır. Sonuçta deney grubunun kallus oluşumu kontrol grubuna göre fark edilir düzeyde fazla çıkmıştır. Dolayısı ile distraksiyon sahasının erken dönem konsolidasyon sürecinde mekanik olarak uyarılması, osteogenezis üzerinde olumlu bir etki sağladığı rapor edilmiştir.

Tedavi süresini azaltmak ve daha iyi bir kemikleşme sağlamak amacıyla kullanılabilir diğer bir ajan hiperbarik oksijendir. HBO tedavisinin kemik ve yumuşak dokular üzerine olan olumlu etkileri uzun zamandır bilinmektedir (32, 75, 79, 80, 97, 110).

Yara iyileşmesi matriks depozisyonu, anjiogenez ve yeni doku büyümesini içermektedir. İyileşme süresince hücrel aktivite doku oksijen seviyesiyle ilişkilidir. Yara iyileşmesi oksijen gerektirdiğinden Tompach ve arkadaşlarının (110) yaptığı bu çalışmanın amacı HBO' in yara iyileşmesinde rol alan hücrelere etkisinin araştırılmasıdır. Kültüre endotelial hücreler ve fibroblastlar HBO' e maruz bırakılmış. Hücre proliferasyonunda HBO'in parsiyel basıncı, oksijen saturasyonu, süre ve frekans H- labeled timidin ile belirlenmiştir. HBO kültüre hücrelerin besiyerindeki parsiyel oksijen basıncında artışa yol açar bu da endotelial hücre ve fibroblast proliferasyonunda artışa sebep olur. Artmış hücre proliferasyonu HBO uygulamasından 15 dk. sonra gözlenmiştir. Fibroblastlar bir cevap için 120 dk. gerektirmektedirler. Aynı gün içinde ikinci bir HBO uygulaması hücrel proliferasyonda ekstra bir artışa sebep olmamıştır. 120 dk.'lık HBO uygulama sonrası 72 saatte fibroblast proliferasyonunu stimüle etmiştir. Basıncın 2.4 ' den 4.0' a çıkartılması proliferatif cevabı arttırmamış. Bu çalışmalar HBO' in yara iyileşmesinde görev alan hücrelere olan etkisini aydınlatmaya ve daha etkili ve maliyeti uygun HBO tedavi protokollerinin gelişmesinde önemli bir nokta olmuştur.

Oksijen kullanımında ani değişimlerin diş hareketi esnasında alveoler kemiğin yapılanmasında, kemik büyümesinde ve kırık iyileşmesinde olduğu gibi düzenleyici bir rolü olduğu düşünölmektedir. Orhan ve arkadaşlarının (80) yaptığı bu araştırmanın amacı in vitro koşullarda hipoksi ve hiperoksinin osteoblast fonksiyonuna olan etkisini araştırmaktır. Fetal rat kalvaryasından elde dilmiş osteoblastlardan zengin költürler hiperoksik (%90) ve hipoksik (%10) atmosferlere tabi tutulmuş ve media Ph'ı, oksijen basıncı, karbondioksit basıncı, hücresel proliferasyon, alkalen fosfataz aktivitesi ve kollajen sentezi açısından ölçömlenmişlerdir. Sonuçlar düşük çevresel oksijen seviyesinde hücresel proliferasyon artarken; AP aktivitesinin, kollajen sentezinin, media oksijen basıncının, karbondioksit basıncının azaldığını göstermektedir. Tersine hiperoksik koşullarda hücresel proliferasyon baskılanırken AP aktivitesinin, kollajen sentezinin, media oksijen basıncının, karbondioksit basıncının arttığı gözlenmektedir. Media pH'ı etkilenmeden kalmaktadır. Hücrelerin başlangığta hipoksik koşullarda büyüölölüp daha sonra hiperoksik koşullara alındığı ęapraz deneylerde, metabolik aktiviteleri aniden tersine dönmüştür. Bu bulgular oksijen seviyesinin kemik yapılanmasındaki tetikleyici rolünü destekleyen daha önceki ęalıřmalarla uygunluk göstermektedir.

Sawai ve arkadaşlarının (97) yaptığı bir ęalıřmanın amacı HBO 'in tavşan mandibulalarına iliak kemikten transplante edilen otojen kemik greftlerine etkisini değerlendirmektir. 16 japon tavşanında iliak kemikten aldıkları kortikokansellöz kemik paręasını yine aynı büyüklökteki kemik defektine yerleştirmişler. 8 hayvanda günde iki defa olmak üzere ameliyat öncesi ve sonrası 20 ve 10 seans boyunca (2.4 ATA'da 60 dk) HBO tedavisi uygulamış ve diğer 8 tavşan kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Greft ve onu çevreleyen kemik transplantasyonundan sonra 1, 2, 4 ve 8 haftalık dönemlerde örneklendirilmiş, ışık mikroskobu ve kontakt mikroradyografi kullanılarak HBO'in etkisi araştırılmış. Sonuç olarak 1 haftalık greftleme sonrası deney grubundaki osteoid formasyonun kontrol grubuna göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Greftleme sonrası 2 haftalık dönemde greftlenmiş kemik ile alıcı kemik saha arasında kaynaşma görölürken kontrol grubunda bu olay 4 haftalık süreçte dahi gözlenmemektedir. 4 haftalık süreç sonrasında deney grubunda alıcı saha ile greft birbirinden ayrılamazken kontrol grubunda bu bağlantı halen kırılğan bir yapıdadır. Bu sonuçlar HBO'in otojen serbest kemik greftlerinde kaynaşmayı hızlandırdığını göstermektedir.

Çalışmamızın klinik, radyolojik, histopatolojik sonuçları gözönüne alındığında Sawai'nin HBO ile ilgili yaptığı çalışmalara paralel olarak gerek 30 günlük gerekse 60 günlük konsolidasyon süreleri sonucunda distraksiyon boşluğunda yeterli kemik dokusu oluştuğunu gözlemlemekteyiz. Fakat 60 günlük konsolidasyon periyodu beklenen gruplar doğal olarak 30 günlük gruplardan lameller trabekülasyon açısından daha kompakt bir yapı göstermektedirler. 30 günlük HBO almış grup ile 60 günlük HBO almamış grup arasında ise bir fark görülmemektedir. Bu da bize HBO'nun osteogenezisi hızlandırdığı ve DO uygulamalarında konsolidasyon süresinin azaltılmasında faydası olacağı sonucunu vermektedir.

Sawai arkadaşlarının (98)tavşanlar üzerinde yaptığı diğer bir çalışmada bir kademeli cerrahi ile serbest otojen greftlere yerleştirilmiş saf titanyum implantların doku reaksiyonları üzerine HBO tedavisinin etkisi araştırılmış. 40 adet beyaz Japon tavşanında 80 adet implant iliak kresta'dan alınarak hayvanların mandibulalarına bilateral olarak yerleştirilen kemik greftine tapping yapmadan implante edilmiş. 20 tavşan 20 gün boyunca 60 dakika 2.4 ATA' lık HBO tedavisi alırken diğer 20 tavşan kontrol olarak kullanılmış. İmplantlar çevreleyen kemik doku cerrahi sonrası 20, 30, 60, 90 ve 120. günlerde çıkarılarak fikse ve dehidrate edilip resine gömülmüşler. 20 mikronluk kesitler alınıp mikrokobik inceleme yapılması sonucu 30' dan sonra 120 güne kadar olan süreçte HBO alan grupta kontrol grubuna göre daha fazla kemik implant kontağı olduğu saptanmış. Alıcı kemikte HBOT almış ve HBOT almamış gruplar arasında fark gözlenmemiş. Bu çalışma HBO tedavisinin serbest otojen greftlere immediyat yerleştirilen titanyum implantların doku işbirliği açısından yararlı olacağı sonucunu desteklemektedir.

Okubo ve arkadaşları(79) yaptığı bir çalışmada HBO tedavisinin rekombinant insan kemik morfogenetik proteini - 2 üzerindeki osteoindüktif etkisini araştırmışlar. Taşıyıcı olarak atelopektid tip 1 kollajen kullanarak ratların kalf kaslarına 5 mikron boyutlarında rhBMP – 2 implante etmişler. 30 adet Wistar rat'ı HBO verilen deney grubu ve verilmeyen kontrol grubu olarak 2 gruba ayrılmış. Yeni kemik oluşumu radyografik, histolojik ve biyokimyasal olarak implantasyon sonrası 3, 7 ve 21. günlerde ölçümlenmiş. Her 2 grupta 21. günde yeni kemik oluşumu gözlenmiş fakat HBO alan gruptaki kemiğin kontrol grubundan önemli ölçüde fazla olduğu görülmüş.

HBO alan grupta 7. günde implante materyalin dış tabakasında kıkırdaksı yapı izlenmiş. 7. ve 21. günlerde HBO alan grupta lokal doku alkalın fosfataz aktivitesi ve kalsiyum içeriği kontrol grubundan bariz şekilde fazladır. Bu sonuçlar HBO'in rhBMP – 2 'nin osteoindüksiyon oran ve aktivitesini hızlandırdığını desteklemektedir.

Birçok araştırmada kanıtlandığı üzere osteopromotif membran tekniği osseöz lezyonlarda güçlü bir kemik rejenerasyonu sağlamaktadır. HBO tedavisinin aynı zamanda kemik iyileşmesini hızlandırdığı bilinmektedir. Dahlin ve arkadaşlarının (32)yaptığı bu çalışmada bu iki tekniğin birleşiminin değeri araştırılmıştır. Yetişkin ratların mandibulalarının anterior bölgesinde ünilateral olarak 5mm çapında baştanbaşa kemik defektleri oluşturulmuştur. Hayvanların yarısında defektler bukkal ve lingualden membran ile kapatılmıştır. Hayvanlar daha sonra 4 gruba ayrılmıştır. Sadece membran ile tedavi edilenler, sadece HBO, kombine tedavi, tedavi edilmeyenler. 14 gün sonra defektlerde yapılan histolojik incelemelerde sadece HBO veya sadece membran tekniğine göre kemik iyileşmesinde belirgin bir gelişim gözlenmiştir. Membranların ve diğer kemik stimule edici tekniklerin kullanımı ile sinerjik etkilere ulaşılabilir.

Steed ve arkadaşlarının (103) yaptığı bir çalışmada HBO' in osteogenezis'i artırıcı etkisi araştırılmış. Çeneler bölgesinde osteomyelit ve osteoradyonekrozun tedavisinde HBO tedavisinin etkinliğini gözlemlemişler. Anterior maksiller osteotomi yapılan 30 adet hasta deney ve kontrol grubu olarak 2 gruba ayrılmış. Deney grubundaki hastalar haftada 5 gün olmak üzere günde 1 kez 2.4 ATA' da 90 dakika % 100' lük oksijen tedavisini 30 seans almışlardır. Bir segmentometre kullanılarak segment mobilitesi ölçülmüştür. Ölçümler operasyon sonrası 3, 4, 5 ve 6. haftalar sonrası tek kör tekniği kullanılarak tarafsız bir gözlemci tarafından yapılmıştır. Osteotomi yapılmış segmentin mobilizasyonunu takip amacıyla 400 gramlık kuvvet horizontal olarak 5 saniye boyunca ark teline uygulanmış. Mobilite mms'nin onda biri olarak bulunmuş. Verilerin analizi sonucunda deney ve kontrol gruplarında mobilite açısından bariz fark olduğu gözlenmiş. Bu klinik çalışma anterior maksiler osteotomi yapılan hastalarda HBO'in osteogenezisi arttırdığı ve iyileşme süresini azalttığını göstermektedir.

Muhonen ve arkadaşlarının (75) yaptığı bir çalışmada tavşan mandibular distraksiyonunda radyasyon ve HBO'in osteoblastik aktivite ve anjiogenesis'e etkisi değerlendirilmiştir. Üç grup çalışılmıştır. İki gruptaki mandibulalar 22.4 Gy luk

radasyon almışlardır. Radyasyona almış gruplardan birisine ayrıca ameliyat öncesi 18 defa günde 90 dk. 2.5 ATA'lık HBO verilmiştir. Üçüncü gruba HBO veya radyoterapi verilmemiştir. unilateral olarak mandibular uzatma yapılmıştır. Osteoblastik aktivite ex-vivo olarak florid dijital otoradyografi ile değerlendirilmiştir. Histomorfometrik olarak distrakte kemiğin neovaskülarizasyonu değerlendirilmiştir. Radyasyon almış hayvanlara göre almamış olanlarda osteoblastik aktivite daha fazladır. Radyasyon almamış hayvanlarda aktivite distraksiyon alanında düzenli olarak dağıtılmıştır. Radyasyon almış hayvanlarda aktivite uzatılmış kemiğin merkez üçlüsünde periferel üçlüye oranla daha fazladır. HBO osteojenik paterni Radyasyon almamış kemiktekine benzer şekilde değiştirmiştir. Radyasyon almamış hayvanlarda kan damarlarının sayısı 1.7 katı HBO almamış radyasyonlu gruba göre HBO'siz Radyasyon almış hayvanlarda çok az sayıda kan damarına rastlanmıştır. Kan damarları radyasyon almamış hayvanlarda ve radyasyon ve HBO'ı beraber almış hayvanlarda santral bölgede periferel bölgeye göre daha fazladır fakat radyasyon almış HBO'siz grupta durum böyle değildir. sonuç olarak radyoterapi distraksiyon kemik oluşumunu ve neovaskülarizasyonu DO ile ilintili olarak bozar. HBO osteoblastik aktiviteyi artırır, fakat radyasyon almamış kemik seviyesine çıkartamaz. HBO ile anjiojenik cevap kayda değer şekilde artmaktadır. Çalışmamızda buna paralel olarak özellikle 60 günlük deney gruplarında yapılan histopatolojik incelemelerde vaskülarizasyonun diğer gruplara oranla önemli derecede artmış olduğunu gördük

Çalışmamızda kumpasla yapmış olduğumuz milimetrik ölçümler sonucunda aynı miktarda distraksiyon yapılmış olmasına rağmen deney grubunda kontrol grubundan daha fazla kemik oluştuğu görülmüştür. Grup B' de oluşan kemik miktarı grup C' ye yakındır. Deney grubunda A ve B alt grupları elde edilen kemik miktarı bakımından kıyaslandığında; A grubunda elde edilen kemik istatistiksel olarak B grubundan fazladır. Oysa kontrol grubunda anlamlı bir fark yoktur. Deney gurubu ile kontrol grubu kıyaslandığında grup A ile grup D arasında deney grubu lehine anlamlı bir fark olduğu gözlenmektedir. Bunun yanı sıra grup B ile grup C arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlendi. HBO'in kemik doku iyileşmesini hızlandırıcı etkileri göz önüne alındığında HBO vermeden 60 günlük konsolidasyon periyodu beklemektense HBO vererek 30 günlük konsolidasyon periyodu beklemek daha avantajlı görülmektedir. Bu bulgular HBO' in osteogenesisi hızlandırdığı ve de arttırdığını gösteren literatürlerle

uyumludur(32, 75, 79, 97, 98, 103). Değişik konsolidasyon periyotlarının uygulandığı ve daha fazla deney hayvanının kullanıldığı araştırmaların yapılmasının yararlı olacağı kanısındayız.

Radyografik incelemelerimizde; deney grubunda grup A ve grup B alt grupları alüminyum eşdeğerlikleri bakımından kıyaslandığında; grup A' da elde edilen kemik istatistiksel olarak grup B' den fazladır. Aynı şekilde kontrol grubunda grup C ve grup D alt grupları alüminyum eşdeğerlikleri bakımından kıyaslandığında; grup C' de elde edilen kemik istatistiksel olarak grup D'den fazladır. Hem deney hem kontrol grubunda 60 günlük konsolidasyon periyodunda elde edilen kemik yoğunluğunun 30 günlük konsolidasyon periyodunda elde edilen kemik yoğunluğundan dansitometrik açıdan daha yoğun bir kemik olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar ideal konsolidasyon periyodunun belirlenmesi için yapılan çalışmalarla uyushmaktadır (25, 72, 97, 101). Yani uzun dönem konsolidasyon periyodu beklendiğinde radyolojik olarak kısa dönemden daha dens bir kemik yapısı elde edilmektedir. Aynı konsolidasyon süresi beklenmiş olan gruplara baktığımızda radyolojik açıdan grup B ile grup D arasında arasında B grubu lehine anlamlı bir fark vardır. Bu bize kısa dönem konsolidasyon periyodu beklenen çalışmalarda HBO tedavisinin radyolojik açıdan daha dens bir kemik oluşmasına sebep olacağını göstermektedir. DO gibi hassas çalışma gerektiren operasyonlarda tavşan çenelerinin küçük olmasından dolayı zorluklarla karşılaşilmektedir. Bu yüzden ileri çalışmaların kemik yapısı daha büyük olan koyun veya köpek gibi denekler üzerinde yapılmasının daha avantajlı olacağını düşünmekteyiz.

Histolojik açıdan ise; uzman patolog tarafından belirlenmiş skorlama değerleri istatistiksel olarak kıyaslandığında grup A ile grup C arasında deney grubu lehine anlamlı bir fark görülürken grup B ile grup C arasında bir fark görülmemektedir. Yani hem milimetrik ölçüm sonuçlarına hem de radyografik değerlendirmelere paralel olarak histopatolojik inceleme sonuçlarında HBO tedavisi eşliğindeki 30 günlük konsolidasyon periyodunun HBO tedavisi olmadan 60 günlük konsolidasyon periyodu beklemeye eşdeğer olduğu gözlenmiştir. Histopatolojik olarak gerçekleştirilen incelemeler sırasında DO ve HBO uygulanan deneklerin distraksiyon sahalarının oldukça dens ve kuvvetlere desteklik edebilecek yeni kemik dokusu ile dolu olduğu gözlenmiştir. 30. günden 60. güne doğru gittikçe artan bir formasyon ve trabekülasyon

olayı gerçekleşmiş ve sonuçta kemiğin diğer kısımlarından hemen hemen hiç farkı olmayan yeni kemik dokusu elde edilmiştir. Sadece DO uygulanan grupta elde edilen yeni kemik dokusunun daha çok interstisyel yağ dokusundan zengin adipoz kemik dokusu olduğu grlmştir. Bu veriler diğer verilerle birleştirildiğinde HBO'nun DO yöntemine gerek kemik kalitesinin artırılması gerekse konsolidasyon süresinin azaltılması açısından yararlı bir tedavi yöntemi olacağı kanaatine varmaktayız.

Son on yılda DO çalışmalarında konsolidasyon süresinin kısaltılması, bol miktarda ve matür kemik elde edilmesi ile ilgili çalışmalar çok yoğunluk kazanmıştır. Bizim alışmamızda da HBO tedavisinin DO'nde konsolidasyon süresinin kısaltılmasında yararlı olacağı kanaatine varılmıştır. Bununla ilgili, bundan sonraki çalışmalarda daha çok ve daha büyük deneysel hayvanları kullanılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca yeni elde edilen kemiğin miktarının ölçülmesinde ve değerlendirilmesinde histomorfometrik çalışmaların daha değerli sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

VI - SONUÇ:

Distraksiyon osteogenezisi alveoler kemik kayıplarının tedavisinde kullanılmakta olan kemik greftleri, alloplastik ve allojenik materyaller, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu gibi yöntemler arasında yumuşak doku ve kemikte rekonstrüksiyonun eş zamanlı sağlanması sebebiyle avantajlı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Alveolar kemik kayıplarının en sık görülen sebepleri arasında periodontal hastalıklar, travma, oral kanser rezeksiyonları ve gelişimsel nedenler gelir. Görüldüğü gibi bu sebeplerin çoğunda normal yapısını ve oksijenlenmesini kaybetmiş olan dokular mevcuttur. Bunun yanı sıra bu dokuların rekonstrüksiyonu için kullanacağımız Distraksiyon Osteogenezisi yönteminin osteotomi safhası kendi başına travmatik bir metoddur. Konsolidasyon döneminde ise hasta uzun süre ekstraoral veya intraoral apereyler ile hayatını idame ettirmek zorunda kalmaktadır ve bu durum hastanın günlük hayatını zorlaştırmaktadır. Konsolidasyon süresini minimuma indirmek ve osteoblastları aktive ederek osteogenezisi daha etkili kılmak suretiyle DO ile sağlanan kemiğin kalite, kantitesini arttırıp maturasyon süresini azaltmak amacıyla ortama bazı ajanlar verilmektedir. Bu ajanlardan birisi olan HBO, kemik dokuda bozulan iyileşme proseslerinde, hipoksiyi ortadan kaldırıp osteogenezis'i uyarak iyileşmeyi sağlar veya hızlandırır. Osteogenetik aktivite aktif bir süreçtir ve oksijene gereksinim gösterir. Hiperbarik oksijen tedavisi ile sağlanan doku oksijeni kemik dokuda gecikmiş veya durmuş iyileşmeyi düzenler.

Bu araştırmada kullanılan tavşanlar iki gruba ayrılmış. Gruplardan birinde mandibuler korpusun lateral yüzeyinde uygulanan standart bir osteotomi işlemi ile kortikokansellöz kemik segmentinin dereceli olarak distraksiyonu yapılırken diğer gruptaki tavşanlara bu prosedüre ek olarak düzenli hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmış ve elde edilen sonuçlar klinik, radyolojik ve histolojik olarak değerlendirilmiştir.

1. Klinik olarak enfeksiyon ve ödem varlığı açısından değerlendirme yapılmıştır. Bu değerlendirmede 60 günlük deney grubunda ödem açısından

en yüksek değere rastlanmıştır. Buna sebep olarak bu gruptaki tavşanların ilk olarak opere edilmesi operasyon protokol ve sistematğine yeni alışılıyor olmasının neden olabileceğı düşünölmektedir. Deney grubunda hiç enfeksiyona rastlanmazken kontrol grubunda 60 günlük grupta 2 hayvanda enfeksiyona rastlanmasının sebebi olarak ise HBO' in yara iyileşmesi ve enfeksiyon üzerine olan antibakteriyel etkisinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

2. Klinik anlamda yapılan diğer değeriendirme sakrifikasyon sonrası elde edilen histopatolojik kesitlerde kumpas ile deneklerin alt çenelerinin distraktör uygulanan deney tarafları ile işlem yapılmayan kontrol tarafları ölçümleri yapılmış ve aradaki fark istatistiksel olarak değeriendirilmiştir. Kumpasla ölçümler sonucu elde edilen kemik miktarı değerielerinin karşılaştırılmasında HBO tedavisi uygulanan grupta daha fazla kemik oluşmuş olmasına rağmen istatistiksel olarak HBO uygulanmayan grup ile arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
3. Radyografik incelemede gruplar alüminyum eşdeğerlikleri bakımından dansitometrik değerieler açısından kıyaslandığında 30 günlük deney grubu ile 60 günlük kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görölmezken 30 günlük deney grubu ile 30 günlük kontrol grubu arasında deney grubu lehine anlamlı bir fark olması konsolidasyon süresinin kısaltılabilmesi konusunda HBO tedavisinin kullanılması lehine umut verici bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır.
4. Histopatolojik tetkiklerden çıkan sonuçlarda skoriama değerieleri açısından bir farklılık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir. Radyolojik bulgulara benzer olarak 30 günlük deney grubu ile 60 günlük kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görölmezken 60 günlük deney grubu ile 60 günlük kontrol grubu ve 60 günlük deney grubu ile 30 günlük kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görölmektedir. Yani her iki yöntemle de yeni kemik dokusu elde edilmişse de HBO tedavisi uygulanan grupta elde edilen kemik dokusunun trabekölasyon ve interstisyel

ara dokuları bakımından uygulanmayan grupta elde edilen kemiğe göre daha üstün olduğu görülmüştür.

5. Sonuç olarak çalışmamız HBO tedavisinin osteogenezisi hızlandırıldığını göstermektedir. DO ile sağlanan kemiğin kalite ve kantitesini artırıp maturasyon süresini azaltmak suretiyle uzun süre konsolidasyon süreci için beklenmek istenmeyen hastalarda HBO tedavisinin yararlı olacağını düşünmekteyiz.
6. Benzer çalışmaların farklı konsolidasyon süreleri beklenerek daha fazlasayıda ve daha büyük çeneleri olan hayvanlarda yapılmasının HBO' in insanda uygulanan DO yöntemine etkisini değerlendirmede faydalı olacağı kanaatindeyiz.



VII - ÖZET

Çene yüz bölgesinde oluşan kemik yetersizliklerinin en sık görülen sebepleri arasında travmatik diş çekimleri, periodontal hastalıklar, tümör rezeksiyonları sonrası veya gelişimsel nedenler gelmektedir. Bu kemik yetersizliklerinin tedavisinde otojen kemik greftlerinin, alloplastik ve allojenik materyallerin kullanılması, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tedavi alternatifleri olmasına rağmen son dönemlerde kemik yükseklik ve genişliklerinin artırılması amacıyla yumuşak doku ve kemikte rekonstrüksiyonun eş zamanlı sağlandığı distraksiyon osteogenezisi rutin kullanıma girmiştir. Fakat DO yönteminin, konsolidasyon periyodunun uzun oluşu, hastanın tedaviyi kabul etmede karşılaştığı bir dezavantajdır.

Bu çalışmada 24 adet Yeni Zelanda tavşanı 12'şerli 2 gruba ayrıldı. Her 2 gruptaki tavşanların mandibulalarının lateral yüzeylerine DO uygulandı. Gruplardan birisi HBO tedavisi alırken diğer grup kontrol grubu olarak kullanıldı. Gruplarda kendi içlerinde alt gruplara ayrılarak 30 ve 60 günlük konsolidasyon periyotları sonrası sakrifikasyonları yapıldı. Elde edilen sonuçlar klinik, radyolojik ve histolojik olarak değerlendirildi. Elde edilen kemik miktarı açısından HBO tedavisi alan grupta ölçümsel olarak daha fazla kemik oluşmuş olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır. Radyografik açıdan yaptığımız dansitometrik analiz sonucunda kısa dönemde HBO tedavisinin yeni oluşan kemiğin dansitesini arttırdığı gözlenmiştir. Histolojik incelemede ise aynı sonuç uzun dönem konsolidasyon süresi beklenen grupta elde edilmiştir.

Sonuç olarak HBO tedavisinin kemiğin kalite ve kantitesini artırıp maturasyon süresini azaltarak distraksiyon osteogenezisinin konsolidasyon periyodunu azaltmak amacıyla kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

VIII – SUMMARY

The most common causes of alveolar bone deficiency includes traumatic tooth extractions, periodontal diseases, tumor resection or developmental deformity. For being the treatment of these bone deficiencies autogenous bone grafts, guided tissue regeneration, alloplastic and allogenic materials were used, although recently distraction osteogenesis (DO) which provides an increase in the height and width of both bone and soft tissue simultaneously takes the place of those reconstruction methods. But the long consolidation period of DO becomes a disadvantage for the patient in accepting the treatment.

In this study we grouped 24 New Zeland rabbits into 2 groups that each group involved 12 rabbits. We applied DO on the lateral surface of the mandible of the rabbits in both groups. One of the groups had given hyperbaric oxygen (HBO) therapy the other group is used as control group. Each groups are divided into subgroups and after 30 and 60 days of consolidation period their sacrifices were made. We compared the acquired bone amounts; although in the group of HBO treatment there was more bone forming but there was no statistical difference between two groups. Radiographically, as a result of densitometric analyses it was observed that HBO treatment increases the new forming bone density in the short term. But in the histological examinations, the same result has acquired in the group which had waited for long term consolidation period.

As a result we think that HBO treatment can be used to increase the quality and the quantity of bone and to decrease the maturation time which shortens the consolidation period of DO.

VIII - KAYNAKLAR

1. Abbott, L.C.: The Operative Lengthening of Tibia and Fibula. J. Bone. Joint. Surg., 9:128,1927 (39 no'lu kaynaktan alınmıştır).
2. Ahn, J., Figueroa, A.A., Braun, S., Polley, J.M.: Biomechanical Considerations in Distraction of the Osteotomized Dentomaxillary Complex. Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop., 116:264-270,1999.
3. Al Ruhaimi, K.A.: Effect of Calcium Sulphate on the Rate of Osteogenesis in Distracted Bone. Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 30:228-233,2001.
4. Al Ruhaimi, K.A.: Comparison of Different Distraction Rates in the Mandible: An Experimental Investigation. Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 30:220-227,2001.
5. Altuna, A., Walker, E., Freeman, E.: Surgically Assisted Rapid Orthodontic Lengthening of the Maxilla in Primates. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop., 107: 531-6,1995.
6. Annino, D.J., Goguen, L.A., Karmody, C.S.: Distraction Osteogenesis for Reconstruction of Mandibular Symphyseal Defects. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.: 120: 911-916,1994.
7. Block, M.S., Cervini, D., Chang, A., Gottsegen, G.B.: Anterior Maxillary Advancement Using Tooth-supported Distraction Osteogenesis. J. Oral. Maxillofac. Surg., 53:561,1995.
8. Block, M.S., Akın, R., Chang, A.: Skelatal and Dental Movements after Anterior Maxillary Advancement Using Implant-supported Distraction Osteogenesis in Dogs. J. Oral Maxillofac. Surg., 55:1433,1997.
9. Block, M.S., Brister, G.D.: Use of Distraction Osteogenesis for Maxillary Advancement: Preliminary Results. J. Oral Maxillofac. Surg., 52:282-286,1994.

10. Block, M.S., Chang, A., Crawford, C.:10 Mandibular Alveolar Ridge Augmentation in the Dog Using Distraction Osteogenesis. J. Oral Maxillofac. Surg., 54:309-314,1996.
11. Bouletreau, P.J., Warren, S.M., Longaker, M.T.: The Molecular Biology of Distraction Osteogenesis. J. Cranio-Maxillofac. Surg., 30:1-11,2002.
12. Brown, S.D., Piantadosi,C.A.: In Vivo Binding Of Carbon Monoxide To Cytochrome C Oxidase İn Rat Brain. J. Appl Physiol., 68:604 – 610,1990.
13. Califano, L., Cortese, A., Zupı, A., Tajana, G.: Mandibular Lengthening by External Distraction: An Experimental Study in the Rabbit. J. Oral Maxillofac. Surg., 52:1179-1183,1994.
14. Carls, F.R., Jackson, I.T., Topf, J.S.: Distraction Osteogenesis for Lengthening of Hard Palate: Part I. A Possible New Treatment Concept for Velopharyngeal Incompetence: Experimental Study in Dogs. Plast. Reconstr. Surg., 100:1635,1997.
15. Cedars, M.G., Linck, D.L., Chin, M., Toth, B.A.: Advancement of the Midface Using Distraction Techniques. Plast. Reconstr. Surg., 103:429-440,1999.
16. Chin, M., Toth, B.A.: Le Fort III Advancement with Graduel Distraction Using Internal Devices. Plast. Reconstr. Surg., 100:819,1997.
17. Cierny, G., Zorn, K.E.: Segmental Tibia Defects. Clin. Orthop., 301:118-123,1994.
18. Cobb, N., Etzel, R.A.: Unintentional Carbonmonoxide Releated Deaths İn The United States, 1979 Through 1988. JAMA., 266:659 – 663, 1991.
19. Codivilla, A.: On the Means of Lengthening,in the Lower Limbs,the Muscles and Tissue Which are Shortened Through Deformity. Am. J. Orthop. Surg., 2:353,1905 (19 no’lu kaynaktan alınmıştır).

20. Cohen, S.R., Burstein, F.D., Stewart, M.B., Rathburn, M.A.: Maxillary-Midface Distraction in Children with Cleft Lip and Palate: A Preliminary Report. *Plast. Reconstr. Surg.*, 99:1421,1997.
21. Cohen, S.R., Rutrick, R.E., Burstein, F.D.: Distraction Osteogenesis of the Human Craniofacial Skeloton: Initial Experience with a New Distraction System. *J. Craniofac. Surg.*, 6:368,1995.
22. Cohen, S.R.: Craniofacial Distraction with a Modular Internal Distraction System: Evolution of Design and Surgical Techniques. *Plast. Reconstr. Surg.*, 103: 1592-1608,1999.
23. Cook, S.D., Baffes, G.G., Wolf, M.W., Sampath, T.K., Rueger, D.C.: Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein Protein-7 Induces Healing in a Canine Long Bone Segmental Defect Model. *Clin.Orthop.*, 301-302,1994.
24. Cope, J.B., Samchukov, M.L., Cherkashin, A.M.: Mandibular Distraction Osteogenesis: A Historic Perspective and Future Direction. *Am. J.Orthod. Dentofac.Orthop.*, 115: 448-60,1999.
25. Cope, J.B., Samchukov, M.L.: Mineralization Dynamics of Regenerate Bone During Mandibuler Osteodistraction. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 30:234-242,2001.
26. Cope, J.B., Samchukov, M.L.: Regenerate Bone Formation and Remodelling During Mandibuler Osteodistraction. *Angle Orthod.*, 70:99-111,2000.
27. Costantino, P.D., Friedman, C.D., Shindo, M.L., Houston, C., Sisson, G.A.: Experimental Mandibular Regrowth by Distraction Osteogenesis. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg.*, 119. 511-516,1993.
28. Costantino, P.D., Shybut, G., Friedman, C.D., Pelzer, H.J., Masini, M., Shindo, M.L., Sisson, G.A.: Segmental Mandibular Regeneration by Distraction Osteogenesis. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg.*, 116: 535-545, 1990.

29. Costantino, P.D., Friedman, C.D.: Distraction Osteogenesis: Application for Mandibular Regrowth. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 24:1433-1443,1991.
30. Crawford, M.J.: Selection of Appliances for Typical Facial Fractures. *Oral Surg. Oral Med. Oral Path.*, 1: 442-451,1948 (14 no'lu kaynaktan alınmıştır).
31. Çetingül, E.: Çene- Yüz Kırıkları. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD. Ders Notları. İzmir,1985.
32. Dahlin, C., Linde, A., Röckert, H.: Stimulation of early bone formation by the combination of an osteopromotive membrane technique and hyperbaric oxygen. *Scand. J. Plast. Reconstr. Hand Surg.* 27: 103 – 108, 1993.
33. Delloye, C., Delefortrie, G., Coultelier, L., Vincent, A.: Bone Regenerate Formation in Cortical Bone During Distraction Lengthening. An Experimental Study. *Clin Orthop.*, 250:34-42,1990.
34. Dirks, R.C., Faimen, M.D.: Free Radical Formation and Lipid Peroxidation in Rat and Mouse Cerebral Cortex Slices Exposed to High Oxygen Pressure. *Brain Res.*, 248: 355-60,1982.
35. Doctor, N., Pandya, S., Supe, A.: Hyperbaric Oxygen Therapy İn Diabetic Foot. *J. Postgrad. Med.*, 38:112 – 114,1992.
36. Douglas, L.R., Dougless,J.B., Nakeeb, S., Smith, P.J.,Al Rubaiya, A.: Intraoral Distraction Osteogenesis in the Baboon Mandible Using a Tooth and Bone-Anchored Appliance. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 58:48-54,2000.
37. Emparanza, A.,Vela, A.,Lasagabaster, F.: Distraction Osteogenesis in Maxillary Hypoplasia Using Internal Devices. Mosby., St. Louis, 2001.
38. Farhadieh, R.D., Gianoutsos, M.P., Dickinson, R.,Walsh, W.R.: Effect of Distraction Rate on Biomechanical Mineralization and Histologic Properties of an Ovine Mandible Model. *Plast. Reconstr. Surg.*, 105:889-895,2000.

39. Fyke, F.E. III, Kazmier, F.J., Harms, R.W.: Venous Air Embolism: Life Threatening Complication Of Orogenital Sex During Pregnancy. *Am. J. Med.*, 78:333 – 336,1985.
40. Green, S.A.: Skelatal Defects: A Comparison of Bone Grafting and Bone Transport for Segmental Skelatal Defects. *Clin. Orthop.*, 301:111-119,1994.
41. Grim, P.S., Gottlieb, L.J., Boddie, A., Batson, E.: Hyperbaric Oxygen Theraphy. *JAMA*, 263: 2216, 1990.
42. Guerrero, C.: Expansion Mandibular Quirurgica. *Rev. Venez. Orthod.* 1-2: 48-50, 1990 (52 no'lu kaynaktan alınmıştır).
43. Hult, A.: Fracture Healing: A Concept of Competing Healing Factors. *Acta Orthop. Scand.*, 51:5-8,1980.
44. Hunt, T.K.: The Physiology Of Wound Healing. *Ann. Emerg. Med.*, 17:1265 - 1273, 1988.
45. Ilizarov, G.A.: A Method of Uniting Bones in Fractures and an Apparatus to Implement this Method. USSR Authorship. Certificate 98471, filed 1952 (52 no'lu kaynaktan alınmıştır).
46. Ilizarov, G.A.: Transsosseous Osteosynthesis. Heidelberg: Springer-Verlag., 800, 1992 (52 no'lu kaynaktan alınmıştır).
47. Ilizarov, G.A.: The Tension-Stress Effect on the Genesis and Growth of Tissues. Part I.The Influence of Stability of Fixation and Soft-Tissue Preservation. *Clin. Orthop. Rel Res.*, 238: 249-281, 1989.
48. Ilizarov, G.A.: The Tension-Stress Effect on the Genesis and Growth of Tissues: Part II: The Influence of the Rate and Frequencyof Distraction. *Clin. Orthop.*, 239:263-285,1989.

49. Ilizarov, G.A.: Transosseous Osteosynthesis: Theoretical and Aspects of the Regeneration and Growth of Tissue. Gren, S.A. (Ed), Springer Verlag, Berlin, 1992.
50. Ilizarov, G.A., Barabash, A.P., Imerlishvili, I.A.: Morphological Characteristics of the Formation and Reconstruction of Bone Tissue in the Replacement of Extensive Bone Defects. Orthop. Travmotol..1: 16-20,1982.
51. Ilizarov, G.A.: The Principles of the Ilizarov Method. Bull. Hosp. Jt. Dis. Orthop. Inst. 48: 1-11,1988.
52. Jain, K.K.: Hyperbaric Oxygen Therapy in Hematology and Immunization. In: Textbook of Hyperbaric Medicine, Chapt 22, Hogrefe and Huber Publishers, 309-317,1990.
53. Jain, K.K.: Hyperbaric Oxygen in Wound Healing. In: Textbook of Hyperbaric Medicine, Chapt. 14, Hogrefe and Huber Publishers, 193-202,1990.
54. Jain, K.K.: Physical, Physiological and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. In: Textbook of Hyperbaric Medicine, Chapt. 2 , Hogrefe and Huber Publishers, 11-25,1990.
55. Kahl-Nieke, B., Fieshbach, R.: Effect of Early Orthopedic Intervention on Hemifacial Microsomia Patients: An Approach to a Cooperative Evaluation of Treatment Results. Am.J.Orthod. Dentofac. Orthop., 114: 538-550,1998.
56. Karahurju-Suvanto, T., Peltonen, J., Kahri, A.: Distraction Osteogenesis of the Mandible. An Experimental Study on Sheep. Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 21:118,1992.
57. Karp, N.S., McCarthy, J.G., Schreiber, J.S., Sissons, H.A., Thorne, C.H.: Membranous Bone Lengthening.A Serial Histological Study. Ann. Plast. Surg., 29:2,1992.
58. Kayalı, H.: Genel Histoloji. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları:215-243,1989.

59. Kazanjian, V.H.: The Interrelation of Dentistry and Surgery in the Treatment of Deformities of the Face and Jaws. *Am. J. Orthod. Oral Surg.*, 27: 10-30,1941 (14 no'lu kaynaktan alınmıştır).
60. Kessler, P., Wiltfang, J., Schultze-Mosgau, S., Hirschfelder, U., Neukam, F.W.: Distraction Osteogenesis of the Maxilla and Midface Using a Subcutaneous Device: Report of Four Cases. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 39: 13-21,2001.
61. Kety, S.S., Schmidt, C.F.: The Effects Of Altered Arterialtensions Of Carbon Dioxide And Oxygenon Cerebral Blood Flow And Cerebral Oxygen Consumption Of Normal young men. *J. Clin. Invest.*, 27:484-492,1948.
62. Knighton, D.R., Halliday, B., Hunt, T.K.: Oxygen as an antibiotic. *Arch Surg.*, 121:191-195,1986.
63. Kojimoto, H., Yasui, N., Goto, T., Matsuda, S., Shimomura, Y.: Bone Lengthening in Rabbits by Callus Distraction. *J. Bone Joint Surg.*, 70:543-549,1988.
64. Kostopoulos, L., Karring, T.: Role of Periosteum in the Formation of Jaw Bone. An Experiment in the Rat. *J. Clin. Periodontol.*, 22:247-254,1995.
65. Mader, J.T.: Hyperbaric Oxygen Therapy. A Committee Report. Undersea and Hyperbaric Medical Society, Bethesda,1989.
66. Malchiodi, L., Scarano, A., Quaranta, M., Piatelli, A.: Rigid Fixation By Means of Titanium Mesh in Edentulous Ridge Expansion for Horizontal Ridge Augmentation in the Maxilla. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 13:701-705,1998.
67. Marx, R.E., Johnson, R.P., Kline, S.N.: Prevention Of Osteoradionecrosis: A Randomized Prospective Clinical Trial Of Hyperbaric Oxygen Versus Penicillin. *J. Am. Dent. Assoc.*, 111: 49 – 54,1985.
68. Matteini, C., Mommaerts, M.Y.: Posterior Transpalatal Distraction with Pterygoid Disjunction: A Short-term Model Study. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, 120:498-502,2001.

69. McCarthy, J.G., Schreiber, J., Karp, N., Thorne, C.H., Grayson, B.H.: Lengthening the Human Mandible by Gradual Distraction. *Plast. Reconstr. Surg.*, 89: 1-8,1992.
70. Meyer, U., Wiesmann, H.P., Kruse Lösler, B., Handschel, J., Stratmann, U., Joos, U.: Strain-Related Bone Remodelling in Distraction Osteogenesis of the Mandible. *Plast. Reconst. Surg.*, 103:800-807,1999.
71. Michieli, S., Miotti, B.: Lengthening of Mandibular Body by Gradual Surgical Orthodontic Distraction. *J. Oral Surg.*, 35: 187-192,1977.
72. Mofid, M.M., Inoue, N., Atabey, A., Marti, G., Chao, E.Y.S., Manson, P.N., Vander Kolk, C.A.: Callus Stimulation in Distraction Osteogenesis. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 109(5):1621-1629,2002.
73. Molina, F.: Combined Maxillary and Mandibular Distraction Osteogenesis. *Semin Orthodont.*, 5:41,1999 (51 no'lu kaynaktan alınmıştır).
74. Monstrey, S.T., Mullick, P., Narayanan, K., Ramasastry, S.S.: Hyperbaric Oxygen Therapy and Free Radical Production: An Experimental Study in Doxorubicin Extravasation Injuries. *Ann. Plast. Surg.*, 38: 163-8,1997.
75. Muhonen, A., Haaparanta, M., Grönroos, T.: Osteoblastic activity and neoangiogenesis in distracted bone of irradiated rabbit mandible with or without hyperbaric oxygen treatment. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 33:173 – 178,2004
76. Murphy, B.P., Harford, F.J., Cramer, F.S.: Cerebral Air Embolism Resulting From Invasive Medical Procedures: Treatment With Hyperbaric Oxygen. *Ann. Surg.*, 201:242 – 245,1985
77. Nagger, L., Chevalleys, F., Blanc, C., Livio, J.J.: Treatment of Large Bone Defects with Ilizarov Technique. *J. Trauma*, 34: 390-393,1993.
78. Nylander, G., Otamiri, T., Lewis, D.H., Larsson, J.: Lipid Peroxidation Products in Postischemic Skeletal Muscle and After Treatment With Hyperbaric Oxygen. *Scand. J. Plast. Recons. Surg.* 23: 97-103,1989.

79. Okubo, Y., Bessho, K., Fujimura, K.: Effect of Hyperbaric Oxygenation on Bone Induced by Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein – 2. *British J. Oral Maxillofac. Surg.* 39:91-95, 2001
80. Orhan, T.C., Daphne, H., Melisa, K.B.: Oxygen tension regulates osteoblast function. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 105: 457 – 463, 1994.
81. Paccione, M.F., Mehrara, B.J., Warren, S.M., Greenwald, J.A., Spector, J.A., Luchs, J.S., Longaker, M.T.: Rat Mandibular Distraction Osteogenesis: Latency, Rate, and Rhythm Determine the Adaptive Response. *J. Craniofac. Surg.*, 12: 175-182, 2001.
82. Panikarovskiy, V.V., Grigorian, A.S., Kaganovich, S.I., Osipian, E.M., Antipova, Z.P.: Characteristics of Mandibular Reparative Osteogenesis Under Compression-Distraction Osteosynthesis: An Experimental Study. *Stomatol.*, 61: 21-25, 1982 (52 no'lu kaynaktan alınmıştır).
83. Parfitt, A.M., Duncan, H.: Metabolic Bone Disease Affecting the Spine. *The Spine*, (Eds) Rothman, R.H., Simeone, F.A., W.B. Saunders Company. 599-621, 1975.
84. Patrick, M., Tibbles, M.D., Edelsberg, J.S.: Hyperbaric Oxygen Therapy. *The New England Journal Of Medicine* 25:1642-1648, 1996.
85. Polley, J.W., Figueora, A.A.: Management of Severe Maxillary Deficiency in Childhood and Adolescence Through Distraction Osteogenesis with an External, Adjustable, Rigid Distraction Device. *J. Craniofac. Surg.*, 8: 181-185, 1997.
86. Polley, J.W., Figueora, A.A., Charbel, F.T.: Monoblock Craniomaxillofacial Distraction Osteogenesis in a Newborn with Severe Craniofacial Synostosis: A Preliminary Report. *J. Craniofac. Surg.*, 6:421, 1995.
87. Popowics, T.E., Zhu, Z., Herring, S.W.: Mechanical Properties of the Periosteum in the Pig, *Sus Scrofa*. *Arch. Oral. Biol.*, 47:733-741, 2002.

88. Puckett, C.L., James, S., Metzler, M.M., Silver, D.: Bone Formation by Revascularized Periosteal and Bone Grafts, Compared with Traditional Bone Grafts. *J. Plas. Reconstr. Surg.*, 64:361-365,1979.
89. Rachmiel, A., Potparic, Z., Jackson, I.T.: Midface Advancement by Graduel Distraction. *Br. J. Plast. Surg.*, 46:201,1993.
90. Rachmiel, A., Levy, M., Laufer, D.: Multiple Segmental Graduel Distraction of Facial Skeleton: An Experimental Study. *Ann. Plast. Surg.*, 36:52,1996.
91. Rachmiel, A., Srouji, S., Peled, M.: Alveolar Ridge Augmentation by Distraction Osteogenesis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 30:510-517,2001.
92. Raisz, L.G.: Physiology of Bone. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, (Ed) Becker K.L., J.B. Lippincott Company.468-475,1990.
93. Razdolsky, Y., Dessner, S., El-Bialy, T.: Correction of Maxillary Deficiency Using the ROD-4 Distraction Device. Mosby., St. Louis, 2001.
94. Rothman, R.H., Simone, F.A.: The Spine Volume II. W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, 1975.
95. Samchukov, M.L., Cope, J.B., Harper, R.P., Ross, J.D.: Biomechanical Considerations of Mandibular Lengthening and Widening by Gradual Distraction Using a Computer Model. *J.Oral Maxillofac. Surg.*, 56: 51-59,1998.
96. Samchukov, M.L., Cope, J.B., Cherkashin, A.M.: Craniofacial Distraction Osteogenesis.Mosby., St Louis, 2001.
97. Sawai, T., Niimi, A., Takahashi, H., Ueda, M.: Histologic Study Of The Effect Of HBO on Autogenous Free Bone Grefts *J. Oral Maxillofac. Surg* 54.975-981,1996.
98. Sawai, T., Niimi, A., Johansson, C.B., Sennerby L.,Ozeki, K., Takahashi, H., Ueda, M.: The effect of HBOT on bone tissue reactions to c.p. titanium implants placed in free autogenous bone grefts.clin. oral impl. Res.9:384-397, 1998

99. Schmidt B.L., Kung, L., Jones, C., Casap, N.: Induced Osteogenesis by Periosteal Distraction. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 60:1170-1175,2002.
100. Schumacher, B., Albrechtsen, J., Keller, J., Flyvbjerg, A., Hvid, I.: Periosteal İnsülin-Like Growth Factor and Bone Formation. Changes During Tibial Lengthening in Rabbits. *Acta Orthop. Scand.*, 67(3):237-241,1996.
101. Smith, S.W., Sachdeva, R.C.L., Cope, J.B.: Evaluation of the Consolidation Period During Osteodistraction Using Computed Tomography. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, 116:254-263,1999.
102. Snyder, C.C., Levine, G.A., Swanson, H.M., Browne, E.Z.: Mandibular Lengthening by Gradual Distraction: Preliminary Report. *Plast. Reconstr. Surg.*, 51:506-508,1973.
103. Steed D.S. , Kolodny J.S., Wilcox J.W., Malloy R.B.: Enhancement of Osteogenesis with Hyperbaric Oxygen.Wilford Hall USAF Medical Center San Antonio,1998
104. Stewart, K.J., Lvoff, G.O., White, S.A., Bonar, S.F., Walsh, W.R., Smart R.C., Poole, M.D.: Mandibular Distraction Osteogenesis: A Comparison of Distraction Rates in the Rabbit Model. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.*, 26:43-49,1998.
105. Şimşek A.: Distraksiyon Osteogenezisi. Seminer. GATA. Ankara,1998.
106. Takushima, A., Kitano, Y., Harii, K.: Osteogenic Potential of Cultured Periosteal Cells in a Distracted Bone Gap in Rabbits. *Journal of Surgical Research*, 78:68-77,1998.
107. Thom, S.R., Ohnishi, S.T., Ischiropoulos, H.: Nitric Oxide Released By Platelets İnhibits Neutrophil B2 İntegrin Function Following Acute Carbon Monoxide Poisoning *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 128:105 – 110, 1994.
108. Thom, S.R.: Functional İnhibition Of Leukocyte B2 İntegrins By Hyperbaric Oxygen İn Carbon Monoxide-Mediated Brain İnjury İn Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 123:248 – 256, 1993.

109. Thom, S.R.: Leukocytes İn Carbon Monoxide-Mediated Brain Oxidative İnjury. Toxicol. Appl. Pharmacol., 123:234 – 247, 1993.
110. Tompach, P.C., Lew, D., Stoll, J.L.: Cell response to hyperbaric oxygen treatment. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 26: 82 – 86, 1997.
111. Türker, M., Yüçetaş, Ş.: Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. Atlas Kitapçılık Tic. ve Ltd. Şti. Ankara, 1997.
112. Uçkan, S., Haydar, S.G., Dolanmaz, D.: Alveolar Distraction: Analysis of 10 Cases. Oral Surg Oral Med. Oral Pathol., 94:561-565, 2002.
113. Undersea And Hyperbaric Medical Society: Hyperbaric Oxygen Therapy: A Committee Report, Kensington, 1996.
114. Wassmund, M.: Lehbuch der Praktischen Chirurgie des Mundes und Der Kiefer. Band 1. Leipzig: Hermann Meusser., 1935 (14 no'lu kaynaktan alınmıştır).
115. Weinberger, B.W.: The History of Orthodontia. Part 17. Int. J. Orthod., 4: 92-116, 1918 (14 no'lu kaynaktan alınmıştır).
116. Yajima, H., Tamai, S., Mirzumoto, S., Inada, Y.: Vaskularized Fibular Grafts in the Treatment of Osteomyelitis and Infected Nonunion. Clin. Orthop., 293:256-264, 1993.
117. Yasui, N., Kojimoto, H., Shimizu, H., Shimomura, Y.: The Effect of Distraction Upon Bone, Muscle, and Periosteum. Orthopedic Clinics of North America., 22: 563-567, 1991 (52 no'lu kaynaktan alınmıştır).
118. Zamboni, W.A., Browder, L.K., Martinez, J.: Hyperbaric Oxygen And Wound Healing. Clin. Plastic Surg. 30:67-75, 2003.