



**T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**RAT MANDİBULASINDA OLUŞTURULAN KEMİK
DEFEKTLERİNE UYGULANAN STRONSIYUM RANELAT'IN
VE OTOJEN GREFT KARIŞIMININ İYİLEŞME ÜZERİNE
ETKİLERİNİN MİKRO CT İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dt. Büşra KOÇ
UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Öğr. Üyesi Esra MAVİ
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SIVAS
2022**



**T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**RAT MANDİBULASINDA OLUŞTURULAN KEMİK
DEFEKTLERİNE UYGULANAN STRONSİYUM RANELAT'IN
VE OTOJEN GREFT KARIŞIMININ İYİLEŞME ÜZERİNE
ETKİLERİNİN MİKRO CT İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dt. Bűsra KOÇ
UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Öğr. Üyesi Esra MAVİ
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SIVAS
2022**

ÖZET

RAT MANDİBULASINDA OLUŞTURULAN KEMİK DEFEKTLERİNE UYGULANAN STRONSIYUM RANELAT'IN VE OTOJEN GREFT KARIŞIMININ İYİLEŞME ÜZERİNE ETKİLERİNİN MİKRO CT İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt. Büşra KOÇ

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

SİVAS

2022

Oral ve maksillofasiyal cerrahinin en önemli araştırma alanlarından biri kaybolan veya eksilen kemik dokusunun tamamlanarak estetik ve fonksiyonun tekrar kazandırılmasıdır. Diş çekimi kaynaklı oluşabilen alveolar kayıplar, kistik oluşumlar, tümör operasyonları, onkolojik rezeksiyonlar, travma, enfeksiyon ve gelişimsel anomaliler gibi sebepler sonucunda kemik dokusunda defektler meydana gelebilmektedir. Çeşitli sebeplerle meydana gelen bu defektlerin anatomik forma en uygun şekilde onarılması gereklidir. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada araştırmacılar, kemik defektlerinin onarımı için yeni kemik oluşumunu uyarabilecek olan greftler ve biyomateryaller üzerinde çalışma yapmaktadırlar ve buna ek olarak kemik defektlerinin onarılması için osteoporoz tedavisinde kullanılan bazı ilaç uygulamaları giderek popülerlik kazanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; osteoporoz tedavisinde de kullanılan Stronsiyum Ranelat'ın tek başına ve otojen greft ile birlikte kullanıldığında yeni kemik oluşumundaki etkisinin araştırılmasıdır.

Yapılan birçok çalışmada Stronsiyum Ranelat'ın in vitro kemik rezorpsiyonunda inhibitor etkisi olduğu bulunmuştur. Stronsiyum Ranelat'ın osteoklastların sayısını azalttığı ve kemik rezorbe edici aktivitelerini inhibe ettiği incelenmiştir. Osteoporoz tedavisinde kullanılan Stronsiyum Ranelat'ın lokal salınım yapan ve granül formlarının yeni kemik oluşumuna pozitif yönde etki ettiği çalışmalar doğrultusunda bu çalışmada etken maddenin jel formunun kemik defektlerine etkisi incelenmiştir.

Çalışmada 32 adet dişi Wistar albino cinsi rat kullanılmıştır ve ratlar 5 gruba rastgele seçilerek dağıtılmıştır. Kontrol grubu (K), Otojen greft grubu (OG), %1,5'lik Stronsiyum Ranelat grubu (%1,5 SR), %7,5'lik Stronsiyum Ranelat grubu (%7,5 SR) ve Otojen greft + %7,5'lik Stronsiyum Ranelat grubu (OG+%7,5SR) olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır.

Tüm gruplarda ratların sağ mandibulasında 5 mm çapında defekt oluşturulmuştur.

1. deney grubu olan kontrol grubunda (K) oluşturulan defekte herhangi bir işlem yapılmamıştır.
2. deney grubu olan otojen greft grubunda (OG) oluşturulan defekt otojen kemik grefti ile doldurulmuştur.
3. deney grubu olan %1,5'lik Stronsiyum Ranelat (%1,5 SR) grubunda oluşturulan defekte %1,5'lik jel Stronsiyum Ranelat uygulanmıştır.
4. deney grubu olan %7,5'lik Stronsiyum Ranelat (%7,5 SR) grubunda oluşturulan defekte %7,5'lik jel Stronsiyum Ranelat uygulanmıştır.
5. deney grubu olan otojen greft + %7,5'lik Stronsiyum Ranelat (OG+%7,5 SR) grubunda oluşturulan defekt hem otojen kemik greftiyle doldurulmuş hem de lokal %7,5'lik jel Stronsiyum Ranelat uygulanmıştır.

Tüm gruplar 28. günde kurban edilmiştir. Tüm gruplardaki kemik iyileşmeleri mikro-CT analizi ile incelenmiştir.

Yapılan analizler sonucu gruplar arası radyolojik değerlendirmeler incelendiğinde 28. günde Tissue volüme (doku hacmi, TV), Bone volüme (kemik hacmi, BV), Bone surface (kemik yüzeyi, BS), Percent Bone volüme (kemik hacim yüzdesi, BV/TV) ve Trabekuler Number (Trabeküler sayı, Tb.N) ölçümleri yönünden gruplar arası farklılık önemli bulunurken; Bone surface/volume ratio (kemik yüzeyinin hacmine oranı, BS/BV), Bone surface density (kemik yüzey yoğunluğu, BS/TV) ve Hounsfield units (HU) değerlerinin ölçümleri yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur.

Sonuç olarak defekt bölgesine konulan Stronsiyum Ranelat'ın kemik iyileşmesi üzerine etkisinin olumlu olduğu anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Defekt, Otojen Greft, Stronsiyum Ranelat, Kemik İyileşmesi, Mikro CT



ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTS OF STRONTIUM RANELATE APPLIED TO BONE DEFECTS CREATED IN THE RAT MANDIBLE AND ITS MIXTURE WITH AUTOGENOUS GRAFT ON HEALING BY MICRO-CT

Büşra KOÇ

Department of Oral and Maxillofacial Surgery

SİVAS

2022

One of the most important research areas of oral and maxillofacial surgery is the restoration of aesthetics and function by completing the lost or missing bone tissue. Defects in bone tissue may occur for reasons such as alveolar losses, cystic formations, tumor operations, oncological resections, trauma, infection, and developmental anomalies that may result from tooth extraction. These defects caused by various reasons should be repaired in the most appropriate way for the anatomical form. In many recent studies, researchers have conducted research on grafts and biomaterials that can stimulate the new bone formation to repair bone defects, and additionally, some drug applications used in the treatment of osteoporosis to repair bone defects have gradually gained popularity.

The aim of this study was to investigate the effect of strontium ranelate, which is also used to treat osteoporosis, on new bone formation when used alone or with an autogenous graft.

In many studies, strontium ranelate was found to have an inhibitory effect on bone resorption in vitro. It was examined that strontium ranelate reduced the number of osteoclasts and inhibited their bone-resorbing activity. In line with the studies revealing that locally releasing and granular forms of strontium ranelate, which is used to treat osteoporosis, have a positive effect on new bone formation, the effect of the gel form of the active ingredient on bone defects was investigated in this study.

In the study, 32 female Wistar albino rats were used and randomly distributed into 5 groups, consisting of the control group (C), autogenous graft group (AG), 1.5% strontium ranelate group (1.5% SR), 7.5% strontium ranelate group (7.5% SR), and autogenous graft + 7.5% strontium ranelate group (AG+7.5% SR).

In all groups, a 5-mm diameter defect was created in the right mandible of the rats.

1. No procedure was applied to the defect created in the control group (C), the 1st experimental group.
2. The defect created in the autogenous graft group (AG), the 2nd experimental group, was filled with an autogenous bone graft.
3. 1.5% gel strontium ranelate was applied to the defect created in the 1.5% strontium ranelate (1.5% SR) group, the 3rd experimental group.
4. 7.5% gel strontium ranelate was applied to the defect created in the 7.5% strontium ranelate (7.5% SR) group, the 4th experimental group.
5. The defect created in the autogenous graft + 7.5% strontium ranelate (AG+7.5% SR) group, the 5th experimental group, was filled with an autogenous bone graft, and local 7.5% gel strontium ranelate was also applied to it.

All groups were sacrificed on day 28. Bone healing in all groups was examined by micro-CT analysis.

When the radiological evaluations between the groups were examined as a result of the analyses, while the difference between the groups in terms of tissue volume (TV), bone volume (BV), bone surface (BS), percent bone volume (BV/TV), and trabecular number (Tb.N) measurements on day 28 was found to be significant, the difference between the groups in terms of the measurements of; bone surface/volume ratio (BS/BV), bone surface density (BS/TV), and hounsfield units (HU) values was found to be insignificant.

In conclusion, the effect of strontium ranelate, which was placed on the defect site, on bone healing was found to be positive.

Keywords: Defect, Autogenous Graft, Strontium Ranelate, Bone Healing, Micro-CT

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖZET	iii
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kemik Doku, Yapısı ve Histolojisi	3
2.2. Kemik Hücreleri	5
2.2.1. Osteoprojenitör hücreler (Osteojenik prekürsör hücreler).....	6
2.2.2. Osteoblastlar	6
2.2.3. Osteositler	7
2.2.4. Osteoklastlar	7
2.3. Kemiğin Zarları	8
2.4. Kemik Tipleri	8
2.4.1. Primer (Olgunlaşmamış, Nonlameller, Woven) Kemik Dokusu.....	8
2.4.2. Sekonder (Olgunlaşmış) Kemik Dokusu	8
2.5. Kemik Oluşumu (Osteogenezis) ve Kemikleşme Türleri	10
2.6. Kemik Dokunun İyileşmesi.....	13
2.6.1. Enflamatuvar Evre (1-4 gün)	13
2.6.2. Proliferatif Evre	13
2.6.3. Maturasyon Evresi	13
2.7. Kemik İyileşmesinin Komplikasyonları.....	14
2.8. Kemik Defektleri ve Kritik Boyuttaki Defekt	14
2.9. Oral ve Maksillofasial Cerrahide Kemiğin Sınıflandırılması.....	15
2.10. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Greft Materyalleri	16
2.10.1. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Greft Kullanım Endikasyonları .	16

2.10.2. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Kemik Greft Materyallerinin Sınıflandırılması.....	17
2.10.3. İdeal Greft Materyalinde Olması Gereken Özellikler	21
2.10.4. Greftin iyileşmesini Etkileyen Faktörler	21
2.11. Kemik Morfojenik Proteinleri (Bone Morphogenic Protein-BMP)	21
2.12. Stronsiyum Ranelat	21
2.12.1. Stronsiyum Ranelat'ın Kimyasal Yapısı ve Biyolojik etkileri	22
2.12.2. Stronsiyum Ranelat'ın Kemik Hücrelerine Etkileri ve Mekanizması.....	23
2.12.3. Stronsiyum Ranelat'ın Anti-enflamatuvar Etkileri.....	24
2.12.4. Stronsiyum Ranelat'ın Farmakokinetik Etkileri.....	24
2.12.5. Stronsiyum Ranelat'ın Yan Etkileri	25
2.13. Mikro CT Yöntemi.....	26
3. MATERYAL METOD	29
3.1. Deney Hayvanlarının Seçilmesi ve Barındırılması	29
3.2. Çalışma Gruplarının Tanımlanması	29
3.3. Stronsiyum Ranelat Etken Maddesi ve Jel Formunun Hazırlanış Aşamaları	30
3.4. Cerrahi Teknik.....	34
3.5. Deney Hayvanlarının Post-operatif Bakımı ve Deneyin Sonlandırılması.....	39
3.6. Radyolojik Değerlendirme	39
3.6.1. Mikro –CT İncelemesi.....	39
3.7. İstatiksel Değerlendirme.....	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Klinik Bulgular.....	41
4.2. Radyolojik Değerlendirmeler ve İstatistik Analizler Sonucu Ortaya Çıkan Bulgular	41
5. TARTIŞMA	49
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
KAYNAKLAR	62

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 3.1. Deney ve Kontrol Grupları	30
Tablo 4.1. Gruplar Arası Micro-CT Parametrelerinin İstatiksel Değerlendirme Tablosu	44



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Kemik dokusunun yapısı	4
Şekil 2.2. Kemik Hücrelerinin Farklılaşma Yollarının Şematik Gösterimi	5
Şekil 2.3. Kompakt kemik ve arasındaki süngerimsi kemiğin görüntüsü.	9
Şekil 2.4. İntramembranöz kemikleşme	11
Şekil 2.5. Enkondral kemikleşme mekanizmasının şematik olarak gösterimi.....	12
Şekil 2.6. Stronsiyum Ranelat'ın kimyasal yapısı.	22
Şekil 2.7. Mikro-CT'nin Şematik Görüntüsü	28
Şekil 3.1. Stronsiyum Ranelat.....	31
Şekil 3.2. Kitosan Çözeltisi.....	31
Şekil 3.3. PVA (Polivinil Alkol) çözeltisi	32
Şekil 3.4. Stronsiyum Ranelat tozunun PVA içinde homjenize edilmesi.....	32
Şekil 3.5. İçerisinde SR bulunan PVA çözeltinin kitosan çözeltisine damlatma aparatu ile damlatılarak jel formuna getirilmesi.....	33
Şekil 3.6. Jel formda hazırlanmış 2 ayrı derişimde Stronsiyum Ranelat.....	34
Şekil 3.7. Operasyon sahasının hazırlanması.....	35
Şekil 3.8. İnsizyonun ardından kemiğe ulaşılması.....	36
Şekil 3.9. 5 mm çapındaki trefin frez ile defektin oluşturulması.....	36
Şekil 3.10. Operasyonda kullanılan trefin frez ve çıkarılan kemik fragmanı	37
Şekil 3.11. Kemik fragmanlarından elde edilen otojen greft.....	37
Şekil 3.12. %1,5'lik Stronsiyum Ranelat'ın lokal olarak uygulanması.....	37
Şekil 3.13. %7,5'lik Stronsiyum Ranelat'ın lokal olarak uygulanması.....	38
Şekil 3.14. Elde edilen otojen greft ve jel formundaki %7,5'lik Stronsiyum Ranelat'ın lokal olarak birlikte uygulanması.....	38
Şekil 3.15. Operasyon sahasının suture edilerek primer olarak kapatılması	38
Şekil 3.16. Bruker Skyscan 1272 mikro-CT cihazı.	40
Şekil 4.1. 28. gün Kontrol grubuna ait defekt bölgesinin mikro-CT görüntüsü. ...	41
Şekil 4.2. 28. gün Otojen greft grubuna ait defekt bölgesinin mikro-CT görüntüsü.	42
Şekil 4.3. 28. gün %1,5 SR grubuna ait defekt bölgesinin mikro-CT görüntüsü. .	42

- Şekil 4.4.** 28. gün %7,5 SR grubuna ait defekt bölgesinin mikro-CT görüntüsü. 43
- Şekil 4.5.** 28. gün OG + %7,5 SR grubuna ait defekt bölgesinin mikro-CT görüntüsü.43
- Şekil 4.6.** Gruplara ait 28. günde doku yüzey hacmi (Tissue volume, TV) değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi ve karşılaştırılması.45
- Şekil 4.7.** Gruplara ait 28.günde kemik hacmi (Bone volüme, BV) değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi ve karşılaştırılması.....46
- Şekil 4.8.** Gruplara ait 28.günde kemik yüzey alanı (Bone surface, BS) değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi ve karşılaştırılması.46
- Şekil 4.9.** Gruplara ait 28.günde kemik hacim yüzdesi (bone volüme/ tissue volüme, BV/TV) değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi ve karşılaştırılması.....47
- Şekil 4.10.** Gruplara ait 28.günde trabekül sayısı (TB.N) değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi ve karşılaştırılması.47

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	: Santigrat Derece
α	: Alfa
β	: Beta
Ark.	: Arkadaşları
ALP	: Alkale Fosfataz
BMD	: Kemik Mineral Yoğunluğu
BMP	: Kemik Morfojenik Protein
BS	: Kemik Yüzeyi
BS/BV	: Kemik Yüzeyi ile Kemik Hacmi Oranı
BS/TV	: Kemik Yüzey Yoğunluğu
BV/TV	: Kemik Hacim Yüzdesi
Ca	: Kalsiyum
DFDBA	: Demiralize Dondurularak Kurutulmuş Kemik Allogreft
DRESS	: Eozinofili ve sistemik semptomlarla görülen ilaç yan etkisi
CaSR	: Kalsiyum duyarlı reseptör
ECM	: Ekstra Sellüler Matriks
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
GH	: Büyüme Hormonu
GPX	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Gram
HA	: Hidroksiapatit
HU	: Hounsfield Units
IGF	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	: İnterlökin
IS	: Kesişme Yüzeyi
KG	: Kilogram
mikro-CT	: Mikro Bilgisayarlı Tomografi

MG	: Miligram
MM	: Milimetre
μm	: Mikrometre
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MSC	: Mezenşimal Kök Hücre
Na	: Sodyum
OC	: Osteokalsin
OPG	: Osteoprotegerin
OPN	: Osteopontin
PTH	: Paratiroid Hormon
PVA	: Polivinil Alkol çözeltisi
RANK	: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa
RANKL	: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa Ligand
ROS	: Reaktif Oksijen Ürünleri
SPSS	: Sosyal Bilimler İstatistik Paketi
SR	: Stronsiyum Ranelat
Sr	: İki değerli Stronsiyum katyonu
Tb.N	: Trabeküler Sayı
Tb.Sp	: Trabeküler Ayrılma
Tb.Th	: Trabeküler Kalınlık
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktör β
TNF-α	: Tümör Nekrotizan Faktör α
TS	: Doku Yüzeyi
TV	: Doku Hacmi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Oral ve maksillofasiyal cerrahi; ağız, çene, yüz bölgesi ve çevre dokularda oluşan hastalık, yaralanma ve defektlerin tedavisini amaçlayan diş hekimliği dalıdır. Çene-yüz bölgesi travmaları, deformiteler, çenelerde gelişen enfeksiyonlar, kistler, neoplazmlar, tükürük bezi hastalıkları, implant ve rekonstrüktif cerrahi operasyonları, preprotetik cerrahi işlemler, temporomandibular eklem hastalıkları, oral ve maksillofasiyal cerrahi dalında incelenir. Çene-yüz bölgesindeki travmalar ve tedavi amaçlı yapılan operasyonlar istenmeyen geniş kemik defektlerine sebep olabilirler. Oluşan bu kemik defektlerinin kısa sürede onarılması gerekir çünkü fonksiyon, fonasyon ve estetik yönden önemli eksikliklere sebep olurlar. Kemik defektlerin onarımında kemik greftleri ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu gibi yöntemler sıkça uygulanmaktadır (1).

Kemik iyileşmesi hücrelerin aktivasyonu ile oluşan biyokimyasal bir süreçtir. Yaralanan dokuların orijinal yapısına işlevsel olarak benzemeyen bir doku oluşturarak iyileşmesi süreci doku tamiri olarak tanımlanır. Yaralanan dokuların onarımı fibröz skar oluşumu ile gerçekleşir. Dokuların yapı ve fonksiyonunun tamamen restorasyonu ise doku rejenerasyonu ile gerçekleşir. Kemik iyileşmesinde bu süreç rejenerasyon yeteneği bulunan osseöz dokularda yaralanmayı takiben skar bırakmadan oluşan dinamik bir süreci kapsar. Bu süreç yaralanmanın şekline ve büyüklüğüne bağlı olarak hem rejenerasyon hem de tamir süreciyle gerçekleşebilir (2).

Küçük boyutlarda oluşan kemik defektlerinde cerrahi müdahaleye ihtiyaç olmadan rejenerasyon ile iyileşme gözlenirken, daha büyük kemik defektlerinde rejenerasyon gözlenmez ve bu defektlerde cerrahi müdahale yapmak gerekir (3).

Yapılan son araştırmalarda, kemik defektlerinin onarımı için yeni kemik oluşumunu stimüle edecek ve daha hızlı bir iyileşme sağlayacak nitelikte olan greft ve biyomateryaller üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Ağız, diş ve çene cerrahisinde, hastanın kendisinden (otojen), başka insanlardan (allogreft), diğer canlılardan (ksenogreft) alınan veya sentetik (alloplastik) kaynaklı çeşitli greft materyalleri kullanılmaktadır. Bu greft türlerinin birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları vardır. Tüm greft türleri değerlendirildiğinde otojen greft altın standart olarak kabul edilmiştir

(4). Ancak otojen greft elde etmek için ikinci bir cerrahi operasyona gerek duyulması ve istenilen miktarlarda greft elde edilememesi otojen greftler için dezavantaj olarak görülmektedir. Bu sebeplerden dolayı diğer greft türlerinin (allogreft, ksenogreft, alloplastik) kullanımı ve kombine tedaviler uygulanması gündeme gelmektedir (5). Kemik defektlerinde iyileşmeyi ve kemik yapımını artırmak amacıyla çevre dokulara zarar vermeyen, metabolize olabilen biyoyumlu materyal ve ilaçların kullanımı yaygın hale gelmiştir.

Kemik defektlerinin onarımında en sık kullanılan materyaller kemik greftleri olmakla beraber literatürde defektlerin onarılması için farklı ilaç uygulamaları giderek popülerlik kazanmaktadır. Bu ilaçlar hem kemik defektlerinin onarımında hem de osteoporoz tedavisinde kullanılmaları ile dikkat çekmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kemik yapımını arttırmasıyla konu olan ilaçlardan biri de Stronsiyum Ranelat'tır (6). Stronsiyum Ranelat (SR)'ın yapısında bir organik molekül (ranelik asit) ve iki radyoaktif olmayan stabil Stronsiyum atomu bulunmaktadır. İnsan vücudunda eser miktarda bulunan Stronsiyum; kalsiyum ile benzer özellikleri taşır ve birçok fizyolojik olayda kalsiyumla aynı role sahiptir (7).

Stronsiyum Ranelat erken postmenopozal dönemde osteoporotik olmayan hastalarda, kemik yapımını arttırarak kemik kaybını önler (8). Stronsiyum Ranelat'ın kemiğe etkisi doza bağımlı olarak değişiklik gösterir. Yüksek dozlarda kullanıldığında kemik mineralizasyonu üzerinde negatif etkileri olabileceği gözlenmiştir. Uzun süreli düşük doz kullanımında ise kemik rezorpsiyonunu azaltırken formasyonunu arttırdığı gözlenmiştir (9). Stronsiyum Ranelat kemik üzerindeki bu etkileri ile son yıllarda tıp ve diş hekimliği alanlarında birçok çalışmaya konu olmuştur.

Bu çalışmadaki amacımız sistemik formunun osteoporoz tedavisinde kullanılan Stronsiyum Ranelat'ın kemik defektlerine ve greftlerle kombine şekilde kullanılabilecek formunun kemik onarımına etkilerinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

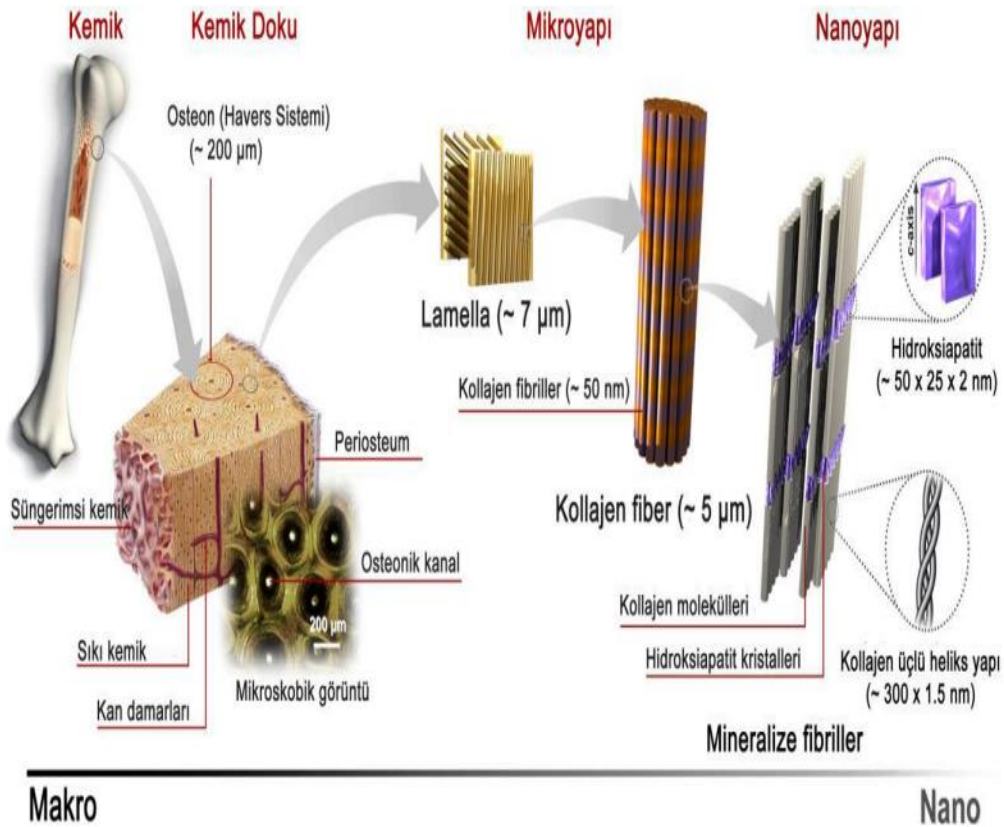
2.1. Kemik Doku, Yapısı ve Histolojisi

Kemik doku bağ dokusundan oluşan iskelet sisteminin ana bileşenidir. Kemik dokusu hücrelerden, içerisinde lifler bulunduran hücreler arası dokudan (ekstraselüler matriks) ve fibrillerden oluşur. Ekstraselüler matriksin kalsifiye olması en önemli özelliğidir (10). Kemik dokusu organizmaya şeklini verirken aynı zamanda organizmanın yükünü de taşır. Üzerine gelen kuvvetlerin emilerek dağıtılmasında görev alır ve yüzeyine tutunan kaslarla birlikte vücudun hareketliliğini sağlar (11). Vücut sıvılarında belirli oranlarda bulunması gereken fosfat, kalsiyum ve diğer iyonların konsantrasyonunun sağlanmasında depo görevi alır. Vücudun en sert dokusu olmasına rağmen oldukça iyi kanlanan, üzerine gelen fizyolojik ve mekanik uyarılara karşı kendini onarıp şekillendirebilen dinamik bir yapıya sahiptir bu şekilde kendini yenileme özelliği vardır (10). Hayati önem taşıyan beyin, kalp ve karaciğer gibi organları koruyarak destek olması kemik dokusunun en önemli görevidir (12). Kemik üzerine gelen kuvvetler elastisite sınırının üzerine çıkmadığı sürece kemik tekrar eski şeklini alabilen bir dokudur. Kemik dokusu aksiyel kuvvetlere karşı yüksek dirence; rotasyonel kuvvetlere karşı ise daha düşük dirence sahiptir (13).

Kemik yapısı dış yüzeylerde periosteum, iç yüzeylerde ise endosteum tabakaları ile çevrelenmiş halde bulunur. Periosteum eklem yüzeyleri dışında bulunan kemiği tamamen çevreleyen bağ dokusudur. Kemiğe desteklik sağlayan periosteum kemiği besleyerek gelişiminde ve tamirinde önemli rol oynar. Periosteumda sharpey lifleri adı verilen kollajen uzantılar bulunur ve bu uzantılar ile kemiğe sıkıca bağlanır. Periosteum iki tabakadan oluşur; bu tabakalar dışarda fibröz tabaka ve içerde osteojenik tabaka olarak isimlendirilir. Dışardaki fibröz tabaka metabolizmada görev alırken içerde bulunan osteojenik tabaka ise yeni kemik oluşumu sağlayan hücreleri içerir (**Şekil 2.1**).

Endosteum tabakası ince retiküler bağ dokusundan oluşur ve kemik iliği kavitesini ve kompakt kemiğin kanal sistemlerini sarar. Endosteum tabakası periosteum tabakasına göre daha ince bir tabakadır ve tek sıra halinde osteojenik hücre içerir. Bu tabakanın kemik doku yapabilme özelliğine ek olarak hematopoetik hücreleri yapabilme özelliği vardır (14).

Kemik dokusu histolojik olarak kemik matrisi ve kemik hücreleri olarak iki kısımdan oluşur. Kemik matrisi ise kendi arasında organik ve inorganik matris olarak iki kısımda incelenir.



Şekil 2.1. Kemik dokusunun yapısı (15).

Kemik matrisi kompresyon, bükülme, eğilme ve gerilme tipi kuvvetlere karşı koyar. Kemik matrisinin %50' si inorganik maddelerden oluşur. Yapısında en çok kalsiyum ve fosfor bulunmakla birlikte bikarbonat, potasyum, sitrat, sodyum ve magnezyum da bulunur (10). Yapısında bulundurduğu çözünmeyen kalsiyum tuzları sayesinde çok sert bir yapıya sahip olmasının yanı sıra içeriğindeki kollajen fibrilleri ile de gerilme tipi kuvvetlere karşı dayanıklıdır. Yapısında ağırlıklı olarak tip 1 kollajen az miktarda ise tip 5 kollajen bulunmaktadır (16). Kemik matrisi organik ve inorganik matris olarak iki kısımda incelenir.

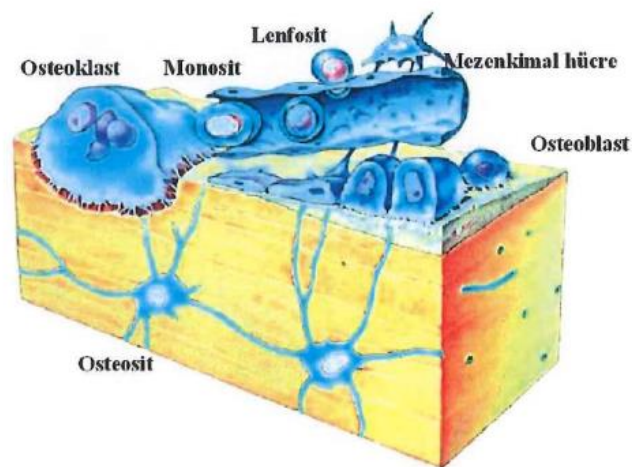
Organik matriks kemiğin kuru ağırlığının %35 ini oluşturur ve kemiğin formunu verir. Organik matriksin %90'ı tip 1 kollajenden oluşur. İçeriğinde kondrotin sülfat ve keratan sülfat gibi glikozaminoglikanlar (GAG) (17) , osteokalsin, osteonektin, osteopontin, siyaloproteinler, fosfoproteinler ve bunlara ek olarak büyüme faktörleri bulunur (18). Organik matriksin bu protein kristal içeriği kemiğin güçlü, esnek ve kırılmalara karşı dayanıklı bir doku olmasını sağlar yani kemik yapısından organik matriks uzaklaştırılırsa kemik orijinal şeklini koruyabilir fakat çok kolay kırılabilir bir hale gelir (11, 19, 20).

İnorganik matriks kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %65'ini oluşturur. İçeriğinde başlıca kalsiyum ve fosfor olmak üzere; bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum gibi mineraller de bulunur (17).

2.2. Kemik Hücreleri

Kemik doku yapısında 4 tür hücre içerir ve bu hücreler kemik dokusunun yeniden şekillenip oluşmasında görev alan özelleşmiş hücrelerdir (**Şekil 2.2**).

- Osteoprogenitor hücreler
- Osteoblastlar
- Osteositler
- Osteoklastlar (21).



Şekil 2.2. Kemik Hücrelerinin Farklılaşma Yollarının Şematik Gösterimi (22).

2.2.1. Osteoprojenitör hücreler (Osteojenik prekürsör hücreler)

Osteojenik prekürsör hücreler kemiğin emriyojenik mezenkiminden köken alarak endosteum ve periosteum tabakalarında bulunur. Kemikte büyüme ve gelişme tamamlandığında ise inaktif olarak bulunan osteojenik prekürsör hücreler mitozla bölünüp farklılaşarak osteoblastlara dönüşürler (23). Kemik oluşumu bittiğinde ise osteoblastlar osteoprojenitör hücrelere dönüşerek farklılaşabilirler (24, 25).

Uzun ve oval yapılı çekirdekleri bulunur. Hücre metabolizmasına uygun olarak gelişmiş endoplazmik retikulumu, bol serbest ribozomu, çok sayıda mitokondriyumu ve belirgin golgi kompleksi ile organelden zengin sitoplazmik yapıya sahiptir. Aktif görevlerini hızlı ve yoğun kemik büyümesi sırasında alırlar (26, 27).

2.2.2. Osteoblastlar

Osteoprojenitör hücrelerden köken alan osteoblastlar 20-30 mikron (μ) genişliğinde ve bazofil boyanan anabolik yapılı hücrelerdir (28). İçerisinde iri çekirdekli ve koyu boyanan endoplazmik retikulum, golgi apareyi ve salgı kesecikleri bulunmaktadır. Bu hücreler yan yana dizilerek tek katlı epitele benzer şekilde bulunurlar. Osteoblastların başlıca görevleri; Tip I - Tip V kollajen, proteoglikanlar ve glikoproteinler olmak üzere kemik matriksinin organik komponentini sentezlemektir. Osteoblastlar, alkalen fosfataz enzimi içermeleri sayesinde matriks oluşumuna ek olarak kalsifikasyonunda da görev alırlar. Bu hücreler paratiroid hormonu, 1-25 dihidroksivitamin D, östrojen, kalsitonin, lenfokin, adrenal ve gonadal steroidler, sitokinler ve glukokortikoid gibi kemik metabolizmasına etki eden moleküllere özel reseptörler bulundurlar. Osteoblastlar ve osteoklastlar aynı türde hücrelerden köken aldıkları için gelişimleri de birbirleri ile ilişkili olarak devam eder ve osteoblastların farklılaşması osteoklast gelişiminde gereklidir (29-33). Osteoprojenitör hücrelerinden köken alıp benzemelerine rağmen, bölünebilme yetenekleri yoktur (12).

Yeni kemik oluşumu tamamlandığında osteoblastların aktiviteleri ilk önce yavaşlar, sonra da tamamen durur. Hücrelerin fosfataz tepkimesi hızlı bir şekilde azalır ve en sonunda matriks içine gömülerek osteosit adını alırlar. Osteoblastların ömürleri ortalama 1-10 hafta kadardır (34, 35).

2.2.3. Osteositler

Osteoblastlardan köken alan osteositler tüm kemik hücrelerinin yüzde 95'ine yakınına oluşturmaktadır ve kemik gelişiminin merkezidir (36).

İnce selüler yapıya sahiptir ve matriks lamelleri arasında lakünalar içine yerleşmişlerdir. Lakünaların şekline uyum sağlayan osteositlerin çekirdekleri yassılaştırmıştır ve sitoplazmaları organel bakımından osteoblast hücrelerine göre fakirleşmiştir. Osteositlerin kemik matriksinin devamlılığında ve kemiğin onarımında rol alan faktörleri salgılamak gibi önemli görevleri vardır. Bunlar ; Siklik 6 adenozin fosfat (cAMP), osteokalsin ve insülin benzeri büyüme faktörleridir (37).

Osteositler difüzyon yapabilme yetenekleri ile beslenme ve kemik bütünlüğünün korunmasında da görev alır. Mekonostat adı verilen hücre uzantılarının oluşturduğu bir ağ yapısına sahiptir. Bu ağ yapısı sayesinde ise kemiğe gelen mekanik kuvvetleri algılayarak kemik yoğunluğunun düzenlenmesinde görevlidir (38, 39).

2.2.4. Osteoklastlar

Osteoklastların ana görevi kemik rezorpsiyonudur ve dokuda katabolik hücreler olarak bulunurlar. Osteoklastlar kalsifiye matriks rezorpsiyonu için özelleşmiş hücrelerdir (40, 41).

Osteoklastlar kemik iliğinden köken alan hareketli hücrelerdir. Çok sayıda monositin birleşmesiyle oluşmalarından dolayı diğer kemik hücrelerine göre boyutsal olarak daha büyüktürler ve daha fazla çekirdekleri bulunur. Osteoklastlar kemik içinde bulunan howship lakünaları içerisinde yerleşim gösterirler (38, 42).

Osteoklastlar makrofajlar tarafından oluşturulan yabancı cisim dev hücrelerine benzer hücrelerdir. Fonksiyonlarından dolayı makrofaj türü hücre olarak da kabul edilirler. Mononükleer fagositer sisteme dahil hücreler olmalarına rağmen aktif fagositoz yapmazlar. Osteoklastlar kollagenaz ve diğer proteolitik enzim içermeleri sayesinde kemik rezorpsiyonunda görev almaktadırlar. Osteoklastların sitoplazmaları asidofiliktir ve çok sayıda lizozomları, mitokondriyonları, gelişmiş golgikompleksleri vardır (43, 44).

Osteoklastların etkinliğini bifosfonatlar, kalsitonin ve östrojen hormonları azaltırken; D vitamini, tiroksin ve parathormon artırır (45).

2.3. Kemiğin Zarları

Bağ dokusundan oluşan periosteum eklem yüzeyleri dışında kalan tüm kemiği dıştan çevreler. İçerik olarak kollojen ve elastik liflerden oluşur. Dış tabakası sıkı bağ dokusu iç tabakası ise hücreden zengin yapıya sahiptir. Periosteum damarsal yönden zengin yapısı ile kemiğin beslenmesinde, gelişiminde ve tamir olaylarında görev alır. Aynı zaman da kemiğe mekanik destek sağlar (46, 47). Periostun kalınlığı yaşa bağlı olarak değişir çocuklarda daha kalındır ve yaş arttıkça incelir (48).

Endosteum kemiğin iç kısmında yer alan tüm yüzeyleri saran çok ince ve hassas bir zardır. Periosta göre daha ince bir tabakadır fakat hücrel olarak ve kan damarları yönünden zengin bir yapısı vardır (34, 47).

2.4. Kemik Tipleri

İnsanlarda bulunan kemik yapısı mikroskobik düzeyde incelendiğinde; kollojen liflerinin dağılımı ve organizasyonuna bağlı olarak primer ve sekonder kemik olmak üzere 2 formda sınıflandırılır (49).

2.4.1. Primer (Olgunlaşmamış, Nonlameller, Woven) Kemik Dokusu

İntrauterin hayatta şekillenen ve kemik onarımı sırasında ilk oluşan kemik dokusudur. Olgunlaşmamış geçici kemiktir ve yetişkin kafatasındaki yassı kemik eklemleri, alveol kemiği, tendonların kemiğe tutunduğu bölgeler dışında yerini 4 ve 5 yaşından sonra sekonder kemiğe bırakır. Hayat boyu primer kemik ile sekonder kemik yer değiştirmektedir. Primer kemik dokusunda kollojen lifler dağınık dizilir ve gelişigüzel seyrederek ağsı bir yapı oluşturur (50).

Hücrel içerik olarak sekonder kemiğe oranla daha zengin bir yapıya sahip olmasına karşı mineral içeriği olarak sekonder kemikle karşılaştırdığında yapısında daha az mineral içerir (49).

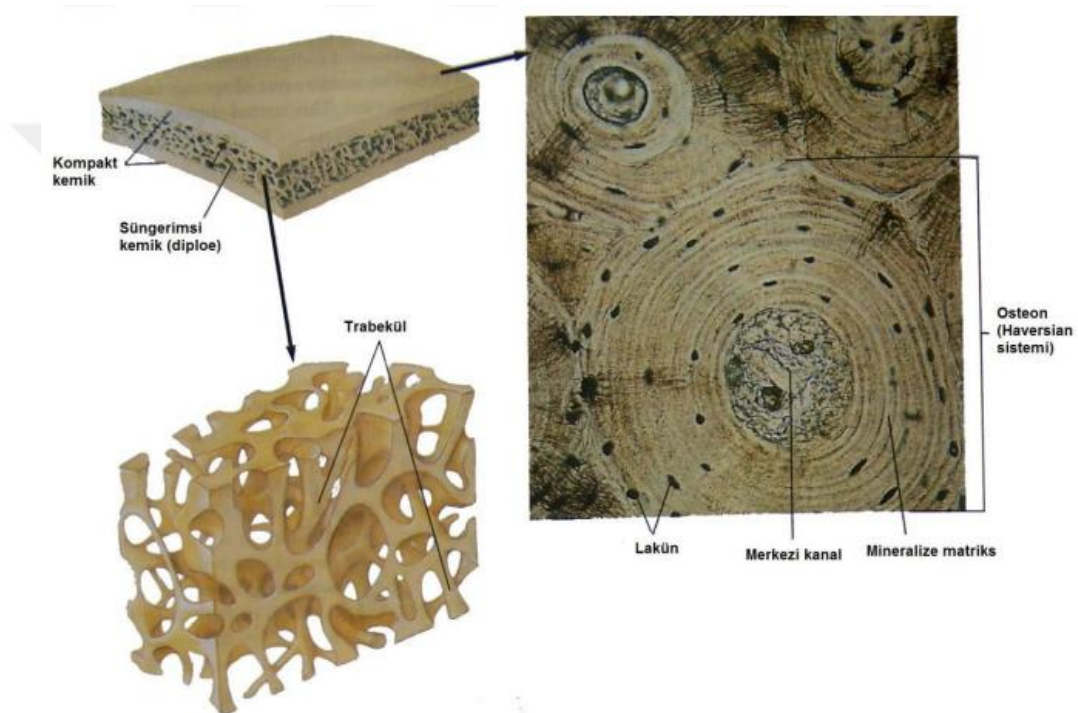
2.4.2. Sekonder (Olgunlaşmış) Kemik Dokusu

Sekonder kemik erişkinlerde bulunan kemik dokusudur ve lamelli bir yapısı vardır (51). Lamelli yapısının oluşturduğu osteon veya havers sistemi, kan damarlarının, sinirlerin ve gevşek bağ dokusunun etrafını sarar. Lamellerde bulunan kollajen fibriller birbirine paralel şekilde düzenli seyrederken komşu lamellerdeki

kollajen fibrillere çapraz yönde ve spiraller yaparak ilerlerler. Bu seyir sayesinde sekonder kemik dayanıklılık kazanır. Sekonder kemik primer kemik dokusuna göre daha güçlü ve kalsifiyedir (12).

Sekonder kemik yapısal organizasyona göre 2 farklı yapıda görülür (**Şekil 2.3**):

- Spongioz (Süngerimsi, Kansellöz)
- Kortikal (Kompakt, Lameller) (52).



Şekil 2.3. Kompakt kemik ve arasındaki süngerimsi kemiğin görüntüsü.

Spongioz kemik dokusu kansellöz kemik veya süngerimsi kemik olarak da adlandırılır. Genellikle yassı kemiklerin iç yüzeyleri ile, kısa ve uzun kemiklerin metafiz ve epifizlerinin iç kısımlarında görülen spongioz kemik; vücut kemiklerinin hacimsel olarak %20'sini oluşturur ve trabeküler yapıda izlenir. Kemik iliğinden beslenir ve yapısında havers ve volkman kanalları bulunmaz (53).

Kortikal kemik dokusu lameller kemik veya kompakt kemik olarak da adlandırılır. Bütün kemiklerin dış yüzeyinde bulunan kortikal kemik insan iskeletinin %80'nini oluşturur ve homojen ve kompakt yapıda izlenir. Havers sistemi kortikal

kemiğin temel yapısını oluşturur. Osteon olarak da adlandırılan bu sistem uzunlamasına yerleşen vasküler kanalları çevreleyen silindirik şekilli lameller kemik tabakalarından oluşur. Osteonları birbirine bağlayan Volkmann kanalları ise yatay yerleşimlidir. Osteonların sıkı dizilimi ve yerleşimleri kortikal kemiğe asıl dayanıklılığını ve mekanik gücünü veren sistemdir (54).

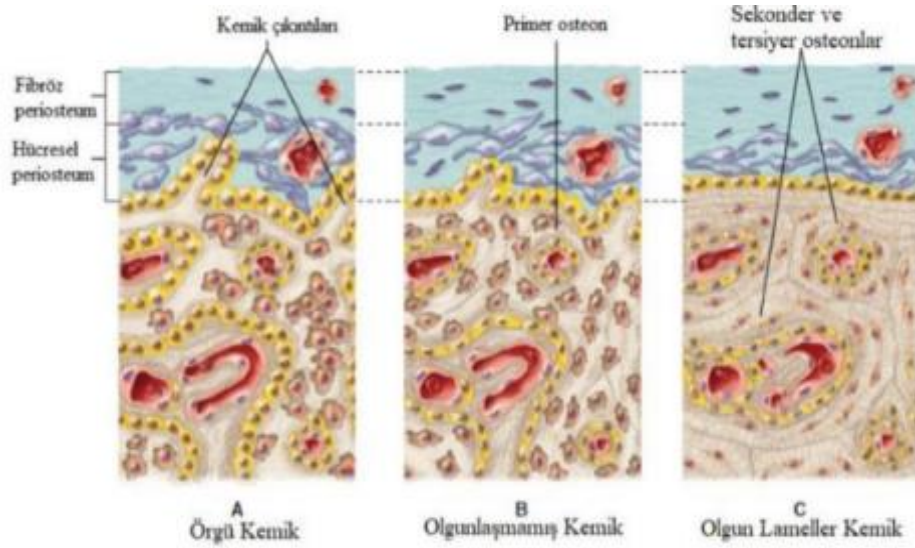
2.5. Kemik Oluşumu (Osteogenesis) ve Kemikleşme Türleri

Canlı dokularda embriyonik dönemde başlayan erişkin döneme kadar devam eden kemik oluşumu ve gelişimi 2 ana yol ile gerçekleşir. Birinci yolda Osteoblastların salgıladıkları matrikse doğrudan mineraller çöker ve zar içinde kemikleşme gerçekleşir (intramembranöz kemikleşme). İkinci yolda ise kıkırdak matriks üzerine kemik matriksinin çökmesi ile gerçekleşir (endrokondral kemikleşme) (55, 56).

Kemikleşme bu iki yoldan hangi yol ile olursa olsun oluşan ilk kemik primer kemik yani olgunlaşmamış kemiktir. İlk oluşan bu primer kemik kalıcı değildir ve zamanla yerini olgun lamelli kemik dokusuna bırakır. Kemik dokusu aktif bir yapıdır ve devamlı olarak yenilenmektedir. Kemiğin yenilenme ve gelişiminde mekanik, kimyasal ve hormonal faktörler etkilidir (56, 57).

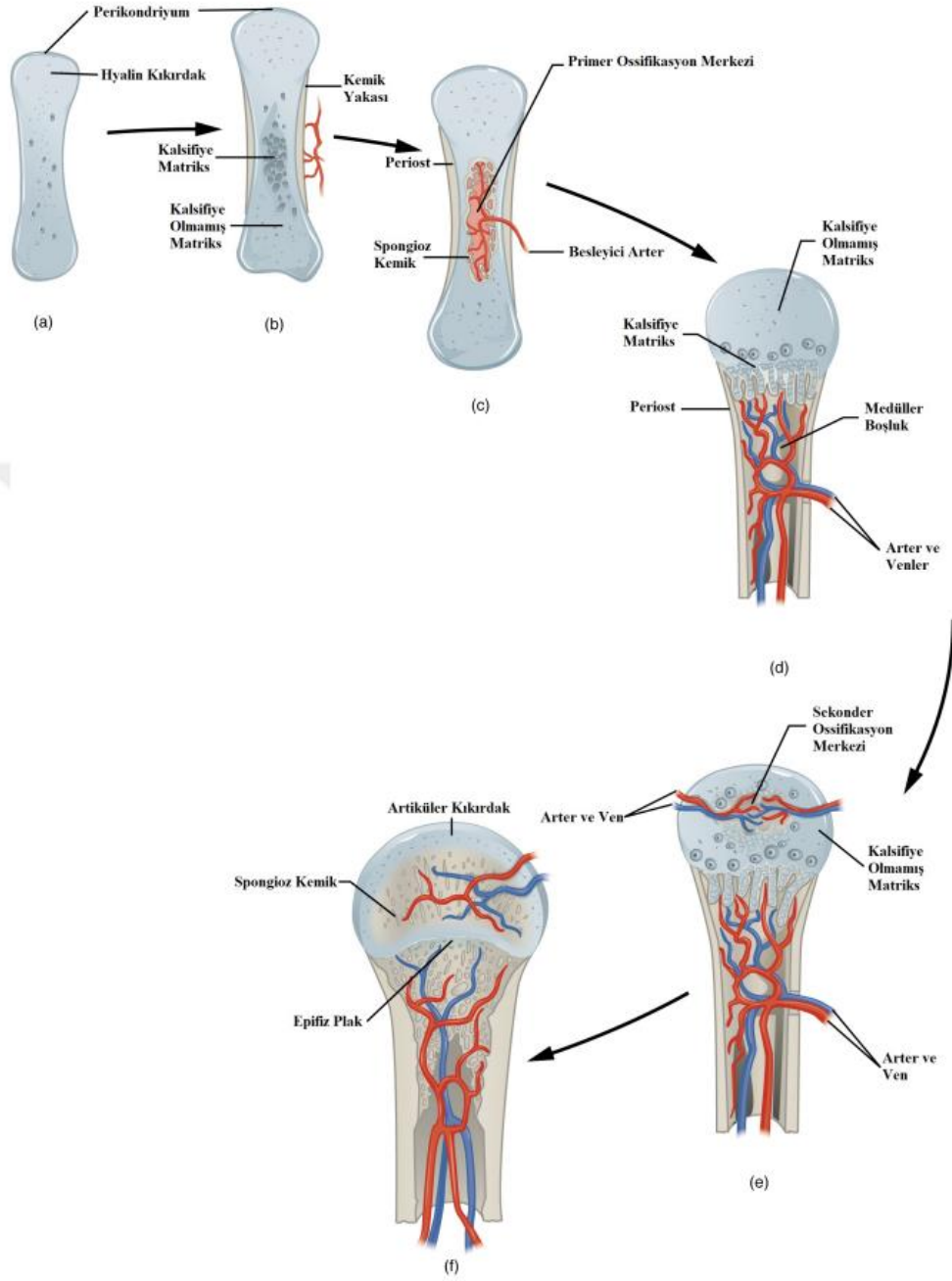
Intramembranöz kemik oluşumu gebeliğin 8. haftasında başlar (58). İntramebranöz ossifikasyonda kemikleşme fibröz membranlarla gerçekleşir (**Şekil 2.4**). Çok sayıda yassı kemik, kafatasındaki bazı kemikler, klavikula ve mandibula ; fibröz membranlardan veya osteoid dokuyla ilişkili matriksten şekil almaktadır. İntramembranöz kemik oluşumunda, mezenşimal hücreler, kemiği oluşturmak için bir şablon halinde dizilir ve ossifikasyon merkezi oluşturur. Daha sonra bu hücreler, osteoblastlara farklılaşır ve matriksi sertleştirmek için hücre dışı bileşenlerle osteoid salgılar. Böylece osteoid doku asıl kemiği oluşturmak üzere kalsifiye olur. Sonuçta osteoid matriks mineralize olarak olgun kemik halini alır (59).

Vücutta bulunan kraniyum kubbesi, mandibula, pariyetal kemikler, temporal ve oksipital kemiklerin skuamöz kısımları, klavikula, skapula ve ilium gibi yassı kemiklerin gelişimi intramembranöz kemikleşme ile tamamlanmaktadır (60, 61).



Şekil 2.4. İntramembranöz kemikleşme (62).

Enkondral kemikleşme iki aşamada gerçekleşir; birinci aşama olarak kıkırdak yapı oluşur ve oluşacak kemiğe bir model yapılır, ikinci aşamada ise oluşan kıkırdak modelin yerini kemik dokusu almaya başlar (Şekil 2.5). Oluşan kıkırdak modelin diafiz bölgesindeki mezenkim hücreleri bölünerek osteoprogenitör hücrelere ve sonra da osteoblastlara dönüşürler. Oluşan bu osteoblastlar ise kemik matriksi sentezler ve matriks içerisinde gömülü kalıp osteositlere dönüşürler. Böylece ilk kemik, diyafizi saran perikondrium adını alan bölgede oluşur. Bu alandaki kemik gelişimi sürdükçe difüzyonla beslenen kıkırdak hücrelerinin beslenmesi engellendiği için dejenere olurlar. Hücreler dejenere olunca geride kıkırdak matriksi kalır. Periosteumda osteoklastların oluşmasıyla boşluklar oluşur, bu boşluklardan kan damarları ve mezenkim hücreleri matriks içine yönelir. Kan damarlarından kalsiyum ve fosfor çıkarak matrikse çöker ve kalsifiye olup sertleşir. Kalsifiye olmuş kıkırdak üzerine dizilen mezenkim hücreleri ise primer kemik dokusunu oluşturmaya başlar. Bu şekilde primer kemikleşme merkezi oluşur. Enkondral kemikleşme genel olarak uzun kemiklerde görülür (63). Ekstremitte kemikleri, kafatası taban kemikleri, vertebral sütun ve pelvis kemiği, endokondral kemikleşmeyle oluşan kemiklere örnektir (61).



Şekil 2.5. Enkondral kemikleşme mekanizmasının şematik olarak gösterimi (64).

2.6. Kemik Dokunun İyileşmesi

Travma, enfeksiyon, onkolojik ya da metabolik hastalıklar sebebiyle kemik dokusunda yaralanma veya hasar oluşabilir. Yaralanmayı takiben hücresel, hümorale ve vasküler olarak hücreye yeniden yapı ve fonksiyon kazandıran doku cevabına iyileşme denir (65).

Kemik iyileşmesi 3 ana aşamada gerçekleşir. Bu aşamalar sırayla enflamatuvar, proliferatif ve maturasyon evreleridir.

2.6.1. Enflamatuvar Evre (1-4 gün)

Kemikte oluşan herhangi bir hasar; matrikste yaralanmaya, hücrelerde ölüme, periosteum ve endosteumda yırtıklara, kırık kemik uçlarında yer değişimine sebep olabilir. Bütün doku travmalarında olduğu gibi kemik hasarında da ilk yanıt enflamasyondur ve bu evreye enflamatuvar evre denir. Enflamasyon evresi 1-4 gün arasındadır (66).

Bu evrede dokudan debrisler çıkarılarak yara temizlenir, vasküler destek sağlanarak yeni bir iskeletsel matriks yapımı amaçlanır. Hemostatik tıkaç oluşturmak amacıyla adenosin difosfat, serotonin, protoglandin ve tromboksan A2 gibi platelet agregasyonunu sağlayan enflamatuvar evre elemanları salınır. Bu evrede nötrofiller başlıdır ve fagozitoz yapmak, debris ve hasarlı dokuyu yok etmek gibi önemli roller üstlenirler. En yüksek seviyeye 3. ve 4. günlerde ulaşırlar. 5. günde baskın hale gelen makrofajların görevi ise yara alanındaki artıkların uzaklaştırılması ve büyüme faktörlerinin salınmasıdır (67).

2.6.2. Proliferatif Evre

Bu evre neovaskülarizasyonun yani çevre kemik dokulardan hasarlı bölgeye doğru mikrovasküler büyümenin gerçekleşeceği evredir. Kollajen doku oluşturma amacıyla fibroblast, osteoblast ve progenitör hücreler bölgeye gelir. Kolejenden zengin ve vaskülarize olmuş bu alanda granülasyon dokusu oluşur (67).

2.6.3. Maturasyon Evresi

Maturasyon Evresi kemik iyileşmesindeki en uzun evredir. Bu evrede immatur bağ doku oluşur ve osteogenez devam eder. Matriks mineralizasyonunda görev alan

osteoblastik hücreler farklılaşır. Osteoklastik aktivite ile oluşan örgü kemik yıkılır ve primer osteonlar yerini sırayla lamellar kemiğe ve kemik iliğine bırakır. Daha sonra sekonder osteonlar oluşur. Primer kemik oluşumu birkaç hafta gibi kısa bir zaman olmasına rağmen bu kemiğin yerini lamellar kemiğe bırakması aylar alır (67).

2.7. Kemik İyileşmesinin Komplikasyonları

Ağız boşluğu ve çene bölgesi hem estetik olarak hem de fonksiyon olarak sosyal hayatı etkileyen önemli yapılardır. Bu nedenle oral cerrahi sonrası sosyal açıdan problem oluşabileceği için postoperatif iyileşme çok önemlidir (68).

Kemik iyileşmesini etkileyen faktörler yerel ve genel faktörler olarak ikiye ayrılır. Yerel faktörler; travma, kırık parçalarının ucuca gelmemesi, yeterli immobilizasyonun sağlanamaması, ilgili bölgede yumuşak doku yaralanması veya enfeksiyon olması olarak sayılabilir. Genel faktörler ise ileri yaş, sigara kullanımı, sistemik hastalıklar, beslenme bozuklukları, hormonal bozukluklar, vitamin eksiklikleri (A, C, D, B6, K), bazı ilaçlar (nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, steroidler, sitotoksik ilaçlar) ve radyoterapi sayılabilir (48, 69-71).

Kemik iyileşmesi sırasında karşılaşılabilecek en büyük sorunlardan biri iyileşmenin istenilen şekilde gerçekleşmemesi olmaktadır. Kemik defektlerinin iyileşmesini engelleyen faktörlerden biri kemik boşluğunun yumuşak bağ dokusu ile dolmasıdır. Bu komplikasyon hastanın tekrar opere edilmesine ve süresinin uzamasına sebep olabilir.

Büyük kemik defektleriyle karşılaşıldığında kemik şeklinin normal morfolojisini korumak amacıyla ve iyileşmenin bağ dokusu migrasyonu olmadan sağlanması için çeşitli operasyonlar ve biyomateryaller gerekir. Bu operasyonlarda kullanılacak yöntemi ve malzemeleri kemik defektinin büyüklüğüne göre belirlemek esastır. Aynı zamanda oluşan estetik veya fonksiyonel bozukluklar çeşitli biyomateryallerin ve otojen, allojen ve alloplastik kemik greftlerinin ortaya çıkıp kullanılmasına sebep olmuştur (72).

2.8. Kemik Defektleri ve Kritik Boyuttaki Defekt

Kemik defektleri kemiğin içerisinde veya üzerinde oluşabilen ve yeni kemik ile tekrar dolması gereken boşluklar olarak tanımlanır. Oral cerrahide diş çekimleri,

tümör, enfeksiyonlar veya kistik yapılara bağlı olarak istenmeyen kemik defektleri oluşabilir. Çene-yüz bölgesinde gelişen kemik defektlerinin onarımı ve kaybolan kemik yapısının tekrar kazandırılması, ağız diş ve çene cerrahisinin en önemli hedeflerindedir (73).

Kritik boyutlu kemik defekti türlere ve bölgeye göre farklılık göstermek üzere hayat boyunca kendiliğinden iyileşemeyecek en küçük kemik defekti olarak tanımlanır. Kritik boyutlu kemik defektleri genel olarak fibröz bağ dokusuyla iyileşme gösterir (74).

2.9. Oral ve Maksillofasial Cerrahide Kemiğin Sınıflandırılması

Oral cerrahide planlanan operasyonlarda kemik yapısına ve kemik türlerine dikkat edilerek o bölgedeki kemik özelliklerine göre çalışmak gerekir.

Kemik yoğunluklarına göre ayrılarak yapılan ve yaygın olarak kullanılan sınıflamalardan biri Misch isimli araştırmacının yaptığı sınıflamadır. Misch çene kemiklerini kortikal ve trabeküler kemik yoğunluklarına göre beş grupta sınıflandırmıştır:

D1 kemik: Yüksek oranda mineralize olan yoğun kortikal kemiktir.

D2 kemik: Krette yoğun ,kalın poröz kortikal kemik ve altında kalın trabeküler kemiktir.

D3 kemik: İnce, poröz kortikal kemik ve altında ince trabeküler kemikten oluşmuştur.

D4 kemik: Neredeyse hiç kortikal kemik yoktur ve tüm kemik hacmini ince trabeküler kemik oluşturmaktadır.

D5 kemik: Mineralizasyonunu tamamlayamamış, olgunlaşmamış çok yumuşak kemiktir.

Erkek hastalarda ve rezorbe olmuş anterior mandibula bölgesinde D1 kemik bulunmasına rağmen genel olarak anterior mandibula bölgesinde D2 kemik bulunur. Posterior mandibula bölgesinde ve anterior maksilla bölgesinde genel olarak D3 kemik ve posterior maksilla bölgesinde D4 kemik bulunur. Posterior maksilla bölgesinde

sinüs greftleme operasyonu yapılmış hastalarda ise çoğunlukla 6 ay sonra D3 kemik görülmektedir (75).

2.10. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Greft Materyalleri

Greft terimi kemik ogmentasyonunda kullanılabilir ve defektli bölgede kemik yapımını uyaracak tüm materyaller için kullanılan genel bir ifadedir. Başarılı kemik greftlemesinde osteogenezis, osteokondüksiyon ve osteoindüksiyon gerçekleşmesi istenen fizyolojik süreçlerdir.

Osteogenezis greftin taşıdığı osteoblastlar ile yeni kemiğin oluşumuna denir. Bu özelliklere sahip olan tek greft materyali otojen kemik greftleridir. Osteokondüksiyon greft materyalinin çatı görevi üstlenmesiyle alıcı kemikten vasküler yapıların ve osteoprogenitör hücrelerin grefte doğru ilerlemesiyle yeni kemik oluşumunun desteklenmesidir. Osteoindüksiyon greftteki içeriğe yanıt olarak alıcı sahadaki mezenkimal hücrelerin osteojenik hücrelere dönüşmesiyle osteogenezisin uyarılmasıdır (76).

2.10.1. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Greft Kullanım Endikasyonları

- Cerrahi operasyon sonrasında oluşan defektler (kist, iyi veya kötü huylu tümör rezeksiyonları sonrası),
- Travmatik defektler (travmatik cerrahi sonrası oluşan sinüs açılmaları veya travmatik diş çekimi gibi operasyonlar sonrası),
- Preprotetik işlemler, kret ogmentasyonu ve sinüs lift operasyonlarında,
- Estetik amaçlı,
- Kemik içi implantlarda oluşan defektler veya implant çevresinde oluşan kemik kayıplarında,
- Ortognatik cerrahi operasyonlarında,
- Trafik kazaları, onkolojik işlemler sonrası gelişebilecek büyük doku kayıplarının yaşandığı vakalar,
- Enfeksiyonel osteomyelit vakaları,
- Yumuşak doku tümörlerinin çıkarılması ve bu tümörlerin kemiğe invazyonu sonucu kemiğin rezeksiyonu,
- Konjenital maksillofasiyal defektler,

- TME artroplastisi,
- Periodontal ve endodontik defektler (3).

2.10.2. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Kemik Greft Materyallerinin Sınıflandırılması

Greft materyalleri elde edildiği kaynaklara, fiziksel ve biyolojik özelliklerine ve işleme metodlarına göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Elde edilmiş kaynaklarına göre sınıflandırılması aşağıdaki gibi modifiye edilmiştir.

- **Kemik esaslı greft materyalleri**

Otojen kemik grefti: Ağız içi kaynaklı Otogreftler

Ağız dışı kaynaklı Otogreftler

Homojen kemik grefti: İzogreftler

Allogreftler

Heterojen kemik grefti (Ksenogreft): Sığır kaynaklı hidroksiapatitler

Mercan kaynaklı hidroksiapatitler

- **Kemik esaslı olmayan greft materyalleri (Alloplastlar):**

Hidroksil Apatit ve Trikalsiyum Fosfat

Seramikler

Polimerler

Kalsiyum Karbonat (Biocoral) (77-79)

Otojen Greftler

Altın standart olarak kabul edilen otojen greftler ; canlının bir bölgesinden alınıp yine aynı canlının diğer bir bölgesine uygulanan greft türüdür. Otojen greftler osteojenik hücreler bulundurmaları, osteoindüktif ve osteokondüktif olmalarının yanı sıra immünolojik reaksiyon göstermemeleri sebebiyle en avantajlı greft olarak görülürler. Ancak verici sahada ikinci bir işleme ihtiyaç duyulması, uzun süren postoperatif ağrılar ve sürenin uzaması otojen greftlerin dezavantajlarından. Otojen

kemik greftinden bahsederken kortikal ve kansellöz kemik arasında ayırım yapmak gereklidir. Bu greftler vücudun değişik bölgelerinden değişik formlarda elde edilebilir (80).

Kortikal greftler, lameller yapıda kemiklerdir ve bu greftlerle transfer edilen asıl hücreler osteositlerdir. Güçlü ve sert bir yapı oluşturarak kemiğe şekil verirler. Kansellöz kemik greftleri, medullar kemik ile birlikte kemik iliğini içermektedir ve çok sayıda osteojenik potansiyel taşıyan hücreler içerir. Osteogenezisi artırma özellikleri bulunmaktadır (81).

Otojen greftler ekstraoral olarak genellikle iliak kemikten, tibiadan, kostal kemiklerden, ulnadan ve kalvaryumdan; intraoral olarak ise daha çok simfizden, ramustan, tüber bölgesinden, ekzostozlardan, iyileşme durumundaki diş çekim soketinden ve interseptal alveol kemikten elde edilirler (82).

Homojen Kemik Greftleri (İzogreftler ve Allogreftler)

Homojen kemik greftleri izogreftler ve allogreftlerdir. İzogreftler aynı genetik yapıya sahip canlılardan alınan greftlerdir. Allogreftler ise aynı türe ait ama farklı genetik yapıya sahip canlılardan alınan greftlerdir (83-85)

Allogreftler osteojenik potansiyel taşımamaları dışında otojen greftler ile aynı özelliklere sahiptir. Kadavra yada yaşayan kişilerden elde edilen, belirli işlemler uygulandıktan sonra farklı şekil ve boyutlarda hazırlanıp steril koşullarda muhafaza edilebilen greftlerdir. Bu greftler taze, dondurulmuş, dondurulmuş-kurutulmuş, mineralize ve demineralize olarak üretilmektedir. Partiküllü, toz, jel ya da sıkıştırılmış blok formunda olabilirler (86).

Allogreftler; poröz yapıda olup progenitor ve endotelyal hücrelerin tutunduğu kimyasal ajanlar bulundurur. Ayrıca osteoklastlar tarafından rezorbe olduklarında serbest kalan kemik matriksi içerisinde büyüme faktörleri içerirler. Allogreftlerin yapısında osteoindüktif özellik bulunduran kemik morfojenik protein bulunur. Otojen greftlere göre daha büyük miktar ve değişik boyutlarda elde edilebilmeleri allogreftlerin avantajlarıdır. Dezavantajları ise alıcı sahada immun yanıtı tetiklemeleri sonucu yabancı cisim reaksiyonu oluşturarak doku reddinin meydana gelebilmesi ve viral yada bakteriyel enfeksiyon oluşturma riski taşımasıdır. İmmunolojik reaksiyonların ortadan kaldırılması için allogreftlerin hazırlanmasında dondurma,

dondurma kurutma, demineralize edip dondurma kurutma ve radyasyon uygulaması gibi yöntemler uygulanabilmektedir. Demineralizasyon hem allogreft kemik matriksindeki büyüme faktörlerinin biyoyararlanımını artırır hem de insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu geçmesine engel olur (85, 86).

Dört farklı tipte allogreft bulunabilir;

- Dondurulmuş kemik grefti
- Dondurulmuş –kurutulmuş kemik grefti
- Demineralize dondurulmuş –kurutulmuş kemik grefti
- Işınlanmış kemik grefti (79, 87-89).

Heterojen Kemik Grefti (Ksenogreftler)

Bir canlı türünden alınıp aynı tür olmayan başka bir canlıya uygulanan greftlere denir. At, sığır, domuz kemiklerinden ve mercanların dış iskeletindeki doğal hidroksiapatitten elde edilebilirler. Ksenogreftler osteokondüktif özellik gösterir (90). Ksenogreftler çene cerrahisinde küçük defektler için önerilmiştir fakat osteojenik özellikleri olmadığı ve bunun yerine yeni kemik oluşumu için matriks oluşturduğu görülmüştür. Ksenogreftlerin kullanılmasında allerjik reaksiyon gelişiminin görülmesi ve prionlar aracılığı ile bulaşan bovin spongiform ensefalopati ve bunun insanlardaki tipi Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riskinden dolayı, ksenogreftlere karşı kaygıyla yaklaşmıştır (91). Greft materyaline organik komponentleri uzaklaştırmak amacıyla ısı ile kimyasal işlemler uygulanır. Yüksek ısıda (1100 °C) sinterize olan materyalin kristallerinde oluşan füzyon, porözitenin ve yüzey alanının azalmasına sebep olur. Düşük ısı (300°C) sürecinden geçen greftlerde ise trabeküler yapı ve porozite korunur. Bu greft materyalleri mineral içerik ve fiziksel özellikler yönünden doğal kemiğe benzer yapı gösterir. Doğal yapısı, makropor-mikropor bağlantıları ve küçük kristal oluşumu sayesinde sentetik Hidroksiapatite göre daha geniş bir yüzey alanı sağlar. Yüksek biyoyumluluğa sahip ksenogreftler bu özellikleri sayesinde çevre yumuşak ve sert dokular ile arasında sıkı bir bağlantı kurar (92).

Ksenogreftlerle yapılan çalışmalara göre greftin osteotomi alanlarında başarılı olmasına rağmen posttravmatik deformite ve hipoplastik alan düzeltmelerinde yetersiz kaldığı görülmüştür (93). Bu nedenle otojen greftler ile kombine olarak kullanımları önerilmektedir. Ksenogreftlerin kullanıldığı çalışmalara göre alıcı sahada bulunan

kemikte osteojenik hücreler öncülüğünde kemik büyümesi başladığı, greft partikülleri arasında örgü kemikten oluşan köprüler kurulduğu, yeniden şekillenme ve yer değiştirme süreçleriyle lameller kemiğe dönüşümün gerçekleştiği görülmektedir (94).

Kemik Esaslı Olmayan Greft Materyalleri (Alloplastlar)

Alloplastik greftler canlı dokulardan elde edilmeyen, sentetik yollarla oluşturulan ve kemiğin inorganik yapısına benzeyen greft materyalleridir. Kullanımları kolaylıkları avantajlarıdır fakat otojen greftlerden farklı olarak yabancı cisim reaksiyonu oluşturma riskleri vardır. Kolay elde edilebilmeleri ve geniş kullanım alanları olmasına rağmen yapılan çalışmalara göre bu materyallerin kullanımı ile immün reaksiyon ve antijenite oluşabileceği bildirilmiştir. Sentetik greft materyallerine örnek olarak titanyum, Polimetilmetakrilat, Poliortoester, Silikon, Bioglass, kalsiyumfosfat grubu seramikler ve trikalsiyum fosfat (TCP) verilebilir (95, 96).

İdeal bir alloplastik greftte olması gereken özellikler ;

- Enfeksiyonlara karşı direnç gösterebilmeli
- Kolay steril edilebilmeli
- Minimum fibrotik reaksiyon göstermeli
- Sitotoksik, karsinojen ve iritan özellikler taşımamalı
- Alerjik olmamalı
- Mekanik basınçlara dayanıklı olmalı
- Kullanımı, saklanması ve elde edilebilirliği kolay olmalı,
- Maliyeti uygun olmalı
- Kolay şekillendirilebilmeli
- Hidrofilik olmalı
- Ostekondüktif ve osteoindüktif özellikler göstermeli
- Biyouyumlu olmalı (97-100).

2.10.3. İdeal Greft Materyalinde Olması Gereken Özellikler

İdeal greft materyalinde olması gereken özellikler :

- Osteogenezi, osteoindüksiyonu ve revaskülarizasyon olaylarını kolaylaştırmalı
- Antijenik özellik bulundurmamalı
- Dokuda yeterli stabilite ve destek sağlamalı
- Alıcı saha ile uyum sağlamalı
- Cerrahi sahadaki kuvvetlere karşı direnç sağlamalı
- Yeterli miktarlarda temin edilebilmeli
- Karsinojen ve toksik özellik göstermemeli
- Steril edilebilmeli istenen şekle getirilebilmeli ve saklama süresi uzun olmalı
- Kolay uygulanmalı ve ucuz olmalı (101).

2.10.4. Greftin iyileşmesini Etkileyen Faktörler

- Vasküler Destek
- Stabilite
- Biyouyumluluk
- Yumuşak doku göçünün engellenmesi (82, 102).

2.11. Kemik Morfojenik Proteinleri (Bone Morphogenic Protein-BMP)

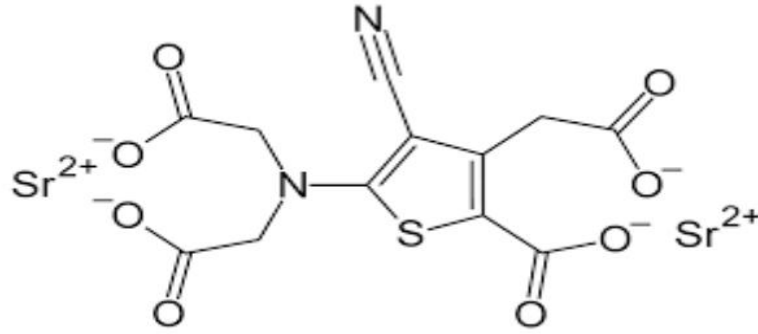
Kemik morfojenik proteinleri (BMP) Dr. Marshal Urist tarafından 1965 yılında tanımlanmıştır. Biyolojik açıdan aktif olan kemik morfojenik proteinlerinin bir kısmı kemik oluşumunu tetikler. Hücre çoğalması, farklılaşması ve ekstrasellüler matriksin sentezlenmesi gibi görevlerinin yanı sıra kemik onarımı sürecinde kemiğin yeniden şekillenmesinde apoptozu kontrol eder. Kök hücrelerin yaralı bölgeye göçünü artırır (103).

2.12. Stronsiyum Ranelat

SR, osteoblast aracılı kemik yapımını arttırarak aynı zamanda osteoklastik kemik yıkımını da azaltan, anti-osteoporotik ajandır (104).

2.12.1. Stronsiyum Ranelat'ın Kimyasal Yapısı ve Biyolojik etkileri

Stronsiyum Ranelat (**Şekil 2.6**) iki adet radyoaktif olmayan stabil strosiyum atomu ile bir adet ranelik asitten oluşan kemik koruyucu özelliğe sahip bir elementtir (105).



Şekil 2.6. Stronsiyum Ranelat'ın kimyasal yapısı.

1770'li yıllarda bir maden ocağında keşfedilen Stronsiyum atomu suda ve besinlerde bulunmakla birlikte iskelet yapısında da eser miktarda bulunmaktadır. Stronsiyum hem gastrik toleransı iyi olan hem de biyoyararlanımı yüksek olan bir elementtir. Bunlara ek olarak organik bileşenler ile Stronsiyum arasındaki yüksek oran sebebiyle 20 farklı çeşit tuz arasından seçilen bir element olmuştur. Atomik ve iyonik özellikleri ile kalsiyuma benzeyen Stronsiyum; divalent bir katyondur ve bu özellikleri sayesinde kemik mineralizasyonuna katılmaktadır. Kalsiyum gibi hidroksiapatit kristallerinin yüzeyine bağlanarak kemikte tutunur ve kemik yapısını korur. Kemikteki tutulumu, kemik matriksinin kristal yüzeylerinde düşük oranda gerçekleşen iyonik geçiş sayesinde olur. Stronsiyumun hidroksiapatit yapısındaki kalsiyum ile yer değişimi sınırlıdır. Hormanlar ve büyüme faktörlerinin kemik yapım ve yıkım olaylarını etkilediği gibi Stronsiyumun da kemik üzerinde direkt ve indirekt olarak bu etkilerde bulunduğu gözlemlenmiştir (106).

Stronsiyum Ranelat'ın ikili etkisiyle ilgili günümüzde iki görüş ön plana çıkmaktadır. Bunlar;

- Kalsiyum duyarlı reseptörü yada başka bir katyon duyarlı reseptörü aktive ederek etki gösterebilmektedir.
- Osteoblastların RANKL (osteoblast ve preosteoblastlarda bulunan bir ligand) ekspresyonunu baskılayarak ve OPG (osteoblast ve preosteoblastların sentezlediği çözünebilir bir protein (osteoprotegerin)) ekspresyonunu stimüle ederek etki göstermektedir (107).

2.12.2. Stronsiyum Ranelat'ın Kemik Hücrelerine Etkileri ve Mekanizması

İnsanlardaki hiper ve hipokalsemik bozuklukların CaSR geninin kodlama bölümündeki mutasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Stronsiyum Ranelat kalsiyumla iyonik ve atomik özellikler yönüyle benzemesiyle CaSR' nin agonisti olarak kabul edilebilir. Stronsiyum Ranelat, osteoklastların farklılaşmasını ve aktivitesini baskılayarak preosteoblastların hücrel proliferasyonunu stimüle eder ve bu sayede matriks depozisyonu ve kemik formasyonu oluşur (108).

Stronsiyum Ranelat kortikal kemik yapısının kütle, alan ve kalınlığında artış, fizyolojik mineralizasyonda düzelme gibi biyomekanik etkilerinin yanısıra genel olarak kortikal ve trabeküler kemik yapısında iyileşme sağlar (109).

Stronsiyum Ranelat' ın ilk olarak OPG maddesindeki mRNA (mesajcı ribonükleik asit) artışını stimüle ettiği ve osteoblastlardaki RANKL mRNA' sında azalmaya sebep olduğu tespit edilmiştir (110).

Stronsiyum Ranelat osteoklast diferansiyasyonunu ve aktivitesini inhibe etmenin yanı sıra aynı zamanda preosteoblast hücrelerinin proliferasyonunu ve kollajen üretimini de stimüle ederek kemik yapımını arttırıp yıkımını da baskılar. Çift yönlü bu etki mekanizması ile kemik döngüsünü kemik yapımını arttıracak şekilde destekler. Stronsiyum Ranelat kemik üzerine etkisini kalsiyum reseptörüne bağlanarak gösterir fakat Stronsiyumun reseptöre afinitesi kalsiyuma kıyasla daha azdır (111, 112).

Choudhary ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Strosiyum Ranelat'ın osteoblastlar üzerine etkisinde, prostaglandinlerin etkisine bakılmıştır. Sıçan kafatasından elde edilen primer osteoblastlar 7-14 gün kültür edilerek daha sonra çeşitli zamanlarda SR uygulanarak ; SR'nin primer osteoblast proliferasyonunu, primer osteoblast ve osteoblastik prekürsör ALP aktivitesini arttırdığı incelenmiştir (113).

2.12.3. Stronsiyum Ranelat'ın Anti-enflamatuvar Etkileri

İnsanda periodontal dokulara SR uygulanmasının IL-6 üretimini baskıladığı ve bu sayede enflamasyon oluşumunu azalttığı belirtilmiştir (114).

Etki mekanizması, gerekli doz ve kullanım süresi tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen SR kullanımının osteoartritte görülen enflamasyonu azalttığı kanıtlanmıştır (115).

2.12.4. Stronsiyum Ranelat'ın Farmakokinetik Etkileri

Etkinlik ve güvenilir doz açısından günlük önerilen 2 gr SR'nin biyoyararlanımı oral yolla alındıktan sonra % 27 olarak belirtilmiştir. SR'nin kalsiyuma benzer olarak gastrointestinal yoldan 2 şekilde emiliminin yapıldığı düşünülmektedir. Bunlardan ilkinin düşük dozda olan aktif emilim ikincisinin ise doygunluğa ulaşmayan daha yüksek dozlarda olan pasif emilim şeklinde olduğu rapor edilmiştir. SR'nin oral yoldan 2 gr'lık tek doz olarak kullanımından sonra ranelik asidin mutlak biyoyararlanımı % 2,5 olarak belirtilmiştir. Lipofilik özelliği düşük olan Ranelik asidin SR'nin emilimini azaltabileceği öngörülmektedir. 25 günlük kullanıma bakıldığında (günlük doz 0,5-4 gr) plazma konsantrasyonları açısından Stronsiyum ve ranelik asit için kararlı duruma 15 gün sonunda ulaşılmıştır ve her iki madde için de vücuttan atılımları böbrekler yoluyla gerçekleşmektedir (116).

Postmenopozal kadınlarda ranelik asidin yarılanma ömrünün 3.3 ± 2.3 gün ve Stronsiyumun yarılanma ömrünün ise 6.3 ± 2.7 gün olduğu belirtilmiştir. Stronsiyum ranelatın; menapoz sonrası kullanan kadınlarda kemik yapısına katıldığı ve 3-24 ay zaman aralığında plazma konsantrasyonunda stabil olduğu belirtilmiştir. Tedavi bitiminden 50 gün sonra kemiklerden hızla elimine olmaya başlayan SR ilk 6 haftada % 50 azalır ve tam olarak elimine olması ise 3 yılı bulmaktadır (116).

2.12.5. Stronsiyum Ranelat' ın Yan Etkileri

SR ile yapılan çalışmalarda en sık karşılaşılan yan etkiler :

- Diyare
- Bulantı
- Baş ağrısı
- Cilt irritasyonu (117).

Bunlara ek olarak daha az sıklıkla baygınlık, hafıza sorunları ve nöbetler görülebileceği de yan etkiler arasında belirtilmiştir (118).

Stronsiyum Ranelat ile yapılan çalışmalar venöz tromboemboli görülme riskinde artış olabileceğini göstermiştir fakat bunun sebebi tam olarak açıklanamamıştır. Bu risk doğrultusunda tam olarak sebebi açıklanamamış olsa da Stronsiyum Ranelat kullanımı venöz tromboembolisi olan hastalar için kontrendikasyon olarak kabul edilmese bile bu hastalığı geçiren veya risk grubunda olan hastalarda dikkatli kullanılması önerilmiştir. Menapoz sonrası hastalarda erken dönemde Stronsiyum Ranelat kullanımının omurga ve femurda kemik mineral yoğunluğunda önemli miktarda artışa sebep olduğu izlenmiştir. 24 aylık süre boyunca izlenen hastalarda günlük 1 gr Stronsiyum Ranelat kullanımının plasebo grubuyla karşılaştırıldığında önemli bir yan etkisinin bulunmadığı belirtilmiştir (116).

Stronsiyum Ranelat kullanımının kardiyovasküler kalp hastalıkları için risk faktörü olabileceğine dair çalışmalar olmasına rağmen (119), böyle bir ilişkinin olmadığını belirten çalışmalar da literatürde gösterilmiştir (120). Stronsiyum Ranelat'ın kullanılmaması gereken hastalıklar olarak ise iskemik kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalıklar, kontrolsüz hipertansiyon belirtilmiştir (121).

2015 yılında postmenopozal kadınlarla yapılan klinik çalışmada 2 grup oluşturulmuştur ve deney grubuna 1 yıllık süre boyunca günlük 2 gr Stronsiyum Ranelat kullanırılmıştır. Çalışmanın 3., 6. ve 12. ayında kardiyovasküler risk faktörleri açısından 2 grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir .SR kullanımı ile arttığı savunulan venöz tromboemboli ve miyokard infarktüs riskinin ise diğer faktörlerle ilişkili olarak artabileceği rapor edilmiştir (121).

Stronsiyum Ranelat kullanımı ile DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) (eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte görülen ilaç yan etkisi) olarak adlandırılan ciddi alerjik reaksiyon vakaları görülmeye başlamıştır. DRESS; ateş, lenfadenopati, ellerde şişlik, eozinofili ve deride döküntüler ile başlayan ve sonrasında karaciğer, böbrek ve akciğerleri etkileyen alerjik reaksiyondur. 3 yıllık takip süreci sonucu 57000 hastadan ikisinde ölümcül olmakla beraber toplam 16 hastada bu bulgular rapor edilmiştir (European Medicines Agency tarafından açıklanan rapor, Stronsiyum Ranelat'ın Avrupa' da kullanılmaya başlanıldığı 2004 yılı ile 16 Kasım 2007'ye kadar olan süreçteki verileri kapsamaktadır) (122). Belirtilen ciddi reaksiyonlar tedavinin başlangıç periyodu olan ilk 3-6 haftalık sürede belirtilmiştir. Stronsiyum Ranelat kullanımı sonrasında gelişen döküntü, sistemik semptomlar ve anlamlı eozinofili üçlemesi görülen hastalarda DRESS akla gelmeli ve bu hastalarda ilacın kullanımı sonlandırılmalıdır (123).

2.13. Mikro CT Yöntemi

İki boyutlu aksiyel kesitlerin üst üste eklenerek birleşmesiyle oluşturulan ilk üç boyutlu görüntüler uzun tarama zamanlarına, görüntülerde distorsiyonlara, artefaktlara ve düşük çözünürlüğe sebep olmaktaydı. Bu nedenlerle sonraki çalışmalarla radyasyon dozu azaltılmış ve daha net görüntü kalitesi elde edilebilecek yeni cihazlar geliştirilmeye başlanmıştır (124).

Günümüzde teknolojinin de ilerlemesi ve dijital tekniklerin gelişmesiyle birçok alanda deneysel çalışmalarda mikro-CT kullanımı yaygın hale gelmiştir (**Şekil 2.7**). Özellikle yumuşak doku ve kemik dokuların görüntülenmesi, kompozit malzemelerin, metal ve metal alaşımlarının görüntülenmesi gibi birçok araştırmada mikro-CT'nin kullanımı daha ön plana geçmiştir (125).

Mikro-CT, kemiği mikro yapısal ölçekte, yani 1-100 μm çözünürlükte görselleştirebilen X ışını görüntüleme tekniğidir. Küçük hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda 3D kemik morfolojisinin değerlendirilmesinde altın standart kabul edilmiş bir tekniktir (126). Mikro-CT sistemleri, 10 μm 'ye kadar yüksek uzaysal çözünürlükte görüntü verebilme kabiliyetleri ile birçok araştırma laboratuvarında güvenle kullanılmaktadır (127).

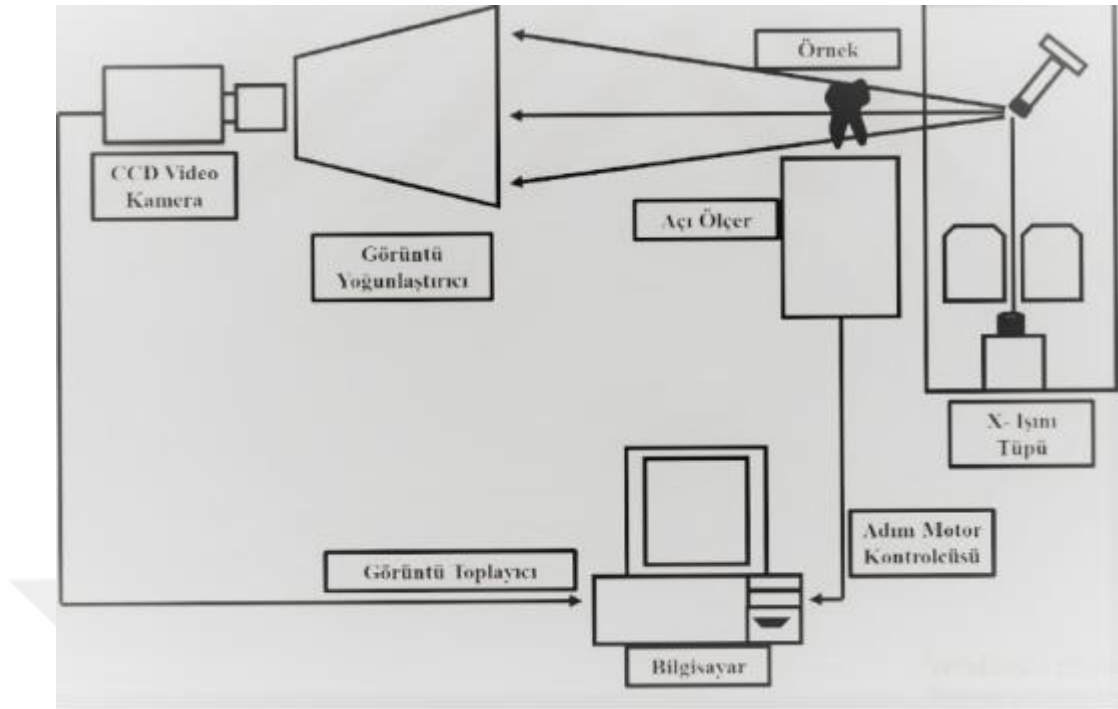
Mikro-CT teknolojisi, geleneksel CT' ye göre geliştirilmiş 4 ana farkla çalışır.

Bunlar:

1. Yoğun yapılı materyallere nüfuz eden yüksek enerjili X-ışınları kullanarak çalışır.
2. Uzun ışınlama süresi zayıflamış çıkış gücünü kompanse edip sinyal-gürültü oranını artırarak kaynak ve dedektörlerin etkisi üzerine pozitif etki ile çalışır.
3. X ışını odak noktaları daha küçüktür ve bu sayede çözünürlüğü arttırmış olarak çalışır.
4. Dedektörler daha hassas ve yoğun şekilde paketlenmiştir böylece çözünürlük ve tespit verimliliğinde artış sağlayarak çalışır (128).

Günümüzde birçok araştırmada mikro-CT, rutin mikroskopi tekniği haline gelmiştir ve birçok diş hekimliği kullanım alanında da altın standart olarak değerlendirilmektedir. Bu alanlar:

- Trabeküler ve membranöz kemik yapılarının incelenmesi,
- Kraniofasial anatomik kemik yapıların değerlendirilmesi,
- Morfometrik ölçümlerin yapılması,
- Dental implantların değerlendirilmesi,
- Tümör görüntülenmesi,
- Diş sert dokularının mineral yoğunluklarının incelenmesi,
- Diş doku mühendisliği,
- Kök kanal morfolojisinin incelenmesi,
- Kök kanal tedavisinin değerlendirilmesi,
- Modelleme (129).



Şekil 2.7. Mikro-CT'nin Şematik Görüntüsü (130).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurul 25.02.2021 tarihli toplantısında alınan, 403 sayılı karar ile hayvan etiği açısından uygunluk onayı ile yürütülmüştür (**Bkz. EK-1**). Çalışma sırasında Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurulu yönergelerinin 13. maddesinde belirtilen “Etik kurallara uygunluk esası” kararına uyulmuştur.

Bu çalışma; deneysel ve radyolojik olarak iki bölüm altında gerçekleştirilmiştir. Deneysel kısmı, Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı’nda, radyolojik değerlendirilmesi ise Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Laboratuvarı’nda yapılmıştır.

3.1. Deneysel Hayvanlarının Seçilmesi ve Barındırılması

Bu çalışmada kullanılacak ratlar, Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı’ndan temin edilmiştir. Çalışma, veteriner kontrolü ile sağlıklı olduğu belirlenen ağırlıkları 250-300 gr aralığında olan, ortalama 4-5 aylık yetişkin 32 adet dişi Wistar albino rat üzerinde yapılmıştır. Deneklerin 12 saat aydınlık/12 saat karanlık siklusu sağlanacak şekilde tutularak, serbest diyet ve içme suyu ile beslenmeleri sağlanmıştır. Oda sıcaklığı 22 ± 2 °C’de sabit tutulmuştur. Buldukları odanın nem oranı %30-45 arasında tutularak, odanın havalandırması filtre edilmiştir, böylece kontaminasyon riski önlenmiştir. Ratlar kafeslerde ve altlarında talaş olacak şekilde barındırılmıştır.

3.2. Çalışma Gruplarının Tanımlanması

Deneysel hayvanları; kontrol grubu, otojen greft grubu, %1,5’lik Stronsiyum Ranelat grubu, %7,5’lik Stronsiyum Ranelat grubu ve otojen greft +%7,5’lik Stronsiyum Ranelat grubu olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Toplam 32 adet denek gruplara rastgele olacak şekilde dağıtılmıştır. Tüm gruplar 28.günde kurban edilmiştir. Deneysel hayvanlarının dağılımı Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

K: Kontrol grubudur, oluşturulan defekt hiçbir işlem uygulanmadan boş bırakılmıştır.

OG: Otojen greft grubudur, oluşturulan defekt otojen greftle doldurulmuştur.

%1,5 SR: %1,5'lik Stronsiyum Ranelat grubu oluşturulan defekte lokal %1,5 a/h derişiminde jel formda SR uygulanmıştır.

%7,5 SR: %7,5'lik Stronsiyum Ranelat grubu oluşturulan defekte lokal %7,5 a/h derişiminde jel formda SR uygulanmıştır.

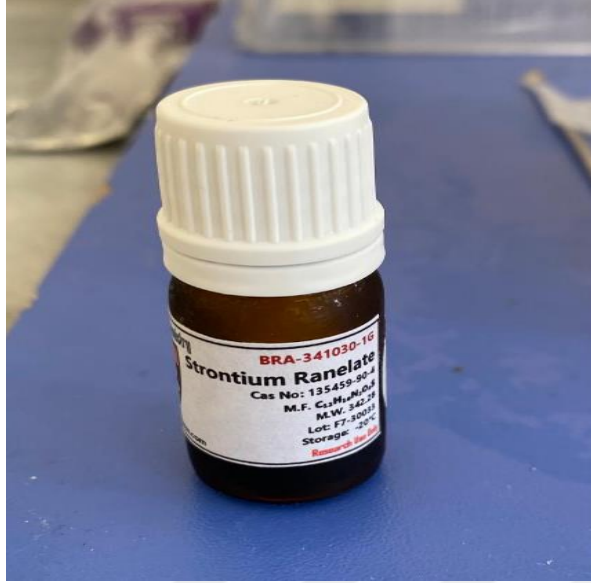
OG+%7,5 SR: Otojen greft + % 7,5'lik Stronsiyum Ranelat grubudur oluşturulan defekte lokal %7,5 a/h derişiminde jel formda SR ile otojen greft birlikte uygulanmıştır.

Tablo 3.1. Deney ve Kontrol Grupları

Deney ve Kontrol Grupları		Grup Başına Hayvan Adedi	Tekrar Sayısı	Deney Süresi
1	Kontrol Grubu (K)	6	1	28 Gün
2	Otojen Greft Grubu (OG)	6	1	28 Gün
3	%1,5 Stronsiyum Ranelat Grubu (%1,5 SR)	6	1	28 Gün
4	%7,5 Stronsiyum Ranelat Grubu (%7,5 SR)	6	1	28 Gün
5	%7,5 Stronsiyum Ranelat + Otojen Greft Grubu (OG+%7,5 SR)	6	1	28 Gün

3.3. Stronsiyum Ranelat Etken Maddesi ve Jel Formunun Hazırlanış Aşamaları

Çalışmamızda kullanılacak olan ve toz formda bulunan Stronsiyum Ranelat (Boston Usa Chemistry U.C. 129 Newberry Str. Boston 02116.USA ,RA-341030 1gram) (**Şekil 3.1**) etken maddesi aşağıda belirtilen aşamalarla ratlara uygun doz ve iki farklı derişimde jel halinde hazırlanmıştır.



Şekil 3.1. Stronsiyum Ranelat

1.Aşama:

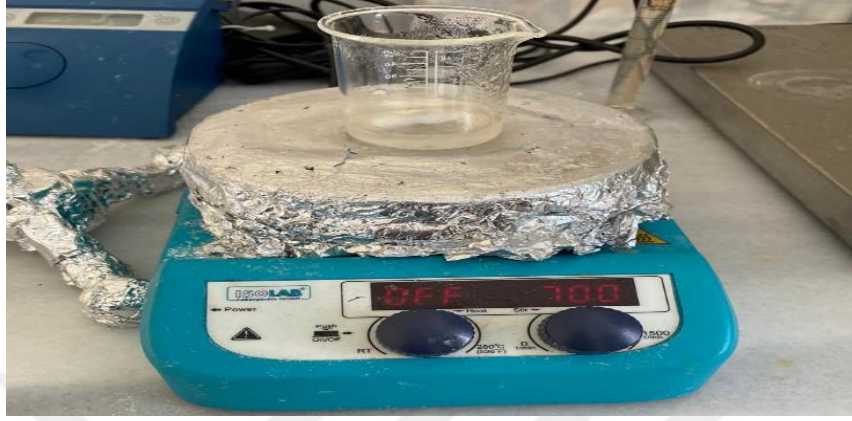
% 1,5 a/h derişiminde Kitosan çözeltilisi hazırlamak için toz halde bulunan kitosan üzerine glasiyel asetik asit içeren steril distile su eklenerek 700 rpm hızda manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak çözüldü (**Şekil 3.2**).



Şekil 3.2. Kitosan Çözeltilisi

2. Aşama:

PVA (Polivinil Alkol) çözeltisi hazırlamak için toz haldeki PVA steril distile suda çözüldü (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. PVA (Polivinil Alkol) çözeltisi

3.Aşama:

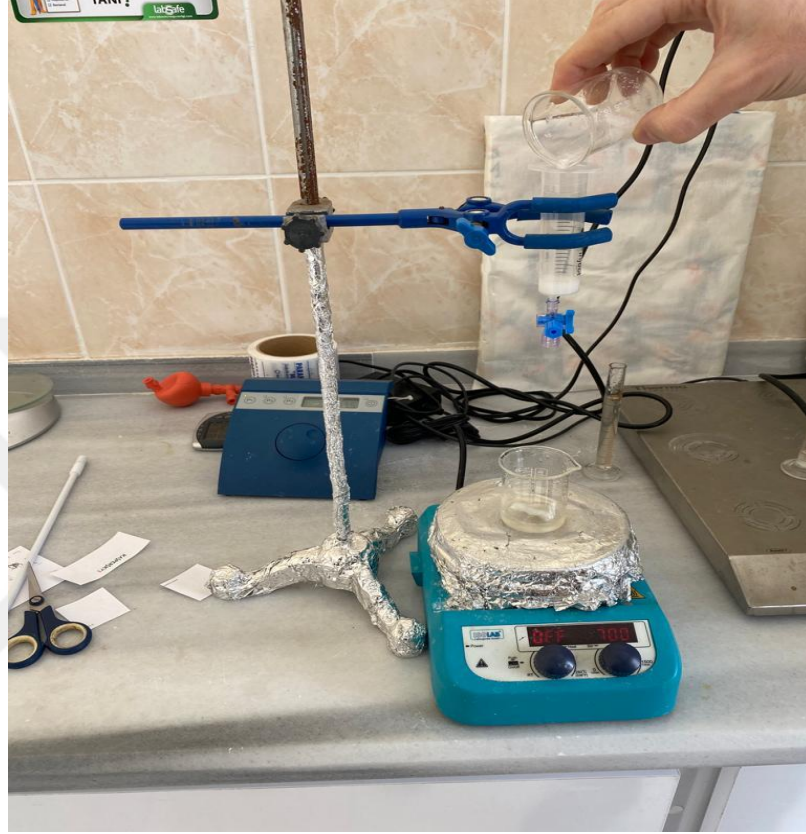
%1,5 a/h ve %7,5 a/h derişimlerinde olacak şekilde tartılan toz formdaki Stronsiyum Ranelat etken maddesi % 2 a/h derişimde PVA çözeltisi içerisinde 30 dakika boyunca 700 rpm hızda manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak homojenize edildi (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Stronsiyum Ranelat tozunun PVA içinde homojenize edilmesi

4.Aşama:

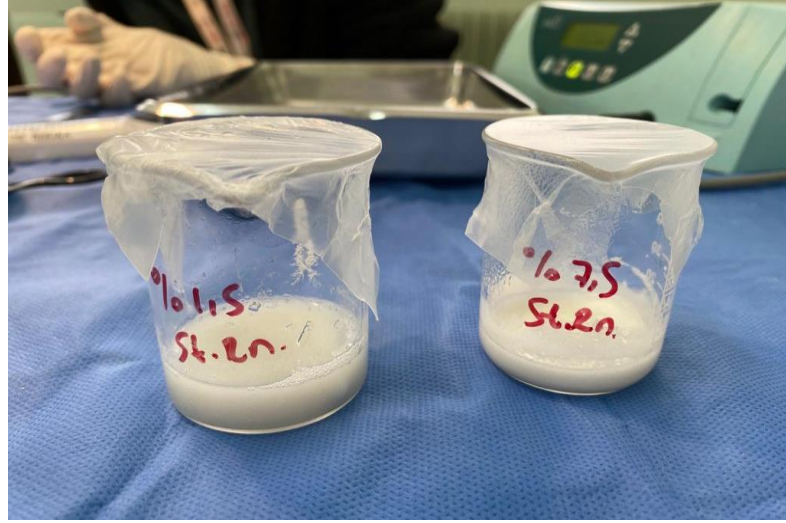
İçerisinde Stronsiyum Ranelat bulunan PVA çözeltilisini 700 rpm hızda manyetik karıştırıcıda karışmaya devam eden kitosan çözeltilisine damlatma aparatı ile damlatarak jel formuna getirilmesi sağlandı (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. İçerisinde SR bulunan PVA çözeltinin kitosan çözeltisine damlatma aparatı ile damlatılarak jel formuna getirilmesi.

5.Aşama:

Bu çözelti 4 saat boyunca karıştırılmaya bırakıldı. Daha sonra ultrasonik su banyosunda hava kabarcıklarının giderilmesi için 20 dakika bekletildi ve çözelti +4 °C de bekletilerek kullanıma hazır hale getirildi (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Jel formda hazırlanmış 2 ayrı derişimde Stronsiyum Ranelat

3.4. Cerrahi Teknik

Deneklerin yiyecek ve içecek alımı operasyondan 24 saat önce kesilmiştir. Deney hayvanlarının anestezi intramuskuler enjeksiyon yöntemi ile 3mg/kg xylazine (Rompun, Bayer, İstanbul, Turkey) ve 90 mg/kg Ketamin HCL (Ketalar, Eczacıbaşı Warner Lambert, İstanbul, Turkey) kullanılarak sağlanmıştır. Yeterli bir anestezi derinliği için göz kapağı refleksinin kaybolması beklenmiştir. Deney hayvanlarının sağ mandibula angulus bölgesindeki deri traş edilerek operasyon sahası povidon iyot (Batticon standart solüsyon, Adeka, Türkiye) ile silinip steril örtüler operasyon sahası açıkta kalacak şekilde rtlmştir (**Şekil 3.7**). Kullanılacak olan el aletleri dahil olmak üzere bütün malzemeler otoklavda sterilize edilmiştir. Operasyonda asepsi ve antisepsi kurallarına dikkat edilerek steril olarak çalışılmıştır. Daha sonra, mandibula angulus bölgesinde bazis mandibulanın 1cm altından olacak şekilde ve 1 cm uzunluğunda deri, subkutan doku ve periostu içine alacak şekilde insizyon yapılmıştır. Kemik yüzeyi açığa çıkacak şekilde flep kaldırılmıştır (**Şekil 3.8**). Standart kritik boyutta 5 mm çapında bikortikal kemik fragmanı (**Şekil 3.9**) trefin frez kullanılarak serum fizyolojik irrigasyonu altında çıkarılmıştır (**Şekil 3.10**).

Kontrol grubunda (K) oluşturulan defekte herhangi bir müdahale yapılmadan bölge primer olarak kapatılarak spontan iyileşmeye bırakılmıştır.

Otojen greft grubunda (OG) oluşturulan defekte trefin frezle elde ettiğimiz otojen greft uygulanmıştır (**Şekil 3.11**).

%1,5'lik Stronsiyum Ranelat grubunda (%1,5 SR) oluşturulan defekte jel formunda %1,5'lik Stronsiyum Ranelat lokal olarak uygulanmıştır (**Şekil 3.12**).

%7,5'lik Stronsiyum Ranelat grubunda (%7,5 SR) oluşturulan defekte jel formunda %7,5'lik Stronsiyum Ranelat lokal olarak uygulanmıştır (**Şekil 3.13**).

Otojen greft + %7,5'lik Stronsiyum Ranelat grubunda (OG+ %7,5 SR) oluşturulan defekte ise trefin frez yardımıyla aldığımız otojen greft ve jel formundaki %7,5'lik Stronsiyum Ranelat lokal olarak birlikte uygulanmıştır (**Şekil 3.14**).

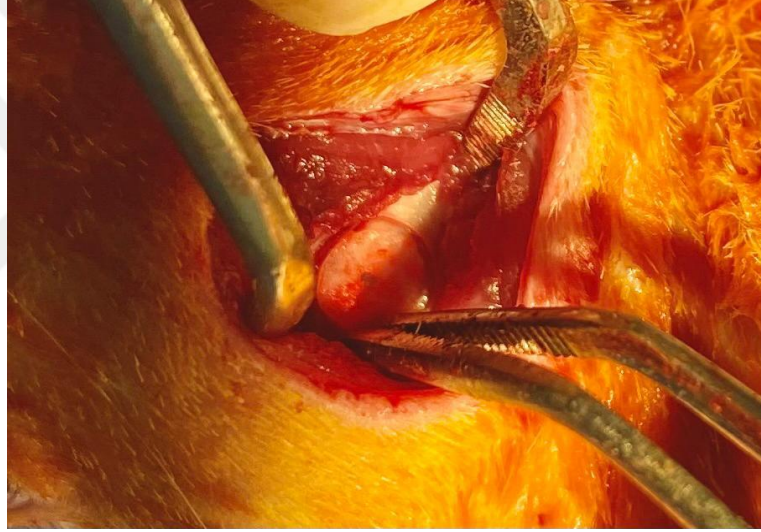
Daha sonra deri flebi sırasıyla önce kas ve cilt altı fasyalar ve cilt 5-0 poliglaktin 910 (Vikril Jonson&Johnson/ethicon) suture kullanılarak orijinal pozisyonuna suture edilerek ilgili bölgelerin tümü primer olarak kapatılmıştır (**Şekil 3.15**).



Şekil 3.7. Operasyon sahasının hazırlanması



Şekil 3.8. İnsizyonun ardından kemiğe ulaşılması



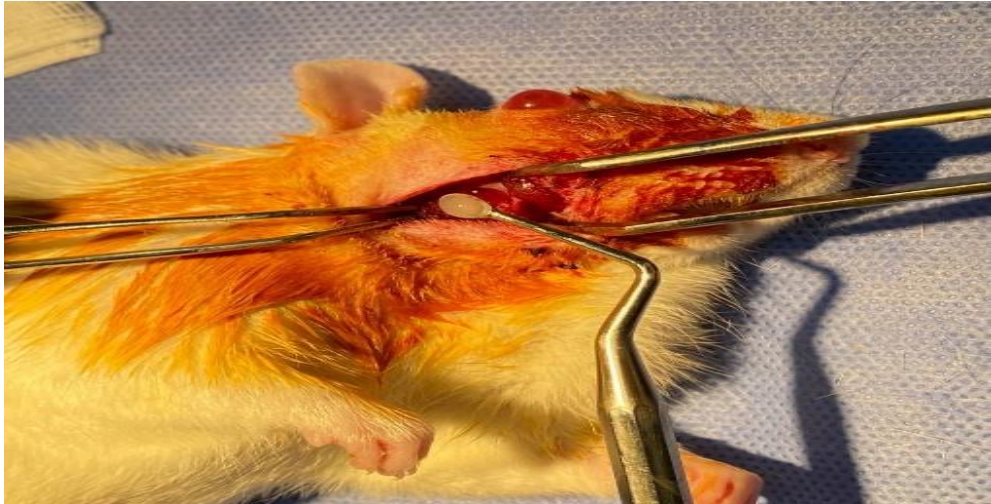
Şekil 3.9. 5 mm çapındaki trephine frez ile defektin oluşturulması



Şekil 3.10. Operasyonda kullanılan trefin frez ve çıkarılan kemik fragmanı



Şekil 3.11. Kemik fragmanlarından elde edilen otojen greft



Şekil 3.12. %1,5'lik Stronsiyum Ranelat'ın lokal olarak uygulanması



Şekil 3.13. %7,5'lik Stronsiyum Ranelat'ın lokal olarak uygulanması



Şekil 3.14. Elde edilen otojen greft ve jel formundaki %7,5'lik Stronsiyum Ranelat'ın lokal olarak birlikte uygulanması



Şekil 3.15. Operasyon sahasının suture edilerek primer olarak kapatılması

3.5. Deney Hayvanlarının Post-operatif Bakımı ve Deneyin Sonlandırılması

Postoperatif dönemde deney hayvanlarına analjezik olarak Carprofen 4 mg/kg (Rimadyl, Pfizer) ve antibakteriyel olarak Ceftriakson 25 mg/kg (Rocephin, Roche) 5 gün süre ile intramusküler yöntemle uygulanmıştır. Deney hayvanları 28. günde 200 mg/kg sodyum pentobarbital (Petothal, Abbot, ABD) kullanılarak sakrifiye edilmiştir. Sakrifiye edildikten sonra mandibula yumuşak ve sert doku ile birlikte bilateral olarak alınmıştır. Çıkarılan örnekler %10'luk formalinle fikse edilmiş, saklama kaplarına konmuştur.

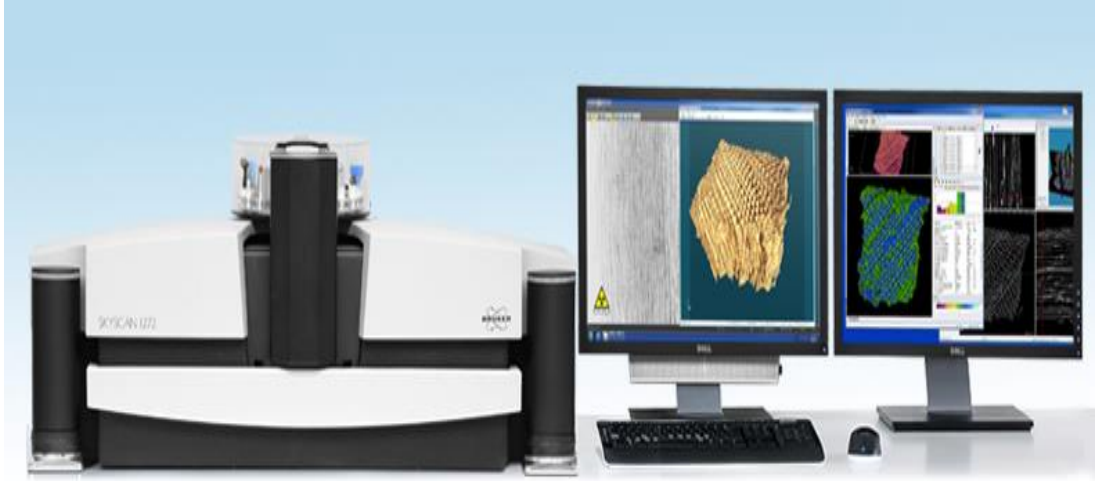
3.6. Radyolojik Değerlendirme

3.6.1. Mikro –CT İncelemesi

Taramalar Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Mikro-CT taramaları ve analizlerinde kontrol ve deney gruplarındaki her bir numune için aynı konumda, standart çekim prosedürü ve tarama yöntemi kullanıldı. Mikro-CT cihazının gerekli kalibrasyonları, taranmış kemik örneklerinin hacimsel segmentasyonu ve ölçümleri yapıldıktan sonra görüntülerin analizleri tamamlanmıştır.

Taramalar Skyscan 1272 (Bruker, Kontich, Belçika) cihazı kullanılarak yapıldı (**Şekil 3.16**). Taramalarda kullanılan parametreler şu şekildedir:

- Kamera piksel boyutu: 7.4µm
- Kamera kaynak mesafesi: 223mm
- Obje kaynak mesafesi: 141mm
- Kaynak voltajı: 70kV
- Akım değeri: 142µa
- Piksel boyutu: 14µm



Şekil 3.16. Bruker Skyscan 1272 mikro-CT cihazı.

3.7. İstatiksel Değerlendirme

Bu çalışma $\alpha=0,05$, $\beta=0,20$, $(1-\beta)=0,80$ alınarak yapılmıştır ve testin gücü ($p=0,80670$) bulunmuştur. Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (ver:22,0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. İkili karşılaştırmalar Dunn testine göre yapılmıştır. $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

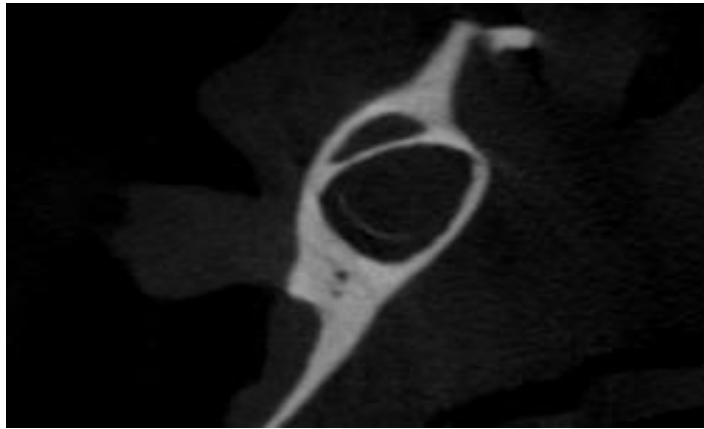
4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

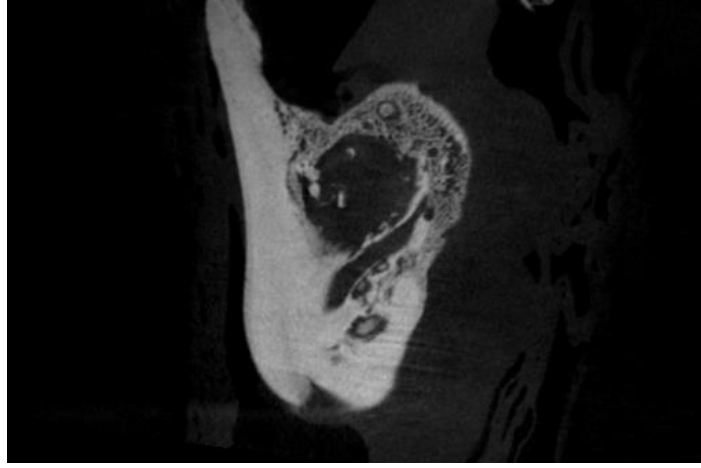
Deneyel çalışma boyunca ratlar yapılan cerrahi işlemleri iyi tolere etmiştir. Hayvanların beslenmeleri açısından herhangi bir sorunla karşılaşmamıştır. Ratlarda operasyona bağlı olarak gelişen herhangi bir enfeksiyon oluşmadığı ve genel sağlık durumlarının iyi olduğu gözlemlenmiştir.

4.2. Radyolojik Değerlendirmeler ve İstatistik Analizler Sonucu Ortaya Çıkan Bulgular

Deney hayvanlarından alınan biyopsi örneklerinin mikro-CT cihazında taramaları yapılmıştır. Tüm grupların mikro-CT görüntüleri incelenerek gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır (Şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5). Bu tarama sonuçlarına göre radyolojik analizler gerçekleştirilmiştir. Radyolojik analizler sonucunda elde edilen veriler SPSS (ver:22,0) programına yüklenerek istatistiksel analizler yapılmıştır. Yapılan analizlerin radyolojik ve istatistiksel sonuçları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.



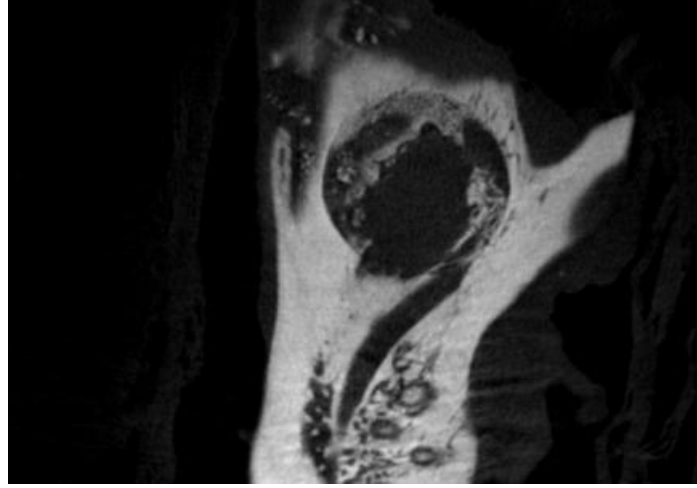
Şekil 4.1. 28. gün Kontrol grubuna ait defekt bölgesinin mikro-CT görüntüsü.



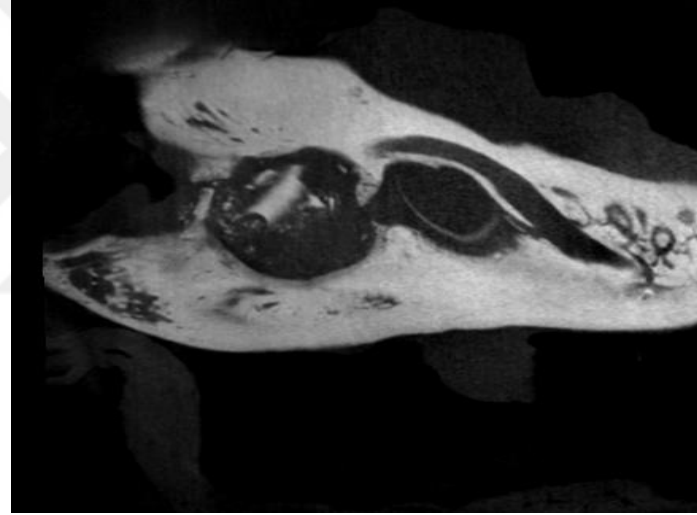
Şekil 4.2. 28. gün Otojen greft grubuna ait defekt bölgesinin mikro-CT görüntüsü.



Şekil 4.3. 28. gün %1,5 SR grubuna ait defekt bölgesinin mikro-CT görüntüsü.



Şekil 4.4. 28. gün %7,5 SR grubuna ait defekt bölgesinin mikro-CT görüntüsü.



Şekil 4.5. 28. gün OG + %7,5 SR grubuna ait defekt bölgesinin mikro-CT görüntüsü.

Tablo 4.1. Gruplar Arası Micro-CT Parametrelerinin İstatiksel Değerlendirme Tablosu

	GRUPLAR	N	ORTANCA(MİN-MAKS)	P
TV	K	6	56,71(38,85-82,58)	0,010*
	OG	6	57,72(48,31-79,41)	
	%1,5 SR	6	52,80(22,76-72,60)	
	%7,5 SR	6	46,46(40,66-51,25)	
	OG + %7,5 SR	6	74,85(57,48-87,04)	
BV	K	6	15,42(7,24-22,93)	0,044*
	OG	6	22,23(8,26-33,82)	
	%1,5 SR	6	17,47(5,34-18,85)	
	%7,5 SR	6	10,04(5,56-18,28)	
	OG + %7,5 SR	6	17,26(11,98-24,98)	
BS	K	6	101,46(37,31-150,79)	0,030*
	OG	6	117,55(88,85-201,21)	
	%1,5 SR	6	110,11(38,99-167,04)	
	%7,5 SR	6	59,70(47,35-117,37)	
	OG + %7,5 SR	6	148,83(84,08-189,92)	
IS	K	6	19,49(13,37-30,26)	0,414
	OG	6	23,91(14,78-33,32)	
	%1,5 SR	6	23,96(12,50-27,63)	
	%7,5 SR	6	16,84(12,23-22,14)	
	OG + %7,5 SR	6	18,75(14,74-34,07)	
BS/BV	K	6	6,11(4,59-9,78)	0,106
	OG	6	5,94(4,47-10,76)	
	%1,5 SR	6	6,70(5,55-9,33)	
	%7,5 SR	6	6,70(5,73-8,98)	
	OG + %7,5 SR	6	8,26(6,51-12,06)	
BS/TV	K	6	1,53(0,96-2,58)	0,098
	OG	6	2,11(1,67-2,83)	
	%1,5 SR	6	1,96(1,71-2,30)	
	%7,5 SR	6	1,37(0,97-2,36)	
	OG + %7,5 SR	6	1,46(2,43-1,93)	
BV/TV	K	6	26,01(18,63-45,26)	0,034*
	OG	6	38,51(15,53-43,98)	
	%1,5 SR	6	27,68(23,48-36,60)	
	%7,5 SR	6	33,07(20,84-46,68)	
	OG + %7,5 SR	6	23,00(16,74-31,97)	
TB.N	K	6	0,43(0,19-0,69)	0,028*
	OG	6	0,64(0,42-0,85)	
	%1,5 SR	6	0,33(0,23-0,56)	
	%7,5 SR	6	0,49(0,38-0,59)	
	OG + %7,5 SR	6	0,47(0,30-0,52)	
HU	K	6	-563,77(-932,67-(-464,39))	0,353
	OG	6	-462,94(-695,46-(-349,30))	
	%1,5 SR	6	-544,06(-594,91-(-449,08))	
	%7,5 SR	6	-628,95(-840,96-(-408,74))	
	OG + %7,5 SR	6	-585,82(-640,25-(-511,12))	

p<0 ,05* Kruskall Wallis Test

TV : Tissue volüme (doku hacmi)

BV : Bone volume (kemik hacmi)

TS : Tissue surface (doku yüzeyi)

BS : Bone surface (kemik yüzeyi)

IS : Intersection surface

BS/BV: Bone surface/volume ratio (kemik yüzeyinin hacmine oranı)

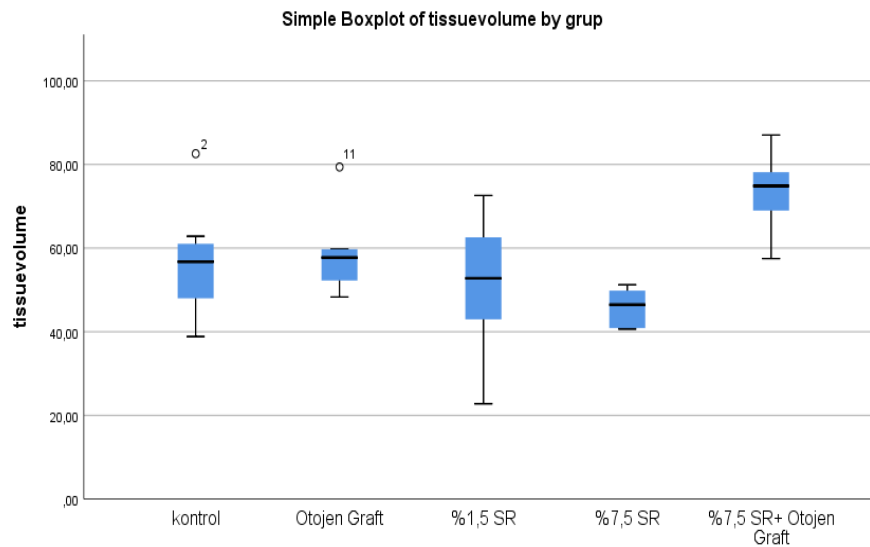
BS/TV: Bone surface density (kemik yüzey yoğunluğu)

BV/TV: Kemik hacim yüzdesi

HU : Hounsfield units

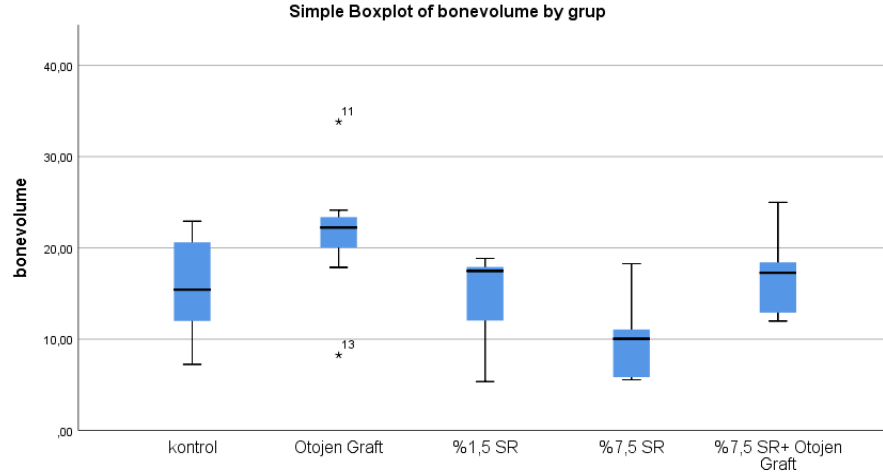
TB.N : Trabekül Sayısı

Gruplara ait 28. günde doku yüzey hacmi (Tissue volume, TV) ölçümü yönünden gruplar arası farklılık anlamlı bulunmuştur. Farklılığı oluşturan gruplar %7,5 SR grubu ve OG + %7,5 SR grubudur (**Şekil 4.6**).



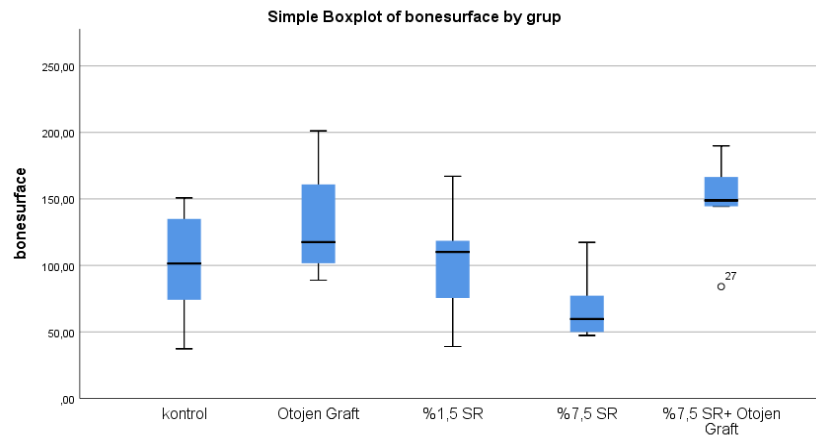
Şekil 4.6. Gruplara ait 28. günde doku yüzey hacmi (Tissue volume, TV) değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi ve karşılaştırılması.

Gruplara ait 28. günde kemik hacmi (Bone volüme, BV) ölçümü yönünden gruplar arası farklılık anlamlı bulunmuştur. Farklılığı oluşturan gruplar OG + %7,5 SR grubu ve %7,5 SR grubudur (Şekil 4.7).



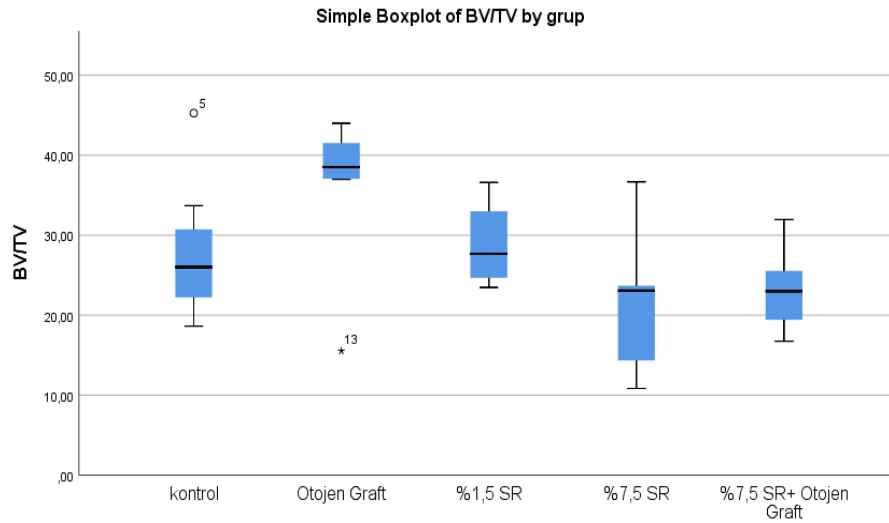
Şekil 4.7. Gruplara ait 28.günde kemik hacmi (Bone volüme, BV) değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi ve karşılaştırılması.

Gruplara ait 28.günde kemik yüzey alanı (Bone surface, BS) ölçümü yönünden gruplar arası farklılık anlamlı bulunmuştur. Farklılığı oluşturan gruplar %7,5 SR grubu ve OG + %7,5 SR grubudur (Şekil 4.8).



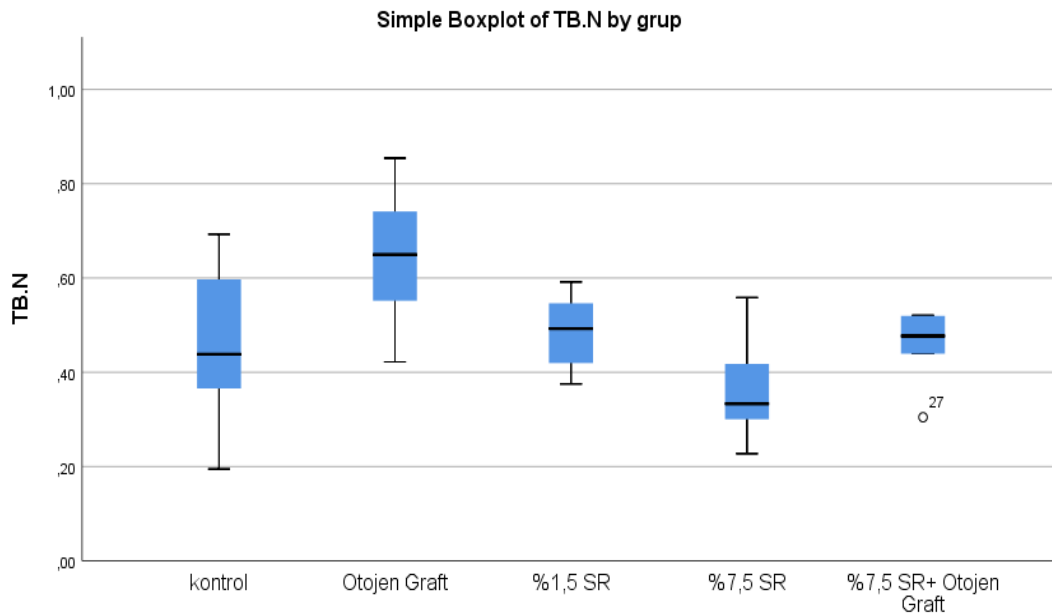
Şekil 4.8. Gruplara ait 28.günde kemik yüzey alanı (Bone surface, BS) değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi ve karşılaştırılması.

Gruplara ait 28.günde kemik hacim yüzdesi (bone volüme/ tissue volüme, BV/TV) ölçümü yönünden gruplar arası farklılık anlamlı bulunmuştur. Farklılığı oluşturan gruplar OG grubu ve %7,5 SR grubudur (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Gruplara ait 28.günde kemik hacim yüzdesi (bone volüme/ tissue volüme, BV/TV) değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi ve karşılaştırılması.

Gruplara ait 28.günde trabekül sayısı (TB.N) ölçümü yönünden gruplar arası farklılık anlamlı bulunmuştur. Farklılığı oluşturan gruplar OG grubu ve %7,5 SR grubudur (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Gruplara ait 28.günde trabekül sayısı (TB.N) değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi ve karşılaştırılması.

Gruplara ait 28. günde kemik yüzeyinin hacmine oranı (Bone surface/volume ratio, BS/BV), kemik yüzey yoğunluğu (bone surface density, BS/TV) ve kemik yoğunluğu (Hounsfield units, HU) ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamlı bulunmamıştır. ($p>0.05$)



5. TARTIŞMA

Kemik doku zaman içinde fizyolojik veya patolojik olarak eski formunu kaybedebilir ve bunun sonucunda kemikte istenmeyen ve tekrar kazanılması gereken defektler oluşur (5, 131). Oluşan bu defektlerden bazıları kendi kendine tamir olabilirken belirli boyutların üzerindeki defektlerde bu tamir ve iyileşme mümkün olamamaktadır (74). Bu tür kendiliğinden iyileşme gözlenemeyen kemik defektlerinde bozulan kemik dokusunun hem fonksiyon hem estetik yönden eski haline kavuşması ve rekonstrüksiyonu gerek ortopedi de gerekse maksillofasiyal cerrahi için çözümlenmesi gereken ve üzerine birçok çalışma yapılan bir konu olmuştur. Malformasyon, enfeksiyon ,rezeksiyon ve onkolojik sebeplerle kaybedilen bu dokuların eski form ve fonksiyonlarının tekrar kazandırılması için çeşitli yöntemler mevcuttur (132).

Kemik defektlerinin tamiri için ilk seçenek olarak immünolojik reksiyona neden olamayan ve içinde osteojenik hücreler bulunduran otojen greftler altın standart olarak kabul edilmiştir (133-135). Literatürdeki yeni çalışmalarda ise kemik defektlerinin onarımı ve iyileşmenin hızlanması için çeşitli lokal veya sistemik olarak etkili ilaçlar, bitkisel-biyolojik ürünler, doğal minerallerin ve materyallerin kullanımı araştırma konusu olmuştur (102).

Lokal olarak kullanılan materyallere örnek olarak kemik greftleri, biyomateryaller, bitkisel ürünler ve doğal mineraller örnek verilebilirken sistemik olarak kullanılabilen ilaçlara ise osteoporoz tedavisinde de kullanılan ve osteoblastik aktiviteyi artıran ilaçlar örnek olarak verilebilir (136).

Bizim çalışmamızdaki amaç kemik formasyonunu stimüle eden ve kemik rezorpsiyonunu azaltan, osteoporoz tedavisinde de kullanılan Stronsiyum Ranelat'ın jel formunun tek başına ve otojen greftle birlikte kullanıldığında kemik iyileşmesindeki ve yeni kemik yapımındaki etkisini incelemektir.

Çalışmamızda otojen greft kullanmamızdaki amaç otogreftlerin literatürdeki çalışmalar sonucunda altın standart olarak görülmesidir.

Von Arx ve Buser, 42 hastadan oluşan çalışmalarında simfiz veya ramus bölgesinden aldıkları otogreftler ile implant yapacakları kemiği genişletmeyi

amaçlamışlardır. Hastalardan alınan otogreftler fiksasyon vidaları kullanılarak alıcı alana fikse edilmiştir. İyileşme süreleri ortalama olarak 5.8 ay olarak belirlenmiştir ve 58 alıcı alanda yapılan ölçümlere göre başlangıçta bulunan ortalama kemik kalınlığı 3,06 mm iken operasyon bitimindeki kemik kalınlığı 7,66 mm olarak ölçülmüştür (137).

Becker ve ark. yaptıkları çalışmada otogreftler ve allogreftleri kıyaslamışlardır. Yaptıkları operasyon sonucu olarak otogreft kullandıkları alanlarda üç ay sonunda yeni kemik oluşumu izlenirken, allogreft kullandıkları alanlardan yedisinin altısında yeni kemik oluşumu izlenmemiştir (138).

Raghoobar ve ark. 99 hasta ile yaptıkları çalışmada; maksiller sinüs lift ve greftleme işlemini iliak kemik, simfiz ve maksillar tuber bölgelerinden aldıkları otogreftler ile yapmışlardır. Yapılan işlem sonucu 99 hastadan 1 hastada kemik kaybıyla sekestr oluşumu gözlenmiş ve 3 hastada ise geçici sinüzit gözlenmiştir. Yapılan greftleme işlemi sonucunda tüm hastalarda yeterli kemik düzeyi olduğu gözlenmiştir (139).

Otogreftler belirtilen çalışmalarda görüldüğü gibi birçok avantaja sahip olmasına rağmen otojen greftlerin etkinliği donörün yaşı, cinsiyeti, genetik yapısı ve fiziksel sağlığı gibi faktörlerden etkilenebilir (140). Operasyon sonrası oluşabilen enfeksiyon ve sınırlı bir alıcı saha olması otogreftlerin kullanım alanlarını kısıtlayabilir (141).

Çalışmamızda otojen greftlerin bu dezavantajlarını da göz önünde bulundurarak kemik formasyonunu artıran ve aynı zamanda rezorpsiyonunu azaltan Stronsiyum Ranelat ve otojen grefti kombine olarak ve ayrı ayrı kullanarak etkinliklerini değerlendirmeyi amaçladık. Kemik koruyucu bir element olan SR kemikte hidroksiapatit kristallerinin yüzeyine kalsiyum gibi bağlanarak tutunur.

İnsanlarla yapılan deneysel çalışmalarda homojen bir dağılım yapmanın zorluğu, değişken sayısının fazla olması ve yapılan çalışmalarda hastanın programa uyumunu sağlamadaki zorluklar sebebiyle çalışmamız için hayvan çalışma modelini seçtik (142).

Literatüre bakıldığında kemik iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalarda deney hayvanı olarak ratların kullanıldığı son yıllarda sıklıkla görülmektedir (143, 144). Yaptığımız çalışma modelinde ratları kullanmamızdaki sebepler: Ratların yeterli sayıda elde edilebilmesi ve maliyetinin az olması, yapılacak deneysel çalışmada cerrahi operasyon açısından kolay çalışılabilecek hayvanlar olması, ratlardaki kemik iyileşmesinin insanlarda beklenen iyileşme ile benzerlik göstermesi ve ratlara genel anestezi yapımının ratlardan daha büyük hayvanlara göre daha kolay olması (145).

Çalışmada kullandığımız ratlarda belirlediğimiz süre boyunca herhangi bir komplikasyonla veya çalışmamıza engel olacak durumla karşılaşılmamıştır ve deney için seçilen tüm ratlar belirlenen süre sonunda 28. günde sakrifiye edilmiştir.

Çalışma için seçilen hayvanların 4 haftalık süre sonunda sakrifiye edilmesinin kemik iyileşmesi için yeterli bir süreç olduğuna literatür taramaları sonucunda ulaşılmıştır (146).

Frota ve ark.'ı sıçanlarla yaptığı çalışmada deneklerin parietal kemiklerinde oluşturdukları defektler üzerinde β -TCP'nin etkilerini 7, 15, ve 30. günlerde aldıkları doku örnekleriyle incelemişlerdir (147). He ve ark. ise yaptıkları çalışmada osteoporotik ratlar üzerinde oluşturdukları defektlerin iyileşme süreçlerini periyodik olarak 0, 3, 7, 10, 14 ve 21. günlerde incelemişlerdir (148). Taşdemir ve ark.'ı ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada rifamisin ile dekontaminasyon işleminin greft ile alıcı saha arasındaki kemikleşmeye olan etkisini 7, 14 ve 21. günlerde incelemişlerdir (149). Biz de çalışmamızda bu örnek çalışmalar ışığında doku örneklerini 28. günde inceledik. Ayrıca SR'ın lokal uygulanması ve tez doz uygulanıp belirli aralıklarla doz tekrarı yapılmaması nedenleriyle; 28 günlük periyottan sonra istatistiksel olarak önemli bir farklılık oluşmayacağı ve daha uzun süreli takibin anlamlı olmayacağını varsaydık.

Kritik boyutlu defekt modeli Hollinger ve ark.'ı tarafından geliştirilmiş olup çalışma yapılacak hayvanlarda defekt bölgesine dışardan herhangi bir etki olmadan yaşam boyu kemik yapımı ile iyileşme görülmeyen en küçük boyuttaki alandır. Bu boyutlarda oluşturulan defektlerde iyileşme spontan olarak kemik dokusu yerine bağ dokusuyla olur (150-154).

Literatüre bakıldığında rat kalvaryumunda oluşturulacak kritik boyutlu defekt üzerine birçok farklı görüş vardır. Tam bir fikir birliği olmamasına rağmen 4-5 mm çapındaki defektleri kabul edilebilir boyut olarak öneren çalışmalar bulunmaktadır.

Nyan ve ark. (155), Calixto ve ark. (156), Lima ve ark. (157) yaptıkları çalışmalarda rat parietal kemiğinde 5 mm yi kritik boyutlu defekt çapı olarak tercih etmişlerdir yine Lektetur ve ark (158) ise yaptıkları çalışmada rat kalvaryumunda kritik boyutlu defekt olarak 5 mm çapında defektler oluşturmuşlardır.

Son zamanlarda yapılan ve ratlarda baş boyun bölgesinde 5 mm çaplı defektlerin kritik boyutlu defekt olarak kabul gördüğü çalışmalar ışığında bu çalışmada rat mandibulasında defekt oluşturmada en çok tercih edilen teknik olan trefin frez kullanılarak 5 mm çapında defektler oluşturulmuştur (159).

Çalışmamızda oluşturduğumuz defektlerde kemik formasyonunu stimule ederken rezorpsiyonunu azaltan 2 kararlı Stronsiyum atomundan ve renalik asitten oluşan Stronsiyum Ranelat etken maddesini kullandık. Yapılan bir çok çalışma Stronsiyum Ranelat'ın yeni kemik oluşumu ve oluşan kemik kalitesi üzerine pozitif etkilerini ortaya koymuştur (160).

Literatürde çalışmamıza benzer olarak Stronsiyum Ranelat'ın kemik üzerine etkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır.

Geoffroy ve ark. osteoporozlu fareler ile yaptıkları çalışmada Stronsiyum Ranelat'ın vertebral kırık riskine, trabekül ayrılmasına ve kortikal kemik üzerindeki incelmeye etkisini incelemişleridir. Sonuç olarak Stronsiyum Ranelat'ın kemik yapısını güçlendirerek kemik kütlesini arttırdığını ve kırıkları önlediğini gözlemlemişlerdir (161).

Ammann ve ark. overektomi uyguladıkları fareler üzerinde yaptıkları çalışmada Stronsiyum Ranelat'ın farklı dozlarını 1 yıl boyunca takip etmişlerdir. Stronsiyum verilen hayvanlarda kemik gücünün ve kütlesinin düşüşü ve kemik yapısının incelenmesi önlenmiştir (162).

Li ve ark. 2011 yılında osteoporoz modeli oluşturdukları 20 rat üzerinde yaptıkları çalışmada ratların distal femurlarına 2 adet mini implant koymuşlardır. Ratların yarısı 625mg/kg/gün Stronsiyum Ranelat ile beslenmiştir. 12 haftalık deney

süresi sonunda ratlar sakrifiye edilerek mikro bilgisayarlı tomografi ölçümleri yapılmıştır. Yapılan incelemeler sonucu Stronsiyum Ranelat grubunda kontrol grubuna göre hem kemik hacminde hem de osteointegrasyon yüzdelerinde artış olduğu izlenmiştir. Histomorfometrik incelemeler sonucu ise yine Stronsiyum Ranelat grubunda hem kemik yoğunluğunda hem de kemik ile implant arası temasta artış izlenmiştir (163).

Sheng ve ark. bölgesel kas paralizi oluşturdukları ratlar üzerinde biyomekanik analizler yaparak Stronsiyum Ranelat'ın kemik üzerindeki etkilerini incelemiştir. Yaptıkları inceleme sonucu Stronsiyum Ranelat'ın kemiğin mekanik dayanıklılığını ve performansını artırarak immobilize ratlar üzerinde kemik kaybını azalttığı gözlemlenmiştir (164).

Özturan ve ark. yaptıkları çalışmada osteopörotik rat modeli oluşturarak bu ratlar üzerinde fraktür iyileşmesini incelemiştir. Çalışmalarında üç aylık 40 adet rat kullanmışlardır. Ratları 2 gruba ayırarak ratların sağ tibialarında fraktür oluşturmuşlardır. Stronsiyum Ranelat grubundaki ratlar 450 mg/kg/günlük Stronsiyum Ranelatla oral olarak beslenerek 6 hafta sonra tüm ratlar sakrifiye edilmiştir. Ratlar üzerinde kallus matürasyonu incelendiğinde Stronsiyum Ranelat grubunda kontrol grubuna göre daha fazla iyileşme olduğu görülmüştür. Matür örgü kemik oranları incelendiğinde Stronsiyum Ranelat grubundaki oran kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (165).

Miranda TS ve ark. overektomi uygulanmış sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada Stronsiyum Ranelat'ın diş çekimi sonrası yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini incelemiştir. Çalışma sonucunda Stronsiyum Ranelat'ın kemik yapım parametrelerinde genel bir artış ve diş çekim bölgelerinde yara iyileşmesinde olumlu yanıtlar izlenmiştir (136).

Fuchs ve arkadaşları yaptıkları çalışmada overektomi uyguladıkları ratlar üzerinde Stronsiyum Ranelat'ın 25 mg/kg ve 150 mg/kg günlük dozlarını 90 gün boyunca takip ederek çalışma sonucunda kemik biyomekanik özelliklerinde önemli bir etkisi olmadığını rapor etmişler. Yaptıkları çalışma sonucu Stronsiyum Ranelat'ın bu doz aralığında kemik rezorpsiyonunu önlemede yetersiz olduğunu ve kemik formasyonunda herhangi bir olumlu etkisi olmadığını gözlemlemişler (166). Bu

çalışmada Stronsiyum Ranelat'ın kemiğe olumlu etki etmeme sebebi düşük dozlarla çalışılmış olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda ratlara verilecek Stronsiyum Ranelat dozlarını belirlemek için birçok çalışma incelendi. İnsanlarda Stronsiyum Ranelat'ın günlük dozu 2 gram olarak hesaplanmıştır. Bu doz insanlar için toksik olmayan en etkili doz olarak belirlenmiştir ve bu dozun ratlarda ki eşdeğer karşılığı kan konsantrasyonuna göre hesaplanarak 625 mg/kg olarak bulunmuştur. Ratlarda Stronsiyum Ranelat'ın intestinal emiliminin insanlara göre daha az olması dozlar arası eşdeğer farkın sebebi olarak gösterilmiştir (167).

Yapılan deneysel çalışmalarda ratlarda 308 mg/kg'lık Stronsiyum Ranelat dozunun antirezorptif etki için minimum etkili doz olduğu ve 900 mg/kg'lık dozun ise ratlara verilen en yüksek doz olduğu görülmüştür (168-171). Bizim çalışmamızda da bu dozlar referans alınarak ratların ağırlıklarına göre doz aralığı belirlenmiştir. Çalışmamızda %1,5 SR grubundaki kemik iyileşmesi %7,5 SR grubuna göre daha düşük seviyede çıkmıştır; buda düşük dozlarda Stronsiyum Ranelat kullanılarak yapılan çalışmalarda ilacın etkinliğinin azaldığını gösteren bulguları destekler yöndedir.

İncelenen çalışmalarda genel olarak Stronsiyum Ranelat'ın sistemik formları ile çalışılmıştır. Bizim bu çalışmadaki amacımız ise sistemik formu uygulanan Stronsiyum Ranelat'ın lokal formunun kemik iyileşmesi üzerine etkilerini incelemektir. Çalışmamızda etken maddeyi jelleştirme amacımız Stronsiyum Ranelatı kemik defektlerine direkt uygulayabileceğimiz lokal forma dönüştürmektir.

Yeni ilaç molekülleri ile yapılan çalışmalar uzun çalışma süreleri ve yüksek maliyetli işlemler gerektirir. Bu sebeplerden dolayı yeni moleküler çalışmalar yerine var olan etken maddelerin etkinliğini geliştirecek bir takım yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Bu yaklaşımlar etken maddenin salınım hızını kontrol etmek, doz aralığını veya sayısını değiştirmek, etken maddenin dayanıklılığını arttırmak, etken maddenin formunu değiştirmek gibi çalışmalar ile yeni ilaç taşıyıcı sistemlerinin geliştirilmesidir (74, 172).

Durmuş ve ark. 24 erkek Wistar-albino sıçan ile yaptıkları çalışmada hayvanlarda oluşturdukları mandibula fraktürlerine spongostana emdirilerek

uygulanan Stronsiyumun kemik iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada kullandıkları ratları Grup SC3 (%3 Stronsiyum emdirilmiş spongostan uygulanan), Grup SC5 (%5 Stronsiyum emdirilmiş spongostan uygulanan) ve Grup C (kontrol grubu, sadece spongostan uygulanan) olacak şekilde 3 ana gruba ayırarak incelemişler. Araştıma sonuçlarında Grup SC3 de olgunlaşmamış kemik ve az miktarda kıkırdak dokusu , grup SC5 de ve grup C de ise tamamen olgunlaşmamış kemik dokusu oluştuğunu rapor etmişler (173). Durmuş ve ark. yaptıkları çalışmada Stronsiyumun derişimi arttığında olgunlaşmış kemik yoğunluğunun arttığını rapor etmişlerdir; çalışmada yüksek derişimde herhangi bir toksik etki rapor edilmemiştir. Biz de bu çalışmadaki yüksek derişimden (%5) daha yüksek derişimde (%7,5) çalışarak hem toksik etki gözlemedik hem de yüksek derişimdeki stronsiyum ranelatın etkinliğini inceledik. Çalışmamızdaki %7,5 SR grubunda ilacın deney hayvanları üzerinde herhangi bir toksik etkisi gözlemlenmedi.

Çalışmamızda Stronsiyum Ranelat'ı diş hekimliğinde lokal olarak kemik defektlerine ve greftlere uygulayabileceğimiz jel forma dönüştürmek için uygun doz aralığında etken maddeyi ratların ağırlıklarına göre belirledik. %1,5 a/h derişimde jel SR elde etmek için 195 mg etken maddeyi 3 ml PVA içinde çözdükten sonra hazırladığımız 10 ml kitosan çözeltisine damlatma aparatı kullanarak karıştırdık. %7,5 a/h derişimde jel SR elde etmek için 487,5 mg etken maddeyi 1,5 ml PVA içinde çözdükten sonra hazırladığımız 5 ml kitosan çözeltisine damlatma aparatı kullanarak karıştırdık.

Stronsiyum Ranelatı jel forma dönüştürürken mekanizmada 2 ayrı derişimde jel hazırlamayı amaçladık. Etken madde, %1,5 ve %7,5 luk Stronsiyum Ranelat jelleri hazırlanacak şekilde uygun PVA ve kitosan çözeltileri ile hazırlanarak tamamlandı.

Literatür taramalarımız sonucu Stronsiyum Ranelat'ın jel haline getirdiğimiz formunun grefte ve kemik yüzeyine direk uygulandığı bir çalışma olmamasından dolayı derişim yüzdesini Stronsiyumla ilgili lokal uygulama yapılmış çalışmalara göre belirledik ve ratlarda çalışma süresince etken maddeye karşı herhangi bir olumsuz etki ile karşılaşmadık.

Yaptığımız çalışmada deney sonrası kemik iyileşmesini değerlendirmek için son yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında oldukça popüler hale gelmiş ileri bir radyografi tekniği olan Mikro-CT yöntemini kullandık.

Kemik iyileşmesinin birçok parametresinin radyolojik gösterimini sağlayan Mikro-CT taramaları oldukça küçük cisimlerin bile üç boyutlu incelenmesine olanak tanıyan bir yöntemdir. Hayvan çalışmalarında çok sık kullanılan bu yöntem insan çalışmalarında da kullanılabilir fakat insan çalışmalarında kemik biyopsisi gerektirmektedir. Hayvanlar üzerinde kemiğin mikromorfolojik yapısının incelendiği çalışmalarda sayısal veriler verdiği için oldukça objektif sonuçlar sunar. Mikro –CT yöntemi histomorfometrik değerlendirmeler ile karşılaştırıldığında hem daha hızlı hem de daha hassas ölçümler ve değerlendirmeler yapar. Ayrıca histomorfometrik ölçümler sadece 2 boyutta sonuçlar verirken mikro-ct ile hem 3 boyutlu incelemeler yapılır hem de hacimsel ölçümler elde edilir (174-176).

Literatürde kemik iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalara bakıldığında radyografik inceleme olarak mikro-CT yönteminin sıklıkla kullanıldığı görülmektedir.

Christiansen ve ark. fareler ile yaptıkları çalışmada micro-ct voksle boyutu ile segmentasyon yönteminin trabeküler kemik mikroyapı ölçümleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Yaptıkları araştırmada trabeküler sayı(TB.N) ve kemik hacmi/toplam hacim (BV/TV) parametrelerini incelemişlerdir (177).

Histing ve ark. yaptıkları çalışmada obezitenin fare femurlarında oluşturdukları kırıklar üzerindeki etkilerini ve kırık iyileşmesinin değerlendirilmesini mikro-CT yöntemi ile incelemişlerdir. İnceledikleri parametreler kemik hacmi (BV), doku hacmi (TV) ve bu değerlerin oranlamasıdır (178).

Cirano ve ark. diyabetik ratlar ile yaptıkları çalışmada kurkuminin kemik defektlerinin iyileşmesi üzerine etkilerini mikro-CT yöntemi ile değerlendirmiştir (179).

Kumasaka ve ark. 2014 yılında yaptıkları çalışmada insülin benzeri büyüme faktörünün diş çekim soketleri üzerindeki etkisini ve kemik oluşumunun üç boyutlu anatomik yapısını mikro-CT yöntemi ile incelemiştir (180).

Xu L. ve ark. yaptıkları çalışmada diyabetik sıçanlarda dış çekim bölgelerine PTH uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine etkilerini incelemek için mikro-CT yöntemini kullanmıştır (181).

Avivi Arber L. ve ark. yaptıkları çalışmada CD24 eksikliği olan ratlarda dış çekimi sonrası çekim soketlerindeki kemik iyileşmesini mikro-CT ölçümleri ile değerlendirmiştir. Tb.Th, Tb.N, Tb.Sp, BV/TV ve BS/BV parametrelerini kullanarak ölçümler yapmış ve CD24 eksikliği olan grupta kemik iyileşmesinin bozulduğunu rapor etmiştir (182).

Basha ve ark. tavşan tibiasında yaptıkları çalışmada defektli bölgelerdeki kemik iyileşmesini değerlendirmek için konik ışınli bilgisayarlı tomografi (CBCT) kullanmıştır. Çalışmada bakılan parametre housfield units (HU) değeridir (183).

Lim ve ark. tavşanlarla yaptığı çalışmada defektli bölgelerin kemik iyileşmesini incelemek için mikro-CT yöntemi ile toplam kemik hacminin toplam doku hacmine oranını(BV/TV) incelemiştir (184).

King ve ark. diyetdeki yüksek yağ ve fruktozun ratlarda osseointegrasyon üzerindeki etkisini araştırdıkları 2019 yılında yaptıkları çalışmada mikro-BT görüntüleme yöntemini kullanarak incelemişler. Kemik hacmine (BV) ek olarak, kemiğin trabeküler kalınlığı ve implant-kemik teması değerlendirildi (185).

Bizde yaptığımız çalışmada yukarıda gösterilen kemik yapısının ve iyileşmesinin mikro-CT ile incelendiği çalışmalara paralel olarak güvenli ve net değerlendirmeler veren mikro-CT yöntemiyle değerlendirme yapmayı tercih ettik.

Yaptığımız çalışmada doku hacmi (TV), trabekül sayısı (TB.N), yeni oluşan kemik hacmi (BV), kemik yüzey alanı (BS), kemik yüzey alanının kemik hacmine oranı (BS/BV), yeni oluşan kemik yüzey densitesi (BS/TV), housfield units (HU) ve yeni oluşan kemik yüzdesi (BV/TV) parametreleri ölçerek karşılaştırmalar yaptık ve bu şekilde objektif sonuçlar elde ettik.

Bu parametrelerin karşılaştırılmalarına göre Stronsiyum Ranelat'ın hem kemik iyileşmesi üzerine etkilerini inceledik hemde otojen greftle birlikte defektli bölgelerde kullanıldığında oluşan kemiğin kalitesini değerlendirdik.

Bu değerlendirmelerin analizlerine göre;

Gruplara ait 28. Gün TV, BV, BS, BV/TV ve Tb.N ölçümleri yönünden gruplar arası farklılık önemli bulunurken; BS/BV, BS/TV ve HU değerlerinin ölçümleri yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (**Bkz. Tablo 4.1**).

Tissue volüme (TV): Seçilen inceleme alanının toplam hacmi Tissue volüme (TV, doku hacmi) olarak adlandırılır. İnceleme yaptığımız alandaki hem kemik dokusunu hem de kemik dokusu arasındaki boşlukları kapsar. Bu değer tek başına kemik oluşumunu göstermez fakat incelenen dokunun tamamının ölçümü yapılacağı zaman anlamlı sonuçlar verir.

Bone volüme (BV): Tüm doku hacmi içindeki trabeküller arası boşlukların dahil edilmediği gerçek kemik hacmidir. Çalışmamızda BV ölçümleri karşılaştırıldığında OG+%7,5 SR grubu lehine olacak şekilde anlamlı farklılık bulunmuştur. Gerçek kemik hacmindeki artışın OG+%7,5 SR grubu lehine olması SR'nin osteoblast farklılaşması markırı alkalın alkalın fosfataz etkinliğini arttırmasıyla açıklanabilir.

Bone surface (BS): İncelenen alandaki kemik trabeküllerinin ortalama yüzey alanını gösteren parametredir. Çalışmamızda BS ölçümleri karşılaştırıldığında OG+%7,5 SR grubu lehine olacak şekilde anlamlı farklılık bulunmuştur. Kemik trabeküllerinin ortalama yüzey alanındaki artışın OG+%7,5 SR grubu lehine olması ise SR'ın jel formunun otojen greftin stabilitesini arttırmasıyla açıklanabilir.

Kemik Hacim Yüzdesi (BV/TV): Yeni oluşan kemik hacim yüzdesini veren parametredir. Çalışmamızda BV/TV ölçümleri karşılaştırıldığında %7,5 SR grubu lehine olacak şekilde anlamlı farklılık bulunmuştur.

Tb.N (Trabekül sayısı): Yeni oluşan kemikteki trabekül sayısını gösteren parametredir. Çalışmamızda Tb.N ölçümleri karşılaştırıldığında OG ve %7,5 SR grubu lehine olacak şekilde anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu sonuçlara göre %7,5 SR grubunda yüksek kemik hacimlerinin çıkması Stronsiyum Ranelatın kalsiyumla iyonik ve atomik özellikler yönüyle benzemesiyle açıklanabilir. %7,5 SR grubu ile %1,5 SR grubundaki farklılık ise SR'ın doza bağımlı etkisini açıklamaktadır. Literatürde SR'ın IL-6 üretimini baskılayarak enflamasyon oluşumunu azalttığı belirtilen çalışmalar bulunmaktadır. Yaptığımız çalışmada da SR'ın kemik defektleri üzerinde anti-enflamatuvar etki göstererek iyileşmeye katkı sağladığını düşünmekteyiz.

HU: Çalışma alanındaki kemik oluşumunun radyolusensi ve radyopaklık derecesini ölçen parametredir. İncelenen bölgedeki noktaların ortalaması alınarak sonuç elde edilir. Radyopaklık arttıkça HU değeri artı yönde yükselir. Çalışmamızda tüm gruplarda HU değerinin eksi değerlerde çıkmasının sebebi olarak her örnekte sabit bir alan tamamen alınarak tarandığından kemik dışı dokununda taranması sonucu alınan ortalama değer negatif çıktığını düşünmekteyiz. Gruplara ait BS/BV ve BS/TV değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı değere yakın çıkması daha büyük gruplar ile yapılan çalışmalarda anlamlı çıkabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan birçok çalışmada Stronsiyum Ranelat'ın in vitro kemik rezorpsiyonuna inhibitor etkisi de bulunmuştur (106). Bizim çalışmamızda da Stronsiyum Ranelat'ın kemik defektleri üzerinde yeni kemik oluşumunda pozitif yönde etkili olduğu gözlemlenmiştir.

Stronsiyum Ranelat'ın ekstraselüler kalsiyum-duyarlı reseptörün (CaSR) agonisti olduğu yapılan son çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda Stronsiyum Ranelat'ın kalsiyum duyarlı reseptörle ilgili olan osteoblast proliferasyonunu doza bağımlı olarak anlamlı derecede arttırdığı rapor edilmiştir (186, 187).

Yapılan bu çalışmaları destekleyici yönde bizim çalışmamızda da Stronsiyum Ranelat'ın osteoblastlar üzerinde uyarıcı etkisi olduğunu kemik formasyonunu arttırdığını yaptığımız mikro-CT analizleri sonucunda gözlemledik. Ayrıca Stronsiyum Ranelat'ın doza bağımlı etkisini de anlamlı ve farklılık oluşan grubun %7,5 SR grubu çıkan sonuçlar ile desteklemiş olduk.

Diş hekimliğinde kemik defektlerinin iyileşmesinde lokal olarak uygulanan spesifik bir ajan olmadığı bilinmemektedir. Ayrıca defektler için uygulanan greftleme işlemlerinde kombine ajanlar kullanılması ile greftleme işlemi sonucu oluşabilecek komplikasyonların ve başarısızlıkların önüne geçilebilir.

Çalışmamız kemik formasyonu üzerine bir çok pozitif etkisinin bulunduğu ve osteoporoz tedavisinde önerilen ilaçların etken maddesi olarak kullanılan Stronsiyum Ranelat'ın diş hekimliğinde lokal bir ajan olarak kullanılması yolunda bir rehber niteliğindedir.

Diş hekimliğinde daha önce Stronsiyum Ranelat'ın lokal formunun kemik defektlerinde kullanılabilirliğine dair çalışma olmaması nedeniyle çalışmamız, bu

etken maddenin oral cerrahi uygulamalarında ve greftleme işlemlerinde farklı etkilerinin de değerlendirilebilmesi için yapılacak olan deneyler için rehber bir çalışma niteliğindedir.

Bu çalışma ratlar üzerinde yapıldığı için kemik iyileşmesinin sadece objektif bulguları değerlendirilmiştir. Subjektif değerlendirmeler için ise klinik çalışmaların yapılması ve klinik değerlendirmeler gerekmektedir.



SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Ratlar yapılan cerrahi işlemleri iyi tolere etmiştir ve deney sırasında ve sonrasında herhangi bir olumsuz tablo ile karşılaşılmamıştır.
2. Stronsiyum Ranelat ratlar üzerinde toksik bir etki oluşturmamıştır.
3. Stronsiyum Ranelat'ın kemik iyileşmesine olumlu olarak etki ettiği mikro-ct analizleri ile desteklenmiştir.
4. Stronsiyum Ranelat'ın kemik defektlerine uygulanan otogreftler ile birlikte lokal bir ajan olarak kullanılması herhangi bir olumsuz etki yaratmamıştır.
5. Gruplar arası radyolojik değerlendirme sonucu 28. günde TV, BV, BS, BV/TV ve Tb.N ölçümleri yönünden gruplar arası farklılık önemli bulunurken BS/BV, BS/TV ve HU değerlerinin ölçümleri yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur.
6. Stronsiyum Ranelat'ın diş hekimliğinde özellikle oral cerrahide lokal bir ajan olarak kullanılabilirliğinin daha kapsamlı çalışmalar ile ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi gerektiği söylenebilir.
7. Stronsiyum Ranelat ile yapılan bu çalışmanın sonuçlarının ileride yapılacak etken madde ile ilgili farmakolojik çalışmalara ve literatüre katkı sağlayacağını umuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Lindhe J, Karring T, Lang NP. Clinical periodontology and implant dentistry: Blackwell; 2003.
2. Geris L, Gerisch A, Vander Sloten J, Weiner R, Van Oosterwyck H. Angiogenesis in bone fracture healing: a bioregulatory model. *Journal of theoretical biology.* 2008;251(1):137-58.
3. Territoriale E, Missana L. An experimental model in calvaria to evaluate bone therapies. *Acta odontologica latinoamericana: AOL.* 2005;18(2):63-7.
4. Özeç İ, Kılıç E, Gümüş C, Göze F. Lokal olarak üç farklı dozda simvastatin uygulamasının kemik defekti iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 2007;10(2):82-6.
5. Banwart JC, Asher MA, Hassanein RS. Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity. A statistical evaluation. *Spine.* 1995;20(9):1055-60.
6. Blake GM, Fogelman I. Strontium ranelate: a novel treatment for postmenopausal osteoporosis: a review of safety and efficacy. *Clinical interventions in aging.* 2006;1(4):367.
7. KIŞLAK P, Fatma G. Osteoporoz ve Tedavisi. *Lectio Scientific.*3(1):1-18.
8. Zhao S, Wang X, Li N, Chen Y, Su Y, Zhang J. Effects of strontium ranelate on bone formation in the mid-palatal suture after rapid maxillary expansion. *Drug design, development and therapy.* 2015;9:2725.
9. Tüzün F, Akırmak Ü, Dinç A. Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz. *Aventis, İstanbul.* 2002:9-13.
10. Alberti S. Wax bodies: art and anatomy in victorian medical museums. *Museum History Journal.* 2009;2(1):7-36.
11. Sodek J, Mckee MD. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontology 2000.* 2000;24(1):99-126.
12. Junqueira L. Carneiro J (Çeviri: Y. AYTEKİN, S. SOLAKOĞLU). *Temel Histoloji İstanbul: Nobel matbaacılık.* 2006:299-307.
13. Nordin M. Biomechanics of whole bones and bone tissue. *Basic biomechanics of the skeletal system.* 1980.
14. Thaller SR, Kim JC, Kawamoto HK. Calvarial bone graft donor site: a histological study in a rabbit model. *Annals of plastic surgery.* 1989;23(5):390-5.

15. Sadat-Shojai M, Khorasani M-T, Dinpanah-Khoshdargi E, Jamshidi A. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta biomaterialia*. 2013;9(8):7591-621.
16. Barrère F, van Blitterswijk CA, de Groot K. Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics. *International journal of nanomedicine*. 2006;1(3):317.
17. Akin O, Gol K, Akturk M. Parathyroids, bone and mineral metabolism. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes*. 2003;10:419-44.
18. Bronner F, Worrell RV. *Orthopaedics: principles of basic and clinical science*: CRC Press; 1999.
19. DW F. Bloom and Fawcett: a textbook of histology. Paris: Tawlor and Francis. 1994.
20. Kierszenbaum AL, Tres L. *Histology and cell biology: an introduction to pathology E-book*: Elsevier Health Sciences; 2015.
21. Lowe JS, Anderson PG. *Stevens & Lowe's Human Histology E-Book: With STUDENT CONSULT Online Access*: Elsevier Health Sciences; 2014.
22. AL K. *Histoloji ve hücre biyolojisi patolojiye giriş*. Demir R (Çeviri Editörü), Ankara: Palme Yayıncılık. 2006.
23. Sikavitsas VI, Temenoff JS, Mikos AG. Biomaterials and bone mechanotransduction. *Biomaterials*. 2001;22(19):2581-93.
24. Marks Jr SC, Popoff SN. Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton. *American Journal of Anatomy*. 1988;183(1):1-44.
25. Brighton CT, Lorich DG, Kupcha R, Reilly TM, Jones AR, Woodbury 2nd R. The pericyte as a possible osteoblast progenitor cell. *Clinical orthopaedics and related research*. 1992(275):287-99.
26. Esrefoglu M. Role of stem cells in repair of liver injury: experimental and clinical benefit of transferred stem cells on liver failure. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19(40):6757.
27. Melguizo Rodríguez LR. Valoración del efecto de los compuestos fenólicos del aceite de oliva virgen extra sobre distintos parámetros del osteoblasto. 2019.

28. Cortellini P, Tonetti M, Lang N, Lindhe J. Regenerative periodontal therapy. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 2008;1:901-44.
29. Frost H. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. *Clinical orthopaedics and related research*. 1989(248):283-93.
30. Jee W. Integrated bone tissue physiology: anatomy and physiology. *Bone mechanics handbook*. 2001.
31. AL M. Junqueira's Temel Histoloji Atlas Kitap (çeviri: S. Solakoğlu). *Dişi Üreme Sistemi İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*. 2015:449-78.
32. Miller SC, Bowman BM, Smith JM, Jee WS. Characterization of endosteal bone-lining cells from fatty marrow bone sites in adult beagles. *The Anatomical Record*. 1980;198(2):163-73.
33. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clinical chemistry*. 1999;45(8):1353-8.
34. Chocholata P, Kulda V, Babuska V. Fabrication of scaffolds for bone-tissue regeneration. *Materials*. 2019;12(4):568.
35. Young CS, Abukawa H, Asrican R, Ravens M, Troulis MJ, Kaban LB, et al. Tissue-engineered hybrid tooth and bone. *Tissue engineering*. 2005;11(9-10):1599-610.
36. Karthik V, Guntur AR. Energy metabolism of osteocytes. *Current osteoporosis reports*. 2021;19(4):444-51.
37. Salter RB. *Textbook of disorders and injuries of the musculoskeletal system: An introduction to orthopaedics, fractures, and joint injuries, rheumatology, metabolic bone disease, and rehabilitation: Lippincott Williams & Wilkins*; 1999.
38. L Mescher A. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas, FIFTEENTH. McGraw-Hill Education*; 2018.
39. Reis J, Capela e Silva F, Queiroga M, Lucena S, Potes J. Bone mechanotransduction: A review. 2011.
40. Rosier R, Reynolds P, O'Keefe R. *Molecular and cell biology in orthopaedics. Orthopaedic basic science 2nd ed American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2000:20-76.

41. Rowe DJ, Leung WW, Del Carlo DL. Osteoclast inhibition by factors from cells associated with regenerative tissue. *Journal of periodontology*. 1996;67(4):414-21.
42. Caffesse RG, de la Rosa M, Mota LF. Regeneration of soft and hard tissue periodontal defects. *American journal of dentistry*. 2002;15(5):339-45.
43. Tekelioglu M. Genel Tıp Histolojisi, I. Baskı, Ankara, Beta Basım Yayım. 1989:71-6.
44. Filvaroff E, Derynck R. Bone remodelling: a signalling system for osteoclast regulation. *Current biology*. 1998;8(19):R679-R82.
45. Wozney JM. The bone morphogenetic protein family: multifunctional cellular regulators in the embryo and adult. *European Journal of Oral Sciences*. 1998;106(S1):160-6.
46. L Mescher A. Junqueira's basic histology. New York: MC GRAW HILL; 2016.
47. Singh I. Textbook of human histology:(with colour atlas & practical guide): Jaypee Brothers Medical Publishers New Delhi, St Louis; 2011.
48. Evarts CM. Surgery of the musculoskeletal system: Churchill Livingstone; 1990.
49. Şimşek A, Çakmak G, Cila E. Kemik greftleri ve kemik greftlerinin yerini tutabilecek maddeler. *Totbid Dergisi*. 2004;3:1-11.
50. Bernard GW. Healing and repair of osseous defects. *Dental Clinics of North America*. 1991;35(3):469-77.
51. Bancroft J, Stevens A, Turner D. Theory and practice of histological techniques 4th Ed Churchill Living Stone, New York Edinburgh. Madrid, Sanfrancisco. 1996;20.
52. TOPALOĞLU U, KETANİ MA, SARUHAN BG. Kemik doku ve kemikleşme çeşitleri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2017;10(1):62-71.
53. Ross MH, Pawlina W. Histologya text and atlas: with correlated cell and molecular biology. 2011.
54. Keith Jr JD. Localized ridge augmentation with a block allograft followed by secondary implant placement: a case report. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2004;24(1).

55. Yang Y-Q, Tan Y-Y, Wong R, Wenden A, Zhang L-K, Rabie ABM. The role of vascular endothelial growth factor in ossification. *International journal of oral science*. 2012;4(2):64-8.
56. Recker RR, Barger-Lux J. Embryology, anatomy, and microstructure of bone. *Disorders of bone and mineral metabolism* New York: Raven. 1992;219.
57. Junqueira L, Carneiro J, Kelley R. *Basic Histology*. Stamford, Connecticut, Appleton & Lange. 1998.
58. Rodan GA. Introduction to bone biology. *Bone*. 1992;13:S3-S6.
59. İnsal B, Pişkin İ. Kemik Dokusunun Fizyolojisi. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*. 2017;28(1):28-32.
60. Schenk R. *Biology of fracture*. Browner B, Jupiter J, Levine A, Trafton P (Eds), Skeletal Trauma. Philadelphia: Saunders; 2003.
61. WO R. *Dukes' physiology of domestic animals* 12th ed. Yıldız S Dukes Veteriner Fizyoloji, Okumuş Z Kıkırdak, Kemikler ve Eklemler Malatya, Medipres. 2004:591-602.
62. Miller N. Ten Cate's oral histology. *British Dental Journal*. 2012;213(4):194-.
63. Ramazanoğlu M. L-PRF'NİN KEMİK DEFEKTLERİNDE KULLANIMI.
64. Biga LM, Dawson S, Harwell A, Hopkins R, Kaufmann J, LeMaster M, et al. *Anatomy & physiology: OpenStax & Oregon State University*; 2020.
65. Tanaka E, Miyawaki Y, Del Pozo R, Tanne K. Changes in the biomechanical properties of the rat interparietal suture incident to continuous tensile force application. *Archives of oral biology*. 2000;45(12):1059-64.
66. KILIÇOĞLU SS. Mikroskopi düzeyinde kırık iyileşmesi. 2002.
67. Miloro M, Ghali G, Larsen P, Waite P, Of PsP. *Oral and maxillofacial surgery*. BC Decker, Ontario; 2004.
68. Atay MH, FR Y. İki farklı kemik greftinin histopatolojik olarak incelenmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2005;32(4):172-8.
69. Cotran R, Kumar V, Collins T. *Robinson pathologic basis of disease* 6th Ed. Philadelphia W B Saunders company. 1999.
70. Miloro M, Ghali G, Larsen PE, Waite PD. *Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery*: Springer; 2004.

71. Perry CR. Bone repair techniques, bone graft, and bone graft substitutes. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 1999;360:71-86.
72. Wada T, Wu C, Sugita H, Sugita N, Katagiri S, Shimizu M, et al. Autogenous, allogenic, and beta-TCP grafts: comparative effectiveness in experimental bone furcation defects in dogs. *The Journal of oral implantology*. 1989;15(4):231-6.
73. Ezirganli Ş, Polat S, Barış E, Tatar İ, Çelik HH. Comparative investigation of the effects of different materials used with a titanium barrier on new bone formation. *Clinical oral implants research*. 2013;24(3):312-9.
74. Frame J. A convenient animal model for testing bone substitute materials. *Journal of oral surgery (American Dental Association: 1965)*. 1980;38(3):176-80.
75. Misch CE. Density of bone: effect on treatment plans, surgical approach, healing, and progressive boen loading. *The International journal of oral implantology: implantologist*. 1990;6(2):23-31.
76. Bassetti MA, Bassetti RG, Bosshardt DD. The alveolar ridge splitting/expansion technique: a systematic review. *Clinical oral implants research*. 2016;27(3):310-24.
77. Nandi S, Roy S, Mukherjee P, Kundu B, De D, Basu D. Orthopaedic applications of bone graft & graft substitutes: a review. *Indian Journal of Medical Reseach*. 2010;132(1):15-30.
78. Sayar F, Akhundi N, Gholami S. Connective tissue graft vs. emdogain: A new approach to compare the outcomes. *Dental research journal*. 2013;10(1):38.
79. Bauer TW, Muschler GF. Bone graft materials: an overview of the basic science. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 2000;371:10-27.
80. Peterson L, Ellis III E, Hupp JR, Tucker MR: *Contemporary oral and maxillofacial surgery*. Saint Louis, CV Mosby. 1988:382-423.
81. Laçın N, Kaya B, Deveci E, Kadiroğlu ET, Aktaş A, Yalçın M, et al. Comparative evaluation of ozone treatment in critical size bone defects reconstructed with alloplastic bone grafts. *International Journal of Clinical Medicine*. 2018;9(07):566.
82. Kökden A, Türker M. Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan kemik greftleri ve biyomateryaller. *CÜ DisHek Fak Derg* 1999, 2 (2): 134. 1999;140.

83. Yaltirik M, Koray M, Kocaelli H, Ofluoglu D, Turgut CT. Biomaterial Used in Trauma Patients. *Trauma in Dentistry: IntechOpen*; 2018.
84. Lock MM. *Twice dead: organ transplants and the reinvention of death*: Univ of California Press; 2002.
85. Saima S, Jan SM, Shah AF, Yousuf A, Batra M. Bone grafts and bone substitutes in dentistry. *Journal of Oral Research and Review*. 2016;8(1):36.
86. Bigham A, Dehghani S, Shafiei Z, Nezhad ST. Xenogenic demineralized bone matrix and fresh autogenous cortical bone effects on experimental bone healing: radiological, histopathological and biomechanical evaluation. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2008;9(2):73-80.
87. Amler MH. Osteogenic potential of nonvital tissues and synthetic implant materials. *Journal of periodontology*. 1987;58(11):758-61.
88. Zimmermann G, Moghaddam A. Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes. *Injury*. 2011;42:S16-S21.
89. Stevenson S, Li XQ, Martin B. The fate of cancellous and cortical bone after transplantation of fresh and frozen tissue-antigen-matched and mismatched osteochondral allografts in dogs. *The Journal of Bone and Joint Surgery American Volume*. 1991;73(8):1143-56.
90. Kent I, Misiek D. *Oral and maxillofacial Trauma*. Philadelphia: Saunders; 1991.
91. Long B, Dan L, Jian L, Yunyu H, Shu H, Zhi Y. Evaluation of a novel reconstituted bone xenograft using processed bovine cancellous bone in combination with purified bovine bone morphogenetic protein. *Xenotransplantation*. 2012;19(2):122-32.
92. Testori T, Wallace SS, Trisi P, Capelli M, Zuffetti F, Del Fabbro M. Effect of xenograft (ABBM) particle size on vital bone formation following maxillary sinus augmentation: a multicenter, randomized, controlled, clinical histomorphometric trial. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2013;33(4).
93. Rekow D. Informatics challenges in tissue engineering and biomaterials. *Advances in dental research*. 2003;17(1):49-54.
94. Thibaudeau L, Taubenberger AV, Holzapfel BM, Quent VM, Fuehrmann T, Hesami P, et al. A tissue-engineered humanized xenograft model of human breast cancer metastasis to bone. *Disease models & mechanisms*. 2014;7(2):299-309.

95. TİMOÇİN N, KAYNAR A, ÖZTÜRK S, SUNGUR A, DEMİRYONT M. BİOCORAL UYGULANAN KEMİK DEFEKTLERİNDE İYİLEŞMENİN RADYONÜKLİT VE HİSTOPATOLOJİK YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ- HEALING EFFECT OF BIOCORAL IN EXPERIMENTALLY PREPARED SONE CAVITIES: Radionuclide and Histopathologic Study. Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry. 1993;27(3):173-8.
96. Burdick JA, Prestwich GD. Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. Advanced materials. 2011;23(12):H41-H56.
97. Güven O, Keskin A. Çağdaş Preprotetik Cerrahi. Ankara: Irmak Matbabacılık. 1996:85-129.
98. Kaya A. Kemik defektlerinin iyileşmesinde rifamisin ile allojenik alloplastik ve heterojen kemik greftlerinin etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi. 2014.
99. Moore WR, Graves SE, Bain GI. Synthetic bone graft substitutes. ANZ journal of surgery. 2001;71(6):354-61.
100. Szpalski M, Gunzburg R. Applications of calcium phosphate-based cancellous bone void fillers in trauma surgery. Orthopedics. 2002;25(5):S601-S9.
101. Elsalanty ME, Genecov DG. Bone grafts in craniofacial surgery. Craniomaxillofacial trauma & reconstruction. 2009;2(3-4):125-34.
102. Parikh S. Bone graft substitutes: past, present, future. Journal of postgraduate medicine. 2002;48(2):142.
103. Korkusuz F, Dede EÇ, Bal Z, Gizer M, Ishiguro H, Kaito T, et al. Kemik grefti yerine geçen substratlar ve etki mekanizmaları. TOTBİD Dergisi. 2017;16:485-92.
104. Wu Y, Adeb SM, Duke MJ, Munoz-Paniagua D, Doschak MR. Compositional and material properties of rat bone after bisphosphonate and/or strontium ranelate drug treatment. Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences. 2013;16(1):52-64.
105. Kutsal YG, Atalay A, Arslan Ş, Başaran A, Cantürk F, Cindaş A, et al. Awareness of osteoporotic patients. Osteoporosis international. 2005;16(2):128-33.
106. Bozbeý I, Yalçın AP. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Stronsiyum Ranelat. Turkish Journal of Rheumatology. 2009;24(3).

107. Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, Atwa S, Conigrave AD, Mason RS. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *British journal of pharmacology*. 2009;157(7):1291-300.
108. Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O, Ye C, Brown EM. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochemical pharmacology*. 2007;74(3):438-47.
109. Chen B, Li Y, Yang X, Xie D. Comparable effects of alendronate and strontium ranelate on femur in ovariectomized rats. *Calcified tissue international*. 2013;93(5):481-6.
110. Atkins G, Welldon K, Halbout P, Findlay D. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response. *Osteoporosis International*. 2009;20(4):653-64.
111. Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *European journal of pharmacology*. 2002;450(1):11-7.
112. Marie PJ. Strontium ranelate: a dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation. *Current opinion in rheumatology*. 2006;18:S11-S5.
113. Choudhary S, Halbout P, Alander C, Raisz L, Pilbeam C. Strontium ranelate promotes osteoblastic differentiation and mineralization of murine bone marrow stromal cells: involvement of prostaglandins. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007;22(7):1002-10.
114. Römer P, Desaga B, Proff P, Faltermeier A, Reicheneder C. Strontium promotes cell proliferation and suppresses IL-6 expression in human PDL cells. *Annals of anatomy-anatomischer anzeiger*. 2012;194(2):208-11.
115. Tenti S, Cheleschi S, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. What about strontium ranelate in osteoarthritis? Doubts and securities. *Modern rheumatology*. 2014;24(6):881-4.
116. Reginster J-Y, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)*. 2003;39(2):89-101.
117. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with

- postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(5):459-68.
118. Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2007;11(4):1-134.
119. Abrahamsen B, Grove E, Vestergaard P. Nationwide registry-based analysis of cardiovascular risk factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate. *Osteoporosis international*. 2014;25(2):757-62.
120. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of strontium ranelate and risk of acute coronary syndrome: cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):1037-43.
121. Atteritano M, Catalano A, Santoro D, Lasco A, Benvenega S. Effects of strontium ranelate on markers of cardiovascular risk in postmenopausal osteoporotic women. *Endocrine*. 2016;53(1):305-12.
122. Kramkimel N, Sibon C, Le Beller C, Saiag P, Mahé E. Bullous DRESS in a patient on strontium ranelate. *Clinical and Experimental Dermatology: Viewpoints in dermatology*. 2009;34(7):e349-e50.
123. Pernicova I, Middleton E, Aye M. Rash, strontium ranelate and DRESS syndrome put into perspective. *European Medicine Agency on the alert. Osteoporosis international*. 2008;19(12):1811-2.
124. Morris P, Perkins A. *Physics and Medicine 2: Diagnostic imaging*. The Lancet. 2012;379(9825):1525.
125. KARAKAYA M, DEMİRBAŞ AE. Histomorfometri ve Mikro-BT Analizlerinin Farklı Yoğunluklardaki Kemiklere Yerleştirilen Dental İmplantların Kemik İmplant Kontaklı Yüzdesini Belirlemedeki Etkinliği. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 29(1):26-33.
126. Li H, Zheng J, Zhang S, Yang C, Kwon Y-D, Kim Y-J. Experiment of GBR for repair of peri-implant alveolar defects in beagle dogs. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-7.
127. Du LY, Umoh J, Nikolov HN, Pollmann SI, Lee T-Y, Holdsworth DW. A quality assurance phantom for the performance evaluation of volumetric micro-CT systems. *Physics in Medicine & Biology*. 2007;52(23):7087.

128. Ketcham RA, Carlson WD. Acquisition, optimization and interpretation of X-ray computed tomographic imagery: applications to the geosciences. *Computers & Geosciences*. 2001;27(4):381-400.
129. Neves AdA, Coutinho E, De Munck J, Van Meerbeek B. Caries-removal effectiveness and minimal-invasiveness potential of caries-excitation techniques: a micro-CT investigation. *Journal of dentistry*. 2011;39(2):154-62.
130. Rhodes J, Ford TP, Lynch J, Liepins P, Curtis R. Micro-computed tomography: a new tool for experimental endodontology. *International endodontic journal*. 1999;32(3):165-70.
131. Ninomiya T, Miyamoto Y, Ito T, Yamashita A, Wakita M, Nishisaka T. High-intensity pulsed laser irradiation accelerates bone formation in metaphyseal trabecular bone in rat femur. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2003;21(2):67-73.
132. Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR. Orthopaedic basic science: biology and biomechanics of the musculoskeletal system. *Orthopaedic Basic Science: biology and biomechanics of the musculoskeletal system* 2000. p. 873-.
133. Younger EM, Chapman MW. Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Trauma*. 1989;3(3):192-5.
134. Hadjipavlou AG, Simmons JW, Yang J, Nicodemus CL, Esch O, Simmons DJ. Plaster of Paris as an osteoconductive material for interbody vertebral fusion in mature sheep. *Spine*. 2000;25(1):10.
135. Misch CE. Contemporary implant dentistry. *Implant Dentistry*. 1999;8(1):90.
136. Miranda TS, Napimoga MH, De Franco L, Marins LM, Malta FdS, Pontes LA, et al. Strontium ranelate improves alveolar bone healing in estrogen-deficient rats. *Journal of Periodontology*. 2020;91(11):1465-74.
137. Von Arx T, Buser D. Horizontal ridge augmentation using autogenous block grafts and the guided bone regeneration technique with collagen membranes: a clinical study with 42 patients. *Clinical oral implants research*. 2006;17(4):359-66.
138. Becker W, Becker BE, Caffesse R. A comparison of demineralized freeze-dried bone and autologous bone to induce bone formation in human extraction sockets. *Journal of periodontology*. 1994;65(12):1128-33.

139. Raghoobar GM, Timmenga NM, Reintsema H, Stegenga B, Vissink A. Maxillary bone grafting for insertion of endosseous implants: results after 12–124 months. *Clinical Oral Implants Research*. 2001;12(3):279-86.
140. CARLISLE ER, FISCHGRUND JS. Bone graft and fusion enhancement. *Surgical Management of Spinal Deformities*; Elsevier; 2009. p. 433-48.
141. Aybar B. ORAL CERRAHİDE KEMİK DEFEKTLERİNİN ONARIMI. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*. 2011;63(3).
142. Roach H, Shearer J, Archer C. The choice of an experimental model. A guide for research workers. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1989;71(4):549-53.
143. Grewal BS, Keller B, Weinhold P, Dahners LE. Evaluating effects of deferoxamine in a rat tibia critical bone defect model. *Journal of orthopaedics*. 2014;11(1):5-9.
144. Miles JD, Weinhold P, Brimmo O, Dahners L. Rat tibial osteotomy model providing a range of normal to impaired healing. *Journal of Orthopaedic Research*. 2011;29(1):109-15.
145. Bongio M, Van Den Beucken JJ, Nejadnik MR, Birgani ZT, Habibovic P, Kinard LA, et al. Subcutaneous tissue response and osteogenic performance of calcium phosphate nanoparticle-enriched hydrogels in the tibial medullary cavity of guinea pigs. *Acta biomaterialia*. 2013;9(3):5464-74.
146. Schmid J, Wallkamm B, Hämmerle CH, Gogolewski S, Lang NP. The significance of angiogenesis in guided bone regeneration. A case report of a rabbit experiment. *Clinical oral implants research*. 1997;8(3):244-8.
147. Frota R, Silva Junior VAd, Teixeira ML, Veras Sobral AP, Silva EDd, Da Silveira MMF, et al. Histological evaluation of bone repair using beta-tricalcium phosphate. 2011.
148. He Y-X, Zhang G, Pan X-H, Liu Z, Zheng L-z, Chan C-W, et al. Impaired bone healing pattern in mice with ovariectomy-induced osteoporosis: a drill-hole defect model. *Bone*. 2011;48(6):1388-400.
149. Taşdemir OU. Rifamisin ile dekontamine edilen otojen blok kemiğin onley greft olarak kullanımının deneysel olarak incelenmesi. 2011.

150. Hollinger JO, Schmitt JM, Buck DC, Shannon R, Joh SP, Zegzula HD, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 and collagen for bone regeneration. *Journal of biomedical materials research*. 1998;43(4):356-64.
151. Zegzula HD, Buck DC, Brekke J, Wozney JM, Hollinger JO. Bone formation with use of rhBMP-2 (recombinant human bone morphogenetic protein-2). *JBJS*. 1997;79(12):1778-90.
152. Calvert JW, Weiss LE, Sundine MJ. New frontiers in bone tissue engineering. *Clinics in plastic surgery*. 2003;30(4):641-8.
153. Rowe N. Nonunion of the mandible and maxilla. *Journal of oral surgery (American Dental Association: 1965)*. 1969;27(7):520-9.
154. Takagi K, Urist MR. The reaction of the dura to bone morphogenetic protein (BMP) in repair of skull defects. *Annals of surgery*. 1982;196(1):100.
155. Nyan M, Sato D, Oda M, Machida T, Kobayashi H, Nakamura T, et al. Bone formation with the combination of simvastatin and calcium sulfate in critical-sized rat calvarial defect. *Journal of pharmacological sciences*. 2007;104(4):384-6.
156. Calixto JC, de Castro Lima CEV, Frederico L, de Castro RPdS, Anbinder AL. The influence of local administration of simvastatin in calvarial bone healing in rats. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2011;39(3):215-20.
157. Lima CEVdC, Calixto JC, Anbinder AL. Influence of the association between simvastatin and demineralized bovine bone matrix on bone repair in rats. *Brazilian oral research*. 2011;25:42-8.
158. Alpan AL, Toker H, Ozer H. Ozone therapy enhances osseous healing in rats with diabetes with calvarial defects: a morphometric and immunohistochemical study. *Journal of periodontology*. 2016;87(8):982-9.
159. Baldik Y, Talu U, Altinel L, Bilge H, TOKER G. Radiographic evaluation of the effect of nitric oxide on bone healing: an experimental study. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*. 2000;34(2):190-7.
160. Iolascon G, Frizzi L, Di Pietro G, Capaldo A, Luciano F, Gimigliano F. Bone quality and bone strength: benefits of the bone-forming approach. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2014;11(1):20.
161. Geoffroy V, Lalande A, Marty C, De Vernejoul M, editors. Strontium ranelate reduces new vertebral fractures in a severe osteoporotic mice model with

spontaneous fractures by improving bone microarchitecture. *OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL*; 2006: SPRINGER LONDON LTD ASHBOURNE HOUSE, THE GUILDWAY, OLD PORTSMOUTH ROAD.

162. Ammann P, Badoud I, Shen V, Bain S, Dupin-Roger I, Rizzoli R, editors. Strontium ranelate prevents alteration of bone strength in OVX rats by improving intrinsic bone tissue quality. *Osteoporosis International*; 2006: Springer London Ltd Ashbourne House, The Guildway, Old Portsmouth Road
163. Li Y, Li X, Song G, Chen K, Yin G, Hu J. Effects of strontium ranelate on osseointegration of titanium implant in osteoporotic rats. *Clinical oral implants research*. 2012;23(9):1038-44.
164. Sheng Z-F, Ma Y-L, Tong D, Fang D-Y, Liang Q-C, Liu L-H, et al. Strontium ranelate prevents bone loss in a rat model of localized muscle paralysis. *Annals of biomedical engineering*. 2012;40(3):657-65.
165. Ozturan KE, Demir B, Yucel I, Cakıcı H, Yilmaz F, Haberal A. Effect of strontium ranelate on fracture healing in the osteoporotic rats. *Journal of Orthopaedic Research*. 2011;29(1):138-42.
166. Fuchs R, Allen M, Condon K, Reinwald S, Miller L, McClenathan D, et al. Strontium ranelate does not stimulate bone formation in ovariectomized rats. *Osteoporosis international*. 2008;19(9):1331-41.
167. Bain S, Jerome C, Shen V, Dupin-Roger I, Ammann P. Strontium ranelate improves bone strength in ovariectomized rat by positively influencing bone resistance determinants. *Osteoporosis international*. 2009;20(8):1417-28.
168. Ammann P, Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour JP, Rizzoli R. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *Journal of bone and mineral research*. 2004;19(12):2012-20.
169. Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone*. 2008;42(1):129-38.
170. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone

- resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1993;8(5):607-15.
- 171.Ammann P, Badoud I, Barraud S, Dayer R, Rizzoli R. Strontium ranelate treatment improves trabecular and cortical intrinsic bone tissue quality, a determinant of bone strength. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007;22(9):1419-25.
- 172.Kaş H. İlaç taşıyıcı partiküler sistemler. *Kontrollü Salım Sistemleri Ed's, Gürsoy A*. 2002:82-8.
- 173.Durmuş K, Turgut HN, Tuncer E, Özer H, Akyol M, Altuntaş EE, editors. Investigation of the Effect of Strontium on the Recovery of Experimental Subcondylar Mandibular Fractures by Using A Spongostan as A Carrier. *Kbb-Forum: Elektronik Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*; 2017.
- 174.Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt MA, Jesion G, Kleerekoper M. The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *Journal of bone and mineral research*. 1989;4(1):3-11.
- 175.Kuhn J, Goldstein S, Feldkamp L, Goulet R, Jesion G. Evaluation of a microcomputed tomography system to study trabecular bone structure. *Journal of orthopaedic research*. 1990;8(6):833-42.
- 176.Şahin FÜ, Topuz Ö. Diş hekimliği araştırmalarında mikrobilgisayarlı tomografi uygulamaları. *Acta Odontologica Turcica*. 2014;31(2):114-20.
- 177.Christiansen BA. Effect of micro-computed tomography voxel size and segmentation method on trabecular bone microstructure measures in mice. *Bone reports*. 2016;5:136-40.
- 178.Histing T, Andonyan A, Klein M, Scheuer C, Stenger D, Holstein J, et al. Obesity does not affect the healing of femur fractures in mice. *Injury*. 2016;47(7):1435-44.
- 179.Cirano F, Pimentel S, Casati M, Corrêa M, Pino D, Messori M, et al. Effect of curcumin on bone tissue in the diabetic rat: repair of peri-implant and critical-sized defects. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2018;47(11):1495-503.
- 180.Kumasaka A, Iikubo M, Nishioka T, Kojima I, Shoji N, Sakamoto M, et al. Insulin-Like Growth Factor I Inhibits Alveolar Bone Loss Following Tooth

- Extraction in Rats. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2015;17(6):1174-9.
181. Xu L, Mei L, Zhao R, Yi J, Jiang Y, Li R, et al. The effects of intro-oral parathyroid hormone on the healing of tooth extraction socket: an experimental study on hyperglycemic rats. *Journal of Applied Oral Science*. 2020;28.
182. Avivi-Arber L, Avivi D, Perez M, Arber N, Shapira S. Impaired bone healing at tooth extraction sites in CD24-deficient mice: A pilot study. *Plos one*. 2018;13(2):e0191665.
183. Shawky HAA, Hanafy R, Pasha S. radiographical and immunohistochemical evaluation of silver nanoparticles in treatment of intra-osseus defects. an animal study. 2015.
184. Lim JX, He M, Chong AKS. 3D-printed Poly-Lactic Co-Glycolic Acid (PLGA) scaffolds in non-critical bone defects impede bone regeneration in rabbit tibia bone. *Bio-Medical Materials and Engineering*. 2021(Preprint):1-7.
185. King S, Baptiston Tanaka C, Ross D, Kruzic JJ, Levinger I, Klineberg I, et al. A diet high in fat and fructose adversely affects osseointegration of titanium implants in rats. *Clinical and experimental dental research*. 2020;6(1):107-16.
186. Russell R. Strontium ranelate's dual action: A closer look. 2006.
187. Fromigué O, Haÿ E, Barbara A, Petrel C, Traiffort E, Ruat M, et al. Calcium sensing receptor-dependent and receptor-independent activation of osteoblast replication and survival by strontium ranelate. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2009;13(8b):2189-99.

