



T.C

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KAFETERYA DİYET UYGULANARAK OLUŞTURULAN METABOLİK
SENDROMUN RATLARDA OTOJEN KEMİK GREFTİ İLE
GREFTLENEN KRİTİK BOYUTLU KEMİK DEFECTİ İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN MICRO-CT İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Gökhan ALDIM

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2021



T.C

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KAFETERYA DİYET UYGULANARAK OLUŞTURULAN
METABOLİK SENDROMUN RATLARDA OTOJEN KEMİK
GREFTİ İLE GREFTLENEN KRİTİK BOYUTLU KEMİK
DEFEKTİ İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN MICRO-CT İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Gökhan ALDIM

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. İlker ÖZEÇ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS

2021

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

AD SOYAD

İMZA

Başkan

Prof. Dr. Hasan Yeler

Üye

Prof. Dr. A. İlker Özeç

Üye

Dr. Öğr. Üyesi O. Ufuk Taşdemir

ONAY

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

Prof. Dr. İhsan HÜBBEZOĞLU

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

DEKANI

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlama sürecinde kendisinden çok şey öğrendiğim bilgisini, ilgisini, deneyimlerini ve yol göstericiliğini benden esirgemeyen akademisyen olarak hep örnek alacağım hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İlker ÖZEÇ'e teşekkür ederim.

Değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşıp uzmanlık eğitimime katkıda bulunan anabilim dalı öğretim üyesi sevgili hocam Prof. Dr. Hasan YELER'e ve eski danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Turgay Peyami HOCAOĞLU'na teşekkür ederim.

Çalışma ortamımı arkadaşlıklarıyla daha keyifli bir yer olmasını sağlayan Dt. Osman DURSUN, Dt. Esra ARSLAN, Dt. Muhammed Hanefi İNCİ, Dt. Cansu DERDİYOK ve Ecz. Didem GEDİK'e başta olmak üzere diğer bölüm arkadaşlarıma ve üzerimde emeği olan herkese deney aşamasında desteğinden ötürü teşekkür ederim.

Hayatım boyunca beni destekleyip bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan desteklerini her zaman arkamda hissettiğim sevgili annem Havva ALDIM, babam Eyüp ALDIM, ablam Pınar YALÇINKAYA ve ailesine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

KAFETERYA DİYET UYGULANARAK OLUŞTURULAN METABOLİK SENDROMUN RATLARDA OTOJEN KEMİK GREFTİ İLE GREFTLENEN KRİTİK BOYUTLU KEMİK DEFEKTİ İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN MICRO-CT İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt.Gökhan ALDIM

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Sivas

2021

Günümüzde diş kaybı sonucu dental implant yapılması planlanan hastada yeterli miktarda olmayan alveol kemik miktarını arttırmak amacıyla veya herhangi bir sebepten dolayı çene yüz bölgesinde meydana gelen kemik defektinin onarılıp mevcut kemik miktarını artırmak için çeşitli cerrahi teknikler kullanılmaktadır. Kemik miktarının artırılması için kullanılan tekniklerden birisi de ilgili bölgeye kemik grefti uygulanmasıdır. Günümüzde kemik grefti uygulanmasında en iyi yöntemin kişinin kendinden alınan kemik greftinin kendine uygulanması olduğu çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır. Yapılan bu cerrahi prosedürün başarısı lokal ve sistemik olarak bir çok faktöre bağlıdır. Sistemik faktörler arasında yer alan ve beslenme alışkanlıkları neticesinde ortaya çıkan sağlık problemleri bu faktörlerden bir tanesidir.

Günümüz dünyasında kafeterya diyeti olarak da adlandırılan yüksek karbonhidratlı, yüksek yağlı ve zayıf posa içerikli besinler ile beslenen insanların birçok sistemik sağlık sorunu ile karşı karşıya kaldığı bilinmektedir. Bu tür beslenmenin uzun süre devam etmesi sonucunda insülin direnci ile süregelen obezite, diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalık gibi bir çok sistemik rahatsızlığın olduğu metabolik sendrom tablosu olarak adlandırılan durum

ortaya çıkmaktadır. Bir çok sistemik hastalığın ortaya çıkmasından önce ortaya çıkan metabolik sendrom tablosu kemik dokunun iyileşmesi için de bir risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda yüksek glikoz düzeylerinin, kandaki yüksek insülin düzeyleri ile bir bağlantısının olduğu gözlemlenmiştir. Akut insülin yüksekliğinin kemik dokusunda etkisinin olmadığı fakat metabolik sendrom gibi durumlarda kronik insülin yüksekliğinin kemik dokusunda katabolik etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmamızdaki amaç, kafeterya diyeti ile beslenerek metabolik sendrom tablosu oluşturulan ratlarda, kalvarya bölgesinde meydana getirilen kritik boyutlu kemik defektine uygulanan otojen greft sonrasında oluşturulan defektin iyileşmesinin incelenmesidir.

Çalışmamızda 20 adet erkek Wistar albino cinsi rat kullanılmıştır. Ratlar kontrol ve kafeterya diyet grubu olmak üzere 2'ye ayrılmışlardır. Kontrol grubuna standart yem ve normal içme suyu verilirken, kafeterya diyet grubuna ise hazır paketli market gıdaları olan patates cipsi, kraker, kek, bisküvi, çikolata, mısır patlağı ve ek olarak normal içme sularının yanında şekerli su verilmiştir.

Yapılan çalışma esnasında başlangıç, 6. hafta, 12. hafta ve 16. hafta olmak üzere toplamda 4 defa ratların kan şekeri ve kilo ölçümleri yapılmıştır. Bu ölçüm değerleri, kafeterya grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Yapılan mikro-ct değerlendirmesinde ise intersection (İ.S.), kemik hacminin doku hacmine oranı (BV/TV) ve kemik yoğunluğu (hounsfield units) ölçüm değerleri kafeterya grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak kafeterya diyeti ile beslenme sonucunda oluşan metabolik sendrom tablosunun kemik grefti iyileşmesi üzerine olumsuz etkisinin olduğu anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Otojen kemik greft iyileşmesi, kemik iyileşmesi, kafeterya diyet, metabolik sendrom, hiperinsülinemi, hiperglisemi

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECT METABOLIC SYNDROME INDUCED BY CAFETERIA DIET ON HEALING OF CRITICAL BONE DEFECTGRAFTED WITH AUTOGENOUS BONE GRAFT IN RATS WITH MICRO-CT

Dt.Gökhan ALDIM

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Sivas

2021

Various surgical treatments are performed to repair the maxillofacial bone defect area to enhance the amount of bone in the patient who is planning to get a dental implant owing to tooth loss in today's dentistry. One method is to increase the amount of bone graft applied to a given region. According to recent research, the best bone graft for boosting bone density comes from the patient himself. The success of this surgical approach varies based on a variety of circumstances both locally and systemically. Health concerns induced by food choices are one of these elements, which are also included in the systemic factors.

People who eat a high-carbohydrate, high-fat, low-fiber diet, often known as a cafeteria diet, are known to have a variety of systemic health problems in today's World. Many systemic disorders, such as obesity, diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, and coronary artery disease, are associated with insulin resistance as a result of long-term use of this type of nutrition. Metabolic syndrome, which appears before the onset of many systemic diseases, is known to be a risk factor for bone tissue healing. According to studies, high glucose levels have been linked to high insulin levels in the blood. Acute insulin increases have no effect on bone tissue; but, in diseases like metabolic syndrome, a high level of chronic insulin has been demonstrated to have a catabolic effect on bone tissue.

The goal of this study is to see if the defect generated after an autogenous graft was placed to a critical size bone defect in the calvaria region in rats with metabolic syndrome who were fed a cafeteria diet heals properly.

Twenty male Wistar Albino rats were utilized in the experiment. They were divided into two groups: one for control and one for the cafeteria. The control group was given standard fodder and water, whereas the cafeteria group was given prepackaged market goods such potato chips, pretzels, cakes, biscuits, chocolate, popcorn, and regular drinking water, also with dextrose solution.

The rats' blood glucose and weight were measured four times during the study: at the start, at the 6th week, at the 12th week, and at the 16th week. The cafeteria group's measurement values were found to be statistically significantly higher than the control group's.

The intersection (I.S.), the ratio of bone volume to tissue volume (BV/TV), and bone density (Hounsfield units) measurement values in the cafeteria group were statistically significantly lower than in the control group in the micro-CT evaluation.

As a result, it's now known that the metabolic syndrome caused by the cafeteria diet has a deleterious impact on the healing of bone graft.

Keywords: Autogenous graft healing, bone healing, cafeteria diet, metabolic syndrome, hyperinsulinemia, hyperglycemi.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
RESİMLER DİZİNİ	xiv
GRAFİKLER DİZİNİ	xv
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Kemik Dokusu	2
2.1.1 Kemik Hücreleri.....	2
2.1.3 Kemik Zarları.....	4
2.1.4 Kemik Oluşum Tipleri	5
2.1.5 Kemik Türleri.....	6
2.3 Kemik Greftleri.....	8
2.3.1 Kemik Grefti ve Tarihçesi.....	8
2.3.2 Ağız Diş ve Çene Cerrahisinde Kullanılan Greft Materyalleri	9
2.3.3 Greft Biyolojisi	11
2.3.4 Kemik Greftlerinin iyileşme Mekanizması	12
2.4 Metabolik Sendrom.....	12
2.4.1 Metabolik Sendrom.....	12
2.4.3 Metabolik Sendrom Yapısal Bileşenler	13
2.4.4 Metabolik Sendrom ve Kemik Sağlığı İlişkisi	16
2.4.5 Kemik Doku ve Pankreas Organının Metabolik Mekanizması Arasındaki ilişki	17
2.4.6 Kemik Doku ve Adipoz Dokunun Metabolik Mekanizması Arasındaki İlişki ...	18
2.5 Metabolik Sendrom İçin Hayvan Modellemesi	19
2.6 Mikro Bilgisayarlı Tomografi Yöntemi	21
3. MATERYAL VE METOT	24
3.1 Deney Hayvanları	24
3.2 Oluşturulan Çalışma Gruplarının Tanımı	24
3.3 Deney Gruplarına Uygulanan Kafeterya Diyet Modeli	24

3.4 Kan Glikoz ve Kilo ölçümü	25
3.5 Cerrahi Teknik	25
3.6 Postoperatif Bakım.....	30
3.7 Deneyin Sonlandırılması.....	30
3.8 Radyolojik Değerlendirme.....	30
3.9 İstatiksel Değerlendirme	31
4.BULGULAR.....	32
4.1 Klinik Bulgular	32
4.2 Radyolojik Bulgular.....	34
5.TARTIŞMA.....	38
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
ÖZGEÇMİŞ.....	62
EKLER	63
EK-1.Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı	

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ADRB2	Adrenerjik Reseptör Beta 2
ARC	Arkuat
ARK	Arkadaşları
ATF 4	C-AMP Bağımlı Transkripsiyon Faktör 4
BMP	Kemik Morfogenetik Protein
BS	Kemik Yüzeyi
BV	Kemik Hacmi
CAF	Kafeterya Diyeti
CART	Cocine Ampetamine Regulated Transcript
CCD	Charge Coupled Devices
CRP	C Reaktif Protein
CRPG	Kalsitonine Bağlı Protein
CSF-1	Kolon Stimüle Edici Faktör 1
DM	Diabetes Mellitus
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
FOXO1	Forkhead Box Protein O1
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HF	Yüksek Yağlı Diyet
HOMA	Omeostasis Model Assesment
Htr1a, Htr2b, Htr2c	Serotonin Spesifik Reseptörler
HU	Hounsfield Units
IL	İnterlökin
IS	Intersection Surface
KAH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Düşük Yoğunluk Lipoprotein
LPL	Lipoprotein Lipaz
MG	Miligram
MICRO-CT	Mikro Bilgisayarlı Tomografi
MM	Milimetre
NCEP ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli

NM	Nanometre
OPG	Osteoprotegerin
OST-PTPO	Steotestiküler Protein Tirozin Fosfataz
PH	Bir Sıvının yada Ortamın Asit veya Bazlık Derecesini Gösteren Değer
PTP1B	Kodlanan Protein Tirozin Fosfataz 1B
PK A	Protein Kinaz A
PTH	Paratroid Hormon
PTHrp	Paratroid Hormon Bağlı Reseptör Protein
RANKL RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
RUNX2	Runt Related Transcription Factor 2
SYA	Serbest Yağ Asidi
TCİRG 1	T Hücre İmmun Regülatör 1
TGF-β	Transforme Edici Büyüme Faktörü
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör- α
TPH 2	Triptofan Hidroksilaz 2
TS	Doku Yüzeyi
TV	Doku Hacmi
TWİST 2	Twist Family Transcription Factor
VMH	Ventromedial Hipotalamik
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
μm	Mikrometre
α	Alfa
β	Beta
$^{\circ}$C	Santigrat Derece

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Kemik Doku ve Pankreas İlişkisi

Şekil 2.2 Beyin Kökenli Serotonin Salınımının Kemik Doku Üzerindeki Etkileri

Şekil 2.3 Mikro-CT Tarayıcısını Oluşturan Elemanlar



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 Kemik Hücrelerinin tanımı

Tablo 2.2 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (NCEP ATP III)

Tablo 2.3 Rat Obezite Modelleri

Tablo 4.1 Grupların Kan Şekerlerinin İstatiksel Değerlendirme Tablosu

Tablo 4.2 Grupların Ağırlıklarının İstatiksel Değerlendirme Tablosu

Tablo 4.3 Gruplar Arası Micro-CT Parametrelerinin İstatiksel Değerlendirme Tablosu



RESİMLER DİZİNİ

Resim 3.1 Ratlara Kafeterya Ugulanması

Resim 3.2 Anestezi Sonrası Göz Kapağı Refklesinin Kaybolması

Resim 3.3 Operasyon Alanının Traş Edilmesi ve Betadine Uygulanması

Resim 3.4 Kritik Boyutlu Defekt Oluşturmak İçin Kullanılan Trephine Frez

Resim 3.5 Trephine Frez Ve Uygulanışı

Resim 3.6 Kritik Boyutlu Kemik Defekti

Resim 3.7 Kritik Boyutlu Kemik Defekti Sonrası Çıkarılan Otojen Kemik Grefti

Resim 3.8 Partiküllü Otojen Kemik Greft Uygulanışı

Resim 3.9 Operasyon Sonrası Fasyanın Sutüre Edilmesi

Resim 3.10 Operasyon Sonrası Ciltin Sutüre Edilmesi

Resim 3.11 Micro-CT Cihazı

Resim 4.1 Kontrol Grubuna Ait Kritik Boyutlu Kemik Defektinin Mikro-ct Görüntüsü

Resim 4.2 Deney Grubuna Ait Kritik Boyutlu Kemik Defektinin Mikro-ct Görüntüsü

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1 Kan Glikoz Ölçüm Değerlerinin Grafiksel Görünümü

Grafik 4.2 Vucüt Ağırlığı Ölçüm Değerlerinin Grafiksel Görünümü

Grafik4.3 Micro-CT Parametrelerinin Grafiksel Gösterimi

Grafik4.4 Micro-CT HU Parametrelerinin Grafiksel Gösterimi



1.GİRİŞ

Kemik dokusunda konjenital veya gelişimsel malformasyonlara bağlı olarak, patolojik durumların tedavisi sonucunda, diş çekimi veya travma sonucunda defektler oluşabilmektedir. Ağız diş ve çene cerrahisi alanında yapılan tedavilerin amaçlarından birisi kemik dokusunda oluşan bu defektlerin fonksiyonel ve yapısal bütünlüğünün geri kazandırılmasıdır (1).

Çeşitli sebeplerden dolayı meydana gelen küçük boyutlardaki kemik defektlerinde cerrahi müdahaleye gerek duyulmadan iyileşme meydana gelebilirken, kritik boyutlu olarak tanımlanan defektlerde iyileşme kendiliğinden meydana gelmemektedir. Kritik boyuttaki kemik defektlerinin tedavisinde çeşitli greft materyalleri kullanılmaktadır (2).

Ağız, diş ve çene cerrahisinde kemik defektlerinin tedavisinde otojen greft, allogreft, ksenogreft ve alloplastik kaynaklı greft materyalleri kullanılmaktadır. Günümüzde otojen greft uygulaması altın standart olarak kabul edilmektedir (3).

Greftlenen kemik defektinin iyileşmesine olumsuz etki unsurlarından birisi de bireyin sahip olduğu sistemik hastalıklardır. Bu sistemik hastalıklardan biri olan metabolik sendrom insülin direnci, abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, esansiyel hipertansiyon ve hiperglisemi gibi bileşenlerden oluşan, proinflamatuvar ve protrombotik durumların görüldüğü, kardiyovasküler hastalığa (KVH) yol açan aterosklerozun da bulunduğu multidisipliner bir tablodur(4). Yapılan çalışmalar metabolik sendromun artmış inflamatuvar olaylar neticesinde kemik metabolizmasını ve mineralizasyonunu olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir (5, 6).

Kafeterya diyeti olarak isimlendirilen beslenme şekli yüksek karbonhidrat, yüksek yağ, zayıf posa ve yüksek enerji içeren besinler içermektedir. Bu beslenme şekline bağlı olarak metabolik sendrom tablosu gelişmektedir (7).

Bu çalışmada ratlar üzerinde uygulanan kafeterya diyet ile birlikte kronik kan şeker seviyesinin yüksek olmasını sağlayarak, bu durumun kritik boyutlu kemik defektlerine uygulanan otojen kemik greftinin iyileşmesi üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kemik Dokusu

Kemik dokusu, vücuda desteklik sağlayan iskelet sisteminin en önemli yapısını oluşturan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Kemik dokusu, canlı yapısında bulunan diğer organlara desteklik sağlamasının dışında vücutta kalsiyum, fosfat gibi çeşitli minerallerin denge düzenleyicisi ve kan yapım hücrelerinin üretildiği doku olarak da görev yapmaktadır. Canlı vücudunun sert dokularından biri olduğu halde, üzerine gelen çeşitli uyaranlar doğrultusunda yapım ve yıkım siklusu bulunan aktif bir dokudur.

Kemik dokusu mikroskobik olarak incelendiğinde hücreler ve hücreler arasında bulunan kemik matriksi olmak üzere iki temel yapıdan oluşur (8).

2.1.1 Kemik Hücreleri

Kemik dokusunun yapısında kemiğin apozisyon ve rezorbsiyon olaylarının devamlılığının sağlanmasında görevli dört ana kemik hücre tipi bulunur. Bunlar osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteositler, osteoklastlardır (9).

	Terim Anlamı	Kısaca Tanımı
Osteosit	Osteon+kytos (kemik+Hücre)	Matriksin lakuna adı verilen kavitelerinde bulunan hücreleridir.
Osteoblastlar	Osteon+blastos (kemik+öz)	Matriksin organik kısmının sentezini yapan hücrelerdir.
Osteoklastlar	Osteon+klastos (kemik+bozulmuş)	Kemik dokusu rezorbe eden çok çekirdekli dev hücrelerdir.

Tablo 2.1 Kemik Hücrelerinin Tanımı (9)

Osteoprogenitör Hücreler

Osteoprogenitör hücreler mezenşimal dokudan köken alan, diğer kemik hücrelerine diferansiyasyon yeteneği olan kök hücrelerdir (10). Osteoprogenitör hücreler büyüme, gelişim ve kırık iyileşmesi gibi yaralanma esnasında aktif hale gelerek aktif osteoblastlara dönüşerek kemik yapımını sağlarken, kemik yapımının duraksadığı matur dönemde ise inaktif osteoblast hücrelerine dönüşürler (11).

Osteoblastlar

Osteoblastlar, osteoprogenitör hücrelerin farklılaşması sonucu ortaya çıkan hücrelerdir. Osteoblastlar; tip 1 kollajen, proteoglikanlar ve bazı çeşit glikoproteinleri içeren matriksin organik kısmını üretirler. Osteoblast hücrelerinin ürettiği kollajenden zengin bu tabakaya osteoid adı verilir (12). Oluşan bu tabakanın mineralizasyonu da osteoblast hücrelerine bağlıdır. Osteoblastların hücre zarlarından salgılanan veziküllerin ihtiva ettiği alkalin fosfataz ve osteoblast hücrelerinin kendisi tarafından sentezlenen osteokalsinin bu mineralizasyonda önemli katkısı vardır (13).

Osteoblastlar paratiriod hormon (PTH), paratiriod hormon ilişkili protein (PTHrP), prostaglandinler, D vitamini metabolitleri, kemik morfogenetik proteini (BMPlar), gonadal ve adrenal steroidler, bazı sitokinler, lenfokinler, koloni stimüle edici faktör(CSF-1) için reseptörler bulundurur ve bulunan bu reseptörler aracılığı ile osteoblast hücrelerinin görev mekanizması düzenlenir (14).

Osteositler

Osteosit hücreleri olgun kemiğe ait hücrelerdir. Olgun hücre yapısında oldukları için sentez yapamazlar. Osteosit hücreleri genç ve aktif kemikte sayıca fazladır ve yaş ile ters orantılı olarak sayısı azalmaktadır (8).

Osteoklastlar

Osteoklastlar, osteoprogenitör kök ve mononükleer fagosit sistemi hücrelerinden köken alan, diğer kemik hücrelerine göre daha büyük, çok sayıda çekirdek içeren ve hareket kabiliyeti olan hücrelerdir (8). Osteoklastlar, osteoblastlarla birlikte çeşitli uyarılara bağlı olarak kemiğin yeniden remodelasyonunu kontrol ederler. Ayrıca kemiğin remodelasyon sürecinde sert

dokuların çözünüp kalsiyumun kemikten kana verilmesinde görev alarak, vücut kalsiyum dengesinde rol oynarlar.

Sonuç olarak kemik dokusunun yıkımı ve yeniden şekillendirilmesi olayı bu iki hücre grubunun birbiri ile uyumlu çalışması sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (15, 16).

2.1.2 Kemik Matriksi

Kemik matriksi iki ana bileşen tarafından meydana getirilmiştir. Bunlardan birisi organik matriks, diğeri ise inorganik matrikstir. Kemiğin % 70'i inorganik bileşenlerden oluşurken; % 30'u ise organik bileşenlerden oluşur (17).

Organik Matriks

Organik matriks yapısı 2 ana bileşenden meydana gelmektedir. Bu bileşenler şekilsiz temel madde ve bağ doku fibrilleridir. Bağ doku fibrilleri Tip I kollagen (%90), şekilsiz temel madde ise proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar, glikoproteinler ve siyaloproteinlerinden oluşur. Tip I kollagen fibriller, osteoblastlar tarafından sentezlenen, şekilsiz temel maddeden oluşan yapı içerisinde bulunur. Henüz mineralize olmamış bu tür temel madde osteoid doku olarak tanımlanır (17). Organik matriks de kalsiyum bağlayıcı glikoproteinler olan osteonektin ve osteokalsin fazlaca bulunur. Bu glikoproteinler ile matriks veziküllerindeki hücrelerden salgılanan fosfatazlar organik matriksin mineralizasyonunda görev alırlar (13).

İnorganik Matriks

İnorganik matriks bileşiklerinin başında kalsiyum ve fosfat iyonları gelir. Bunun dışında sitrat, magnezyum, sodyum, potasyum, florür, karbonat ve klorür gibi iyonlarda bulunmaktadır.

2.1.3 Kemik Zarları

Kemik dokusunun dış ve iç yüzeyleri kaplayan, periost ve endosteum diye adlandırılan, içerisinde kemik yapan hücreler ve bağ dokusu ihtiva eden zar yapıları mevcuttur (8).

Periosteum

Bağ dokusu kökenli bu tabaka eklem yüzeyleri hariç tüm kemik dokusunu dış yüzeyinden kaplar. Periosteum iç ve dış olmak üzere 2 tabaka halinde oluşmuştur. Dış tabaka daha çok tip 1 kollajen fibrillerinden oluşmaktadır. Dış tabakada bulunan Sharpey lifleri kemik matriksine ulaşarak periosteumu kemik matriksine bağlar. İç tabaka ise diferansiye olmamış osteoprogenitör hücrelerden zengindir. Periosteum damarsal yapı anlamında da oldukça zengindir ve buna ek olarak endotelyal perisit hücre varlığı sebebi ile osteojenik aktivitesi yüksektir (18).

Endosteum

Endosteum kemik iliği boşluğunu ve kompakt kemiğin kanal sistemlerini kaplayan ince bağ dokusudur ve periosteumdan daha incedir. Bu tabakanın kemik doku ve kan yapım hücrelerini yapabilme özelliği vardır (11).

2.1.4 Kemik Oluşum Tipleri

Kemik oluşum mekanizması intramembranöz ve endokondral olmak üzere iki şekilde meydana gelir (19).

İntramebranöz Kemik Oluşumu

İntramebranöz kemik oluşumu mezenşimal bağ dokusu tarafından gerçekleştirilir. Kafatasını oluşturan frontal ve parietal kemikler ile birlikte oksipital, temporal, mandibula ve maksilla kemiklerinin bazı kısımları intramembranöz kemikleşme ile oluşur. Organik matriksin doğrudan doğruya mineralizasyonu sonucu meydana gelen bir kemik oluşumu olduğu için direk kemikleşme olarak da adlandırılmaktadır (20).

Bu şekilde oluşan birden fazla kemikleşme merkezi, kemik adacıklarını oluşturur ve bu oluşan kemik adacıkları birleşerek süngerimsi kemik dokusunu oluşturur. Kemik adacıkları arasında kalan mezenşimal dokusundan kemik iliği hücreleri oluşur. Oluşan bu süngerimsi kemik yeteri kadar hacme ulaşıncaya mezenşimal dokunun kemikleşmeye katkısı olmayan kısımlarından kemik dokusunun iç ve dış zarı olan periosteum ve endosteum oluşur ve periosteum tarafından tabakalar halinde yığılmış olan bu süngerimsi kemik yapısından kompakt kemik oluşturulur (19).

Endokondral Kemik Oluşumu

Klavikula harici vücutta bulunan uzun kemiklerin, kalça kemiklerinin, omurganın ve kafa tabanının kemikleşmesi bu yolla gerçekleşir. Uzun kemiklerin gelişiminde, ilk önce mezenşimal bağ dokusundan köken alan hiyalin kıkırdak yapıda küçük bir taslak oluşur. Oluşan bu taslak apozisyonel büyüme yoluyla daha uzun bir hale gelir ve perikondrium ile çevrilmiş diyafiz ve epifizer plakalar oluşur. Kıkırdak yapısında yer alan kondrosit hücreleri büyüyerek çevresindeki kıkırdak rezorbe ederler ve geride trabeküllü bir kıkırdak matriks kalır. Kondrosit hücreleri daha sonra dejenere olur ve bu kıkırdak matriks içerisinde geniş boşluklar meydana gelir. Mezenşimal bağ dokusu ve kan damarları kıkırdak matriksin içinde oluşan bu boşluklara hücum ederler. Bu mezenşimal bağ dokusu daha sonra osteoblastlara ve diğer kemik iliği hücrelerine dönüşürler ve bu hücreler kıkırdak matriksin yüzeyinde bir hücre tabakası meydana getirerek ağıs kemik dokusunu oluşturur (15).

2.1.5 Kemik Türleri

Mikroskopik olarak yapılan çalışmalar neticesinde iki çeşit kemik tipi bulunduğu ortaya çıkmıştır;

- 1-Primer, immatur ya da woven kemik
- 2- Sekonder, matur ya da lameller kemik (19).

Primer Kemik Dokusu (Woven Kemik)

Embriyonik büyüme ve gelişim dönemi esnasında kan damarlarının çevresinde osteoprogenitör hücreler tarafından yapılır. Hücreden zengin ve oldukça hızlı üretilirler. Rastgele sıralanmış kollajen fibriller ve osteoblast hücreleri ile kaplı şekilsiz boşluklardan oluşurlar. 3-4 yaşından sonra normal iskelet yapıda yer almaz ve yerini sekonder kemiğe bırakır, ama temporal kemiğin yapısında, kafatası sutur bölgesinde, dişi çevreleyen alveolar kemikte ve tendonların kemik doku ile birleştiği yerlerde bulunmaya devam ederler (21).

Sekonder Kemik Dokusu (Lamel Kemik)

Sekonder kemik dokusu yapısal çeşidine göre 2'ye ayrılır.

Kortikal Kemik

Lameller kemik olarak da adlandırılır. İskelet yapının % 80'inini meydana getirir. Kortikal kemik vital organları korur, biyofonksiyonel kuvvetlere direnç gösterir, harekete izin verir ve iç dengenin oluşması için uygun bir ortam oluşturur (22).

Spongiyoz Kemik

Spongiyoz kemik, trabeküler veya kansellöz kemik olarak da isimlendirilir. Spongiyoz kemikler, uzun kemiklerin epifiz bölgesinde, kortikal kemiğin iç yüzünde görülür. Yassı kemiklerin ise iki kortikal tabakası arasında bulunur. Spongiyoz kemik dokusu birbiriyle bağlanan trabeküler yapıdan meydana gelmiştir. Trabeküler yapının içerisinde, kemik iliği ile dolu, şekilsiz boşluklar vardır. Bu boşlukların içinde damarsal yapı yoktur (23).

2.1.6 Kemik İyileşmesi

Kemik dokusu skar dokusu oluşmadan anatomisinin ve fonksiyonun eski haline gelmesini sağlayabilen bir kaç dokudan biridir. Kemik dokusu bu iyileşme periyodunu sitokinler ve sinyal proteinlerinin belli bir düzen içinde hücresel elemanları kontrol etmesi sonucunda başarabilmektedir. Kemik iyileşmesi, çevresel etkilere bağlı olarak çeşitli mekanizmalar ile gerçekleşir. Bu mekanizmalar primer kemik iyileşmesi ve sekonder kemik iyileşmesi olarak tanımlanabilir (24).

Primer Kemik İyileşmesi

Primer kemik iyileşmesi (direk temas iyileşmesi), fragmanlar arası boşluk yoktur ve rijit fiksasyon sonucunda gerçekleşir. Kartilaj oluşturma evresi yoktur. Osteoklastlar iki fragmanın ucundaki nekrotik dokuları rezorbe ederken osteoblastlar lameller oluştururlar. Tamir kemik dokusunun yeniden şekillenmesine gerek yoktur (25).

Sekonder Kemik İyileşmesi

Sekonder kemik iyileşmesi fragmanlar arası boşlukta ve hareket varlığında sırası ile kartilaj, woven ve lameller kemik oluşması sonucunda gerçekleşen iyileşme şeklidir (26).

2.2 Kritik Boyutlu Kemik Defekti

Yaralanan kemik dokusu yapı ve fonksiyonunun yeniden yerine koyabilmesi için kendi kendini tamir edebilme kapasitesine sahiptir. Ama yaralanma boyutu büyük olduğu zaman iyileşme sınırlı gerçekleşmektedir (27). Kritik boyutlu kemik defekti; kemik dokuda, organizmanın yaşamı süresince bu dokunun yapı ve fonksiyonunun kendiliğinden kazanmasının mümkün olamayacağı boyuttaki defekt anlamına gelir. Bu boyuttaki defektler, kemik dokusu ile iyileşmeden ziyade bağ dokusu iyileşmesi ile sonuçlanır (28).

Kalvaryum bölgesi bir çok çalışmada tercih edilen bir anatomik alandır. Tercih nedeni ise bu alandaki kemik dokusunun iyileşme şekli membranöz kemikleşme ve histolojik olarak bikortikal kemik yapısına sahip olmasının yanında, yapı ve iyileşme özelliği maxillofasiyal bölge kemik dokusuna benzerlik göstermesinden ötürüdür. Yapılan çalışmalarda sıçanların kalvaryum bölgesinde meydana getirilen 5 mm çapa sahip defektlerin, kritik boyutlu kemik defekti olduğu bildirilmiştir (29).

Kemik dokusunun kendiliğinden yapısal bütünlüğü sağlanamayan defektlerde tedavi için günümüzde çeşitli tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Otojen greft uygulaması bu yöntemlerden birisidir (30).

2.3 Kemik Greftleri

2.3.1 Kemik Grefti ve Tarihçesi

Rekonstrüktif amaçla defekt bölgesine uygulanan ve vücut dokuları ile uyum içinde olacak şekilde hazırlanan sentetik veya doğal doku kökenli materyallere ‘greft’ adı verilmektedir (31).

Kullanılan greft materyalleri kendi aralarında kıyaslandığında otojen kemik greftleri günümüzde hala biyolojik altın standart konumundadır (32, 33).

2.3.2 Ağız Diş ve Çene Cerrahisinde Kullanılan Greft Materyalleri

Günümüzde kullanılan kemik greftleri otojen ve homojen olmak üzere insan kaynaklı, heterojen ve alloplastik olmak üzere insan kaynaklı olmayan greftler olarak sınıflandırılır (34).

Otojen Greftler

Otojen kemik grefti, bireyin vücudunun hem alıcı hem verici olarak kullanılması ile elde edilen greft çeşidir. Osteojenik etki gösteren tek greft materyalidir. Bu nedenden dolayı tüm greft materyalleri arasında altın standart olarak kabul edilir. Otojen kemik greftinin uygulanmasın sonucunda iyileşme üç faz halinde gerçekleşir; bu fazlar osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyondur (35).

Otojen greftin osteojenik etkisinden dolayı immünolojik reaksiyona neden olmaması bu greft çeşidini en avantajlı greft materyali olarak göstermektedir. Ancak donör sahada ikinci cerrahi alanının olması ve buna bağlı olarak postoperatif iyileşme ve bakım süresinin uzaması gibi konforun olumsuz etkilenmesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır (36). Otojen greftler kortikal, kansellöz ve kortikokansellöz olmak üzere 3 gruba ayrılır.

Kansellöz kemik greftleri; içerisinde kemik iliği ihtiva ederler. Bu greftin avantajı, osteogenez etkisi sonucunda osteoprogenitör hücrelerin osteoblastlara dönüşüm miktarını artırmasıdır. Kortikal otojen grefte göre damarlanma yapısı bol olduğu için içerisinde daha fazla canlı hücre bulundurur. Yeniden şekillenme sonucunda yeni kemikle bütünüyle yer değiştirirler.

Kortikal greftler lamellar kemik parçacıklarından oluşur. Osteoblastların transferleri gerçekleşmez, çünkü bu tür greftlerde damarlanma olabilmesi için uzun zamana ihtiyaç vardır. Alıcı bölgede kortikal kemik greftleri iyi desteklik direncine sahiptirler, kemiğin yeniden şekillenmesi için çatı görevi görür hacimlerini koruyabilirler.

Kortikal kemik ve altındaki kansellöz kısmı birlikte içeren greftlere kortikokansellöz greftler denir. Bu tür greftlerin avantajı ise kansellöz kemik tabakasıyla osteogenezin, aynı zamanda kortikal kemik tabakasıyla yapısal bütünlük ve mekanik sağlamlığı sağlamasıdır (37). Otojen greftler ağız içi olarak simfiz, ramusun ön kenarı, maksiller tüber bölgesi, mandibula korpusu, koronoid çıkıntı,

alveolar kret, zigomatik kemik ve toruslardan; ağız dışı olarak da iliak kemik, kosta, tibia, femur ve kalvaryumdan elde edilebilmektedir (38).

Homojen Graftler

Homojen greftler iki ana gruba ayrılırlar. Bu gruplar greft vericisi ve alıcısı olarak aynı türün değişik bireylerinden elde edilen kemik grefti; allogreft sınıfında yer alırken, izogreftler ise aynı türün aralarında genetik benzerlik bulunan bireylerinden elde edilen greft türüdür. Geniş defektlerin tedavisinde başarılı olması, otojen kemik grefti elde edilmesi esnasında oluşan verici bölge cerrahisi ve morbiditesinin olmayışı, yeteri kadar elde edilmesi ve operasyon sonrası ağrının fazla olmaması allogreftlerin avantajları arasındadır (39). Bunların dışında hastalıkların taşınması ve yabancı cisim reaksiyon potansiyelinin bulunma ihtimali gibi dezavantajları vardır (40).

Heterojen Graftler

Heterojen greftler farklı tür canlılardan elde edilen greft materyalleridir. Bu materyaller memeli canlılarının iskeletsel kemiklerinden ya da mercan kabuklarından elde edilirler. At ve domuz gibi canlıların da kemik yapısı uygun olmasına karşın, sığır kemikleri daha çok tercih edilmektedir (41).

Alloplastik Graftler

Alloplastik greft materyalleri canlılardan köken almayan, sentetik olarak üretilen greft materyalleridir. Otojen greftlerin sınırlı miktarda temininin olması ve temin edilirken ikinci cerrahi işleme gerek duyulabilmesi ve ksenogreftler ve allogreftlerin immün reaksiyon oluşturma gibi dezavantajlarından ötürü son yıllarda uzun süredir araştırmacılar bu sentetik greft materyalleri üretmeye ve kullanmaya yönelmişlerdir (42).

2.3.3 Greft Biyolojisi

Klinik başarı, uygulanan kemik greftinin yeniden yapılanma sonucu çevre kemik dokusu ile yapısal olarak bütünleşmesi (integrasyon) ve oluşan kemiğin fonksiyon görmek için yeterli mekanik dayanıklılığa sahip olması ile belirlenir (43).

Osteointegrasyon, kemik greftinin arada fibröz doku oluşumuna yol açmayacak şekilde alıcı kemik yüzeyine tutunması şeklinde açıklanmaktadır (35). Greftin tipine bağlı olarak kemik, konakçı dokuya bırakıldığında osteogenezis, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon olmak üzere üç farklı fonksiyon yerine getirir (31).

Osteogenezis

Alıcı bölgeye transfer edilen greft materyalinde, yaşayan osteoblast ve osteoklastlar gibi hücreler tarafından başlatılan yeni kemik oluşumudur (44, 45). Osteogenezis, en erken implantasyondan 5-6 gün sonra başlar ve transplantasyonu takiben 8 hafta sonra maksimum düzeye ulaşır (44). Kansellöz otojen kemik greftlerinin konakçı kemik içinde bütünleşmesi bir yılda tamamlanır (44).

Yeni kemik dokusu oluşumu için öncelikle kemiği meydana getirebilecek yeterli sayıda “osteojenik progenitor hücreler” ortamda bulunmalıdır (46, 47). Osteoprogenitor hücreler osteoblastlara dönüşerek kemik yapımını sağlar. Bu hücreler henüz spesifik bir doku hücrelerine farklılaşmamışlardır ve yaşamları boyunca çoğalabilme özelliğine sahiptir (46). Otojen kemik grefti osteojenik özelliğe sahip olan tek greft materyalidir (48).

Osteoindüksiyon

Osteoprogenitor hücrelerin osteoblastik forma dönmelerini uyandırabilme yeteneğidir (35). Başka bir ifadeyle kemik matriksi ile etkileşime geçtikten sonra osteojenik hücreler (osteoblastlar) içinde farklılaşmamış mezenşimal hücrelerin farklılaşmasıdır (49).

Osteokondüksiyon

Temel olarak osteokondüksiyon, greft materyalinin iskeletsel çatı görevi görüp damarsal yapıların ve osteojen hücrelerin greft materyali içerisinde ilerlemesine olanak sağlayarak yeni kemik büyümesini desteklemesi olarak

tanımlanır. Osteokondüktif özelliği olan materyaller matriks oluşturarak osteogeneze rehberlik ederler fakat direk kemik oluşmasına katkı sağlamazlar (42, 50).

2.3.4 Kemik Greftlerinin iyileşme Mekanizması

Kemik greftlerinde iyileşme, greftin tipine, rezorbsiyon süresine ve uygulanan bölgeye göre değişiklik göstermektedir.

Greftin uygulanması ardından osteoklastlar greft yüzeyine tutunurlar ve greftin çözünmesini sağlarlar. Greft trabekülasyonu ve geniş yüzey alanı yaratarak osteoblastlara alan sağlar ve grefti osteojenik kılar (42).

Allogreftler ve alloplastik greftler genel olarak otojen greftlere benzer şekilde kemikleşmesine karşın içerisinde canlı hücreler bulunmadığından kemikleşme daha geç gerçekleşir. Kemikleşme mekanizması greftin zaman içinde rezorbe olarak yerini yeni kemiğe bırakması şeklinde gerçekleşir. Greftin kemikleşmesi hematoma ve hücre göçü, inflamasyon, greftin vaskülarizasyonu, greft rezorbsiyonu ve yeni kemik oluşumu şeklinde sıra ile devam eden bir takım olaylar neticesinde gerçekleşir (42).

2.4 Metabolik Sendrom

2.4.1 Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı, diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği bir endokrinopatidir (51).

Plurimetrik sendrom, yeni dünya sendromu, insülin direnci sendromu, dismetabolik sendrom, sendrom x ve ölümcül dördü gibi metabolik sendrom terimi yerine kullanılan terimler de bulunmaktadır (52).

2.4.2 Metabolik Sendromun Tanı kriterleri

Metabolik sendromun tarihine bakıldığında elde edilen bilgiler neticesinde, sendromun kriterlerini ve bileşenlerini net bir şekilde sınıflandırabilmek ve anlam kargaşasını yok etmek amacıyla, bir takım kurumların hazırladığı kılavuzlar ile tanımlanan tanı kriterleri oluşturulmuştur. 2001 yılında, Amerikan Ulusal Kolesterol Programı (NCEP) tarafından hazırlanan ve Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli'nde (ATP III)

sunulan bir kılavuz vardır. Bu yayınlanan klavuzun klinik pratiğinde daha kolay uygulanma özelliği ile diğer tanı kriterlere göre daha ön plana çıkmaktadır (53).

Bu tanımlamaya göre metabolik Sendrom tanısı için insülin direncinin gösterilmesi gerekmemektedir. Bu klavuzda göre kardiyovasküler hastalıkların tedavisi hedef alınmıştır. Glukoz metabolizması yerine daha çok lipid metabolizması üzerine düşülmüştür. İnsülin direncinin, rutin olarak tüm hastalarda bakılması gereksiz olarak görülmüştür. Bunun için elde yeterince kanıt ve çalışma olmadığı savunulmuştur. Ancak açlık kan şekeri <110 mg/dl olan bireylerde de insülin direnci görülebilir. Bu yüzden, bu durum kılavuzun eksik yönü olarak değerlendirilmektedir (53).

1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ilk olarak tanı kriterleri açıklanmıştır. Kılavuzda, diabetes mellitus (DM), bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci gibi durumlardan en az birinin metabolik sendrom tanısı için gerekli olduğu belirtilmiştir. WHO tanımlamasının daha çok araştırmalarda kullanımı önerilirken, NCEP ATP III kılavuzunun klinikte, rutinde daha önde olduğu söylenmiştir (53).

Bel çevresi	Kadınlarda > 88cm Erkeklerde > 102cm
Trigliserid	> 150 mg/dL
HDL	Kadınlarda <50 mg/Dl Erkeklerde <40 mg/dL
Kan Basıncı	>130/85 mmHg veya üç aydan önce tedavi edilmemiş hipertansiyon
Açlık Kan Şekeri	>110 mg/dL

Tablo2.2 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (NCEP ATP III)

2.4.3 Metabolik Sendrom Yapısal Bileşenler

ATP III panelinde metabolik sendromun altı ana bileşene sahip olduğu ortaya konulmuştur. Bu bileşenler; İnsülin direnci, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, proinflatuvar durum ve protrombotik durum (54).

Obezite

Obezite, kalori alımı ve verimi arasındaki farkla ortaya çıkan fazladan yağ birikimi ile meydana gelen bir durumdur. Obezite, yağ hücresi sayısındaki artış (hiperplazi) ve/veya hacmindeki büyüme (hipertrofi) ile karakterizedir. Vücut kitle indeksinin artması ile metabolik sendrom oluşması arasında sıkı bir ilişki vardır. Vücut kitle indeksi 30'un üzeri olan kişiler obez olarak değerlendirilir (55).

Obez kişilerde yağ kitlesi miktarı arttıkça, yağ hücrelerinden serbest yağ asitleri, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlekin 6 (IL6), leptin, rezistin, adiponektin, visfatin gibi insülin direncini etkileyen maddelerin salınımı artmaktadır.

İnsülin direncinin artması ile birlikte plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi düşmekte ve plazmada bulunan trigliseridlerin miktarında artış olurken, diğer taraftan karaciğerde bulunan LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanır. İnsülin direncinin önemli özelliklerinden biri de plazmada serbest yağ asiti (SYA) miktarını arttırmasıdır. Normal insülin etkisi insülinin hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanıp onun aktivite olması ile gerçekleşir (56).

Obezlerde leptin üretiminin artması insülin direncini arttırır. Leptin seviyelerinin obeziteden bağımsız olarak da insülin direnciyle korelasyon gösterdiği, karaciğer hücrelerinde insülin etkisini yok ettiği ve glikoz üretimini arttırdığı gösterilmiştir (57).

Sonuç olarak klinik hayat pratiğinde insülin direnci obezite ile birlikte dir. İnsülin duyarlılığındaki değişikliklerin %80 kadarı obezite ile açıklanabilir (58).

İnsülin Direnci

İnsülin hormonu pankreas organında bulunan langerhans adacıklarının beta hücreleri tarafından salgılanan polipeptit yapısı olan bir hormondur. İnsülin; besin maddelerinin vücuttaki metabolizmasını ve depolanmasını sağlayan en önemli hormonlardan birisidir. İnsülinin anabolik etkisi; glikoz, amino asitler ve yağ asitlerinin hücre içinde kullanılması şeklinde olur iken, katabolik etkisi; glikojen, yağ ve proteinin yıkım işlemlerini inhibe etme şeklindedir (59).

İnsülin direnci ise; hücrelerde, iskelet kası ve yağ dokusu gibi dokularda, karaciğer gibi organlarda ekzojen veya endojen kaynaklı insülin hormonun normal düzeylerine verilen cevabın bozulmasıdır (59).

Bu duruma cevaben daha çok insülinin salgılanması oluşmaktadır. Bu direnç neredeyse tüm Tip 2 diabetes mellitus hastalarında var olmasına rağmen, henüz hiperglisemi meydana gelmemiş metabolik sendromlu bireylerde de görülmektedir (60).

İnsülin direnç mekanizması pre-reseptör, reseptör, post-reseptör olmak üzere 3 farklı düzeyde gelişmektedir (53, 61).

Bozulmuş glikoz toleransı, insülin hormonunun karaciğer ve böbrekte glikoz üretimini baskılamasında ki görev bozukluğu, kas ve adipoz doku gibi insüline affinitesi olan dokulara glikoz alımı gibi bozukluklardan dolayı oluşmaktadır. 75 gr oral glikoz verilmesinde 2 saat sonra plazma glikoz seviyesinin, 140-199 mg/dl olması ile karakterizedir. Bu değerler prediyabet olarak tanımlanır.

Bozulmuş açlık glikozu ise , açlık glikoz seviyelerinin 110-126 mg/dl olması arasında kabul edilmiştir. Bu durumların birine veya her ikisine sahip olan bireylerin diabetes ve mikrovasküler yapının sağlığı açısından risk faktörü olduğunu bilinmelidir (62).

İnsülin direnci ölçüm yöntemlerinin klinik pratiğinde en sık kullanılanı HOMA formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşük olarak bildirilmektedir, 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır (63).

Homa değeri hastadan alınan kan tahlilinden sonra hastanın açlık insülin değeri ve açlık glikoz değeri çarpılarak 405 sayısına bölünür. Elde edilen değere göre yorum yapılır.

$$\rightarrow [HOMA: \text{açlık insulini } (\mu\text{u/ml}) \times \text{açlık plazma glukozu (mg/dl)} / 405]$$

Metabolik sendromlu kişilerde, visceral obezite ve insülin direnci etkisi ile gelişen dislipidemi, HDL kolesterol düşüklüğü ve plazma trigliserit yüksekliği ile karakterizedir. Hipertrigliseridemi varlığında, HDL'deki düşüş, lipoprotein yapısında ki kolesterik ester miktarının azalmasıdır. Bu nedenden dolayı dolaşımda HDL'nin azalmasına neden olur (62). Yüksek plazma trigliserit ve düşük HDL miktarı, insülin direnci ve kardiyavasküler hastalıklar arasında sıkı bir bağ vardır (64).

Metabolik sendrom proinflamatuvar sitokinler, c reaktif protein ve serbest radikallerin miktarında artış ve antioksidanlar, antiinflamatuvar sitokinler, adiponektin ve leptin miktarında azalış ile karakterize subklinik inflamasyon ile seyir eden bir durumdur (65).

Obezite ve metabolik sendrom da CRP, IL-6 ve TNF- α proinflatuvar sitokinler artarken, IL-10 adiponektin leptin gibi antiinflatuvar sitokinler azalır. Artmış olan proinflatuvar sitokinler insülin direncini indükler ve oluşan bu direnç, serbest yağ asitlerinin miktarını arttırıp, insülinin antienflatuvar etkisini baskılayarak inflamasyonu başlatır (53).

2.4.4 Metabolik Sendrom ve Kemik Sağlığı İlişkisi

Son yapılan çalışmalarda metabolik sendromun kemik metabolizmasını ve mineralizasyonunu olumsuz yönde etkileyen bir durum olduğu gösterilmiştir (5, 6). Metabolik sendromda artmış inflamatuvar duruma bağlı olarak, kemik iyileşmesinin katabolik ve anabolik olaylarının etkilendiği, mezenşimal kök hücre farklılaşmasını olumsuz yönde etkileyerek, kemik kalitesini ve miktarını bozabilecek şekilde artmış osteoklast aktiviteye ve azalmış osteoblastik aktiviteye neden olduğu gösterilmiştir (66, 67). Ek olarak, metabolik sendromda görülmesi olası olan kronik hiperglisemik koşullar, osteokalsin, kemiğe özgü olan alkalın fosfataz ve prokollajen tip1 N terminal propeptit gibi yapıların aktivitelerini etkileyerek olumsuz kollajen yapısı sonucunda kemik oluşum oranını azaltmaktadır (68). Bunlara bağlı olarak metabolik sendrom ve tip 2 diabetes mellitus kemik oluşumunu sağlayan anabolik olayları olumsuz etkileyerek kemik iyileşmesi ve kemik kalitesi üzerinde olumsuz etki göstermektedir (69-71).

Kemik metabolizmasının regülasyonundan sorumlu olan proinflatuvar stokinler arasında IL-17 bulunmaktadır. IL-17'nin RANK/OPG dengesini bozarak osteoklast aracılı kemik rezorbsiyonunu sağladığı anlaşılmıştır (72). Ayrıca metabolik sendrom ve diabetes mellitus karaciğer ve böbrek dokularından sentez yaptırarak IL-17 düzeyini artırır. Buna ek olarak makrofaj kolonisi uyarıcı etkisi ile birlikte osteoklastogenezi destekler (73).

Metabolik sendrom, osteoblast hücrelerine bağlanarak osteoprogenin miktarını azaltır bunun sonucunda ise rank/rankl kompleksi oluşarak osteoklast aktivasyonu oluşur ve inaktif osteokalsin aktif forma dönüşerek kemik yıkımına neden olur. Oluşan bu aktif osteokalsin tekrar insülin duyarlılığını artırır (74, 75).

İnsülin duyarlılığının artması ile kemik kütle yoğunluğu arasında ters bir ilişki vardır (76). İnsülin seviyesinde görülen akut değişimlerin kemik metabolizması üzerinde etkisi bulunmamaktadır (77).

Metabolik sendromda var olan hipergliseminin de esas olarak kılcal damar sayısını azaltan mikrovasküler hastalık nedeniyle kemik iyileşmesini olumsuz etkileme durumunda olduğu anlaşılmıştır (78). Hiperglisemi durumunda, yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya farmakolojik olarak hipergliseminin kontrol altına alınmasıyla birlikte osteointegrasyon ve kemik yapımının düzgün bir şekilde olması konusunda önemli bir noktadır (79).

Metabolik sendromun önemli bir diğer bileşeni olan obezite yağlanmanın sonucunda oluşan ve kemik kaybının gerçekleşmesini sağlayan bir parametredir (80).

Son çalışmalarda obez olmaları sağlanan domuzlarda hiperglisemi, hiperlipidemi, hipertansiyon, insülin direnci gibi durumların olduğu görülmüş ve bunun sonucunda -gecikmiş yara iyileşmesi ve azalmış kemik mineralizasyonu gibi metabolik olayların olduğu bulunmuştur (81).

Yapılan başka bir çalışmada kırık iyileşmesinin obez farelerde normal farelere göre daha yavaş olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada obez farelerde CGRP, FGF ve TGF- β düşük düzeyde ama TNF- α ise yüksek seviyede olduğu bulunmuştur. Obez farelerde düşük TGF- β ve yüksek TNF- α seviyeleri kırık iyileşmesindeki gecikmeye katkıda bulunmuştur (82).

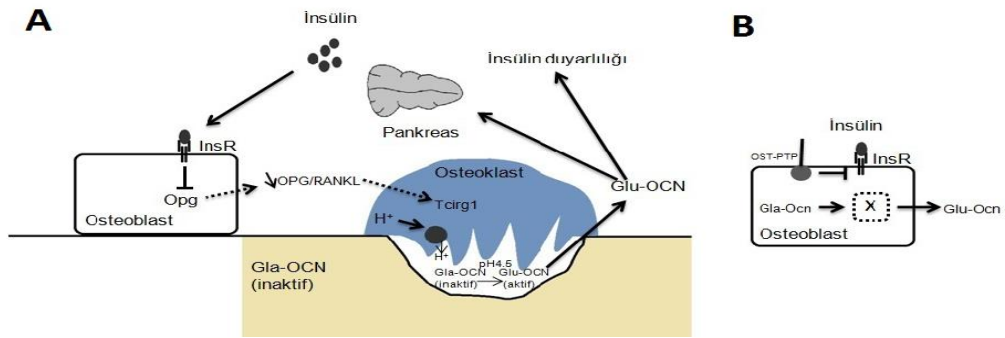
2.4.5 Kemik Doku ve Pankreas Organının Metabolik Mekanizması Arasındaki ilişki

Pankreas beta hücrelerinden sentezlenen insülin, osteoblastlarda bulunan reseptörüne bağlanır. Bu bağlantı sonucunda “Forkhead box protein O1 (FOXO1)” adlı transkripsiyon faktörü baskılanır ve osteoblastlarda osteoprogenin (OPG) üretim miktarı azalır. OPG; üretimi azaldığında Rank/RankL kompleksi oluşur ve kemik rezorbsiyonu başlar. OPG’in indirgenmesiyle oluşan Rank/RankL kompleksi, osteoklastlarda H⁺ pompasını aktif eden T hücre immun regülatör 1 (Tc1r1)’in aktif hale gelmesine sebep olur. Rezorbsiyon yüzeyine H⁺ pompalanması sonucu asidifikasyon gerçekleşir ve PH: 4,5’e geldiğinde kemik matriksinde bulunan inaktif osteokalsin, dekarboksilasyona uğrayarak aktif osteokalsin haline gelir ve pankreastan yine insülin salınımını başlatır.

Ancak insülin; kemik rezorbsiyonunun sonrasında oluşan asidik PH’da aktif osteokalsin sentezlenmesini artırdığı gibi, organizmanın durumuna göre inaktif

osteokalsin sentezini de uyarır. İnsülin'in insülin reseptörüne bağlanmasıyla “Twist family bHLH transcription factor 2 (Twist2)” baskı altına alınır. Twist2'nin baskılanması; Twist2'nin, osteoblast proliferasyon ve diferansiyasyonu için gerekli olan “Runt-related transcription factor 2 (Runx2)” üzerindeki baskısını yok eder. Runx2 aktivitesiyle osteoblast aktifleşmesi gerçekleşir, inaktif osteokalsin sentezi indüklenir.

Bir taraftan insülin bir pseudogen olan ESP'nin de negatif kontrolündedir. ESP tarafından farelerde kodlanan osteotestiküler protein tirozin fosfataz (OST-PTP) ve insanlarda kodlanan protein tirozin fosfataz 1B (PTP1B) negatif regülatör olarak görev yapar, insülin reseptörünü defosforilize eder. Bunun sonucunda baskılanan insülin reseptöründe insülin sinyalizasyonu olmayacağı için aktif ve inaktif osteokalsin sentezi durmuş olur (75, 83-86).



Şekil 2.1 Kemik Doku ve Pankreas İlişkisi(86)

2.4.6 Kemik Doku ve Adipöz Dokunun Metabolik Mekanizması

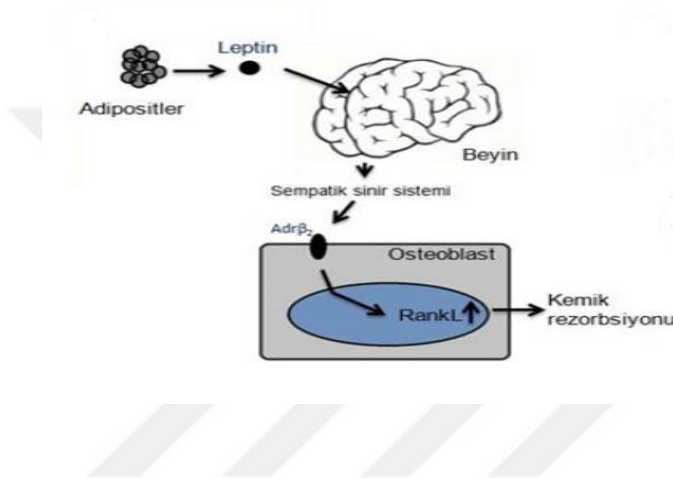
Arasındaki İlişki

Tokluk hormonu olarak görev yapan leptin; adipositlerden sirkadyan ritme göre salgılır. Sabah saatlerinde düşük seviyede, öğlene doğru artar, gece ise en yüksek seviyeyi görür.

Adipositlerde sentezlenen bu leptin, beyinde bulunan serotonerjik nöronlardaki reseptörüne bağlanır. Bu bağlanma serotonin sentezletici enzim olan triptofan hidroksilaz 2 (Tph2)'yi baskılar. Serotonin üretimindeki azalmanın, ventromedial hipotalamik (VMH) ve arkuat (Arc) çekirdeklerdeki serotonin spesifik reseptörler (Htr1a, Htr2b, Htr2c) tarafından algılanmasının ardından sempatik sinir sistemi aktifleşir.

Sempatik sinir sistemi aracılığıyla salınan adrenalin, noradrenalin osteoblastlardaki spesifik reseptörü Adrenerjik reseptör beta 2 (AdRB2)'ye bağlanır. Bu bağlanma ile protein kinaz A (PKA) aktive olur ve “c-AMP bağımlı transkripsiyon faktör 4 (ATF4)” fosforillenir. Fosforilize olan ATF4, RanK/RankL kompleksinin oluşumunu indükleyerek osteoklastları aktive eder.

Dolayısıyla leptin sinyalizasyonu, matriksinde bulunan inaktif osteokalsin'in dekarboksile olup aktif osteokalsin'e dönüşümünü uyarmış olur (87, 88).



Şekil 2.2 Beyin Kökenli Serotonin Salınımının Kemik Doku Üzerindeki Etkileri (89).

Fakat tıpkı insülin mekanizmasında olduğu gibi leptin hormonu da sadece serotonin vasıtası ile kemik rezorbsiyonu sağlamaz. Son dönem çalışmalarında leptin hormonunun “cocine amphetamine regulated transcript (CART)” aracılığıyla RankL üretimini azaltarak, kemik rezorbsiyonunu durdurduğu ve böylelikle osteoblastları uyatarak inaktif osteokalsin sentezinde de rol oynadığı belirlenmiştir (90).

Pankreas-Kemik doku, Kemik doku-Adipoz doku arasındaki ilişkiler dışında pankreas ve adipoz doku arasında da direkt ve indirekt bir ilişki vardır. Adipoz doku, kemik doku aracılığıyla insülin salınımını regüle edebildiği gibi direk veya indirekt olarak da pankreasta insülin salınımını baskılayabilir (91).

2.5 Metabolik Sendrom İçin Hayvan Modellemesi

Çeşitli hastalıkların patofizyolojileri ile ilgili durumların aydınlatılması, hastalıklara bağlı olarak gerçekleşen olayların anlaşılabilmesi için hayvan deneylerinin kullanılması bu gibi durumların öğrenilmesi ve hastalıkların tedavi

edilmesi için önemli bir yere sahiptir. Özellikle insanlar üzerinde çalışılması etik olmayan durumların altında yatan fizyolojik ve patolojik mekanizmaların aydınlatılması için hayvan deneylerine ihtiyaç vardır. Genel olarak insan fizyolojisini birebir yansıtmaya da işlemlere verdikleri yanıtlar benzer olmaktadır. Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etiyopatogenezini açıklayabilecek genetik, enfeksiyöz ya da çevresel bir faktör henüz keşfedilmemiştir. Bu amaç için bugüne kadar hayvan modelleri olarak sıçanlar, fareler, köpekler, domuzlar ve tavşanlar kullanılmıştır (92, 93).

Metabolik sendrom araştırmalarında küçük olması, bakımlarının kolay olması, hem ot hem etle beslenebilme özelliklerinin olması ve çok sayıda genetik özelliği olan türlerinin olması gibi özelliklerinden ötürü fare, sıçan vb kemirgenler kullanılmaktadır (94).

Monogenik Mutasyonlar	Diyete Bağlı Obezite	Cerrahi ve Kimyasal Obezite Modelleri
▪Leptin Reseptör Eksikliği Olan Ratlar: Zucker Yağlı Rat (ZYZ) ve Koletsky Rat ▪Wistar Yağlı Rat (WYZ)	▪Yüksek Yağlı Diyet ▪ Kafeterya Diyetiyle İndüklenmiş Obezite ▪Doğum Sonrası Küçük Kafeslerde Yetiştirme ve Aşırı Beslenmeye Bağlı Obezite	▪Ventromedial Hipotalamusun Lezyonu ▪Hipotalamik Paraventricüler Nükleusun Lezyonu (PVN Lezyon) ▪Arkuat Nükleusun Lezyonu (ARC Lezyonu)

Tablo 2.3 Rat Obezite Modelleri

Kafeterya Diyetiyle İndüklenmiş Obezite

Dünya çapında obezite sayısının son yıllarda bu kadar artmasının sebebi yüksek enerjili besinlerin tüketimindeki hızlı artıştır (95). Bu yüksek enerjili diyetin içeriği yağ ve şekerden zengin, ticari olarak piyasada bulunan paketli market besinlerinden oluşmaktadır (96).

Bu yüksek enerjili besinlerden oluşan kafeterya diyeti (CAF) 1970'li yılların sonunda obezite çalışmalarında deneysel model olarak kullanılabileceği bulunmuştur (97).

2017 yılında yapılan ayrı bir çalışma sonucunda da kafeterya diyetinin, batı diyetinin özelliklerini yansıtan besinlerden oluştuğu ve aşırı tüketiminin hayvan modelleri üzerinde obezite etkilerini araştırmada kullanılabileceği tekrardan desteklenmiştir (98).

Bu gibi çalışmaların ışığında kafeterya diyetinin sıçanlarda obeziteyi uyarmada en etkili diyet olduğu bildirilmiştir (99). Erkek Wistar ırkı sıçanlar da 120 gün boyunca kafeterya diyeti uygulanması neticesinde obezite oluşumu gerçekleştiği bulunmuştur (100). Sıçanların standart diyetlerine göre kafeterya diyetine daha çok ilgi gösterdiği görülmüştür (101, 102). Bu durumda hiperfajiye yol açtığı belirtilmiştir (7, 103, 104).

Kafeterya diyeti ile indüklenmiş hayvan model çalışmalarında, genellikle normal diyet yemlerine ek olarak kafeterya diyet ile beslenen bir grup ve normal diyet yem ile beslenen bir kontrol grubu karşılaştırılmaktadır (103, 105, 106). Kafeterya diyet uygulama süresi, diyetteki besin içeriği, uygulama sıklığı ve uygulanan hayvanın yaşı gibi kriterlere bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir (107). Yapılan çalışmalarda diyet içeriğinde var olan besin çeşidinin sayısı genellikle 2-40 arasında olduğu, besin alımının da sıçanlar arasında ve günden güne farklılık gösterdiği bildirilmiştir (104).

Kafeterya diyetinin tüketimi sonucunda vücut ağırlığı ve adipoz dokuda ki hacim artışı ile hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin ve leptin direnci gibi metabolik olaylar gerçekleşmektedir. Kafeterya diyeti ile modelleme yapılan hayvanlarda diğer diyetlere göre daha fazla ağırlık kazandıkları, daha çok adipoz doku ve insülin, leptin, trigliserit seviyelerinde daha fazla değişikliklere neden olduğu anlaşılmıştır (108). Bu durum Sampey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da desteklenmiştir (7).

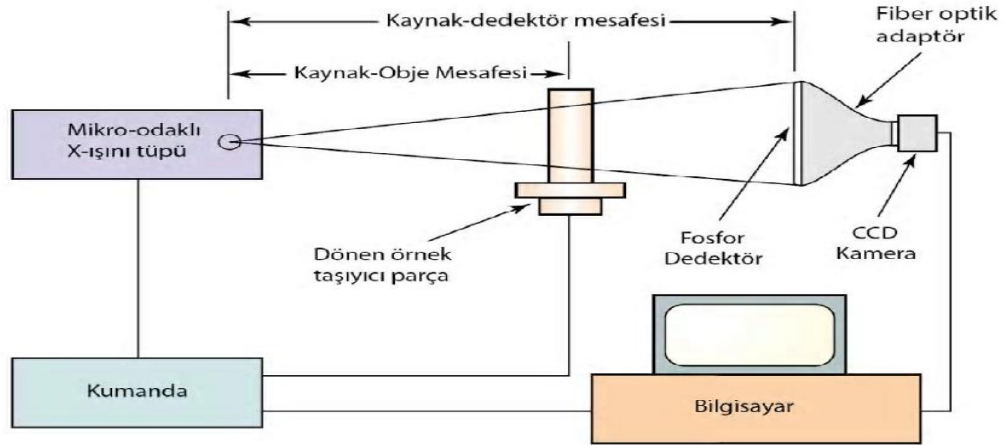
2.6 Mikro Bilgisayarlı Tomografi Yöntemi

Çalışma prensibi bir nesnenin bir eksen etrafında farklı açılardan x ışını projeksiyon görüntü kesitlerinin elde edilmesi ve o nesne boyunca, ardışık transaksiyal dilimlerin ince tomografik imajlar yığını oluşturmak üzere bir

tomografik rekonstrüksiyon algoritma uygulamasını içeren üç boyutlu x ışını görüntüleme tekniğidir (109).

Mikro-ct ile bilgisayarlı tomografi cihazları arasında çalışma prensibi olarak farklar vardır. Bu farklar bilgisayarlı tomografi de dedektör ve ışın kaynağı hastanın kendi çeperinde döner ve meydana gelen mekanik vibrasyondan ötürü görüntünün çözünürlüğü düşer. Mikro-ct’de ise dedektör ve ışın kaynağı sabittir ve görüntüsü elde edilecek numunenin kendi eksenini etrafında dönmesi sağlanarak mekanik vibrasyon azalır ve çözünürlük yükselir. Bilgisayarlı tomografide x ışının kaynak boyutu büyük olduğu için görüntüde kenar bulanıklığı oluşmasına neden olur iken mikro bilgisayarlı tomografide küçük kaynak bulunması bu bulanıklığı azaltarak görüntü kalitesini artırır (110).

Mikro-ct cihazı, mikro odaklı x ışını tüpü, sabit duran numuneyi belirli aralıklar ile kendi etrafında döndüren bir motor, x ışını yoğunlaştırıcısı ve x ışınlarını görüntüye dönüştüren bir CCD (Charge-Coupled Devices) kamera, görüntü toplayıcısı ve bunların hepsini kontrol eden bir bilgisayardan oluşmaktadır (111).



Sekil 2.3 Mikro-ct Tarayıcısını Oluşturan Elemanlar (112)

Mikro-ct diş hekimliği alanında; kök kanal morfolojisi ve tedavi sonrası analizi, kafa yüz iskeletinin gelişiminin incelenmesi, implant ve çevresi kemiğinin değerlendirilmesi, çürük uzaklaştırılma etkinliği gibi bir çok değerlendirmede kullanılmaktadır (113).

Fakat Mikro-BT görüntüleme yönteminin belli bir zaman aralığında taranan numune azlığı ve maliyeti yüksekliği açısından klinik kullanım için uygun değildir (114, 115).



3. MATERİYAL VE METOT

Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından desteklenen bu çalışma deneysel bölüm ve mikro bilgisayarlı tomografi yöntemi ile değerlendirilme olarak iki bölüm altında gerçekleştirildi. Deneysel kısım; Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda, çalışmanın mikro bilgisayarlı tomografi yöntemi ile değerlendirilmesi ise Erciyes Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Bilimsel Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmaya başlamadan önce 24.07.2020 tarih ve 335 sayılı Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı alındı ve çalışma sırasında Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurulu yönergesinin 13. maddesinde belirtilen "Etik kurallara uygunluk esası" kararına uyuldu.

3.1 Deney Hayvanları

Bu çalışma için kullanılacak olan ratlar, Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi. Çalışma, veteriner kontrolü ile sağlıklı olduğu belirlenen ağırlıkları yaklaşık 225-275 gram arasında değişen, ortalama 12 haftalık yetişkin 20 adet erkek Wistar albino rat üzerinde yapıldı. Denekler, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık siklusu sağlanacak şekilde tutularak serbest diyet, kafeterya diyet, şekerli su ve içme suyu ile beslenmeleri sağlandı. Oda ısısı 22 ± 2 °C' de sabit tutuldu. Bulundukları odanın nem oranı % 30-45 arasında tutularak, odanın havalandırılması filtre edilerek, kontaminasyon riski önlenildi. Ratlar kafeslerde grup olarak ve altlarında talaş olacak şekilde barındırıldı.

3.2 Oluşturulan Çalışma Gruplarının Tanımı

Deney hayvanları her grup da 10 adet deney hayvanı bulunacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubunda bulunan deney hayvanlarına normal diyet (standart rat yemi) ve normal içme suyu verildi. Deney grubunda bulunan hayvanlara ise normal diyetlerinin yanında kafeterya diyeti uygulandı ve normal içme sularına ek olarak şekerli su verildi.

3.3 Deney Gruplarına Uygulanan Kafeterya Diyet Modeli

Yapılan araştırmada kontrol grubu ve deney grubu 12 hafta süresince her gün takip edilmiştir. Normal diyet standart laboratuvar sıçan yeminden (*chow*) oluşmaktadır. Kafeterya diyeti ise, hayvanların beslenme gereksinimlerinin

karşlanması için standart yeme ek olarak insanların tükettiği, lezzeti ve enerjisi yüksek olan mısır ve patates cipsi, çikolata, kek, kraker gibi farklı besin çeşitlerinden oluşmaktadır. Kafeterya diyet besinleri kafeslere standart yeme ek olarak her gün farklı türde konulmuştur. Hayvanların besin tüketimlerinin doğru takip edilebilmesi için kafeslerin içerisindeki talaşlar günlük değiştirilmiş ve kafeslerin temizliği düzenli olarak yapılmıştır. Kafeterya diyet grubundaki hayvanlara normal içme suyu yanında şekerli su verildi.



Resim 3.1 Ratlara Kafeterya Diyet Uygulanması

3.4 Kan Glikoz ve Kilo ölçümü

Bu çalışma da metabolik sendrom durumunun oluşması için ilk 12 haftalık diyet uygulama süresince olmak üzere belirli zaman dilimlerinde kan glikoz ve kilo ölçümü yapılmıştır. İlk olarak çalışma başlangıcında olmak üzere daha sonra 6. hafta 12. hafta ve sakrifiye edilmeden önce 16. haftada olmak üzere toplamda 4 kere kan glikoz ve kilo ölçümü yapılmıştır.

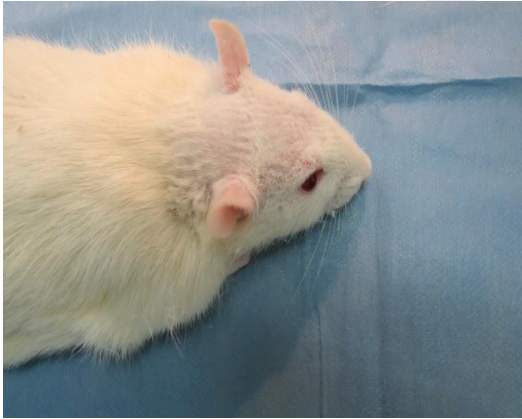
3.5 Cerrahi Teknik

Yiyecek ve içecek alımı operasyondan 24 saat önce kesilmiş olan deney hayvanlarının anestezisi intramusküler enjeksiyon yöntemi ile 3mg/kg xylazine (Rompun, Bayer, İstanbul, Turkey) ve 90 mg/kg Ketamin HCL (Ketalar, Eczacıbaşı-Warner Lambert, İstanbul, Turkey) kullanılarak sağlandı. Yeterli bir anestezi derinliği için göz kapağı refleksinin kaybolması beklenildi.



Resim 3.2 Anestezi Sonrası Göz Kapağı Refleksinin Kaybolması

Tıraş makinesi yardımı ile kalvaria bölgesindeki tüyler kesildi. Daha sonra betadine kullanılarak kalvaria bölgesi temizlendi. Sterilizasyon koşullarına uygun olarak hazırlanan ratlar operasyon alanına getirildi.



Resim 3.3 Operasyon Alanının Tıraş Edilmesi ve Betadine Uygulanması

Operasyon alanına getirilen ratın kalvaria bölgesinin orta hattında 20 no'lu bisturi yardımıyla 15-20 mm longitudinal bir cilt insizyonu yapıldı ve periost elevatörü ile periost kaldırıldı. Periostun kaldırılmasından sonra ekartör yardımı ile frontoparietal bölge işlem için görünür hale getirilerek oluşturulacak kemik defektinin yeri tespit edildi.

Deneklerde kritik boyutta kalvaryal defekti oluşturabilmek için iç çapı 5 mm boyutta olan trephine frez kullanıldı.

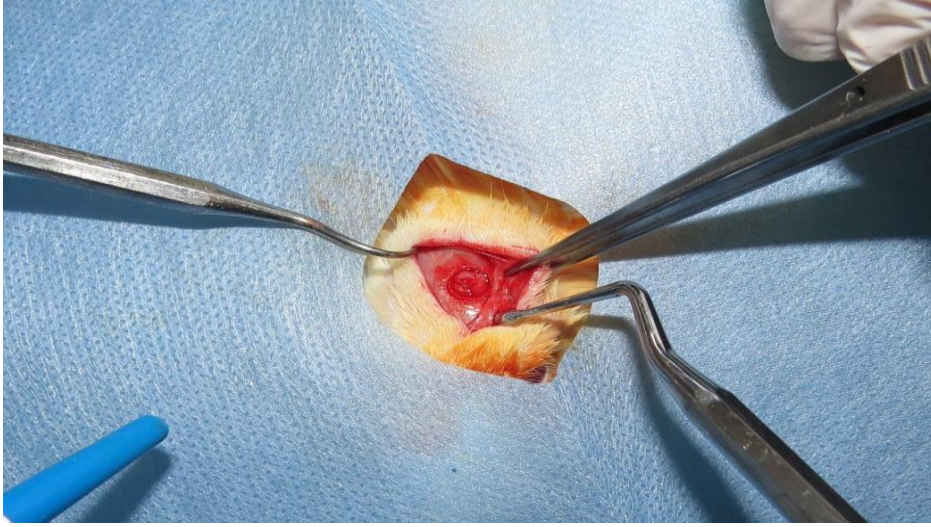


Resim 3.4 Kritik Boyutlu Defekt Oluşturmak İçin Kullanılan Trephine Frez

Deneklerde kaviteler bregma noktası referans alınarak parietal kemiklerde oluşturuldu. Kavite açılırken soğutma amacıyla steril serum fizyolojik ile irrigasyon yapıldı. Kavite açılırken dura materin zarar görmemesine dikkat edildi.



Resim 3.5 Trephine Frez Ve Uygulanışı

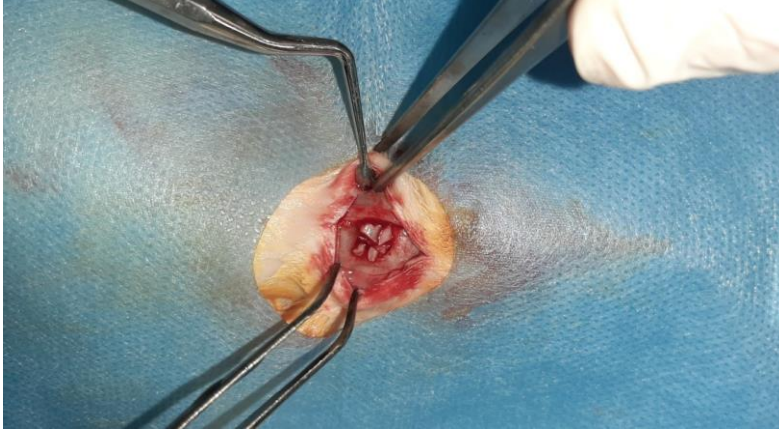


Resim 3.6 Kritik Boyutlu Kemik Defekti

Kritik boyutlu kemik defekti oluşturulduktan sonra çıkarılan kemik parçası kemik öğütme aparatı ile partiküllü otojen greft haline getirilerek tekrardan defekt bölgesine yerleştirildi.



Resim 3.7 Kritik Boyutlu Kemik Defekti Sonrası Çıkarılan Otojen Kemik Grefti

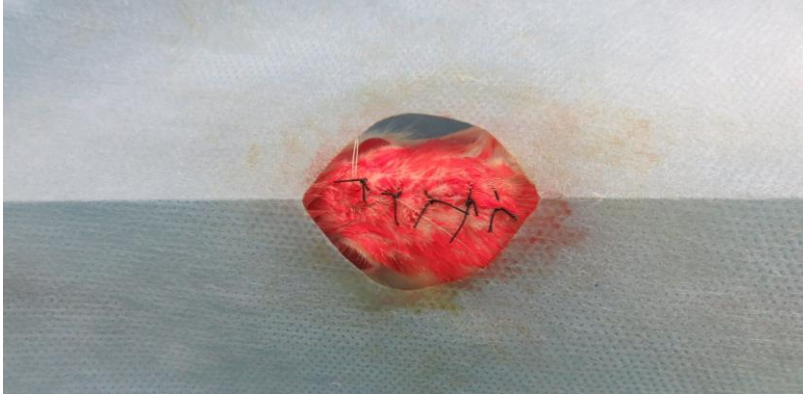


Resim 3.8 Partiküllü Otojen Kemik Graft Uygulanışı

Greftleme işlemi yapıldıktan sonra 4/0 Vicryl ile fasya tabakası, 3/0 Vicryl ile de cilt insizyonu suture edildi.



Resim 3.9 Operasyon Sonrası Fasyanın Suture Edilmesi



Resim 3.10 Operasyon Sonrası Cildin Suture Edilmesi

3.6 Postoperatif Bakım

Postoperatif olarak deney hayvanlarına analjezik olarak Carprofen 4mg/kg (Rimadyl, Pfizer) ve antibakteriyel olarak Ceftriaxon 25 mg/kg (Rocephin, Roche) 5 gün süre ile intramusküler yöntemle uygulandı. Operasyondan sonra 28 günlük süre boyunca diyet her iki gruba da operasyondan önceki gibi uygulanmaya devam edildi.

3.7 Deneyin Sonlandırılması

Deney hayvanları işlem sonrası 28. günde 200mg/kg sodyum pentobarbital (Petothal, Abbot, ABD) kullanılarak sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrası ratların kalvaria bölgesindeki defektli kemik alanı yumuşak dokunun diseksiyon işlemi sonrası çıkartıldı. Çıkarılan örnekler mikro-ct incelemesi için %10'luk formolün içine konuldu.

3.8 Radyolojik Değerlendirme

Taramalar Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Taramalar Skyscan 1272 (Bruker, Kontich, Belçika) cihazı kullanılarak yapıldı.

Taramalarda kullanılan parametreler aşağıdaki gibidir:

Kamera piksel boyutu: 7.4µm

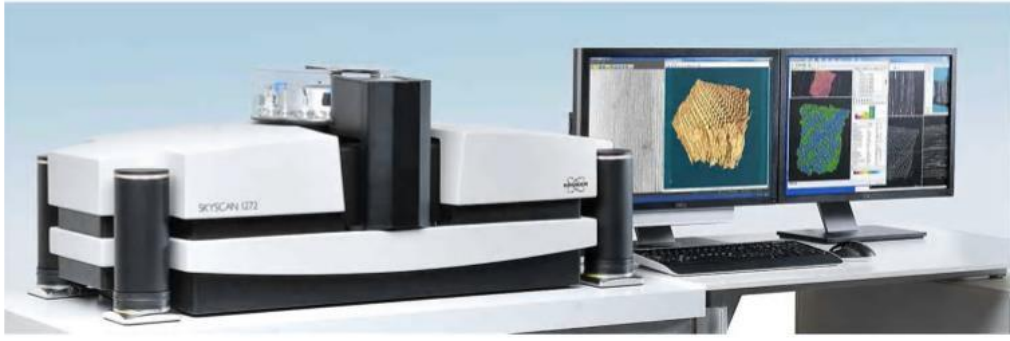
Kamera kaynak mesafesi: 223mm

Objektif kaynak mesafesi: 141mm

Kaynak voltajı: 70kV

Akım değeri: 142µa

Piksel boyutu: 14µm



Resim 3.11 Micro-CT Cihazı

3.9 İstatiksel Değerlendirme

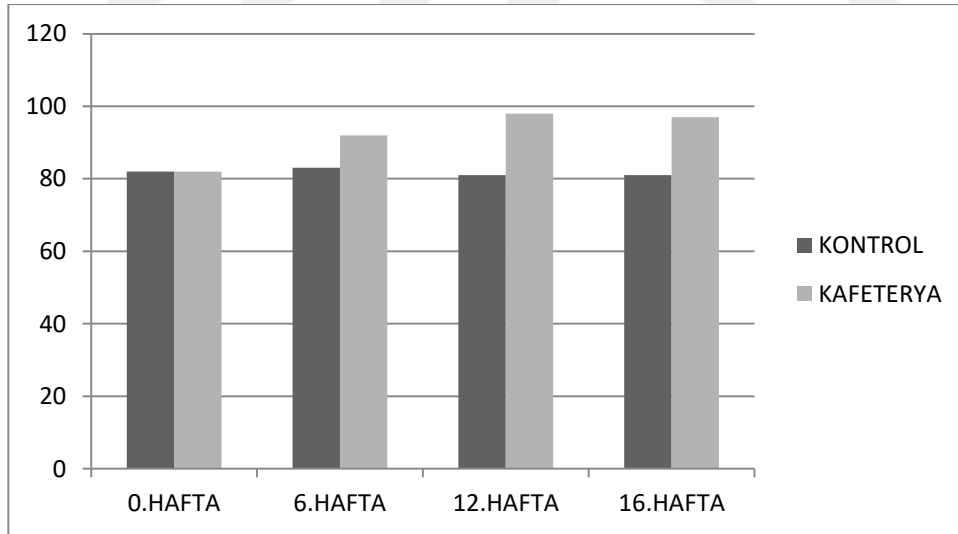
Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (Ver: 22.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde Kruskal-Wallis testi, Man Whitney U testi; parametrik varsayımlar yerine getirildiğinde Varyans Analizi ve Tukey testi kullanılmıştır. Yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

4.BULGULAR

4.1 Klinik Bulgular

Deneyisel çalışma sonucunda ratlar, uygulanan cerrahi işlemi iyi tolere etmiştir. Hayvanlarda deney sürecince beslenmeleri açısından herhangi bir sorun ile karşılaşılmamış olup, operasyona bağlı olarak gelişen herhangi bir enfeksiyon oluşmadığı ve deneklerin genel sağlık durumlarının iyi olduğu bildirilmiştir.

Metabolik sendrom tablosu oluşturma amacı ile operasyon öncesinde deney hayvanları 12 haftalık kafeterya diyeti ile beslenmiştir. Deney hayvanlarında cerrahi operasyon işlemi gerçekleştirildikten sonra da sakrifiye edilene kadar aynı diyet programı ile beslenmeye devam edilmiştir. Bu diyet uygulanması aşamasında deney başlangıcı, 6. hafta, 12. hafta ve 16. hafta olmak üzere toplam da 4 kere deney hayvanlarının kan glikoz değerlerinin ve vücut ağırlıklarının ölçümü yapılmıştır. Bu elde edilen değerler aşağıda tablo ve grafiksel olarak gösterilmiştir.



Grafik 4.1 Kan Glikoz Ölçüm Değerlerinin Grafiksel Görünümü

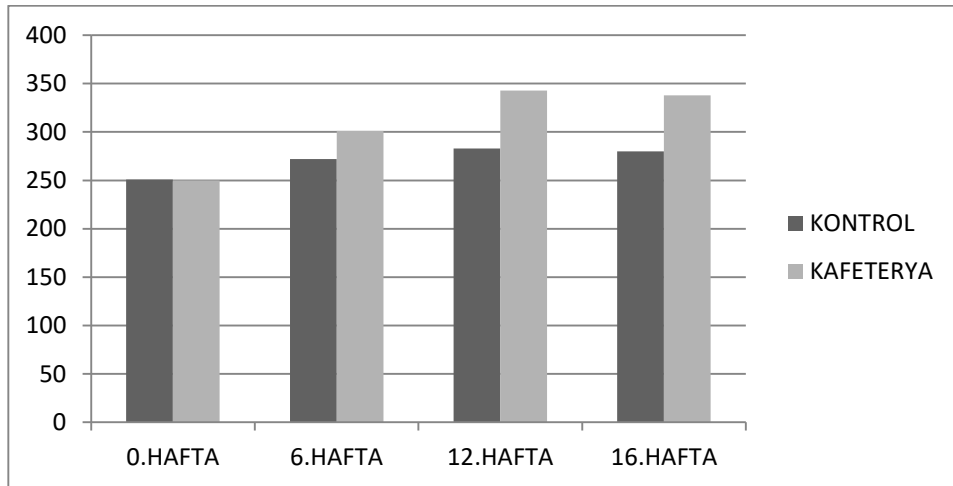
Kafeterya grubu ve kontrol grubu arasındaki kan şeker ölçüm düzeyleri karşılaştırıldığında kafeterya grubundaki kan şeker ölçüm düzeylerindeki değişimlerin kontrol grubundaki değişimlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). Grupların kendi içerisindeki değişimleri

değerlendirildiğinde ise kontrol grubu kan şeker düzeyi ölçümleri arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Kafeterya grubunda ise değişik zamanlarda ölçülen kan şeker düzeyleri 2'şerli olarak karşılaştırıldığında başlangıç ölçümleri ile 6./12./16. Hafta arası ve 6./12. Hafta arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$).

Gruplar	Zaman	Ortalama	Standart Sapma	P
Kontrol	0.Hafta	82,4000	3,62706	0.330
	6.Hafta	83,7000	2,90784	
	12.Hafta	81,4000	2,98887	
	16.Hafta	81,5000	2,83823	
Deney	0.Hafta	82,8000	3,01109	0.001*
	6.Hafta	92,4000	3,16930	
	12.Hafta	98,4000	6,31049	
	16.Hafta	97,0000	5,39547	

Tablo 4.1 Grupların Kan Şeker Ölçümlerinin İstatiksel Değerlendirme Tablosu



Grafik 4.2 Vucüt Ağırlığı Ölçüm Değerlerinin Grafikselsel Görünümü

Kafeterya grubu ve kontrol grubu ağırlık ölçümleri karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Kontrol grubunda değişik zamanlarda ölçülen ağırlıklar karşılaştırıldığında ölçümler arası fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ölçümler 2'şerli karşılaştırıldığında başlangıç ölçümleri ile 6. / 12. / 16. Hafta ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$), diğer ölçümler arasındaki fark önemsizdir ($p>0,05$).

Kafeterya grubunda değişik zamanlarda ölçülen ağırlıklar karşılaştırıldığında ölçümler arası fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ölçümler 2'şerli karşılaştırıldığında başlangıç ölçümleri ile 6. / 12. / 16. Hafta ölçümleri arasındaki fark önemli bulunurken ($p<0,05$), diğer ölçümler arasındaki fark önemsizdir ($p>0,05$).

Gruplar	Zaman	Ortalama	Standart Sapma	P
Kontrol	0.Hafta	251,5000	12,48332	0.001*
	6.Hafta	272,0000	7,88811	
	12.Hafta	283,0000	11,83216	
	16.Hafta	280,5000	10,12423	
Deney	0.Hafta	250,0000	15,45603	0.001*
	6.Hafta	301,5000	11,55903	
	12.Hafta	343,5000	15,82017	
	16.Hafta	338,5000	11,06797	

Tablo 4.2 Grupların Ağırlık Ölçümlerinin İstatistiksel Değerlendirme Tablosu

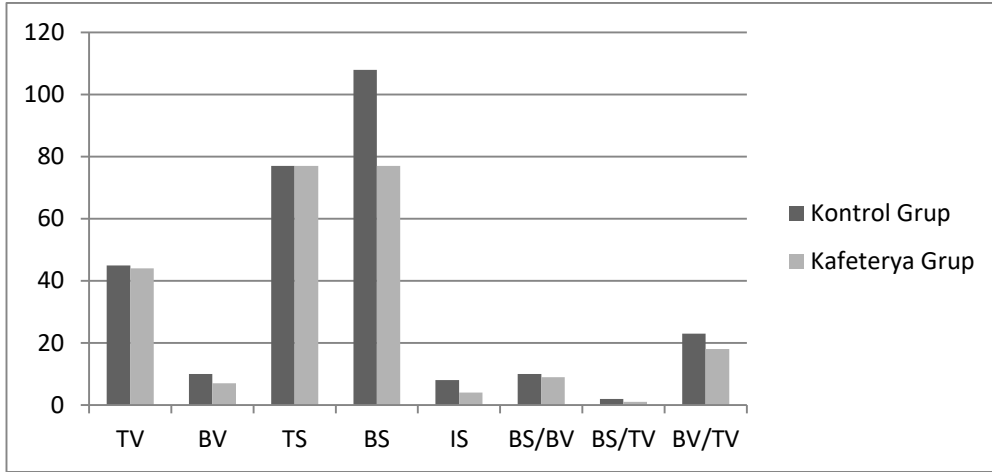
4.2 Radyolojik Bulgular

Gruplara ait doku hacmi (tissue volume, TV), doku yüzey alanı (Tissue surface, TS), kemik yüzey yoğunluğu (bone surface density, BS/TV), kemik yüzeyinin hacmine oranı (Bone surface/volume ratio, BS/BV) ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

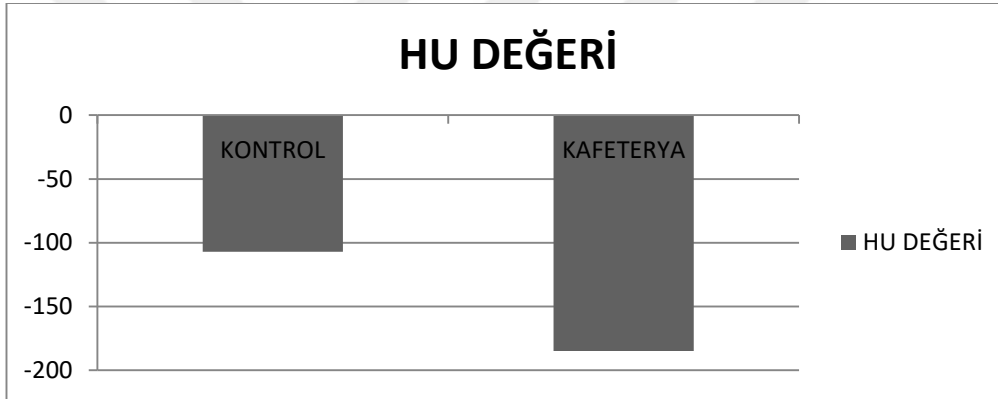
Gruplara ait yeni oluşan kemik yüzey alanı (intersection surface, İ.S.), kemik hacmi (bone volüme, BV), kemik yüzey alanı (bone surface, BS), Kemik hacim yüzdesi (bone volüme/ tissue volüme, BV/TV) ve kemik yoğunluğu (Hounsfield units, HU) ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Gruplar		N	Ortalama	Standart Sapma	P
Kontrol	TV	10	45,3780	7,90137	0.870
Deney		10	44,7770	8,31442	
Kontrol	BV	10	10,8530	2,16937	0.004*
Deney		10	7,9780	1,74904	
Kontrol	TS	10	77,6110	7,44103	0.855
Deney		10	77,0280	6,61942	
Kontrol	BS	10	108,9140	31,24139	0.012*
Deney		10	77,5150	16,44834	
Kontrol	IS	10	8,4740	1,76215	0.001*
Deney		10	4,3320	2,65308	
Kontrol	BS/BV	10	10,0530	1,53101	0.848
Deney		10	9,9180	1,57920	
Kontrol	BS/TV	10	3,0310	1,80957	0.053
Deney		10	1,8020	,48316	
Kontrol	BV/TV	10	23,7660	4,34393	0.034*
Deney		10	18,3720	6,03371	
Kontrol	HU	10	-107,8280	62,75360	0.012*
Deney		10	-185,0100	60,32213	

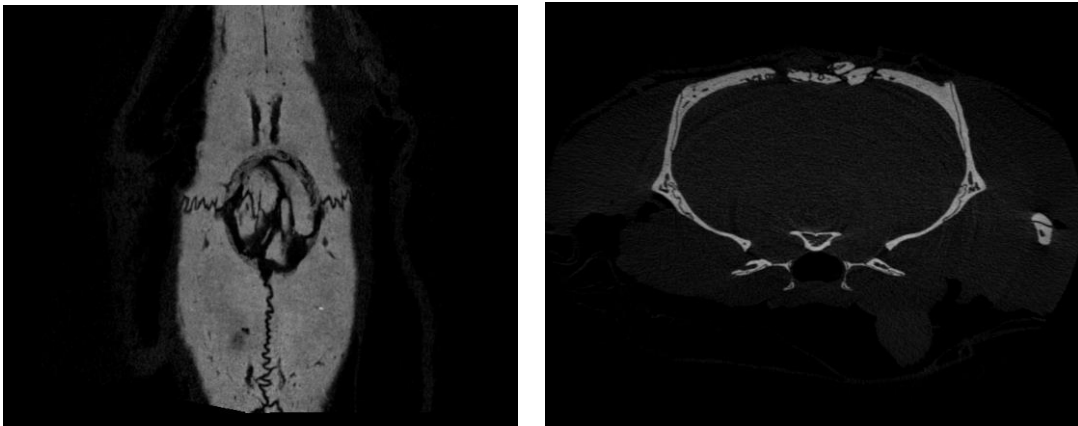
Tablo 4.3 Gruplar Arası Micro-CT Parametrelerinin İstatistiksel Değerlendirme Tablosu



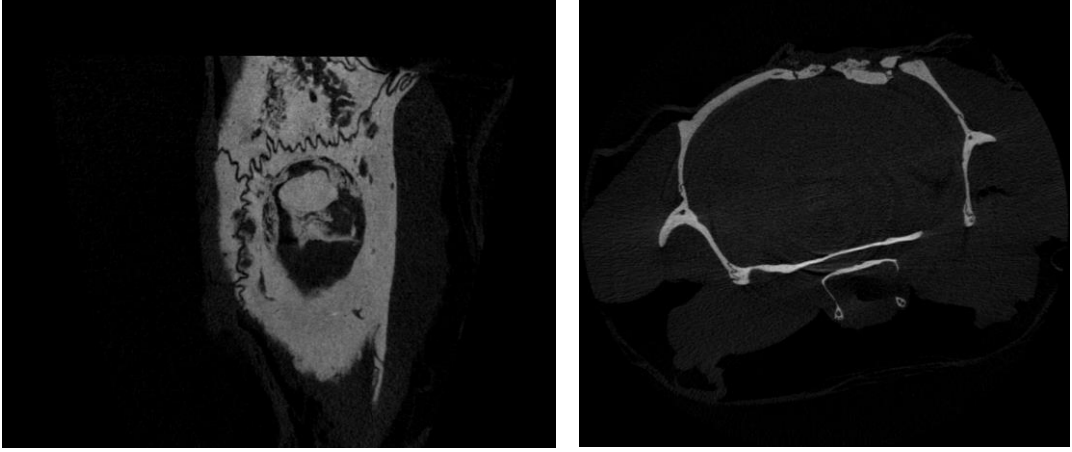
Grafik4.3 Micro-CT Parametrelerinin Grafiksel Gösterimi



Grafik4.4 Micro-CT HU Parametrelerinin Grafiksel Gösterimi



Resim 4.1 Kontrol Grubuna Ait Kritik Boyutlu Kemik Defektinin Mikro-ct Görüntüsü



Resim 4.2 Deney Grubuna Ait Kritik Boyutlu Kemik Defektinin Mikro-ct Görüntüsü

5.TARTIŞMA

İnsan iskelet sisteminin yapı taşı oluşturarak kemik dokusu, vücuttaki diğer dokulardan farklı olarak benzeri olmayan bir şekilde kendini yeniden yenileme yeteneği olan bir dokudur. Sağlıklı bir kemik dokusunda rezorbsiyon ve apozisyon olayları sürekli denge halinde olup kemik doku yapısının sürekliliği sağlanmaktadır. Çeşitli sebeplerden ötürü yapısal bütünlüğü bozulan kemik dokusu çoğu zaman kendini remodele ederek tamir edebilirken, oluşan defekt miktarı arttıkça yapısal bütünlüğü tekrar oluşturmak için çeşitli greft materyallerinin kullanımına ihtiyaç duyulabilmektedir (116).

Maksillofasiyal bölgede, kemik defektlerinin oluşum sebeplerinin arasında diş çekimleri, kistik ve tümoral lezyonlar, konjenital hastalıklar ve deformiteler, gelişimsel bozukluklar, enfeksiyon ve travma gelmektedir (117).

Bu çalışmada amacımız kafeterya diyetin, ratlarda oluşturulan kritik boyutlu kemik defektine uygulanan otojen kemik greftinin iyileşmesi üzerine etkisinin incelenmesidir.

Schmitz ve Hollinger ark. (118) 1986'da deney hayvanının tüm hayatı boyunca kendiliğinden iyileşemeyecek boyutta en küçük kemik içi defektini 'kritik boyutta defekt' olarak tanımlamışlardır. Bu boyuttaki defekt kendi haline bırakıldığında kemik yerine fibröz bağ doku ile iyileşmektedir.

Literatürde kemik defektlerindeki iyileşmeyi değerlendirmek amacıyla farklı kritik boyutlu defekt modelleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır (119).

Kalvaryal defektler ise, ilk kez 1889'da köpek kafatası üzerinde demineralize sıgır kemik matriksi araştırılırken kullanılmıştır. Kalvaryal kemik defekti modeli, fasiyal bölge kemikleri ile embriyolojik açıdan benzediği için oldukça kullanımı artmıştır (120).

Cooper ve ark. (121) çalışmalarında rat kalvaryumunda oluşturulan 2,3 mm çapındaki defektlerin 6 hafta sonra yaklaşık %35 iyileşme gösterdiğini ve kritik boyutlu kemik defektinin oluşmadığını bildirmişlerdir.

Adam ve ark. (122) rat mandibulasında oluşturduğu 1 mm, 3 mm ve 5 mm çapındaki defektleri 12 hafta sonra MBT ile incelemiştir. Kemik köprülerin 1 mm ve 3 mm çapındaki defekt bölgelerinde oluştuğu ancak 5 mm çapındaki defekt bölgesinde oluşmadığı izlenmiştir.

Chin ve ark. (123) Ratlarda kemik iyileşmesini değerlendirdiği çalışmada kendiliğinden iyileşen defektlerin 4 mm ve daha küçük çaplı defektler olduğunu bildirmiştir.

Bu çalışmalar ışığında ratların kalvarya bölgesinde oluşturulan 5mm'lik defekt kritik boyutlu kemik defekti kabul edilmiştir. Fakat yapılan bir takım çalışmalarda ise 8mm'lik kritik boyutlu kemik defekti oluşturulmuştur (124, 125).

Vajgel ve ark. (126) yapmış oldukları sistematik bir derlemede 61 çalışmayı analiz etmişlerdir. Çalışmalarda en yaygın kullanılan çapların sırasıyla; 22 çalışmayla 5 mm ve 21 çalışmayla 8 mm olduğunu belirtmişlerdir.

Hayvan çalışmalarında kalvaryanın diğer anatomik bölgelere göre tercih edilme nedeni ise operasyon alanında kolay çalışma imkânı sağlaması dışında da bir takım avantajlara sahip olmasıdır. Bu avantajlar ise; kafatasının geniş ve düze yakın yapısı nedeniyle uniform dairesel defekt çalışmalarına uygun olup radyolojik ve histolojik değerlendirilmelerine olanak sağlaması, altta duramater zarı üstte deri nedeniyle fiksasyon işlemine ihtiyaç duymamaları ve değişik greft materyallerinin karşılaştırmalarına olanak sağlamasıdır (127).

Kritik kemik defekti boyutu ve anatomik yeri ilgili olarak ortak net bir görüş yoktur, literatür çalışmaları incelendiğinde 5 mm'lik defektlerin rat kalvarya bölgesinde oluşturulduğu ve kendiliğinden iyileşme sağlayamadığı göz önünde bulundurarak, çalışmamızda kalvarya bölgesinde 5 mm'lik kritik kemik defektlerindeki iyileşme değerlendirilmiştir.

Rat kalvaryalarında oluşturulan kritik boyutlu kemik defekti iyileşmesini değerlendirmek üzere; Akita ve ark. (128) tarafından yapılan çalışmada 2, 4 ve 8. Hafta, Nagata ve ark. (129) tarafından yapılan çalışmada 4. Hafta, Pryor ve ark. (128) tarafından yapılan çalışmada 4 ve 8. Hafta, Bateman ve ark. (130) tarafından yapılan çalışmada ise 2 ve 4. Hafta sonunda ratlar sakrifiye edilerek gerekli incelemeler yapılmıştır.

Literatürde mevcut çalışmalar göz önünde bulundurularak bu çalışmada da 4. Hafta sonunda ratlar sakrifiye edilerek deney sonlandırılmıştır.

Meydana gelen kemik defektlerinin rekonstrüksiyonu için günümüze kadar birçok greft materyali kullanılmakla birlikte, otojen kemik greftleri yüksek derecede osteojenik osteoindüktif ve osteokondüktif özellikte olmaları, büyüme faktörlerinden zengin hücre içermeleri ve kısa sürede damarlanma ve primer kallus oluşumu

sağlaması gibi özelliklerinden dolayı altın standart olarak kabul edilmektedir. Tüm bu avantajlar göz önüne alınsa bile rezorpsiyon miktarının düzensiz olması, ağrı, donör bölgedeki morbidite ve ikinci cerrahi işlem gerektirmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır (131).

Mokbel ve ark.(132) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada hayvanların kalvaryumlarında oluşturdukları kritik boyutlu kemik defektlerine otojen, allojenik ve ksenojenik greft materyalleri uygulayıp, bu kemik grefti materyallerini yeni kemik oluşumu açısından karşılaştırmışlardır. Denekler cerrahi işleminden 2 ay sonra sakrifiye edilip, yeni kemik oluşumu histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda otojen kemik grefti kullanılan grupta kemik iyileşmesi en iyi düzeyde bulunmuştur.

Athanasiou ve ark.(133) tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada hayvanların femurlarında oluşturdukları defektlere otogreft, allogreft, ksenogreft ve çeşitli alloplastik greft materyallerinin kemik iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Yapılan histolojik değerlendirmede en iyi kemik iyileşmesi otojen kemik greftinde bulunmuştur.

Hieu ve ark. (134) yapmış olduğu bu çalışma da maksiller sinüs yükseltmesi işleminde otojen kemik grefti ile sığırdan elde edilmiş çeşitli kemik greftlerini karşılaştırmışlar ve kemik oluşumunda otojen kemik greftlerinin iyileşme şeklinin daha iyi olduğunu ispatlamışlardır.

W Wang ve ark. (135) yaptıkları çalışmada ise çoğu çalışmada da kabul edilen otojen greftin altın standart olduğu ve diğer greft türlerine göre daha iyi iyileşme şekli olduğu vurgulanmıştır.

Bu çalışmada da kritik boyutlu defekt otojen greft kullanılarak greftlenmiştir.

Kemik doku; Beslenme, metabolik ve mekanik durumlara karşı oldukça duyarlı bir dokudur. Bu sebepten ötürü oldukça dinamik bir doku özelliği göstermektedir (136). Kemik doku iyileşmesini etkileyen bir çok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler lokal ve sistemik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bu sistemik faktörlerden biri olan diyabet ve diyabet öncülü metabolik sendrom tablosunun kemik iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri bir çok çalışmada gösterilmiştir (137).

Metabolik sendrom ve obezite çalışmalarında hayvanlar üzerinde diyetle indüklenen obezite modelleri oluşturulmuştur (96, 138). Diyet ile indüklenen obezite modellemelerinden olan kafeterya ve yüksek yağlı diyetler çalışmalarda daha sık kullanılmıştır. Ancak kafeterya diyetinin yüksek yağlı diyete göre metabolik bozuklukları ve obeziteyi daha iyi modellediği yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (139).

Yücel Büyükdere ve ark. (140) yapmış olduğu çalışmada kafeterya ve yüksek yağlı diyetlerinin hayvanlar üzerinde yağ oranını artırılmasına yönelik karşılaştırılmasını yapmıştır. Bu çalışma sonucunda kafeterya diyetinin yüksek yağlı diyete göre daha etkili olduğunu söylemişlerdir.

Kafeterya diyeti çeşitli yiyeceklerden oluşmaktadır. Ticari olarak temin edilebilen yağ ve/-veya şeker oranı yüksek tatlı ve tuzlu yiyeceklerden oluşan kekler, bisküviler, mısır gevreği, cipsler ve çikolatalar ile birlikte % 10 sakkaroz çözeltisi (suya ek olarak) normal diyetin yanında uygulanmaktadır. Kafeterya gıdaları her gün belirli periyotlar halinde yenilenmiştir (141).

SK Wong, KY Chin ve ark. (142) yaptığı bir çalışmada ise ratlarda 12 hafta sonunda metabolik sendrom tablosu oluşturan yüksek karbonhidrat ve yağ içeren ad libitum (yani isteğe bağlı şekilde) uygulanan kafeterya diyetinin içeriği ise % 39,5 tatlandırılmış yoğunlaştırılmış süt, % 20 saf yağ, % 17,5 fruktoz, % 15,5 toz sıçan yemi, % 2,5 Hubble, Mendel ve Wakemann tuzu karışımı ve normal içme suyuna ek olarak % 25 fruktoz içeren içme suyu ile desteklenmiştir.

Bizim bu çalışmamızda kafeterya diyetini oluştururken yüksek yağ, şeker ve tuz içeren patates cipsi, mısır gevreği, kraker, bisküvi çikolata gibi paketli market gıdaları ve şekerli su çözeltisi kullanılıp, belirli periyotlarda normal diyetinin ve içme suyunun yanına eklenmiştir.

WM Lozano ve ark. (93) yaptığı çalışmada tavşanların metabolik sendrom oluşturulması anlamında insana en yakın belirgin özellik gösterdiği fakat 8-36 hafta arasında metabolik sendrom oluşma süresinden dolayı tercih edilmesi sınırlıdır. Yeni Zelanda tavşan ırkı yapılan çalışmalarda 28. haftada metabolik sendrom tablosuna eriştiği görülmüştür. Ayrıca yapılan bu çalışma da fruktoz şeker türünün glikoza göre daha kısa sürede metabolik sendrom durumu yarattığı anlaşılmıştır.

40 günlük kafeterya diyeti ile beslenen Wistar ırkı ratlarda obezite özelliklerinin gösterilmesi gerçekleşirken serum glikoz seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede değişmediği görülmüştür. Bu durumun vücudun insülin salınım miktarını arttırıp hiperglisemiye engelleyerek, normoglisemiye sağladığı bir mekanizmasının olduğunu göstermiştir (143).

Gomez-Smith ve ark. (144) yapmış olduğu bir çalışmada ise 4 aylık gibi uzun bir süre kafeterya diyeti uygulanan ratlarda kontrol grubuna göre serum insülin düzeylerinin 2 katından daha fazla olacak şekilde arttığı gösterilmiştir. Kafeterya diyetinin sonuç olarak uzun dönemde hiperinsülinemiye neden olduğu anlaşılmıştır.

2016 yılında yapılan başka bir çalışmada ise kafeterya ile beslenen hayvanlarda 16 hafta sonunda serum glikoz düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede etkilememişken serum insülin düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiği görülmüştür (145).

Reynes ve ark. (146) yapmış olduğu çalışmada da kafeterya diyet grubunun 16 hafta sonunda ölçülen açlık serum glikoz ve insülin düzeyleri ile HOMA-IR indekslerinin yüksek yağlı diyet ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

BP Sampey ve ark. (7) yapmış olduğu çalışmada ratlar 15 hafta boyunca 3 gruba ayrılarak yüksek yağlı besin, kafeterya diyet ve chow diyeti ile beslenmiştir. Kafeterya diyeti ile beslenen grupta vücut ağırlığı dramatik bir şekilde artmış ve diğer gruplara göre belirgin bir hiperfaji tablosu ortaya çıkmıştır. Kafeterya grubunda sıçanların açlık plazma glikoz düzeyleri kontrol ve yüksek yağlı gruplarına göre ciddi anlamda arttığını gösterirken bunun tam tersi yüksek yağlı grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir artış oluşmamıştır. Sıçanların açlık insülin seviyeleri ve HOMA-IR indeksleri ise hem kafeterya diyet hem de yüksek yağlı diyet ile beslenen gruplarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükselmiş olup bu artış kafeterya grubunda daha da anlamlı olduğu görülmüştür. Kafeterya diyeti ile beslenen ratlarda, yüksek yağlı diyet beslenen gruba göre daha belirgin şekilde dokular arasına makrofaj sızıntısı gerçekleşerek dokularda daha çok inflamasyona sebep olarak 7. Haftada gerçekleşen insülin rezistansı sonucunda metabolik sendrom tablosu gerçekleşmiştir.

Talita S Higa ve ark. (147) yapmış olduğu bir çalışmada da kafeterya ve yüksek yağlı diyetlerinin metabolik sendrom oluşturma açısında karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmada yer alan ratlar 12 hafta boyunca bu diyetler ile gruplara

ayrılarak beslenmiştir. Sonuç olarak, kafeterya diyeti ile beslenen grupta daha fazla hiperfaji ve adiposit hipertrofisi görülmüştür. Bu grupta ayrıca daha erken glikoz intoleransı, insülin direnci ve hiperglisemi görülürken, yüksek yağlı diyet grubunda ise lipit profili değişikliklerini indüklemek için daha etkili olduğu vurgulanmıştır.

Yapılan çalışmalar ışığında ratlarda 7.haftada insülin rezistansı geliştiği kanıtlanmıştır. Ayrıca rat üzerinde metabolik sendrom tablosunun bir çok çalışmada 3 ve 4 aylık gibi uzun vadede oluştuğu, yüksek yağlı diyetle göre serum insülin miktarını daha fazla yükselterek hiperinsülinemi oluşturan kafeterya diyetini çalışmamızda tercih ederek 16 hafta süren bir diyet programı uyguladık.

Yapılan bir takım çalışmalarda dişi rat hayvan modelinin obeziteye karşı duyarlılığı insanlardakine oldukça benzediği gösterilse de Varma ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada ise dişi hayvan modellerinin 4-6 günde bir tekrarlan östrojen siklusları nedeniyle besin alımlarının etkilendiği gösterilmiştir. Bu nedenden dolayı erkek ratların obeziteyi taklit etmesinin daha doğru olduğu anlaşılmıştır (148, 149).

Biz de bu bilgiler ışığında deneyimizin obezite parametresi açısından daha sağlıklı olmasından dolayı hayvanlarımızı erkek rat olarak belirledik.

Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde kemik sağlığı ile diyabet ilişkisi çok fazla araştırılmış iken metabolik sendrom ile kemik sağlığı ve iyileşmesini inceleyen çalışmalar diyabet çalışmalarına göre oldukça sınırlı kaldığı açıkça görülmektedir. Metabolik sendrom ve kemik sağlığı ilişkisi açısından yapılan bir takım çalışma örnekleri de aşağıda belirtilmiştir.

SK Wong, KY Chin ve ark. (142) yaptığı çalışmada 20 haftalık kafeterya diyeti uygulanan ratlarda 12. haftada metabolik sendrom tablosu geliştiği ispatlanmıştır. Daha sonra ratlar 0. 8. 12. 16. ve 20. Haftalık periyotlarda mikro-ct yöntemi ile tibianın kortikal ve trabeküler yapısı incelenmiştir. Bu inceleme yöntemi altın standart olarak kabul edilmiştir. İnceleme sonucunda metabolik sendrom olan rat tibialarında trabeküler ve kortikal kemik de kayıplar yaşandığı kanıtlanmıştır. Yaşanan bu kayıp açısından metabolik sendromu olan kişiler ostoporöz açısından risk altında olduğu için kontrol altında tutulacağı vurgulanmıştır.

Tükel ve ark. (5) yapmış olduğu çalışmada ise 16 hafta boyunca sakkaroz diyeti ile indüklenen ve bunun sonucunda metabolik sendrom tablosu oluşan ratların mandibula kemiğinde mineral yoğunluğu ve x ışını kırınımı karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucu ise metabolik sendromlu grupta kontrol grubuna göre

mandibulada bulunan mineral yoğunluğu analiz sonucu ve x ışını kırınım sonucu bariz şekilde düşük bulunmuştur.

Felice ve ark. (150) yapmış olduğu başka bir çalışmada ise fruktoz diyeti ile beslenen ve sonucunda metabolik sendrom gelişen ratlar üzerinde femoral metafiz bölgesinde histomorfometrik analizler yapılmıştır. Analiz sonucunda ise femoral kemik yapıda olumsuz yönde mikro değişiklikler ve rejenerasyon yapısında olumsuz değişiklikler ispatlanmıştır.

JS Yamanaka ve ark. (151) yaptığı çalışmada ratlara 5 hafta boyunca yüksek yağlı diyet uygulanmıştır. Daha sonra 3. Haftada sol tibialarına osteotomi işlemi gerçekleştirilmiştir. Osteotomi işlemi sonrası 5. Hafta sonunda yapılan karşılaştırma sonucunda kemik mineral yoğunluğu benzer olsada osteotomi yapılan alanda kemiğin mekanik özelliklerinde olumsuz bir takım değişiklikler saptanmıştır.

Basu ve ark. (77) yapmış olduğu çalışmanın sonucu olarak hiperinsülineminin kemik dokusunun üzerine olan olumsuz etkisinin anlık olarak değişen insülin seviyesinin değil, asıl olumsuz etkisinin metabolik sendrom tablosunda olduğu gibi kronik insülin seviyesindeki yükseklik olarak gösterilmiştir.

PG Coelho ve ark. (79) domuzlar üzerinde yaptığı bir çalışmada 3 gruba ayrılan domuzlar kontrolsüz diabetes mellitus, metabolik sendrom ve kontrol grubu olarak ayrılmışlardır. Yapılan kan analizleri sonrasında obezite/metaobolik sendrom grubunda artmış C reaktif proteini, tümör nekrozis faktör, plazma insülin ve kortizol seviyeleri görülmüştür. Bu artan sitokinlerin olumsuz etkisinden ötürü yapılan implantların tork değerleri ve implant kemik kontak seviyelerine bakıldığında obezite/metabolik sendrom grubundaki değerler kontrolsüz diabetes mellitus grubundaki değerlere oldukça yakın çıktığı belirtilmiştir. Sonuç olarak kontrolsüz diabetes mellitus ve obeziteye bağlı metabolik sendrom tablosunun aynı riski taşıdığı anlaşılmıştır.

PG Coelho ve ark. (152) yapmış olduğu başka bir çalışmada ise diş hekimliğinde son yıllarda rutin tedavi haline gelmiş implant ve bunun sonucunda bir takım nedenlerden dolayı oluşma riski olan peri implantitis konusuna açıklık getirilmiştir. Metabolik sendrom ve diabetes mellitus da proinflatuar durumun artmış olması, mikrobiyom yanıtın fazla olması, osteokalsin kaynaklı glikoz metabolizmasının bozulmuş olması ve gerçekleşen osteoklastogenez sonucunda

alveol kemiğinde rezropsiyon gerçekleşerek 2 kat artmış peri implantitis riski olduğu kanıtlanmıştır.

Tegelberg ve ark. (153) yapmış olduğu klinik çalışmada ise metabolik sendromlu bireylerin uzun vadede periodantal cep derinliğinde artış olduğu ve alveoler kemik yüksekliğinde ise kayıpların yaşandığını sonucunda varılmıştır.

Bu yapılan çalışmaların sonucu değerlendirerek uzun vadede yüksek plazma insülin seviyesi ile seyreden metabolik sendrom tablosunun kemik dokusuna olumsuz etkisi, implant kemik osteointegrasyonuna karşı olumsuz etkisi ve yapılan implantların etrafında kemik kayıpları yaşatarak peri implantitis tablosuna yol açması gibi durumlar göz önüne alınarak bu çalışmamızda amaç kritik boyutlu kemik defektinin otojen greft ile olan iyileşmesi üzerine metabolik sendrom tablosunun etkisini incelemektir.

Kritik boyutlu kemik defekti iyileşmesini incelemek için ağırlıklı olarak hayvan çalışmaları yapılmaktadır. Yapılan bu çalışmalarda ise histomorfometrik, histopatolojik ve mikro tomografi gibi değerlendirmeler ile sonuçlara ulaşılmaktadır.

Wong ve ark.(142) tarafından yapılan metabolik sendrom ve kemik ilişkisi adlı çalışmada altın standart olarak belirtilen mikro-ct yöntemi ile osteopörotik durum incelenmiştir. Üç boyutlu kemik resimleri gösterilmiş ve trabeküler, spongioz kemiklerin haftalık olarak durumları karşılaştırılmıştır.

CG Trejo-Iriarte ve ark. (154) yapmış oldukları bir çalışmada mandibulada oluşturulan defekt bölgesinde hidroksiapatit konsantrasyonun etkiliğini incelemeye micro-CT yöntemi kullanılmıştır.

R Gao ve ark. (155) yapmış olduğu bir çalışmada rat kalvaryal bölgesinde oluşturulan kritik boyutlu kemik defektine uygulanan lokal laktoferrinin etkisini araştırmak için micro-ct yöntemi kullanılmıştır.

Histing ve ark. (156) yaptıkları bir çalışmada, obezitenin fare femurları üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu araştırmayı mikro-ct yöntemi ile yaparak kemik hacmi (BV), doku hacmi (TV) ve bu değerlerin oranlaması değerlendirilmiştir.

Biz de çalışmamızda yukarıda verilen örnek çalışmalardaki gibi literatürde çok kullanılan ve değerli kabul edilen mikro-ct yöntemini kullanarak; doku hacmi (TV), doku yüzey alanı (TS), yeni oluşan kemik hacmi (BV), kemik yüzey alanı (BS), kemik yüzey alanının kemik hacmine oranı (BS/BV), yeni oluşan kemik yüzey

densitesi (BS/TV), yeni oluşan kemik alanı (IS), hounsfield units (HU) ve yeni oluşan kemik yüzdesi (BV/TV) parametreleri ölçülüp kıyaslandı ve kritik boyutlu kemik defekti içerisindeki kemik iyileşmesi değerlendirildi.

Bu değerlendirmenin sonuçlarına göre; yeni oluşan kemik alanı (IS), kemik hacim yüzdesi (BV/TV) ve hounsfield units (HU) ölçümleri kafeterya grubunun, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Hounsfield units (HU) değer ortalamalarının kafeterya grubun da kontrol grubuna göre daha negatif değer alması göze çarpmaktadır.

Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre; sistemik bir tablo olan metabolik sendrom durumunun kritik kemik defekt bölgesine uygulanan otojen kemik grefti iyileşmesine olumsuz yönde etki ettiği bulunmuştur.

Bu çalışma ratlar üzerinde yapıldığı için, kalvarya bölgesinde oluşturulan defekt iyileşmesine dair sadece objektif bulgular değerlendirilebilmiştir. Ancak subjektif bulguların değerlendirilebilmesi için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diş hekimliğinde daha önce metabolik sendromun kritik boyutlu kemik defekt alanlarına uygulanan otojen greft iyileşme üzerine etkisine yönelik çalışmaların sınırlı olmasından dolayı ileride yapılacak olan çalışmalara ve diş hekimliği klinik uygulamalarında rehber niteliği taşımaktadır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

→ Ratlar yapılan cerrahi işlemi iyi tolere etmiştir ve deney süresince olumsuz bir tablo ile karşılaşmamıştır.

→ Kafeterya diyet ile beslenme süresince hiperfajiye eğilim olduğu görülmüştür.

→ Kafeterya diyet ile beslenme sonucunda kilo ve glikoz seviyelerinde artış meydana gelmiştir. Bu durum vücutta metabolik sendrom tablosunun oluştuğunu göstermiştir.

→ Kemik doku, beslenme neticesinde gelişen sistemik koşullardan etkilenmiştir. Metabolik sendrom patolojisinin sonucunda seviyesi artan insülin hormonun, kemik doku iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi micro-ct verileri ile gösterilmiştir.

→ Diş hekimliği operasyonlarında lokal faktörler değerlendirilirken sistemik faktörler de unutulmamalıdır.

→ Komplikasyon ve başarısızlık ile sonuçlanan çene cerrahisi operasyonlarında beslenmeye bağlı sistemik koşulların önemi akılda tutulmalıdır.

→ Elde edilen sonuçlara göre, metabolik sendrom tablosunun kritik boyutlu defektlerinde, greft uygulandığında kemik iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri olduğu gözlenmiştir.

→ Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, metabolik sendrom tablosunun kemik iyileşmesi konusunda literatüre katkı sağlayacağını düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Greenberg AM, Schmelzeisen R. Craniomaxillofacial reconstructive and corrective bone surgery. Springer, 2019.
2. Dodde 2nd R, Yavuzer R, Bier UC, Alkadri A, Jackson IT. Spontaneous bone healing in the rabbit. The Journal of craniofacial surgery, 11(4), 346-49, 2000.
3. Türer ÇÇ, Türer A, Durmuslar MC, Önger ME. The local effect of puerarin on critical-sized calvarial defects. Journal of Craniofacial Surgery, 28(1), 143-46, 2017.
4. Henry RR. Insulin resistance: from predisposing factor to therapeutic target in type 2 diabetes. Clinical therapeutics, 25, B47-B63, 2003.
5. Tükel HC, Delilbaşı E. Effects of metabolic syndrome on jawbones and bone metabolic markers in sucrose-fed rats. Odontology, 107(4), 457-64, 2019.
6. Hinton PS, Shankar K, Eaton LM, Rector RS. Obesity-related changes in bone structural and material properties in hyperphagic OLETF rats and protection by voluntary wheel running. Metabolism, 64(8), 905-16, 2015.
7. Sampey BP, Vanhoose AM, Winfield HM, Freerman AJ, Muehlbauer MJ, Fueger PT ve ark. Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. Obesity, 19(6), 1109-17, 2011.
8. Junqueira L. Carneiro J (Çeviri: Y. Aytekin, S. Solakoğlu). Temel Histoloji İstanbul: Nobel matbaacılık, 299-307, 2006.
9. Gartner L, Hiatt J. Color atlas and text of histology. edisi 6. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. Philadelphia-USA, 2014.
10. Vasudeva N, Mishra S. Inderbir Singh's Textbook of Human Histology: With Color Atlas and Practical Guide. JP Medical Ltd, 2016.
11. Kierszenbaum AL, Tres L. Histology and Cell Biology: an introduction to pathology E-Book. Elsevier Health Sciences, 2015.
12. Lowe JS, Anderson PG. Stevens & Lowe's Human Histology E-Book: With Student Consult Online Access. Elsevier Health Sciences, 2014.

13. Junqueira LCU, Mescher AL. Junqueira's basic histology. McGraw-Hill Medical, 2005.
14. Deng H-w, Liu Y-z. Current topics in bone biology. World Scientific, 2005.
15. Sikavitsas VI, Temenoff JS, Mikos AG. Biomaterials and bone mechanotransduction. *Biomaterials*, 22(19), 2581-93, 2001.
16. Şirin S. Deneysel olarak meydana getirilen kemik defektlerine yerleştirilen farklı tipteki yapay kaynaklı greft materyallerinin kemikleşmesinde hiperbarik oksijen uygulamasının etkilerinin incelenmesi Doktora tezi. İ Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı İstanbul, 2005.
17. Akay M. Genel Histoloji, 5. Baskı. Palme Yayınevi, Ankara, 2001.
18. Sqabita M, Neelam V. Inderbir Singh's Textbook of Human Histology: With Colour Atlas and Practical Guide. Jaypee Brothers Medical Publishers, 2014.
19. Jee W. Integrated bone tissue physiology: anatomy and physiology. *Bone mechanics handbook*, 2001.
20. Calmar EA, Vinci RJ. The anatomy and physiology of bone fracture and healing. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*, 3(2), 85-93, 2002.
21. McKinley TO, Bay BK. Trabecular bone strain changes associated with subchondral stiffening of the proximal tibia. *Journal of biomechanics*, 36(2), 155-63, 2003.
22. Martin RB, Burr DB. Structure, function, and adaptation of compact bone. Raven Pr, 1989.
23. Aslanbey D. Veteriner Ortopedi ve Travmatoloji, 3. Baskı. Medisan Yayın Serisi, (19), 184-94, 1996.
24. Marsell R, Einhorn TA. Emerging bone healing therapies. *Journal of orthopaedic trauma*, 24, S4-S8, 2010.
25. Shapiro F. Bone development and its relation to fracture repair. The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts. *Eur Cell Mater*, 15(53), e76, 2008.
26. Gaw A, Packard CJ, Shepherd J. Statins: the HMG CoA reductase inhibitors in perspective. CRC Press, 1999.
27. Donos N, Graziani F, Mardas N, Kostopoulos L. The use of human hypertrophic chondrocytes-derived extracellular matrix for the treatment of

- critical-size calvarial defects. *Clinical Oral Implants Research*, 22(12), 1346-53, 2011.
28. Schmidmaier G, Capanna R, Wildemann B, Beque T, Lowenberg D. Bone morphogenetic proteins in critical-size bone defects: what are the options? *Injury*, 40, S39-S43, 2009.
 29. Bosch C, Melsen B, Vargervik K. Importance of the critical-size bone defect in testing bone-regenerating materials. *The Journal of craniofacial surgery*, 9(4), 310-16, 1998.
 30. 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*, 10(2), 82-86, 2007.
 31. Greenwald AS, Boden SD, Goldberg VM, Khan Y, Laurencin CT, Rosier RN. Bone-graft substitutes: facts, fictions, and applications. *JBJS*, 83(2_suppl_2), S98-103, 2001.
 32. Srouji S, Rachmiel A, Blumenfeld I, Livne E. Mandibular defect repair by TGF- β and IGF-1 released from a biodegradable osteoconductive hydrogel. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 33(2), 79-84, 2005.
 33. Kumar Y, Nalini K, Menon J, Patro DK, Banerji B. Calcium sulfate as bone graft substitute in the treatment of osseous bone defects, a prospective study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 7(12), 2926, 2013.
 34. Nasr HF. Mary Elizabeth Aichelmann-Reidy & Raymond A. Yukna. Bone and bone substitutes *Periodontology*, 19, 74-86, 1999.
 35. Moore WR, Graves SE, Bain GI. Synthetic bone graft substitutes. *ANZ journal of surgery*, 71(6), 354-61, 2001.
 36. Pejrone G, Lorenzetti M, Mozzati M, Valente G, Schierano G. Sinus floor augmentation with autogenous iliac bone block grafts: a histological and histomorphometrical report on the two-step surgical technique. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 31(4), 383-88, 2002.
 37. Ersu B. İmplant diş hekimliğinde kullanılan ağız içi otojen kemik greftleri. *Cumhuriyet Üni Diş Hek Fak Derg*, 10, 135-36, 2007.
 38. Amini AR, Laurencin CT, Nukavarapu SP. Bone tissue engineering: recent advances and challenges. *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*, 40(5), 2012.

39. Prolo DJ, Rodrigo JJ. Contemporary bone graft physiology and surgery. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (1976-2007), 200, 322-42, 1985.
40. Kahnberg K-E. Bone grafting techniques for maxillary implants. John Wiley & Sons, 2008.
41. Sándor GKB. The minimization of morbidity in cranio-maxillofacial osseous reconstruction: bone graft harvesting and coral-derived granules as a bone graft substitute. Oulun yliopisto, 2003.
42. Elsalanty ME, Genecov DG. Bone grafts in craniofacial surgery. *Cranio-maxillofacial trauma & reconstruction*, 2(3-4), 125-34, 2009.
43. Şimşek A, Çakmak G, Cila E. Kemik greftleri ve kemik greftlerinin yerini tutabilecek maddeler. *Totbid Dergisi*, 3, 11-24, 2004.
44. Martinez SA, Walker T. Bone grafts. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 29(5), 1207-19, 1999.
45. 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 Research*, 132(1), 15-30, 2010.
46. SN K, Bostrom MP, Lane JM. Bone growth factors. *Orthop Clin North Am*, 31, 375-88, 2000.
47. Fleming JE, Cornell CN, Muschler GF. Bone cells and matrices in orthopedic tissue engineering. *Orthopedic Clinics*, 31(3), 357-74, 2000.
48. Perry CR. Bone repair techniques, bone graft, and bone graft substitutes. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 360, 71-86, 1999.
49. Burchardt H. Biology of bone transplantation. *The Orthopedic Clinics of North America*, 18(2), 187, 1987.
50. Alexander J. Bone grafting. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 17(4), 811-19, 1987.
51. Haffner S, Taegtmeyer H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation*, 108(13), 1541-45, 2003.
52. Chan NN, Kong AP, Chan JC. Metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Hong Kong perspective. *Clinical Biochemist Reviews*, 26(3), 51, 2005.
53. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*, 111(11), 1448-54, 2005.

54. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*, 106(3), 286-88, 2002.
55. Pischon N, Heng N, Bernimoulin J-P, Kleber B-M, Willich S, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *Journal of dental research*, 86(5), 400-09, 2007.
56. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 13(2), 84-89, 2002.
57. Kalra SP, Kalra PS. Neuroendocrine control of energy homeostasis: update on new insights. *Progress in brain research*, Elsevier, 17-33, 2010.
58. Reaven GM. Insulin resistance: a chicken that has come to roost. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 892(1), 45-57, 1999.
59. Grundy SM. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 33(2), 267-82, 2004.
60. Harmel AP, Berger D. Clinical implications of the metabolic syndrome. 18th International Diabetes Federation Congress; 2003; 2003. p. 24-29.
61. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010, 2010.
62. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The lancet*, 365(9468), 1415-28, 2005.
63. Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y. HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron*, 89(3), 348, 2001.
64. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*, 110(16), 2494-97, 2004.
65. Das UN. Pathophysiology of metabolic syndrome X and its links to the perinatal period. *Nutrition*, 21(6), 762-73, 2005.
66. Pramojanee SN, Phimphilai M, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Possible roles of insulin signaling in osteoblasts. *Endocrine research*, 39(4), 144-51, 2014.

67. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*, 107(9), 1058-70, 2010.
68. Shu A, Yin M, Stein E, Cremers S, Dworakowski E, Ives R ve ark. Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporosis international*, 23(2), 635-41, 2012.
69. Ootsuka T, Nakanishi A, Tsukamoto I. Increase in osteoclastogenesis in an obese Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rat model. *Molecular medicine reports*, 12(3), 3874-80, 2015.
70. Elangovan S, Brogden KA, Dawson DV, Blanchette D, Pagan-Rivera K, Stanford CM ve ark. Body fat indices and biomarkers of inflammation: a cross-sectional study with implications for obesity and peri-implant oral health. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 29(6), 2014.
71. King S, Klineberg I, Levinger I, Brennan-Speranza TC. The effect of hyperglycaemia on osseointegration: a review of animal models of diabetes mellitus and titanium implant placement. *Archives of osteoporosis*, 11(1), 29, 2016.
72. Lubberts E, van den Berselaar L, Oppers-Walgreen B, Schwarzenberger P, Coenen-de Roo CJ, Kolls JK ve ark. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF- κ B ligand/osteoprotegerin balance. *The Journal of Immunology*, 170(5), 2655-62, 2003.
73. Huang H, Kim H, Chang E, Lee Z, Hwang S, Kim H ve ark. IL-17 stimulates the proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells: implications for bone remodeling. *Cell Death & Differentiation*, 16(10), 1332-43, 2009.
74. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates β cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(13), 5266-70, 2008.
75. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, Cao X, Wan C, Chen D ve ark. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell*, 142(2), 309-19, 2010.

76. Abrahamsen B, Rohold A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H. Correlations between insulin sensitivity and bone mineral density in non-diabetic men. *Diabetic medicine*, 17(2), 124-29, 2000.
77. Basu R, Peterson J, Rizza R, Khosla S. Effects of physiological variations in circulating insulin levels on bone turnover in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(5), 1450-55, 2011.
78. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA ve ark. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj*, 321(7258), 405-12, 2000.
79. Coelho PG, Pippenger B, Tovar N, Koopmans S-J, Plana NM, Graves DT ve ark. Effect of obesity or metabolic syndrome and diabetes on osseointegration of dental implants in a miniature swine model: A pilot study. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 76(8), 1677-87, 2018.
80. Picke A-K, Campbell GM, Schmidt FN, Busse B, Rauner M, Simon JC ve ark. Thy-1 deficiency augments bone loss in obesity by affecting bone formation and resorption. *Frontiers in cell and developmental biology*, 6, 127, 2018.
81. Litten-Brown J, Corson A, Clarke L. Porcine models for the metabolic syndrome, digestive and bone disorders: a general overview. *Animal: an international journal of animal bioscience*, 4(6), 899, 2010.
82. Fan W, Xu Y, Liu Y, Zhang Z, Lu L, Ding Z. Obesity or overweight, a chronic inflammatory status in male reproductive system, leads to mice and human subfertility. *Frontiers in physiology*, 8, 1117, 2018.
83. Schwetz V, Pieber T, Obermayer-Pietsch B. Mechanisms in endocrinology: the endocrine role of the skeleton: background and clinical evidence. *European Journal of Endocrinology*, 166(6), 959-67, 2012.
84. Novack DV. The FOX (O1) blasts off. *Cell Metabolism*, 11(3), 175-76, 2010.
85. Wei J, Ferron M, Clarke CJ, Hannun YA, Jiang H, Blauer WS ve ark. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation. *The Journal of clinical investigation*, 124(4), 1781-93, 2014.

86. Clemens TL, Karsenty G. The osteoblast: an insulin target cell controlling glucose homeostasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(4), 677-80, 2011.
87. Foresta C, Strapazzon G, De Toni L, Giancesello L, Calcagno A, Pilon C ve ark. Evidence for osteocalcin production by adipose tissue and its role in human metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(7), 3502-06, 2010.
88. Turner RT, Kalra SP, Wong CP, Philbrick KA, Lindenmaier LB, Boghossian S ve ark. Peripheral leptin regulates bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(1), 22-34, 2013.
89. Karsenty G, Oury F. Biology without walls: the novel endocrinology of bone. *Annual review of physiology*, 74, 87-105, 2012.
90. Ducy P, Karsenty G. The two faces of serotonin in bone biology. *Journal of Cell Biology*, 191(1), 7-13, 2010.
91. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic β -cells. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 278(1), E1-E14, 2000.
92. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition research reviews*, 23(2), 270-99, 2010.
93. Lozano WM, Arias-Mutis OJ, Calvo CJ, Chorro FJ, Zarzoso M. Diet-induced rabbit models for the study of metabolic syndrome. *Animals*, 9(7), 463, 2019.
94. Islam MS, Wilson RD. Experimentally induced rodent models of type 2 diabetes. *Animal models in diabetes research*, Springer, 161-74, 2012.
95. Zeeni N, Dagher-Hamalian C, Dimassi H, Faour WH. Cafeteria diet-fed mice is a pertinent model of obesity-induced organ damage: a potential role of inflammation. *Inflammation Research*, 64(7), 501-12, 2015.
96. Thibault L. Animal models of dietary-induced obesity. *animal models for the study of human disease*, Elsevier, 277-303, 2013.
97. Sclafani A, Springer D. Dietary obesity in adult rats: similarities to hypothalamic and human obesity syndromes. *Physiology & behavior*, 17(3), 461-71, 1976.
98. Bortolin R, Vargas A, Gasparotto J, Chaves P, Schnorr CE, Martinello KB ve ark. A new animal diet based on human Western diet is a robust diet-induced

- obesity model: comparison to high-fat and cafeteria diets in term of metabolic and gut microbiota disruption. *International Journal of Obesity*, 42(3), 525-34, 2018.
99. Reuter TY. Diet-induced models for obesity and type 2 diabetes. *Drug discovery today: disease models*, 4(1), 3-8, 2007.
 100. Scoaris CR, Rizo GV, Roldi LP, de Moraes SMF, de Proença ARG, Peralta RM ve ark. Effects of cafeteria diet on the jejunum in sedentary and physically trained rats. *Nutrition*, 26(3), 312-20, 2010.
 101. Martire SI, Holmes N, Westbrook RF, Morris MJ. Altered feeding patterns in rats exposed to a palatable cafeteria diet: increased snacking and its implications for development of obesity. *PloS one*, 8(4), e60407, 2013.
 102. Ong ZY, Wanasuria AF, Lin MZ, Hiscock J, Muhlhausler BS. Chronic intake of a cafeteria diet and subsequent abstinence. Sex-specific effects on gene expression in the mesolimbic reward system. *Appetite*, 65, 189-99, 2013.
 103. Oliver P, Reynés B, Caimari A, Palou A. Peripheral blood mononuclear cells: a potential source of homeostatic imbalance markers associated with obesity development. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 465(4), 459-68, 2013.
 104. Shafat A, Murray B, Rumsey D. Energy density in cafeteria diet induced hyperphagia in the rat. *Appetite*, 52(1), 34-38, 2009.
 105. Lalanza JF, Caimari A, Del Bas JM, Torregrosa D, Cigarroa I, Pallàs M ve ark. Effects of a post-weaning cafeteria diet in young rats: metabolic syndrome, reduced activity and low anxiety-like behaviour. *PloS one*, 9(1), e85049, 2014.
 106. Muntzel MS, Al-Naimi OAS, Barclay A, Ajasin D. Cafeteria diet increases fat mass and chronically elevates lumbar sympathetic nerve activity in rats. *Hypertension*, 60(6), 1498-502, 2012.
 107. Scafton Carr NL. Consumption of a High Fat Diet in Adolescent Rats: The Effects on Adult Food Preferences. 2011.
 108. Reynés B, Palou M, Palou A. Gene expression modulation of lipid and central energetic metabolism related genes by high-fat diet intake in the main homeostatic tissues. *Food & function*, 8(2), 629-50, 2017.

109. Ritman EL. Current status of developments and applications of micro-CT. Annual review of biomedical engineering, 13, 531-52, 2011.
110. Landis EN, Keane DT. X-ray microtomography. Materials characterization, 61(12), 1305-16, 2010.
111. Rhodes J, Ford TP, Lynch J, Liepins P, Curtis R. Micro-computed tomography: a new tool for experimental endodontology. International endodontic journal, 32(3), 165-70, 1999.
112. Holdsworth DW, Thornton MM. Micro-CT in small animal and specimen imaging. Trends in Biotechnology, 20(8), S34-S39, 2002.
113. 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, 39(2), 154-62, 2011.
114. Michetti J, Maret D, Mallet J-P, Diemer F. Validation of cone beam computed tomography as a tool to explore root canal anatomy. Journal of endodontics, 36(7), 1187-90, 2010.
115. Keleş A, Alçın H. Mikro Bilgisayarlı Tomografi ve Endodontik Araştırmalardaki Yeri. Türkiye Klinikleri Endodonti-Özel Konular, 1(3), 32-39, 2015.
116. Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 355, S7-S21, 1998.
117. Ashour A, Zaghloul M, Mahmoud W, Helal M, Grawish M. Gelfoam haemostatic agent with or without autologous bone marrow-derived stem cells for the regeneration of critical-size mandibular defects in the rabbit. International journal of oral and maxillofacial surgery, 47(11), 1488-94, 2018.
118. Schmitz JP, Hollinger JO. The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 205, 299-308, 1986.
119. Kim MG, Shin DM, Lee SW. The healing of critical-sized bone defect of rat zygomatic arch with particulate bone graft and bone morphogenetic protein-2. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery, 63(3), 459-66, 2010.

120. Develioglu H, Saraydin SU, Kartal U. The bone-healing effect of a xenograft in a rat calvarial defect model. *Dental materials journal*, 28(4), 396-400, 2009.
121. Cooper GM, Mooney MP, Gosain AK, Campbell PG, Losee JE, Huard J. Testing the “critical-size” in calvarial bone defects: revisiting the concept of a critical-sized defect (CSD). *Plastic and reconstructive surgery*, 125(6), 1685, 2010.
122. DeConde AS, Lee MK, Sidell D, Aghaloo T, Lee M, Tetradis S ve ark. Defining the critical-sized defect in a rat segmental mandibulectomy model. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 140(1), 58-65, 2014.
123. Chin VKL, Shinagawa A, Naclerio-Homem MdG. Bone healing of mandibular critical-size defects in spontaneously hypertensive rats. *Brazilian Oral Research*, 27(5), 423-30, 2013.
124. Charbonnier B, Abdulla M, Gorgy A, Shash H, Zhang Z, Gbureck U ve ark. Treatment of Critical-Sized Calvarial Defects in Rats with Preimplanted Transplants. *Advanced healthcare materials*, 8(18), 1900722, 2019.
125. Sindel A, Dereci Ö, Toru HS, Tozoğlu S. Histomorphometric comparison of bone regeneration in critical-sized bone defects using demineralized bone matrix, platelet-rich fibrin, and hyaluronic acid as bone substitutes. *Journal of Craniofacial Surgery*, 28(7), 1865-68, 2017.
126. Vajgel A, Mardas N, Farias BC, Petrie A, Cimões R, Donos N. A systematic review on the critical size defect model. *Clinical Oral Implants Research*, 25(8), 879-93, 2014.
127. Bigham-Sadegh A, Oryan A. Selection of animal models for pre-clinical strategies in evaluating the fracture healing, bone graft substitutes and bone tissue regeneration and engineering. *Connective tissue research*, 56(3), 175-94, 2015.
128. Akita S, Fukui M, Nakagawa H, Fujii T, Akino K. Cranial bone defect healing is accelerated by mesenchymal stem cells induced by coadministration of bone morphogenetic protein-2 and basic fibroblast growth factor. *Wound repair and regeneration*, 12(2), 252-59, 2004.
129. Nagata MJ, Messoria M, Pola N, Campos N, Vieira R, Esper LA ve ark. Influence of the ratio of particulate autogenous bone graft/platelet-rich

- plasma on bone healing in critical-size defects: A histologic and histometric study in rat calvaria. *Journal of Orthopaedic Research*, 28(4), 468-73, 2010.
130. Bateman J, Safadi F, Susin C, Wikesjö U. Exploratory study on the effect of osteoactivin on bone formation in the rat critical-size calvarial defect model. *Journal of periodontal research*, 47(2), 243-47, 2012.
 131. Jensen SS, Broggini N, Hjørtting-Hansen E, Schenk R, Buser D. Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and β -tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clinical Oral Implants Research*, 17(3), 237-43, 2006.
 132. Mokbel N, Serhal CB, Matni G, Naaman N. Healing patterns of critical size bony defects in rat following bone graft. *Oral and maxillofacial surgery*, 12(2), 73-78, 2008.
 133. Athanasiou VT, Papachristou DJ, Panagopoulos A, Saridis A, Scopa CD, Megas P. Histological comparison of autograft, allograft-DBM, xenograft, and synthetic grafts in a trabecular bone defect: an experimental study in rabbits. *Medical Science Monitor*, 16(1), BR24-BR31, 2009.
 134. Hieu P-D, Chung J-H, Yim S-B, Hong K-S. A radiographical study on the changes in height of grafting materials after sinus lift: a comparison between two types of xenogenic materials. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 40(1), 25-32, 2010.
 135. Wang W, Yeung KW. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioactive materials*, 2(4), 224-47, 2017.
 136. Kim JH, Park YB, Li Z, Shim JS, Moon HS, Jung HS ve ark. Effect of alendronate on healing of extraction sockets and healing around implants. *Oral diseases*, 17(7), 705-11, 2011.
 137. Chen H, Liu N, Xu X, Qu X, Lu E. Smoking, radiotherapy, diabetes and osteoporosis as risk factors for dental implant failure: a meta-analysis. *PloS one*, 8(8), e71955, 2013.
 138. Rosini TC, da Silva ASR, de Moraes C. Diet-induced obesity: rodent model for the study of obesity-related disorders. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*, 58(3), 383-87, 2012.
 139. van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJ, Frölich M, Bootsma-van der Wiel A, Westendorp RG. Low production capacity of interleukin-10 associates with

- the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes*, 51(4), 1088-92, 2002.
140. Buyukdere Y, Gulec A, Akyol A. Cafeteria diet increased adiposity in comparison to high fat diet in young male rats. *PeerJ*, 7, e6656, 2019.
 141. Kendig MD, Westbrook RF, Morris MJ. Pattern of access to cafeteria-style diet determines fat mass and degree of spatial memory impairments in rats. *Scientific reports*, 9(1), 1-12, 2019.
 142. Wong SK, Chin K-Y, Suhaimi FH, Ahmad F, Jamil NA, Ima-Nirwana S. Osteoporosis is associated with metabolic syndrome induced by high-carbohydrate high-fat diet in a rat model. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 98, 191-200, 2018.
 143. Macedo I, Medeiros L, Oliveira C, Oliveira C, Rozisky J, Scarabelot V ve ark. Cafeteria diet-induced obesity plus chronic stress alter serum leptin levels. *Peptides*, 38(1), 189-96, 2012.
 144. Gomez-Smith M, Karthikeyan S, Jeffers MS, Janik R, Thomason LA, Stefanovic B ve ark. A physiological characterization of the Cafeteria diet model of metabolic syndrome in the rat. *Physiology & behavior*, 167, 382-91, 2016.
 145. Kaakoush NO, Martire SI, Raipuria M, Mitchell HM, Nielsen S, Westbrook RF ve ark. Alternating or continuous exposure to cafeteria diet leads to similar shifts in gut microbiota compared to chow diet. *Molecular nutrition & food research*, 61(1), 1500815, 2017.
 146. Reynés B, García-Ruiz E, Díaz-Rúa R, Palou A, Oliver P. Reversion to a control balanced diet is able to restore body weight and to recover altered metabolic parameters in adult rats long-term fed on a cafeteria diet. *Food research international*, 64, 839-48, 2014.
 147. Higa TS, Spinola AV, Fonseca-Alaniz MH, Sant F, Evangelista A. Comparison between cafeteria and high-fat diets in the induction of metabolic dysfunction in mice. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 6(1), 47, 2014.
 148. Rodríguez AM, Quevedo-Coli S, Roca P, Palou A. Sex-dependent dietary obesity, induction of UCPs, and leptin expression in rat adipose tissues. *Obesity research*, 9(9), 579-88, 2001.

149. Varma M, Chai J-K, Meguid MM, Laviano A, Gleason JR, Yang Z-J ve ark. Effect of estradiol and progesterone on daily rhythm in food intake and feeding patterns in Fischer rats. *Physiology & behavior*, 68(1-2), 99-107, 1999.
150. Felice JJ, Gangoiti MV, Molinuevo MS, McCarthy AD, Cortizo AM. Effects of a metabolic syndrome induced by a fructose-rich diet on bone metabolism in rats. *Metabolism*, 63(2), 296-305, 2014.
151. Yamanaka JS, Yanagihara GR, Carlos BL, Ramos J, Brancalion BB, Macedo AP ve ark. A high-fat diet can affect bone healing in growing rats. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 36(3), 255-63, 2018.
152. de Oliveira PGFP, Bonfante EA, Bergamo ET, de Souza SLS, Riella L, Torroni A ve ark. Obesity/metabolic syndrome and diabetes mellitus on peri-implantitis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2020.
153. Tegelberg P, Tervonen T, Knuuttila M, Jokelainen J, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Auvinen J ve ark. Long-term metabolic syndrome is associated with periodontal pockets and alveolar bone loss. *Journal of clinical periodontology*, 46(8), 799-808, 2019.
154. Trejo-Iriarte CG, Serrano-Bello J, Gutiérrez-Escalona R, Mercado-Marques C, García-Honduvilla N, Buján-Varela J ve ark. Evaluation of bone regeneration in a critical size cortical bone defect in rat mandible using microCT and histological analysis. *Archives of Oral Biology*, 101, 165-71, 2019.
155. Gao R, Watson M, Callon KE, Tuari D, Dray M, Naot D ve ark. Local application of lactoferrin promotes bone regeneration in a rat critical-sized calvarial defect model as demonstrated by micro-CT and histological analysis. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 12(1), e620-e26, 2018.
156. Histing T, Andonyan A, Klein M, Scheuer C, Stenger D, Holstein J ve ark. Obesity does not affect the healing of femur fractures in mice. *Injury*, 47(7), 1435-44, 2016.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Gökhan ALDIM

Medeni Hali : BEKAR

Yabancı Dil : İngilizce

İletişim Adresi : Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 58140-SİVAS

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise : Fatma Kemal Timuçin Anadolu Lisesi, 2004-2008

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2009-2014

Uzmanlık : Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 2017-halen

İş Tecrübesi

Yeşilhisar Devlet Hastanesi 2014-2017

Cumhuriyet Üniversitesi Uzmanlık Öğrencisi 2017-

Katıldığı Bilimsel Aktiviteler

- TAOMS 26th International Scientific Congress in 28 Apr-02 May 2019, Girne, Cyprus

EKLER

EK

T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Sayı : 65202830-050.04.04-428
Konu : Etik Kurul Kararı.

17.08.2020

Sayın Prof.Dr.İlker ÖZEÇ
Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 17.08.2020 tarihinde Prof.Dr.Haki KARA başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

Prof.Dr.İlker ÖZEÇ'in yürütücülüğünü yapmış olduğu ve yardımcıları Uz.Vet.Hek.Yücel YALMAN Biolog.Hasan EKEER Arş.Gör.Gökhan ALDIM'in 24.07.2020 tarih ve 335 sayılı "Kaferterya Diyet Uygulanarak Oluşturulan Metabolik Sendromun Ratlarda Otojen Kemik Grefti İle Greftlenen Kritik Boyutlu Kemik Defekti İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histomorfometrik Olarak Değerlendirilmesi." ismi verilen Uzmanlık Tezi çalışmasının, kendi talebi doğrultusunda "Kaferterya Diyet Uygulanarak Oluşturulan Metabolik Sendromun Ratlarda Otojen Kemik Grefti İle Greftlenen Kritik Boyutlu Kemik Defekti İyileşmesi Üzerine Etkisinin Mikro-CT İle Değerlendirilmesi." şeklinde değiştirilmesi Etik Kurulumuzca kabul edilmiştir.