

**SİSTEMİK TERİPARATİD UYGULAMASININ
YÖNLENDİRİLMİŞ KEMİK
REJENERASYONUNDAKİ ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Cem ÖZGÜR

**İnönü Üniversitesi ve Gazi Üniversitesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Ortak Doktora Programı**

**Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Hilal ALAN
Ortak Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa Sancar ATAÇ
Doktora Tezi - 2015**

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

**SİSTEMİK TERİPARATİD UYGULAMASININ YÖNLENDİRİLMİŞ KEMİK
REJENERASYONUNDAKİ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Cem ÖZGÜR

**İnönü Üniversitesi ve Gazi Üniversitesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Ortak Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Yrd.Doç. Dr. Hilal ALAN**

**Ortak Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mustafa Sancar ATAÇ**

Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından 2013/188 Proje numarası ile desteklenmiştir.

**MALATYA
2015**

KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi ile Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüleri Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Ortak Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan: **Cem ÖZGÜR**'ün "**Sistemik Teriparatid Uygulamasının Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonundaki Etkinliğinin Araştırılması**" konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 12/05/2015

Prof. Dr. Erdal ERDEM
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Adnan ÖZTÜRK
Sakarya Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Mustafa Sancar ATAÇ
Gazi Üniversitesi
Ortak Tez Danışmanı
Üye

Doç. Dr. Mehmet GÜL
İnönü Üniversitesi
Üye

Yrd. Doç. Dr. Hilal ALAN
İnönü Üniversitesi
Tez Danışmanı
Üye

ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/....../2015 tarih ve 2015/..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kemik Dokusu	3
2.1.1. Osteoprogenitör hücreler	4
2.1.2. Osteoblastlar	4
2.1.3. Osteositler	5
2.1.4. Osteoklastlar	5
2.2. Periosteum ve Endosteum	6
2.3. Kemik Türleri	7
2.3.1. Birincil (Olgunlaşmamış) Kemik Dokusu	7
2.3.2. İkincil (Olgunlaşmış) Kemik Dokusu	7
2.4. Kemik Oluşumu	8
2.5. Kemğin Büyümesi ve Yeniden Şekillenme	9
2.6. Kırık Onarımı	10
2.7. Kemik Greftleri	10
2.7.1. Osteogenezis	10
2.7.2. Osteoindüksiyon	11
2.7.3. Osteokondüksiyon	12
2.8. Oral Cerrahide Kullanılan Greft Materyalleri	12
2.8.1. Otojen Greftler	12
2.8.2. Allogreftler	13
2.8.3. Ksenogreftler	14
2.8.4. Alloplastlar	15
2.9. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu	16
2.9.1. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonunda Kullanılan Membranlar	17

2.10. Paratiroid Hormon	20
2.10.1. Paratiroid Hormonun Yapısı ve Sentezi	20
2.10.2. Paratiroid Hormonun Fizyolojisi	21
2.10.3. Paratiroid Hormonun Etkileri	22
2.10.3.1. Paratiroid Hormonun Kemik Üzerine Etki Mekanizması	22
2.10.3.2. Paratiroid Hormonun Böbrek Üzerine Etkisi	23
2.10.3.3. Paratiroid Hormonun Bağırsak Üzerine Etkisi	23
2.11. Teriparatid	23
2.11.1. Teriparatidin Kimyasal Yapısı	24
3. MATERYAL VE METOT	25
3.1. Cerrahi İşlemler ve Çalışma Grupları	26
3.2. Histolojik ve Histomorfometrik İnceleme	35
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	36
4. BULGULAR	37
4.1. Histolojik ve Histomorfometrik Bulgular	37
4.1.1. Doğal Kemiğe Ait Histolojik Bulgular	37
4.1.2. Birinci Aya Ait Histolojik Bulgular	39
4.1.3. Üçüncü Aya Ait Histolojik Bulgular	47
4.1.4. Histomorfometrik Bulgular	55
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	70
KAYNAKLAR	71
EKLER	91
EK.1. ÖZGEÇMİŞ	91
EK.2. Deney Hayvanları Etik Kurulu Kararı	92
EK.3. Deney Hayvanları Etik Kurulu Kararı	93

TEŞEKKÜR

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem ve babama tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Doktora eğitimin ve tez çalışmalarım boyunca bana desteğini esirgemeyen danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Hilal ALAN'a tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Doktora eğitimi süresince bizlere desteklerini esirgemeyen Prof.Dr. Serkan POLAT'a, Doç.Dr. Mustafa Sancar ATAÇ'a, Yrd. Doç. Dr. Ümit YOLCU'ya, Yrd. Doç. Dr. Mustafa KIRTAY'a teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte daima yanımda olan yakın dostlarım Muhammet Fatih ÖZÜPEK ve Ahmet Hüseyin ACAR'a teşekkür ederim.

Bölümümüzde birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve yardımcı personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Histolojik ve histomorfometrik incelemelerde yardımcı olan Doç.Dr. Mehmet GÜL'e teşekkür ederim.

Tez çalışmama olan katkısından dolayı Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

ÖZET

Sistemik Teriparatid Uygulamasının Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonundaki Etkinliğinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada; hidroksiapatit beta trikalsiyum fosfat (HA/ β TCP) ve teriparatid uygulamasının titanyum bariyer ile birlikte kullanılmasının yönlendirilmiş kemik rejenerasyonundaki etkinliğini araştırmak amaçlandı.

Yöntem: Çalışmada, 24 adet beyaz erişkin erkek Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Tavşanlar biri kontrol olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Her tavşanın kafatasına orta hattın sağında ve solunda olmak üzere 2 adet bariyer yerleştirildi. Çalışmadaki tüm hayvanların sol tarafına sabitlenen kubbelerin altında sentetik greft materyali olarak HA/ β TCP (Straumann® Bone Ceramic) kullanıldı. Sağ taraftaki kubbelerin altına herhangi bir materyal yerleştirilmeyip sadece dekortikasyonla kanamalı bir alan oluşturuldu. Hayvanların yarısına haftada 3 kez subkutanöz dorsal bölgeye her uygulamada 10 μ g/kg olacak şekilde teriparatid (Forsteo) uygulandı. İlaç uygulamasına operasyon gününden sakrifikasyon işleminin gerçekleştirildiği güne kadar devam edildi. Hayvanların yarısı 1. ayın sonunda diğer yarısı da 3. ayın sonunda sakrifiye edildi.

Bulgular: Histomorfometrik değerler yönünden bariyer altında graft kullanılan gruplarda üçüncü ayda birinci aya göre daha fazla miktarda yeni kemik oluştuğu bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubu ile diğer üç grup arasında birinci ve üçüncü aylarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Graft+ teriparatid grubu ile diğer üç grup arasında üçüncü ayda yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.01$). Birinci ve üçüncü aylardaki yeni kemik yüzdeleri karşılaştırıldığında ise bütün gruplarda üçüncü ayda yeni kemik yüzdesindeki artış daha fazla bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında hem birinci hem de üçüncü ayda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Graft+teriparatid grubu ile teriparatid grubu arasında yeni kemik yüzdesindeki artış yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Sonuçlar: Fibröz dokunun titanyum bariyerlerin içerisine girişi engellenip sabit bir çatı sağlandığında, iskeletsel sınırların dışında sadece dekortikasyon ile yeni kemik oluşturulabildiği görülmektedir. Titanyum bariyerler ile birlikte kullanılan HA/ β TCP greft materyalinin ve teriparatid'in yeni kemik oluşumunu artırdığı anlaşılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Titanyum bariyer, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu, teriparatid, greft, histomorfometri

ABSTRACT

The Investigation of Effectiveness of Systemic Teriparatide Administration On Guided Bone Regeneration

Aim: In the study, we aimed to search the efficacy of hydroxyapatite beta tricalcium phosphate (HA/ β TCP) and osteoanabolic effective teriparatide together with titanium barrier on guided bone regeneration.

Method: In this research 24 adult male New Zealand rabbit were used. The study included four groups, one of which was a control group. Two barriers were placed to the skulls of rabbits, each on the right and left parietal bone. In the research, a bleeding area was constituted by decortications and HA/ β TCP (Straumann[®] Bone Ceramic) as a synthetic graft material was used under titanium barriers placed to the left side. As for the right side, no material was placed under titanium barriers but a bleeding area was constituted by decortication. Half of the animals were applied 10 μ g/kg teriparatide (Forsteo) in subcutaneous dorsal region 3 times in a week. Medicine application was conducted from the date of operation until the day of sacrifice. Half of the animals were sacrificed after one month; the other half was sacrificed after three months.

Results: Histomorphometric values in terms of the amount of new bone formation were found to be higher in graft under barrier groups at the third month than at the first month ($p < 0.05$). There was statistically significant difference in between control group and other three groups at first and third months ($p < 0.05$). Also there was statistically significant difference in between graft+teriparatide group and other three groups at third month ($p < 0.01$). When the new bone percentages were compared between the first and third months, the increase in the new bone percentages at the third month was observed to be statistically significant in all groups ($p < 0.05$). There was statistically significant difference in between control group and other groups at first and third months ($p < 0.05$). Also the increase in the new bone percentage at the third month was found to be statistically significant between graft+teriparatide and teriparatide groups ($p < 0.05$).

Conclusions: When the accession of fibrous structure into titanium barriers is inhibited and a roof is constituted, new bone formation out of skeletal borders could be obtained even by only with decortication. It is understood that HA/ β TCP graft material used with titanium barriers and teriparatide promotes new bone formation.

Key words: Titanium barrier, guided bone regeneration, teriparatide, graft, histomorphometry

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

β	:Beta
$^{\circ}$ C	:Santigrat Derece
dl	:Desilitre
mg	:Miligram
ml	:Mililitre
μ m	:Mikrometre
a-FGF	:Asidik fibroblast büyüme faktörü
AMP	:Adenozin monofosfat
b-FGF	:Bazik fibroblast büyüme faktörü
BMP	:Kemik Morfojenik Protein
c-AMP	:Siklik adenozin monofosfat
DKG	:Dondurulmuş kemik grefti
DKKG	:Dondurulmuş kurutulmuş kemik grefti
DDKKG	:Demineraleze dondurulmuş kurutulmuş kemik grefti
e-PTFE	:Genişletilmiş politetrafloroetilen
FGF	:Fibroblast Büyüme Faktörü
HA	:Hidroksiapatit
IGF	:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
KMY	:Kemik mineral yoğunluğu
N	:Newton
PDGF	:Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PLLA	:Polilaktik asit
PTH	:Paratiroid hormon
PTHrp	:Paratiroid hormon ile ilişkili peptid
RANK	: Nükleer Faktör kapa B reseptör aktivatörü
RANKL	:Nükleer Faktör kapa B ligandının reseptör aktivatörü
TCP	:Trikalsiyum Fosfat
TGF	:Dönüştürücü Büyüme Faktörü
YDR	:Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu
YKR	:Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Teriparatid yapısı	24
Şekil 3.1. Titanyum bariyerin şematik görüntüsü	26
Şekil 3.2. Tavşana intramüsküler enjeksiyonla anestezi yapılması	26
Şekil 3.3. Tavşan kafa derisi traş edildikten sonra alınan görüntü	27
Şekil 3.4. Cerrahi sahanın steril olarak örtülmesi	27
Şekil 3.5. Kafa derisi insizyonu	28
Şekil 3.6. Tavşan paryetal kemiğinin görüntüsü	28
Şekil 3.7. Tavşanın kafatası kemiği üzerinde yapılan dekortikasyon işlemi	29
Şekil 3.8. Titanyum bariyerlerin tavşanın kafatasına yerleştirilmesi	30
Şekil 3.9. N–butil–2 siyanoakrilat	30
Şekil 3.10. Bifazik Kalsiyum Fosfat	31
Şekil 3.11. Teriparatid	32
Şekil 3.12. Bariyerlerin teflon kapak yerleştirildikten sonraki görüntüsü	33
Şekil 3.13. Teflon kapağın fazla olan kısmının kesildikten sonraki görüntüsü	33
Şekil 3.14 Cerrahi işlemden sonraki görüntüsü	34
Şekil 3.15. Periostun titanyum bariyerleri tamamen kapladığı görülmekte	34
Şekil 3.16. Titanyum bariyerler	35
Şekil 3.17. Titanyum bariyerler kemik bloğundan ayrıldıktan sonra	35
Şekil 4.1. Doğal kemiğe ait genel histolojik görünüm	37
Şekil 4.2. Doğal kemiğe ait örnek fotoğraf	38
Şekil 4.3. Doğal kemiğe ait trikrom boyama yapıldıktan sonra çekilmiş örnek fotoğraf	38
Şekil 4.4. Birinci ay A grubuna ait genel histolojik görünüm	39
Şekil 4.5. Birinci ay A grubuna ait örnek fotoğraf	40
Şekil 4.6. Birinci ay A grubuna ait trikrom boyama yapıldıktan sonra çekilmiş örnek fotoğraf	40
Şekil 4.7. Birinci ay B grubuna ait genel histolojik görünüm	41
Şekil 4.8. Birinci ay B grubuna ait örnek fotoğraf	42
Şekil 4.9. Birinci ay B grubuna ait trikrom boyama yapıldıktan sonra çekilmiş örnek fotoğraf	42
Şekil 4.10. Birinci ay C grubuna ait genel histolojik görünüm	43

Şekil 4.11. Birinci ay C grubuna ait örnek fotoğraf	44
Şekil 4.12. Birinci ay C grubuna ait trikrom boyama yapıldıktan sonra çekilmiş örnek fotoğraf	44
Şekil 4.13. Birinci ay D grubuna ait genel histolojik görünüm	45
Şekil 4.14. Birinci ay D grubuna ait örnek fotoğraf	46
Şekil 4.15. Birinci ay D grubuna ait trikrom boyama yapıldıktan sonra çekilmiş örnek fotoğraf	46
Şekil 4.16. Üçüncü ay A grubuna ait genel histolojik görünüm	47
Şekil 4.17. Üçüncü ay A grubuna ait örnek fotoğraf	48
Şekil 4.18. Üçüncü ay A grubuna ait trikrom boyama yapıldıktan sonra çekilmiş örnek fotoğraf	48
Şekil 4.19. Üçüncü ay B grubuna ait örnek fotoğraf	49
Şekil 4.20. Üçüncü ay B grubuna ait örnek fotoğraf	50
Şekil 4.21. Üçüncü ay B grubuna ait trikrom boyama yapıldıktan sonra çekilmiş örnek fotoğraf	50
Şekil 4.22. Üçüncü ay C grubuna ait genel histolojik görünüm	51
Şekil 4.23. Üçüncü ay C grubuna ait örnek fotoğraf	52
Şekil 4.24. Üçüncü ay C grubuna ait trikrom boyama yapıldıktan sonra çekilmiş örnek fotoğraf	52
Şekil 4.25. Üçüncü ay D grubuna ait genel histolojik görünüm	53
Şekil 4.26. Üçüncü ay D grubuna ait örnek fotoğraf	54
Şekil 4.27. Üçüncü ay D grubuna ait trikrom boyama yapıldıktan sonra çekilmiş örnek fotoğraf	54
Şekil 4.28. Histomorfometrik inceleme sonuçlarına göre yeni oluşan kemik alanlarının dağılımları	56
Şekil 4.29. Histomorfometrik inceleme sonuçlarına göre yeni oluşan kemik alanlarının yüzde cinsinden dağılımları	59

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Yeni kemik alanı değerlendirilmesi	55
Tablo 4.2. Yeni kemik alanının post hoc değerlendirilmesi	55
Tablo 4.3. Yeni kemik alanının yüzdesi	58
Tablo 4.4. Yeni kemik yüzdesinin post hoc değerlendirilmesi	58

1. GİRİŞ

Ağız ve çene yüz bölgesindeki kemik defektleri; konjenital, periodontal hastalıklar, enfeksiyon, travma, neoplazm veya cerrahi operasyonlar sonrası oluşan deformiteler gibi nedenlerle oluşmaktadır. Ağız ve çene yüz cerrahisinin önemli araştırma alanlarından biri yaralanmış veya kaybolmuş kemik dokusunun rekonstrüksiyonu ile kraniyofasiyal iskeletin estetik ve fonksiyonunun geri kazanılmasıdır (1-4). Kemik kayıplarını telafi etmek amacı ile geçmişte farklı metaller kullanılırken, günümüzde çeşitli tipteki kemik greftleri, bunların kombinasyonları, bariyer membranlar gibi biyomateryaller kullanılmaktadır (5-7).

Osteoindüktif, osteokondüktif potansiyele ve osteogenezis özelliğine sahip otojen kemik greftleri altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, ikinci bir cerrahi saha oluşturulması ve operasyon sonrası oluşan morbidite, anatomik sınırlamalar nedeniyle istenilen miktarda kemik greftinin her zaman elde edilememesi, kemik greftinde gelişen rezorpsiyon gibi komplikasyonlar kullanım alanını sınırlamaktadır. (8-13). Bu dezavantajları nedeniyle kemik defektlerinin rejeneratif tedavisinde otojen greftlerin yerine allogreftler, ksenogreftler, alloplastik materyaller, rejeneratif bariyer membranlar, kemik yapımını stimule edici bazı materyaller ve büyüme faktörleri önem kazanmıştır.

İlk olarak periodontoloji alanında kullanılan bir kavram olan yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) istenmeyen dokuların izole edilmeleri, arzu edilen dokuların ortama hakim kılınmaları yöntemidir (14, 15). Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniği rejenerasyon kapasitesi yüksek olan kemik dokuya da uyarlanmış ve yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR) olarak adlandırılmıştır. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu tekniğinde bariyer membranlar kullanılarak yeni kemik oluşumu meydana getirmek amaçlanmıştır (16). Bu teknikte kemik defektlerinin iyileşme döneminde farklı hücresel bileşenlerin yara bölgesine göçünün çeşitlilik gösterebileceği ve mekanik bir bariyerin fibroblastların ve diğer bağ dokusu hücrelerinin bölgeye invazyonunu engelleyebileceği belirtilmiştir (17, 18). Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda yeni kemik şekillenmesi greft veya defekt bölgesine anjiyojenik veya osteojenik hücrelerin göçü ile sağlanır (17, 19-21).

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda kullanılan bariyerler rezorbe olan ve rezorbe olmayan membranlar olmak üzere iki tipe ayrılırlar. Bariyer membranın yeni rejenerere olan dokunun beslenmesine izin verecek şekilde geçirgen olması istenilen

özelliklerdendir. Buna karşın Schmid ve ark. yaptıkları çalışmada hermetik kapatılmış titanyum bariyerler ile diğer geçirgen membranlara kıyasla aynı miktarda kemik ogmentasyonu sağlanabildiğini rapor etmişlerdir (22). Rezorbe olan membranların periosttan ve yumuşak dokulardan gelen kuvvetlere karşı deforme olup boşluğu koruyamamaları risk oluşturmaktadır (23, 24).

Uzun yıllardan beri YDR tekniği kemik ogmentasyonlarında başarıyla kullanılmaktadır (19, 25-27). Birçok araştırmacı titanyum kubbe altında sentetik veya doğal kemik yapılarını içeren materyaller kullanmıştır (28, 29).

Greft materyallerindeki çeşitliliğe rağmen kemik defektlerinin tedavisinde her zaman arzu edilen sonuçlar alınamamaktadır. Ayrıca uzun süren iyileşme süreçleri de sorun teşkil etmektedir. Kemik defektlerinin daha iyi ve hızlı iyileşmesi için yapılan çalışmalarda osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar, kök hücre, kemik morfojenik proteini (BMP), kök hücre, lazer ve ultrason uygulamaları gibi yöntemler kullanılmaktadır (30-33).

Teriparatid, tüm uzunluğu 84 amino asitlik paratiroid hormon molekülünün 1-34 amino asit segmentini temsil eder ve biyolojik olarak aktif 34 amino asitlik N-terminal zincirinin insan rekombinant preparatıdır. Teriparatid insan ve hayvan çalışmalarında kullanılarak kemik kütlesini, mikromimarisini ve dayanıklılığını artırdığı kanıtlanmış, osteoporoz tedavisinde kullanılan yüksek anabolik potansiyele sahip bir ajandır (34).

Teriparatidin devamlı uygulanmasının katobolik, aralıklı uygulanmasının ise kemik şekillenmesinde anabolik etkisi olduğu rapor edilmiştir (35). Aralıklı teriparatid uygulamasında kemik yapımının artışının nedenleri, osteoblast apoptozisinin azaltılması (osteoblastların yaşam süresinin artması), preosteoblastlardan osteoblasta dönüşümün güçlendirilmesi ve kök hücrelerden osteoblast yapımının artması olarak belirtilmektedir. Sonraki aşamada kemik mineral yoğunluğunda artış gerçekleşir ve matür kemik oluşur (36-39).

Bu çalışmada sert titanyum bariyer ile birlikte uygulanan sentetik greft materyali olarak hidroksiapatit beta trikalsiyum fosfat (HA/ β TCP) ve osteoanabolik etkili teriparatid uygulamasının yeni kemik oluşumundaki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu

Kemik insan vücudundaki en sert dokulardandır ve kırıldak dokusundan sonra darbelere karşı en dirençli dokudur. Yumuşak dokulardan meydana gelmiş yapıları destekleyerek yetişkin iskeletinin en önemli yapı taşı oluşturur. Kranyum ve toraks boşluklarındaki hayati organları korur. Vücudun kalsiyum ve fosfat iyon konsantrasyonunu dengeler, kas kontraksiyonunda gereken güçleri harekete geçirir, kan yapım merkezlerinden olan kemik iliğini barındırır (40, 41).

Kemik özelleşmiş bir bağ dokusudur. Diğer konnektif dokular gibi hücreler ve hücreler arası madde içerir. Kemiği diğer konnektif dokulardan ayıran ise hücreler arası maddenin kalsifiye oluşudur (42). Hidroksiapatit kristalleri formundaki kalsiyum fosfat mineralizasyonu sağlar. Üç tip hücre içerir. Bu hücreler matriksin lakuna adı verilen kavitelerinde yerleşmiş olan osteositler, matriksin organik kısımlarını sentezleyen osteoblastlar ve kemik rezorpsiyonu ve remodellingi sağlayan çok hücreli osteoklastlardır (40, 42).

Kemik matriksi içerdiği kalsiyum ve fosfat ile kan kalsiyum seviyelerinin hemostatik regülasyonunu sağlar. Matriksin majör yapısal bileşenleri tip 1 kollojen ve daha az oranda tip 5 kollojenden oluşur. Bu kollejenler kemik matriksinin yaklaşık %90'ını oluşturur. Matriks ayrıca glikozaminoglikan formunda esas maddeler, osteokalsin, osteonektin ve osteopontin gibi küçük glikoproteinler ve çeşitli sialoproteinler içerir. Glikoproteinler ve sialoproteinler mineralizasyon sürecinde kalsiyumun bağlanmasında rol oynarlar (42). Matrikste bulunan glikoproteinlerden osteokalsin ve osteopontin de hidroksiapatitlere bağlanırlar ve ayrıca sialoproteinler gibi osteoblast ve osteositlerin matriks ile ilişkisini sağlamaya yardımcı olurlar. Hidroksiapatit kristalleri ve kollejenin birlikteliği kemiğin sertliğini sağlar. Birinin eksikliğinde kemik kolay kırılabilir hale gelir.

Matrikste %32 su, %46 inorganik materyal, %22 organik madde bulunur. İnorganik materyalin %85'i kalsiyumfosfat, %10'u kalsiyumkarbonat, %5'i diğer elementlerdir. Organik materyalde ise %95 kollejen, %5 temel madde (glikozaminoglikanlar; kondroitin sülfat ve keratan sülfat) vardır (41).

Bütün kemikler iç yüzeylerde endosteum ve dış yüzeylerde de periosteum adı verilen osteojenik hücrelere sahip zarlar ile örtülüdür (40, 43).

2.1.1. Osteoprogenitör Hücreler

Osteoprogenitör hücreler periosteumun iç tabakası, haversian kanalları ve endosteumda yer alan embriyonik mezenşimden gelişen kaynak hücrelerdir. Yoğun kemik büyüme periyotları esnasında sayıları mitoz ile artan bu hücreler osteoblastlara farklılaşırlar. Mezenşim dışında kan doku monositlerinden de türevlenen bu hücreler osteoklastların öncüleri olma özelliğine de sahiptirler. Bu hücreler kemik büyümesi sırasında son derece aktif olurlar. Oksijen basıncının düşük olduğu ortam şartları, osteoprogenitör hücrelerin kıkırdak oluşumuna katılacak hücreler olarak farklılaşmalarına da sebep olabilir (41, 44, 45).

2.1.2 Osteoblastlar

Osteoprogenitör hücrelerin oluşturduğu, küresel çekirdekli ve kübikten silindiriğe yakın şekilli, kemiği oluşturan esas hücrelerdir. Yeni kemik oluşum bölgelerinde yüzeyde tek sıra olarak bulunurlar. Osteoblastların hücre zarında alkalın fosfataz aktivitesi yüksektir ve bu enzim aktif kemik şekillenmesinde önemlidir. Osteoblastların kana bu enzimi çok miktarda salgılamaları, kandaki alkalın fosfataz seviyesini yükseltir ve bu da kemik şekillenmesinde önemlidir (41, 42).

Osteoblastlar kemik matriksinin organik kısımlarını (Tip 1 kollejen, proteoglikanlar ve glikoproteinler) sentezlemeleri yanında, paratiroid hormonu için gerekli reseptörleri de sentezlerler ve kemikte gerçekleşecek minerelizasyona katılırlar.

Osteoblastların komşu osteoblastlar ile temaslarını sağlayan sitoplazmik uzantıları vardır. Bu uzantılar, hücre kendi etrafını matriks ile sarmaya başladığı zaman daha da belirgin hale gelmiştir. Matriks sentezi sırasında osteoblastlar ultrastrüktürel olarak aktif protein sentezi yapan ve salgılayan hücrelere benzerler.

Osteoblastlar kutuplaşmış hücrelerdir. Matriksin sekresyonu, daha önce yapılmış kemik matriksi ile temas halinde olan osteoblast yüzeylerinden olur. Böylece yeni fakat henüz kalsifiye olmamış matriks, osteoblastlar ile daha önce meydana gelmiş kemik matriksi arasında yer alır bu olaya kemik appozisyonu denir ve zamanla kalsium tuzlarının çökmesi ile tamamlanır (40, 41, 46).

2.1.3. Osteositler

Osteoblastlardan meydana gelen osteositler, matriks lamelleri arasında bulunan lakunalar içine yerleşmişlerdir. Her lakunada bir osteosit vardır. Osteositlerin sitoplazmik uzantıları ince silindirik kanalcıklarla sarılmıştır. Komşu osteositler sitoplazmik uzantılarının birbirleri arasında yaptıkları hücre bağlantıları ile iletişim kurup, besin maddelerinin hücreden hücreye geçişini sağlarlar. Osteositler ile kan damarları arasında cereyan eden bir kısım moleküler değişim, osteositler ile kemik matriksi arasında bulunan az miktarda ekstraselüler madde aracılığı ile de olur. Bu değişim aralığı yaklaşık 15 hücrelik bir osteosit zincirine destek sağlamaktadır (40).

Osteositlerin canlılığı etraftaki kemik matriks yapının devamlılığı için oldukça önemlidir. Osteositlerin, kemiğin kimyasal ve mekanik çevresinde olan değişikliklere karşı çok hızlı yanıtlar ürettiğini ve bu hücrelerin bu özellikleri ile kemiğin çevresel değişkenlere karşı geliştireceği adaptif fonksiyonlarda yönetici rol oynadıkları saptanmıştır. İn-vivo çalışmalar ile mekanik stres uygulanan kemik dokuya ait osteositlerin glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesinin arttığı, kemiğin kullanılmadığı yani mekanik stresten yoksun kaldığı durumlarda ise kollejenaz aktivitesinin arttığı saptanmıştır. Osteositin ölümü etrafındaki kemik matriksin rezorpsiyonu için gerekli olayların başlamasına yol açar (40, 47).

2.1.4. Osteoklastlar

Önceleri sadece kandan türetilen monositlerden birkaç tanesinin bir araya gelmesi ile oluştukları ifade edilen bu hücrelerin, günümüzde kemik iliğinden gelişen öncü hücrelerden olan granülosit- makrofaj progenitör hücre tiplerinden oluştukları belirtilmektedir (41).

Osteoklastlar polinükleer dev hücreleri olan bir tür makrofajdır. Boyutları 20 ile 100 mikrometre aralığında ve taşıdıkları çekirdek sayısı 2 ile 50 arasında değişir. Kemik yüzeyine yakın Howship lakunaları denen sığ kavite içinde bulunurlar (41, 48). Kemik matriksi osteoblastlar tarafından salgılanırken osteoklastlar tarafından da rezorbe edilir (48).

Köpüksü görünümde, granüler ve hafif bazofilik olan sitoplazmada bazıları lizozomal karakterde olan karakteristik vakuoller vardır. Bu granüller lizozom enzimleri için bir marker olan asit fosfataz ile boyanırlar. Elektron mikroskopisi ile yapılan çalışmalar osteoklastların kemik matriksine bakan yüzlerindeki hücre membranlarında,

“dalgalı yüzey” olarak tanımlanmasına sebep olan çok sayıda sitoplazmik uzantılar ve mikrovilluslar bulunduğunu göstermiştir. Dalgalı yüzeyin hemen üstünde aktin filamentöz bir bölge vardır ve bu bölge, hücrenin kemik yüzeyine yapışmasını sağlayan hücre alanıdır. Osteoklastlar kemiğin protein matriksini rezorbe eden ve kalsifiye temel substansi serbest bırakan kollajenaz ve diğer proteolitik enzimleri salgırlar. Bu nedenle, osteoklastların temasta oldukları kemik yüzeyleri genellikle kısmen demineralize olmuştur. Rezorbsiyon süreci tamamlandıktan sonra osteoklastlar yıkılarak ya da kendilerini oluşturan hücrelere dönüşmeleri ile ortadan kaybolurlar (48).

Bu hücrelerin aktivitelerinde paratiroid hormonu (PTH)‘nun da önemli yeri vardır. Osteoblastların hücre zarlarında bulunan paratiroid hormon reseptörleri, bu hormonu bağlarsa osteoblastlar osteoprotegerin ligantını salgırlar ve bu madde osteoklast dönüşümünde etkili olarak rezorbsiyon yönünde bu hücreleri uyarır. Paratiroid hormonu salınımının artması, osteoklastların aktivitesini artırır ve osteoporöz denilen kemik dokuda yoğunluk azalması görülür. Tiroid hormonu kalsitonin ise bu hücrelerin aktivitelerini indirger (41).

2.2. Periosteum ve Endosteum

Kemiğin iç ve dış yüzeyleri, kemiği oluşturan hücrelerden ve bağ dokusundan oluşan tabakalarla örtülüdür. Dış yüzeydekine periosteum iç yüzeydekine endosteum denir.

Periosteumun dış tabakası kollejen ve fibroblastlardan oluşmuştur. Demetler halinde periostal kollejen liflerden oluşan Sharpey lifleri, matriks içine girerek periostu kemiğe bağlar.

Endosteum, kemik iliği oyuğunun iç yüzünü döşer. Kemiğin içindeki bütün boşlukları örter ve tek katlı yassı osteoprogenitör hücreler ile çok az miktarda bağ dokusundan oluşur (40, 49).

Periosteum ve endosteum temel işlevleri, kemik dokusunun beslenebilmesi, büyüebilmesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastları aralıksız olarak oluşmasını sağlar. Bu nedenle kemik cerrahisinde periosteum ve endosteumun korunmasına çok dikkat edilir (40, 43).

2.3. Kemik Türleri

Kemik dokusu kesitleri makroskobik olarak incelendiğinde, kavitesiz yoğun sahalar (kompakt kemik) ve çok sayıda birbiri ile ilişkili süngerimsi görünümde boşluklar (süngerimsi kemik) görülür. Oysa mikroskobik olarak gerek kompakt kemiğin, gerekse süngerimsi kemiğin kavitelerini birbirinden ayıran trabekulaların histolojik yapısı aynıdır.

Kemik dokusu mikroskobik olarak incelendiğinde ise birincil (olgunlaşmamış) ve ikincil (olgunlaşmış) kemik olarak ikiye ayrılır (40).

2.3.1. Birincil (Olgunlaşmamış) Kemik Dokusu

İlk ortaya çıkan kemik dokusu birincil kemiktir. Geçicidir ve yetişkinlerde, kafadaki yassı kemik eklemleri, diş alveolleri ve tendonların kemiğe girdiği yerler gibi birkaç yer dışında, yerini ikincil kemiğe bırakır. Diş soketlerinde bu kemiğin bulunması sebebiyle ortodontik hareketler ile dişler hareket ettirilebilirler.

Birincil kemik dokusu, ikincil kemik dokusuna nazaran, rastgele dizilmiş kollojen liflerin yanı sıra daha az mineral içerir ve sekonder kemik dokusundan daha fazla osteosit içerir (41, 42).

2.3.2. İkincil (Olgunlaşmış) Kemik Dokusu

İkincil kemik dokusu çeşitlidir ve genellikle yetişkinlerde bulunur. Kollojen lifler birbirine paralel veya vasküler bir kanal etrafında dairesel olarak yerleşmiş lameller şeklinde düzenlenmiştir. Kan damarlarını, sınırları ve gevşek bağ dokusunu içeren bir kanal etrafını saran, dairesel lamellerin meydana getirdiği bütünlüğe havers sistemi veya osteon denir. Osteositleri içeren lakunalar, lameller arasında ve nadiren de içinde bulunur. Her havers sisteminin etrafı, birkaç kollojen lif ve mineralize amorf matriksten oluşan yapıştırıcı madde ile çevrelenir.

Kompakt kemik lamelleri Havers sistemi, dış dairesel lameller, iç dairesel lamelcikler ve ara lamellerden oluşmaktadır.

Havers sistemi diyafizin uzun eksenine paraleldir ve sistemin ortasında merkez kanal bulunur. Bu merkezi kanalın etrafı 4-20 arasında dairesel lamelcik ile sarılıdır. Havers kanalları kemik iliği boşluğu ve Volkman kanalları ile bağlantılıdır. Volkman kanalları Havers kanallarını birbirine bağlamaktadır. Volkman kanalları Havers kanallarında olduğu gibi dairesel lameller içermezler (40, 42).

2.4. Kemik Oluşumu

İntramembranöz ve enkondral kemikleşme olmak üzere iki tür kemikleşme vardır.

İntramembranöz kemikleşmede kemik osteblastlardaki mezenşimal hücrelerin farklılaşması ile şekillenir (42). İntramembranöz kemikleşme iyi damarlanmış ve lifler açısından zengin bir bağ dokudan meydana gelen bir membranda yer alan hücrelerin kemiğe dönüşümü ile gerçekleşir. Kemik kökenini bağ dokusundan alır. Mezenşimal hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasından sonra osteoblastlar osteoid üretimine geçerler. Bu oluşan bölgeye, kemikleşme merkezi denir. Kemikleşme merkezindeki osteoblastların, osteositleri vermesi ve osteoid içinde minerallerin birikmesiyle, kemikleşme merkezinde disk şeklinde küçük bir kemik yapı oluşur. Giderek büyümelerine ve sertleşmelerine devam eden bu disk şeklindeki yapıların sayılarının artması ve birbirleriyle birleşmesi sonucu, kaba görünüşlü süngerimsi kemik dokusu meydana gelir (41, 49).

Frontal ve paryatel kemiklerin tamamı ile oksipital ve temporal kemikler, mandibula ve maksillanın bazı kısımları intramembranöz kemikleşme ile meydana gelir. İntramembranöz kemikleşmenin kısa kemiklerin büyümesinde ve uzun kemiklerin kalınlaşmasında da rolü vardır (50).

Özellikle doğumdan sonra, kafatasının yassı kemiklerinin gerek iç gerekse dış yüzeylerindeki intramembranöz kemik yapımı, kemik yıkımına nazaran belirgin bir üstünlük kazanır. Böylece 2 tabaka kompakt kemik (iç ve dış tabakalar) ortaya çıkar ama aradaki kısım süngerimsi yapısını korur. Bağ dokusunun kemikleşmeye iştirak etmeyen bölümleri ise, intramembranöz kemiğin periosteum ve endosteumunu meydana getirir (40, 50).

Enkondral kemikleşmede ise kıkırdaktan dönüşüm söz konusudur. Bu tip kemikleşme ile kısa ve uzun kemikler şekillenir. İki aşamadan oluşur. İlk aşama kemik modelindeki kondrositlerin hipertrofisi ve harabiyetidir. Geriye, kalsifiye kıkırdak matriksi septalarının birbirinden ayrıldığı genişlemiş, lakunalar kalır. İkinci aşamada, osteoprogenitör hücreler ve kan kapillerlerinden oluşan osteojenik tomurcuk, dejenere olmuş kıkırdak hücrelerinden geriye kalan alanlara girer. Osteoprogenitör hücreler, kıkırdağımsı septumun üstünü kemik matriksi ile kaplayan osteoblastlara dönüşür. Böylece kalsifiye kıkırdak dokusu septumları, başlayan kemikleşmeye destek olur (40,

43). Kalsifiye kemik matriksi oluştukça, osteoklastlar kıkırdak matriksini tamamen eritirler ve eriyen kıkırdak matriksin yerini yeni şekillenen kemik dokusu alır (41, 51).

Beslenme, kemik gelişimi için özellikle büyüme çağında çok önemlidir. Yetersiz proteinle beslenme, aminoasitlerin etkinliğini ve osteoblastlardaki kollejen sentezini azaltır. Kalsiyum yetersizliği, organik kemik matriksinin kalsifikasyonunun aksamasına neden olur (41, 51).

2.5. Kemiğin Büyümesi ve Yeniden Şekillenme

Kemiğin büyümesi, daha önce oluşmuş dokunun bir bölümü yıkılırken (rezorbsiyon) aynı anda diğer bölümünün yapımı (apozisyon) ile ortaya çıkar. Böylece kemik büyürken şekli de korunur (40).

Kemik dokunun yeniden oluşumu (remodelling) beş aşamalı bir süreçtir.

1. Aktivasyon: Bu fazda remodelling oluşturulacak olan alandaki üniteler aktive edilirler. İlk olarak faaliyet gösteren hücreler osteoklastlardır. Osteoklastlar önceden belirlenmiş olan miktardaki kemik hacmini rezorbe etmek üzere bu alana yönelmişlerdir.

2. Rezorpsiyon: Aktive edilmiş olan osteoklastların kemik yıkımını gerçekleştirdiği aşamadır. Osteoklastlar, yapıları içinde yer alan, organelleri aracılığı ile kemik bölgesine tutunur ve salgıladıkları proteolitik enzimler ile kemik yıkımını gerçekleştirirler.

3. Geri dönüşüm: Osteoklastlar tarafından yapılan yıkım sonrası bölgede monosit/makrofaj serisinden mononükleer hücreler gözlenir. Bu hücreler glikoproteinden zengin bir protein salgılayarak bölgede bir sement tabakası oluşturur. Ortama daha sonra osteoblastlar gelir ve osteopontin gibi adezyon molekülleri ile bu tabakaya tutunurlar.

4. Şekillenme: Bu aşamanın etkin hücreleri osteoblastlardır. Bunlar preosteoblastların uyarılarak evrimi sonucunda oluşurlar. Sonra bunların bir kısmı osteosit yapısını alırlar. Formasyon aşamasındaki osteoblast aktivitesi ortalama 2-3 ay kadar sürmektedir. Bu aşamada oluşan osteoid dokunun mineralizasyonu gerçekleşir.

5. Dinlenme: Bu aşamada remodelling alanında oluşan kemik doku yeni bir remodelling siklusuna kadar sükunet içerisinde kalmaya devam eder (52).

2.6. Kırık Onarımı

Kemik kırıldığında harap olan kan damarlarından lokal olarak kanama meydana gelir ve pıhtılaşır. Kırık bölgesindeki kemik matriksi yıkılır ve hücreleri ölür.

Onarım süresince harap olmuş kan pıhtısı, hücreler ve kemik matriksi makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır. Kırık bölgesindeki periosteum ve endosteumdaki öncül hücreler hızla çoğalıp kemiği sarar. Birincil kemik, kırık bağ dokusunda ortaya çıkan küçük kırık parçacıklarının enkondral kemikleşmesi yoluyla oluşur. Kemik ayrıca intramembranöz kemikleşme ile de olur. Kırıktaki kırık alanlar ile intramembranöz ve enkondral kemikleşmenin belirmesi, aşağı yukarı aynı zamana rastlar. Onarım aşamaları sonucunda kemik kallusu oluşur. Kallusun birincil kemik dokusu zamanla rezorbe olur ve yerini ikincil kemiğe bırakır ve böylece kemiğin özgün yapısı yeniden oluşur (40, 42, 43).

2.7. Kemik Greftleri

Geçmişten günümüze insanlar, zarar görmüş veya hastalıklı dokuları sağlıklı dokular veya materyaller ile değiştirmeye, tedavi etmeye çalışmışlardır. Kemik dokusu travmaya bağlı olarak konjenital, enfeksiyöz ve onkolojik sebeplerle zarar görüp, bütünlüğünü yitirebilir. Böyle durumlarda kemik greftlerine ihtiyaç duyulmaktadır (53).

Greft uygulamalarında transplante edilen materyaller immünolojik kaynaklarına göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama uygulanan materyale karşı konak cevabı gelişmesini önlemek açısından önemlidir.

1. Ototrefler: Aynı canlıdan alınan greftler
2. İzogreftler: Alıcı ile aynı kalıtsal yapıya sahip bireylerden alınan greftler
3. Allogreftler: Aynı tür içinde tamamen farklı genetik özellikler taşıyan bireylerden alınan greftler
4. Ksenogreftler: Farklı türdeki bir canlıdan elde edilen greftler
5. Alloplastlar: Biyolojik olarak canlı dokuya uyumlu sentetik greftler (53)

Greft materyalleri 3 farklı şekilde kemik iyileşmesine katkıda bulunur.

2.7.1. Osteogenezis

Kemik greft materyallerinin direkt osteoblastlar ile kemik oluşturabilmesidir. Osteogenezisin gerçekleşmesi için defektin içine yerleştirilecek greft materyaline canlı veya prekürsör osteoblastlar transplante edilmelidir. Bu şekilde kemik oluşum

merkezleri oluşturulabilir. Otojen greftlerin nakilleri bazı cerrahi ve teknik problemler taşısalar da immünolojik reaksiyon, doku reddi gibi sorunlar söz konusu değildir. Osteojenik karaktere sahip tek greft materyali otojen kemiktir. Mezenşimal kök hücrelerin osteoblastlara farklılaştığı için, kemik iliği ya da trabeküler kemik transplantları osteojenik potansiyeli en yüksek greftlerdir. Oral ve maksillofasiyel bölgedeki kemiklerin rekonstrüksiyonunda başarılı sonuçlar elde edebilmek için, alıcı yataktaki damarlanma ve fibroblastik çoğalmasının yanı sıra transplante edilen kemiğin osteojenik kalitesi de önemlidir.

Kemik greftlerinin osteogenezisi artırması, osteoblastları veya osteoblastlara dönüşme kapasitesine sahip hücreleri koruyarak ve alıcı dokuyu osteoblastların sayısını artırıcı şekilde indükleyerek gerçekleşebilir (45, 53, 54).

2.7.2. Osteoindüksiyon

Doku içerisindeki farklılaşmamış mezenşim hücrelerini osteoblastlara dönüştürme kapasitesine sahip etki mekanizmasıdır. Bu özellik greft içinde büyüme faktörlerinin bulunmasına bağlıdır. Kemik morfojenik proteini (BMP) ve demineralize kemik matriksi ana osteoindüktif materyallerdirler. Otogreft ve allogreftler de bir miktar osteoindüktif özellik gösterirler. Kemik yapımını uyaran ajanlar sayesinde işlenmemiş bağ dokusu hücrelerinin farklılaşması ile yeni kemik oluşturulur.

Bu ajanları şöyle sıralayabiliriz;

Kemik morfojenik proteinleri embiyolojik gelişimde mezoderm indüksiyonunda görev yapar. İn vitro verilmesi ile mezenşimal hücrelerden matriks üretimi gerçekleşir, kollejen 1 ve alkalin fosfataz seviyeleri artar. En yaygın kullanılan BMP'ler BMP-2 ve BMP-7'dir. Bu proteinler periosteal kırık oluşumunu indüklemektedirler (55).

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) hücre dışı matriks (ESM) moleküllerini yönlendirerek osteoblastlar ile endotel hücreleri arasındaki ilişkiyi etkilemektedir.

Asidik fibroblast büyüme faktörü (a-FGF) ve bazik fibroblast büyüme faktörü (b-FGF) olarak iki formdadır. Yapılan hayvan çalışmalarında kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu görülmüştür (56, 57).

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF), kollojen sentezini arttırarak özellikle bağ dokusu üzerinde etkisini göstermektedir. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörünün izomerleri osteoblast ve osteoklast orijinli çok sayıda kemik hücresinin proliferasyonunu arttırır (58).

Büyüme hormonu ve insulin benzeri büyüme faktörü (IGF) iskelet sisteminin gelişmesine etki eder. Kemik üzerinde PTH'nin de ilişkili olduğu ve IGF üzerinden yürüyen anabolik ve katabolik etkiler vardır. Büyüme hormonunun kemik oluşumunu olumlu yönde etkilediğini ancak oluşan kemiğin mekanik özelliklerine bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (59, 60). İnsulin benzeri büyüme faktörünün etkinliği beslenme ile direkt ilişkilidir. Beslenme yetersizliği karaciğerde IGF sentezini azaltır (61).

Dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) dokuların gelişiminde rol oynayan en önemli büyüme faktörlerinden birisidir. Osteoblastik farklılaşma ile kemik rejenerasyonunu etkin bir şekilde arttırmaktadır. Kırık ve kemik rejenerasyonu üzerine olumlu etkilerinin olduğu çok sayıda çalışma yapılmıştır. Dönüştürücü büyüme faktörü beta serbest olarak uygulandığında kemik rejenerasyonuna etki etmezken, hidrojel taşıyıcı veya jelatin kapsül ile birlikte verildiğinde anlamlı şekilde kemik rejenerasyonunu arttırmaktadır (62-64).

2.7.3. Osteokondüksiyon

Greft materyali kemik gelişimi için iskelet yapı görevi görür. Defekt etrafından gelen osteoblastlar tarafından kemik yapımı gerçekleşir. Mevcut kemik ile defekt arasında köprüler kurarak kemik yapımının gerçekleşmesini sağlarlar. Yumuşak dokuların içerisine yerleştirilen osteokondüktif greftler kemik oluşturamazlar. Osteokondüktif greft yüzeyinde kemik oluşması için mevcut kemik dokusuna veya farklılaşmamış mezenkimal hücrelere ihtiyaç vardır.

Kansellöz otogreftler ve allogreftler, demineralize edilmiş kemik matriksi, hidroksiapatit, kollejen ve kalsiyum fosfat osteokondüktif özellik taşırlar. Sentetik materyallerden oluşan alloplastlar sadece osteokondüktif özellik taşıırken allogreftler osteoindüktif özellik de gösterirler (65, 66).

2.8. Oral Cerrahide Kullanılan Greft Materyalleri

2.8.1. Otojen Greftler

Kemik greftleri arasında osteojenik etkiye sahip tek materyal olmalarından dolayı altın standart olarak nitelendirilirler. Otojen kemik greftlerinde kemik formasyonunun üç aşaması da izlenebilir. Fakat bunlar birbirinden ayrı aşamalar halinde değil, tamamlayıcı ve birbiriyle örtüşen niteliktedir. Otojen greftler intraoral veya

ekstraoral elde edilebilir. Ekstraoral olarak iliak bölge, kalvaryum ve tibiadan, intraoral olarak ise mandibular simfiz, ramus, maksiller tüber veya eksositoz bölgelerinden alınabilir. Zigomatik çıkıntıda da bir miktar greft elde edilebilir (65, 67). Mandibuladan alınan kemik greftlerinde iliak bölgeden alınan greftlere göre daha az rezorbsiyon görülür. Rezorbsiyon genişletilmiş politetrafloroetilen (e-PTFE) veya yavaş rezorbe olan kollejen membranlar kullanarak azaltılabilir. İntraoral greftlerde daha az morbidite görülmesine karşılık elde edilen greft miktarı iliak bölgeden ve tibiadan elde edilenden daha azdır.

Posterior iliak bölge 140 ml'ye kadar greft kapasitesiyle en fazla greft elde edilen bölgedir. Onu 70 ml'ye kadar kapasitesiyle anterior iliak kret, 20 ml 40 ml arası tibia, 5 ml 10 ml arası ramus, 5ml kadar anterior mandibula, 2 ml'ye kadar tüber bölgesi takip eder (65). İkinci bir cerrahi sahaya ihtiyaç duyulması ve verici sahada defekt bırakmasının yanında iliak bölgeden alınan greftler embriyolojik olarak farklı orijinden oldukları için intraoral bölgede aşırı rezorbsiyon görülebilir (68).

2.8.2. Allogreftler

Farklı genetik özelliklere sahip aynı türden farklı bireylerden elde edilen greft materyalleridir. Donörler kadavralar veya yaşayan kişiler olabilir. Kullanıma hazır halde olmaları, verici sahaya ihtiyaç duyulmaması, daha az anestezi gerektirmesi, daha az zaman kaybı, azalmış kan kaybı gibi avantajları vardır (65).

Alıcı ile genetik benzerlik taşımadığından doku reddini önlemek için greft bazı işlemlere tabi tutulmaktadır. Bu işlemler deproteinize etme, kuru ısıtma, kuru dondurma, kaynatma, radyasyon uygulamasıdır. Greftin geçirdiği işlemlerden dolayı osteojenik hücreleri yok olur. Dolayısıyla defekt bölgesinde sadece çatı görevi görür, osteogenezise etkisi yoktur (53, 69).

Dondurulmuş kemik grefti (DKG), dondurulmuş kurutulmuş kemik grefti (Liyofilize) (DKKG), demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik grefti (DDKKG), radyasyona tabi tutulmuş kemik grefti olmak üzere 4 çeşit allogreft vardır. DKKG düşük sıcaklıkta kurutulur. Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik greftinde DKKG'nin mineralize fazı uzaklaştırılır, kollejen ve BMP'ler açığa çıkar. Önceleri DDKKG'nin farklılaşmamış mezenşimal hücrelere etki edip osteoindüksiyon yoluyla kemik yenilenmesi meydana getirebileceği savunuluyordu. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda DDKKG'nin osteoindüktif bir greft materyali olmadığı ileri sürülmüştür.

Bu da işleme tabi tutulmuş allogreftlerde protein miktarının çok az olmasıyla açıklanmıştır (70, 71). Dondurulmuş kurutulmuş kemik grefti DDKKG'ye göre fenestrasyonların tamir ve restorasyonunda, minör kret ogmentasyonunda, çekim boşluklarının iyileştirilmesinde, sinüs lift vakalarında, dehissens onarımında daha efektiftir. Radyasyona tabi tutulmuş kemik greftine ise 2,5 ile 3,8 megarad radyasyon verilmektedir. Bu doz ayarı ile BMP'leri korumaya yönelik sterilizasyon uygulanmaktadır (65).

2.8.3. Ksenogreftler

Kalıtsal olarak farklı tür canlılardan elde edilen greftlerdir. Sığır, domuz, at gibi hayvanların kemiklerinden, mercanların dış iskeletinden ve kalsifiye süngerlerden elde edilirler. Etilen diamin gibi organik çözücüler kullanılarak greftin immünojenitesini kaybetmesi sağlanır. Geriye kalan kalsiyum matriks sterilize edilerek kullanıma hazır hale gelir. Sığır kemiği en yaygın ksenogreft çeşitidir. Sığır kemiği ile yapılan çalışmalar, greftin osteotomi alanlarında başarılı sonuçlar verdiğini ancak, posttravmatik deformite ve hipoplastik alan düzeltmelerinde yetersiz kaldığını göstermiştir (65). Literatürde en çok veriye sahip ksenogreft ticari ismi Bio-Oss olan karbonat apatit içeren sığır kaynaklı materyaldir. Bio-Oss greftin osteokondüktif özelliği yüksek olup, insan kansellöz kemiğine benzer şekilde pöröz yapıdadır (72, 73). Bu pöröz yapının artmasına bağlı dayanıklılığın azalması dezavantajları arasındadır. Uygulama sonrası travmaya bağlı yer değiştirebilir. Organize olmuş geçirgen pöröz yapısı ve iskeletsel yapısı ile greft içine doğru büyüyen kemik normal kemik ile aynı mekanizmaları geçirerek büyür. Bu sebeple ksenogreftler yüksek biouyumluluğa sahiptir. Ksenogreftlerin iskeletsel defektlerin onarımı, çekim kavitelerinin doldurulması, implant etrafındaki defektlerin tamiri, sinüs yükseltilmesi uygulamalarında başarıyla kullanıldığına dair literatürde pek çok çalışma mevcuttur (74-78).

Mercan kaynaklı ksenogreftlerin biyolojik uyumunun çok iyi olması, osteokondüktif olmaları, kolay hazırlanmaları ve ucuz olmaları avantajları arasında sayılabilir. %98-99 kalsiyum karbonat ve %1-2 aminoasit ve oligoelementlerden meydana gelir. Mercan, kemiğe yapısal olarak benzerliği ve biyolojik olarak inert bir madde olması nedeni ile uygun bir greft materyalidir (53).

2.8.4. Alloplastlar

Sentetik olarak üretildiklerinden hastalık taşıma potansiyelleri yoktur. Alloplastlar; polimerler, bioseramikler ve bioaktif camlar olarak sınıflandırılabilir. Kemiğin inorganik fazına yakın olmalarından biyoseramikler, özellikle HA ve fosfat β -TCP üzerinde en çok çalışılan materyaller olmuştur. Birçok alloplastik materyaller içerisinde, kraniyel, fasiyel ve mandibular rekonstrüksiyonlar için HA ön plana çıkmıştır. Hidroksiapatit kemiğin mineral komponenti olarak bulunduktan sonra, dental, maksillofasiyel ve ortopedik cerrahide kemik greft materyali olarak geliştirilmeye başlanmıştır (53). Hidroksiapatit atrofik kretlerin ogmentasyonunda, dişlere komşu kemik defektlerinin doldurulmasında, çekim sonrası alveoler kret rezorbsiyonunun önlenmesinde kullanılmaktadır (79). Kemik dokusundaki kalsiyum-fosfat oranı 1.58 ile 1.70 arasında değişmektedir. Sentetik HA'nın kalsiyum-fosfat oranı 1.67 civarındadır. Oranlardaki bu yakınlık materyalin biyolojik uyumluluğunda önemli bir kriterdir (80).

Trikalsiyum fosfat (TCP) da HA gibi biyoyumlu bir materyaldir. Yerleştirildikleri kemik dokusu ile kalsiyum ve fosfat alışverişi yaparlar. Osteokondüktif özellik gösterirler Trikalsiyum fosfatın pöröz yapıda olması kemiğin greft içine olan gelişimine katkı sağlarken, rezorbsiyon miktarındaki artma parçacık büyüklüğüyle ilişkilidir. Trikalsiyum fosfat, implantların çevrelerine yada sinüs yükseltme işlemlerinde geçici olarak kemik dokusunun yerine yerleştirilir. Öncelikle yeni şekillenen kemik dokusu materyalin yüzeyini çevreler, pöröz ve geçirgen yapı içinde yeni kemik meydana gelmesi ve osteojenik birimlerin yer almasıyla materyal yeni doku ile yer değiştirir. Hidroksiapatit ise eklem protezlerinin ve kemik içi implantların yapımında kullanılır (81-83).

Hidroksiapatit materyali birçok klinik uygulamada başarılı sonuçlar vermiş olmasına rağmen, rezorbsiyon hızının yeni kemik oluşum hızı ile karşılaştırıldığında daha yavaş olduğu rapor edilmiştir. Rezorbsiyonu yavaş olduğu için de invivo ortamda çok uzun süre kalmaktadır. Son yıllarda HA'nın fonksiyonunu ve rezorbsiyon oranını arttırmak için, diğer maddelerle kombinasyonu veya modifikasyonu gündeme gelmiştir. Bu amaçla HA ile β -TCP kombine edilmiş ve bifazik kalsiyum fosfat elde edilmiştir. Bifazik kalsiyum fosfat materyalinin % 60'ı HA içerirken, % 40'ı da β -TCP'den oluşmaktadır. İçeriğinde bulunan HA %100 kristal yapıdadır, Trikalsiyum fosfat ise tamamıyla β -TCP'den oluşmaktaydı. Hidroksiapatit beta trikalsiyum fosfat HA/ β -TCP osteokondüktif özelliktedir ve yapısındaki porlar ile kemik gelişmesine katkı sağlar.

Hidroksiapatit beta trikalsiyum fosfat biyolojik olarak rezorbe olup, kemiğin optimal büyüme ve şekillenmesini gerçekleştirir (84, 85).

Biyoaktif camların HA/ β -TCP'ye olan üstünlükleri biyomekanik özelliklerinden kaynaklanır ve kemik ile çok güçlü kimyasal bağ oluştururlar. Apatit ile birleşmiş şeklinin kortikal kemikten daha güçlü olduğu bulunmuştur. Granül, blok ve çubuk şeklinde tipleri vardır. Bioaktif cam rezorbe olabilen ve olamayan şekillerde bulunabilir (86, 87).

2.9. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu

Seksenli yıllarda yapılan çalışmalarda bariyer olarak kullanılan materyalin, defekt üzerine yerleştirilmesi ile dişeti bağ dokusu hücrelerinin geçişini engelleyerek periodontal ligamentten organize olan hücrelerin gelişmesini sağlamak hedeflenmiştir (14, 15).

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) tekniği rejenerasyon kapasitesi yüksek olan kemik dokuya da uyarlanmış ve yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR) olarak adlandırılmıştır. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu tekniğinde bariyer membranlar kullanılarak yeni kemik oluşumu meydana getirmek amaçlanmıştır (16). Bu teknikte kemik defektlerinin iyileşme döneminde farklı hücresel bileşenlerin yara bölgesine göçünün çeşitlilik gösterebileceği ve mekanik bir bariyerin fibroblastların ve diğer bağ dokusu hücrelerinin bölgeye göçünü engelleyebileceği belirtilmiştir (17, 18). Buradaki amaç istenmeyen dokuların defekt bölgesine göçünün engellenip, daha yavaş migrasyon kapasitesine sahip, osteojenik potansiyeli olan hücrelerin defekt içinde çoğalmasını sağlamaktır. Bariyer membranla gerçekleşen rejenerasyon sürecinde iyi vaskülerize granülasyon dokusu oluşturmak için osteojenik hücrelerin periferden merkeze göçü söz konusudur. İlk kan pıhtısı organizasyonunu vaskülarizasyon, süngerimsi kemik depozisyonu, devamında lameller kemik formasyonu ve sonunda kemik büyümesindekine benzer şekilde remodelling takip eder (20, 88).

Horizontal veya vertikal kemik ogmentasyonu sağlayabilmek için 4 prensibe dikkat edilmelidir. Bunlar epitelin ve konnektif dokunun bölgeye göçünün engellenmesi, yeterli boşluğun sağlanabilmesi, kan pıhtısının hareketsizliği ve yaranın primer olarak kapatılması şeklinde sıralanabilir. Oluşan boşluğu korumak için bariyer greft materyalleri, implantlar ile desteklenebilir (59, 88). Greft materyali kullanımı ile

membranın defekt bölgesine çökmesi engellenmekle beraber, materyalin osteoindüktif ve osteokondüktif özelliklerinden de yararlanır (20).

Birçok klinik çalışma ve vaka raporunda YKR yönteminde dekortikasyon uygulamasının başarı oranını artırdığı vurgulanmıştır (19, 89-92). Kortikal kemik boyunca ilerleyip daha vasküler yapısı olan kansellöz kemikte dekortikasyon yuvaları oluşturmak YKR uygulanan bölgede daha iyi bir kanlanmaya sebep olur (17, 19, 21, 93). Pıhtı organize olurken, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımı progenitör hücreleri, osteoblastları ve kan damarlarını harekete geçirir (20, 94-96).

2.9.1. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonunda Kullanılan Membranlar

Uygulanan membranın başarısını etkileyen birçok faktör vardır. Membranlarda olması istenen temel özellikler, biyouyumlu olmaları, iyileşme döneminde hareketsiz olmaları, uygulandığı bölgeye çökme, büzülme göstermemeleri, epitel ve bağ dokusu invazyonuna izin vermemeleri, bakteriyel retansiyona izin vermeyecek yüzey özelliklerine sahip olmaları ve kolay uygulanabilir olmaları olarak sıralanabilir.

Bu özelliklere sahip membranlar oluşturulan boşluktaki pıhtıyı dış etkenlerden koruyup hareketsiz kalmasını sağlayarak, osteojenik potansiyeli yüksek olan hücrelerin defekt bölgesine göçüne izin vererek, defekt bölgesini istenmeyen fibröz dokulardan korur ve yeni oluşturulan kemik sınırlarını ve iskeletsel yapının elde edilmesini sağlayarak işlev görürler (97-99).

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda kullanılan bariyer membranlar değişik materyallerden ve çeşitli formlarda üretilmiştir.

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda kullanılan bariyer membranları 3 katogoride toplayabiliriz.

A-Rezorbe Olabilen Bariyer Membranlar

1) Polilaktik asit esaslılar

-Polyglactin 910 (Vicryl)

-Vicryl-kollajen karışımı

2) Polilaktik Asit-Sitrik Asit Esteri esaslılar

-Guidor

3) Laktik-Glukalit kopolimer esaslılar

- Resolut
- 4) Poliüretan esaslılar
- 5) Polilaktik esaslılar
 - Poliglikolit 50:50 (DL:PLGA)
- 6) Poliprolakton esaslılar
- 7) Okside edilmiş sellüloz esaslılar
 - Oksidize sellüloz mesh
- 8) Sternum ve sternuma bağlı kostokondral greft
- 9) Sığır bağırsağı
 - Cargile
- 10) Dondurulmuş-kurutulmuş dura mater
- 11) Kollajenler
 - a) Sığır derisi Tip I kollajeni
 - Atelokollajen
 - Aviten
 - Zyderm
 - Collistat
 - Periogen
 - Perio-bariyer
 - b) Sığır aşil tendonu Tip-I kollajeni
 - Biomend 25
 - c) Fare kuyruğu Tip-I kollajeni
 - d) İnsan Tip-I kollajeni

B-Rezorbe olmayan bariyer membranlar

- 1) Filtreler
 - Milipore
 - Nükleopore
 - Biopore
- 2) Silikon esaslı olanlar
 - Sartorius
 - Emflon
 - Zitex
- 3) Genişletilmiş Politetraflouroetilen (ePTFE)

- Gore-Tex (ePTFE)
- Titanyum ile desteklenmiş Gore-Tex
- 4) Yüksek yoğunluklu Politetraflouroetilen (ePTFE)
- Tefgen-FD, Cytoplast

C-Otojen bariyer membranlar

- 1) Periostal membran
- 2) Bağ dokusu (65)

Rezorbe olmayan membranlar, özellikle e-PTFE ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olup, yıllardır oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanım alanı bulmuştur. Biyolojik sistemde yüksek stabiliteye sahip bir polimer olan e-PTFE dokularda immünolojik reaksiyon meydana getirmemiştir. Rezorbe olan membranlara göre oluşturulan boşluğu daha iyi muhafaza etmeleri, yapısal bütünlüklerinin bozulmaması, defekt bölgesine çökme, büzülme göstermemeleri gibi üstün özellikleri bulunur (100, 101). Titanyumla güçlendirilmiş e-PTFE, yüksek yoğunluklu e-PTFE ve titanyum membran bariyer kendine kullanım alanı bulan rezorbe olmayan membranlardır (88). Yarı geçirgen e-PTFE membranların yüksek yoğunluklu e-PTFE membranlara göre kemik rejenerasyonunda daha üstün özellikleri vardır (102). Geniş segmental defektlerde kemik rejenerasyonu sağlamak için çatı vazifesi gören silindirik titanyum bariyer membranlarla tatmin edici sonuçlar alınabilmektedir (103). Titanyum membranlar oval, üçgen veya kubbe şeklinde de olabilmektedirler. Bu membranların mekanik özellikleri nedeniyle membranda distorsiyon meydana gelmemekte ve membran altında oluşturulan hacim iyileşme süresince kalıcı olmaktadır (104). Buna rağmen yumuşak doku açılmalarına bağlı membranın ekspoz olmas, enfeksiyon riski, buna bağlı kemik rezorbsiyonları ve çıkarılmaları için ikinci bir cerrahi müdahale gerektirmeleri gibi dezavantajları vardır (105, 106). Rezorbe olmayan membranların ikinci cerrahi gerektirmeleri, buna bağlı doku zararı oluşturma riski, hastada oluşturduğu psikolojik yük rezorbe olabilen membranların kullanım sıklığını artırmıştır. Yumuşak doku iyileşmesini olumlu yönde etkilemesi, kullanılan materyalin özelliğine bağlı olarak kemik doku ile kaynaşması, ekspoz olduğunda rezorbe olarak bakteriyel kontaminasyonu engellemesi rezorbe olmayan membranların avantajları arasında sayılabilir. Ayrıca radyolüsent görüntülenebilmeleri, şekil ve hacim ayarlaması yapılabilmesi, emilebilmelerinden dolayı mevcut rejenere doku için risk

oluşturamaları üstün özellikleri arasındadır. Ancak lokal pH ve materyal kompozisyonu gibi faktörlerden etkilenen membran rezorbsiyon oranının kontrolünde eksiklik söz konusudur. Polilaktik asit (PLLA) ve kollojen membranlar maksillofasiyal, dental, ortopedik cerrahi ve sinir cerrahisinde sıklıkla kullanılmaktadır (107, 108).

2.10. Paratiroid Hormon

2.10.1. Paratiroid Hormonun Yapısı ve Sentezi

Paratiroid hormonu, biyolojik olarak aktif olan amin (N) terminali ile karboksil terminal bulunduran 84 aminoasitlik bir proteindir. Paratiroid hormonu paratiroid bezleri içerisindeki şef hücrelerinde üretilip depolanmakta ve birçok uyarı sonrasında salgılanmaktadır. Primer uyarı kan kalsiyum seviyesindedir. Kan PTH ve kalsiyum seviyeleri arasında ters sigmoidal bir ilişki mevcuttur ve kalsiyumda küçük bir değişiklik sonrasında PTH sekresyonu artar ve azalır (109).

Esas hücrelerde PTH sentezinde ilk kademe ribozomlarda 115 aminoasitli polipeptid (prepro-PTH) sentezidir (110). Paratiroid hormonu esas hücreler tarafından prepro-PTH olarak endoplazmik retikulumla gönderilir. 25. aminoasidin, molekülün amino terminalinden ayrılması ile pro-PTH ortaya çıkar. Molekülün amino terminalinden 6 amino asidin ayrılmasıyla son ürün olan PTH hücre tarafından salgılanır (111, 112).

Paratiroid bezlerinin esas hücrelerinde, önce ribozomlarda daha sonra endoplazmik retikulum ve golgi aygıtında, pre-pro-PTH ve pro-PTH aşamalarından geçerek biyosentezi yapılan PTH, sitoplazmada veya sekretuar granüller içinde depolanır. İntakt hormon daha sonra amino-mid- ve karboksil-terminal parçalarına bölünür; mid ve karboksil-terminal parçaları ile 84 aminoasit içeren PTH dolaşıma geçerken, amino-terminal parçaları hücre içinde daha ileri bölünmelere uğrar. Dolaşan kanda intakt PTH yanında, gerek bu hormonun periferik yıkımından oluşan, gerekse paratiroid bezleri tarafından salgılanan PTH parçaları vardır. İntakt hormon ve amino-terminal uçlar biyolojik aktiviteye sahip oldukları halde, mid ve karboksil-terminal uçlar inaktiftirler (113, 114). Paratiroid hormonunun amino-terminal ucundaki 1-34 aminoasit dizisi, hormonun 1-84 arasındaki aminoasit dizisinin tüm fizyolojik etkilerini yapabilmektedir.

2.10.2. Paratiroid Hormonun Fizyolojisi

Paratiroid hormonunun temel rolü kemik ve böbrek üzerindeki hücreleri etkileyerek serum kalsiyum dengesini sağlamaktır. Paratiroid hormonu etkisi sonucunda serum kalsiyumu artarken fosfor seviyesi azalmaktadır. Paratiroid hormonu etkisi G-proteini ilişkili reseptörler aracılığı ile olmaktadır (109). İkincil mesajcıların uyarılması ve siklik adenzin monofosfat (AMP) salınımı ile intrasitozolik kalsiyum seviyesi artması PTH reseptöre bağlandıktan sonra gerçekleşir (115). Paratiroid hormonu doğrudan osteoblastların farklılaşmasını artırarak ve apoptizisini azaltarak etki eder. Böylece PTH osteoblastlar üzerine bu etkisi onun kemik formasyonuna anabolik yönde katkısını oluşturur. Osteoklastların PTH reseptörleri bulunmamaktadır. Paratiroid hormonunun kemikte rezorpsiyon etkisi dolaylı yolla olmakta ve kemikte osteoklast farklılaşmasını sağlayan hücre uyarıcı moleküller artırarak sağlamaktadır. Bu konuda en iyi tanımlanmış mekanizma nükleer faktör kapa B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) sistemidir. Nükleer faktör kapa B ligandının reseptör aktivatörü tümör nekrosiz ailesinden bir ligandır (116). Osteoblastların prekürsörleri tarafından sentezlenip osteoklastlar üzerindeki nükleer faktör kapa B reseptör aktivatörü (RANK) reseptörleri üzerine bağlanırlar. Böylelikle osteoklastların farklılaşmasını sağlarlar. PTH eksikliğinde RANKL sisteminde “upregulation” olarak kemik rezorpsiyonu artar. Paratiroid hormonu ayrıca makrofaj koloni uyarıcı faktörü de uyarması ile RANKL sistemine benzer şekilde osteoklastojenezi hızlandırır (109).

Paradoks olarak kronik PTH uygulanması kortikal kemikte rezorpsiyona yol açarken aralıklı uygulama sonrasında anabolik etkisi ortaya çıkar ve trabeküler kemikte depolanmayla sonuçlanır. Düşük dozdaki PTH osteoblastik etki nedeni ile trabeküler kemik kitlesinde artış sağlamaktadır. Ancak yüksek dozlarda kronik uygulama ile kortikal kemikte rezorpsiyon ve kemik kitlesinde kayıp gözlenir. Paratiroid hormonu böbrekte, proksimal ve distal tübüllerde fosfor absorpsiyonunu inhibe ederek fosfatüriye neden olur. Paratiroid hormonunun vitamin D ile de sıkı bir ilişkisi mevcuttur. Böbrekte PTH, 25 OH vitamin D’yi 1-hidroksilaz ile vitamin D’nin aktif formu olan 1,25 OH₂-D (kalsitriol)’e katalizler. Kalsitriol de paratiroid bezlerde PTH sekresyonunu azaltır. Kalsitriol intestinal kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu artırır ve kemikte PTH’nin etkisini güçlendirir. Ancak çok yüksek dozlardaki kalsitriol PTH’den bağımsız olarak kemik rezorpsiyonuna yol açar (109).

2.10.3. Paratiroid Hormonun Etkileri

Paratiroid hormonunun 3 hedef organı kemik (osteoblastlar), böbrek ve bağırsaktır. Paratiroid hormonunu, kemikler ve böbrekler üzerine direkt, bağırsaklar üzerine indirekt etki ederek, serum iyonize Ca düzeyini fizyolojik sınırlar içerisinde tutar. Her biri üzerine etkisi hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonunu artırıcı yöndedir, böylece organizma hipokalsemiden korunur. Plazma kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesi 2 mekanizma ile gerçekleşir:

1. PTH'nin kemik üzerindeki resorptif etkisi ile kalsiyum mobilizasyonu sonucu serum kalsiyumu 10 mg/dl civarında tutulur.

2. PTH'nin yokluğunda, kemiğin değişebilen kalsiyum havuzu ile plazma arasındaki serbest iyon değişimi hormonal etki altında değildir. Bu değişim sonucunda kan kalsiyumu 7 mg/dl civarında tutulur ve nadiren 6 mg/dl'nin altına iner. İskelet kalsiyumunun yaklaşık %1'i hücre dışı sıvı ile serbest değişimlidir (110, 117).

2.10.3.1. Paratiroid Hormonun Kemik Üzerine Etki Mekanizması

Paratiroid hormonunu ve PTH related peptid (PTH rp veya PTH ile ilgili peptid) kemik hücrelerine iki yol ile etki ederler. Başlıca hedef hücreler olgunlaşmamış osteoblastlardır. Osteoblast hücresinde Tip I PTH/PTH rp reseptörü adenilsiklaz aktive edici protein olan Gs ve fosfolipazC aktive edici protein olan Gq proteine bağlanır ve Gs ile Gq'yu aktive eder. PTH'nin iskelet üzerine etkisi daha çok siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve protein kinaz aktivasyonuna bağlıdır. Bu aktivasyon ise 1-7. Aminoasitlerin işlevidir. Diğer yandan 28-32. aminoasit bölümü ise inositol trifosfat/diasilgliserol/proteinkinaz C sisteminin aktivasyonunda anahtar rolünü oynar.

Bu iki sistemin dengesi PTH'nin biyolojik etkisini sağlamaktadır. Paratiroid hormonunun adenil siklazı aktive etmesi ise osteoblast fonksiyonu için mutlaka gereklidir.

Paratiroid hormon etkisi ile değişik büyüme faktör genleri uyarılır. IGF-I, IGF-II ve TGF- β (Tümör büyüme faktörü) yanında TGF BP1-4 ve 5 (Bağlayıcı proteinler) bunlar arasındadır. Aralıklı uygulanan PTH tedavisi trabeküler kalınlığı artırırken trabeküler sayısını arttırmaz. Bunun sonucunda kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kemik kuvveti artar. Kemikte trabeküler, endosteal ve periosteal appozisyon oluşur. Hücre düzeyinde PTH preosteoblast yapımını ve olgunlaşmasını sağlar ve kollajen sentezi artar. Ek olarak PTH osteoblastik sitokinleri aktive ederek (Interlökin 6 gibi)

osteoklastları da uyarır. Bunun sonucunda kemik rezorpsiyonu ile birlikte formasyonu döngüsüne imkân verir. Ancak formasyon yanıtı daha erken ve güçlüdür ve bu sayede aralıklı PTH anabolik etki yapar (118).

2.10.3.2. Paratiroid Hormonun Böbrek Üzerine Etkisi

Paratiroid hormonunun böbreklerde, iyon transportu (Ca, P, Mg, Na, K, HC03), 1.25(OH)2D3 sentezi ve metabolizması için 1- α -hidroksilaz aktivasyonu gibi böbrek epitelyal işlevleri üzerine çok sayıda etkisi vardır. Paratiroid hormonunun öncelikli renal etkisi, proksimal tübülüslerden P geri emilimini baskılaması ve fosfatüriye neden olmasıdır. Filtre edilen Ca'un yarıdan fazlası proksimal tübülüsten emilmesine ve proksimal tübülüs hücrelerinin PTH reseptörü eksprese etmelerine karşın, PTH'nın Ca reabsorpsiyonunu uyarması, distal tübülüslerde olur. Paratiroid hormonunun net etkisi Ca' un tübüler geri emilimini artırarak, Ca atılımını azaltmaktır (111).

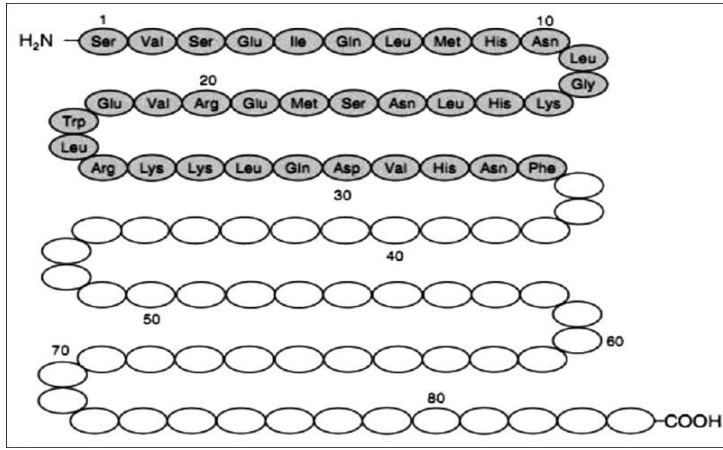
2.10.3.3. Paratiroid Hormonun Bağırsak Üzerine Etkisi

Paratiroid hormonunun, 25(OH)D3'ün bağırsaktan Ca emilimini doğrudan etkileyen 1. 25(OH)2D3'e dönüşümünü artırması, bu hormonun bağırsak üzerine etkilerini açıklamaktadır. Paratiroid hormonu, bu yolla bağırsak mukozasından Ca transportunu da aktive eder. D vitamini eksikliğinde PTH'nın barsak ve kemik üzerindeki etkisi kısıtlanır. Buna karşın renal tübüler etki D vitamininden bağımsız görünmektedir (111).

Paratiroid hormonunun böbrekler üzerine etkisi dakikalar içinde, kemiklere etkisi saatler içinde, buna karşın intestinal etkisi günler, haftalar içinde görülür (112).

2.11. Teriparatid

Osteoporoz tedavisinde insan paratiroid hormonunun PTH 1-84 ve PTH 1-34 olarak 2 formu kullanılmaktadır. Teriparatid, tüm uzunluğu 84 amino asitlik paratiroid hormon molekülünün 1-34 amino asit segmentini temsil eder ve biyolojik olarak aktif 34 amino asitlik N-terminal zincirinin insan rekombinant preparatıdır. 2002 yılında bu preparatın 20 μ g enjektabl formu yüksek kırık riskine sahip postmenopozal ve erkek osteoporozu tedavisinde, 2009 yılında da glukokortikoidle ilişkili osteoporoz tedavisi için Amerika Birleşik Devletlerinde FDA onayı almıştır. Paratiroid hormonunun insan rekombinant PTH 1-84 formu ise Avrupa'da onay almıştır (119).



Şekil 2. 1. Teriparatid yapısı

2.11.1. Kimyasal Yapısı

Kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi içindeki çözeltinin her dozu 20 mikrogram (μg) teriparatid içerir. Her 1 mililitre (ml) enjeksiyonluk çözelti 250 mikrogram teriparatid içerir. 2.4 ml kullanıma hazır kalem 600 μg teriparatid içerir. Her bir kullanıma hazır kalemde toplam 28 günlük doz bulunur. Teriparatid, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak eşeşiya koli bakterisi içinde üretilmektedir. Her 1ml'de 3 mg metakrezol içerir. Her dozda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum içerir, yani esasen sodyum içermez (206).

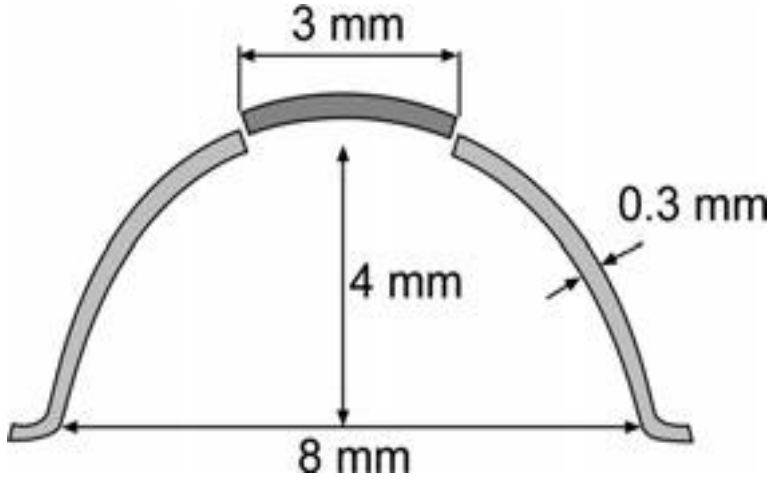
3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2013/188 no'lu proje ile desteklendi. Çalışmamızın deney kısmı için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan 20-06-2013 tarihli ve 2013/A-51 sayılı karar ile onay alındı.

Çalışmanın deneysel kısmı, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Çalışmamızda ortalama ağırlıkları 3,5 kg ve ortalama yaşları 6 ay olan toplam 24 adet erkek beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Hayvanlar çalışma süresince ortalama 24 °C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda deney kafeslerinde tutuldular ve hayvanlara standart laboratuvar diyeti uygulandı. Çalışmamıza başlamadan önce hayvanlar uzman bir veteriner tarafından incelenmiş ve genel sağlık durumlarının iyi olduğuna dair onay alınmıştır.

Çalışmamız sonunda hayvanlardan elde edilen örneklerin histolojik ve histomorfometrik incelemesi İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Bulgularının istatistiksel değerlendirmesi İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında yapılmıştır. 24 adet Yeni Zelanda tipi beyaz erkek tavşanın kalvaryal kemiğinin pariyetal bölgelerine sağ ve sol olmak üzere orta hattın her iki tarafına cerrahi işlem yapılmıştır. Denekler rastgele seçilerek 2 ana ve 2 alt olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Hayvanların yarısı 1. ayın sonunda diğer yarısı da 3. ayın sonunda sakrifiye edildi.

Araştırmada kullanılan titanyum bariyerler (Elektron Medikal, Ankara, Türkiye) yüksekliği 4 mm, iç çapı 8 mm, kenar kalınlığı 0,3 mm olan standart sertlikte düz yüzeyli kenarları kıvrık olan, yarım küre (kubbe) şeklinde özel olarak hazırlanmıştır (Şekil 3.1). Yarım kürenin tepesinde uygun materyalin yerleştirilebilmesi için oluşturulmuş 3 mm çapındaki bir delik bulunmaktadır. Bu deliğin kapatılması için uygun ebatlarda teflon kapak hazırlanmıştır. Materyaller paketlenip otoklavda 15 dakika boyunca 2,2 atm basınçta 134 °C'de steril edilip kullanılmıştır.



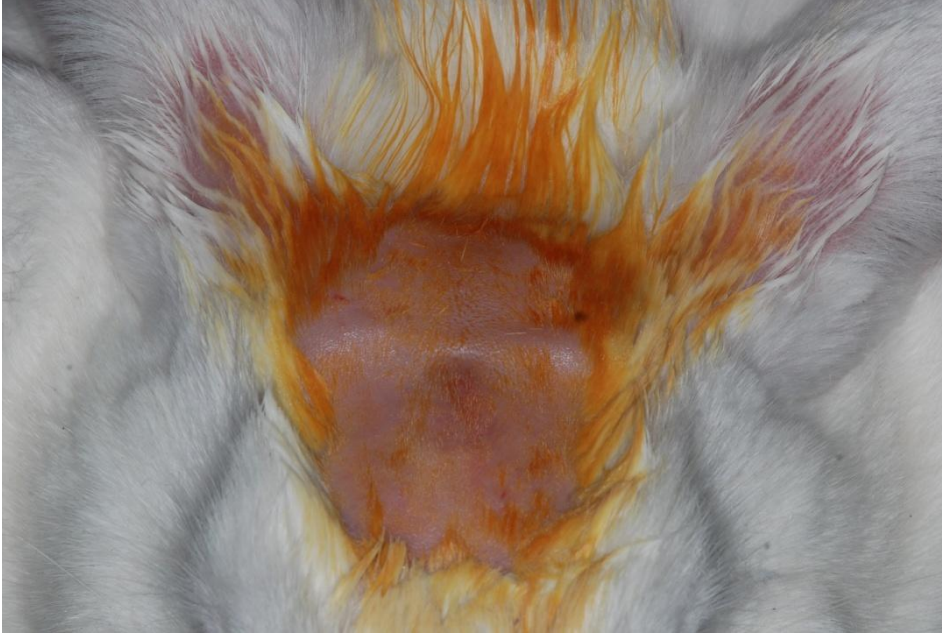
Şekil 3. 1. Titanyum bariyerin şematik görüntüsü

3.1. Cerrahi İşlemler ve Çalışma Grupları

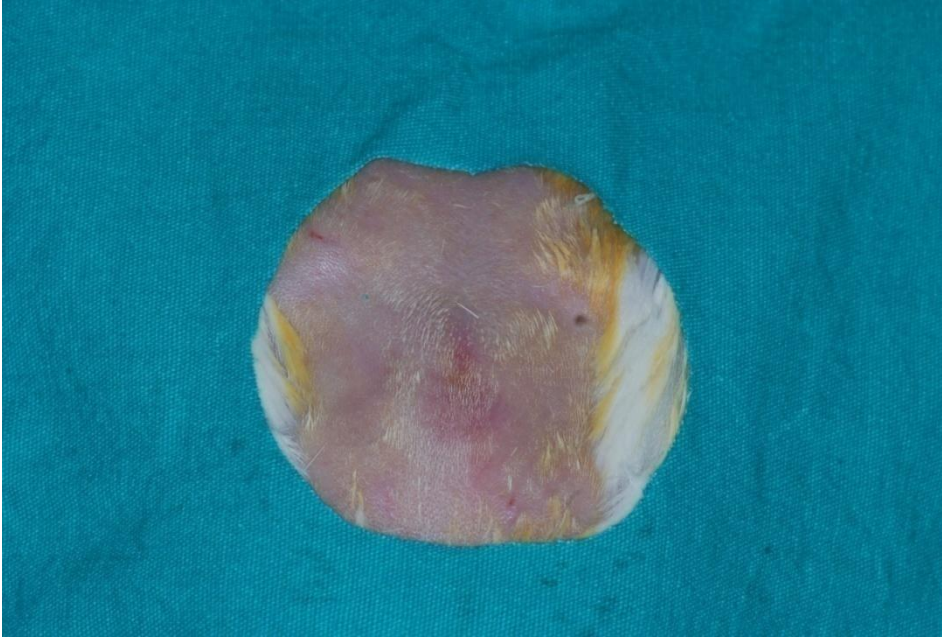
Deneklere genel anestezi işlemi için Ketamin 50mg/kg (Alfasan, Woerden, Hollanda) ve Xylazine 10mg/kg (Blovet, Komenskeho, Çek Cumhuriyeti) intramusküler enjeksiyonla yapıldı (Şekil 3.2). Tüm cerrahi işlemler steril cerrahi koşullar altında asepsi, antisepsi ve sterilizasyon kurallarına uyularak gerçekleştirildi. Cerrahi işlem öncesinde tavşan kafa derisi traş ediliyor, povidon iyot (Batticon standart solüsyon, Adeka, Türkiye) çözeltisi ile temizlendi (Şekil 3.3). Operasyon sahası açıkta kalacak şekilde steril örtüler ile örtüldü (Şekil 3.4).



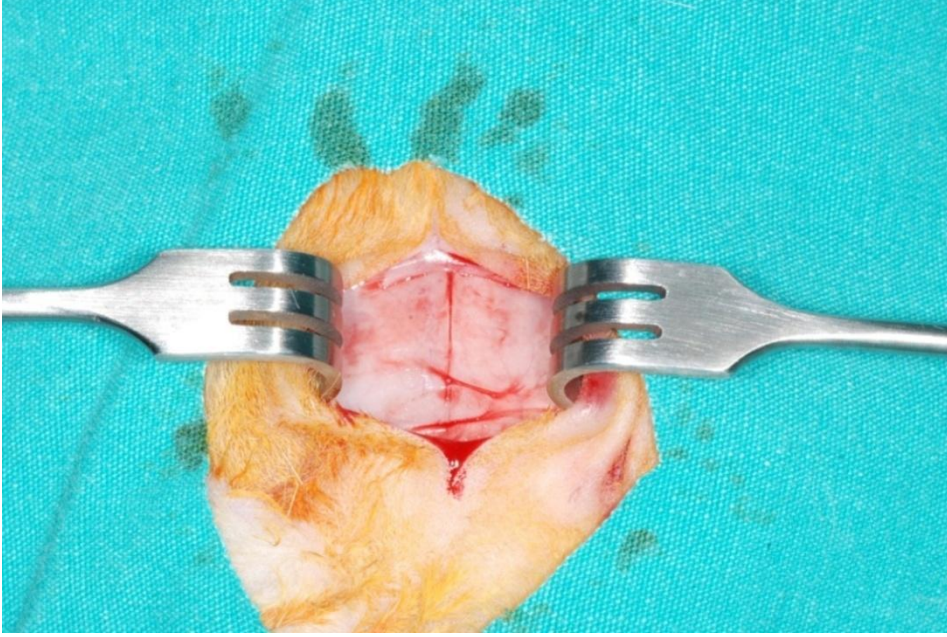
Şekil 3.2. Tavşana intramusküler enjeksiyonla anestezi yapılması



Şekil 3. 3. Tavşan kafa derisi traş edildikten sonra alınan görüntü

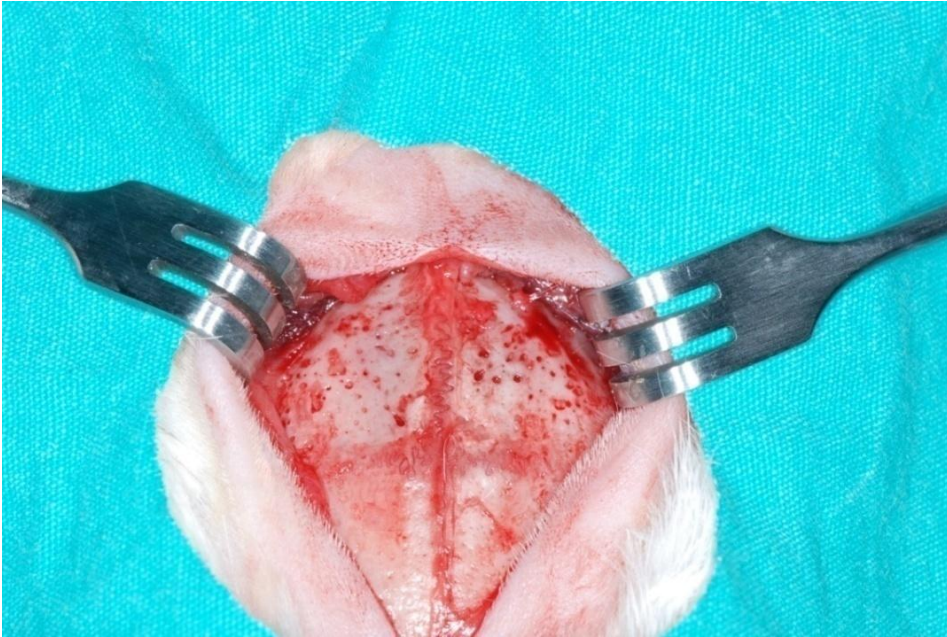


Şekil 3. 4. Cerrahi sahanın steril olarak örtülmesi



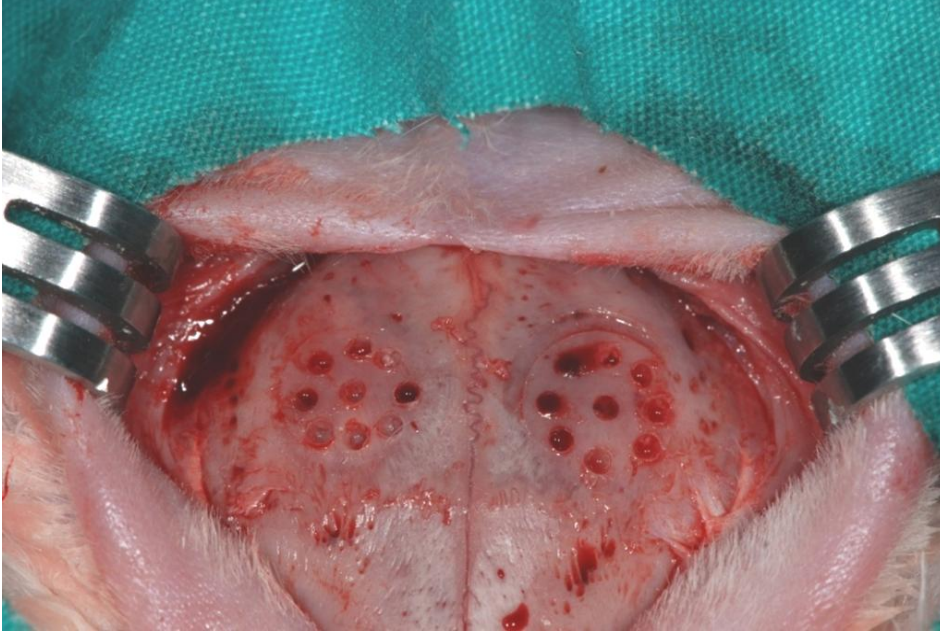
Şekil 3.5. Kafa derisi insizyonu

Tavşanın kafa derisinde, orta hatta antero-posterior yönde, 3-4 cm uzunluğunda longitudinal deri insizyonunu yapıldı (Şekil 3.5). Sonrasında periost kaldırılarak tavşanın kafatası kemiği açığa çıkartıldı (Şekil 3.6).



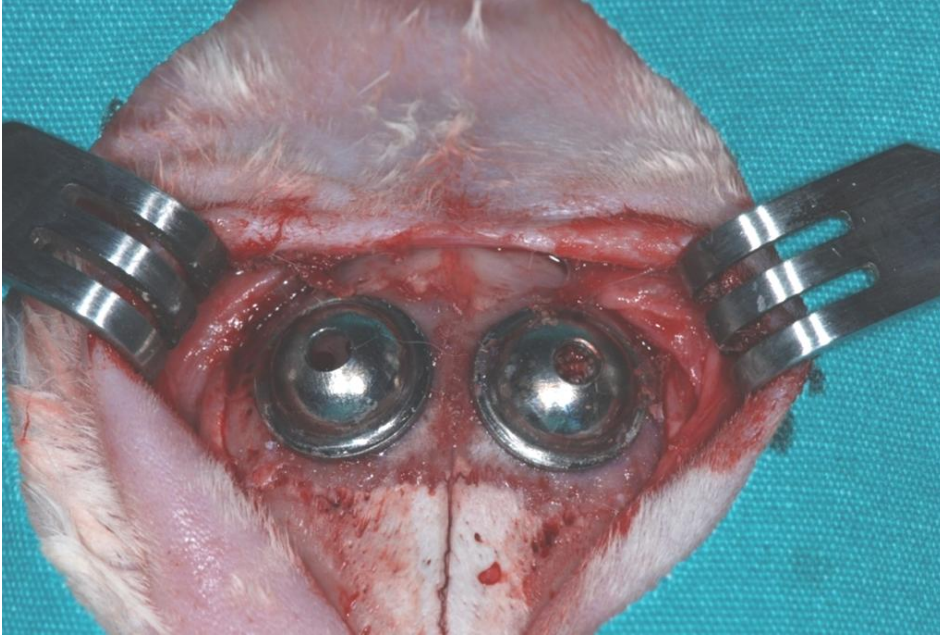
Şekil 3.6. Tavşan paryetal kemiğinin görüntüsü

Titanyum bariyerin içerisinde kalacak şekilde kemikte kanlanmayı sağlamak amacıyla, kortikal kemik üzerinde dura matere zarar vermeden, serum fizyolojik soğutması altında çapı 1,5 mm olan çelik rond frezle çift taraflı olarak 9'ar tane delik (dekortikasyon) açıldı (Şekil 3.7).

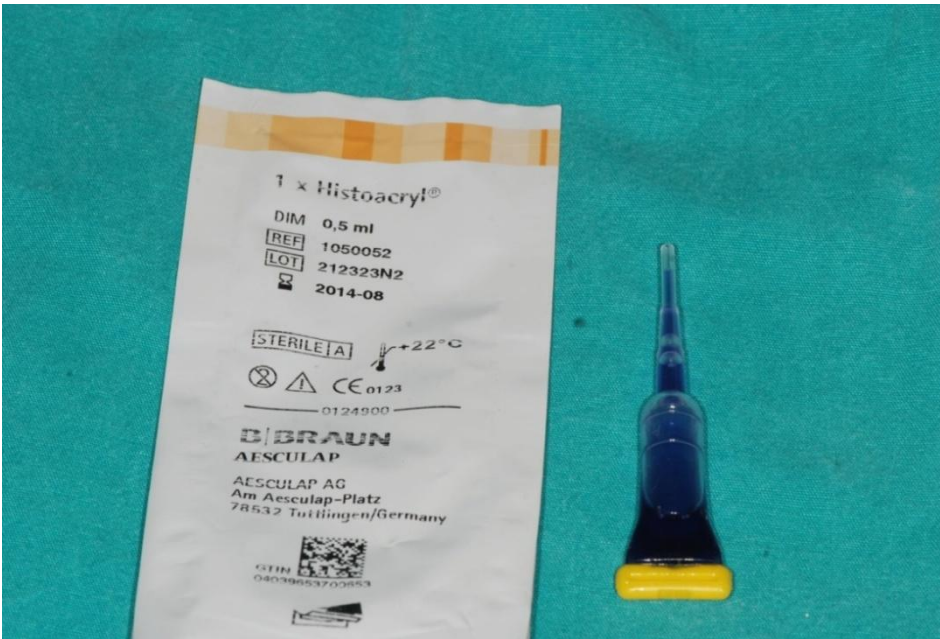


Şekil 3.7. Tavşanın kafatası kemiği üzerinde yapılan dekortikasyon işlemi

Her tavşanın kafatasına orta hattın sağında ve solunda olmak üzere 2 adet bariyer yerleştirildi (Şekil 3.8). Titanyum bariyerler kafatasına, NBSA (Histoacryl®, B. Braun, Melsungen, Almanya) (Şekil 3.9) doku yapıştırıcısı kullanılarak sabitlendi. Böylece, bariyerlerin içerisine yumuşak doku invazyonunun da engellenmesi sağlandı. Çalışmadaki tüm hayvanların sol tarafına sabitlenen kubbelerin altına sentetik greft materyali olarak HA/ β TCP (Straumann® Bone Ceramic) (Şekil 3.10) kullanıldı. Sağ taraftaki kubbelerin altına herhangi bir materyal yerleştirilmeyip sadece dekortikasyonla kanamalı bir alan oluşturuldu. Hayvanların yarısına haftada 3 kez subkutanöz dorsal bölgeye her uygulamada 10 μ g/kg olacak şekilde teriparatid (Forsteo) uygulandı. İlaç uygulamasına operasyon gününden sakrifikasyon işleminin gerçekleştirildiği güne kadar devam edildi. Hayvanların yarısı 1. ayın sonunda diğer yarısı da 3. ayın sonunda sakrifiye edildi.



Şekil 3.8. Titanyum bariyerlerin tavşanın kafatasına yerleştirilmesi



Şekil 3.9. N-butil-2 siyanoakrilat (Histoacryl®)



Şekil 3.10. Bifazik Kalsiyum Fosfat (Straumann® Bone Ceramic)

Rastgele seçilen denekler şu şekilde gruplara ayrıldı;

A Grubu (Kontrol Grubu): Bu gruptaki deneklere herhangi bir materyal yerleştirilmeyip, sadece dekortikasyon yapılmış ve titanyum bariyer altında kanamalı bir alan oluşturulmuştur. Bu işlem hayvanların sağ tarafına sabitlenen kubbelerin altında gerçekleştirilmiştir.

B Grubu (Greft Grubu): Bu gruptaki deneklere dekortikasyon yapılmış ve titanyum kubbe altına HA/βTCP greft materyali yerleştirilmiştir. Bu işlem hayvanların sol tarafına sabitlenen kubbelerin altında gerçekleştirilmiştir.

C Grubu (Teriparatid Grubu): Bu gruptaki deneklere herhangi bir materyal yerleştirilmeyip, sadece dekortikasyon yapılmış ve titanyum bariyer altında kanamalı bir alan oluşturulmuştur. Bu işlem hayvanların sağ tarafına sabitlenen kubbelerin altında gerçekleştirilmiştir. Deneklere haftada 3 kez 10 µg/kg teriparatid (Forsteo) (Şekil 3.11) uygulaması yapılmıştır.

D Grubu (Greft + Teriparatid Grubu): Bu gruptaki deneklere dekortikasyon yapılmış ve titanyum kubbe altına HA/βTCP greft materyali yerleştirilmiştir. Bu işlem hayvanların sol tarafına sabitlenen kubbelerin altında gerçekleştirilmiştir. Deneklere haftada 3 kez 10 µg/kg teriparatid (Forsteo) uygulaması yapılmıştır.

Titanyum bariyerler NBSA ile tavşanın kafatasına fikse edildikten sonra, greftler bariyerlerin üzerindeki delikten yerleştirildi. Delikler teflon kapak ile kapatıldı (Şekil 3.12) ve sonrasında teflon kapağın fazla olan kısmı çelik separe ile kesilerek çıkartıldı

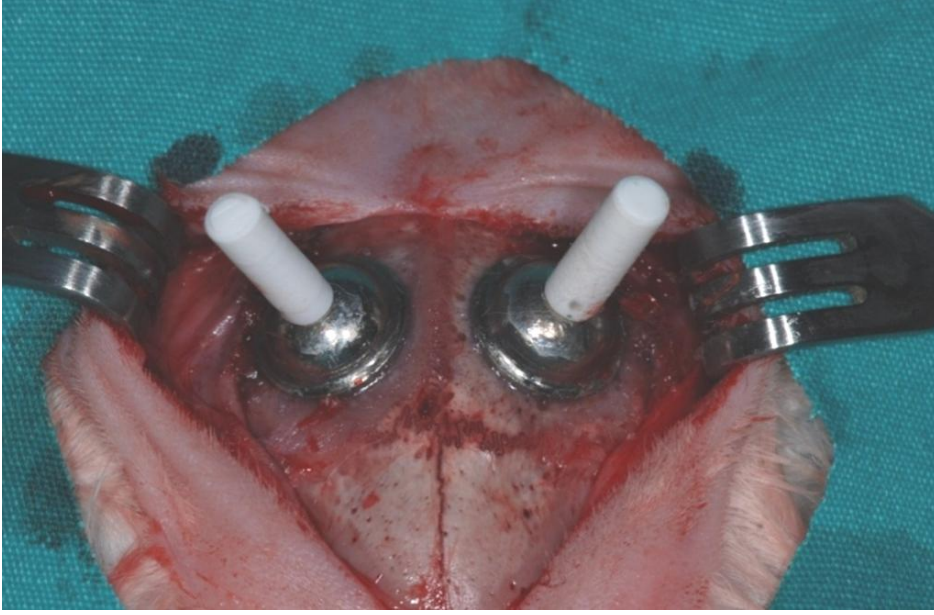
(Şekil 3.13). İşlem bitirildikten sonra kafatası üstündeki cilt ve cilt altı dokular 4.0 poliglaktin (Vicryl, Ethicon, ABD) ile dikilerek cerrahi işlem tamamlandı (Şekil 3.14). Bariyerlerin kapladığı hacimden dolayı dikilmesi imkansız olan periost dikilmeden bırakıldı.

Her çalışma grubundan 1. ve 3. ay sonunda 6'şarlı denekler alınarak intravenöz yolla verilen sodyum pentotal (Pentothal, Abbott, ABD) ile sakrifiye edildi.

Ötenazi sonrasında tavşanların kafa derileri periost ile beraber kesildi ve sonrasında cilt ve cilt altı dokular disseke edilerek bariyerler açığa çıkartıldı (şekil 3.15). Sonrasında kafatası serum fizyolojik soğutması altında çelik separe ile kesilerek titanyum bariyer ile birlikte iki adet kemik bloğu elde edildi (Şekil 3.16). Titanyum bariyerler kemik bloğundan ayrıldı (Şekil 3.17). Hayvanlardan elde edilen örnekler %10'luk formaldehite konuldu.



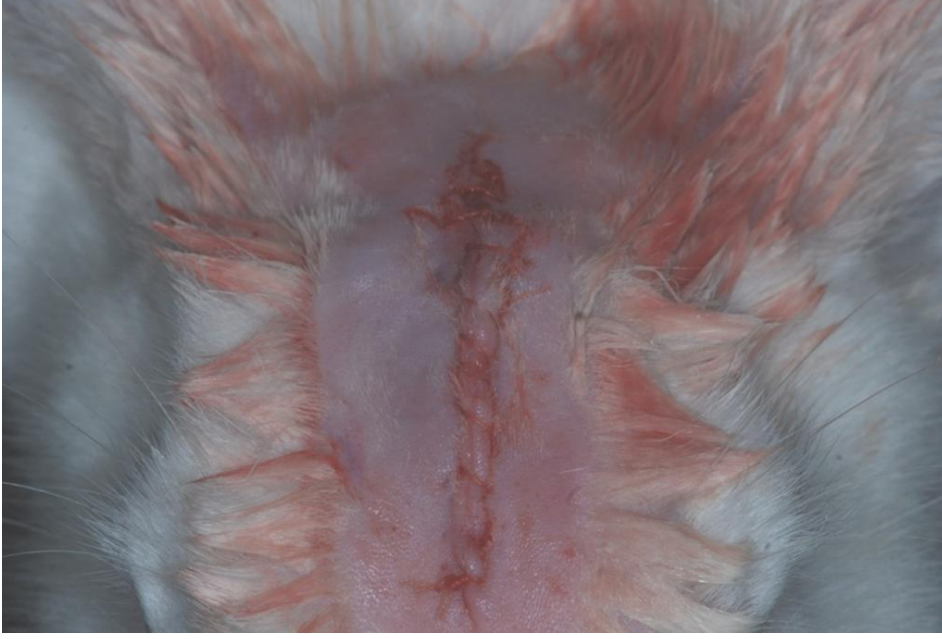
Şekil 3.11. Teriparatid (Forteo)



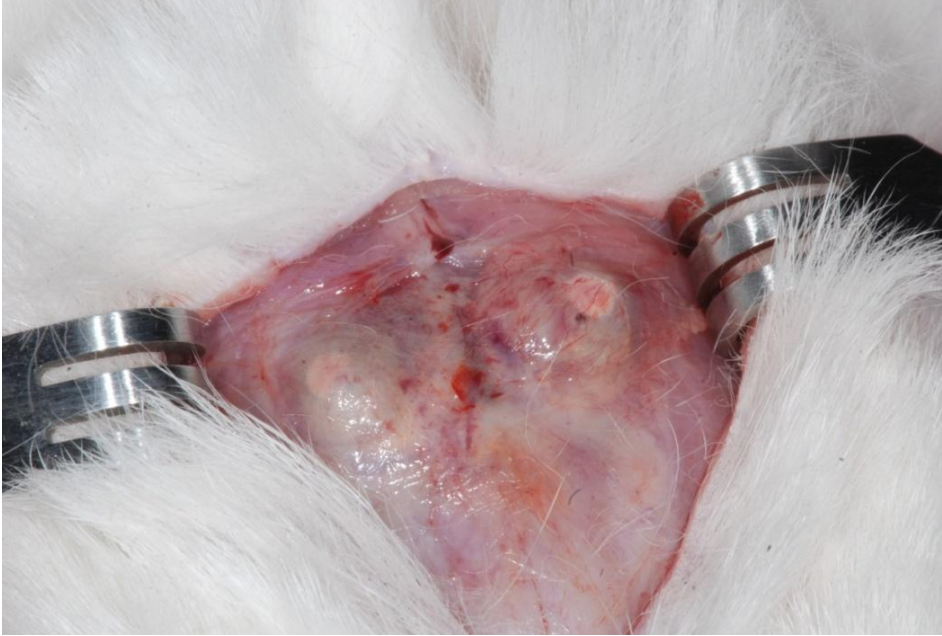
Şekil 3.12. Bariyerlerin teflon kapak yerleştirildikten sonraki görüntüsü



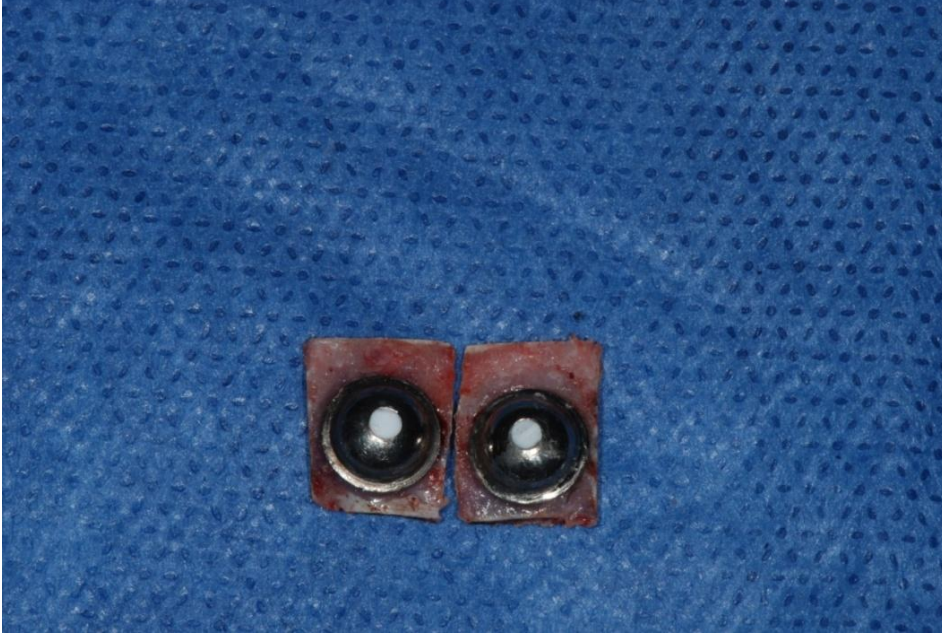
Şekil 3.13. Teflon kapağın fazla olan kısmının kesildikten sonraki görüntüsü



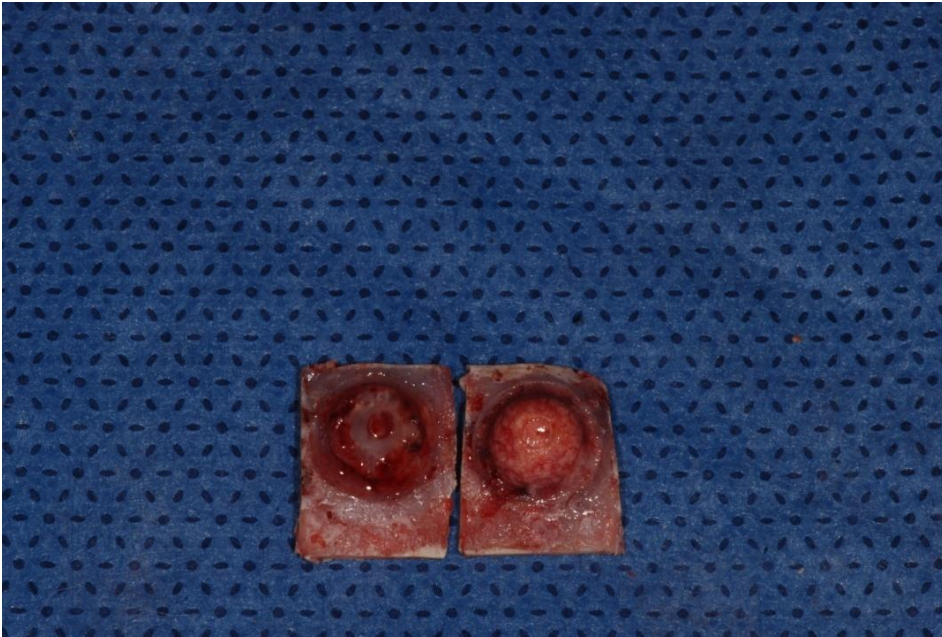
Şekil 3.14. Cerrahi işlemden sonraki görüntüsü



Şekil 3.15. Periostun titanyum bariyerleri tamamen kapladığı görülmekte



Şekil 3.16. Titanyum bariyerler



Şekil 3.17. Titanyum bariyerler kemik bloğundan ayrıldıktan sonra

3.2. Histolojik ve Histomorfometrik İnceleme

Kemik doku örnekleri %10 formaldehit ile 72 saat süresince tespit edildi. Tespit işlemi sonrasında gün aşırı değiştirilerek yenilenen % 10'luk formik asit içerisinde 6 gün süresince dekalsifikasyon işlemine tabi tutuldu. Dekalsifikasyon süreci tamamlanan kemik doku örnekleri yıkama işlemini takiben, rutin histolojik doku takip prosedürlerinden geçirildikten sonra parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan

mikrotom yardımı ile hazırlanan 6 µm kalınlığındaki kesitlere Hematoksilen-eozin (H-E) ve Gomori'nin trikrom boyamaları uygulandı. Boyanmış olan kemik doku kesitleri Leica DFC280 ışık mikroskobunda incelenerek Leica Q Win Plus V3 görüntü analiz sisteminde (Leica Microsystems Imaging Solutions, Cambridge, UK) fotoğraflar alındı. Kesitlerdeki total doku alanı ve bu total doku alanı içindeki kemik doku alanları ölçümleri yapıldı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılmadığı saptanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Parametrelerin 1.ay ve 3.ay arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

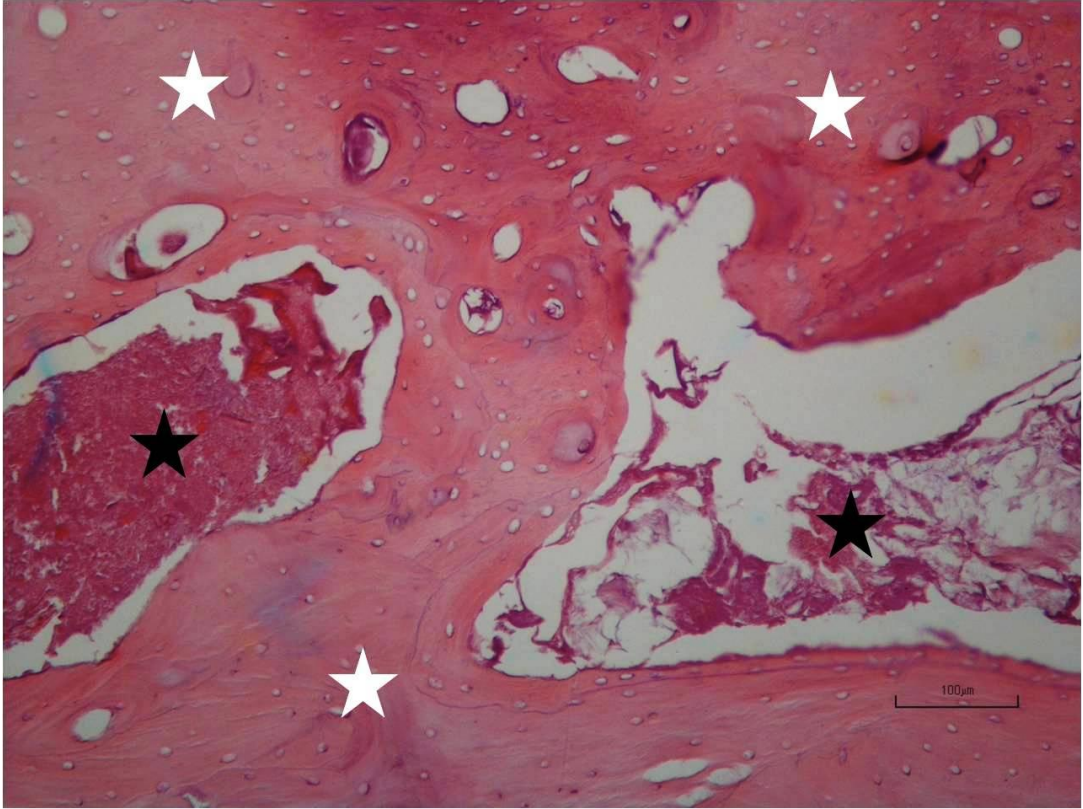
4.1. Histolojik ve Histomorfometrik Bulgular

4.1.1. Doğal Kemiğe Ait Histolojik Bulgular

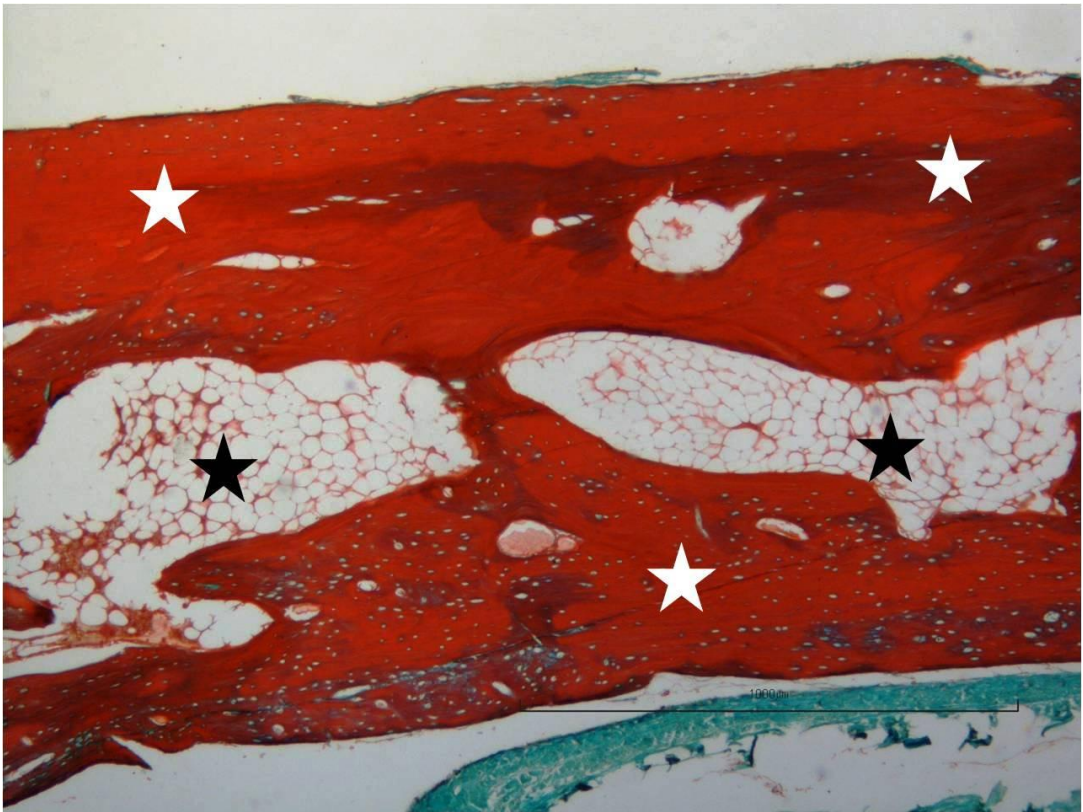
Doğal Kemik: İncelenen H-E ile boyanmış kemik doku kesitlerinde dış yüzlerde periost tabakası altından başlayan kompakt kemik dokusu ve dokunun merkezi kısımlarına doğru kemik trabekülleri, trabeküller arası alanda hematopoietik doku izlendi. Periosteum ve endosteum tabakalarında yer yer osteoblast hücre dizilerine rastlandı. Matür kemik doku alanları içinde lakunalar ve yer yer vasküler yapılar görüldü (Şekil 4.1- 4.2). Trikrom ile boyanan kesitlerde matür kemik doku alanları kırmızı, matür kemik doku alanları içinde kemik doku remodeling bölgeleri olduğu düşünülen küçük odaklar şeklindeki osteoid doku alanları ve periosteum bağ dokusu yeşil renkte boyanmıştı (Şekil 4.3).



Şekil 4.1. Doğal kemiğe ait genel histolojik görünüm (beyaz yıldızlar: matür kemik doku alanları, siyah yıldızlar: hematopoietik doku alanları, H-E, Bar=1000 µm)



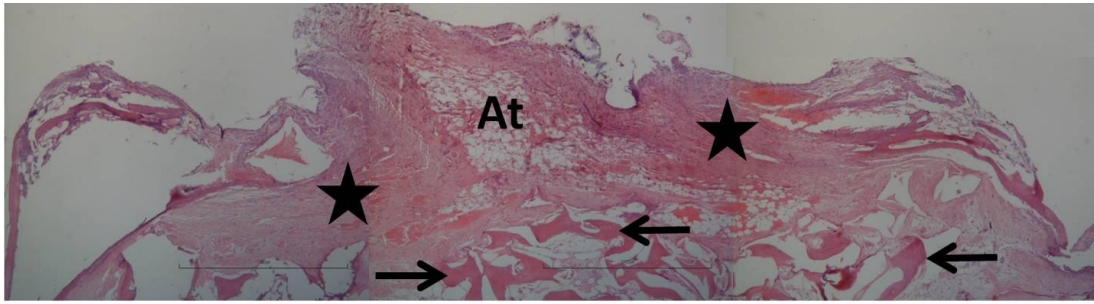
Şekil 4.2. Doğal kemiğe ait örnek fotoğraf (beyaz yıldızlar: matür kemik doku alanları, siyah yıldızlar: hematopietik doku alanları, H-E, Bar=100 μm)



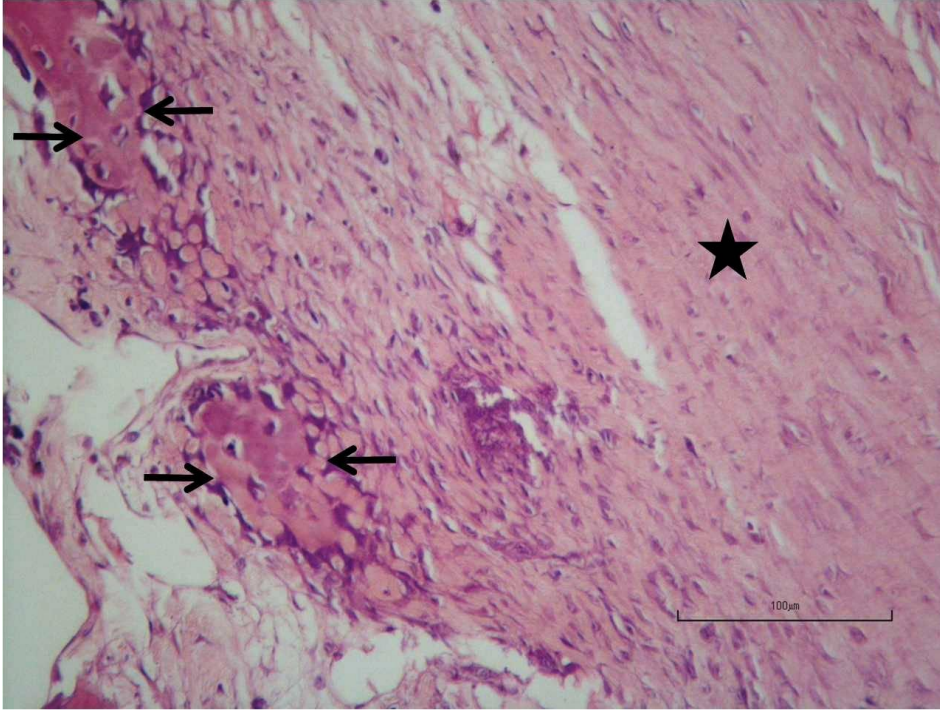
Şekil 4.3. Doğal kemiğe ait örnek fotoğraf (beyaz yıldızlar: matür kemik doku alanları, siyah yıldızlar: hematopietik doku alanları, Trikrom, Bar=1000 μm)

4.1.2 Birinci Aya Ait Histolojik Bulgular

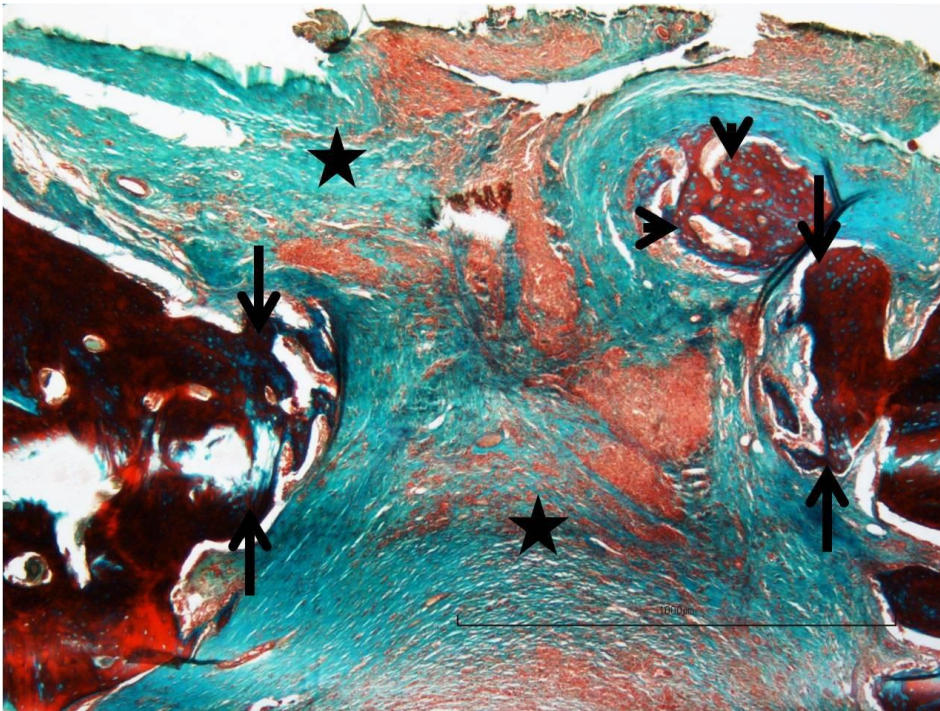
Birinci Ay A Grubu: İncelenen H-E ile boyanmış kubbe alanı içindeki dokunun ağırlıklı olarak fibröz bağ dokusu karakterinde olduğu görüldü. Bu bağ dokusu alanlar içerisinde yer yer adipöz doku izlendi. Bazı kesitlerde kubbe tabanına yakın bölgelerde seyrek ve küçük matür kemik doku ve osteoid doku alanları tespit edildi (Şekil 4.4). Fibröz bağ dokusu alan içinde seyrek olarak osteojenik odaklar saptandı (Şekil 4.5). Trikrom ile boyanan kesitlerde cerrahi sınırlar arasındaki alanı dolduran fibröz bağ dokusu yeşil renkte boyanmıştı. Cerrahi kemik uçlarda ve yakın alanlarda yer yer küçük adacıklar şeklinde immatür osteokondüktif kemik oluşumu tespit edildi (Şekil 4.6). Histomorfometrik bulgular tablo 4.1-4.2-4.3-4.4 te görülmektedir.



Şekil 4.4. Birinci ay A grubuna ait genel histolojik görünüm (oklar: matür kemik doku , yıldızlar: fibröz bağ dokusu, At: adipöz doku, H-E, Bar=1000 µm)

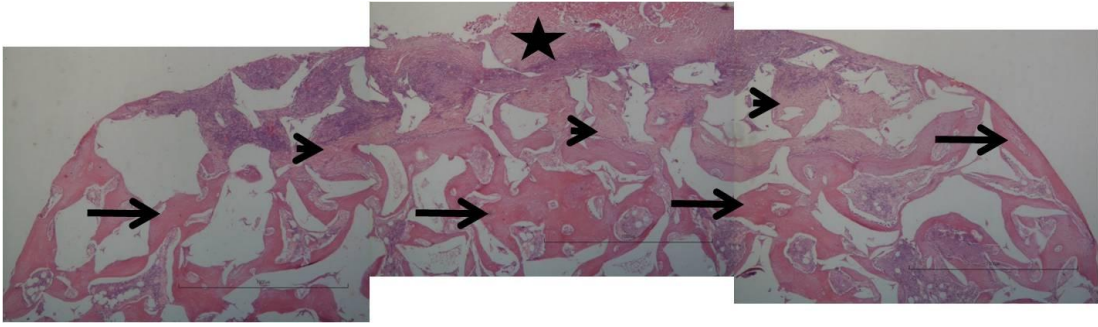


Şekil 4.5. Birinci ay A grubuna ait örnek fotoğraf (oklar: osteojenik odaklar, yıldız: fibröz bağ dokusu, H-E, Bar=100 µm)

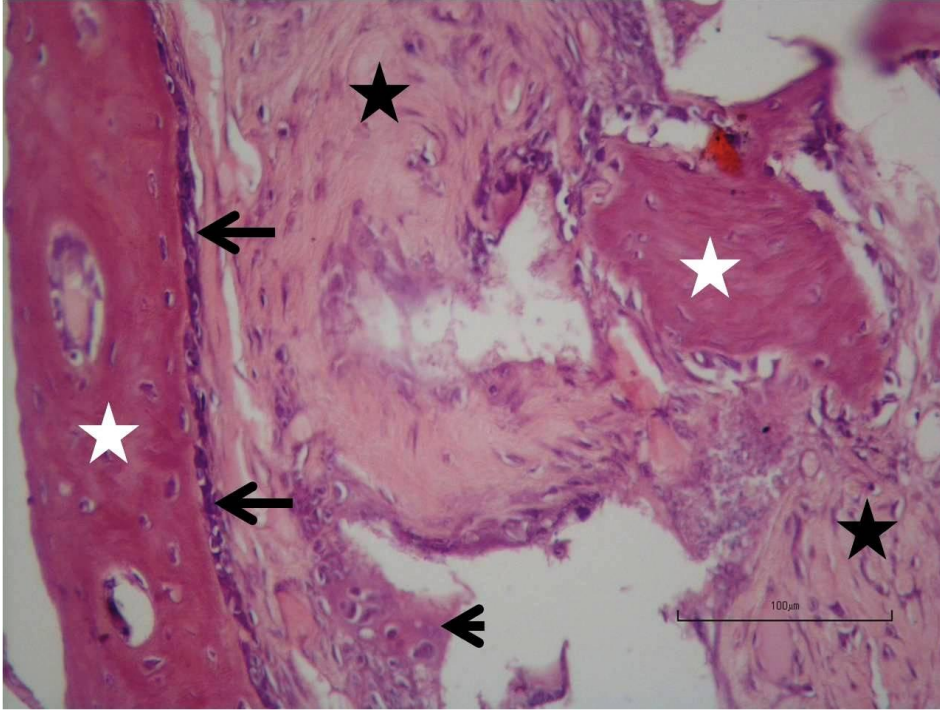


Şekil 4.6. Birinci ay A grubuna ait örnek fotoğraf (oklar: matür kemik trabekülleri, yıldızlar: fibröz bağ dokusu, ok başları: osteokonduktif kemik gelişimi, Trikrom, Bar=1000 µm)

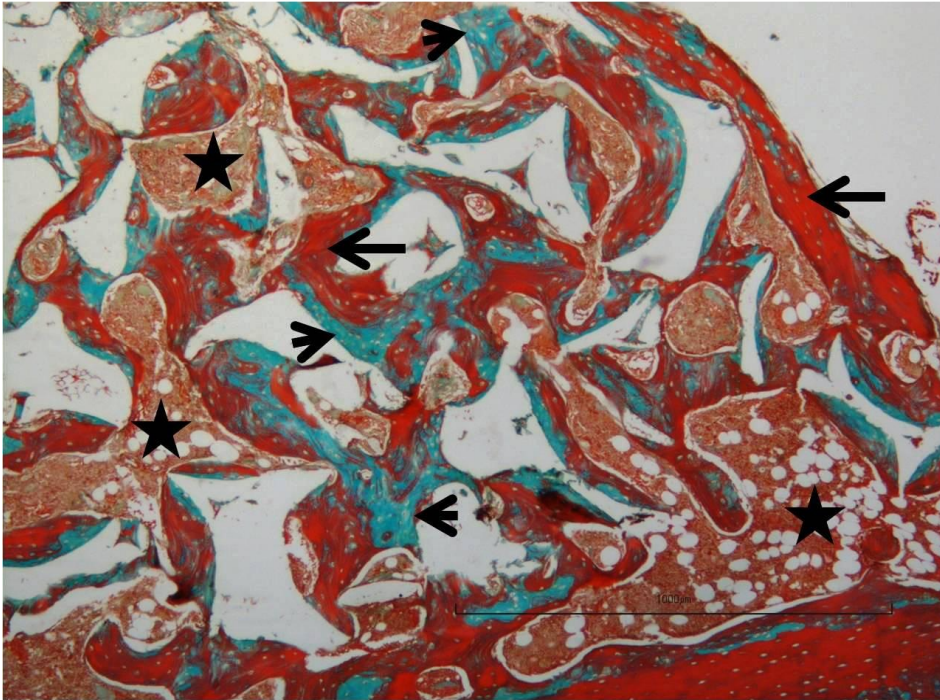
Birinci Ay B Grubu: İncelenen H-E ile boyanmış kesitlerde, kubbe alanı içindeki dokunun özellikle ½ taban bölgesinde trabeküler yapıda matür kemik dokusu ve yer yer osteoid doku izlendi. Kubbe alanının ½ üst bölgesinde ise ağırlıklı olarak fibröz bağ dokusu ve osteoid doku gözlemlendi (Şekil 4.7). Matür kemik trabekülleri etrafındaki endosteum alanlarında osteoblastik hücreler ve osteoklast grupları saptandı (Şekil 4.8). Trikrom ile boyanan kesitlerde trabeküler kemik dokunun matür alanları kırmızı, osteoid doku karakterindeki alanları yeşil renkte boyanmış olarak gözlemlendi. Trabeküler yapıdaki kemik ve osteoid doku alanları arasındaki alanlarda yer yer hematopoietik doku tespit edildi (Şekil 4.9).



Şekil 4.7. Birinci ay B grubuna ait genel histolojik görünüm (oklar: matür kemik trabekülleri, ok başları: osteoid doku, yıldız: fibröz bağ dokusu, H-E, Bar=1000 µm)

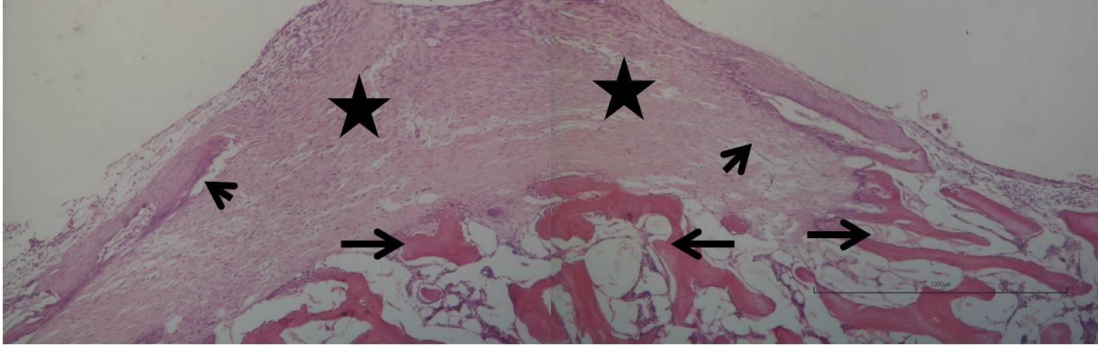


Şekil 4.8. Birinci ay B grubuna ait örnek fotoğraf (beyaz yıldızlar: matür kemik trabekülleri, siyah yıldızlar: osteoid doku, oklar: osteoblastlar, ok başı: osteoklast, H-E, Bar=100 µm)

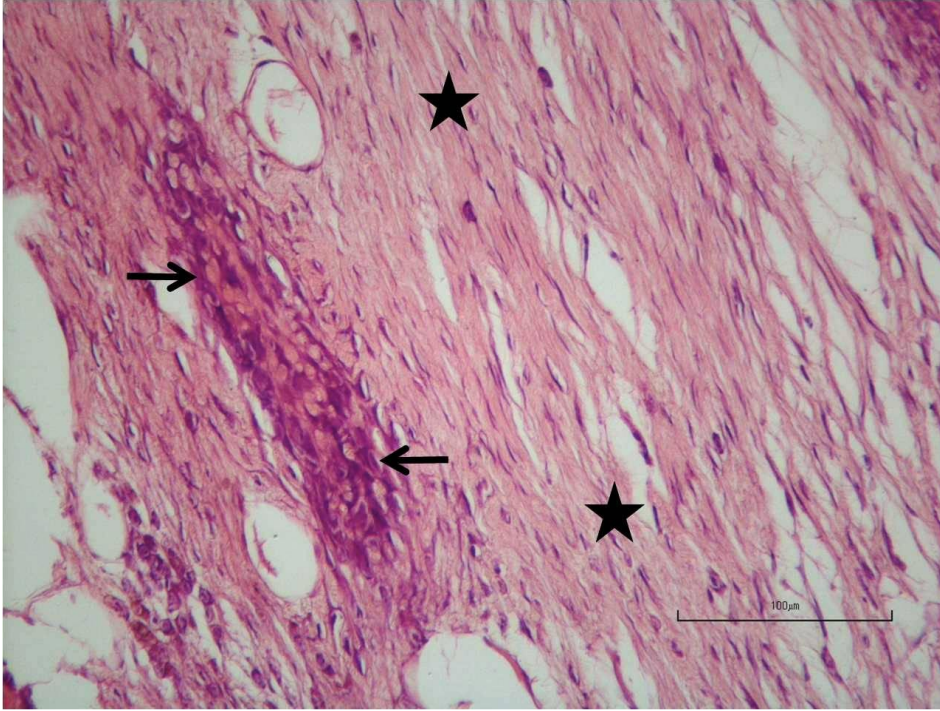


Şekil 4.9. Birinci ay B grubuna ait örnek fotoğraf (oklar: matür kemik trabekülleri, ok başları: osteoid doku, yıldızlar: hematopöietik doku, Trikröm, Bar=1000 µm)

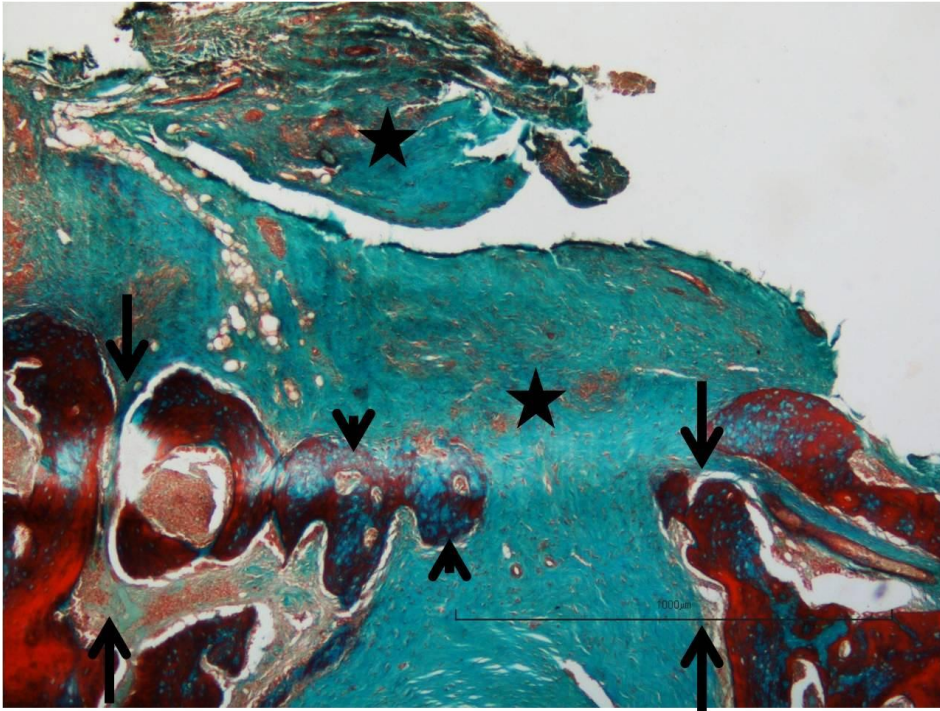
Birinci Ay C Grubu: Bu gruptaki H-E (Şekil 4.10-4.11) ve Trikrom (4.12) ile boyanan perparatlardaki histolojik bulgular 1. Ay Boş grubundaki histolojik bulgulara benzer olarak gözlemlendi. Histomorfometrik bulgular tablo 4.1-4.2-4.3-4.4 te görülmektedir.



Şekil 4.10. Birinci ay C grubuna ait genel histolojik görünüm (oklar: matür kemik trabekülleri , yıldızlar: fibröz bağ dokusu, ok başları: osteojenik odaklar , H-E, Bar=1000 µm)

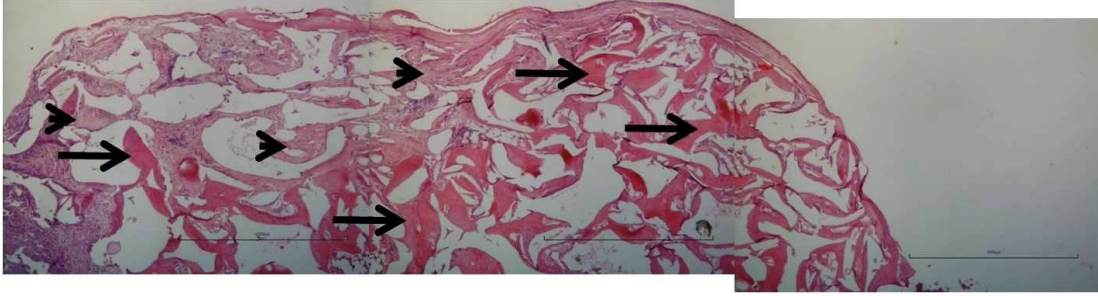


Şekil 4.11. Birinci ay C grubuna ait örnek fotoğraf (oklar: osteojenik odaklar, yıldız: fibröz bağ dokusu, H-E, Bar=100 µm)

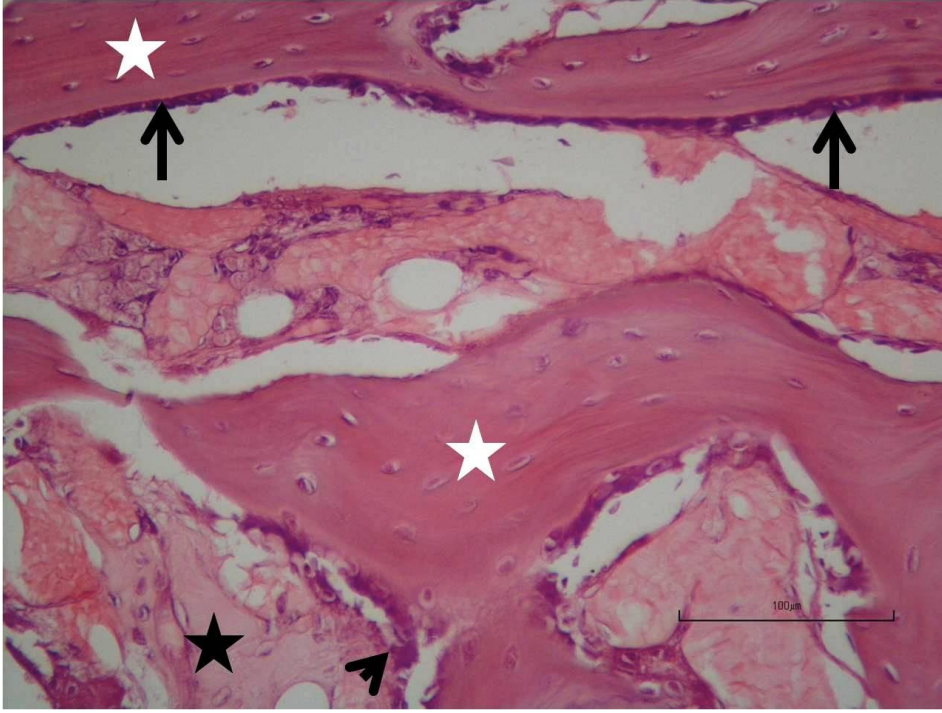


Şekil 4.12. Birinci ay C grubuna ait örnek fotoğraf (oklar: matür kemik trabekülleri, yıldızlar: fibröz bağ dokusu, ok başları: osteokondüktif kemik gelişimi, Trikrom, Bar=1000 µm)

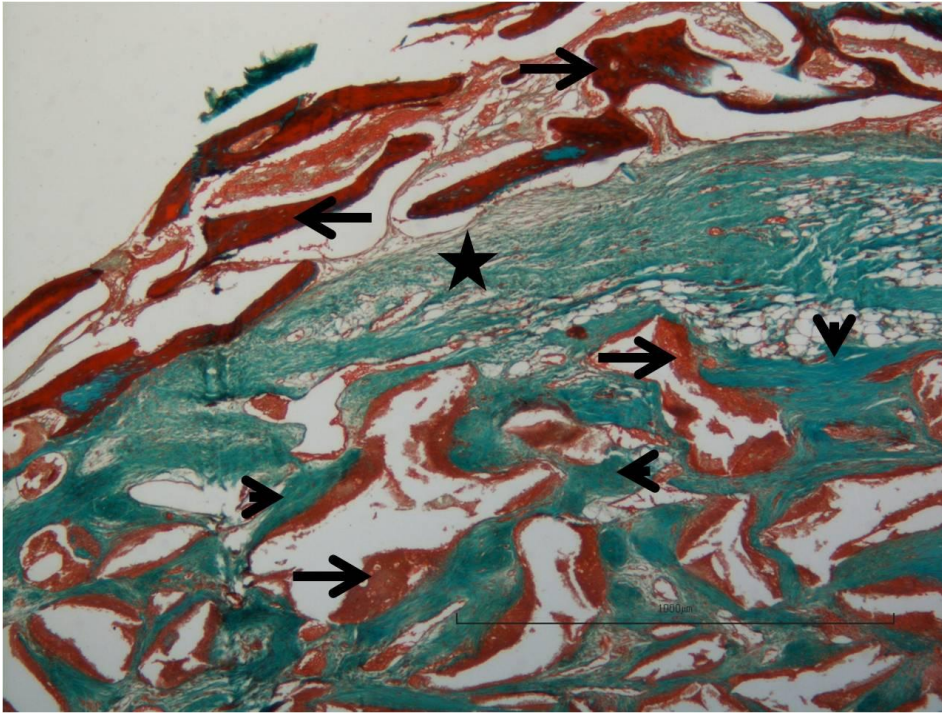
Birinci Ay D Grubu: Bu gruptaki H-E ile boyanan kesitlerdeki histolojik bulgular matür kemik trabekülleri ve osteoid doku gelişimi açısından 1. Ay Greft grubunda izlenen histolojik yapıya benzemektedir (Şekil 4.13). Matür kemik trabekülleri etrafındaki endosteum alanlarında osteoblastik hücreler, osteoklast grupları ve trabeküller arası alanlarda greft materyali kalıntıları izlendi (Şekil 4.14). Trikrom ile boyanan kesitlerde kırmızı renkte boyanmış matür kemik trabekülleri ve yeşil renkte boyanmış osteoid doku karakterinde trabeküller de mevcuttu (Şekil 4.15).



4.13. Birinci ay D grubuna ait genel histolojik görünüm (oklar: matür kemik trabekülleri, ok başları: osteoid doku, H-E, Bar=1000 µm)



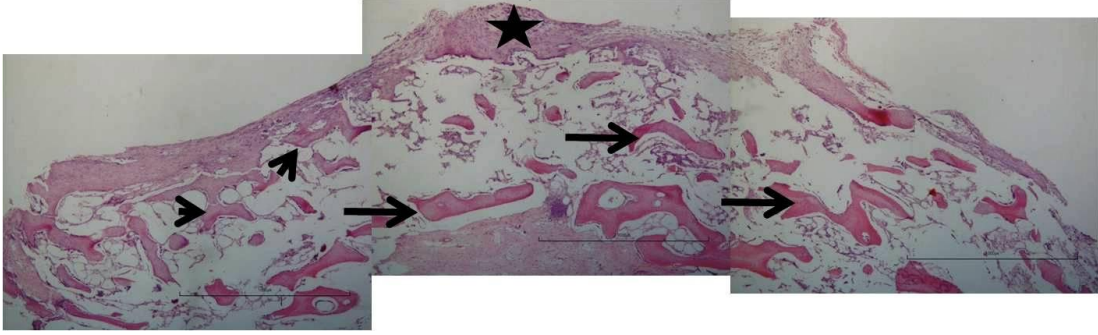
Şekil 4.14. Birinci ay D grubuna ait örnek fotoğraf (beyaz yıldızlar: matür kemik trabeküller, siyah yıldız: osteoid doku, oklar: osteoblastlar, ok başı: osteoklast, H-E, Bar=100 µm)



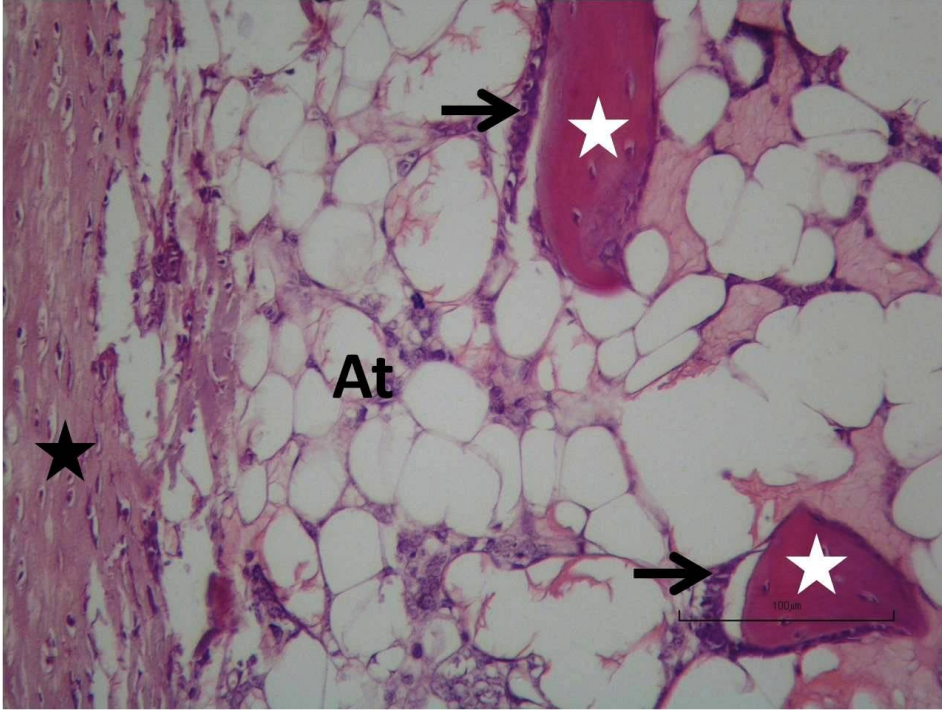
Şekil 4.15. Birinci ay D grubuna ait örnek fotoğraf (oklar: matür kemik dokusu alanları, ok başları: osteoid doku alanları, yıldız: fibröz bağ dokusu, Trikrom, Bar=1000 µm)

4.1.3. Üçüncü Aya Ait Histolojik Bulgular

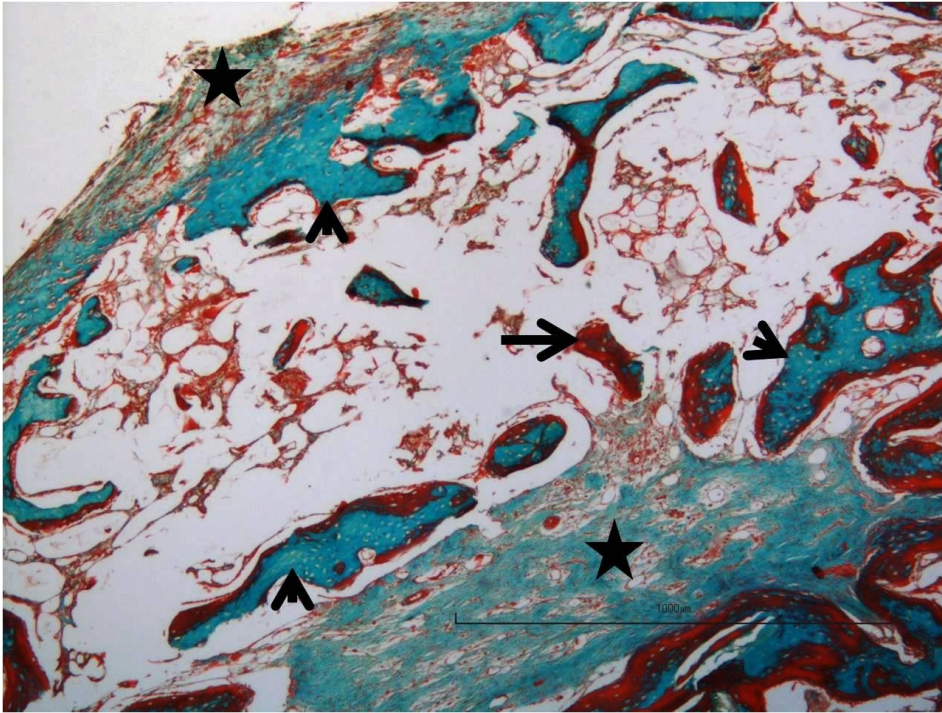
Üçüncü Ay A Grubu: İncelenen H-E ile boyanmış kesitlerde kubbe alanı yüzeyinde fibröz bağ dokusu izlendi. Bu fibröz bağ dokusu alan ile kubbe tabanı arasında kalan bölgede nispeten seyrek olarak ince, küçük matür kemik trabekülleri ile osteoid doku karakterinde trabeküler yapılara rastlandı (Şekil 4.16). Matür kemik trabeküllerin yüzeylerinde yer yer osteoblastlar mevcuttu. Matür kemik ve osteoid trabeküllerin arasındaki boşluklarda adipöz doku izlendi (Şekil 4.17). Trikrom ile boyanan kesitlerde trabeküler yapıların periferik kısımlarındaki matür alanlar kırmızı, osteoid doku özelliğindeki alanlar yeşil renkte boyanmış olarak izlendi (Şekil 4.18).



Şekil 4.16. Üçüncü ay A grubuna ait genel histolojik görünüm (oklar: matür kemik dokusu , ok başları: osteoid doku, yıldız: fibröz bağ dokusu, H-E, Bar=1000 µm)

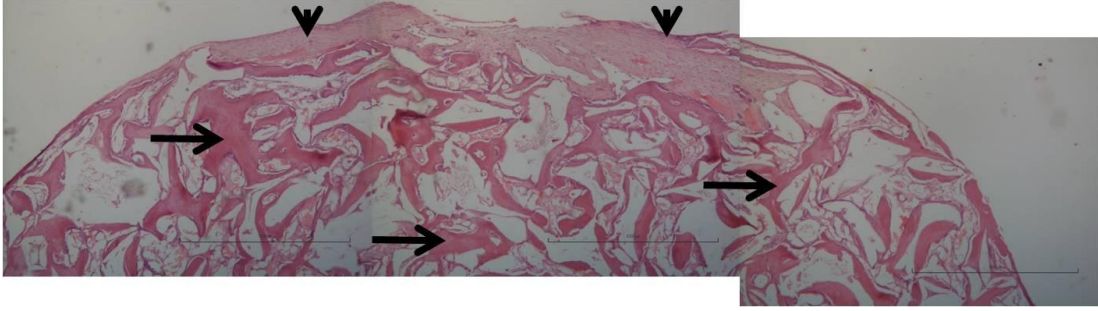


Şekil 4.17. Üçüncü ay A grubuna ait örnek fotoğraf (beyaz yıldızlar: matür kemik dokusu, siyah yıldız: fibröz bağ dokusu , oklar: osteoblastlar, H-E, Bar=100 µm)

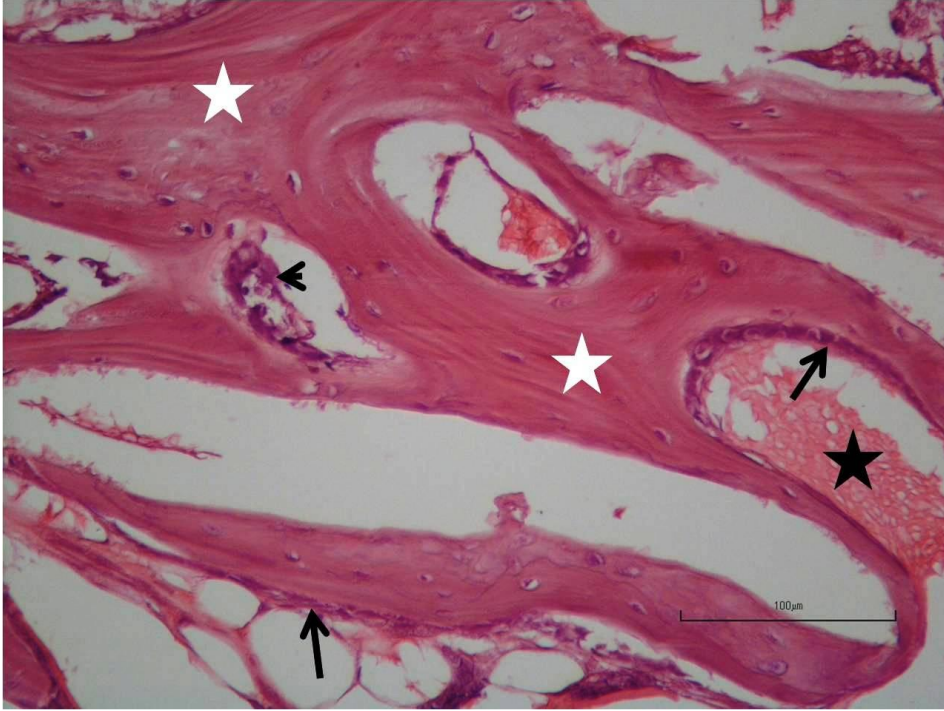


Şekil 4.18. Üçüncü ay A grubuna ait örnek fotoğraf (ok: matür kemik dokusu, ok başları: osteoid doku, yıldızlar: fibröz bağ dokusu, Trikrom, Bar=1000 µm)

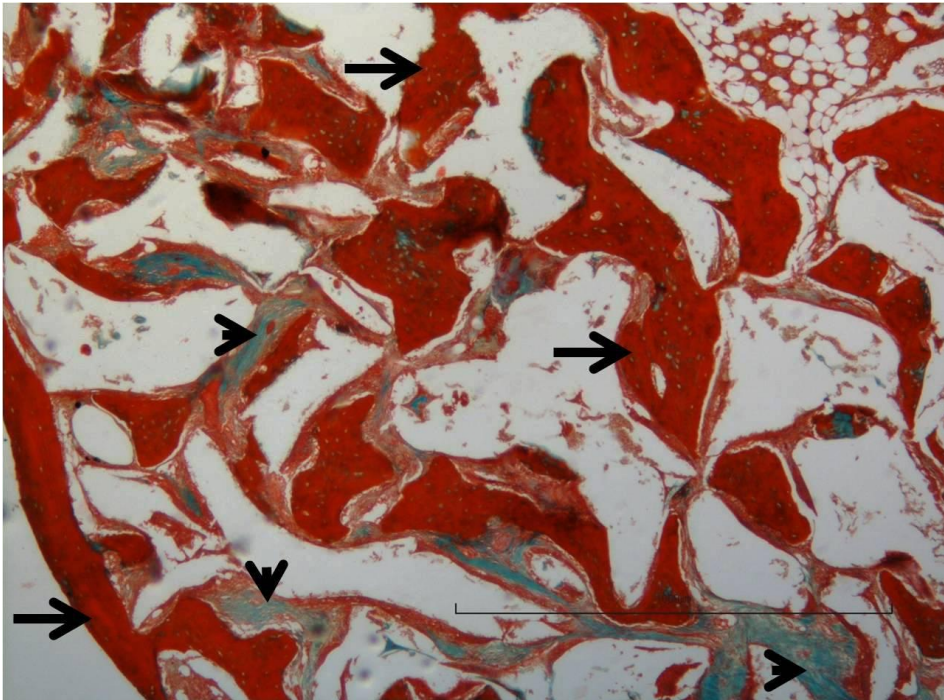
Üçüncü Ay B Grubu: İncelenen H-E ile boyanmış kesitlerde ağırlıklı olarak matür kemik trabekülleri, yer yer osteoid doku karakterinde trabeküler yapılar ve minimal düzeyde fibröz bağ dokusu alanlar izlendi(Şekil 4.19). Matür kemik trabeküllerin yüzeyinde osteoblastlar ve yer yer osteoklast gruplarına rastlandı. Ayrıca trabeküller arasındaki alanlarda hematopoietik doku ve greft materyali kalıntıları tespit edildi (Şekil 4.20). Trikrom ile boyanan kesitlerde kemik trabeküllerin matür yapıda olup kırmızı renkte boyandığı görülmekle birlikte trabeküller içerisinde minimal düzeyde osteoid doku karakterindeki alanlar yeşil renkte boyanmış olarak izlendi (Şekil 4.21).



Şekil 4.19. Üçüncü ay B grubuna ait örnek fotoğraf (oklar: matür kemik dokusu, ok başları: osteoid doku, H-E, Bar=100 µm)

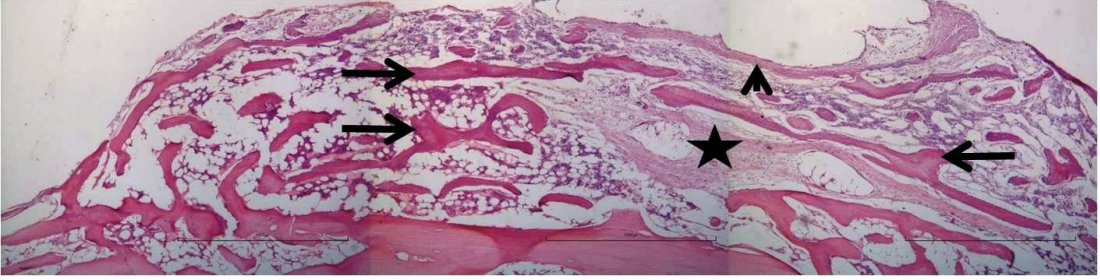


Şekil 4.20. Üçüncü ay B grubuna ait örnek fotoğraf (beyaz yıldızlar: matür kemik dokusu, siyah yıldız: greft materyali, oklar: osteoblastlar, ok başı: osteoklast, H-E, Bar=100 µm)

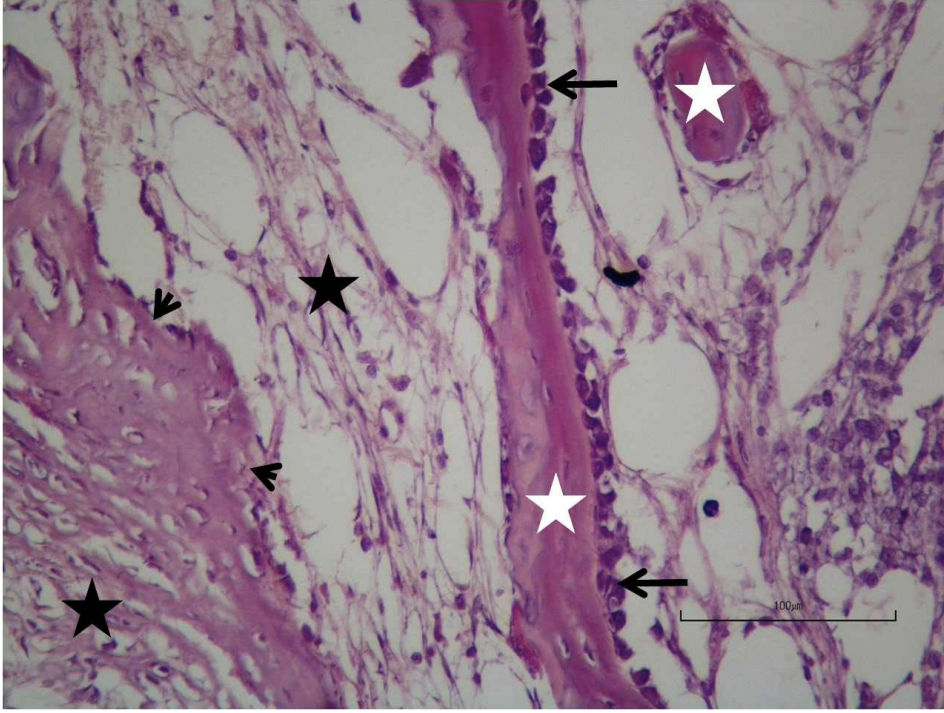


Şekil 4.21. Üçüncü ay B grubuna ait örnek fotoğraf (oklar: matür kemik dokusu, ok başları: osteoid doku, Trikrom, Bar=1000 µm)

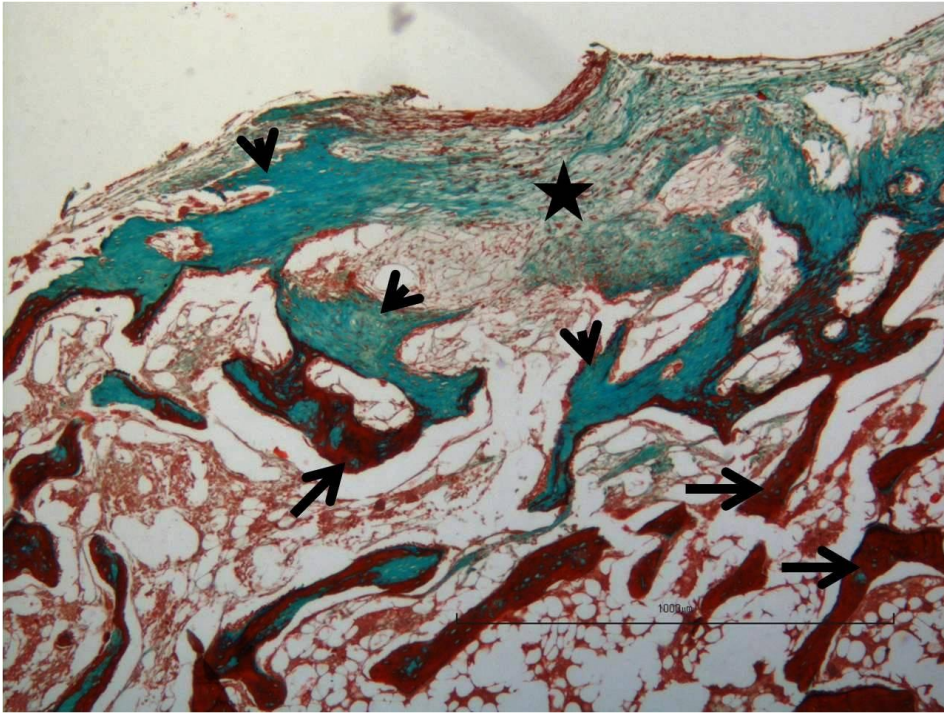
Üçüncü Ay C Grubu: İncelenen H-E ile boyanmış kesitlerde kubbe alanı içinde matür kemik trabekülleri, osteoid doku karakterinde trabeküler ve fibröz bağ dokusu alanlar izlendi. Trabeküler yapılar arasındaki alanlarda yer yer düşük yoğunlukta hematopoietik hücreler mevcuttu (Şekil 4.22). Matür kemik trabeküllerin yüzeylerinde osteoblastlar görüldü (Şekil 4.23). Trikrom ile boyanan kesitlerde kubbe tabanına yakın kemik trabekülleri matür yapıda olup kırmızı renkte, üst bölgedeki trabeküllerin ise osteoid doku karakterinde olup yeşil renkte boyandığı görüldü. Bazı kesitlerde kubbe yüzeyinde fibröz bağ dokusu alanlar saptandı (Şekil 4.24).



Şekil 4.22. Üçüncü ay C grubuna ait genel histolojik görünüm (oklar: matür kemik dokusu, yıldız: fibröz bağ dokusu, ok başı: osteoid doku, H-E, Bar=1000 µm)

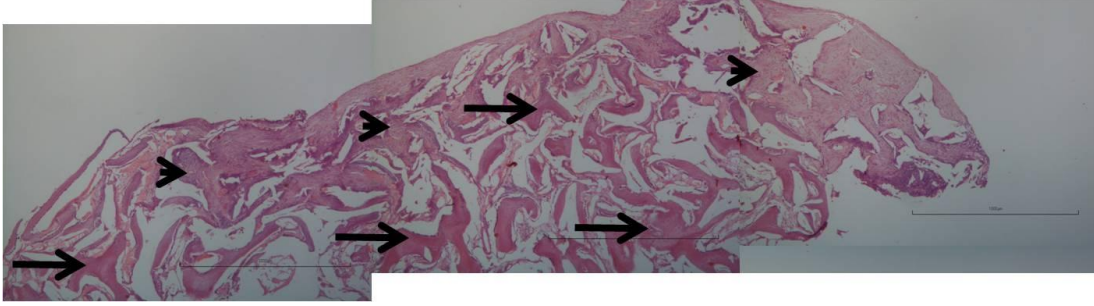


Şekil 4.23. Üçüncü ay C grubuna ait örnek fotoğraf (beyaz yıldızlar: matür kemik dokusu, siyah yıldız: fibröz bağ dokusu, oklar: osteoblastlar, ok başları: osteoid doku, H-E, Bar=100 µm)

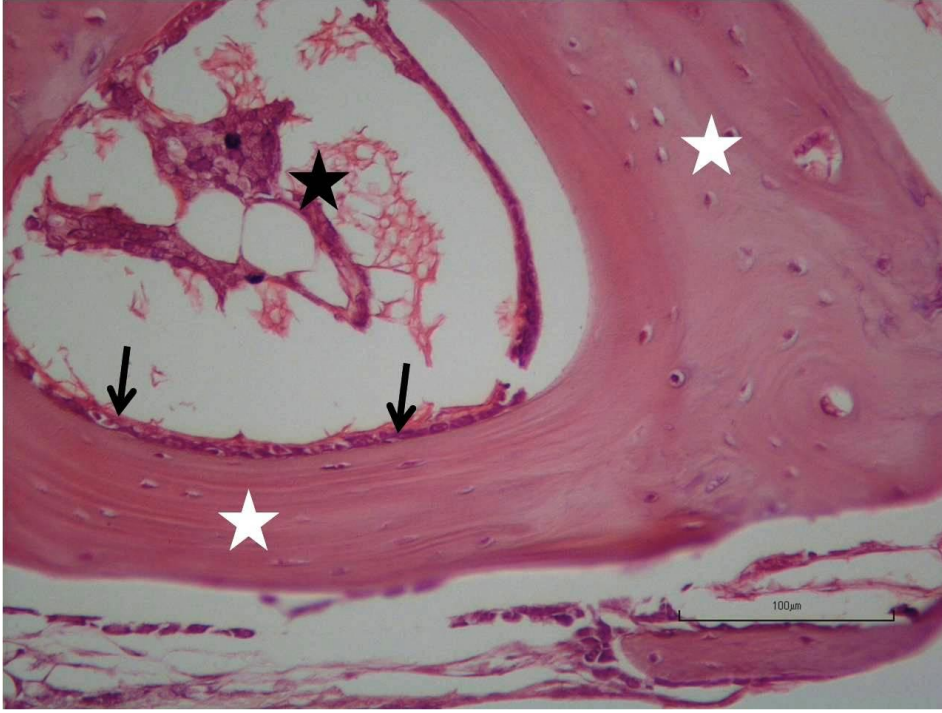


Şekil 4.24. Üçüncü ay C grubuna ait örnek fotoğraf (oklar: matür kemik dokusu, yıldız: fibröz bağ dokusu, ok başları: osteoid doku, Trikrom, Bar=1000 µm)

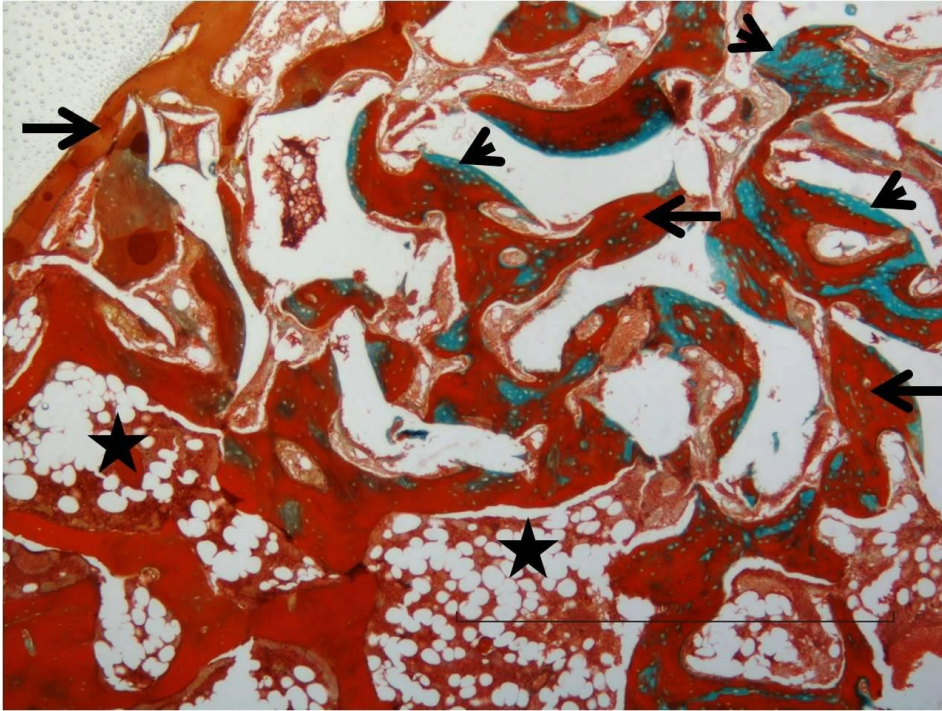
Üçüncü Ay D Grubu: Bu gruptaki H-E (Şekil 4.25-4.26) ve Trikrom (Şekil 4.27) ile boyanan preparatlardaki histolojik bulgular 3. Ay Greft grubundaki histolojik bulgulara benzer olarak gözlemlendi. Histomorfometrik bulgular tablo 4.1-4.2-4.3-4.4 te görülmektedir.



4.25. Üçüncü ay D grubuna ait genel histolojik görünüm (oklar: matür kemik dokusu, ok başları: osteoid doku, H-E, Bar=1000 µm)



Şekil 4.26. Üçüncü ay D grubuna ait örnek fotoğraf (beyaz yıldızlar: matür kemik dokusu, siyah yıldız: greft materyali, oklar: osteoblastlar, H-E, Bar=100 μm)



Şekil 4.27. Üçüncü ay D grubuna ait örnek fotoğraf (oklar: matür kemik dokusu, ok başları: osteoid doku, yıldızlar: hematopoietik doku, Trikrom, Bar=1000 μm)

4.1.4 Histomorfometrik Bulgular

Yeni oluşan kemik alanları Tablo 4.1-4.2 ve Şekil 4.28’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Yeni kemik alanı değerlendirilmesi (μm^2)

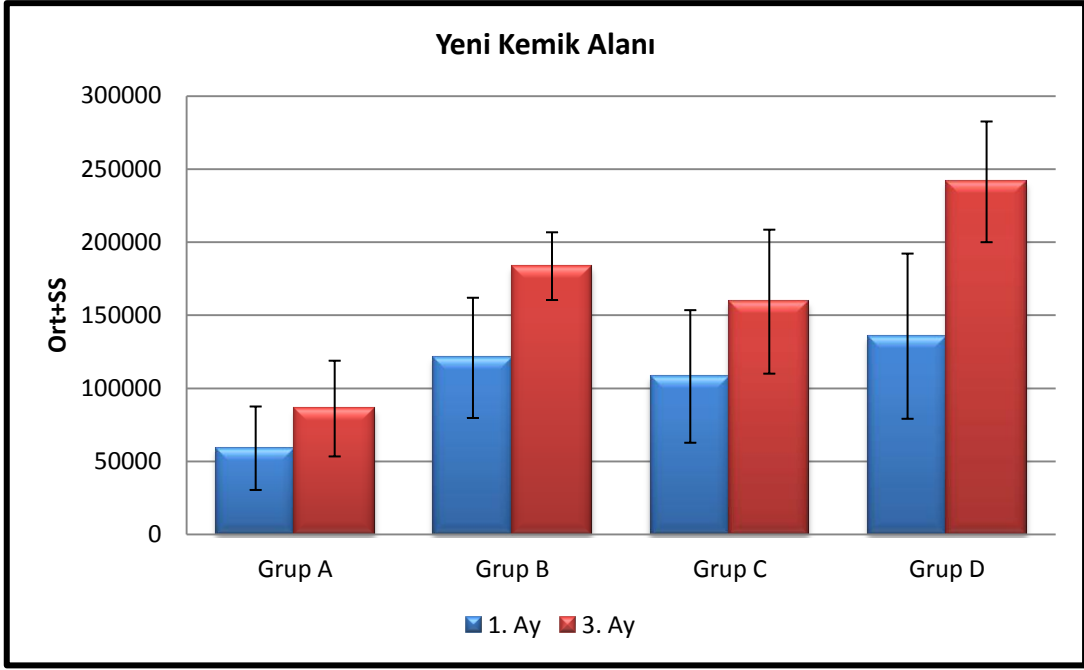
	Yeni Kemik Alanı				¹ p
	1.Ay		3.Ay		
	Ort±SS	Medyan	Ort±SS	Medyan	
A	58897±28557	54834	86033±32744	77550	0,142
B	120720±41129	120705	183485±23158	174341	0,011*
C	108024±45366	97474	159176±49256	172264	0,109
D	135561±56522	109930	241166±41299	231042	0,006**
² p	0,016*		0,001**		

¹ Mann Whitney U Test ² Kruskal Wallis Test * p<0.05 ** p<0.01

Tablo 4.2: Yeni kemik alanının post hoc değerlendirilmesi

	Yeni Kemik Alanı	
	1.Ay	3.Ay
	p	p
A/B	0,005**	0,003**
A/C	0,032*	0,022*
A/D	0,015*	0,003**
B/C	0,346	0,423
B/D	0,814	0,009**
C/D	0,423	0,006**

Mann Whitney U Test * p<0.05 ** p<0.01



Şekil 4.28. Histomorfometrik inceleme sonuçlarına göre yeni oluşan kemik alanlarının dağılımları (μm^2)

Grupların 1.aydaki yeni kemik alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.016$; $p<0.05$) (Tablo 4.1). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için yapılan post hoc Mann Whitney U Test sonucunda; A grubunun yeni kemik alanı ortalaması, B ($p:0.005$), C ($p:0.032$), D ($p:0.015$) gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.01$; $p<0.05$). B, C ve D gruplarının 1.aydaki yeni kemik alanı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Grupların 3.aydaki yeni kemik alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.1). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için yapılan post hoc Mann Whitney U Test sonucunda; A grubunun 3.aydaki yeni kemik alanı ortalaması, B ($p:0.003$), C ($p:0.022$), D ($p:0.003$) gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.01$; $p<0.05$). B ($p:0.009$) ve C ($p:0.006$) gruplarının 3.aydaki yeni kemik alanı ortalaması, D grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.01$). B ve C gruplarının 3.aydaki yeni kemik alanı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

A Grubunda; 1. aydaki yeni kemik alanı ortalaması ile 3. Ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.142; p>0.05).

B Grubunda; 3. aydaki yeni kemik alanı ortalaması, 1. aydan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.011; p<0.05).

C Grubunda; 1. aydaki yeni kemik alanı ortalaması ile 3. Ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.109; p>0.05).

D Grubunda; 3. aydaki yeni kemik alanı ortalaması, 1. aydan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.006; p<0.01).

Yeni oluşan kemiğin total doku alanına oranlanarak elde edilen yeni oluşan kemik alanlarının yüzdeleri Tablo 4.3-4.4 ve Şekil 4.29’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3: Yeni kemik alanının yüzdesi

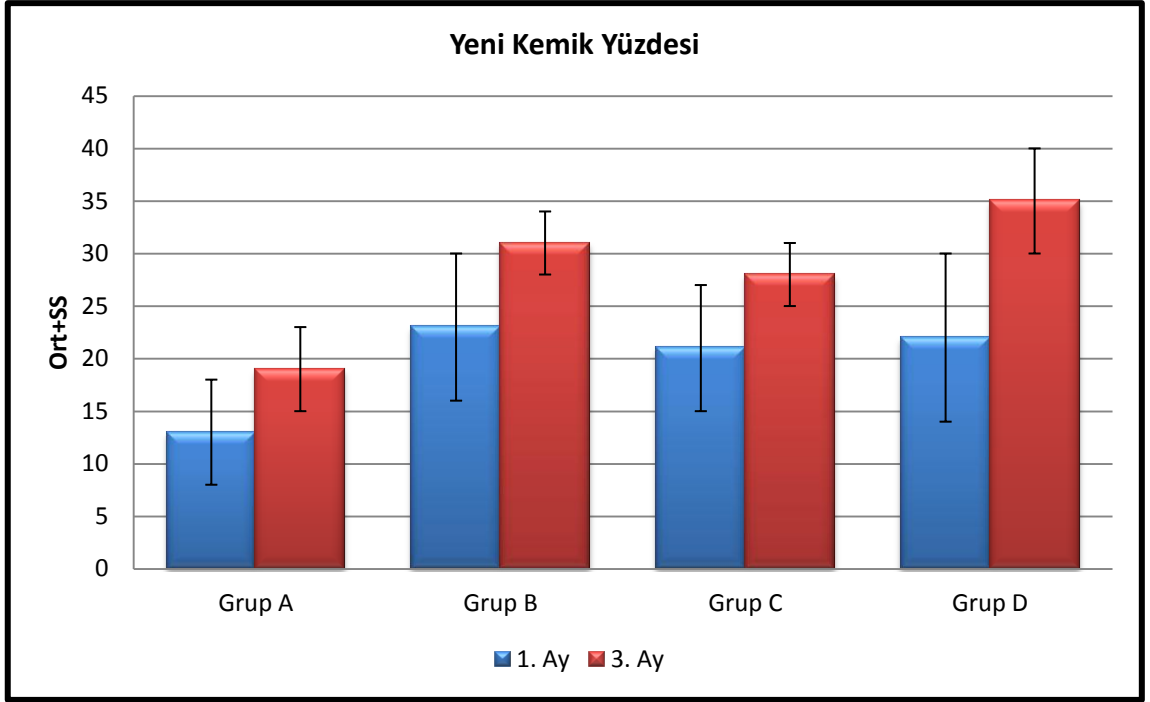
	Yeni kemik yüzdesi				¹ p
	1.Ay		3.Ay		
	Ort±SS	Medyan	Ort±SS	Medyan	
A	13±5	10	19±04	20	0,035*
B	23±7	20	31±3	30	0,034*
C	21±6	20	28±3	30	0,037*
D	22±8	20	35±5	30	0,025*
² p	0,049*		0,001**		

¹ Mann Whitney U Test ² Kruskal Wallis Test * p<0.05 ** p<0.01

Tablo 4.4: Yeni kemik yüzdesinin post hoc değerlendirilmesi

	Yeni Kemik Alanı Oranı	
	1.Ay	3.Ay
	p	p
A/B	0,013*	0,003**
A/C	0,032*	0,007**
A/D	0,046*	0,003**
B/C	0,637	0,109
B/D	1,000	0,078
C/D	0,873	0,025*

Mann Whitney U Test * p<0.05 ** p<0.01



Şekil 4.29. Histomorfometrik inceleme sonuçlarına göre yeni oluşan kemik alanlarının yüzde cinsinden dağılımları (%)

Grupların 1.aydaki yeni kemik yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.049$; $p<0.05$) (Tablo 4.3). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için yapılan post hoc Mann Whitney U Test sonucunda; A grubunun yeni kemik yüzdesinin ortalaması, B ($p:0.013$), C ($p:0.032$), D ($p:0.046$) gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). B, C ve D gruplarının 1.aydaki yeni kemik yüzdelerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Grupların 3.aydaki yeni kemik yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.3). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için yapılan post hoc Mann Whitney U Test sonucunda; A grubunun 3.aydaki yeni kemik yüzdesinin ortalaması, B ($p:0.003$), C ($p:0.007$), D ($p:0.003$) gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.01$). C grubunun 3.aydaki yeni kemik yüzdesinin ortalaması, D grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p:0.025$; $p<0.05$). B ve C gruplarının 3.aydaki yeni kemik yüzdelerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). B ve D gruplarının 3.aydaki yeni kemik yüzdelerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

A Grubunda; 3. aydaki yeni kemik yüzdesinin ortalaması, 1. aydan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.035; p<0.05).

B Grubunda; 3. aydaki yeni kemik yüzdesinin ortalaması, 1. aydan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.034; p<0.05).

C Grubunda; 3. aydaki yeni kemik yüzdesinin ortalaması, 1. aydan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.037; p<0.05).

D Grubunda; 3. aydaki yeni kemik yüzdesinin ortalaması, 1. aydan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.025; p<0.05).

5. TARTIŞMA

Ağız ve çene yüz bölgesindeki kemik defektleri; konjenital, periodontal hastalıklar, enfeksiyon, travma, neoplazm veya cerrahi operasyonlar sonrası oluşan deformiteler gibi nedenlerle oluşmaktadır. Ağız ve çene yüz cerrahisinde, yaralanmış veya kaybolmuş kemik dokusunun rekonstrüksiyonu üzerinde yoğun çalışmaların yapıldığı bir alandır (1-4). Kemik kayıplarını telafi etmek amacı ile çeşitli tipteki kemik greftleri, bunların kombinasyonları, bariyer membranlar gibi biyomateryaller kullanılmaktadır (5-7).

Osteoindüktif, osteokondüktif potansiyele ve osteogenezis özelliğine sahip otojen kemik greftleri altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, ikinci bir cerrahi saha oluşturulması ve operasyon sonrası oluşan morbidite, anatomik sınırlamalar nedeniyle istenilen miktarda kemik greftinin her zaman elde edilememesi, kemik greftinde gelişen rezorpsiyon gibi komplikasyonlar kullanım alanını sınırlamaktadır (8-13). Bu dezavantajları nedeniyle kemik defektlerinin rejeneratif tedavisinde otojen greftlerin yerine allogreftler, ksenogreftler, alloplastik materyaller, rejeneratif bariyer membranlar, kemik yapımını stimule edici bazı materyaller ve büyüme faktörleri önem kazanmıştır. Bunların içinde BMP, rekombinant insan kemik morfojenetik proteini (rhBMP-2), mezenkimal stromal hücreler (MSC), PTH, Trombositten Zengin Fibrin (PRF), TGF- β 1 kemik rejenerasyonu amacıyla kullanılan materyallere örnek gösterilebilir (30-32, 53, 120). Mevcut çalışmamızda greft materyali ile YDR gerçekleştirmek için sert titanyum bariyer ve kemik rejenerasyonunu hızlandırmak amacıyla PTH(1-34) kullanılmıştır.

Ksenogreftler ile ilgili yapılan çalışmalar; kemik hacminin devamlılığının sağlanabildiğini, sinüs yükseltme operasyonlarında başarıyla uygulanabildiğini ve dayanıklılığının yüksek olduğunu göstermektedir (73, 121). Ksenogreft preparatları osteokondüktif olmalarına karşın güçlü bir immün reaksiyona neden olabilmektedir (122). Ksenogreftlere ve allogreftlere hastalık bulaştırma riskine sahip olmaları nedeniyle uygulanan sterilizasyon ve işleme yöntemleri greftlerin biyolojik özelliklerini olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca bunların elde edilmelerinde bazı etik problemler mevcuttur (10, 123). Biyoaktif camlar ve seramikler, demineralize kemik matriksi, mercan kaynaklı hidroksiapatit gibi istenildiği kadar elde edilebilen, morbidite riski bulunmayan alloplastik greftler bunlara alternatif materyallerdir (124, 125). Hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfattan oluşan sentetik greftler ortopedik, cerrahi,

kranio-maksillofasiyal ve dentoalveolar cerrahide yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Biyouyumlu olan bu greft materyalleri yeni kemik oluşturmada iskelet vazifesi görmektedirler (126, 127).

Rezorbsiyon hızı ve mekanizmasının anlaşılması greft uygulamalarında büyük önem taşımaktadır. Kullanılacak materyal yeni kemik yapımında osteoindüktif ve osteokondüktif etki gösterirken, zamanla ortamdaki tamamen kaybolarak yeni kemikle yer değiştirebilmelidir. Yapılan araştırmalar β -TCP'nin tam olarak rezorbe olması için 12-18 ay arasında değişen bir zamana ihtiyaç olduğunu göstermektedir (128, 129). Trikalsiyum fosfat kristal formundaki farklılıklara göre alfa trikalsiyum fosfat (α -TCP) veya β -TCP olarak adlandırılırlar. α -TCP kemik dokusunda stabil olarak kalmayıp HA'ya dönüşürken, β -TCP daha stabildir (130). Mevcut çalışmada tamamen sentetik malzemelerden üretilmiş Straumann® Bone Ceramic (SBC) greft materyali kullanılmıştır. Bu greft materyali %60 HA ve %40 β -TCP'nin 1100-1500°C'de sinterlenmesiyle oluşmuş bifazik kalsiyum fosfattan meydana gelmektedir. Greft partikülleri 100-500 mikron çapındadır ve %90 poroz yapıdadır. Tamamen sentetik olduğu için enfeksiyon riski taşımaz ve biyouyumludur. Osteokondüktif etkiye sahip olup, uygulandığı yerde rezorbe olarak yeni kemik oluşumunu destekler (127, 131).

Bifazik kalsiyum fosfat sinüs tabanı yükseltme operasyonlarında ve atrofiye alveolar kretlerde kemik hacminin artırılmasında ksenogreftlere iyi bir alternatiftir. Mardas ve ark. yaptıkları klinik çalışmada çekim soketlerini bifazik kalsiyum fosfat veya sığır ksenogrefti ile doldurmuşlar, 4. ve 8. ay sonunda radyografik olarak benzer sonuçlar tespit etmişlerdir (132). Frenken ve ark sinüs tabanı yükseltme operasyonu yaptıkları hastalarda bifazik kalsiyum fosfat greft materyali kullanmışlar ve implantları aynı seans yerleştirmişlerdir. 6 aylık iyileşme döneminin ardından klinik, radyografik ve biyopsi örneği alınarak yapılan histolojik incelemelerde bifazik kalsiyum fosfatın bu tür operasyonlarda başarıyla kullanılabilir implant sağ kalımını artıran, güvenilir bir materyal olduğu kanısına varmışlardır (133). Cordaro ve ark. sinüs tabanı yükseltme operasyonunda SBC ve Bio-Oss® greft materyallerini kıyaslamışlardır. Çalışmada yeni şekillenen kemik miktarları arasında istatistiksel olarak fark olmadığı, her iki materyalinde sinüs tabanı yükseltme operasyonu için uygun materyaller olduğu rapor edilmiştir (126). Bifazik kalsiyum fosfat greft materyalinin osteokondüktif etkisi ile yeni kemik oluşumu sağladığını ve biyouyumlu olduğunu gösteren hayvan çalışmaları da mevcuttur (134-136).

Uzun yıllardan beri YDR tekniği kemik ogmentasyonlarında başarıyla kullanılmaktadır (19, 25-27). Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniğinde temel prensip yara bölgesinden fibröz doku elemanlarının uzak tutulması, buna karşın bariyer membran altında bulunan pıhtı ile dolmuş boşluğa kemik hücrelerinin proliferasyonunu sağlamaktır. Kemikten daha hızlı gelişim gösteren fibroblast ve epitel hücrelerinin kemikten önce hareket edip boşluğa yerleşmeleri bu fiziksel bariyerler sayesinde engellenmektedir (16, 137-139).

Bariyer membranının yeni rejenere olan dokunun beslenmesine izin verecek şekilde geçirgen olması istenilen özelliklerdendir. Buna karşın Schmid ve ark. yaptıkları çalışmada hermetik kapatılmış titanyum bariyerler ile diğer geçirgen membranlara kıyasla aynı miktarda kemik ogmentasyonu sağlanabildiğini rapor etmişlerdir (22).

Tavşan kalvaryumunda sert oklüzif titanyum bariyer ile kemik rejenerasyonunun başarıyla gerçekleştirildiği birçok çalışma mevcuttur (140-143). Ito ve ark. titanyum kubbe kullanılarak daha öncesinde kemik olmayan bir alanda, iskeletsel sınırların üzerinde kemik ogmentasyonunun gerçekleşebileceğini göstermişlerdir (29).

Klinisyenler titanyum bariyer membranlar ile kemik şekillenmesi sağlayabilmelerine rağmen, oluşan kemik hacmini artırmak için ilave materyallere ihtiyaç duymaktadırlar (142).

Birçok araştırmacı titanyum kubbe altında sentetik veya doğal kemik yapılarını içeren materyaller kullanmıştır (28, 29, 144). Marechal ve ark. oklüzif titanyum bariyer altında otojen periosteal hücreler ve iki farklı kalsiyum fosfat platform kullanarak kemik ogmentasyonu gerçekleştirmiş ve 4 çalışma grubu arasında fark bulunamamıştır. Ancak kontrol grubuyla kıyaslandığında önemli miktarda yeni kemik şekillenmesi görülmüştür (4).

Schmid ve ark. titanyum çerçeve ve e-PTFE membranların kombine kullanımı ile iskeletsel sınırların dışında kemik rejenerasyonu gerçekleştirilebileceğini rapor etmişlerdir (22). Bu tavşan kalvaryumunun ince kortikal tabakasında dahi vertikal kemik rejenerasyonunun gerçekleşebileceğini göstermek açısından önemli bir çalışmadır. Lundgren ve ark. da yaptıkları çalışmada titanyum kubbeleri vertikal kemik yüksekliğinin artırılmasında kullanmışlar ve biyoyumlu bu materyallerin bazal kemikten kan desteğinin sağlanması ve yumuşak doku göçünün önlenmesine önemli katkı yaptığını vurgulamışlardır (93).

Membran materyalinin biyoyumlu ve osteokondüktif olması, oklüzif özellik taşıması ve deforme olmadan oluşturulan boşluğu koruyabilmesi istenilen

özelliklerindedir. Rezorbe olabilen membranların yabancı cisim reaksiyonuna neden olabileceğinden artık bırakmadan tamamen rezorbe olması gerekir. Kollojen membranların sentetik membranlara göre rezorpsiyon özelliklerinin daha iyi olduğu ve daha az enfeksiyona sebep oldukları bildirilmiştir. Ancak rezorbe olan membranların periosttan ve yumuşak dokulardan gelen kuvvetlere karşı deforme olup boşluğu koruyamamaları risk oluşturmaktadır (23, 24).

Schenk ve ark. bariyer membran altındaki greft materyalinin kan pıhtısını sabitleyip yeni kemik şekillenmesinin gelişimine katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir. Membran altında greft kullanımının araştırıldığı birçok klinik (145, 146) ve deneysel (22, 97, 147, 148) araştırma mevcuttur.

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda yeni kemik şekillenmesi greft veya defekt bölgesine anjiojenik veya osteojenik hücrelerin göçü ile ilişkilidir (17, 19-21). Rompen ve ark. kortikal tabakanın perfore edilip osteojenik hücrelerin geçişine izin verilmesi ve kan desteğinin stimüle edilmesiyle artmış yeni kemik şekillenmesi gözlemlenmişlerdir (149). İlk şekillenen örgü kemik yerini yaklaşık 8 haftalık bir zaman geçtikten sonra lameller kemiğe bırakır (5, 20, 150). Greft uygulamaları ile daha hareketsiz bir ortam yaratılarak yeni kemik şekillenmesi hızlandırılır (21, 151).

Yapılan farklı insan (146) ve hayvan (21, 152-154) çalışmalarında vertikal olarak kemik yüksekliğinin 1.5 ile 5 mm arasında artırabildiği rapor edilmiştir.

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda defekti veya greft materyalini fibröz doku invazyonundan korumak, iyileşme süresince oluşturulan boşluğun devamlılığını sağlamak gibi önemli görevleri bulunan bariyer membranlar, farklı dizaynlarda ve materyallerden üretilmektedir. Sert bariyer membranlar titanyum, teflon ve seramikten üretilmektedir (4, 155).

Titanyum bariyerlerle oluşturulan vertikal kemik ogmentasyonunda teriparatid etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bundan dolayı bu çalışmada gruplar arasında histolojik ve histomorfometrik olarak yeni mineralize kemik oluşumu, yeni doku oluşumu, fibröz doku invazyonu verileri değerlendirilmiştir.

Kemik dokusunu histolojik ve histomorfometrik inceleme amaçlı yapılan çalışmalarda farklı deney hayvanlarından yararlanılmıştır. Bu deney hayvanlarından sıçan ve fareler, haversian sisteme sahip olmamaları, boyutsal olarak küçük olmaları ve operasyon ve tespit güçlüğü gibi dezavantajlara sahip laboratuvar hayvanlarıdır. Bu tip deneklerde kemiğin histomorfometrik değerlendirilmesi de zordur. Filojenik açıdan üst sınıflarda bulunan tavşan ve kedi gibi türlerde haversian sistem oluşmaktadır. Boyutları

nedeniyle tavşan, domuz gibi hayvanlar operasyon ve tespiti daha uygun modellerdir (156). Deneyin yürütüldüğü İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde rutin üretimlerinin yapılmaması ve bu hayvanlar için yeterli barınakların olmaması nedeniyle domuzlar, kediler ve köpekler de bu çalışma için uygun görülmemiştir. Farklı hayvan modelleri arasında tavşanlar insanlara benzer sert ve yumuşak doku cevabı vermekle birlikte, deney koşullarının standardize edilebilmesi, deneylerin tekrarlanabilir olması, ucuz olması ve yüksek kemik yapım-yıkım döngüsü gibi avantajlara sahiptir (157). Bu nedenlerle çalışmamızda deney hayvanı olarak tavşanların kullanımına karar verilmiştir.

Tavşan modelinde kemik rejenerasyonunu incelemek amacıyla yapılan araştırmalarda kalvaryum, mandibula, femur gibi farklı anatomik bölgelerde çalışılmıştır (158, 159). Kafatası ve yüz bölgesindeki kemik dokusu ile ilgili çalışmalar için uygun memeli modellerinden birisi olması ve elde edilen sonuçların literatürde yapılan diğer çalışmalar (48, 104, 140, 160) ile karşılaştırılabilmesi için bu çalışmamızda tavşan kafatası tercih edildi. Tavşan çalışmalarında kalvaryal defektler sık tercih edilmektedir. Kalvaryal kemiğe ulaşılması ve defekt oluşturulması kolaydır (161). Tavşan kalvaryumunda neo-osteogenezisin (genetik olarak belirlenen iskeletsel gelişimin dışında yeniden kemik oluşumu) YKR tekniği kullanılarak mümkün olabildiğini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (148, 162).

Kemik iyileşmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda kullanılan yöntemlerden biride histolojik ve histomorfometrik analizdir. Histomorfometrik inceleme kemik hücrelerini ve aktivitelerinin in situ olarak değerlendirebilen tek metod olduğu için, kemik dokusunun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir (163). Min ve ark., Maracheal ve ark., Lungren ve ark. tavşan kafatasında titanyum bariyerle elde ettikleri yeni kemik ve dokuyu histolojik ve histomorfometrik inceleme ile değerlendirmişlerdir (4, 93, 164). Çalışmamızda yeni kemik oluşumunu ve hücrel değişiklikleri analiz etmek amacıyla güvenilirliği literatürdeki bu çalışmalarda rapor edilen histolojik ve histomorfometrik değerlendirme yöntemleri kullanılmıştır.

Çalışmamızda, her bir tavşan kafatasına bir çift titanyum bariyer yerleştirilmiş ve bariyerlerden birisine SBC greft materyali konulmuş, diğer kubbenin altı boş bırakılmıştır. Deneklerin yarısına subkütan teriparatid verilmiş, greft materyallerinin yeni kemik oluşumundaki etkinliği ve ilacın YKR'deki etkinliği araştırılmıştır.

Oluşturulan boşluk altında kanlanmanın sağlanması kemik rejenerasyonu ile iyileşme için önemli bir faktördür (17, 165). Mezenkimal kök hücrelerinin kemik

hücrelerine farklılaşmasını sağlayan BMP kemik oluşumunda osteoindüktif role sahiptir. Çalışmamızda, kemikte dekortikasyon yapılarak kemik iliği açığa çıkartıldı ve kanama odağı sağlandı. Kemik oluşumunda etkili olan ve konak kemik iliğinde mevcut BMP'ler etkin hale getirilmiş oldu (20, 166-168).

Literatürde bariyerler yerleştirmeden önce tavşan kafatasına çok sayıda delik açılarak dekortikasyon yapılan çalışmalar mevcuttur (143, 149, 160). Mevcut çalışmamızda titanyum bariyer altına herhangi bir materyal yerleştirilmeden sadece dekortike edilen gruplarda hem birinci hem de üçüncü ayda kemik oluşumu tespit edildi.

Min ve ark. yaptıkları çalışmada tavşan kafatasında çapı 8 mm ve yüksekliği 4 mm olan titanyum kubbeler kullanarak kemik ogmentasyonu gerçekleştirmişlerdir. Çalışma grubunda 1.4 mm çapındaki rond frez ile delikler açarak dekortikasyon yapmışlardır. Histomorfometrik incelemede 3. ay sonunda deney grubunda önemli derecede artmış kemik neogenezisi ve yeni oluşan dokudaki mineralize kemik oranının daha fazla olduğu görülmüştür (164). Majzoub ve ark. tavşan kafatasında dekortikasyonun etkinliğini araştırmış ve çalışma grubunda daha yoğun mineralize kemik tespit etmişlerdir (169). Rompen ve ark. sıçan kafatasında yaptıkları dekortikasyon çalışmasında deney gruplarında 16 hafta sonunda artmış yeni kemik şekillenmesi rapor etmişlerdir (149).

Min ve ark. 2008 yılında yaptıkları çalışmada ise dekortikasyonda deliklerin çapının yeni şekillenen kemiğin miktarını etkilemediğini bildirmişlerdir (143).

Deney hayvanı olarak tavşanın kullanıldığı araştırmalarda anjiogenezis ve yeni kemik oluşumunun gözlemlenebilmesi için yaklaşık 1 aylık sürenin yeterli olduğu savunulmaktadır (170, 171). Min ve ark. (93), Tamura ve ark. (172), Eziganlı ve ark. (173); tavşan kafatasında yaptıkları çalışmada değerlendirme sürelerini 1. ve 3. ay olarak belirlerken, Lundgren ve ark. (164) bu süreyi 3 ay olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda da kemik iyileşmesinin erken dönem ve geç dönem bulgularını görmek amacıyla iyileşme değerlendirme süreleri 1.ve 3. ay olarak kabul edilmiştir. Mevcut çalışmamızda da birinci ayda yeni kemik oluşumu tespit edildi. Üçüncü ayda ise bütün gruplarda kemik oluşumunun birinci aya göre istatistiksel olarak önemli oranda fazla olduğu görüldü. Greft uygulaması yapılan gruptaki yeni mineralize kemik yüzdesinin sadece dekortike edilen gruba göre kısa ve uzun dönemde daha fazla olduğu görüldü.

Yapılan çalışmalarda titanyum bariyerleri kafatasına yerleştirirken farklı yöntemler kullanılmıştır. Steenberghe ve ark., Marechal ve ark., Ezirganlı ve ark.

bariyerlerin kemiğe tespitinde doku yapıştırıcısı kullanırken, Tamimi ve ark., Min ve ark. trefin frezle açılan yuvaya bariyeri oturtarak periferal sızdırmazlık elde etmek istemişlerdir (4, 140, 143, 173). Biyouyumlu olması, kullanımının kolay olması, yapılan çalışmalardaki başarılı sızdırmazlık özelliklerinden dolayı çalışmamızda N-butil-2-siyanoakrilat (NBSA) kullanıldı. HIV ve hepatit B virüsü gibi enfeksiyon ajanlarını bulaştırma riski olan fibrin doku yapıştırıcılarının yerine sentetik yapıda olan bir doku yapıştırıcısı tercih edilmiştir (174). Kanamayı durdurucu özelliğinin bulunması da uygulama sırasında kolaylık sağlamaktadır (175). Titanyum bariyer kullanılarak gerçekleştirilen YKR'de fibröz doku invazyonunu önleyecek şekilde tam kapanma ve kemik yüzeyi ile peripeferal sızdırmazlık sağlanabilmesi için en güvenilir ve kolay metodun NBSA kullanmak olduğu düşünülmüştür.

Teriparatid insan ve hayvan çalışmalarında kullanılarak kemik kütlelerini, mikromimarisini ve dayanıklılığını artırdığı kanıtlanmış, osteoporoz tedavisinde kullanılan yüksek anabolik potansiyele sahip bir ajandır. FDA tarafından 2002 yılında onay almıştır (176-178).

Teriparatidin devamlı uygulanmasının katobolik, aralıklı uygulanmasının ise kemik şekillenmesinde anabolik etkisi olduğu rapor edilmiştir (35). Aralıklı teriparatid uygulamasıyla osteoblast apoptozisi azaltılır, preosteoblastlardan osteoblasta dönüşüm kuvvetlenir ve kök hücrelerden osteoblast yapımı artar. Sonraki aşamada kemik mineral yoğunluğunda artış gerçekleşir ve matür kemik oluşur (36-39, 179).

Biyolojik olarak aktif sentetik PTH(1-34) fragmanı kullanılarak yapılan hayvan deneylerindeki tutarlı sonuçlar teriparatidin osteojenik etkisini doğrular niteliktedir (180,181). Paratiroid hormonu anabolik etkisini osteojenik hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlayarak ve osteoblastların yaşam süresini uzatarak gösterir (37, 182).

Paratiroid hormonunun siklorostin transkripsiyonunu doğrudan inhibe ettiği in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir. Siklorostin geni kemik şekillenmesini inaktive edip yeni kemik şekillenmesini kısıtlayan bir BMP antagonistidir (183, 184).

O'Loughlin PF ve ark. tavşanlarda posterolateral spinal füzyon cerrahisi gerçekleştirmişler, günlük 10 microg/kg subkutanöz teriparatid verilen grupta füzyon kemik kütlesi artmıştır. Orth P ve ark. tavşan femur kemiğinde yaptıkları çalışmada günlük 10 microg/kg PTH[1-34] ile uyarılmış erken osteoartrit modelinde genişlemiş kalsifiye kartilaj tabakayı tespit etmişlerdir. Lehman RA ve ark. tavşan spinal füzyon modelinde 3 grup üzerinde çalışmışlar, teriparatid verilen grupta salin enjeksiyonu yapılan kontrol ve kalsitonin verilen gruplara göre artmış füzyon kütlesi rapor

etmişlerdir. Morgan EF ve ark. metafizyal kemik iyileşmesinde BMP-7 ve teriparatid etkinliğini araştırmışlar, iki ajanın birlikte kullanılması ile daha yüksek kemik hacmi ve kuvvetli mikromimari yapı gözlemlenmişlerdir. Mashiba T ve ark. tavşanlar üzerinde yaptıkları ve kemik kütlesini, kemik şekillenmesini, mekanik dayanıklılığını inceledikleri çalışmalarında teriparatide dozunun 10 µg/kg olarak belirlemişlerdir. Mevcut çalışmada da teriparatide 10 µg/kg olarak verilmiştir (185-189).

Osteoporozü olan kadın ve erkek hastalara uygulanan teriparatid tedavisinin olumlu sonuçlarını gösteren çalışmalar mevcuttur. İnsanlarda günlük subkütöz 20 µg teriparatid uygulamasının vertebral olan veya olmayan kırık riskini azalttığı, total kemik mineral yoğunluğunu artırdığı belirtilmiştir (190, 191).

Aralıklı uygulanan PTH enjeksiyonlarının YKR'de mekanik dayanıklılığı ve distraksiyon osseogenesis sonrası yeni kemik yoğunluğunu artırdığı yapılan hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (192, 193).

Seebach ve ark. 47 sıçan üzerinde distraksiyon osseogenesis modeli oluşturmuşlar, hayvanların sağ femuruna kesi yaptıktan sonra eksternal aygıt ile distraksiyon gerçekleştirmişlerdir. Gün aşırı 60 microg/kg teriparatid verilen hayvanlarda artmış kallus ve kemik yoğunluğu saptamışlardır (192).

Andreassen ve Cacciafesta sıçan modelinde aralıklı verilen PTH'nin yönlendirilmiş kemik rejenerasyonuna etkisini araştırmışlardır. Paryetel bölgede kritik boyutta kemik defektleri oluşturmuş ve e-PTFE membranla üzerini örtmüşlerdir. 35 gün boyunca PTH (1-34) (60microg/kg) uygulanan çalışma grubunda kemiğin kuru ve yaş ağırlığı, mekanik dayanıklılığı anlamlı derecede fazla görülmüştür (193).

Paratiroid hormonunun kraniyofasiyal kemikler üzerindeki olumlu etkilerinin olduğunu gösteren osteoporotik veya osteoporotik olmayan çok sayıda hayvan çalışması rapor edilmiştir (193-197). Miller ve ark. yaşlı overoktemize sıçanlarda yaptıkları çalışmada, mandibular kemikte teriparatid etkinliğini araştırmışlar ve haftada 5 kez verilmek üzere 10 hafta teriparatid verilen grupta alveol kretin özellikle bukkal bölgesinde artmış kemik şekillenmesi rapor etmişlerdir (194). Bellido ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada osteoporotik sıçan modelinde PTH etkinliğini araştırmışlar ve sıçan mandibulasında özellikle perialveolar bölgede daha yüksek kemik yoğunluğu tespit etmişlerdir (197). 2012 yılında Ali ve ark. sıçan mandibulasında distraksiyon osteogenesis modeli oluşturmuşlar ve 3 haftalık konsolidasyon fazının 60 mg/kg teriparatid verilen grupta daha yüksek hacimli kemik oluştuğunu belirtmişlerdir (198).

Lokal uygulanan PTH'ninde kemik rejenerasyonuna olumlu etkileri bildirilmiştir (196, 199). Paratiroid hormonu taşıyan polietilen-glikol matriksler implantlar etrafında oluşturulan kemik defektlerine uygulanmış ve 12 hafta 20mg/ml PTH (1-34) uygulanan grupta, sadece taşıyıcı olan veya herhangi bir tedavi uygulanmayan gruba göre yeni kemik alanı önemli derecede fazla görülmüştür. Aynı ajanın tavşan kalvaryasında HA/TCP granülleriyle kombine olarak kemik rejenerasyonuna etkisi incelenmiştir. Sadece greft uygulanan ve spontan iyileşmeye bırakılan gruplara göre teriparatid verilen grupta sırasıyla 1.6 ve 2.3 kat artmış kemik formasyonu gözlenmiştir (196).

Teriparatid uygulamasının kırık bölgesinde kemik rejenerasyonunu desteklediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (200-203). Rowshan ve ark. sıçan mandibulasında teriparatidin kırık iyileşmesine etkisini incelemişler ve 10 mg/kg PTH uygulanan grupta radyografik olarak iyileşmenin arttığı ve kırık bölgesinde artmış mineralizasyon ile birlikte daha olgun kallus meydana geldiğini göstermişlerdir (202). Chen ve ark. yaptıkları çalışmada; lokal, sistemik ve kombine teriparatid uygulamasının sonuçlarını karşılaştırmış ve kombine tedavi grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda kemik mineral yoğunluğu ve mikro radyografik analizde daha büyük bir kemik alanına eğilim görülmüştür (201).

Anti-rezorptif ilaç kullanımına bağlı çenelerin osteonekrozunda, anabolik etkiler gösteren teriparatidin 1 ay ile 6 ay arasında değişen sürelerde uygulanmasıyla hastalığın semptomlarında azalma görüldüğü yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (177, 204).

Skripitiz ve ark. 30 yetişkin erkek sıçanın tibialarına implant yerleştirmişler, hayvanların yarısına haftada 3 kez 60 microg/kg teriparatid enjekte etmişlerdir. 1,2 ve 4 hafta sonra hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Yerleştirilen vidaların sökme kuvveti haftalara göre sırasıyla kontro grubunda 33 N, 23 N ve 41 N olarak saptanırken teriparatid verilen grupta sırasıyla 43 N, 58 N ve 100 N olarak belirlenmiştir. Yaptıkları çalışma ile implant kemik kontağı ve çevresindeki kemik yoğunluğunun teriparatid uygulaması ile arttığını belirtmişlerdir (205). Mevcut çalışmamızda da subkutanöz teriparatid enjekte edilen gruplarda kısa ve uzun dönemde artmış yeni kemik şekillenmesi tespit edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, şu sonuçlara varılmıştır:

1. Titanyum bariyer gibi biyouyumlu, deforme olmayan materyaller kullanılarak iskeletsel sınırların ötesinde yeni kemik oluşturulabileceği görüldü.
2. Bariyer içerisine yerleştirilen greft materyalinin yeni kemik oluşumunu artırdığı gözlemlendi.
3. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda greft materyali etrafında uzun dönemde daha fazla kemik oluşumu tespit edildi.
4. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda osteoanabolik özellikleri bulunan Teriparatid uygulamasının kemik oluşumunu artırdığı gözlemlendi.
5. Greft ve Teriparatid kombine kullanıldığı zaman yeni kemik oluşumunun daha fazla olduğu görüldü.

Bu sonuçlar ışığında bütünlüğü bozulmayan rijit titanyum bariyerler kullanarak anatomik sınırların dışında kemik yüksekliği artırılabilirken, bariyer altında greft materyali kullanılmasının ve teriparatid uygulamasının yeni mineralize kemik oluşumunda daha faydalı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Froum, S.J., Kushner, L., Scopp, I.W., Stahl, S.S. (1982). Human clinical and histologic responses to Durapatite implants in intraosseous lesions. Case reports. *J Periodontol*, 53(12), 719-75.
2. Georghiade, N.G., Hanker, J., Levin, S., Ruff, G. (1993). The use of particulate hydroxyapatite and plaster of Paris in aesthetic and reconstructive surgery. *Aesthetic Plast Surg*, 17(2), 85-92.
3. Zide, M.F., Karas, N.D. (1992). Hydroxylapatite block closure of oroantral fistulas: report of cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 50(1), 71-5.
4. Marechal, M., Eyckmans, J., Schrooten, J., Schepers, E., Luyten, F.P. (2008). Bone augmentation with autologous periosteal cells and two different calcium phosphate scaffolds under an occlusive titanium barrier: an experimental study in rabbits. *J Periodontol*, 79(5), 896-904.
5. Buser, D., Hoffmann, B., Bernard, J.P., Lussi, A., Mettler, D., Schenk, R.K. (1998). Evaluation of filling materials in membrane--protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs. *Clin Oral Implants Res*, 9(3), 137-50.
6. Hallman, M., Lundgren, S., Sennerby, L. (2001). Histologic analysis of clinical biopsies taken 6 months and 3 years after maxillary sinus floor augmentation with 80% bovine hydroxyapatite and 20% autogenous bone mixed with fibrin glue. *Clin Implant Dent Relat Res*, 3(2), 87-96.
7. Cabbar, F., Guler, N., Kurkcu, M., Iseri, U., Sencift, K. (2011). The effect of bovine bone graft with or without platelet-rich plasma on maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg*, 69(10), 2537-47.
8. Rose, L.F., Rosenberg, E. (2001). Bone grafts and growth and differentiation factors for regenerative therapy: a review. *Pract Proced Aesthet Dent*, 13(9), 725-34.
9. Babbush, C.A. (2001). Provisional implants: surgical and prosthetic aspects. *Implant Dent*, 10(2), 113-20.
10. Gazdag, A.R., Lane, J.M., Glaser, D., Forster, R.A. (1995). Alternatives to Autogenous Bone Graft: Efficacy and Indications. *J Am Acad Orthop Surg*, 3(1), 1-8.

11. Dahlin, C., Johansson, A. (2010). Iliac crest autogenous bone graft versus alloplastic graft and guided bone regeneration in the reconstruction of atrophic maxillae: a 5-year retrospective study on cost-effectiveness and clinical outcome. *Clin Implant Dent Relat Res*, 13(4), 305-10.
12. Heary, R.F., Schlenk, R.P., Sacchieri, T.A., Barone, D., Brotea, C. (2002). Persistent iliac crest donor site pain: independent outcome assessment. *Neurosurgery*, 50(3), 510-516; discussion 516-7.
13. Alam, S., Ueki, K., Nakagawa, K., Marukawa, K., Hashiba, Y., Yamamoto, E. (2009). Statin-induced bone morphogenetic protein (BMP) 2 expression during bone regeneration: an immunohistochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 107(1), 22-9.
14. Nyman, S., Lindhe, J., Karring, T., Rylander, H. (1982). New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 9(4), 290-6.
15. Gottlow, J., Nyman, S., Karring, T., Lindhe, J. (1984). New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 11(8), 494-503.
16. Dahlin, C., Linde, A., Gottlow, J., Nyman, S. (1988). Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg*, 81(5), 672-6.
17. Hammerle, C.H., Schmid, J., Lang, N.P., Olah, A.J. (1995). Temporal dynamics of healing in rabbit cranial defects using guided bone regeneration. *J Oral Maxillofac Surg*, 53(2), 167-74.
18. Ogiso, B., Hughes, F.J., Melcher, A.H., McCulloch, C.A. (1991). Fibroblasts inhibit mineralised bone nodule formation by rat bone marrow stromal cells in vitro. *J Cell Physiol*, 146(3), 442-50.
19. Buser, D., Bragger, U., Lang, N.P., Nyman, S. (1990). Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res*, 1(1), 22-32.
20. Schenk, R.K., Buser, D., Hardwick, W.R., Dahlin, C. (1994). Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 9(1), 13-29.
21. Schmid, J., Wallkamm, B., Hammerle, C.H., Gogolewski, S., Lang, N.P. (1997). The significance of angiogenesis in guided bone regeneration. A case report of a rabbit experiment. *Clin Oral Implants Res*, 8(3), 244-8.

22. Schmid, J., Hammerle, C.H., Olah, A.J., Lang, N.P. (1994). Membrane permeability is unnecessary for guided generation of new bone. An experimental study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res*, 5(3), 125-30.
23. Lundgren, D., Lundgren, A.K., Sennerby, L., Nyman, S. (1995). Augmentation of intramembraneous bone beyond the skeletal envelope using an occlusive titanium barrier. An experimental study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res*, 6(2), 67-72.
24. Bonucci, E., Marini, E., Valdinucci, F., Fortunato, G. (1997). Osteogenic response to hydroxyapatite-fibrin implants in maxillofacial bone defects. *Eur J Oral Sci*, 105(6), 557-61.
25. Becker, W., Becker, B.E., Handelsman, M., Ochsenein, C., Albrektsson, T. (1991). Guided tissue regeneration for implants placed into extraction sockets: a study in dogs. *J Periodontol*, 62(11), 703-9.
26. Greenstein, G., Caton, J.G. (1993). Biodegradable barriers and guided tissue regeneration. *Periodontol 2000*, 1, 36-45.
27. Schwarz, F., Hertel, M., Ferrari, D., Wieland, M., Schmitz, L., Engelhardt, E. (2007). Guided bone regeneration at dehiscence-type defects using biphasic hydroxyapatite + beta tricalcium phosphate (Bone Ceramic) or a collagen-coated natural bone mineral (BioOss Collagen): an immunohistochemical study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 36(12), 1198-1206.
28. Leghissa, G.C., Zaffe, D., Assenza, B., Botticelli, A.R. (1999). Guided bone regeneration using titanium grids: report of 10 cases. *Clin Oral Implants Res*, 10(1), 62-8.
29. Ito, K., Minegishi, T., Takayama, T., Tamura, T., Yamada, Y., Sato, S. (2007). Effects of ipriflavone on augmented bone using a guided bone regeneration procedure. *Clin Oral Implants Res*, 18(1), 60-8.
30. Ito, K., Yamada, Y., Naiki, T., Ueda, M. (2006). Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. *Clin Oral Implants Res*, 17(5), 579-86.
31. Wang, C.K., Ho, M.L., Wang, G.J., Chang, J.K., Chen, C.H., Fu, Y.C. (2009). Controlled-release of rhBMP-2 carriers in the regeneration of osteonecrotic bone. *Biomaterials*, 30(25), 4178-86.

32. Ohbayashi, Y., Miyake, M., Sawai, F., Minami, Y., Iwasaki, A., Matsui, Y. (2013). Adjunct teriparatide therapy with monitoring of bone turnover markers and bone scintigraphy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 115(4), 31-7.
33. Favaro-Pipi, E., Feitosa, S.M., Ribeiro, D.A., Bossini, P., Oliveira, P., Parizotto, N.A. (2010). Comparative study of the effects of low-intensity pulsed ultrasound and low-level laser therapy on bone defects in tibias of rats. *Lasers Med Sci*, 25(5), 727-32.
34. Hamann, K.L., Lane, N.E. (2006). Parathyroid hormone update. *Rheum Dis Clin North Am*, 32(4), 703-19.
35. Etoh, M., Yamaguchi, A. (2010). Repetition of continuous PTH treatments followed by periodic withdrawals exerts anabolic effects on rat bone. *J Bone Miner Metab*, 28(6), 641-9.
36. Pettway, G.J., Meganck, J.A., Koh, A.J., Keller, E.T., Goldstein, S.A., McCauley, L.K. (2008). Parathyroid hormone mediates bone growth through the regulation of osteoblast proliferation and differentiation. *Bone*, 42(4), 806-18.
37. Nishida, S., Yamaguchi, A., Tanizawa, T., Endo, N., Mashiba, T., Uchiyama, Y., Suda, T., Yoshiki, S., Takahashi, H.E. (1994). Increased bone formation by intermittent parathyroid hormone administration is due to the stimulation of proliferation and differentiation of osteoprogenitor cells in bone marrow. *Bone*, 15(6), 717-23.
38. Schmidt, I.U., Dobnig, H., Turner, R.T. (1995). Intermittent parathyroid hormone treatment increases osteoblast number, steady state messenger ribonucleic acid levels for osteocalcin, and bone formation in tibial metaphysis of hypophysectomized female rats. *Endocrinology*, 136(11), 5127-34.
39. Bellido, T., Ali, A.A., Gubrij, I., Plotkin, L.I., Fu, Q., O'Brien, C.A. Manolagas, S.C., Jilka, R.L. (2005). Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology*, 146(11), 4577-83.
40. Junqueira, L.C. and Carneiro, J. (2006). *Temel Histoloji* (Çeviri: Aytakin, Y., Solakoğlu, S.) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
41. Öber, A., İzzetoğlu, G. T. (2006). *Histoloji*, Ankara: Nobel Yayın
42. Ross, M.H., K.G., Pawlina W. (2003). *Histology. A Text and Atlas*. Fourth Edition, 180-213.

43. Cormack, D.H. (2001). *Essential Histology*. Lippincott Williams and Wilkins, Second Edition, 179 – 206.
44. Erdoğan, D., Hatipoğlu, M., Görgün M., Ilgaz, C. (1999). *Genel Histoloji*. Hatipoğlu Yayın Evi, 107–17.
45. Kalfas, I. (2001). Principles of Bone Healing. *Neurosurg. Focus*, 10(4), 1–5.
46. Shapiro, F. (2008). Bone development and its relation to fracture repair. The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts. *Eur Cell Mater*, 15, 53-76.
47. Baron, R. (1993). Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism. *Lippincott-Raven Company*, 3-9.
48. Tanaka, Y., Nakayamada, S., Okada, Y. (2005). Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 4(3), 325-28.
49. Murathanoğlu, O. (1989). *Histoloji Laboratuvar Kılavuzu*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları, 42-57.
50. Chao, E.Y., Inoue, N. (2003). Biophysical stimulation of bone fracture repair, regeneration and remodelling. *Eur Cell Mater*, 6, 72-84; discussion 84-75.
51. Olney, R.C. (2003). Regulation of bone mass by growth hormone. *Med Pediatr Oncol*, 41(3), 228-34.
52. Çay, H.F., Sezer, N. (2002). Kemik yapısı ve kemik döngüsü üzerine bir derleme. *Fiziksel Tıp*, 5(3), 177-84.
53. Kökden, A., Türker, M. (1999). Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan kemik greftleri ve biyomateriyaller. *Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 2(2), 134-40.
54. Sigurdsson, T.J., Hardwick, R., Bogle, G.C., Wikesjo, U.M. (1994). Periodontal repair in dogs: space provision by reinforced ePTFE membranes enhances bone and cementum regeneration in large supraalveolar defects. *J Periodontol*, 65(4), 350-6.
55. Hanada, K., Solchaga, L.A., Caplan, A.I., Hering, T.M., Goldberg, V.M., Yoo, J.U. (2001). BMP-2 induction and TGF-beta 1 modulation of rat periosteal cell chondrogenesis. *J Cell Biochem*, 81(2), 284-94.
56. Walsh, S., Jefferiss, C.M., Stewart, K., Beresford, J.N. (2003). IGF-I does not affect the proliferation or early osteogenic differentiation of human marrow stromal cells. *Bone*, 33(1), 80-9.

57. Bland, Y.S., Critchlow, M.A., Ashhurst, D.E. (1995). Exogenous fibroblast growth factors-1 and -2 do not accelerate fracture healing in the rabbit. *Acta Orthop Scand*, 66(6), 543-8.
58. Schliephake H, B.H., Lindenmaier W, Rohde M, Mayer H, Planck H. (1999). In-vitro engineering of human bone marrow derived mesenchymal stem cells (MSC) for tissue engineered growth of bone. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 28, 107.
59. Wang, Y., Sakata, T., Elalieh, H.Z., Munson, S.J., Burghardt, A., Majumdar, S. Halloran, B.P., Bikle, D.D. (2006). Gender differences in the response of CD-1 mouse bone to parathyroid hormone: potential role of IGF-I. *J Endocrinol*, 189(2), 279-87.
60. Bak, B., Jorgensen, P.H., Andreassen, T.T. (1990). Increased mechanical strength of healing rat tibial fractures treated with biosynthetic human growth hormone. *Bone*, 11(4), 233-9.
61. Calikoglu, A., Karayal, A., D'Ercole, A. (2001). Nutritional regulation of IGF-I expression during brain development in mice. *Pediatr Res*, 49(2), 197-202.
62. Gao, J., Symons, A.L., Bartold, P.M. (1998). Expression of transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) in the developing periodontium of rats. *J Dent Res*, 77(9), 1708-16.
63. Yamamoto, M., Tabata, Y., Hong, L., Miyamoto, S., Hashimoto, N., Ikada, Y. (2000). Bone regeneration by transforming growth factor beta1 released from a biodegradable hydrogel. *J Control Release*, 64(1-3), 133-42.
64. Liu, P., Oyajobi, B.O., Russell, R.G., Scutt, A. (1999). Regulation of osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells: interaction between transforming growth factor-beta and 1,25(OH)(2) vitamin D(3) In vitro. *Calcif Tissue Int*, 65(2), 173-80.
65. Garg, K.A. (2004). Bone Biology, Harvesting, Grafting for Dental Implants. *Quisntessence Publishing*, 57-89.
66. Muschler, G.F., Lane, J.M., Dawson, E.G. (1990). The biology of spinal fusion, in Cotler JM, Cotler HP. Spinal Fusion Science and Technique. *Springer-Verlag*, 9-21.
67. Gellrich, N.C., Held, U., Schoen, R., Pailing, T., Schramm, A., Bormann, K.H. (2007). Alveolar zygomatic buttress: A new donor site for limited preimplant augmentation procedures. *J Oral Maxillofac Surg*, 65(2), 275-80.

68. Pejrone, G., Lorenzetti, M., Mozzati, M., Valente, G., Schierano, G.M. (2002). Sinus floor augmentation with autogenous iliac bone block grafts: a histological and histomorphometrical report on the two-step surgical technique. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 31(4), 383-8.
69. Chen, S.T., Darby, I.B., Adams, G.G., Reynolds, E.C. (2005). A prospective clinical study of bone augmentation techniques at immediate implants. *Clin Oral Implants Res*, 16(2), 176-84.
70. Buck, B.E., Malinin, T.I. (1994). Human bone and tissue allografts. Preparation and safety. *Clin Orthop Relat Res*, 303, 8-17.
71. Boyan, B.D., Ranly, D.M., McMillan, J., Sunwoo, M., Roche, K., Schwartz, Z. (2006). Osteoinductive ability of human allograft formulations. *J Periodontol*, 77(9), 1555-63.
72. Valentini, P., Abensur, D. (1997). Maxillary sinus floor elevation for implant placement with demineralized freeze-dried bone and bovine bone (Bio-Oss): a clinical study of 20 patients. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 17(3), 232-41.
73. Yildirim, M., Spiekermann, H., Handt, S., Edelhoff, D. (2001). Maxillary sinus augmentation with the xenograft Bio-Oss and autogenous intraoral bone for qualitative improvement of the implant site: a histologic and histomorphometric clinical study in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 16(1), 23-33.
74. Norton, M.R., Odell, E.W., Thompson, I.D., Cook, R.J. (2003). Efficacy of bovine bone mineral for alveolar augmentation: a human histologic study. *Clin Oral Implants Res*, 14(6), 775-83.
75. Mayfield, L.J., Skoglund, A., Hising, P., Lang, N.P., Attstrom, R. (2001). Evaluation following functional loading of titanium fixtures placed in ridges augmented by deproteinized bone mineral. A human case study. *Clin Oral Implants Res*, 12(5), 508-14.
76. Abushahba, F., Renvert, S., Polyzois, I., Claffey, N. (2008). Effect of grafting materials on osseointegration of dental implants surrounded by circumferential bone defects. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*, 19(4), 329-34.
77. Cortellini, P., Tonetti, M.S. (2000). Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration. *Periodontol 2000*, 22, 104-32.

78. Botticelli, D., Berglundh, T., Lindhe, J. (2004). The influence of a biomaterial on the closure of a marginal hard tissue defect adjacent to implants. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*, 15(3), 285-92.
79. Mastrogiacomo, M., Muraglia, A., Komlev, V., Peyrin, F., Rustichelli, F., Crovace, A. (2005). Tissue engineering of bone: search for a better scaffold. *Orthod Craniofac Res*, 8(4), 277-84.
80. Chistolini, P., Ruspantini, I., Bianco, P., Corsi, A., Cancedda, R., Quarto, R. (1999). Biomechanical evaluation of cell-loaded and cell-free hydroxyapatite implants for the reconstruction of segmental bone defects. *J Mater Sci Mater Med*, 10(12), 739-42.
81. Sandor, G.K.B, Lindfors, L.T., Clokie, C.M.L. (2003). Bone regeneration of the craniomaxillofacial and dento-alveolar skeletons in the framework of tissue engineering. In: Ashammakhi N, Ferretti P (Eds). *Topics in Tissue Engineering*, 1-46.
82. Uchida, A., Nade, S.M., McCartney, E.R., Ching, W. (1984). The use of ceramics for bone replacement. A comparative study of three different porous ceramics. *J Bone Joint Surg Br*, 66(2), 269-75.
83. Rosen, H.M. (1990). Definitive surgical correction of vertical maxillary deficiency. *Plast Reconstr Surg*, 85(2), 215-21; discussion 222-13.
84. Ylinen, P., Suuronen, R., Taurio, R., Tormala, P., Rokkanen, P. (2002). Use of hydroxylapatite/ polymer-composite in facial bone augmentation. An experimental study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 31(4), 405-9.
85. Borelli J, W.D., William MR. (2003). Treatment of nonunions and osseous defects with bone graft and calcium sulfate. *Clin Orthop and Rel Research*, 411, 245-54.
86. Schepers, E.J., Ducheyne, P., Barbier, L., Schepers, S. (1993). Bioactive glass particles of narrow size range: a new material for the repair of bone defects. *Implant Dent*, 2(3), 151-6.
87. Li, P., Ohtsuki, C., Kokubo, T., Nakanishi, K., Soga, N., Nakamura, T. (1993). Effects of ions in aqueous media on hydroxyapatite induction by silica gel and its relevance to bioactivity of bioactive glasses and glass-ceramics. *J Appl Biomater*, 4(3), 221-9.
88. McAllister, B.S., Haghghat, K. (2007). Bone augmentation techniques. *J Periodontol*, 78(3), 377-96.

89. Buser, D., Dula, K., Belser, U., Hirt, H.P., Berthold, H. (1993). Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. 1. Surgical procedure in the maxilla. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 13(1), 29-45.
90. Buser, D., Dula, K., Belser, U.C., Hirt, H.P., Berthold, H. (1995). Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. II. Surgical procedure in the mandible. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 15(1), 10-29.
91. Simion, M., Scarano, A., Gionso, L., Piattelli, A. (1996). Guided bone regeneration using resorbable and nonresorbable membranes: a comparative histologic study in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 11(6), 735-42.
92. Simion, M., Rocchietta, I., Kim, D., Nevins, M., Fiorellini, J. (2006). Vertical ridge augmentation by means of deproteinized bovine bone block and recombinant human platelet-derived growth factor-BB: a histologic study in a dog model. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 26(5), 415-23.
93. Lundgren, A.K., Lundgren, D., Hammerle, C.H., Nyman, S., Sennerby, L. (2000). Influence of decortication of the donor bone on guided bone augmentation. An experimental study in the rabbit skull bone. *Clin Oral Implants Res*, 11(2), 99-106.
94. Tsiridis, E., Upadhyay, N., Giannoudis, P. (2007). Molecular aspects of fracture healing: which are the important molecules? *Injury*, 38(1), 11-25.
95. Scheinecker, C., Redlich, K., Smolen, J.S. (2008). Cytokines as therapeutic targets: advances and limitations. *Immunity*, 28(4), 440-4.
96. Nijweide, P.J., Burger, E.H., Feyen, J.H. (1986). Cells of bone: proliferation, differentiation, and hormonal regulation. *Physiol Rev*, 66(4), 855-86.
97. Linde, A., Thoren, C., Dahlin, C., Sandberg, E. (1993). Creation of new bone by an osteopromotive membrane technique: an experimental study in rats. *J Oral Maxillofac Surg*, 51(8), 892-97.
98. Karring, T., Nyman, S., Gottlow, J., Laurell, L. (1993). Development of the biological concept of guided tissue regeneration--animal and human studies. *Periodontol 2000*, 1, 26-35.
99. Gottlow, J. (1993). Guided tissue regeneration using bioresorbable and non-resorbable devices: initial healing and long-term results. *J Periodontol*, 64(11), 1157-65.

100. Aaboe, M., Pinholt, E.M., Hjorting-Hansen, E. (1995). Healing of experimentally created defects: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 33(5), 312-8.
101. Wiltfang, J., Merten, H.A., Peters, J.H. (1998). Comparative study of guided bone regeneration using absorbable and permanent barrier membranes: a histologic report. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 13(3), 416-21.
102. Marouf, H.A., El-Guindi, H.M. (2000). Efficacy of high-density versus semipermeable PTFE membranes in an elderly experimental model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 89(2), 164-170.
103. Ostermann, P.A., Haase, N., Rubberdt, A., Wich, M., Ekkernkamp, A. (2002). Management of a long segmental defect at the proximal meta-diaphyseal junction of the tibia using a cylindrical titanium mesh cage. *J Orthop Trauma*, 16(8), 597-601.
104. Watzinger, F., Luksch, J., Millesi, W., Schopper, C., Neugebauer, J., Moser, D. (2000). Guided bone regeneration with titanium membranes: a clinical study. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 38(4), 312-5.
105. Hardwick, R., Hayes, B.K., Flynn, C. (1995). Devices for dentoalveolar regeneration: an up-to-date literature review. *J Periodontol*, 66(6), 495-505.
106. Gielkens, P.F., Schortinghuis, J., de Jong, J.R., Paans, A.M., Ruben, J.L., Raghoobar, G.M. (2008). The influence of barrier membranes on autologous bone grafts. *J Dent Res*, 87(11), 1048-52.
107. Zitzmann, N.U., Naef, R., Scharer, P. (1997). Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 12(6), 844-52.
108. Simion, M., Misitano, U., Gionso, L., Salvato, A. (1997). Treatment of dehiscences and fenestrations around dental implants using resorbable and nonresorbable membranes associated with bone autografts: a comparative clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 12(2), 159-67.
109. Pirgon, A. (2007). Pediatrike Hiperparatiroidizm *Güncel Pediatri*, 5, 114-117.
110. Brossard, J.H., Yamamoto, L.N., D'Amour, P. (2002). Parathyroid hormone metabolites in renal failure: bioactivity and clinical implications. *Semin Dial*, 15(3), 196-201.
111. Mihai, R., Farndon, J.R. (2000). Parathyroid disease and calcium metabolism. *Br J Anaesth*, 85(1), 29-43.

112. Onat, T., Emerk, K., Sözmen E.Y. (2002). Hormonlar. İnsan Biyokimyası. *Palme Yayıncılık*, 467-77.
113. Arnaud, C.D. (1985). Parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia. In JB Wyngaardeen, LH Smith Jr.(eds). *Cecil Textbook of Medicine. WB Saunders Comp.*, 1431-51.
114. Firek, A.F. (1987). Parathyroid hormone metabolism and renal failure. *Dial Transplant*, 165, 199-200.
115. Pearce, S.H., Williamson, C., Kifor, O., Bai, M., Coulthard, M.G., Davies, M. (1996). A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med*, 335(15), 1115-22.
116. Whyte, M.P. (2006). The long and the short of bone therapy. *N Engl J Med*, 354(8), 860-63.
117. Klein, R.F. (1986). Hormone assays, In Nissenson AR, Fine RN (eds.). *Dialysis Therapy*, 1, 192-5.
118. Akarırmak, Ü. (2002). Parathyroid Hormone in Osteoporosis Treatment. *Osteoporoz Dünyasından*, 8, 42-8.
119. Dilşad, S. (2013). Osteoporosis Treatment at Present and in the Future. *Turk J Phys Med Rehab*, 59(4), 330-7.
120. Bottner, M., Krieglstein, K., Unsicker, K. (2000). The transforming growth factor-betas: structure, signaling, and roles in nervous system development and functions. *J Neurochem*, 75(6), 2227-40.
121. Froum, S.J., Wallace, S.S., Cho, S.C. and Tarnow, D.P. (2006). Use of Xenografts for Sinus Augmentation. *Publishing Co. Inc*, 211–9.
122. Ekelund, A.L., Nilsson, O. (1996). Effects of cyclosporin A on bone turnover and on resorption of demineralized bone matrix. *Clin Orthop Relat Res*, 326,127-34.
123. Yang, Y.G., Sykes, M. (2007). Xenotransplantation: current status and a perspective on the future. *Nat Rev Immunol*, 7(7), 519-31.
124. Hadjipavlou, A.G., Simmons, J.W., Yang, J., Nicodemus, C.L., Esch, O., Simmons, D.J. (2000). Plaster of Paris as an osteoconductive material for interbody vertebral fusion in mature sheep. *Spine (Phila Pa 1976)*, 25, 10-15; discussion 16.
125. Giannoudis, P.V., Dinopoulos, H., Tsiridis, E. (2005). Bone substitutes: an update. *Injury*, 36(3), S20-27.

126. Cordaro, L., Bosshardt, D.D., Palattella, P., Rao, W., Serino, G., Chiapasco, M. (2008). Maxillary sinus grafting with Bio-Oss or Straumann Bone Ceramic: histomorphometric results from a randomized controlled multicenter clinical trial. *Clin Oral Implants Res*, 19, 796-803.
127. Antunes, A.A., Oliveira Neto, P., de Santis, E., Caneva, M., Botticelli, D., Salata, L.A. (2013). Comparisons between Bio-Oss and Straumann Bone Ceramic in immediate and staged implant placement in dogs mandible bone defects. *Clin Oral Implants Res*, 24(2), 135-42.
128. Nemeth, Z., Suba, Z., Hrabak, K., Barabas, J., Szabo, G. (2002). Autogenous bone versus beta-tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevations (2-3D CT, histologic and histomorphometric evaluations). *Orv Hetil*, 143(25), 1533-8.
129. Artzi, Z., Tal, H., Dayan, D. (2000). Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets. Part 1: histomorphometric evaluations at 9 months. *J Periodontol*, 71(6), 1015-23
130. Arısan, V. (2005). Kalsiyum Fosfat Esaslı Greft Materyallerinin İmplant Çevresinde Oluşan Dehisens Defektlerindeki Rejeneratif Etkisinin Histolojik ve Histomorfometrik İncelemesi. *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*.
131. Anonim. (2014). Straumann Bone Ceramic. Erişim: 19 Ekim 2014. http://www.straumann.us/en/professionals/products-and_solutions/regeneration_solutions/bone-grafts/BoneCeramic.html.
132. Mardas, N., D'Aiuto, F., Mezzomo, L., Arzoumanidi, M., Donos, N. (2011). Radiographic alveolar bone changes following ridge preservation with two different biomaterials. *Clin Oral Implants Res*, 22(4), 416-23.
133. Frenken, J.W., Bouwman, W.F., Bravenboer, N., Zijdeveld, S.A., Schulten, E.A., ten Bruggenkate, C.M. (2010). The use of Straumann Bone Ceramic in a maxillary sinus floor elevation procedure: a clinical, radiological, histological and histomorphometric evaluation with a 6-month healing period. *Clin Oral Implants Res*, 21(2), 201-8.
134. Rokn, A.R., Khodadoostan, M.A., Reza Rasouli Ghahroudi, A.A., Motahhary, P., Kharrazi Fard, M.J., Bruyn, H.D. (2011). Bone formation with two types of grafting materials: a histologic and histomorphometric study. *Open Dent J*, 5, 96-104.

135. Sager, M., Ferrari, D., Wieland, M., Dard, M., Becker, J., Schwarz, F. (2012). Immunohistochemical characterization of wound healing at two different bone graft substitutes. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 41(5), 657-66.
136. Macedo, R.M., Lacerda, S.A., Thomazini, J.A., Brentegani, L.G. (2014). Bone integration behavior of hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate graft implanted in dental alveoli: a histomorphometric and scanning electron microscopy study. *Implant Dent*, 23(6), 710-15.
137. Quteish, D., Dolby, A.E. (1992). The use of irradiated-crosslinked human collagen membrane in guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 19(7), 476-84.
138. Hutmacher, D., Hurzeler, M.B., Schliephake, H. (1996). A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymers and devices for GTR and GBR applications. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 11, 667-78.
139. Zellin, G., Gritli-Linde, A., Linde, A. (1995). Healing of mandibular defects with different biodegradable and non-biodegradable membranes: an experimental study in rats. *Biomaterials*, 16(8), 601-9.
140. Van Steenberghe, D., Johansson, C., Quirynen, M., Molly, L., Albrektsson, T., Naert, I. (2003). Bone augmentation by means of a stiff occlusive titanium barrier. *Clin Oral Implants Res*, 14(1), 63-71.
141. Murai, M., Sato, S., Koshi, R., Yokoyama, K., Ikeda, K., Narukawa, M. (2005). Effects of the enamel matrix derivative and beta-tricalcium phosphate on bone augmentation within a titanium cap in rabbit calvarium. *J Oral Sci*, 47(4), 209-17.
142. Molly, L., Quirynen, M., Michiels, K., van Steenberghe, D. (2006). Comparison between jaw bone augmentation by means of a stiff occlusive titanium membrane or an autologous hip graft: a retrospective clinical assessment. *Clin Oral Implants Res*, 17(5), 481-87.
143. Min, S., Sato, S., Saito, M., Ebihara, H., Arai, Y., Ito, K. (2008). Micro-computerized tomography analysis: dynamics of bone augmentation within a titanium cap in rabbit calvarium. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 106(6), 892-5.

144. Yoshida, K., Bessho, K., Fujimura, K., Konishi, Y., Kusumoto, K., Ogawa, Y. (1999). Enhancement by recombinant human bone morphogenetic protein-2 of bone formation by means of porous hydroxyapatite in mandibular bone defects. *J Dent Res*, 78(9), 1505-10.
145. Simion, M., Trisi, P., Piattelli, A. (1994). Vertical ridge augmentation using a membrane technique associated with osseointegrated implants. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 14(6), 496-511.
146. Hammerle, C.H., Schmid, J., Olah, A.J., Lang, N.P. (1996). A novel model system for the study of experimental guided bone formation in humans. *Clin Oral Implants Res*, 7(1), 38-47.
147. Kostopoulos, L., Karring, T., Uraguchi, R. (1994). Formation of jawbone tuberosities by guided tissue regeneration. An experimental study in the rat. *Clin Oral Implants Res*, 5(4), 245-53.
148. Lundgren, A., Lundgren, D., Taylor, A. (1998). Influence of barrier occlusiveness on guided bone augmentation. An experimental study in the rat. *Clin Oral Implants Res*, 9(4), 251-60.
149. Rompen, E.H., Biewer, R., Vanheusden, A., Zahedi, S., Nusgens, B. (1999). The influence of cortical perforations and of space filling with peripheral blood on the kinetics of guided bone generation. A comparative histometric study in the rat. *Clin Oral Implants Res*, 10(2), 85-94.
150. Stucki, U., Schmid, J., Hammerle, C.F., Lang, N.P. (2001). Temporal and local appearance of alkaline phosphatase activity in early stages of guided bone regeneration. A descriptive histochemical study in humans. *Clin Oral Implants Res*, 12(2), 121-7.
151. Hammerle, C.H., Olah, A.J., Schmid, J., Fluckiger, L., Gogolewski, S., Winkler, J.R. (1997). The biological effect of natural bone mineral on bone neoformation on the rabbit skull. *Clin Oral Implants Res*, 8(3), 198-207.
152. Caplanis, N., Sigurdsson, T.J., Rohrer, M.D., Wikesjo, U.M. (1997). Effect of allogeneic, freeze-dried, demineralized bone matrix on guided bone regeneration in supra-alveolar peri-implant defects in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 12(5), 634-42.
153. Weng, D., Hurzeler, M.B., Quinones, C.R., Ohlms, A., Caffesse, R.G. (2000). Contribution of the periosteum to bone formation in guided bone regeneration. A study in monkeys. *Clin Oral Implants Res*, 11(6), 546-54.

154. Kostopoulos, L., Lioubavina, N., Karring, T., Uraguchi, R. (2001). Role of chitin beads in the formation of jaw bone by guided tissue regeneration. An experiment in the rat. *Clin Oral Implants Res*, 12(4), 325-31.
155. Anderud, J., Jimbo, R., Abrahamsson, P., Isaksson, S.G., Adolfsson, E., Malmstrom, J. (2014). Guided bone augmentation using a ceramic space-maintaining device. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 118(5), 532-8.
156. Öztuna, V. (2007). Ortopedi ve travmatolojide kullanılan deneysel hayvan modelleri. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi*, 6(1-2), 47-55.
157. Kahnberg, K.E. (1979). Restoration of mandibular jaw defects in the rabbit by subperiosteally implanted Teflon mantle leaf. *Int J Oral Surg*, 8(6), 449-56.
158. Aghaloo, T.L., Moy, P.K., Freymiller, E.G. (2002). Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. *J Oral Maxillofac Surg*, 60(10), 1176-81.
159. Frame, J.W. (1980). A convenient animal model for testing bone substitute materials. *J Oral Surg*, 38(3), 176-80.
160. Marechal, M., Luyten, F., Nijs, J., Postnov, A., Schepers, E., van Steenberghe, D. (2005). Histomorphometry and micro-computed tomography of bone augmentation under a titanium membrane. *Clin Oral Implants Res*, 16(6), 708-14.
161. Hollinger, J.O., Kleinschmidt, J.C. (1990). The critical size defect as an experimental model to test bone repair materials. *J Craniofac Surg*, 1(1), 60-8.
162. Yamada, Y., Nanba, K., Ito, K. (2003). Effects of occlusiveness of a titanium cap on bone generation beyond the skeletal envelope in the rabbit calvarium. *Clin Oral Implants Res*, 14(4), 455-63.
163. Kulak, C.A., Dempster, D.W. (2010). Bone histomorphometry: a concise review for endocrinologists and clinicians. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 54(2), 87-98.
164. Min, S., Sato, S., Murai, M., Okuno, K., Fujisaki, Y., Yamada, Y. (2007). Effects of marrow penetration on bone augmentation within a titanium cap in rabbit calvarium. *J Periodontol*, 78(10), 1978-84.
165. Smiler, D., Soltan, M. (2006). The bone-grafting decision tree: a systematic methodology for achieving new bone. *Implant Dent*, 15(2), 122-8.

166. Mousa, S.A. (1996). Angiogenesis promoters and inhibitors: potential therapeutic implications. *Mol Med Today*, 2(4), 140-2.
167. Lee, M.B. (1997). Bone morphogenetic proteins: background and implications for oral reconstruction. A review. *J Clin Periodontol*, 24(6), 355-65.
168. Waris, V., Waris, E., Sillat, T., Kontinen, Y.T. (2010). BMPs in periprosthetic tissues around aseptically loosened total hip implants. *Acta Orthop*, 81(4), 420-6.
169. Majzoub, Z., Berengo, M., Giardino, R., Aldini, N.N., Cordioli, G. (1999). Role of intramarrow penetration in osseous repair: a pilot study in the rabbit calvaria. *J Periodontol*, 70(12), 1501-10.
170. Boo, J.S., Yamada, Y., Okazaki, Y., Hibino, Y., Okada, K., Hata, K. (2002). Tissue-engineered bone using mesenchymal stem cells and a biodegradable scaffold. *J Craniofac Surg*, 13(2), 231-9; discussion 240-33.
171. Herron, S., Thordarson, D.B., Winet, H., Luk, A., Bao, J.Y. (2003). Ingrowth of bone into absorbable bone cement: an in vivo microscopic evaluation. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 32(12), 581-4.
172. Tamura, T., Fukase, Y., Goke, E., Yamada, Y., Sato, S., Nishiyama, M. (2005). Three-dimensional evaluation for augmented bone using guided bone regeneration. *J Periodontal Res*, 40(3), 269-76.
173. Ezirganli, S., Polat, S., Baris, E., Tatar, I., Celik, H.H. (2013). Comparative investigation of the effects of different materials used with a titanium barrier on new bone formation. *Clin Oral Implants Res*, 24(3), 312-9.
174. Çelik, D. (2006). Tavşanlarda Septal Kartilajın Anterior Nazal Spinaya Tespiti için kullanılan N-Butil-2 Siyanoakrilat (Histoacryl) Etkinliği ve Histopatolojik Değerlendirilmesi (Deneysel Çalışma). *Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği*, 24-38.
175. Cheng, W., Saing, H. (1997). A prospective randomized study of wound approximation with tissue glue in circumcision in children. *J Paediatr Child Health*, 33(6), 515-6.
176. D'Amelio, P., Tamone, C., Sassi, F., D'Amico, L., Roato, I., Patane, S. (2012) Teriparatide increases the maturation of circulating osteoblast precursors. *Osteoporos Int*, 23(4), 1245-53.

177. Lau, A.N., Adachi, J.D. (2010). Role of teriparatide in treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*, 6, 497-503.
178. Okimoto, N., Tsurukami, H., Okazaki, Y., Nishida, S., Sakai, A., Ohnishi, H. (1998). Effects of a weekly injection of human parathyroid hormone (1-34) and withdrawal on bone mass, strength, and turnover in mature ovariectomized rats. *Bone*, 22(5), 523-31.
179. Almeida, M., Han, L., Bellido, T., Manolagas, S.C., Kousteni, S. (2005). Wnt proteins prevent apoptosis of both uncommitted osteoblast progenitors and differentiated osteoblasts by beta-catenin-dependent and -independent signaling cascades involving Src/ERK and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT. *J Biol Chem*, 280(50), 41342-51.
180. Whitfield, J., Morley, P., Willick, G. (2000). The parathyroid hormone, its fragments and analogues--potent bone-builders for treating osteoporosis. *Expert Opin Investig Drugs*, 9, 1293-315.
181. Dempster, D.W., Cosman, F., Parisien, M., Shen, V., Lindsay, R. (1993). Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev*, 14(6), 690-709.
182. Jilka, R.L., Weinstein, R.S., Bellido, T., Roberson, P., Parfitt, A.M., Manolagas, S.C. (1999). Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest*, 104(4), 439-46.
183. Keller, H., Kneissel, M. (2005). SOST is a target gene for PTH in bone. *Bone*, 37(2), 148-58.
184. Winkler, D.G., Sutherland, M.K., Geoghegan, J.C., Yu, C., Hayes, T., Skonier, J.E. (2003). Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J*, 22(23), 6267-76.
185. O'Loughlin, P.F., Cunningham, M.E., Bukata, S.V., Tomin, E., Poynton, A.R., Doty, S.B. (2009). Parathyroid hormone (1-34) augments spinal fusion, fusion mass volume, and fusion mass quality in a rabbit spinal fusion model. *Spine (Phila Pa 1976)*, 34(2), 121-30.
186. Orth, P., Cucchiari, M., Wagenpfeil, S., Menger, M.D., Madry, H. (2014) PTH [1-34]-induced alterations of the subchondral bone provoke early osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 22(6), 813-21.

187. Lehman, R.A., Jr., Dmitriev, A.E., Cardoso, M.J., Helgeson, M.D., Christensen, C.L., Raymond, J.W. (2010). Effect of teriparatide [rhPTH(1,34)] and calcitonin on intertransverse process fusion in a rabbit model. *Spine (Phila Pa 1976)*, 35(2), 146-52.
188. Morgan, E.F., Mason, Z.D., Bishop, G., Davis, A.D., Wigner, N.A., Gerstenfeld, L.C. (2008). Combined effects of recombinant human BMP-7 (rhBMP-7) and parathyroid hormone (1-34) in metaphyseal bone healing. *Bone*, 43(6), 1031-8.
189. Mashiba, T., Burr, D.B., Turner, C.H., Sato, M., Cain, R.L., Hock, J.M. (2001). Effects of human parathyroid hormone (1-34), LY333334, on bone mass, remodeling, and mechanical properties of cortical bone during the first remodeling cycle in rabbits. *Bone*, 28(5), 538-47.
190. Neer, R.M., Arnaud, C.D., Zanchetta, J.R., Prince, R., Gaich, G.A., Reginster, J.Y. (2001). Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 344(19), 1434-41.
191. Orwoll, E.S., Scheele, W.H., Paul, S., Adami, S., Syversen, U., Diez-Perez, A. (2003). The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 18(1), 9-17.
192. Seebach, C., Skripitz, R., Andreassen, T.T., Aspenberg, P. (2004). Intermittent parathyroid hormone (1-34) enhances mechanical strength and density of new bone after distraction osteogenesis in rats. *J Orthop Res*, 22(3), 472-8.
193. Andreassen, T.T., Cacciafesta, V. (2004). Intermittent parathyroid hormone treatment enhances guided bone regeneration in rat calvarial bone defects. *J Craniofac Surg*, 15(3), 424-7; discussion 428-9.
194. Miller, S.C., Hunziker, J., Mecham, M., Wronski, T.J. (1997). Intermittent parathyroid hormone administration stimulates bone formation in the mandibles of aged ovariectomized rats. *J Dent Res*, 76(8), 1471-6.
195. Nakajima, M., Ejiri, S., Tanaka, M., Toyooka, E., Kohno, S., Ozawa, H. (2000). Effect of intermittent administration of human parathyroid hormone (1-34) on the mandibular condyle of ovariectomized rats. *J Bone Miner Metab*, 18(1), 9-17.

196. Jung, R.E., Hammerle, C.H., Kokovic, V., Weber, F.E. (2007). Bone regeneration using a synthetic matrix containing a parathyroid hormone peptide combined with a grafting material. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 22(2), 258-66.
197. Bellido, M., Lugo, L., Castaneda, S., Roman-Blas, J.A., Rufian-Henares, J.A., Navarro-Alarcon, M. (2010). PTH increases jaw mineral density in a rabbit model of osteoporosis. *J Dent Res*, 89(4), 360-5
198. Ali, M.N., Kobayashi, T., Tanaka, M., Ohshima, H., Ejiri, S., Saito, C. (2012). Effects of intermittent parathyroid hormone treatment on new bone formation during distraction osteogenesis in the rat mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 114(1), 36-42.
199. Valderrama, P., Jung, R.E., Thoma, D.S., Jones, A.A., Cochran, D.L. (2010). Evaluation of parathyroid hormone bound to a synthetic matrix for guided bone regeneration around dental implants: a histomorphometric study in dogs. *J Periodontol*, 81(5), 737-47.
200. Fang, J., Zhu, Y.Y., Smiley, E., Bonadio, J., Rouleau, J.P., Goldstein, S.A. (1996). Stimulation of new bone formation by direct transfer of osteogenic plasmid genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(12), 5753-8.
201. Chen, H., Frankenburg, E.P., Goldstein, S.A., McCauley, L.K. (2003). Combination of local and systemic parathyroid hormone enhances bone regeneration. *Clin Orthop Relat Res*, 406, 291-302.
202. Rowshan, H.H., Parham, M.A., Baur, D.A., McEntee, R.D., Cauley, E., Carriere, D.T. (2010). Effect of intermittent systemic administration of recombinant parathyroid hormone (1-34) on mandibular fracture healing in rats. *J Oral Maxillofac Surg*, 68(2), 260-7.
203. Chan, H.L., McCauley, L.K. (2013). Parathyroid hormone applications in the craniofacial skeleton. *J Dent Res*, 92(1), 18-25.
204. Harper, R.P., Fung, E. (2007). Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg*, 65(3), 573-80.
205. Skripitz, R., Aspenberg, P. (2001). Early effect of parathyroid hormone (1-34) on implant fixation. *Clin Orthop Relat Res*, 392, 427-32

206. Anonim. (2014). Teriparatid Erişim: 19 Ekim 2014.
<http://cdn.ilacrehberi.com/forsteo-20-mikrogram80-mikrolitre-sc-kullanima-ha-c326-kub.pdf>

EKLER

EK 1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Cem ÖZGÜR
Doğum Yeri ve Tarihi: Vize 18.08.1986
Medeni Hali: Bekar
Yabancı Dil: İngilizce
İletişim Adresi: İnönü Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 44280-Malatya
E-posta Adresi: dr.ozgurcem86@hotmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lisans ve Yüksek Lisans: Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 2004-2009
Doktora: İnönü Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı ve Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi ortak doktora programı 2011-2015

EK 2. DeneY Hayvanları Etik Kurulu Kararı



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi : 20-06-2013
Toplantı Yeri : Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya
Araştırma Protokol no.su : 2013/A-51
DeneYde Kullanılacak Hayvanın Türü : Tavşan
DeneYde Kullanılacak Hayvanın Soyü : Yeni Zelanda Tavşanı
DeneYde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti : E D Farketmez
DeneYde Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 20 Adet
DeneYde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı : 5-7 aylık/2,5-3 kg

Dış Hekimliği Fakültesi Öğretim Üyelerinden Yrd.Doç.Dr.Hilal ALAN'ın yürüttüğü "Teriparatitin Vertikal Kemik Yükseltilmesindeki Etkinliğinin Araştırılması" isimli 2013/A-51 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi DeneY Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verildi.

 Doç.Dr.M.Arif ALADAĞ Başkan	 Doç. Dr. Yılmaz ÇİĞREMİŞ Üye	 Doç. Dr. Abdurrahman KARAMAN Üye
 Vet.Hek.M.Zafer BOZDAĞ Üye	 Yrd.Doç.Dr.Mehmet KARATAŞ Üye	 Yrd.Doç.Dr. Mustafa KARAKAPLAN Üye
 Salih AVCI Sivil Üye	 Ahmet GÖNÜLLÜOĞLU Sivil Üye	

EK 3. DeneY Hayvanları Etik Kurulu Kararı



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi

DeneY Hayvanları Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 60161673-01/03

Konu : 2013/A-51 nolu çalışma

MALATYA

16 / 01 / 2015

Sayın: Yrd.Doç.Dr.Hilal ALAN
Ağız Diş Çene Cerrahisi AD

2013/A-51 protokol nolu “Teriparatitin Vertikal Kemik Yükseltilmesindeki Etkinliğinin Araştırılması” İsimli çalışmanın başlığının “Sistemik Teriparatid Uygulamasının Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonundaki Etkinliğinin Araştırılması” şeklinde değiştirilmesi ve çalışmada kullanılacak tavşan sayısının 20’den, 24’e çıkarılması DeneY Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı tarafınca uygun görülmüştür.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Doç. Dr. M. Arif ALADAĞ
DeneY Hayvanları Etik Kurul Başkanı