



ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ, ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**MANDİBULAR KEMİK DEFEKTLERİNDE LOKAL VE
SİSTEMİK PREOPERATİF DEKSAMETAZON UYGULAMASININ
KEMİK DOKU İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Şeyma BAYAZIT

DANIŞMAN

Doç. Dr. Günay YAPICI YAVUZ

Adıyaman/2023

T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**MANDİBULAR KEMİK DEFEKTLERİNDE LOKAL VE
SİSTEMİK PREOPERATİF DEKSAMETAZON
UYGULAMASININ KEMİK DOKU İYİLEŞMESİ
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

ŞEYMA BAYAZIT

DANIŞMAN
DOÇ. DR. GÜNAY YAPICI YAVUZ

ADİYAMAN, 2023

T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**MANDİBULAR KEMİK DEFİKTLERİNDE LOKAL VE
SİSTEMİK PREOPERATİF DEKSAMETAZON
UYGULAMASININ KEMİK DOKU İYİLEŞMESİ
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

ŞEYMA BAYAZIT

DANIŞMAN
DOÇ. DR. GÜNAY YAPICI YAVUZ

ADYAMAN, 2023

Bu tez çalışması BAP Komisyonu tarafından kabul edilen 2020-0001 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

MANDİBULAR KEMİK DEFİKTLERİNDE LOKAL VE SİSTEMİK
PREOPERATİF DEKSAMETAZON UYGULAMASININ KEMİK DOKU
İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dt. Şeyma BAYAZIT

Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında Doç. Dr. Günay YAPICI YAVUZ danışmanlığında Dt. Şeyma BAYAZIT tarafından hazırlanan “**Mandibular Kemik Defektlerinde Lokal ve Sistemik Preoperatif Deksa metazon Uygulamasının Kemik Doku İyileşmesi Üzerindeki Etkisinin Araştırılması**” adlı tez çalışması 20/01/2023 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası tarafımızca yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak başarılı bulunmuş ve kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Günay YAPICI YAVUZ
Tez Danışmanı

Jüri Üyesinin Ünvanı/Adı/Soyadı:

İmza :

Başkan : Doç. Dr. Mahmut KOPARAL

Üye : Doç. Dr. Aydın KESKİNRÜZGAR

Üye : Doç. Dr. Bilal EGE

Üye : Doç. Dr. Mehmet Emin POLAT

Üye (Tez Danışmanı) : Doç. Dr. Günay YAPICI YAVUZ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım

Prof. Dr. Cüneyt YILMAZER
Diş Hekimliği Fakültesi
Dekan V.

ÖZET

MANDİBULAR KEMİK DEFEKTLERİNDE LOKAL VE SİSTEMİK PREOPERATİF DEKSAMETAZON UYGULAMASININ KEMİK DOKU İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Şeyma BAYAZIT

Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Adıyaman Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, 04/2020

Doç. Dr. Günay YAPICI YAVUZ

Kortikosteroidler, doğal yollarla vücuttan salgılanan steroid yapıdaki hormonlardır. Bu hormonların laboratuvarında sentezlenen analogları birçok tıbbi tedavilerde kullanılmaktadır. Yapılacak olan tedavi durumuna göre yüksek dozda ve uzun süreli kullanımlar osteoporoz, kemik kırıkları ve osteonekroz gibi önemli yan etkilere neden olmaktadır. Oral cerrahi pratiğinde genellikle düşük doz, kısa süreli ve idame tedavi gerektirmeden kullanımlar tercih edilmektedir. Ayrıca tedavi durumuna göre sistemik ve lokal etkili yöntemler uygulanabilmektedir. Bu çalışma işlem öncesi sistemik ve lokal olarak uygulanan tek doz kortikosteroid enjeksiyonlarının kemik doku üzerinde etkisinin histopatolojik incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

Çalışmada toplam 84 Wistar Albino rat kullanıldı. Ratlar lokal ve sistemik uygulanan enjeksiyon grupları kendi içinde kontrol ve deney olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol grubuna işlem öncesi tek doz salin enjekte edilirken, deney grubuna tek doz deksametazon enjekte edildi. Ratların mandibula çene kemiğinde defekt oluşturuldu. Ratlar 3., 7. ve 40. günlerde sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen ratların çene kemikleri çıkarıldı ve kemik doku iyileşmesi histopatolojik olarak incelendi.

Yapılan değerlendirmeler sonucunda 40 gün sonrasında sakrifiye edilen deneklerin doku kesitlerinin histopatolojik incelemesinde fibroblastik doku artışı, yeni kemik yapımı ve nekroz oluşumu bakımından önemli bir fark görülmedi. Ancak 7 gün sonra sakrifiye edilen deney gruplarının doku kesitlerinde fibroblastik bağ doku artışının ve osteoblast sayısının daha az olduğu görüldü. Lokal ve sistemik etkili deksametazon enjeksiyonu yapılan gruplarda 40. günde nekrotik alanda artışın olduğu örnekler tespit edildi.

Sonuç olarak tek doz kortikosteroid uygulamalarının kemik iyileşmesi üzerinde erken dönem iyileşmesinde gecikmeye sebep olduğu söylenebilir. Ayrıca lokal etkili uygulanan kortikosteroidlerin kemik hasarı bölgesinde nekroza sebep olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Deksametazon; Kemik defekti; Submukozal; İntramuskuler.



ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF LOCAL AND SYSTEMIC PREOPERATIVE DEXAMETHASONE APPLICATION ON BONE TISSUE HEALING IN MANDIBULAR BONE DEFECTS

Şeyma BAYAZIT

**Oral and Maxillofacial Surgery Department
Adiyaman University, Dentistry Faculty, 04/2020
Doç. Dr. Günay YAPICI YAVUZ**

Corticosteroids are steroid hormones that are naturally secreted in the body. Laboratory-synthesized analogues of these hormones are used in many medical treatments. Depending on the procedure to be performed, high doses and long-term use cause important side effects such as osteoporosis, bone fractures and osteonecrosis. In oral surgery practice, low-dose, short-term use, generally without maintenance treatment is preferred. In addition, systemic and local effective methods can be applied depending on the treatment situation. Prior to the surgery, the effect of locally and systemically delivered single-dose corticosteroid injections on bone tissue was histopathologically examined in this study.

A total of 84 Wistar Albino rats were used in the study. Rats were divided into two groups as local and systemic injection groups as control and experiment. Before the procedure, the experimental group received a single dosage of dexamethasone while the control group received a single dose of saline. A defect was created in the mandible bone of the rats. Rats were sacrificed on the 3rd, 7th and 40th days. The mandible bones of the sacrificed rats were removed and bone tissue healing was examined histopathologically.

As a result of the evaluations, in the histopathological examination of the tissue sections of the subjects who were sacrificed after 40 days, no significant difference was observed in terms of fibroblastic tissue increase, new bone construction and necrosis formation. However, fibroblastic connective tissue increase and the number of osteoblasts were less in the tissue sections of the experimental groups that were sacrificed after 7 days. In the groups that received local and systemic dexamethasone injection, samples with an increase in the necrotic area were detected on the 40th day.

As a result, it can be said that single-dose corticosteroid applications cause a delay in bone healing in the early period. In addition, it should be considered that locally applied corticosteroids may cause necrosis in the area of bone damage.

Key Words: Dexamethasone; Bone defect; Submucosal; Intramuscular.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin planlanması ve yürütülmesinin her aşamasında bana yol gösteren ve destek olan Sayın Doç. Dr. Günay YAPICI YAVUZ Hocam'a,

Tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile mesleğimizin şekillenmesinde emeği olan, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Mahmut KOPARAL, Doç. Dr. Aydın KESKİNRÜZGAR ve Doç. Dr. Bilal EGE Hocalarıma,

Tezimin histolojik analiz bölümünde büyük desteği olan Doç. Dr. Zehra BOZDAĞ Hocam'a,

Asistanlığım süresince huzurlu bir çalışma ortamını paylaştığım asistan ve hemşire arkadaşlarım ile diğer yardımcı sağlık personellerine,

Bugünlere gelmemde emeklerini ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, tüm hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli annem, babam ve ağabeyim İsmail BAYAZIT'a en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Araş. Gör. Dt. Şeyma BAYAZIT

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kemik.....	4
2.1.1. Kemik Dokusu.....	4
2.1.2. Kemik Hücreleri.....	4
2.1.2.1. Osteoprogenitör hücreler.....	5
2.1.2.2. Osteoblastlar.....	5
2.1.2.3. Osteositler.....	6
2.1.2.4. Osteoklastlar.....	6
2.1.2.5. Kemik astar hücreleri.....	7
2.1.3. Kemik Matriksi.....	7
2.1.4. Periosteum ve Endosteum.....	8
2.1.5. Kemik Tipleri ve Kemik Yapısı.....	9

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
2.1.5.1. Primer kemik (Olgunlaşmamış, örgü).....	9
2.1.5.2. Sekonder kemik (Olgunlaşmış, matür).....	9
2.1.6. Kemik Oluşumu (Ossifikasyon).....	11
2.1.6.1. İntramembranöz kemikleşme.....	12
2.1.6.2. Endokondral kemikleşme.....	12
2.1.7. Kemik Metabolizması ve Kemik Oluşumu.....	12
2.1.8. Kemik Metabolizmasını Etkileyen Sistemik ve Lokal Faktörler.....	15
2.1.8.1. Sistemik faktörler.....	15
2.1.8.2. Lokal faktörler.....	17
2.1.9. Kemik İyileşme Mekanizması.....	18
2.1.9.1. İnflamatuar faz ve hematoma oluşumu.....	18
2.1.9.2. Onarım fazı.....	19
2.1.9.3. Yeniden şekillenme fazı.....	20
2.2. Kortikosteroidler.....	20
2.2.1. Kortikosteroidlerin Etki Mekanizması.....	20
2.2.2. Kortikosteroidlerin Fizyolojik Etkileri.....	21
2.2.3. Kortikosteroidlerin Endikasyonları ve Kontrendikasyonları..	24
2.2.3.1. Endikasyonları.....	24
2.2.3.2. Kontrendikasyonları.....	24
2.2.4. Kortikosteroidlerin Yan Etkileri.....	25
2.2.5. Kortikosteroidlerin Sentetik Analogları.....	26
2.2.6. Kortikosteroidlerin Sınıflandırılması.....	27
2.2.7. Kortikosteroidlerin Kemik Doku Üzerinde Etkileri.....	28
2.2.8. Dekametazon.....	32
2.2.8.1. Farmakolojisi ve yan etkileri.....	32
3. MATERYAL VE METOT.....	34
3.1. Deney Hayvanları ve Araştırma Grupları.....	34
3.2. Deney Protokolü ve Cerrahi.....	35
3.3. Histopatolojik Değerlendirilmesi.....	38

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
3.3.1. Defekt alanındaki iyileşmenin belirlenmesi.....	39
3.3.2. Osteoblast hücrelerinin sayısının belirlenmesi.....	39
3.3.3. Nekroz alanlarının belirlenmesi.....	40
3.4. İstatistiksel Analizin Değerlendirilmesi.....	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Grup I' in (3. Gün) Histopatolojik Bulguları.....	42
4.2. Grup II'nin (7. Gün) Histopatolojik Bulguları.....	44
4.3. Grup III'ün (40. Gün) Histopatolojik Skorları.....	46
4.4. Histopatolojik Analizlerin İstatistiksel İncelenmesi.....	49
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	67
KAYNAKÇA.....	68
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Seçilmiş kortikosteroidlerin aktivitelerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 3.1. Çalışma grupları ve sayıları.....	35
Tablo 4.1. Grup I (3. Gün) ratların histopatolojik skorları.....	42
Tablo 4.2. Grup II (7. Gün) ratların histopatolojik skorları.....	44
Tablo 4.3. Grup III (40. Gün) ratların histopatolojik skorları.....	46
Tablo 4.4. Kontrol grupları ve deney gruplarının kendi aralarında karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.5. Lokal ve sistemik uygulamaların kontrol grupları ile deney gruplarının kendi aralarında karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.6. 3., 7. ve 40. gün gruplarının kendi aralarında karşılaştırılması.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Kemik hücreleri.....	5
Şekil 2.2. Kompakt kemik yapısı.....	9
Şekil 2.3. Trabeküler kemik yapısı.....	11
Şekil 2.4. Osteoblastlar ve osteoklastlar arasında kemik oluşumu döngüsü.....	15
Şekil 2.5. Onadron 8mg / 2ml Enjeksiyon Çözeltilisi.....	33
Şekil 3.1. Anestezik maddeler.....	36
Şekil 3.2. İntramuskuler enjeksiyon ile anestezik madde uygulaması.....	36
Şekil 3.3. İntramuskuler enjeksiyonu uygulaması	37
Şekil 3.4. Submukozal enjeksiyon uygulaması.....	37
Şekil 3.5. Kemik defekti oluşturulacak alan.....	37
Şekil 3.6. Kemik defekti oluşturulan alan.....	37
Şekil 3.7. Cilt ve cilt altı dokularının suture edilmesi.....	38
Şekil 4.1. H&E ile boyanmış 3. Gün deney lokal grubuna ait bir deneğin kemik defekti bölgesinin histopatolojik görüntüsü (x40).....	41
Şekil 4.2. H&E ile boyanmış 3. gün deney lokal grubuna ait deneğin histopatolojik görüntüsü. A.) x100, B.) x200.....	43
Şekil 4.3. H&E ile boyanmış 7. Gün deney lokal (A.) ve deney sistemik (B.) alt grubuna ait deneklerin histopatolojik görüntüleri. (x200).....	45
Şekil 4.4. H&E ile boyanmış 40. gün kontrol lokal (A.) ve sistemik (B.) alt gruplardaki deneklerin histopatolojik görüntüleri (x100),(x200).....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 4.5. H&E ile boyanmış 40. gün deney lokal (A.) ve sistemik (B.) alt grubundaki deneklere ait histopatolojik görüntüler (x100).....	48
Şekil 4.6. Defekt iyileşmesi skorlarının gruplar arasında dağılımı grafisi.....	52
Şekil 4.7. Ortalama osteoblast sayısının gruplar arasında dağılımı grafisi.....	53
Şekil 4.8. Ortalama nekrotik alan skorlarının gruplar arasında dağılımı grafisi.....	54



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropin hormon
KMP	: Kemik morfogenetik proteinler
Ca ⁺⁺	: Kalsiyum
COX-2	: Siklooksijenaz 2
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GC	: Glukokortikoid
HPA	: Hipotalamik-hipofiz-adrenal
IFN- γ	: Interferon gama
IGF	: İnsülin büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
M-CSF	: Makrofaj koloni uyarıcı faktör
MMP	: Matris metalloproteinaz
NF- κ B	: Nükleer faktör kappa B
NO	: Nitroz oksit
OPG	: Osteoproteogerin
P	: Fosfor
PDGF	: Platelet kökenli büyüme hormonu
PGE-2	: Prostaglandin E2
PTH	: Paratiroid hormon
RANK	: Nükleer faktör kappa B'nin reseptör aktivatörü
RUNX2	: Runt-related transkripsiyon faktör
TGF- β	: Transforming büyüme faktörü
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü alfa

1. GİRİŞ

Kemik, yapı olarak sert bir kalıp şeklinde vücut desteği olarak görev yapan ve metabolik olarak aktif hücrelerden oluşan dinamik bir biyolojik dokudur. Kemik metabolizması hormonal, büyüme faktörleri, metabolik faktörler olmak üzere birçok sistemik ve yerel faktörler tarafından devamlı olarak düzenlenir. Kemikte travma, enfeksiyon, tümöral oluşum, kist ve cerrahi girişimlere bağlı olarak meydana gelen hasar sonrası kemik dokusu, şeklini ve işlevini geri kazanma potansiyeli gösterir. Bu iyileşme potansiyeli mekanik, biyolojik ve patolojik mekanizmalardan etkilenir [1].

Kemik yaralanmalarında iyileşme süreci inflammatuar süreç ile başlar. İnflamasyon aşamasında nötrofiller ve makrofajlar yaralanma bölgesine hücre kalıntıları ve yabancı maddeleri yok etmek için gelir. İnflammatuar cevap sonucunda büyüme faktörleri, sitokinler, prostoglandinler olmak üzere birçok faktör salgılanır. Bu faktörler yeni kemik oluşumuna yol açan iyileşme sürecinin başlangıcında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. İnflammatuar cevabı takiben bölgede damarlanmanın artması, mezenşimal kök hücreleri toplanması ve kemik oluşumunu sağlayan hücrelere farklılaşması ile kemik tamiri devam eder. Fibroblastlar, periosteal hücreler ve osteoblastlar tarafından kallus ve kırıkta matriksi yapımı başlayarak yeni kemik oluşturulur. Olgunlaşan kemikte kallusun yerini yeni kemik formu alır [2-4].

Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı kemikte osteoporoz ve kırılma riskinde artışa neden olmaktadır. Fakat kemik iyileşmesi üzerinde kısa süreli kortikosteroid kullanımının etkisi tanımlanmamıştır [5]. Kortikosteroidler, güçlü antienflammatuar etkili ajan olarak bilinmektedir. İnflammatuar yanıtta akut inflamasyon yollarını çeşitli mekanizmalar üzerinden kontrol etmektedir. Biyolojik aktiviteleri net olarak anlaşılmamıştır, ancak lökosit ve makrofajların enfekte alana toplanmasını engellemekte, mast hücre oluşumunu, bazı büyüme faktörleri ve interlökinlerin salınımı, araziidonik asit yolağının bozulması ile prostaglandin oluşumunu önlemektedir [6]. Kortikosteroidlerin fibrinogenezis, anjiogenezis ve yara iyileşmesi üzerine etki ettiği düşünülmektedir. Ayrıca kollajen sentezini, osteoklast sayısını, osteoblastların fonksiyonunu, yeni kemik oluşumunu ve kemik yoğunluğunu azalttığını ileri süren çalışmalar vardır [7]. Bu nedenle

kortikosteroidlerin kemik yara iyileşmesi üzerinde olumsuz etkilerini anlamak oldukça önemlidir.

Kortikosteroid tedavisi tüm oral cerrahi işlemlerinden sonra morbiditeyi azaltmak amacıyla kullanılmakla birlikte genellikle zorlu teknik vakalarda ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ilaçlar yararlı olsa da en etkili kullanımı ile ilgili bir standardizasyon henüz yapılamamıştır. Bu nedenle hekim ve cerrahların steroid uygulama yöntemini ve etkilerini bilmesi fayda sağlayacaktır. Ayrıca hastalar açısından da farmakolojik olarak fazla doz kullanımına ve yan etki riskine karşı tedbirli davranılır.

Kortikosteroidler klinik olarak sık kullanılmasına rağmen kesin bir uygulama yöntemi mevcut değildir. Literatürde hasta seçimi, ilacın dozu, uygulama tekniği, zamanı, tipi gibi karşılaştırmalar bakımından yeterli çalışma yer almamaktadır. Kortikosteroidlerin kemik iyileşmesindeki etkilerinin araştırıldığı in-vivo çalışmalarda genel olarak uygulama şekilleri oral, intramuskuler, subkutan ve intravenözdür. Yine geçmiş çalışmalarda farklı tip kortikosteroidler, tek doz veya farklı dozlarda çeşitli uygulama şekilleri ile kullanılmıştır. Oral cerrahide operasyon bölgesinde meydana gelen postoperatif sekellerin hafifletilmesi istenilmektedir. Bu nedenle ortognatik ve dentoalveolar cerrahide postoperatif ödem ve ağrının azaltılması için kortikosteroid ajanlar, operasyon bölgesinde intramuskular, submukozal, intraartikular gibi lokal uygulamalar şeklinde kullanılmıştır. Özellikle lokal etkili uygulamaların sistemik etkili uygulamalara göre daha etkili oldukları bulunmuştur [8–10].

Kortikosteroid türevlerinden olan deksametazon, uzun süreli ve güçlü potansiyel etkiye sahiptir. Bu nedenle kısa süreli kortikosteroid uygulaması gereken durumlarda en sık tercih edilen ajandır. Farklı rutinlerde ve zamanlarda uygulamalar mevcuttur, ancak postoperatif uygulama sonrası sınırlı sayıda faydası nedeniyle perioperatif veya preoperatif olarak uygulanması önerilmektedir [11].

Literatür incelemelerine dayanarak ortognatik ve dentoalveolar cerrahi işlemler öncesi ve sonrası; çeşitli uygulama şekilleri, rasyonel görülen dozajlar ve rejimler, kortikosteroid tipi dahil olmak üzere kortikosteroidin kullanımı için tavsiyeler önerilmektedir. Daha önceden yapılan çalışmalarda işlem öncesi deksametazonun ağız içi submukozal uygulama ile intramuskular sistemik uygulamanın iyileşme üzerinde etkisini karşılaştıran deneysel çalışmalar bulunmuştur. Bizde çalışmamızda submukozal

olarak operasyon bölgesine uygulanan işlem öncesi tek doz dekzametazonun intramuskuler uygulamaya göre kemik iyileşmesi üzerinde etkilerini karşılaştırmayı amaçlamaktayız.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik

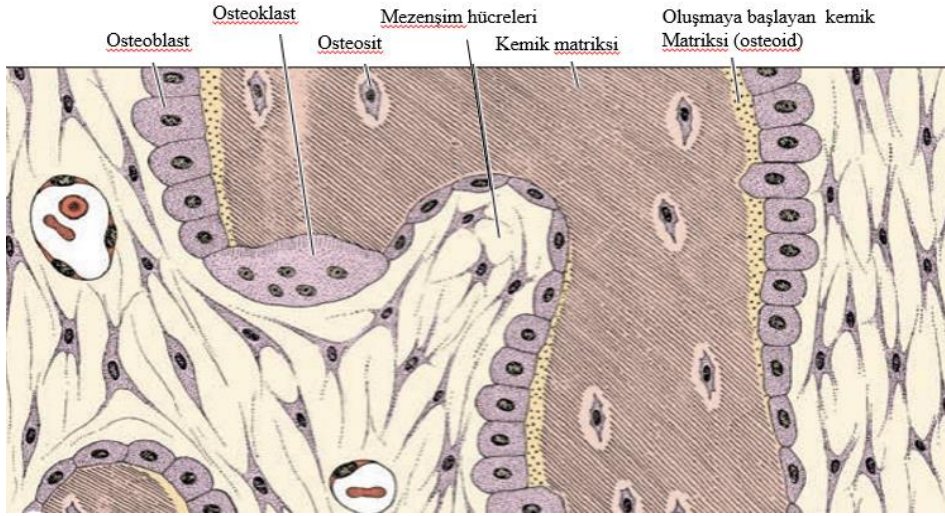
Kemik, insan iskelet sistemini oluşturan, kaslar ve tendonlar arasında bağlantı sağlayarak vücuda destek ve şekil veren, hareketini sağlayan önemli bir anatomik yapıdır. Yaşamsal değeri önemli olan organların etrafında mekanik bir bariyer yaparak bu organların fonksiyonlarını kolaylaştırır. Hematopoetik ve mezenşimal kök hücreleri içerir [12]. Ayrıca kalsiyum (Ca^{++}), fosfor (P) gibi mineraller ve büyüme faktörleri içerir, bunlar arasında dengeleyici rol oynayarak vücudun işlevsel yapısında görev alır [13].

2.1.1. Kemik dokusu

Kemik, organizmada kalsifiye olabilen hücre dışı materyal ve hücrelerden oluşmuş sert dokularından biridir. Kemik dokusunun %60'ı inorganik, %30'u organik bileşenlerden ve % 10'u sudan oluşmaktadır [14]. Kemik boşluğu kemik iliği, hücreler ve hücre uzantıları içeren tüneller, arterioller ve venüller, lenfatik damarlar ve sinirler içerir. Ayrıca kemik boşluğunda hematopoetik kök hücreler ve mezenşimal kök hücreler gelişmektedir. Hematopoetik kök hücreler kemik iliğinden gelişir, olgun hale gelene kadar beklenir, sonra vasküler sisteme salınır. Mezenşimal kök hücreler ise kemik boşluğunda bulunur; osteoprogenitör, kondrosit, osteoblast, endotelyal hücreler, fibroblast, adiposit ve miyositlere farklılaşabilir [15].

2.1.2. Kemik hücreleri

Kemik hücreleri, toplam kemik hacminin yaklaşık yüzde 10'unu oluşturur [13]. Kemik dokusu hücreleri osteoprogenitör hücreler, osteoblast, osteosit, osteoklast hücrelerinden oluşmaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Kemik hücreleri [16]

2.1.2.1. Osteoprogenitör hücreler

Embriyonik kemik mezenşim hücrelerinden köken alır. Osteoblast öncü hücreleri veya preosteoblast olarak da adlandırılabilir. Bu hücreler endosteum, periosteum, havers kanalları ve büyümekte olan kemiklerin epifiz kıkırdaklarında bulunur [17]. Osteoprogenitör hücreler, kemiğin normal büyüme ve gelişme sürecinde, kırık iyileşmesinde ve kemik onarımında aktif rol oynarlar. Genellikle uyarılma durumu olmadığında inaktif olarak bulunurlar [13]. Kendi kendini yenileyebilir ve çoğalabilirler. Kemik matriksi sentezinde görevli osteoblastlara, kemik yapısını destekleyen osteositlere, kemik yüzeyini koruyan koruyucu yüzeyel tabaka hücrelerine farklılaşabilmektedir [18]. Ayrıca angiogenezisin düzenlenmesinde de rol oynar [19].

2.1.2.2. Osteoblastlar

Osteoblastlar, kemiklerin temel hücre bileşenidir. Genellikle periosteum ve endosteumda yoğunluk gösterir. Kemik yüzeyi boyunca bulunan kübik şekilli hücrelerdir [20]. Çeşitli protein ve enzim salgılayabilir özellikle olduğu için belirgin bir nükleus ve endoplazmik retikulum, gelişmiş golgi aygıtı, çok sayıda vezikül ve mitokondri içeriğine sahip bir morfolojiye sahiptir [21]. Osteoblastlar, kemiğin inşa edilmesinden sorumludur.

Kemiğin yapısal şeklinin korunmasında, kemik onarımı ve iyileşmesinde rol oynayan kemik organik matriksini sentezler. Kemik matriksi mineralizasyonunu başlatır ve düzenler. Ayrıca hücreler arası ilişkiler, hücre-kemik matriksi etkileşimi, osteoklast oluşumu ve kemik onarımı gibi işlevleri de bulunmaktadır [14].

2.1.2.3. Osteositler

Osteositler, osteoblastların sentezlediği mineralize olmuş kemik matriksinin içerisinde gömülü kalan eski osteoblast hücreleridir. Tüm kemik hücreleri arasında en çok bulunan hücreler olup kemik matriksi içerisinde dağınık haldedir. Osteoblastlara göre kemik oluşturma aktivitesi düşük ve hareketi azdır. Ancak kemik yapısının belirlenmesi ve korunmasını, kemik matriksi devamlılığının sağlanmasını sağlar [22]. Osteositler sahip oldukları ağ şeklinde uzantılar sayesinde kemik matriksi içerisinde birbirleri ve diğer kemik hücreleri ile etkileşime girer. Bu sayede kemik remodelinginde görev aldığı düşünülmektedir [23]. Kan ve kemik doku arasında Ca^{++} ve P düzeylerinin kontrolünde önemli rol oynar. Osteositler ayrıca hücre farklılaşmasında rol oynayan yolakların antagonisti olan sklerostin proteinini salgılayarak kemik yapımı oluşumunu durdurur [24].

2.1.2.4. Osteoklastlar

Osteoklastlar, kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerinden köken alan mononükleer hücrelerin farklılaşmasıyla oluşan düzensiz çok çekirdekli dev hücrelerdir. Fırçamsı şeklinde plazma kıvrımlarından oluşur ve integrin reseptörlerine sahip hücre uzantıları ile kemik yüzeylerine bağlanır [24]. Sitoplazmalarında çok miktarda lizozomal ve endozomal bileşenler içerir [17]. Mineralize kemik rezorbsiyonunu sağlar. Bu hücreler, kemik yüzeylerinde Howship lakünleri adı verilen çöküntülere ve derin kemik rezorbsiyon kavitelerine yerleşir [13]. Osteoklastlar, çeşitli faktörlerin etkisi ile aktive olarak osteoblastlarla birlikte kemiğin şekillenmesini kontrol ederler. Bu faktörler osteoprogenitör mezenşimal hücreler, osteoblastlar tarafından salgılanan makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF), diğer kemik hücreleri ve stromal hücrelerden salgılanan RANK

(nükleer faktör kappa B/ NF- B- nin reseptör aktivatörü) ligandıdır [20,25]. RANK ligandı, osteoklastogenezisde temel rol oynayan tümör nekroz faktörleri (TNF)  yelerindendir [25,26]. Osteoklastların aynı zamanda hücre aktivitesini etkileyen sitokinleri, kemiğin remodelasyonu sırasında osteoblastları kontrol eden klastokin adlı faktörleri üretme yeteneği vardır [20]. Osteoklastlar, kemik rezorpsiyonuna neden olan kalsitonin uyarıcı reseptörlere sahiptir. Paratiroid hormon (PTH), transformasyon büyüme faktörü beta (TGF- ), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-11 (IL-11) osteoklast aktivitesini ve kemik rezorpsiyonunu etkileyen faktörlerdir. IL-10, IL-4, IL-13 ve interferon gama (IFN- ) osteoklastları inaktive eden faktörlerdir [24,26].

2.1.2.5. Kemik astar hücreleri

Kemik yüzeyini kaplayan bu hücrelerin tam olarak işlevi bilinmemektedir. İnce ve düz çekirdek yapısına sahip düz şekilli osteoblastlardır. Kemiğin fizyolojik aktivitesine bağlı olarak aktif hale gelebilir,  ekil ve boyutlarında artış olabilir. Kemik rezorpsiyonu olmadığı zamanlarda osteoklast ve kemik matriksi arasında etkileşimi önledikleri, yeni kemik oluşumu ve rezorbsiyonun meydana geleceği bölgeyi belirledikleri tahmin edilmektedir [20]. Mineral iyonlarının akışının düzenlemesinde kemik ve kan arasında bariyer görevi görebilir. Endokrin veya mekanik kuvvetlere maruz kaldığında osteoblastlara farklılaşma yeteneğini muhafaza eder [18].

2.1.3. Kemik matriksi

Kemik dokusunun toplam hacminin %90'ı kemik matriksinden, kemik matriksi ise inorganik matriks, organik matriks, lipitler ve sudan oluşur [13]. Organik matriks, osteoblastlar tarafından salgılanır. Organik matriks içeriği kollajen ve kollajen olmayan yapılardan oluşur. Kollajen yapıların büyük çoğunluğu Tip I kollajendir. Çok az miktarı ise tip III, V, XI ve XIII kollajenlerden oluşur. Kollajen olmayan veya nonkollajen olan bileşenler %10 oranındadır. Bunlar glikoproteinler, proteoglikanlar, protein S, osteonektin, trombospondin, fibronektin, osteopontin, büyüme faktörleri ve sitokinleri içerir. Organik matriks kemiğe  ekil ve form verir, kemiğe esneklik kazandırır [18].

İnorganik matriks içeriği esas olarak Ca^{++} ve P iyonlarından oluşan hidroksiapatittir ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) [12,27]. Ayrıca bikarbonat, sodyum, magnezyum, potasyum, flor, çinko gibi önemli mineral yapılar da içermektedir. İnorganik matriks kemiğe sertlik ve kuvvet kazandırarak kemiğe desteklik sağlar [20].

Kemik matriksi bileşenlerinin tümü kemik yapımı, mineralizasyonu, kemik remodelingi üzerinde önemli vazifelere sahiptir. Kemik matriksi bileşenlerinden kollajen yapılar ve fibronektin hücre adezyonu, çoğalması ve taşınmasında görevli uyarıcılardır. Lamininler ise hücreler arası adezyonu engeller [28].

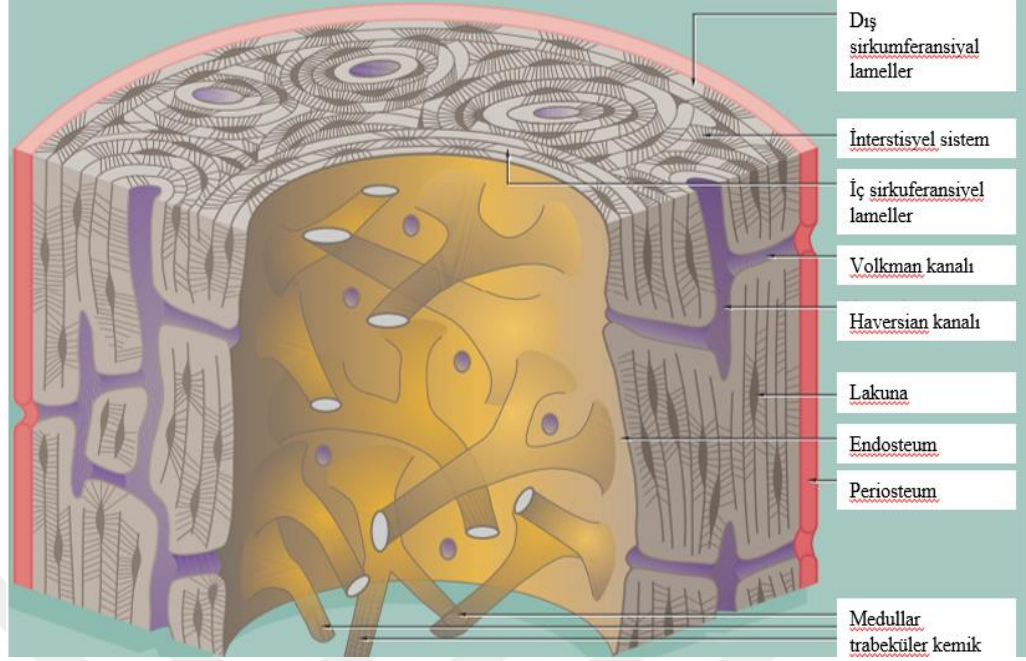
2.1.4. Periosteum ve endosteum

Periosteum ve endosteum kemik dokusunun gelişmesi ve onarımında önemli görevlere sahiptir.

Periosteum kemiğin dış yüzeyini örten tabakadır. İki alt tabakalardan oluşur: Fibröz tabaka ve hücresel tabaka. Fibröz tabaka; fibroblast, kollajen ve elastinden oluşan dış tabakadır. Hücresel tabaka; mezenşimal kök hücreleri, osteoprogenitör, osteoblast ve fibroblast hücrelerden oluşan iç tabakadır. Her iki alt tabaka mikrovasküler damarlar içerirken, hücresel tabakada sempatik sinir de bulunur. Periosteum damarlanma yapısı fazla olduğu için çok sayıda endotel perisit içerir. Bunlar kılcal endotel hücreleri ile temas halindedir. Bu sayede periosteum rejeneratif özellik gösterir [29,30].

Endosteum, kemiğin trabeküler yapılarının yüzeylerini örten tabakadır. Periosteumdan daha ince yapıdadır. Hematopoetik kök hücreler, preosteoblastlar ve osteoblastlar, osteoklast hücreleri içerir. Bu nedenle kemik ve kemik iliği arasındaki etkileşimlerde rol oynar [31].

Genel olarak kansellöz kemik ve kemik iliği kortikal kemik tabakası ile örtülüdür. Kortikal kemik yapısı ise dışarıdan fibrotik yapıda periosteum ile örtülüdür. Sharpey lifleri adı verilen bağlantılarla periosteum kemiğe bağlanır. Kortikal kemiğin, trabeküler kemiğin iç yüzeyini kaplayan zar ise endosteum ile örtülüdür (Şekil 2.2) [18].



Şekil 2.2. Kompakt kemik yapısı [32]

2.1.5. Kemik tipleri ve kemik yapısı

Kemik dokusu oluşma şekillerine göre primer (olgunlaşmamış, örgü) ve sekonder (olgunlaşmış, matür) kemik şeklinde iki formu vardır.

2.1.5.1. Primer kemik (Olgunlaşmamış, örgü)

Fetüsün gelişimi ve kemik onarımı sırasında ilk gelişen kemik dokusudur. Dağınık kollajen demetleri, tam olarak sertleşmemiş kemik matriksi, düzensiz yerleşmiş ve çok sayıda osteositlerden oluşur [17]. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde sekonder kemik dokusuna dönüşür.

2.1.5.2. Sekonder kemik (Olgunlaşmış, matür)

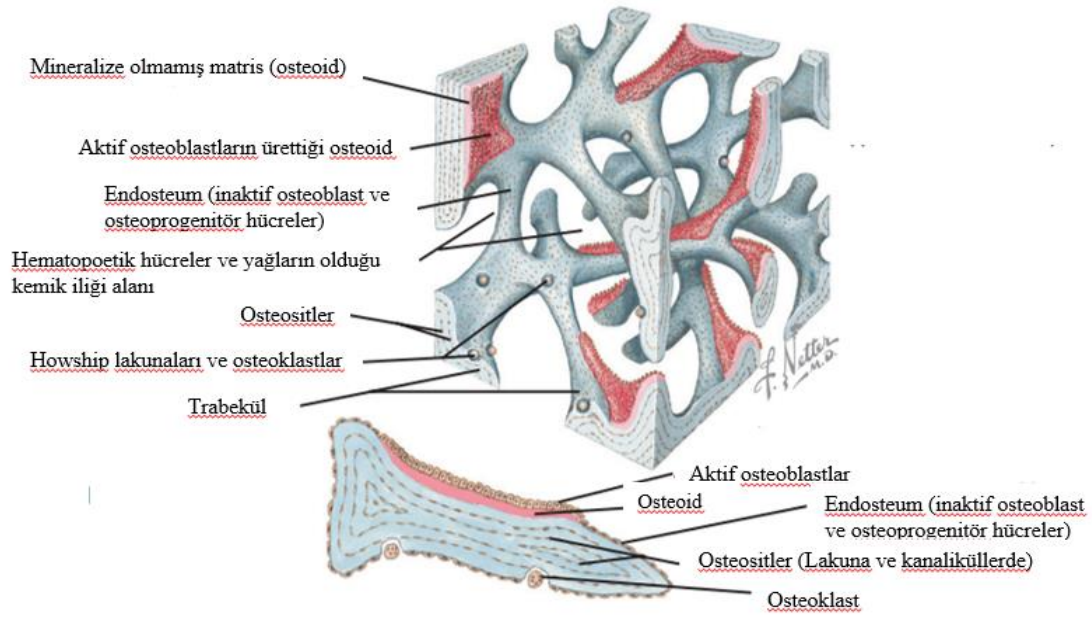
Primer kemik dokusunun olgunlaşmış halidir ve yetişkinlerde görülür. Kollajen yapıları düzenli ve paralel şekilde, kemik matriksi yeterince mineralize haldedir [17].

Sekonder kemik, yapı olarak iki farklı tipe ayrılır: Kortikal (kompakt, lamellar) tip ve kansellöz (kompakt, lamellar) tip.

Kortikal (Kompakt, lamellar) kemik tipi: İnsan vücudunun iskelet yapısının %80 kadarını kortikal kemik tipi oluşturur [18]. Kortikal kemik daha düzenli, sert ve yoğun yapıdadır. Genel olarak uzun kemiklerin dış yüzeyi, yassı kemik iç ve dış yüzeylerinde bulunur [21].

Kompakt kemik, havers sistemi veya osteon adı verilen silindirik bir formda kanallar sisteminden oluşur. Her bir havers kanalı kan damarı, sinir ve lenfatikler içerir. Merkezi bir havers kanalı etrafında düzenli aralıklarla dizilmiş halka şeklinde lameller yapılar, hücreler ve kemik matriksi bulunur. Lameller yapıların içerisinde osteositlerin yer aldığı lakuna adı verilen küçük boşluklar vardır [22]. Lakunalar komşu lakunalarla kanaliküller vasıtasıyla bağlantı kurar. Havers kanalları; diğer havers kanalları, periosteum ve kemik iliğiyle “volkman kanalları” sayesinde bağlantı kurar. Volkman kanalları ise havers kanallarına dik bağlanır [33].

Kansellöz (Spongiyöz, trabeküler) kemik tipi: Kansellöz kemik, trabekül adı verilen plaka ve çubuklardan oluşan formun kemik iliğinde rastgele dağılması ile oluşan bir ağ şeklindedir. Toplam kemik hacminin %20’sini oluşturur. Yüzey/hacim oranı kortikal kemiğe nazaran daha fazladır [21]. Trabeküler kemikler genel olarak baskı ve sıkıştırıcı kuvvetlere dayanıklıdır (Şekil 2.3) [22].



Şekil 2.3. Trabeküler kemik yapısı [34]

2.1.6. Kemik oluşumu (Ossifikasyon)

Kemik dokusu kemik yapımında görevli olan osteoblast ve kemik yıkıcı osteoklast hücreleri içerir. Osteoblastlar mezenşimal kök hücrelerden köken alır ve ekstraselüler matriks sentezinden sorumludur. Ekstraselüler matriks kalsifiye olmaya başladığında osteoblast hücreleri matriks içerisinde kalarak osteosite dönüşür. Osteoklast hücreleri ise hematopoetik kök hücrelerden köken alır ve ekstraselüler matriks yıkımından sorumludur [35]. Kondrositler de mezenşimal kök hücrelerden köken alır. Kıkırdak doku ekstraselüler matriks üretiminden sorumludur [27].

Kemik oluşumu iki çeşittir: İntramembranöz kemikleşme, endokondral kemikleşme. Her iki kemikleşmede oluşan ilk kemik kollajen lifleri düzensiz ve mekanik olarak zayıf olan primer kemik olarak adlandırılan örgü yapıda olan kemiktir. Daha sonra kollajen lifler paralel ve daha düzenli hale gelerek dirençli bir yapı oluşturur [36].

2.1.6.1. İntramembranöz kemikleşme

Mezenşimal kök hücrelerinden farklılaşan osteoblast hücrelerinin fonksiyonu ile oluşan kemikleşmedir. Kemik matriksi oluşumu ve mineralizasyonu sonrası ilk önce süngerimsi kemik oluşur ve daha sonra oluşan bu yapı kompakt kemiğe dönüşür. Kafatası yassı kemikleri, maksillanın bazı kısımları, mandibula ve klavikula kemikleri intramembranöz kemikleşmeyle meydana gelir [37].

2.1.6.2. Endokondral kemikleşme

Fetal dönem ve postnatal dönemde oluşan kıkırdak bir modelin kemik doku ile yer değiştirmesi sonucu meydana gelen kemikleşmedir. Mezenşimal kök hücreleri kemiğin oluşacağı bölgede yoğunlaşarak kıkırdak model oluşturur. Daha sonra mezenşimal kök hücrelerden kondrositler farklılaşır. Kondrositler kıkırdak doku matriksini oluşturur. Bu işleme kondrogenez adı verilir. Kondrosit hücreleri çoğalma özelliğine ara verip hipertrofik halde kıkırdak matriks tarafından çevrenir. Kalsifiye kıkırdak matriksi içerisinde vasküler uyarı sayesinde osteoprogenitör hücreler oluşur [38]. Osteoprogenitör hücreler osteoblastlara farklılaşarak kemik dokusunu oluşturur [27,37]. İlk üretilen kıkırdak dokusu oluşacak kemiğe öncülük eder ve ilerleyen dönemlerde uzun kemik büyümesinde rol alan büyüme plaklarında görev alır. İskelet sistemini oluşturan çoğu kemik, kafatası alt kısmı ve mandibulanın bazı kısımları endokondral kemikleşmeyle meydana gelir [37,39].

İntramembranöz kemikleşme ve kemik kalınlığının artması periosteum yardımıyla olur. Epifiz bölgesinde büyüme plakları endokondral kemikleşme ile uzamaktadır [13,17,27,37].

2.1.7. Kemik metabolizması ve kemik oluşumu

Kemik büyümesi, büyümeye ve fiziksel adaptasyona izin veren kemik şekil ve boyutundaki değişiklikleri içerir. Biyomekanik ve metabolik olarak olgun kemiği elde etmek ve korumak için yeniden şekillenme (remodelling) ile kemik yapısı sürekli

yenilenir. Kemik dokusu tamiri ve onarımında ise hasar gören kemik doku kaldırılır ve aynı bölge aynı miktarda yeni kemikten oluşur. Örgü kemikten lameller kemiğe veya eski hasarlı kemik dokusu yerine yeni lameller kemiğe değişim olur. Kemik büyümesinde kemik yapım ve yıkım süreçleri arasında denge olmayabilir, kemik yeniden şekillenmesi sürecinde ise kemik hücre aktiviteleri arasında bir denge vardır [36,40].

Kemikteki metabolik faaliyetler kemik hücreleri arasında süregelen iletişim aracılığı ile düzenlenmektedir. Kemik yapım ve yıkım olaylarının temel hücreleri osteoblastlar ve osteoklastlardır [22]. Bu olayların meydana geldiği kemik yüzeyi alanları kemik metabolizma ünitesi olarak adlandırılır [20,23].

Kemik yüzeyleri aktive olmadan önce kemik astar hücreleri adı verilen aktif olmayan, osteosit oluşturmayan, düz, sitoplazma ve organelleri azalmış osteoblast hücreleri ile kaplıdır. Hücre-hücre dışı matriks arasında sıvı ve iyon dengesi hali mevcuttur [36]. Kemiğin yeniden şekillenmesi şu aşamalardan oluşur: Aktivasyon, rezorbsiyon, reversal ve kemik oluşumu aşaması [23,35].

Aktivasyon aşaması: Kemik astar hücrelerinin bulunduğu endosteum tabakasının kemik yüzeyinden kaldırıldığı ve osteoklast hücrelerinin oluşturulduğu evredir [18]. Yeniden şekillenme için aktivasyonu başlatan bir uyarı gerekmektedir. Kemik üzerine direk mekanik hasar, hormon etkisi, iskemik veya hemostatik değişiklikler gibi uyarı çeşitlerine yanıt olarak aktivasyon süreci başlar. Uyarıların meydana getirdiği etkiler ile kemik hücre etkileşimleri oluşur. Kemik matriksinin hasar görmesini osteositler algılar. Osteositler apoptoza uğrar ve osteoklastogeneze artışa neden olur. Normal koşullarda osteositler, TGF- β salgılayarak osteoklastogenezi inhibe eder. Ancak fokal osteosit apoptozu lokal olarak TGF- β seviyesini düşürür ve osteoklast oluşumunu artırır. M-CSF, RANKL faktörleri, IL-1 ve IL-6 salınımını da artırır. Bu sayede osteoklast hücreleri hızla olgunlaşır [12,20,23]. Yeniden şekillenme bölgesine gelen osteoklast hücreleri yüzeyindeki RANK ligandı reseptörleri ile RANK ligandına bağlanarak osteoklastogenezi uyarılır [12,36]. Bununla birlikte uyarıların meydana getirdiği etkiler osteoblastlar üzerinde etki eder. Osteoblastlar tarafından osteoproteogerin (OPG) proteini salgılanır. Bu, osteoklast salınımını inhibe eden bir proteindir. Osteoblastlar olgunlaşarak osteosite dönüşürken OPG salgılama yeteneklerini yavaş yavaş kaybederler. Bu nedenle osteoblastlar normal osteoklastik rezorpsiyona karşı savunmasız hale gelir ve hasarlı

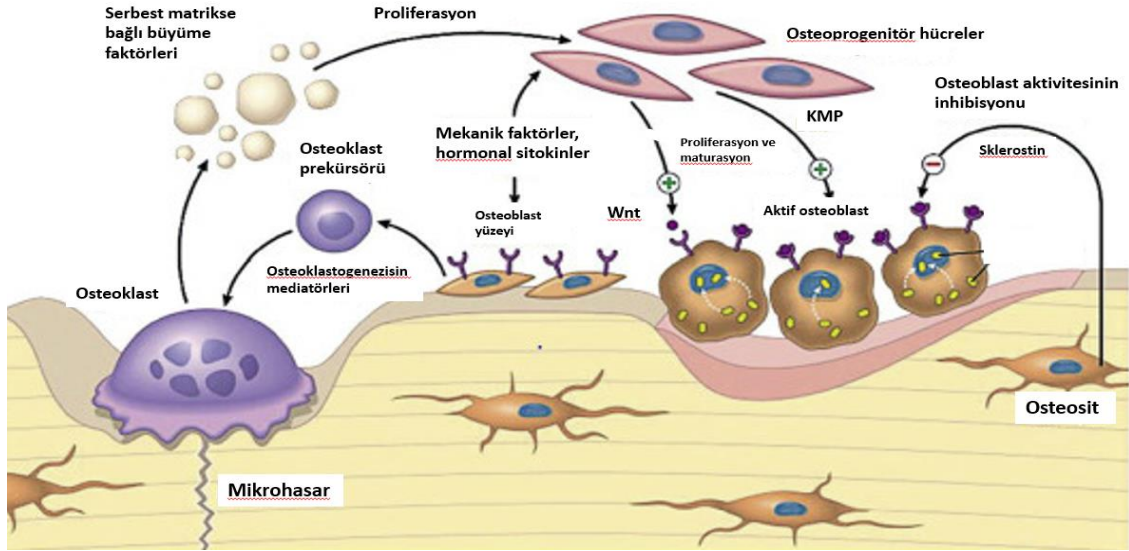
kemik rezorbe olur. Kalsitropik bir hormon olan PTH, Ca^{++} dengesinin sağlanmasında rol oynar. Azalmış serum Ca^{++} 'a yanıt olarak kemik dokuda osteoblastlar üzerinde bulunan PTH reseptörlerini aktive ederek protein kinaz A, protein kinaz C ve Ca^{++} hücre içi sinyal yollarını aktive eder. Böylece hormonal etkilerle de kemik dokuda rezorpsiyon meydana gelir [23].

Rezorbsiyon aşaması: Osteoklast hücrelerinin olgunlaştığı, uyarılarak rezorbe edilecek alanlara yapıştığı ve kemik matriks bozulmasının olduğu evredir. Rezorbe olacak kemik matriksinin tanınması kemik yapışma proteinleri ve bazı integrinler aracılığı ile gerçekleşir. Olgun osteoklast hücrelerinin kemiğe bakan yüzeylerinde çeşitli integrinler salınır. Aktive edilen integrinler ve proteinler osteoklast çevresinde yoğunlaşırlar. Osteoklast çevresinde hücre dışı ortamı kemik yüzeyinden ayıran sızdırmaz bir zar oluşur [36]. Osteoklastların hücre zarında bulunan H^+ -ATPaz proton pompaları ve klor kanalları ile hidrojen iyonları salgılanır. Kemik rezorbsiyon bölgesindeki pH oranı düşürülür. Bu sayede kemik mineral yapısında bozulma başlar. Hawship rezorbsiyon boşlukları oluşur. Osteoklast hücreleri organik matriksi sindirmek için içeriğindeki lizozomal enzimlerden matris metalloproteinaz-9 (MMP-9), asit fosfotaz, katepsin K salgılar. Kalan organik matriks ise bu enzimler sayesinde parçalanır [18,23,35].

Reversal aşaması: Makrofaj benzeri mononükleer hücreler görülmektedir. Osteoklastlar tarafından oluşturulan yıkım ürünleri uzaklaştırılır [36]. Osteoklastlar kemik matriksini çözmeye çalışırken büyüme ve farklılaşma faktörleri çözünmezler ve aktif olarak kalırlar. Bu faktörler sayesinde tekrar osteoblastların farklılaşması uyarılır ve sonrasında osteoid salgılanması uyarılır. Bu sayede kemik tekrar osteoblastik aktivitenin etkisi altına girer [12]. Daha sonra aktive olan hücreler tarafından kemik oluşumunu sağlayan faktörler salgılanmaya başlar.

Kemik oluşumu aşaması: Rezorbe olan kemiğin çıkarılarak mineralize olmuş yeni osteoid ile yer değiştirme aşamasıdır. Mezenşimal kök hücrelerin aktif kalması ile osteoblast hücreleri farklılaşır. Osteoblastlar yeni kollajen organik matriksi sentezler ve matriks minerilazasyonunu düzenler. Kemik matriksi oluşumu ve rezorbsiyonu sırasında kemik morfogenetik proteinleri (KMP) ile platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin büyüme faktörü (IGF), vasküler endotelial

büyüme faktörü (VEGF) ve TGF- β gibi çeşitli büyüme faktörleri salgılanır [20,36]. Olgunlaşan osteoblastlar osteoide dönüşür. Lakuna denen boşluklarda lameller kemik birikimi olur. Bu sayede eski kemik yerine toplam miktarın değişmediği yeni kemik almıştır. Kemik oluşumunun tamamlanması yaklaşık 3-6 ay sürer [18].



Şekil 2.4. Osteoblastlar ve osteoklastlar arasında kemik oluşumu döngüsü [41]

2.1.8. Kemik metabolizmasını etkileyen sistemik ve lokal faktörler

Kemik yapısı özel tasarlanmış bir dokudur ve sürekli yenilenir. Kemik oluşumu veya rezorbsiyonu karmaşık olsa da belirli bir döngü içerisinde meydana gelir. Bu mekanizmayı çeşitli sistemik ve lokal faktörler etkiler.

2.1.8.1. Sistemik faktörler

- **Paratiroid hormon (PTH):** Vücuttaki Ca^{++} homeostazisinin sağlanmasında en önemli faktördür. Kan Ca^{++} oranı azaldığında osteoblastlar üzerindeki PTH reseptörleri, Ca^{++} reseptörleri tarafından uyarılır. Paratiroid bezlerden PTH

salınımı olur. PTH kemik, böbrek ve bağırsak sistemini etkileyerek serum Ca^{++} oranını artırır [23]. Serum Ca^{++} düzeyinde artış olduğunda ise osteoblastlar üzerindeki reseptörler tarafından PTH salınım miktarı artışı algılanır. Osteoklast aktivasyonunu sağlayan moleküllerin salgılanmasını uyarır ve kemik yıkımı başlar. PTH osteoblastlar ve osteoklastlar üzerinde etki göstererek kemik dokuda hem yıkım hem de yapım etkisi olan hormondur [42].

- **Kalsitonin hormonu:** Tiroid bezi parafoliküler hücreler tarafından salgılanır. Kan Ca^{++} miktarı arttığında salınımı artar. PTH'ya zıt etki ederek osteoklastların aktivasyonunu azaltır. Kemik yıkımını engeller. Osteoblastları aktive ederek kemik yapımını sağlar [17].
- **Büyüme hormonu ve insülin büyüme faktörü (IGF):** Büyüme faktörü hipofiz bezi ön lobundan salgılanır. Kemiğin büyümesini sağlar. En çok epifiz plağına etki eder [17]. IGF'ler kemik matriksinden salınan büyüme faktördür. IGF-1 ve IGF-2'lerde kemik yapım ve yıkım hücreleri üzerinde etki göstererek kemik dokusunun büyümesini artırır. Büyüme hormonundan bağımlı olarak veya bağımsız olarak etki gösterebilir [35,43].
- **D vitamini:** D vitamini, güneş ışığı ve diyetten elde edilen bir steroid hormondur. Mineralize olmamış kemik matriksinin mineralizasyonunda rol oynar. D vitamini emilimi sonrası karaciğere taşınır ve burada 25-hidroksivitamin D'ye dönüşür. Daha sonra böbreklerde D vitamininin en aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin (kalsitrol) şekline dönüşür. Bu aktif form osteoblastlar tarafından algılanır ve RANK ligandı salınımı yoluyla osteoklastlar uyarılır. Osteoklastlar kan Ca^{++} ve P miktarını dengede tutarak kemik dokudan Ca^{++} ve P'yi uzaklaştırır. Artan kan Ca^{++} değeri nedeniyle PTH salınımı azalır [44]. D vitamini kemik rezorpsiyonu sonrası ile kemik oluşumu başlangıcı arasında içsel mekanizmada rol oynayan önemli bir etkidir [45].
- **Seks hormonları:** Östrojenler, osteoblast ve osteositlerin apoptozise uğramasını önler ve kemik rezorpsiyonuna engel olur. Osteoklast oluşumu ve aktivitesini inhibe ederek osteoklastların apoptozisine neden olur. Bu nedenle menapoz döneminde kemik kaybı ve osteoporozun temel nedeni östrojen seviyesini

azlığıdır [20]. Testesteron hormonu eksikliği ise infertilitede gelişim geriliğine, yetişkinlerde insülin direnci, hipertansiyon ve osteoporoza neden olmaktadır [17].

- **Glukokortikoidler (GC):** Kemik hücreleri üzerinde hem aktifleyici hem baskılayıcı rol oynar. Yüksek GC seviyesi kemik büyümesini azaltır. Kemik bütünlüğünü bozarak sekonder osteoporoza neden olur. Bağışıklık sistemini ve kemik hücrelerini etkileyerek kemik rejenerasyonu ve kırık iyileşmesini de etkiler [46].

2.1.8.2. Lokal faktörler

- **Büyüme faktörleri:** Kemik metabolizmasında rol oynayan büyüme faktörleri VEGF, PDGF, FGF ve KMP'dir. KMP'ler, en büyük TGF- β ailesinden salgılanır. Bir çeşit sinyal proteini olup mezenşimal kök hücreler üzerinde etki gösterir. Fizyolojik kemik oluşumunda önemli rol oynar. Ayrıca kemik defekti ve kırık iyileşmesi sırasında osteogenezisi artırır [22,37]. FGF, kemik oluşumunda düzenleyici rol oynar. Alkalen fosfataz ve osteokalsin gibi proteinlerin sentezini veya Runt-related transkripsiyon faktörü (RUNX2) salınımını etkiler. Bu duruma bağlı olarak osteoblastların aktivitesini artırır ve farklılaşmasına etki eder [37]. PDGF, VEGF, FGF gibi faktörler kemik defekti ve kırık osteogenezisinde kemik oluşumunu, kanlanmayı uyaran faktörlerdir [38].
- **Sitokinler:** Hücre içi ve hücreler arası iletişimi sağlayan ajanlardır. İnterlökinler, kemik ve kırık dokü maktriksi oluşumu ve yıkımında rol oynayan sitokinlerdir. IL-1, IL-6 kemik rezorpsiyonu sırasında aktive olur. IL-1, matris hücreleri tarafından prostoglandin E2 (PGE2), MMP, nitrik oksit (NO), IL-6 ve IL-11 sentezini uyarır. Bunlar kemik yıkımından sorumlu sitokinlerdir [27]. IL-17, lokal inflamasyonda rol oynar. Proinflamatuvar sitokinleri uyarır. Osteoklastogenezis aktive edilir [25]. Makrofajlardan ve T hücrelerinden

salgılanan diğ er bir ajan TNF- 'dır. PGE2 ve MMP'yi uyararak matriks yıkımına neden olur [25]. IL-4, IL-10, IL-13 ve IFN-  osteoklast  nc  hücrelerin çoğalmasını baskılayan ve kemik yıkımını önleyen sitokinlerdir [24,25].

2.1.9. Kemik iyileşme mekanizması

Kemik doku; kırık, enfeksiyon, defekt gibi bütünlüğünün bozulduğu durumlarda iyileşme göstererek eski haline dönme eğilimindedir. Diğ er dokulardan farklı olarak yara izi oluşturmadan orijinal haline en yakın benzerlikte iyileşme gösteren dokudur. Bu iyileşme mekanizması fizyolojik ve histolojik olarak birbiri ile ilişkili mekanizmaları içermektedir [47]. Kemik iyileşmesi direkt kemik iyileşmesi (intramembranöz kemik iyileşmesi) veya dolaylı kemik iyileşmesi (endokondral kemik iyileşmesi) veya her ikisinin kombinasyonu şeklinde gerçekleşir. Kemik iyileşmesi sırasıyla inflamatuvar, onarım ve yeniden şekillenme gibi birbiri ile ilişkili ve zamansal olarak örtüşen karmaşık süreçlerden oluşmaktadır [48,49].

2.1.9.1. İnflamatuvar faz ve hematoma oluşumu

İnflamatuvar faz, kemik hasarından hemen sonra başlar. Başlangıçta hasarlı kemiği çevreleyen yumuşak doku ve periostta yaralanma söz konusudur. Kemik yapıda kanaliküler bozulma ve kemik hücrelerinin ölümü gerçekleşmiştir.  l  osteositler tarafından lizozomal enzimler salınarak organik matriks yıkımı başlar. Hasarlı yumuşak doku, periosteum ve medullar içerikler nekrotik hale gelir. Kemik onarımının hangi yolla oluştuğuna bakılmaksızın hasarlı bölgede hematoma oluşur ve defekt alanı kan ile dolar. Hasar bölgesine granülositler, makrofajlar, lenfositler ve mast hücreleri dahil olmak üzere ilk hücre popülasyonunu gerçekleşir. Bu nekrotik yapılar ve hematoma oluşumu inflamatuvar yanıtı oluşturur. Akut faz proteinleri tarafından akut faz yanıtı meydana gelir [48]. Nötrofiller ve makrofajların hasarlı bölgeye göç etmesi artar. Büyüme faktörleri,

TGF- β , TNF- α , inflamatuvar sitokinler ve interlökinlerin salınımı artar. IL-1 ve IL-6 gibi proteinler proteolitik enzim basamaklarını aktive ederek inflamasyonun artmasına neden olur. Osteoklastlar ve mezenşimal hücreler inflamatuvar fazın erken evrelerinde bulunur. Bunlar kemiğin rezorbe olmasını ve nekrotik hücre döküntülerinin çıkarılması sürecini başlatır [48,50].

2.1.9.2. Onarım fazı

Onarım sürecinde, kemik hasarı sonucu meydana gelmiş hematoma trombosit ve fibrin birikimine neden olur. Ayrıca interlökinler tarafından aktive edilen proteolitik enzimler sayesinde trombositler tarafından iyileşme için gerekli olan PDGF, TGF- β ve EGF faktörlerinin salınımı gerçekleşir [50]. Endosteum, periosteum ve medullar kaviteden hasar bölgesine osteoprogenitör hücreleri göç eder. Endotel yapısı, osteoprogenitör hücre kaynağı olarak ve endotel hücreleri ise kemik hücresi proliferasyonuna neden olan EGF faktörleri salınımı yaparak görev alır. Fibroblastlar, makrofajlar, kılcal damarlar ile birlikte farklılaşmaya müsait mezenşimal hücreler dış periost kallusunu oluşturur. Oluşan kallusu lokal hipoksik koşullardan dolayı periosteal arterler ve fasyal bağlantılardan bağımsız çevredeki yumuşak dokular tarafından oluşturulan yeni kan damarları besler. Bu yeni kan damarları progenitör hücreler için bir kanal ve mezenşimal hücre farklılaşması için büyüme faktörleri sağlar. Hasarlanmadan sonraki 10 güne kadar maksimum kan akışına ulaşır, iyileşme arttıkça aktivitesi azalmaya başlar. Kallus formasyonu kondrojenik transformasyon ve proliferasyona uğrayarak kondroblastlara, fibroblastlara ve osteoblastlara farklılaşmaya başlar. Başlangıçta tip I, II, III kollajen depolanır ve süreç devam ettikçe tip I kollajen baskın hale gelir. Kemik matrisinde kalsiyum hidroksiapatit birikir. Kıkırdaklı kallus kemik uçlarını sararak mineralize olmaya başlar. Bu sayede hasar bölgesinde onarım reaksiyonları ile birlikte stabilite artar. Artan stabilite sayesinde fibrokartilagenöz kallusun beslenmesi medullar kan temini ile sağlanır. Osteoblastlar rastgele organize olarak ve kılcal damarlarla iç içe örgü kemik oluşturur. Böylece kemik kaynaması sağlanır. Ancak hasar bölgesinde oluşan yeni kemik yapısal olarak ana kemiğinkinden farklıdır [48,50].

2.2.1.1. Yeniden şekillenme fazı

Hasar bölgesi kemik kallusu tarafından kapatıldığında yeniden şekillenme süreci başlar. Mineralize olmaya başlayan kıkırdak doku örgü kemiğe dönüşür. Daha sonra haversian sistem organizasyonu ile lameller kemiğe dönüşür. Osteoklastlar tarafından örgü kemik çıkarılır ve osteoblastlar tarafından merkezi kılcal kanal etrafında olacak şekilde lameller kemiğin birikimi olur. Kemiğin orijinal şeklini elde edecek şekilde yeniden kemik yapımı ile kemik iyileşmesi tamamlanır [48,50].

2.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, adrenal korteksten salgılanan doğal steroidler ve bunların sentetik analoglarından oluşan bileşenlerdir [51]. 3 alt gruptan oluşur. Bunlar GC'ler, mineralokortikoidler ve gonadokortikoidlerdir [52]. Adrenal korteksten salınan kortikosteroid salınımı, hipofiz ön lobundan salgılanan adrenokortikotropin hormon (ACTH) sayesinde düzenlenir [52]. Mineralokortikoidler sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. GC'ler; metabolizma, immün yanıt ve inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. İnsanlarda temel GC "kortizon" ve temel mineralokortikoid "aldesteron" dur [53]. Gonadokortikoidler ise cinsiyet hormonları olarak bilinirler.

Kortikosteroid sentetik türevleri genellikle hormonal salgı bozulmasında takviye tedavi için fizyolojik dozlarda kullanılır. Ayrıca antienflamatuar, antiallerjik ve immünosupresif etkileri sayesinde yaygın kullanım alanına sahiptir. Bu nedenle sentetik kortikosteroidler esas olarak GC'lere benzer etki gösterir [54].

2.2.1. Kortikosteroidlerin etki mekanizması

Kortikosteroidler vücutta birçok dokuda etki gösterebilmektedir. Sıvı elektrolit dengesi, lipit, protein ve karbonhidrat metabolizması, bağışıklık sistemi, kardiyovasküler sistem, endokrin sistem, kas ve sinir sistemleri üzerinde dengeleyici ve düzenleyici

işlevleri vardır. Ayrıca diürenal ritmi düzenler, vücuda zararlı ve stres oluşturan fiziksel ve psikolojik uyarılara karşı direnç sağlar [54].

Kortikosteroidler, vücutta hormonal işlev görürler. Bu nedenle hücre membranından diffüzyon yoluyla girerler. Hücre içi reseptörler aracılığıyla hormon reseptörlerine bağlanırlar. Hücresel düzeyde aktivite değişimlerine ve gen ekspresyonunun değişimine neden olurlar [55]. Her doku farklı protein yapı düzeni ve spesifik DNA bileşenlerine sahiptir. Bu nedenle steroid-reseptör yapısı, dokulara özgü tepki oluşturur [56].

Kortikosteroidler birçok tedavi alanlarında kullanılmaktadır. Antienflamatuar ve immunsupresif etkileri önemli ve hayat kurtarıcıdır. Kortikosteroidler, siklooksijenaz-2 (COX-2) enzim inhibisyonuna neden olur. Vücut savunma mekanizması hücreleri olan makrofajlar, nötrofiller, monositler, dentritik hücreler, lenfositler, mast hücreleri gibi proinflamatuar faktörlerin sentezlenmesini, aktivasyonu ve göç etmesini engelleyerek inflamatur cevabı olumsuz etkiler. İnflamatuar cevap sırasında fosfolipaz A2'nin araşidonik asite dönüşümünü engeller. TNF- α , prostoglandin, lökotrien ve çeşitli interlökin ajanların oluşumu inhibe olur. Bunların aksine inflamatur bölgelere nötrofil göçünü azaltan lipokortin ve anneksin-1 gibi proteinlerin salınmasını sağlar [57]. Kortikosteroidlerin antienflamatuar etki mekanizması ile vazodilatasyona ve vasküler geçirgenliğin inhibisyonuna neden olur. Bu durum plazmanın eksüdasyonunu azaltarak ödem ve eritemi azaltır [53].

2.2.2. Kortikosteroidlerin fizyolojik etkileri

Metabolizma üzerinde etkileri: Kortikosteroidler glukoz, protein, lipit ve nükleik asit metabolizması üzerinde etki gösterirler. Kortikosteroidlerden GC'ler glukoneogenezi uyarır. Böylece karaciğerde amino asitler ve gliserolden glukoz oluşumu artar. Artan glukozun karaciğerde glikojen olarak depolanmasını uyarır. Çevre dokularda ise glukoz kullanımını ve protein sentezini azaltır, protein yıkımını artırır. Lipolizi aktive ederek glukoneogenez için amino asit ve gliserol sağlar. Bu döngü kan şekeri seviyesini artırır. GC'ler, glukoz metabolizması üzerinde etkisi nedeniyle diyabetli hastalarda kan şekeri

kontrolünü bozar. Buna bağılı olarak insülin salgısı uyarılır. GC'ler, lipid yapım ve yıkımını etkiler. Yağ asitlerinin oksidasyonunu arttırır ve yağ dokusunun hareketini destekler. Ayrıca insülin seviyesini arttırmadan kortizolün aşırı salınımını sağlayarak iştahın artmasında rol oynar. Bu nedenle lipid metabolizmasını etkileyerek vücutta yağ dağılımını değıştirmektedir [54,56,58].

Antienflamatuar etkileri: Kortikosteroidlerin biyolojik faaliyeti tam olarak bilinmemektedir. Lökositlerin sentezlenmesi ve aktivasyonunu önler. Makrofajların sayısını azaltır. Mast hücresi üretimini ve salgılanmasını inhibe eder. Kinin ve histamin salgılanmasını önler. Bu durum kan damarlarının dilatasyonunu ve geçirgenliğini azaltır. Ayrıca fosfolipaz A2'yi inhibe ederek araşidonik asit oluşumunu engeller. Lökotrienler, prostoglandinler, tromboksanların oluşumu inhibe olur [4,59]. Bu olaylar neticesinde kortikosteroidler, inflamasyonun oluşmasına engel olmaktadır.

İmmunsupresif etkileri: Kortikosteroidler araşidonik asit yolunu inhibe ederek COX-2 oluşumunu engeller. Proinflamatuar sitokinlerin salınımı azalır. Proinflamatuar sitokinlerden olan IL-1, IL-6, TNF- α salınımının azalması hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aksını uyarır. Hipofiz bezinden ACTH salınımı ve adrenal korteksten GC salınımı uyarılır. GC salınımının artması ile bağışıklık sistemi birçok bölgede baskılanır [58]. Özellikle lenfositlere bağımlı hücresel immün yanıt inhibisyonuna neden olur [56]. Kortikosteroidler organ nakli olan hastalarda doku reddinin önlenmesi ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [60].

Hematopoetik sistem üzerinde etkileri: GC'ler kemik iliğinde ve kanda bulunan hemoglobin, eritrosit, trombosit ve polimorfonükleer lökositlerin sayılarını arttırır. Polimorfonükleer lökositlerin damar dışına çıkışını azaltırlar. Lenfosit, eozinofil, bazofil ve monositlerin kandan dokulara geçişini artırarak kandaki seviyelerini azaltırlar [61]. Bu sayede inflamasyon bölgesindeki hücre proliferasyonu azalmaktadır.

Genitoüriner sistem üzerinde etkileri: Mineralokortikoidler, böbrek toplayıcı tübüllerde aldesteron reseptörlerini uyararak sodyum ve su emilimini arttırır. Potasyum ve hidrojen emilimini azaltır. Aldesteronun fazla salgılanması hipokalemik alkaloz ve hipertansiyona neden olur. GC'ler ise tübüller emilim aktivasyonu üzerinde izin verici etki ve glomerüler filtrasyon hızını koruyucu etki göstererek sıvı ve elektrolit dengesini düzenler [62].

Kan basıncı kontrolü: GC'ler, vasküler düz kasta katekolamin ve anjiotensin-II gibi ajanların etkisini artırır. NO aracılığıyla vasküler dilatasyonu azaltır. Böylece böbrekleri ve damar sistemini etkileyerek kan basıncını artırır [54].

Kardiovasküler sistem üzerinde etkileri: Kortikosteroidler böbrekler üzerinde tuz ve su emilimini artırarak kan basıncını artırır. Kalp ve damar kasları sempatik sinir uyarımını sağlayan nöradrenalin ve anjiotensin-II gibi vazokonstriktör hormonların etkisini artırır. Bu durumlar kalp debisi ve kan damarı gerginliğinin artmasına neden olur [58].

Santral sinir sistemi üzerinde etkileri: Kortikosteroidler uykusuzluk, huzursuzluk, davranış bozuklukları, psikoz durumlarına sebep olabilir. Konvülsiyon eşiğini düşürürler [61].

Kaslar üzerinde etkileri: Kortikosteroidler, kas proteinlerinin yıkımına neden olur. Ayrıca yüksek dozda ve birkaç haftayı geçen kullanımlarda bazı iskelet kasları, lenf ve bağ dokuları, yağ ve deri dokularında atrofiye neden olmaktadır [56].

Kemik doku üzerinde etkileri: Kortikosteroidler, bağırsaktan Ca^{++} emilimini azaltır ve böbrek tarafından Ca^{++} atılımını artırır. Vücutta toplam Ca^{++} depolarının azalmasına neden olur [58]. Yüksek konsantrasyonda ve uzun süre kullanılan kortikosteroidler osteoblast fonksiyonunu, kollajen ve osteokalsin sentezini engeller. Kemik dokuda osteoklastik aktivitenin artmasına neden olur. Bu etkiler PTH üretiminde sekonder artışa neden olur. Sonuç olarak osteoporoz meydana gelebilir [54].

Büyüme üzerine etkileri: Kortikosteroidler, büyüme hormonu/somatotropin üretimini inhibe eder. Epifizyal kıkırdak metabolizmasını bozarak büyümeyi yavaşlatır [62].

Endokrin sistem üzerinde etkileri: Kortikosteroidler, tiroid uyarıcı hormon salgılanmasını doğrudan inhibe edebilir [54]. Cinsiyet hormonlarının sentezini baskılar, kadınlarda folikül uyarıcı hormonu baskılayarak ovülasyonu engelleyebilir [61].

Diğer etkileri: Fetüs yaşamında kortikosteroidler akciğer dokusunun sürfaktan yapılarının olgunlaşmasını hızlandırır. Yüksek dozda kullanılması adrenal medullada norepinefrinden epinefrin dönüşümünü sağlayan enzimini uyarır. Tiroid uyarıcı hormon salınımını artırır [63].

2.2.3. Kortikosteroidlerin endikasyonları ve kontrendikasyonları

2.2.3.1. Endikasyonları:

- Hayatı tehdit eden şok, enfeksiyon, travma gibi akut adrenal yetmezlik, kronik adrenokortikal yetmezlik (Addison hastalığı), konjenital adrenal hiperplazi, nefrotik sendrom,
- Romatizmal hastalıklar, sistemik lupus eritematosus, poliarteritis nodosa, Wegener granülomatozu, dev hücreli arterit gibi vaskülitik bozukluklar, romatizmal kardit,
- Anaflaksi, saman nezlesi, serum hastalığı, ürtiker, kontakt dermatit, arı sokması, anjionörotik ödem, ilaç reaksiyonları gibi alerjik hastalıklar,
- Bronşiyal astım, pnömoni, krup, prematüre bebeklerde respiratuar distres sendromu,
- Oküler inflamasyon ve üveit,
- Kafa içi basınç artışı, inme, omirilik travması, serebravasküler durumlar,
- Organ nakli, vaskülit, lösemi, lenfoma, hemolitik anemi, trombositopenik purpura, bazı tümöral hastalıklar, kemoterapi tedavisi ile kombine durumlarda,
- Cilt egzemaları, liken planus, pemfigus, keloid, sarkoidoz,
- Tedaviye yanıt vermeyen inflamatuvar bağırsak hastalıkları, otoimmün hepatit [54,56,58,62].

2.2.3.2. Kontrendikasyonları:

- Steroid içeriğinde bulunan metilparaben ve sülfat içeriğine aşırı duyarlılık gösterenlerde,
- Sistemik mantar enfeksiyonlarında,
- Aktif oküler ve oftalmik herpes simpleks enfeksiyonlarında,
- Tedavi edilmemiş veya aktif tüberkülozda,
- Akut psikoz öyküsü olanlarda,
- Primer glokom, akut akne vulgariste kesin kontrendikedir [11].

2.2.4. Kortikosteroidlerin yan etkileri

Kısa süreli kortikosteroid kullanımına bağlı ortaya çıkan yan etkiler:

- Hipokalemi,
- Glukoz intoleransına bağlı olarak hiperglisemi,
- Doza bağımlı hipertansiyon gelişimi,
- Pankreatit,
- Duygudurum değişiklikleri, hiperaktivite, uykusuzluk, psikoz, depresyon, kaygı, ajitasyon,
- Benign intrakraniyal hipertansiyona bağlı baş ağrısı, nöbetler,
- Kas ağrısı,
- Hiperpigmentasyon, akantozis nigrikans, minör travma sonrası ekimoz, peteşi, akne,
- Monosit, eozinofil sayısının azalması, nötrofil ve lökosit sayısının artması, kırmızı kan hücreleri yapımının ve trombositozun artması,
- Gecikmiş aşırı duyarlılık deri testi reaksiyonları, alerji [64–66].

Uzun süreli steroid kullanımına bağlı ortaya çıkan yan etkiler:

- Vertebra, kaburga ve uzun kemiklerin distal uçlarında osteoporoz,
- Adrenal yetmezlik,
- Gastrointestinal sistem bozuklukları,
- Göz içi basıncı artışı, katarakt, glokom,
- Hiperlipidemi,
- Konjenital malformasyonlar,
- Kilo artışı, iştah artışı
- Cushing sendromu,
- Büyüme hormonu salınımının azalmasına bağlı büyüme kusurları [65–67].

2.2.5. Kortikosteroidlerin sentetik analogları

Sentetik kortikosteroidler, endojen salgılanan kortikosteroidlerin metabolik ve fizyolojik etkilerini artırmada, endojen salgının gerçekleşmediği durumlarda yerine kullanılan önemli farmakolojik ajanlardır. Bu ajanların sınıflandırılması ve karşılaştırılmasında doğal kortikosteroid olan kortizol yapısı esas alınmaktadır [63]. Kortizolun kimyasal yapıları değiştirilerek farklı aktivitelere sahip ajanlar oluşturulmaktadır [63]. Sentetik analogların uygulanması sonrası meydana gelen olumsuz gelişmeler anormal salınan kortikosteroid seviyeleri ile ilişkili olanlara benzemektedir. Bu nedenle endojen bileşiklere benzeyen, yan etkileri ve olumsuz etkileri az olan, tedavi edici etkileri artırılan bileşenler geliştirilmiştir. Hidrokortizon gibi sentetik ilaçlar hem GC hem mineralokortikoid aktiviteye sahiptir. Daha sonra geliştirilen sentetik ilaçlardan prednizolon ve metilprednizolon daha az mineralokortikoid aktivite gösterirken, deksametazon ve betametazon neredeyse hiç mineralokortikoid aktivite göstermemektedir (Tablo 2.1) [63,68].

Tablo 2.1. Seçilmiş kortikosteroidlerin aktivitelerinin karşılaştırılması [63,68]

Steroidler	Glukokortikoid aktivite	Mineralokortikoid aktivite	Aktivasyon Süresi (saat)	Eşdeğer doz (mg)
Kortizol	1	1	8-12	20
Kortizon	0.8	0.8	8-12	25
Hidrokortizon	1	1	8-12	20
Prednizolon	4	0.8	12-36	5
Metilprednizolon	5	0.5	12-36	4
Triamsinolon	5	0	12-36	4
Deksametazon	25	0	36-72	0.75
Betametazon	25	0	36-72	0.75

Kortikosteroid ilaçların klinik etkileri uygulama tekniklerine, ilacın çözünürlüğüne, emilim hızına, dozajına, metabolik hızına ve reseptör etkileşimine bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

2.2.6. Kortikosteroidlerin sınıflandırılması

Kullanım alanlarına göre kortikosteroidler:

Adrenal fonksiyon bozuklukları: Adrenal yetmezlik, konjenital adrenal hiperplazi ve Cushing sendromu cerrahisi sırasında yerine koyma tedavisi durumlarında kullanılır.

Endokrin hastalıklarda tanısal amaçlı: Hipofiz bezi ve böbrek üstü bezlerinin patolojisi durumunda ACTH salınımını inhibe ederek ayırıcı tanıda kullanılır.

Endokrin olmayan hastalıklar: Antienflamatuar ve immunsupresif etki amaçlı kullanılır [68].

Uygulama şekillerine göre kortikosteroidler:

Lokal etkili uygulamalar: Eklem içi, intralezyonel enjeksiyon, intermaseterik, nazal ve oftalmik, inhalasyon, submukosal ve topikal olmak üzere bölgesel olarak yapılmaktadır.

Sistemik etkili uygulamalar: Genel olarak birçok ilaç kullanımında olduğu gibi kortikosteroidlerin intramusküler, intravenöz, oral ve parenteral uygulamaları sistemik etki göstermektedir.

Kullanım sürelerine göre kortikosteroidler:

Kısa dönem kullanılanlar: Kullanım süresi 30 günden az

Uzun dönem kullanılanlar: Kullanım süresi 30 günden fazla [64]

Aktivite sürelerine göre kortikosteroidler:

Kısa süreli etkili olanlar: Aktivasyon süresi 8-12 saat arasında olan hidrokortizon ve kortizon kısa süreli etkilidir.

Orta süreli etkili olanlar: Aktivasyon süresi 12- 36 saat arasında olan prednizolon, metilprednizolon ve triamsinolon orta süreli etkilidir.

Uzun süreli etkili olanlar: Aktivasyon süresi 36-72 saat arasında olan deksametazon ve betametazon uzun süreli etkilidir [66].

2.2.7. Kortikosteroidlerin kemik doku üzerinde etkileri

Kortikosteroidlerin yaygın ve çok sayıda fizyolojik etkileri bulunmaktadır. Karbonhidrat, protein, yağ metabolizmasını etkilemekle birlikte vücut sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesinde rol oynayarak vücut sistemlerini etkiler. Kortikosteroid türeviden olan GC'lerin, güçlü antienflamatuar ve immünsüpresif etkilerinin keşfedilmesi birçok inflammatuar, otoimmün ve alerjik hastalıkların tedavisinde farmakolojik ajan olarak kullanılmasına neden olmuştur. GC'ler, tedavi edici olduğu kadar kemik kaybı, osteoporoz, insülin direnci, diyabet, kas güçsüzlüğü ve kas ağrısı gibi istenmeyen durumlara sebep olabilir [69].

Osteoporoz: Osteoporoz kemik dokusu yapısının bozulması ve kemik kütlesinin azalması sonucu meydana gelen kemik hastalığıdır. Primer ve sekonder olmak üzere iki durumdan kaynaklanır. Primer osteoporoz altta yatan bir etken olmadan direkt kemik dokusundan kaynaklı bir patolojik durum sonrası meydana gelir. Sekonder osteoporoz ise bazı kronik hastalıklar, immobilizasyon ve ilaç kullanımı sonucu meydana gelir. Bu nedenle GC kaynaklı meydana gelen osteoporoz, sekonder osteoporozun en sık nedenidir [69].

GC'ler kemik dokusunda yapım ve yıkım metabolizması arasındaki dengeyi değiştirmektedir. Kemik yapımı üzerindeki olumsuz etkileri kemik rezorbsiyonuna göre daha belirgindir. GC'ler kemik dokusu hücrelerini direkt olarak birçok mekanizma üzerinden etkiler. Etkilerini osteoblast ve osteoklast hücreleri yüzeyinde bulunan spesifik GC reseptörlerine bağlanarak gösterir. Kaspaz-3 aktive ederek olgun osteoblast ve osteositlerin apoptozunu uyarır. Osteoblastların apoptozu Wnt sinyal yolunu etkiler. Wnt sinyal yolu osteoblastların farklılaşması ve kemik oluşumunu kontrol etmede rol oynamaktadır. GC'ler, Wnt sinyal yolunu inhibe eden sklerostin, glikojen sentaz kinaz 3 β gibi ajanların üretimini uyarır ve kemik oluşumunu baskılar. Bir diğer etki GC'ler kemik üzerinde olumsuz etkilere yol açacak şekilde mikroRNA ekspresyonunu azaltır. Bu duruma bağlı olarak osteoblast üretiminin azalması, kemik iliği kök hücrelerinin farklılaşması ve Wnt sinyal yolu inhibe olur. Yine osteoblastların farklılaşmasının inhibisyonu sonucu KMP yoluna da müdahale edilmiş olur. Bunun sonucunda kemik iliği kök hücreleri osteoblast yerine adipositlere dönüşür. Tüm bu etkiler kemik oluşumunda azalma ile sonuçlanır [70,71].

Osteoblast hücrelerinin çoğu apoptoza uğrarken kalan kısmı kemik oluşumu için osteoid kemik matriksini oluşturan osteositlere farklılaşacaktır. Osteosit sayısının azalması sonucu ise kemik dokusunun kanaliküler ağ yapısı bozulur. Meydana gelebilecek kemik hasarına karşı yeterli savunma yapamaz. Bu durum kemik gücünün azalmasına neden olur [71].

Osteoblast hücreleri, osteoklast aktivatörü olan NF- κ B (RANKL) ve RANKL inhibitörü olan OPG proteini salgılar. GC'ler, osteoblastların RANK ligandı salınımını indükler. RANK ligandının reseptör aktivatörünün regülasyonu artar. Wnt sinyal yolağı ile OPG proteini salınımı baskılanır. Sonuç olarak GC tedavisi sırasında osteoklast apoptozunun azalması ve osteoklast ömrünün uzaması, osteoklast fonksiyonunun bozulması görülür [72].

GC'ler, Ca^{++} metabolizması üzerinde dolaylı olarak etki gösterir. Vitamin-D'den bağımsız gastrointestinal sistem ve renal tübüllerden Ca^{++} emilimini inhibe ederek hipokalsemiye neden olur. Bunun sonucu olarak hiperparatiroidizme yol açar. GC'ler buna ek olarak kemik yapımını indükleyen IGF-1'i inhibe eder. Kemik matriksi proteinlerinden olan osteokalsin ve kollajen tip 1 üretimini azaltır. Sonuç olarak dolaylı yoldan kemik mineralizasyonu bozulur [70–72].

GC'lerin kemik doku üzerinde etkisi kullanım dozu ve kullanılan süreye bağlıdır. Altta yatan bir etkene bağlı olarak kemik dokuda osteoporoz gelişimi GC kullanımı ile artmaktadır. GC tedavisine başlanması ile kemik kaybı hızla meydana gelmektedir. Kullanılan doza bağlı olarak osteoporoz gelişimi artmaktadır. Uzun süreli GC kullanımında ise kemik yapımı ve yıkımı arasındaki denge daha çok yıkım lehine olduğu için osteoporoz riski artar. Trabeküler kemik doku kortikal kemiğe göre GC'lerden daha fazla etkilenir. Vertebra, kaburga ve uzun kemiklerin distal uçları daha fazla kemik rezorpsiyonu gösterir [70].

Osteonekroz: Kemik dokusuna giden kan akımının bozulması sonucu meydana gelen kemik ölümüdür. Travmatik ve travmatik olmayan sebeplere bağlı olarak meydana gelir. Lipit metabolizma bozuklukları, orak hücreli anemi, osteomalazi ve metabolik kemik hastalıkları, arteroskleroz ve vasküler tıkalıcı hastalıklar, pıhtılaşma bozukluğu hastalıkları, bağ doku hastalıkları, HIV enfeksiyonu, osteomiyelit enfeksiyonu, diyabet

ve hemodiyaliz gibi metabolik bozukluklar, alkolizm, sigara, kronik steroid kullanımı ise travmatik olmayan sebeplerdir [73,74].

Osteonekrozun en yaygın nedeni travmadır. Kan dolaşımını direkt bozarak nekroza neden olur. Kortikosteroidler ile ilişkili osteonekroz, travmatik olmayan sebepler arasında en yaygın olanıdır. Bu osteonekroz birden çok mekanizmalar ve bu mekanizmaların birbirini etkilemesi sonucu meydana gelir. Kemik hücrelerinin apoptoz, kemik iliği kök hücrelerinin anomalileri, hiperlipidemi, yağ embolisi, vasküler tromboz gibi patojenik durumlar osteonekrozun oluşum mekanizmalarıdır. Kortikosteroid tedavisinin uygulandığı altta yatan hastalık, steroidlerin kullanım dozu ve süresi, steroidin uygulanma metodu, steroidin etki gücü, hastanın cinsiyeti ve yaşı, genetik yatkınlık steroid kaynaklı osteonekroz için risk faktörleridir [75].

GC'ler tarafından meydana gelen osteoklast ve osteoblastların apoptozu, kemik oluşumunu ve kemik döngüsünü etkiler. Kemik iliği kök hücrelerinin adiposit hücrelere dönüşümünü sağlayan transkripsiyon gen aktivasyonuna neden olur. Osteoblastlara dönüşüm gen transkripsiyonunu inhibe eder. Osteoklast hücrelerinin ömürlerinin uzamasına neden olur. Kemik dokuda trabeküler kemik aralığını azaltır, süngerimsi kemik yapısını arttırır. Osteositlerin apoptozusu ise kemik dokusu kanaliküler ağ yapısının mekanosensoryel fonksiyonunu bozar [73].

GC'ler organizmada lipid metabolizması üzerinde etki gösterir. Bu etkiler arasında karaciğer yağlanması, hiperlipidemi, yağ embolisi, osteositlerde artan lipid birimi, kemik iliği kök hücrelerinin adipositlere dönüşümü, adipositlerin şişmesi ve nekrozu, kemik iliği yağ infiltrasyonu yer alır. Kemik içinde lipid miktarının artması basınç artışına neden olur. Buna bağlı olarak kemik medullar kavitesinde perfüzyonun bozulur. Yetersiz venöz boşalım sonucu arteriyel dolaşım azalır. Tromboz gelişimi olur ve osteonekroz gelişir [75].

GC'ler, endotelial hücre hasarı durumunda vazodilatasyonu azaltır. Trombosit agregasyonunu inhibe eder. Prostaglandin seviyelerini düşürür. Pıhtı formasyonu oluşumuna neden olur. Ayrıca endotel hücrelerinde apoptoz oluşturarak trombositlerin apoptotik endotel hücrelerine yapışmasını tetikler. Trombosit aktivasyonu ve tromboz oluşumuna sebep olur. GC'ler vasküler onarım ve anjiogenez için gerekli olan progenitör hücre sayıları ve işlevlerini etkiler. Osteonekrozun erken döneminde nekrotik dokunun

rezorbe olması sonucu yerine gelen yeni ve zayıf kemiğin anjiogenezis tam olarak gerçekleşmez. VEGF salınımı azalır. Kollajen sentezi de azalır. Kapiller büyüme durur. Damar düz kaslarının Ca^{++} alımının artması ve endotelial NO sentez salınımının azalmasıyla damar kasılması olur. GC'ler damar içi pıhtılaşma mekanizmasını da etkiler. Fibrinolitik aktiviteyi inhibe eder. Bütün bunların sonucu olarak dokularda iskemiye bağlı osteonekroz gelişir [76].

Antienflematuar ve immünsüpresif etki: GC'ler genellikle güçlü antienflematuar ve immünsüpresif etkileri nedeniyle kullanılmaktadır. Etki mekanizmalarını genomik ve genomik olmayan yollar aracılığı ile göstermektedir. Farmakolojik dozlarda GC tedavisinde, genomik mekanizmalar GC moleküllerinin inaktif sitozolik GC reseptörüne bağlanması ile aktiflenir. Tüm bağışıklık sistemi hücrelerinden salınan sitozolik GC-reseptörleri, inflamasyonun başlatılması ve sürdürülmesinde rol oynayan NF- κ B ve aktivator protein-1 gibi temel proinflammatuar faktörlerini kodlayan genlerin transkripsiyonunu baskılar. Ayrıca antienflematuar ve immünsüpresif etkiyi düzenleyici bazı protein genlerinin transaktivasyonunu sağlar. Bu transaktivasyon GC'leri kemik kaybı ve metabolik yan etkiler bakımından sorumlu tutmaktadır. Hücresel membranların fizikokimyasal etkileşimlerinin başlattığı non-genomik mekanizma yolu ise daha yüksek GC dozlarında görülür. Bu mekanizma metabolik etkilerin büyük kısmından sorumludur. Akut inflamasyonda kortikosteroidler vazodilatasyonu inhibe eder ve vasküler geçirgenliği artırır. Lökositlerin iltihabi bölgelere geçişini azaltır. Kronikleşen inflamasyon fazında lökosit dağılımı ve hücresel farklılaşma, TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-7 gibi inflammatuar sitokinlerle baskılanır. Böylece kortikosteroidler inflamasyonun etkili ve uzun süreli baskılanmasına neden olur [70].

Kemik yaralarını iyileştirme üzerinde etkisi: Kemik iyileşme süreci; mezenşimal hücrelerin toplanması, bu hücrelerin kıkırdak ve kemik doku oluşumunda rol oynayan kondrosit ve osteoblast hücrelerine farklılaşması ile başlar. Bunlara akut bir inflammatuar yanıt eşlik etmektedir. Bu inflammatuar yanıtla birlikte büyüme faktörleri, sitokinler ve prostoglandinler salınır. Bu faktörler yeni kemik oluşumunda önemli rol oynamaktadır. GC'ler ise prostoglandin, IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β , PDGF gibi faktörlerin üretimini ve salınımını inhibe etmektedir. Ayrıca inflammatuar yanıtta önemli olan PGE-2 üretimini sağlayan COX-2 salınımını engeller. COX-2, mezenşimal kök hücrelerin osteoblastik

aktivitesini arttırmaktadır [77]. Bu nedenle GC'lerin kemik yara iyileşme süreci üzerinde geciktirici etkisi olduğu düşünülmektedir [59].

2.2.8. Deksametazon

Deksametazon, metil prednizolon türevi GC sentetik analogudur [78]. Bilinen kortikosteoridler arasında en güçlü antienflamatuar etkiye sahiptir. Mineralokortikoid etkisi yok denecek kadar azdır.

Deksametazonun antienflamatuar, immünsüpresif ve antiallerjik tedavi amaçlı kullanılmaktadır [79]. Romatizmal hastalıklar, anjinörotik ödem, anafilaksi, bağ doku hastalıkları (pemfigus), bronşiyal astım, aspirasyon pnömonisi, üveit, optik nörit, anemi, lösemi, myokard enfarktüsü sendromu, tüberküloz, polmyositis, nefrotik sendrom, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, beyin ödemi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca genel ve rejyonel anestezi gerektiren cerrahi işlemlerde, kemoterapi alan kanser hastalarında antiemetik etki amacı ile kullanımı olmaktadır [80].

2.2.8.1. Farmakolojisi ve yan etkileri:

Deksametazon bilinen diğer kortikosteroidler arasında kortizol gücü en çok olandır. Plazmada yaklaşık %80 oranında albümin ve transkörtin bağlanma proteinlerine bağlanarak taşınır. Plazma yarılanma ömrü 3 ila 5 saat olup en yüksek plazma seviyesine 60 dakika sonra ulaşır. 36-72 saat kadar bir biyolojik yarı ömre sahiptir. Deksametazon kan-beyin bariyeri, plasenta ve anne sütünden geçer [81]. Hava ile temasta stabildir ancak ışıktan muhafaza edilerek saklanmalıdır [82].

Deksametazonun oral, intramuskuler, intravenöz, submukozal, göz ve kulak damlası, burun spreyi şeklinde kullanım şekilleri mevcuttur. Bunlar içerisinde en önemli komplikasyon gösteren oral uygulamadır. Oral alınan deksametazon, gastrointestinal kanaldan hızlı emilir. Ayrıca biyoyararlanımı ve suda çözünürlüğü az olduğu için yan etkisi daha fazla olmaktadır [11]. Deksametazon hem böbrek hem de karaciğerde metabolize olur ve idrarla dışarı atılır. Daha çok karaciğerde metabolize olur [82].

Deksametazon sodyum fosfat, etkisi çabuk başlayan ancak kısa süren suda çözünen deksametazon formudur. Plazmadaki en yüksek seviyesine 5 dakika gibi kısa zaman içerisinde ulaşır. Deksametazona göre hem yarılanma ömrünün kısa hem de metabolik klirens hızı daha fazla olması nedeniyle akut hastalıkların tedavisinde kullanımı yaygındır [83].

Etken maddesi deksametazon-21-fosfat disodyum olan Onadron 2 ml 8 mg 1 ampul çözeltisinin formülü $C_{22}H_{29}FO_5$ 'dir (şekil 2.5). Gebelik kategorisi C' dir. İlaç oral, kas ve damar içine enjeksiyon, eklem içine enjeksiyon, subkutan, submukozal olarak kullanılabilir.



şekil 2.5. Onadron 8mg / 2ml Enjeksiyon zeltisi

Onedron enjeksiyon çözeltisi içeriğinde bulunan etken maddeler;

- Her bir ampul (2 ml) 8 mg deksametazon 21- fosfata eşdeğeri deksametazon 21- fosfat disodyum,
- Kreatinin 16 mg,
- Sodyum metabisülfit 2 mg,
- Metil paraben 3 mg,
- Propil paraben 0,4 mg,
- EDTA disodyum dihidrat 0,2 mg ve enjeksiyonluk sudan oluşur.

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma, Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (ADYÜ-BAP) Proje Yönetim Ofisi tarafından 2020-0001 proje numarası ile desteklenmiştir. Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Deneysel Etik Kurulu (Protokol Numarası=2020/010 Tarih: 30.04.2020) tarafından onay alınarak gerçekleştirildi (Ek 1).

3.1. Deney Hayvanları ve Araştırma Grupları

Çalışmada, ortalama 300-500 gr ağırlığında, ortalama 3-6 aylık 84 adet *Wistar Albino* erkek rat kullanıldı. Denekler, Adıyaman Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinde üretildi ve deney merkezi laboratuvarında çalışma boyunca standart laboratuvar koşullarında takip edildi. Deney hayvanları deney süresince standart şartlarda 12 saat aydınlık 12 saat karanlık, 22-24°C oda ısı ve %50-60 nemli ortam olacak şekilde serbest yiyecek ve su alabildikleri bir ortamda barındırıldı. Ratların beslenmeleri için yemliklerine standart ticari pelet yemi konuldu, her gün taze içme suyu verildi. Deney, sağlıklı denekler üzerinde yapıldı.

Denekler 3., 7. ve 40. günlerde sakrifiye edilmeleri esas alınarak 3 ana gruba ayrıldı. Her bir grup kendi içerisinde intramuskuler ve submukozal olarak uygulanacak ajanlara göre 2 alt gruba ayrıldı. Her bir alt grubun kontrol ve deney olmak üzere iki çalışma grubu oluşturuldu (Tablo 3.1). Gruplarda bulunması gereken denek sayısı benzer makaleler esas alınarak Power analizi yapıldı. Her alt grup için denek sayısı 7 olmak üzere toplamda 28 denek olarak belirlendi.

- **Grup I (3. Gün):** Bu grup 28 denekten oluşmaktadır. 7 deneye intramuskuler dekzametazon, 7 deneye intramuskuler izotonik salin solüsyonu, 7 deneye submukozal dekzametazon ve 7 deneye submukozal izotonik salin solüsyonu uygulandı. Bu gruptaki denekler 3. gün sakrifiye edildi.

- **Grup II (7. Gün):** Bu grup 28 denekten oluşmaktadır. 7 deneğe intramuskuler dekzametazon, 7 deneğe intramuskuler izotonik salin solüsyonu, 7 deneğe submukozal dekzametazon ve 7 deneğe submukozal izotonik salin solüsyonu uygulandı. Bu gruptaki denekler 7. gün sakrifiye edildi.
- **Grup III (40. Gün):** Bu grup 28 denekten oluşmaktadır. 7 deneğe intramuskuler dekzametazon, 7 deneğe intramuskuler izotonik salin solüsyonu, 7 deneğe submukozal dekzametazon ve 7 deneğe submukozal izotonik salin solüsyonu uygulandı. Bu gruptaki denekler 40. gün sakrifiye edildi.

Tablo 3.1. Çalışma grupları ve sayıları

Gruplar	İntramuskuler Uygulama Yöntemi		Submukozal Uygulama Yöntemi	
	Kontrol (n)	Deney (n)	Kontrol (n)	Deney (n)
Grup I (3. Gün)	7	7	7	7
Grup II (7. Gün)	7	7	7	7
Grup III (40. Gün)	7	7	7	7

Tüm gruplar deney boyunca standardizasyonun sağlanması adına aynı şartlar altında barındırıldı.

3.2. Deney Protokolü ve Cerrahi

Her deney hayvanına genel anestezi için intramuskuler ketamin hidroklorür (Ketamidor-Richet Pharma) 50 mg/kg ve ksilazin hidroklorür (Rompun-Bayer) 5 mg/kg enjeksiyonu yapıldı (Şekil 3.1, Şekil 3.2).



Şekil 3.1. Anestezik maddeler



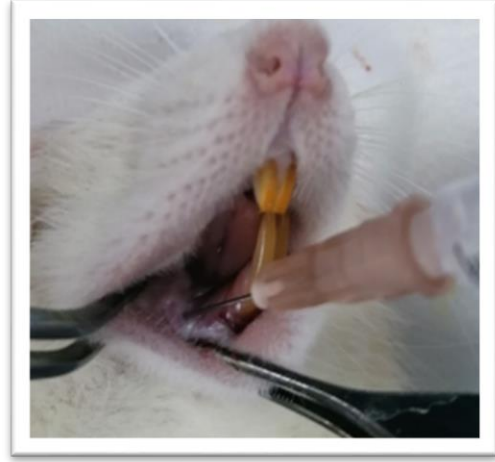
Şekil 3.2. İntramusküler enjeksiyon ile anestezik madde uygulaması

Genel anestezi uygulanan ratlar stereotaksik bir çerçeveye yerleştirildi. İnsanlar için klinik protokollerde kullanılan preoperatif 8 mg deksametazon enjeksiyon çözeltisinin hayvanlar için eşdeğer dozu allometrik hesaplama ile hesaplandı. Sıçanlarda 8mg deksametazona eşdeğer doz 0,52 mg/kg bulundu [7]. Her hayvan önceden yapılan hesaplamalara göre tartıldı. Her grup için ameliyat öncesi eşdeğer doz oranı ayarlanarak tek seferde deksametazon (Onadron, I.E Ulagay, Türkiye) ve salin çözeltisi verildi.

İntramusküler kontrol grubuna cerrahiden 15 dakika önce 0,1 ml %0,9 izotonik salin çözeltisi intramusküler olarak uygulandı. İntramusküler deney grubuna operasyondan 15 dakika önce her bir deneğin kilosuna göre hesaplanan eşdeğer dozda intramusküler olarak deksametazon uygulandı (Şekil 3.3). Submukozal kontrol grubuna cerrahiden 15 dakika önce ağız mukozasına submukozal 0,1 ml %0,9 izotonik salin çözeltisi, submukozal deney grubuna ise cerrahiden 15 dakika önce ağız mukozasına her bir deneğin kilosuna göre hesaplanan eşdeğer dozda submukozal deksametazon uygulandı (Şekil 3.4).



Şekil 3.3. *İntramuskuler enjeksiyonu uygulaması*



Şekil 3.4. *Submukozal enjeksiyon uygulaması*

İntramuskuler ve submukozal enjeksiyonlar uygulandıktan sonra mandibulada posterior bölgedeki azı dişler ile anterior bölgedeki dişler arasında insizyon yapıldı. Mandibula gövdesi ortaya çıkarmak için yumuşak dokular diseke edildi (Şekil 3.5). Düşük hızlı bir tur aleti (5000 rpm) kullanılarak, mandibulanın alt sınırında 1×3 mm derinlikte ve genişlikte yuvarlak kemik defekti oluşturuldu (Şekil 3.6). Cilt altı dokular ve cilt ayrı ayrı olacak şekilde 5/0 vicryl poliglaktin ile suture edildi (Şekil 3.7).



Şekil 3.5. *Kemik defekti oluşturulacak alan*



Şekil 3.6. *Kemik defekti oluşturulan alan*



Şekil 3.7. *Cilt ve cilt altı dokularının suture edilmesi*

Ameliyat günü ve takip eden iki gün, enfeksiyon ve ağrı kontrolü için tüm ratlara antibiyotik olarak kas içi 10 mg / kg / gün, amikasin sülfat (AmikositÒ, Eczacıbaşı, Türkiye); analjezik olarak intraperitoneal 5 mg / kg / gün, ketoprofen (ProfenidÒ ampul, Senof Aventis, Türkiye) uygulandı. Hayvanlar postoperatif dönemde öğütölmüş yemle beslendi. Sakrifikasyon günlerine göre gruplara ayrılan deneklerin (3., 7., 40. Gün), sakrifikasyon işlemleri öncesinde intramuskuler yüksek doz ketamin hidroklorür (Ketamidor-Richet Pharma) 50 mg/kg ve ksilazin hidroklorür (Rompun-Bayer) 5 mg/kg enjeksiyonu ile genel anestezisi sağlandı. İntrakardiyak yoldan kanları alınarak ratlar sakrifiye edildi. Tüm operasyon prosedürleri için asepsi ve antisepsi kurallarına uyuldu.

3.3. Histopatolojik Değerlendirme

Sakrifiye edilen her bir denegın mandibula kemiğı diseke edilerek çıkarıldı. Kemik defekti olan bölgeden etrafındaki ve derinindeki sağlam dokuları içerecek şekilde eksize edilerek spesmen materyal alındı. %10'luk formalinde fıkse edildi. Fiksasyon sürecinden sonra 48 saat %10'luk formik asitte dekalsifiye oluncaya kadar bekletildi. Dekalsifiye olduktan sonra distile su ile yıkandı. Kemik defekti alanı tam kalınlık ve derinlikte olacak şekilde parafin bloklar içersine gömüldü ve sertleştirme işlemleri sağlandı. Hazırlanan parafin bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler histopatolojik

inceleme için Hematoksilen Eozin (H&E) ile boyandı. Işık mikroskobu altında x40, x100 ve x200 büyütme işlemi yapılarak histopatolojik değerlendirmeler yapıldı.

Histopatolojik değerlendirmelerde kemik defekti bölgesinde iyileşme ve inflamasyon durumlarını, osteoblastik aktivite ve nekroz alanlarını değerlendirmek için aşağıdaki parametreler kullanıldı.

3.3.1. Defekt alanındaki iyileşmenin belirlenmesi

Defekt bölgesinde inflamasyon durumu ve fibroblastik aktivitenin niteliği [84,85] literatürde yer alan bazı çalışmalardan modifiye edilerek 1-3 arasında skorelama yapılarak değerlendirildi.

- 1- Bol akut inflamatuvar hücrelerden oluşan bağ doku
- 2- Fibroblastik proliferasyonun eşlik ettiği ve akut inflamatuvar hücrelerden oluşan bağ doku
- 3- Fibroblastik proliferasyonun belirginleştiği ve inflamatuvar hücrelerin belirginliğini azaldığı bağ doku

3.3.2. Osteoblast hücrelerinin sayısının belirlenmesi

Defekt bölgesindeki x200 büyütme altında osteoblast sayımı [86] yapılarak 1-3 arasında skorlandı.

- 1- Osteoblast hücre sayısı 0-15
- 2- Osteoblast hücre sayısı 15-30
- 3- Osteoblast hücre sayısı 30 ve üzeri

3.3.3. Nekroz alanlarının belirlenmesi

Defekt bölgesinde nekroz varlığı [87] skorları 0-1-2 olacak şekilde değerlendirildi.

- 0- Nekroz alanı yok
- 1- Nekroz alanı az
- 2- Nekroz alanı çok

3.4. İstatistiksel Analizin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics Version 21 paket programı ile analiz edilmiştir.

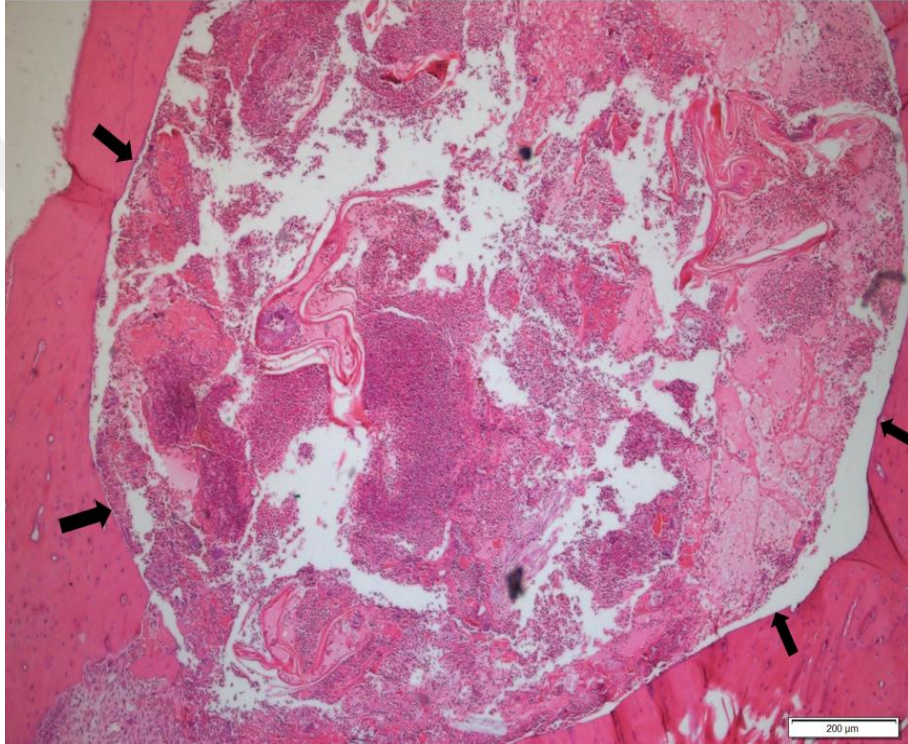
Değişkenlerin normal dağılımdan gelme durumları araştırılırken birim sayıları nedeniyle Shapiro Wilk's' den yararlanılmıştır. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda değişkenlerin normal dağılımdan gelmediği, $p > 0,05$ olması durumunda ise değişkenlerin normal dağılımdan geldikleri belirtilmiştir.

Gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken değişkenlerin normal dağılımdan gelmemesi nedeniyle Mann Whitney U Testinden yararlanılmıştır.

Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir ilişkinin olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya sağlık problemi olmayan 84 rat ile başlandı. Çalışma süreci boyunca 3. Gün grubunda 5 adet, 7. gün grubunda 3 adet ve 40. gün grubunda 7 adet deney hayvanı ölüm sebebi ile kaybedildi. Kalan 69 deney hayvanından alınan kemik defekti örneklerinin boyalı kesitlerinin histopatolojik incelemeleri yapıldı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. *H&E ile boyanmış 3. Gün deney lokal grubuna ait bir deneğin kemik defekti bölgesinin histopatolojik görüntüsü (x40) Oklar: Defekt alanı*

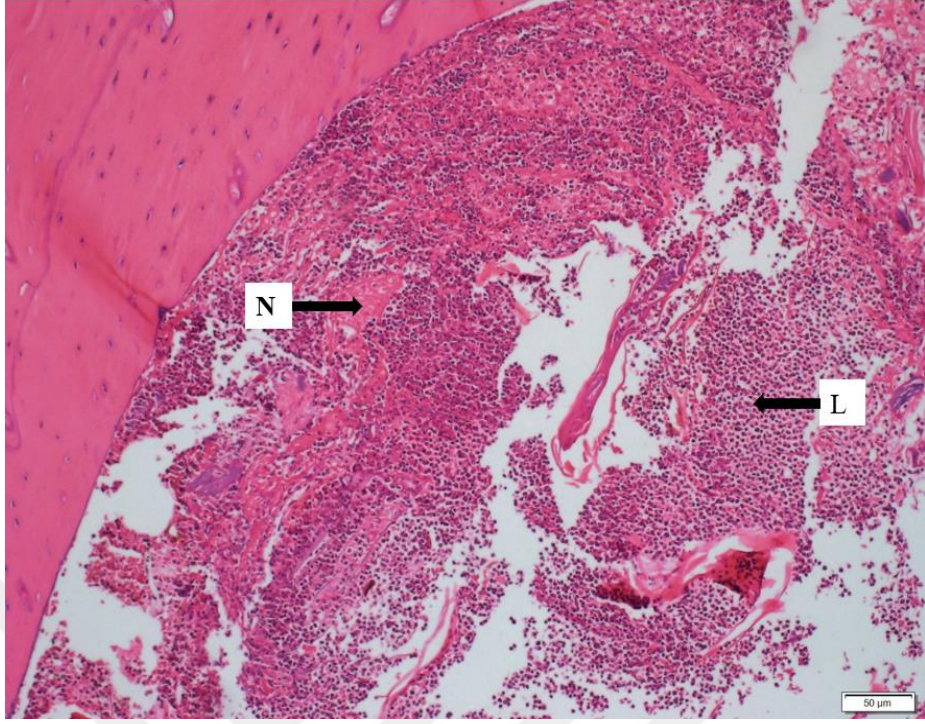
4.1. Grup I' in (3. Gün) Histopatolojik Bulguları

3. gün sakrifiye edilen ratlardan alınan kemik örneklerinin boyalı kesitlerinin ışık mikroskop altında incelenmesinde defekt bölgesinin çoğunluğunu akut inflamatuvar hücrelerin oluşturduğu tespit edildi. Osteoblastik hücre aktivitesi ve kemik yapımı, nekrotik alanların varlığı genel olarak tüm alt gruplarda az bulundu (Tablo 4.1) (Şekil 4.2).

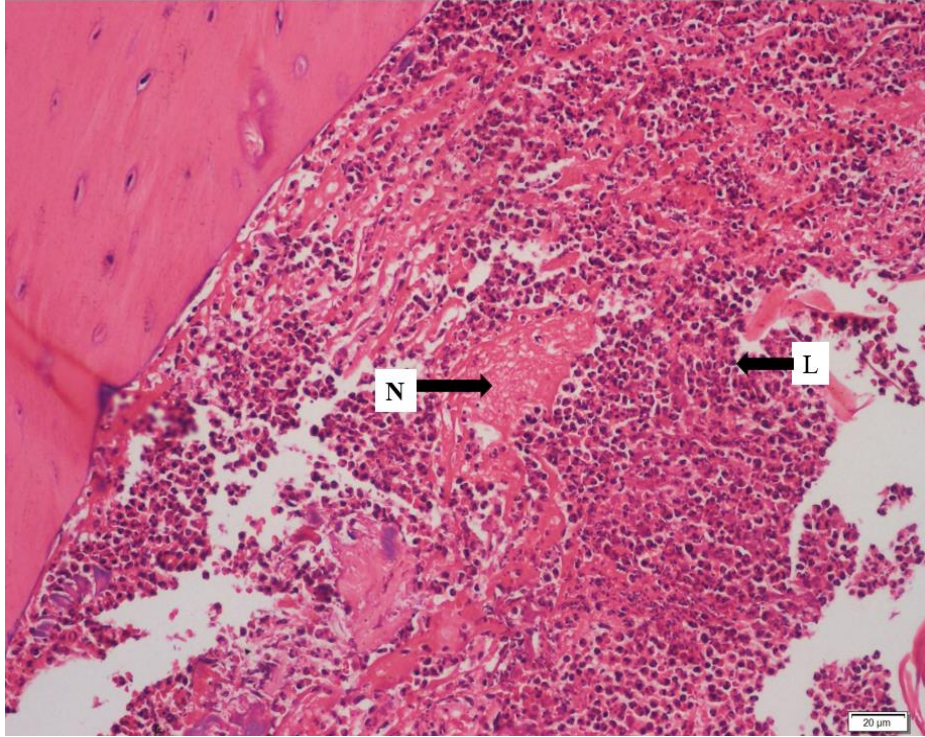
Tablo 4.1. Grup I (3. Gün) ratların histopatolojik skorları

3. Gün Grubu n=23		KL n=6	KS n=5	DL n=6	DS n=6
İyileşme skorları	(1) Akut inflamatuvar hücreler yoğun	6	4	6	6
	(2) Fibroblastik proliferasyon ve akut inflamatuvar hücre birlikte	0	1	0	0
	(3) Fibroblastik proliferasyon fazla, inflamatuvar hücreler az	0	0	0	0
Osteoblast hücre skorları	(1) 0-15 arası	6	4	6	6
	(2) 15-30 arası	0	1	0	0
	(3) 30 ve üzeri	0	0	0	0
Nekroz alanı skorları	(0) Nekroz yok	0	0	0	0
	(1) Nekroz az	6	5	6	6
	(2) Nekroz çok	0	0	0	0

KL: Kontrol-lokal, KS: Kontrol-sistemik, DL: Deney-lokal, DS: Deney-sistemik



A.



B.

Şekil 4.2. H&E ile boyanmış 3. gün deney lokal grubuna ait deneğin histopatolojik görüntüsü. A.) x100, B.) x200 L: Lökosit, N: Nekrotik alan

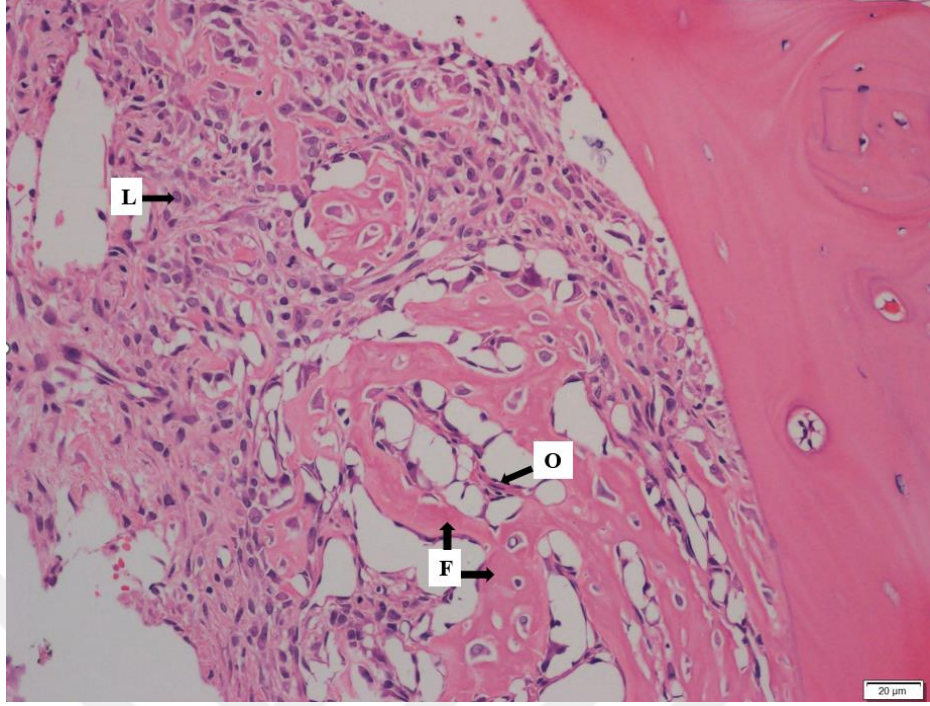
4.2. Grup II' nin (7. Gün) Histopatolojik Bulguları

Işık mikroskobu altında incelenen 7. gün sakrifiye edilen ratlardan alınan kemik örneklerinin boyalı kesitlerinden defekt bölgesinde akut inflamatuvar hücreler ile birlikte fibroblastik bağ dokusunun oluşumu gözlemlendi. Tüm gruplarda akut inflamatuvar hücrelerin azaldığı tespit edildi. Deney-lokal grubu hariç diğer gruplarda deneklerin yarısında fibroblastik proliferasyonun daha fazla olduğu görüldü. Kontrol-sistemik (n=6) ve deney-sistemik (n=6) uygulama yapılan alt gruplarında osteoblastik hücre aktivitesinin diğer gruplardan daha fazla olduğu bulundu. Nekrotik alan varlığı tüm gruplarda az olarak tespit edildi (Tablo 4.2) (Şekil 4.3).

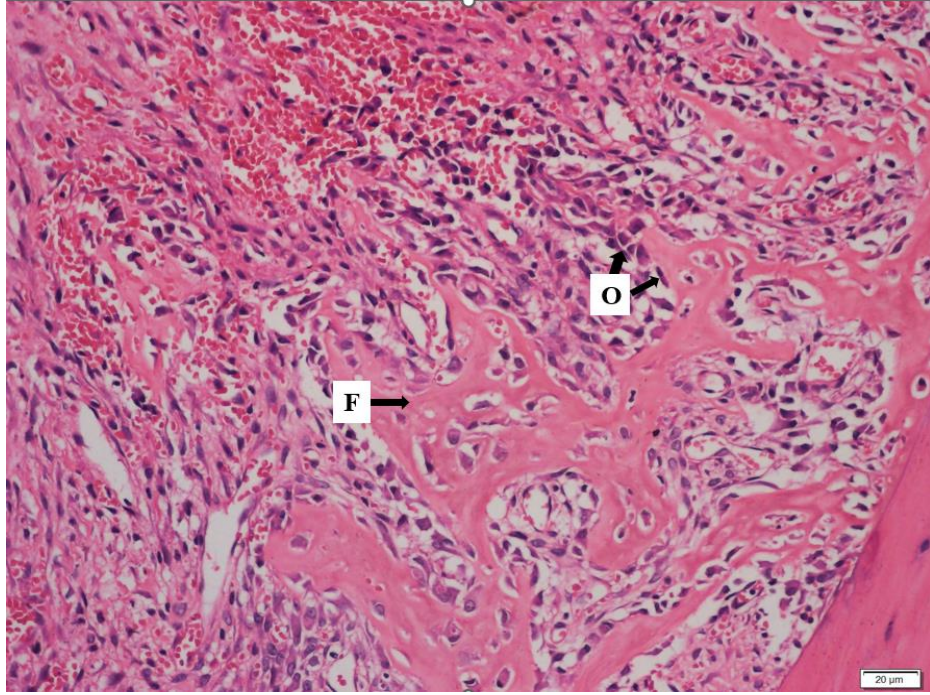
Tablo 4.2. Grup II (7. Gün) ratların histopatolojik skorları

7. Gün Grubu n=25		KL n=6	KS n=6	DL n=7	DS n=6
İyileşme skorları	(1) Akut inflamatuvar hücreler yoğun	0	0	0	0
	(2) Fibroblastik proliferasyon ve akut inflamatuvar hücre birlikte	3	4	7	3
	(3) Fibroblastik proliferasyon fazla, inflamatuvar hücreler az	3	2	0	3
Osteoblast hücre skorları	(1) 0-15 arası	0	0	4	0
	(2) 15-30 arası	3	0	2	0
	(3) 30 ve üzeri	3	6	1	6
Nekroz alanı skorları	(0) Nekroz yok	0	0	0	0
	(1) Nekroz az	6	5	6	6
	(2) Nekroz çok	0	0	0	0

KL:Kontrol-lokal, **KS:**Kontrol-sistemik, **DL:** Deney-lokal, **DS:** Deney-sistemik



A.



B.

Şekil 4.3. *H&E ile boyanmış 7. Gün deney lokal (A.) ve deney sistemik (B.) alt grubuna ait deneklerin histopatolojik görüntüleri. (x200)*
F: Fibroblastik proliferasyon, L: Lökosit, O: Osteoblast

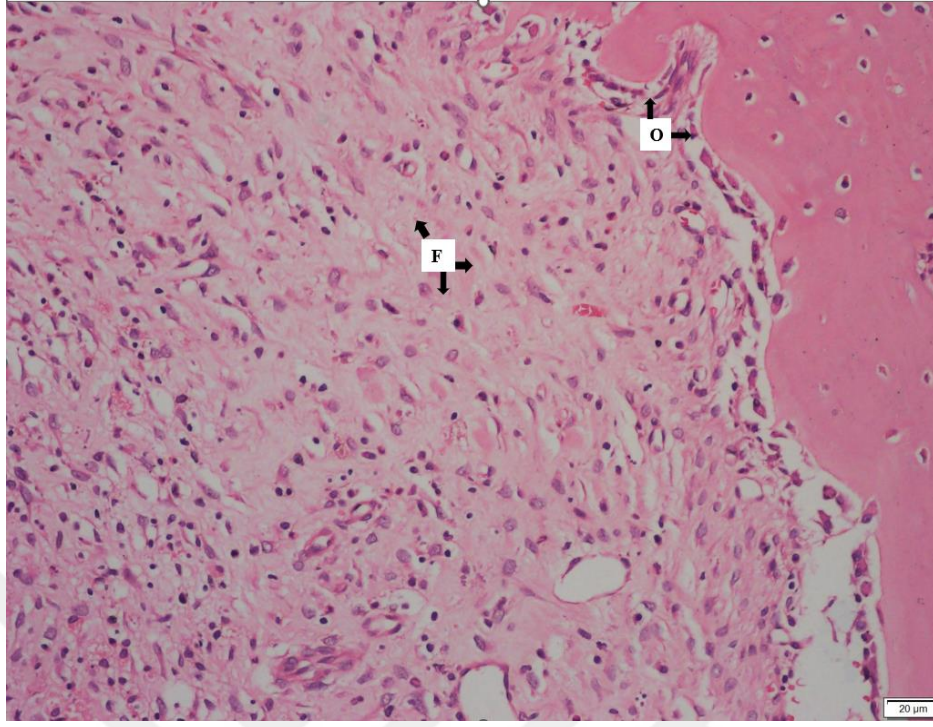
4.3. Grup III' ün (40. Gün) Histopatolojik Skorları

40. gün sakrifiye edilen deney hayvanlarından alınan kemik örneklerinin boyalı kesitlerinde defekt alanında kontrol alt gruplarında akut inflamatuvar hücrelerin genel olarak azaldığı ve fibroblastik bağ dokusunun arttığı görüldü. Deney-lokal ve deney-sistemik gruplarında ise fibroblastik aktivitenin başlayıp akut inflamatuvar hücrelerin azaldığı evrede hayvan sayısı daha fazla tespit edildi. Tüm gruplarda genel olarak osteoblastik hücre sayısı ve aktivitesi yüksek bulundu. Kontrol gruplarında genel olarak nekrotik alan az iken deney- lokal ve deney sistemik grubunda nekrotik alanın çok olduğu örnekler tespit edildi (Tablo 4.3) (Şekil 4.4, 4.5).

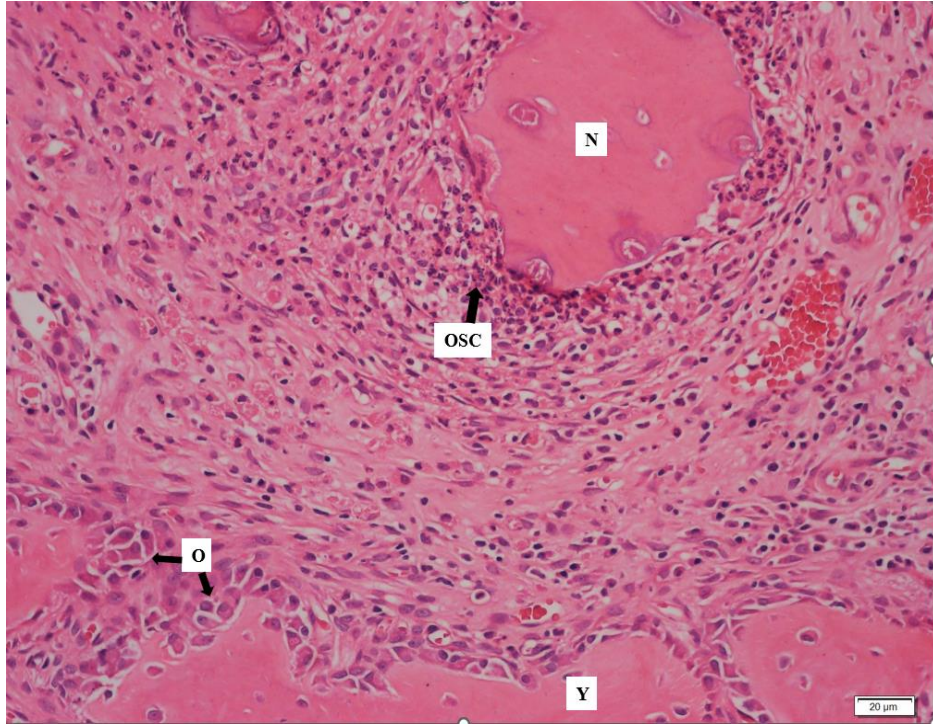
Tablo 4.3. Grup III (40. Gün) ratların histopatolojik skorları

40. Gün Grubu n=21		KL n=5	KS n=6	DL n=5	DS n=5
İyileşme skorları	(1) Akut inflamatuvar hücreler yoğun	0	0	0	0
	(2) Fibroblastik proliferasyon ve akut inflamatuvar hücre birlikte	2	1	4	3
	(3) Fibroblastik proliferasyon fazla, inflamatuvar hücreler az	3	5	1	2
Osteoblast hücre skorları	(1) 0-15 arası	0	0	0	0
	(2) 15-30 arası	2	0	0	0
	(3) 30 ve üzeri	3	6	5	5
Nekroz alanı skorları	(0) Nekroz yok	0	0	0	0
	(1) Nekroz az	4	6	2	3
	(2) Nekroz çok	1	0	3	2

KL:Kontrol-lokal, **KS:**Kontrol-sistemik, **DL:** Deney-lokal, **DS:** Deney-sistemik

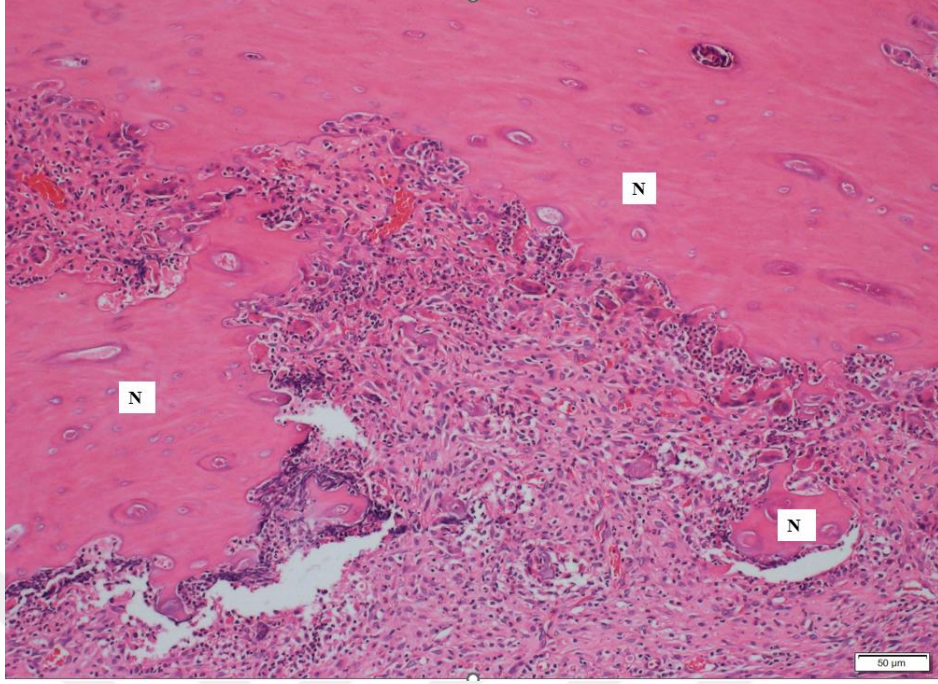


A.

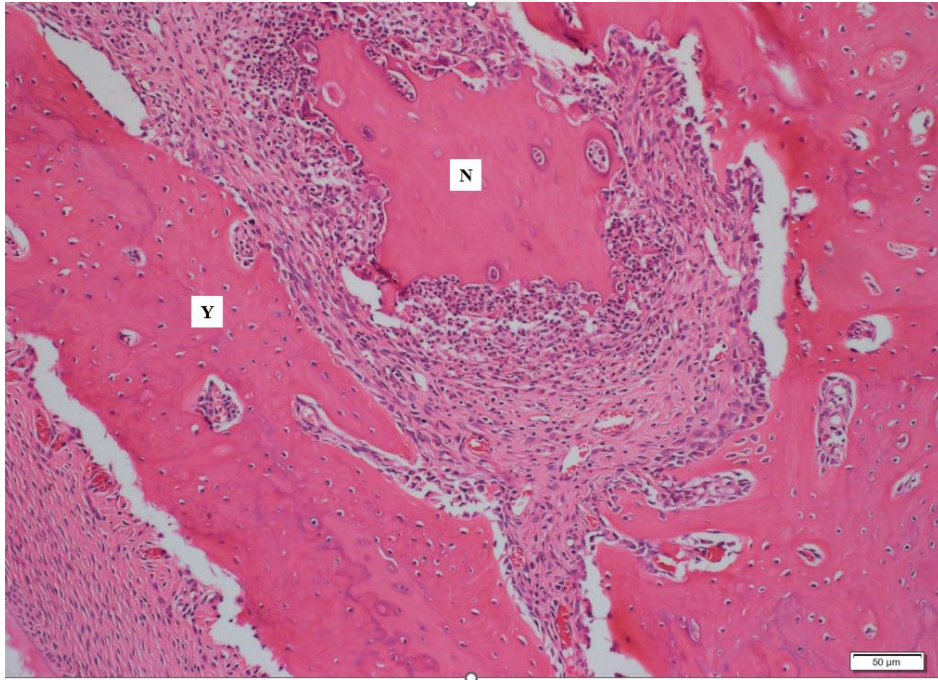


B.

Şekil 4.4. *H&E ile boyanmış 40. gün kontrol lokal (A.) ve sistemik (B.) alt gruplardaki deneklerin histopatolojik görüntüleri (x100), (x200) F: Fibroblastik proliferasyon, N: Nekrotik alan O: Osteoblast, OSC: Osteoklast, Y: Yeni kemik*



A.



B.

Şekil 4.5. *H&E ile boyanmış 40. gün deney lokal (A.) ve sistemik (B.) alt grubundaki deneklere ait histopatolojik görüntüler (x100)*
N: Nekrotik alan, Y: Yeni kemik

4.4. Histopatolojik Analizlerin İstatistiksel İncelenmesi

İstatistiksel analiz için iyileşme, osteoblast ve nekrotik alan parametrelerine ait skorlar kullanıldı. Her bir alt grubun ortalaması ve standart sapma değerleri tablo ve grafiklerle özetlendi.

Tablo 4.4. Kontrol grupları ve deney gruplarının kendi aralarında karşılaştırılması

		İyileşme Means±SD	Osteoblast sayısı Means±SD	Nekroz alanı Means±SD
3. Gün (n=23)	KL (n=6)	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00
	DL (n=6)	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00
	p	1,000	1,000	1,000
	KS (n=5)	1,20 ± 0,44	1,20 ± 0,44	1,00 ± 0,00
	DS (n=6)	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00
	p	0,273	0,273	1,000
7. Gün (n=25)	KL (n=6)	2,50 ± 0,54	2,50 ± 0,54	1,00 ± 0,00
	DL (n=7)	2,00 ± 0,00	1,57 ± 0,78	1,00 ± 0,00
	p	0,040*	0,041*	1,000
	KS (n=6)	2,33 ± 0,51	3,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00
	DS (n=6)	2,50 ± 0,54	3,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00
	p	0,575	1,000	1,000
40. Gün (n=21)	KL (n=5)	2,60 ± 0,54	2,60 ± 0,54	1,20 ± 0,44
	DL (n=5)	2,20 ± 0,44	3,00 ± 0,00	1,60 ± 0,54
	p	0,221	0,134	0,221
	KS (n=6)	2,83 ± 0,40	3,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00
	DS (n=5)	2,40 ± 0,54	3,00 ± 0,00	1,40 ± 0,54
	p	0,156	1,000	0,102

Mann Whitney Testi *İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

KL: Kontrol-lokal, KS: Kontrol-sistemik, DL: Deney-lokal, DS: Deney-sistemik

İnflamatuar hücre yoğunluğu ve fibroblastik proliferasyon bakımından; üç gruptan sadece 7. günün kontrol-lokal ve deney-lokal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,040$) tespit edildi ($p<0,05$). Bu farka göre 7. gün deney-lokal uygulama grubunda fibroblastik bağ doku oluşumunun daha az ve akut inflammatuar hücrelerin daha fazla olduğu görüldü. Diğer 7. gün kontrol-sistemik ve deney-sistemik grupları ile 3. ve 40. günün kontrol ve deney gruplarının arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Ancak 40. gün deney gruplarında iyileşme skorlarının ortalamaları kontrol gruplarına göre daha düşük tespit edildi (Tablo 4.4). Buna göre deney gruplarında fibroblastik bağ doku oluşumu akut inflammatuar hücreler ile birlikte mevcutken, kontrol gruplarında ise fibroblastik aktivitede artış söz konusuydu.

Osteoblast sayısı bakımından; üç gruptan sadece 7. günün kontrol-lokal ve deney-lokal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,041$) bulundu ($p<0,05$). Osteoblast sayısının 7. gün deney-lokal grubunda daha düşük olduğu görüldü. Diğer 7. gün grupları ile 3. ve 40. gün kontrol ve deney grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Nekrotik alan bakımından; her üç grubun lokal ve sistemik uygulanan kontrol ve deney grupları arasında istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Ancak 40. gün nekrotik alan skor ortalaması deney gruplarında kontrol gruplarına göre daha yüksekti (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Lokal ve sistemik uygulamaların kontrol grupları ile deney gruplarının kendi aralarında karşılaştırılması

		İyileşme <i>p değeri</i>	Osteoblast Sayısı <i>p değeri</i>	Nekroz Alanı <i>p değeri</i>
3. Gün (<i>n=23</i>)	KL (<i>n=6</i>)	0,273	0,273	1,000
	KS (<i>n=5</i>)			
	DL (<i>n=6</i>)	1,000	1,000	1,000
	DS (<i>n=6</i>)			
7. Gün (<i>n=25</i>)	KL (<i>n=6</i>)	0,575	0,056	1,000
	KS (<i>n=6</i>)			
	DL (<i>n=7</i>)	0,040*	0,004*	1,000
	DS (<i>n=6</i>)			
40. Gün (<i>n=21</i>)	KL (<i>n=5</i>)	0,409	0,102	0,273
	KS (<i>n=6</i>)			
	DL (<i>n=5</i>)	0,513	1,000	0,549
	DS (<i>n=5</i>)			

Mann Whitney Testi *İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

KL:Kontrol-lokal, **KS:**Kontrol-sistemik, **DL:** Deney-lokal, **DS:** Deney-sistemik

İnflamatuar hücreler ve fibroblastik proliferasyon bakımından; üç gruptan sadece 7. günün deney-lokal ve deney-sistemik grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,040$) bir farklılık bulundu ($p<0,05$). Bu farka göre 7. gün deney-lokal grubunda deney-sistemik grubuna göre fibroblastik proliferasyon daha az ve akut inflammatuar hücre varlığının daha fazla tespit edildi. Diğer 7. gün kontrol grupları ile 3. ve 40. gün kontrol grupları ve deney grupları arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Osteoblastik hücre sayısı bakımından; üç gruptan sadece 7. günün deney-lokal ve deney-sistemik grupları arasında istatistiksel anlamlı ($p=0,004$) farklılık tespit edildi ($p<0,05$). Osteoblastik hücre sayısının deney-lokal grubunda daha az sayıda olduğu görüldü. Diğer 7. gün kontrol grupları ile 3. ve 40. gün kontrol ve deney grupları arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Nekrotik alan bakımından lokal ve sistemik uygulama yapılan kontrol grupları ve deney grupları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. 3., 7. ve 40. gün gruplarının kendi aralarında karşılaştırılması

Lokal-Sistemik Kontrol-Deney	3., 7., 40. Günler	İyileşme <i>p</i> değeri	Osteoblast <i>p</i> değeri	Nekroz <i>p</i> değeri
Kontrol-Lokal (KL)	3. gün- 7. gün	0,002*	0,002*	1,000
	7. gün - 40. gün	0,752	0,752	0,273
	3. gün - 40. gün	0,002*	0,002*	0,273
Kontrol-Sistemik (KS)	3. gün - 7. gün	0,010*	0,002*	1,000
	7. gün - 40. gün	0,093	1,000	1,000
	3. gün - 40. gün	0,004*	0,002*	1,000
Deney-Lokal (DL)	3. gün - 7. gün	0,001*	0,081	1,000
	7. gün - 40. gün	0,237	0,008*	0,023*
	3. gün - 40. gün	0,002*	0,002*	0,034*
Deney-Sistemik (DS)	3. gün - 7. gün	0,002*	0,001*	1,000
	7. gün - 40. gün	0,752	1,000	0,102
	3. gün - 40. gün	0,002*	0,002*	0,102

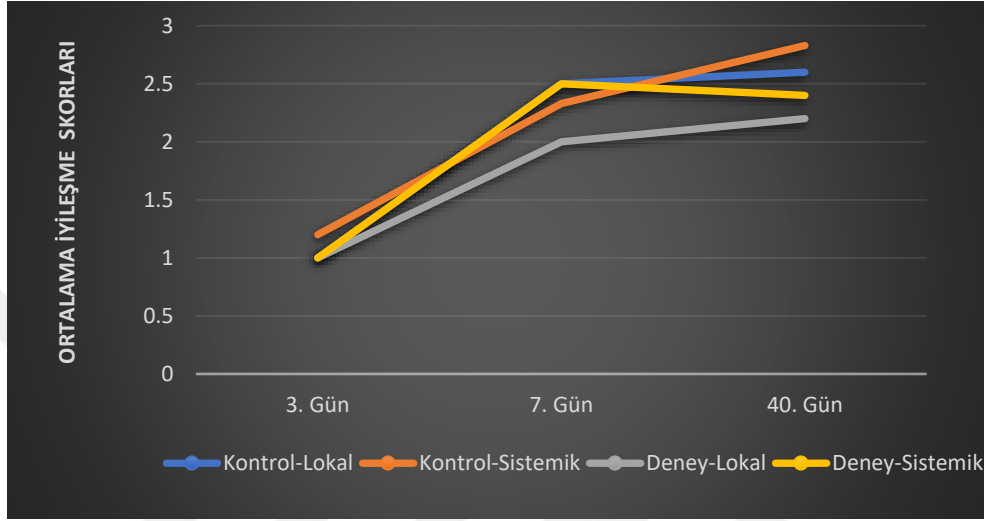
Mann Whitney Testi *İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

3. ve 7. gün grupları karşılaştırıldığında;

- Fibroblastik bağ doku artışı ve akut inflamatuvar hücrelerin azalması kontrol-lokal grupları arasında ($p=0,002$) ve kontrol-sistemik grupları arasında ($p=0,010$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 4.6).
- Fibroblastik bağ dokusu artışı ve akut inflamatuvar hücre azalması deney-lokal grupları arasında ($p=0,001$) ve deney-sistemik grupları arasında ($p=0,002$) istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi.
- Osteoblast hücre sayısı bakımından kontrol gruplarında osteoblast sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulundu. Deney-lokal grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken, deney-sistemik grupları arasında osteoblast

sayısının artışı istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,001$) tespit edildi (Tablo 4.6) (Şekil 4.7).

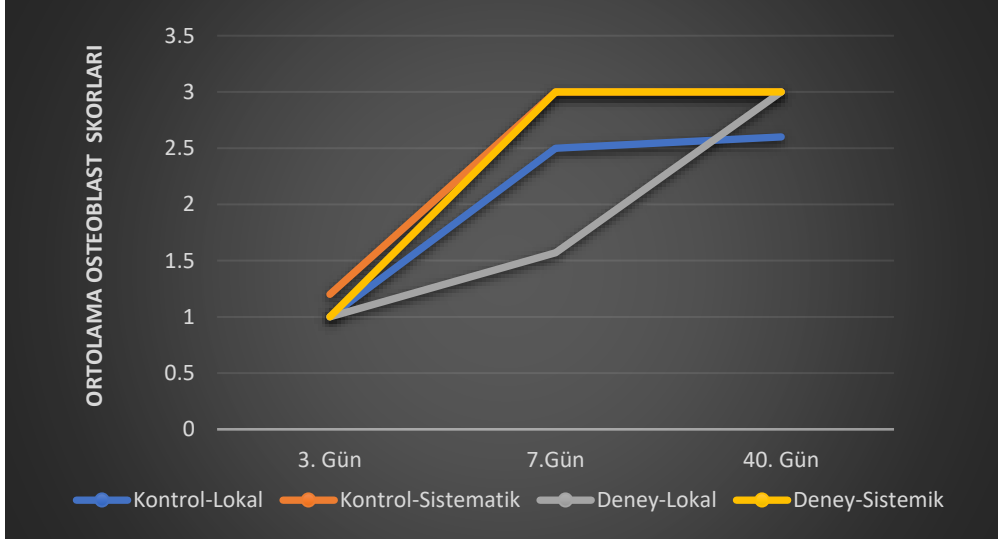
- Nekrotik alan varlığı bakımından bütün alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değer bulunmadı.



Şekil 4.6. Defekt iyileşmesi skorlarının gruplar arasında dağılımı grafisi

7. ve 40. gün grupları karşılaştırıldığında;

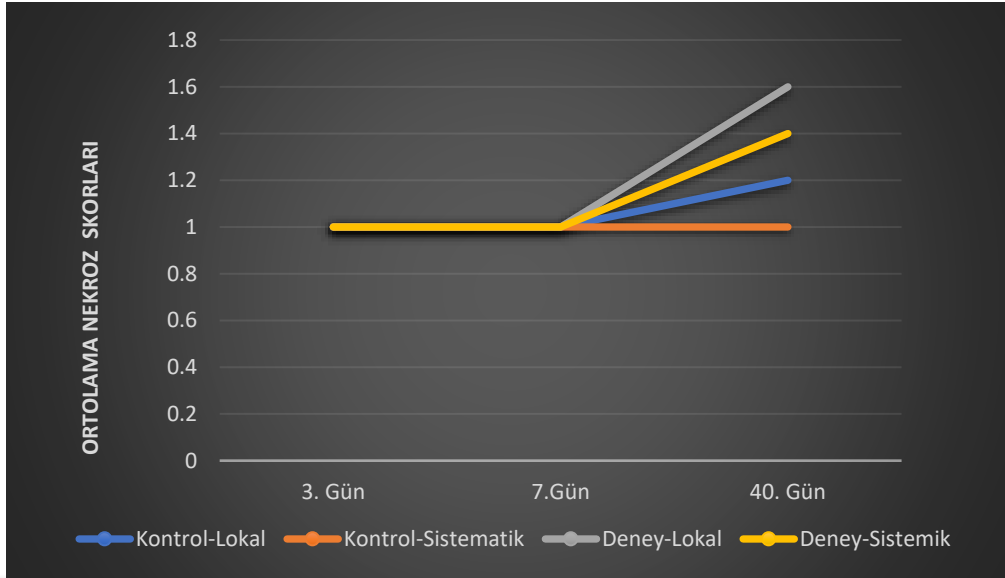
- Defekt iyileşme skorları bakımından lokal ve sistemik uygulamaların kontrol ve deney gurupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.
- Osteoblast hücre sayısı artışı deney-lokal grupları arasında istatistiksel anlamlı ($p=0,008$) olarak daha yüksek bulundu (Şekil 4.7).
- Nekrotik alan varlığı deney-lokal grupları arasında istatistiksel anlamlı ($p=0,023$) olarak daha fazla tespit edildi (Tablo 4.6) (Şekil 4.8).



Şekil 4.7. Ortalama osteoblast sayısının gruplar arasında dağılımı grafisi

3. ve 40. gün grupları karşılaştırıldığında;

- Fibroblastik proliferasyonun artması ve akut inflamatuvar hücrelerin azalması kontrol-lokal grupları arasında ($p=0,002$) ve kontrol-sistemik grupları arasında ($p=0,004$) istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu. Yine bu değerler bakımından lokal ve sistemik deney grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,002$) artış tespit edildi.
- Osteoblast hücre sayısı kontrol-lokal grupları arasında ve kontrol-sistemik grupları arasında ($p=0,002$) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Yine deney-lokal ve deney-sistemik gruplarında da istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,002$) bulundu.
- Nekrotik alan varlığı deney-lokal grubunda ($p=0,034$) istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.6) (Şekil 4.8). Diğer gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.



Şekil 4.8. Ortalama nekrotik alan skorlarının gruplar arasında dağılımı grafisi

5. TARTIŞMA

Kemik doku, kendisini oluşturan hücresel elemanlar ile kan hücrelerinin oluşumunu sağlayan kemik iliğinden oluşur. İnorganik matriks içeriği çok olduğu için mineralize yapıdadır. Sert ve dayanıklı bir yapıya sahiptir. Bu nedenle yumuşak dokuları ve organları destekler, onları korur. Vücut için gerekli olan iyonların depolanmasını ve bu iyonların vücut sıvılarındaki konsantrasyon düzeylerini belirli seviyede tutmak amacıyla kontrollü salınımında görev alır [22].

Kemik doku, hayat boyu devamlı kendini şekillendiren metabolik olarak aktif bir organdır. Bu döngü; osteoklastlar tarafından mineralize kemiğin rezorbsiyonu, osteoblastlar tarafından yeni kemik matriksinin yapılması ve oluşan matrisin mineralize hale gelmesi şeklinde üç aşamadan oluşur. Bu sayede değişen mekanik şartlara göre kemik şeklinin adaptasyonu ve yeni kemik matriksi mineralizasyonu ile mikro hasarların onarımı sağlanmaktadır. Kemik yeniden şekillenmesini düzenlenmesinde sistemik ve lokal faktörler rol oynamaktadır. Genel sistemik düzenleyiciler PTH, kalsitrol, büyüme hormonu, GC, tiroid hormonları, seks hormonlarıdır. Bunların yanı sıra IGF-1, IGF-2, prostoglandinler, TGF- β , KMP ve sitokinler de bulunmaktadır. Lokal düzenleyiciler ise kemik hücre fonksiyonlarını etkileyen sitokinler, büyüme faktörleri, RANKL, OPG sistemleridir. GC'ler kemik hücreleri üzerinde hem uyarıcı hem de engelleyici etkiler gösterir. Mezenşimal kök hücrelerin farklılaşmasını teşvik ederek osteoblastların olgunlaşmasını sağlar, ancak osteoblastların aktivitesini azaltır. Ayrıca kemik hücrelerinin düzenleyici faktörlere karşı duyarlılığını artırır [88].

Kemik dokuda bir yaralanma meydana geldiğinde kemik matriksinde hasar oluşur. İnflamasyon meydana gelir. Lökositler, fibroblastlar, sitokinler kemik defekti bölgesinde artışa geçer. Hasar bölgesinde kanlanma artar. Yaklaşık 48 saat içinde fibrin yapı oluşur. Kemik yapım hücreleri salgılanır ve mineralize olur. Bir iki hafta kadar sürecekte olan onarım süreci başlar. Bu süre sonrasında kallus oluşumu meydana gelir. Düzensiz yapıda oluşan kallus, sert kallus formuna dönüşerek kemiğin yeniden şekillenmesi meydana gelir. Bu süreç yaklaşık 1- 4 ay arasında ya da daha uzun sürebilir [89].

Oral ve maksillofasial bölgede birçok cerrahi girişimler ve travma sonucunda sert ve yumuşak doku bütünlüğü bozulur. Bu uygulamalar ve durumlar neticesinde oluşan

işlem sonrası komplikasyonların azaltılması, en kısa zamanda fonksiyonel aktivitenin tekrar kazanılması amacıyla iyileşme sürecini kolaylaştırıcı uygulamalar yapılmaktadır. Bu uygulamalar arasında kortikosteroid farmakolojik ajanları bulunmaktadır ve literatürde bu konu ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır [8,90–92].

Kortikosteroidler, antienflamatuar etkileri nedeniyle 1954'te dentaolvaecolar cerrahilerde kullanılması önerilmiştir [93]. Lokal etkenlere bağlı ağız hastalıkları tedavisi ve inflammatuar sistemik hastalıkların oral bulgularının tedavisi için hidrokortizon kullanılmıştır [94]. Bu durumlar neticesinde Ross ve arkadaşlarının [95] çalışması ise oral hidrokortizon kullanımının üçüncü molar diş ameliyatlarında avantajlı olduğu tespit eden ilk çalışma olarak bulunmuştur. Çene ve yüz cerrahisi prosedürleri, işlem sonrası ağrılı ve ciddi inflammatuar reaksiyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle cerrahi işlem sonrası ödem, ağrı, nörodejenaratif bozukluklar gibi komplikasyon durumlarında kortikosteroidlerin kullanımı giderek artmaktadır [10,96–100].

Kortikosteoroidler, son 30 yılı aşkın süredir cerrahi işlemler sırasında kullanımı yaygındır. Etki mekanizması hala net olarak belirlenmiş değildir. Genel olarak kortikosteroidler fosfolipaz A2'yi inhibe ederek araşidonik asit kaskadının bozulması, COX-2 inhibisyonu, prostoglandin salınımı inhibisyonu gibi çoklu sinyal yollarına müdahale eder ve akut inflamasyonu kontrol eder [4,96]. Mast hücre üretimini, kinin ve histamin salınımını, makrofaj ve lökosit göçünü engellemekte, tromboksan ve bradikinin inhibisyonuna neden olmaktadır [97]. Bu durum neticesinde doku hasarı bölgesinde kılcal damar geçirgenliğinin ve buraya salınan adezyon moleküllerinin azalması ile sonuçlanan bir tablo meydana gelir. Bütün bunlara bağlı olarak kortikosteroidlerin ödem ve inflamasyonun azalmasında rolü olduğu düşünülmektedir [80,101].

Kortikosteroidler, postoperatif ödem ve inflammatuar reaksiyonun azaltılması, hava yolu açıklığının ve hasta rehabilitasyonunun kısa sürede sağlanması amacıyla kullanılmaktadır. Ancak kortikosteroidlerin adrenal supresyon, steroid kaynaklı psikoz, osteoporoz, osteonekroz, artan enfeksiyon oranı, iyileşme potansiyelinin azaltılması gibi ciddi yan etkilere ve komplikasyonlara sebep olduğu durumlar söz konusudur [4,90,97,100]. Dışardan alınan kortikosteroid HPA aksı üzerinde negatif geri besleme etkisine sahiptir. Bu yüzden normal endojenik kortizol salınımını baskılar. Adrenal yetmezlik krizine neden olabilir. Genellikle baskılanma seviyesi 3-4 günde maksimuma

çıkarken, bir hafta sonra normale döner. Bu durum ameliyat sonrası dönemde az veya önemsiz olabilirken kronik bir adrenal supresyon durumunda önemli sorunlar ortaya çıkabilmektedir [97]. HPA aksı baskılanması uzun süreli kortikosteroid kullanımı sonucu meydana gelmektedir. Bu nedenle aralıklı günler halinde veya tek doz olarak verilmesi, tedavi süresinin kısa tutulması aksın baskılanmasını azaltmaktadır. Bunlara ek olarak kısa ve orta etkili steroid türevleri, lokal uygulama teknikleri ve optimum etkiye sahip minimum oranda dozların kullanılması HPA aksının baskılanmasını azaltmada etkilidir [102,103].

Kortikosteroid tedavisinde en önemli komplikasyonlardan biri de Ca^{++} ve osteoblastik aktivitenin azalmasına bağlı olarak meydana gelen kemik sentezinin azalması ve kemik rezorbsiyonunun artması sonucu kemik kütlesi kaybıdır. Kortikosteroidler osteoblastların ömrünü azaltır, osteoklastların osteoblastlar tarafından uyarılmasını engelleyerek kemik rezorbsiyonunun daha aktif olduğu yerlerde yeni kemik oluşumunu engeller [103]. Bu nedenle uzun süre ve yüksek dozda kortikosteroid kullanımına bağlı osteoporoz ve osteonekroz gelişme riski daha fazladır [104]. Bu durum spontan kırık oluşturma riskini arttırır. Bu nedenle tıbbi gereklilik durumunda kısa etki süreli ve düşük dozda kortikosteroid kullanımı gerekmektedir. Böyle bir tedavi durumunda bile kemik metabolizması üzerindeki sonuçlar değişim gösterebilmektedir [97]. Van Staa ve arkadaşları [105] yapmış oldukları retrospektif bir kohort çalışmasında, klinik vertebra kırıkları oluşma oranını 2.5 mg/gün altında olan prednizolon için %50 oranında, 7.5 mg/gün üzerinde olan dozlarda ise 4-5 kat arttırdığını, bununla birlikte uzun kırık riskini ise iki kat arttırdığı bulmuşlardır. Wong ve arkadaşlarının [106] kısa süreli yüksek doz kortikosteroid ile tedavi uyguladıkları çalışmasında beyin cerrahisi hastalarının % 0.3'ünde femur kemiğinde avasküler nekroz görüldüğü tespit edilmiştir.

Oral ve maksillofasiyal cerrahi hastalarında kortikosteroid uygulaması faydalı gibi görünse de cerrahların çoğu yara iyileşmesi üzerinde nasıl etki gösterdiği net olmadığı için komplikasyon meydana gelebileceği korkusu yaşamaktadır [8,104]. Kortikosteroidlerin yara iyileşmesini bozduğu mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Yaralanma sonrası erken evrede kortikosteroid uygulaması inflamatuvar hücrelerin, fibroblastların, kollajenin, yeni damarların oluşumunu azalttığı, epitel migrasyonunu ve yara kontraksiyonunu geciktirdiği bilinmektedir. Ayrıca yüksek doz steroid kullanımının makrofaj infiltrasyonunu azaltmaktadır [66,107]. Wicke ve

arkadaşları [108] çalışmasında kısa süreli uygulanan kortikosteroidlerin yara iyileşmesi sürecinde TGF- β ile IGF-1 üretimini ve kollajen oluşumunu azalttığını bildirmiştir. Wang ve arkadaşlarının [6] yapmış olduğu derlemede; kortikosteroidlerin bazı hayvan çalışmalarında yara kontraksiyonunu %30'a yakın azalttığı, insan çalışmalarında ise 10 mg'ın altındaki dozlarda kullanımının klinik olarak yara iyileşmesini etkilemediği tespit edildi. 1950'de kortikosteroidlerin kemik iyileşmesi üzerindeki etkisinin araştırıldığı tavşan femuru kırık modeli çalışmasında kortizon uygulanan grupta kırık iyileşmesinde gecikme olduğu tespit edilmiştir. Bunun sebebi olarak da kortizonun yeni damar oluşumunu azalttığı ve bağ doku oluşumunu engellediği belirtilmiştir [109]. J. Snäll ve arkadaşlarının [110] intraoral uygulamalarla tedavi edilen enfekte mandibula kırıklarının araştırdıkları çalışmada, perioperatif steroid uygulamasının kırık bölgesinde artmış iyileşme bozukluğu riski açısından anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edildi. Bu durumlar neticesinde geçmişten günümüze kadar kortikosteroidlerin kemik onarımı ve yara iyileşmesi üzerinde etkileri merak konusu olmuştur.

Kortikosteroidlerin kimyasal yapılarının değiştirilmesi ile elde edilen sentetik formları bulunmaktadır. İlk olarak sentetik kortizon sonra hidrokortizon, prednizon, prednizolon, metilprednizolon ve deksametazon gibi çeşitli formları geliştirilmiştir [111]. Sentetik steroidler, etki gücü ve etki süresi bakımından eşit değildir. Literatürde de sentetik kortikosteroid türevlerinin dentoalveolar cerrahide etkilerinin araştırıldığı çalışmalar yer almaktadır [99–101,112–114]. Deksametazon bunlar arasında en yaygın kullanılanıdır. Deksametazon en yüksek antienflamatuar aktiviteye ve 36-54 saatlik en uzun biyolojik yarılanma ömrüne sahiptir [8]. Çoğunlukla üçüncü molar ameliyatlarında post operatif sekellerin iyileşmesinde faydalı olduğu bilinmektedir [90,96,115–119]. Deksametazon kullanımının yaygınlaşması çeşitli uygulama yollarının ve uygulama zamanlarının gelişmesine yol açmıştır [99]. Kullanım etkinliklerine ilişkin tutarsız bulgular ve potansiyel yan etkilerden dolayı meydana gelen bu durum neticesinde hala en iyi tedavi yaklaşımı konusunda net bir ortak düşünce yoktur [120].

Kapsamlı ve bilimsel kanıta dayalı bilgilerin elde edilebilmesi amacıyla araştırmaya konu olan ajanların ve yöntemlerin insanlar üzerinde uygulanmadan önce hayvanlar üzerinde deneysel çalışmalar yapılmaktadır. Seçilecek deney hayvanı türü insanın kalıtsal, fizyolojik, anatomik özelliklerine benzeyen ve bilimsel çalışmanın amacına ve ulaşılabilecek bir neticeye sahip özelliklerde olmalıdır. Deneysel çalışmalar için çalışma

alanı ve müdahale etme kolaylığı, kısa sürede ve kolay üretilibilmeleri, maliyetinin daha uygun olması sebebi ile genellikle rat, kobay, fare gibi küçük hayvanlar tercih edilmektedir. Ratların kemik dokusu, diş ve ağız mukozası dokuları, ağız mikroflorası insanlara çok benzediği için in vivo çalışmalarda en çok tercih edilen hayvanlardır [121,122]. Bu nedenle çalışmamızda deneysel hayvan modeli olarak ratlar tercih edildi. Ayrıca dişi ratlarda seks hormonlarına bağlı doku metabolizmasında değişimler olabildiği için *Wistar Albino* cinsi erkek rat modelleri seçildi.

Kemik dokusu kendini onarma ve yenileme potansiyeline sahip olsa da büyük yaralarda iyileşme tam olmayabilir. Küçük yaralanmalarda ise spontan iyileşme olabilmektedir. Kemik dokunun iyileşmesi yaralanma sonucu oluşan kusurun boyutuna göre değişir. Kritik boyutta kemik defekti, yaşam boyunca fonksiyonel ve morfolojik olarak kendiliğinden iyileşemeyen intraosseöz yaradır. Bu nedenle kritik boyutlu kemik defektinde alternatif kemik dokusuna benzeyen ajanlarla doldurulması önerilmektedir. Yine kemik doku modeli oluşturulurken hayvan türü, hayvan yaşı, defektin anatomik pozisyonu, defektin boyutu, periost gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır [59,123]. Çalışmamızda kemik kusurunun normal iyileşme sürecini değerlendirmek için ratların mandibula kemiklerinde 1×3 mm boyutunda kemik defekti oluşturuldu.

Kortikosteroidlerin uygulama yolu ve tercih edilen teröpatik rejimleri, ilaç dozunun kemik iyileşmesi üzerinde etkisini zor ve anlaşılır hale getirmektedir. Bizim çalışmamızda ratlar üzerinde lokal ve sistemik deksametazon uygulandı. Çalışmamız deksametazonun kemik iyileşmesi üzerinde lokal ve sistemik etkinin kıyaslandığı ilk deneysel çalışmadır. Yapılan çalışmalarda sistemik ve lokal etki elde edilmesi amacıyla oral, intravenöz, intramuskuler, submukozal, intra-alveolar, intramasseterik, inter-pterygomandibular boşluk enjeksiyonları gibi çeşitli uygulama yöntemleri tercih edilmiştir [100,115,119]. Oral ilaç alımı uygulaması, hastalar açısından zorluk içermemesi ve kolay olması nedeniyle tercih edilen yöntemdir [99]. Ancak oral alımın hızlı ve tamamen emilime uğraması, buna bağlı olarak postoperatif dönemde kan seviyesini korumak için idame dozu gerektirmesi, yan etki potansiyelinin fazla olması ve hasta takibi kontrolü gerektirmesi başka uygulamalar arayışına yönlendirmiştir. İntravenöz uygulama metodu, daha hızlı etki başlatır ve daha iyi biyoyararlanım sağlar. Ancak iyileşmenin devamında maksimum etki için postoperatif ek ilaç uygulaması gerektirebilir. Sistemik etkili olması nedeniyle yan etki potansiyelinin yüksek olması,

hastaya ayrı bir invaziv işlem gerektirmesi, uygulaması zor ve komplikasyona sebep olma ihtimali diğer dezavantajlarıdır [124]. Bir diğer sistemik etki gösteren intramuskuler uygulama metodu yavaş emilim göstererek uzun etki süresi sağlar. Bu nedenle bu yöntem, depo ilaç formlarının kullanımına izin verir [11]. Çalışmamızda sistemik etkinin değerlendirilmesi için grupların bir kısmına intramuskuler deksametazon uygulandı.

Oral cerrahide ameliyat sonrası meydana gelen sekeller lokal olarak işlem bölgesi ve çevresini etkiler. Ayrıca prostoglandin, tromboksan ve lökotrien gibi eikanozoidler dokularda lokal olarak salınım gösterirler. Kortikosteroidler vazodilatasyon, kılcak geçirgenlik ve kemotaksisten sorumlu olan eikazonoidler üzerinde doğrudan etki göstererek inflamatuvar süreçleri önlemektedir [125]. Bu nedenle günümüzde kortikosteroid kullanımında lokal uygulama metotlarına yönelme söz konusu olmuştur [100,115,124,126]. Literatürde bazı çalışmalarda [90,98] lokal etki gösteren uygulama metotlarının sistemik etki gösteren uygulama metotlarına göre daha üstün olduğu tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda [117,118] ise sistemik etkili uygulama metotları ile lokal etkili uygulama metotlarının benzer etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu lokal etkinin elde edilmesi bölgedeki lokal kan akışı ve inflamatuvar duruma bağlı olarak değişim göstermektedir.

İlacın etkisi lokal bölge için yeterli ise sistemik uygulamaya gerek kalmayabilir [116]. Günümüzde dentoalveolar cerrahide submukozal uygulama yöntemi hem kolaylığı hem sistemik emilimin az olması nedeniyle daha güvenli olarak tercih edilen lokal uygulama metodu olmuştur. Ayrıca bu yöntem ağrısız, daha az invaziv ve maliyet bakımından da uygundur [115]. Graziani ve arkadaşları [96] çalışmasında parenteral uygulama yollarına kıyasla lokal uygulamaların daha kolay ve hastaya daha az rehabilite verdiğini vurgulamıştır. O'Hare ve arkadaşlarının [127] araştırmasında submukozal deksametazon uygulamasının erken dönem ödem ve ağrıyı azaltmada daha iyi klinik etkileri olduğu tespit edildi. Majid ve arkadaşlarının [128] çalışmasında submukozal olarak verilen deksametazonun sistemik olarak verilenlere göre daha etkili olduğu görülmüştür. Yine Majid ve arkadaşlarının [129] bir sonraki çalışmasında submukozal deksametazon kullanımının sistemik kullanıma göre hastaların hayat kalitesi üzerinde daha etkili olduğundan bahsetmiştir. Çene cerrahisinde yapılan ağız içi cerrahi işlemleri genellikle intraoral yaklaşımlar tercih edilerek yapılmaktadır. Çalışmamızda submukozal

uygulama yöntemi hem avantajları bakımından hem de kolaylığı bakımından tercih edildi ve uygulandı.

Bütün ilaçlarda olduğu gibi istenilen maksimum etkiyi elde etmek için steroidler uygun dozlarda kullanılmalıdır. Genel olarak steroid dozu 23 mg deksametazon ya da 125 mg metilprednizolonu aşmayan değerlerde kullanımı faydalı bulunurken [91], maksimum etki için günlük steroid dozu 300 mg kortizolü aşacak dozda olması önerilmektedir [11]. Kortikosteroidlerin sadece lokal bölgede etkili olması daha az dozda ilaç kullanımı ile sağlanabilir. Giovanni ve arkadaşları [112] ile Arora ve arkadaşlarının çalışmalarında [126], 4 mg ve 8 mg farklı iki dozda submukozal deksametazon kullanımının karşılaştırıldığı görüldü ve iki doz arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bu durum, submukozal uygulama yöntemi sayesinde daha düşük dozda deksametazon uygulamasının da yeterli olabileceğini gösterdi. Ancak bunun aksine bazı çalışmalarda [113,130] intravenöz ve intramuskuler yollarla sistemik etkili düşük dozda steroidlerin kullanımı anlamlı sonuçlar vermemiştir ancak yüksek dozda steroid kullanımı ile önemli etkiler ortaya çıktığı görülmüştür. Weber ve arkadaşlarının [8] çalışmasında bilateral sagittal splint operasyonu sırasında 16 mg ve sonrasındaki üç gün boyunca 8 mg ve 16 mg deksametazon uyguladıkları, postoperatif inflamasyon ve buna bağlı oluşan ödemde önemli oranda azalma olduğu görüldü. Alexander ve arkadaşları [11] çalışmasında uzun etkili kortikosteroid türevleri olan deksametazon ve betametazonun preoperatif olarak en az 8 ile 12 mg yükleme dozu şeklinde kullanılmasını önermiştir. Son zamanlarda sistemik ve lokal uygulamalar bakımından 8 mg deksametazonun daha etkili olduğu söyleyen çalışmalar [120,130–132] bulunmaktadır. Bizde deneysel hayvan çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara dayanarak klinik işlemlerde kullanımı tercih edilen 8 mg deksametazonun eşdeğer dozunu kullandık.

Literatürde yapılan analizlerde kortikosteroid tedavisinin cerrahi işlem sonrası iyileşme sürecinde zararlı etkisi olduğunu, ancak böyle bir zarara sebep olan doz-etki ilişkisi net olarak ortaya koyulamamıştır. Genellikle hayvan çalışmalarında 0.002 mg/kg ve 3 mg/kg arasında değişen konsantrasyonlarda deksametazon ve prednizolon gibi farklı doz ve farklı ilaçlar kullanılarak bu ilişkinin olduğu doğrulanmıştır [4,59,107]. Bahsedilen bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda daha net ve anlaşılır veri sonuçları için sistemik ve lokal etki elde edilmesi amacıyla insanda etkin doz olan 8 mg deksametazona eşdeğer 0,52 mg/kg deksametazon kullanıldı.

Deksametazon etki süresi ve gücü uzun olan kortikosteroid türevidir. GC'lerin etkileri değiştirilmiş bir dizi protein sentezi ile ortaya çıktığı için deksametazonun başlangıç etki süresi uygulama yoluna bağlı olarak 1 ile 2 saat aralığında ulaşır [78]. Cerrahi işlemlerde metabolik yanıtın erken mediatörlerinin aktivasyonu cerrahi insizyondan hemen sonra başladığından bu ilaçların uygulanma zamanlamasının büyük önem taşıdığı düşünülmektedir [125]. Deksametazonun dokudaki seviyesini yeterli düzeyde sağlamak için ameliyat sırasında veya sonrasında değil, doku hasarı oluşmadan önce verilmesi önerilmektedir [11]. Bu durumu destekleyen bir çalışmada, postoperatif deksametazon uygulanmasının geç etki göstermesi, farmakolojik aşırı tedavi ihtiyacı doğurması, yan etki riskini arttırması gibi nedenlerden dolayı sınırlı sayıda faydası olduğu tespit edilmiş ve bu nedenle ameliyat sırasında teknik zorluklar karşısında steroid kullanımının gerekebileceği ve faydalı olacağı vurgulanmıştır [96]. Al-Shamiri ve arkadaşları [98] çalışmasında operasyon öncesi deksametazon kullanılan grubun operasyondan sonra deksametazon kullanılan gruba göre daha üstün etkiler gösterdiğini bulmuşlardır. Ayrıca GC'lerin tek doz olarak uygulanmasının önemli yan etkiler ve komplikasyonlar oluşturmadığını gösteren çalışmalar [125,133] uzun etki süresine sahip deksametazonun elektif cerrahi travmaya bağlı aşırı inflamasyonu ve postoperatif morbiditeyi azaltmada yeterli olacağını göstermektedir. Saravanan ve arkadaşları [116] çalışmasında preoperatif tek doz submukozal deksametazon kullanımının postoperatif ağrı, ödem ve trismusu anlamlı oranda azalttığını bulmuşlardır. Benzer şekilde Agrawal ve arkadaşları da [101] çalışmasında preoperatif tek doz deksametazon uygulamasının postoperatif ağrı ve trismusu önemli ölçüde azalttığı sonucuna varmışlardır. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda tek doz deksametazon uygulaması cerrahi işlem öncesinde yapıldı.

Elde edilen bilgiler doğrultusunda kortikosteroidlerin kemik onarımı ve iyileşmesi üzerinde; steroid türevi, dozu, uygulama metodu, uygulama sırası ve süresi, iyileşme sürecindeki moleküler mekanizmaları etkileyen doku konsantrasyonları ve afinitesine bağlı olarak etkiler meydana getirdiği anlaşılmaktadır. Sato ve arkadaşları [134] çalışmasında ratların kafatasında kemik defekti oluşturduktan sonra 1, 2 ve 4 hafta boyunca her gün sistemik etkili 0,5 mg/kg ve 2,0 mg/kg olmak üzere iki farklı dozda deksametazon ve indometazin uygulamışlardır. Deksametazon uygulanan grupta serum Ca^{++} seviyesinde 1 ve 2 haftalarda azalma, sonrasında artış olsa da sonuç olarak kemik

kalsifikasyonunu engellediği görülmüştür. Yüksek dozda verilen deksametazon grubundaki hayvanların bir çoğu ise 16. güne kadar yaşadığı tespit edilmiştir [134]. Waters ve arkadaşlarının [135] tavşanların ulnar kemiklerinde oluşturdukları defekt modelinde, operasyon öncesi iki ay kadar sistemik etkili 0,15 mg/kg prednizolon kullanımının kemik mineralizasyonunu ve kallus oluşumunu azaltarak kemik iyileşmesini azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca prednizolon uygulanan deneklerin hem defekt hem de normal ulnar kemiğinde mineral içeriği daha düşük bulunmuştur [135]. Hans ve arkadaşlarının [136] deneysel hayvan modeli çalışmasında; femur osteotomisi öncesi ve sonraki üç gün boyunca sistemik etkili 0,20 mg /100g metilprednizolon uygulanmış, 6 hafta sonra yapılan değerlendirmede metilprednizolonun kemik iyileşmesi ve füzyonunu etkilemediği bulunmuştur. Bir önceki çalışmalar ile kıyaslandığında bu çalışmanın sonucu kısa süreli ve etki gücü az olan kortikosteroid kullanımına bağlı olabilir. Aslan ve arkadaşlarının [4] femurda defekt oluşturdukları deneysel hayvan modelinde; operasyonu öncesi ve sonrası kısa süreli, sistemik etkili 0,020 mg/100 g prednizon uygulanmıştır. Deney grupları arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen kontrol grubunun histopatolojik analizinde kemik füzyonunun ve spongiyöz yapı oluşumunun daha belirgin olduğu görülmüştür [4].

Sunduğumuz çalışmamızda operasyon öncesi lokal ve sistemik etki amaçlı 0,52 mg/kg deksametazon uygulanarak 3., 7., ve 40. günlerde kemik iyileşmesinin değerlendirilmesi amaçlandı. Deneklerin mandibula kemiğinden 3. gün alınan kesitlerin histopatolojik analizinde tüm defektlerde yaralanmaya bağlı inflamasyon alanı ve akut inflamatuvar hücreler çoğunlukta idi. Hem lokal hem sistemik etkili uygulamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Kemik hasarı oluşumu nedeniyle az da olsa nekrotik alanlar mevcuttu. Çalışmamızda benzer model olarak seçtiğimiz Jun Li ve arkadaşlarının [59] çalışmasında, postoperatif anestezi sonrası 5 gün boyunca her gün bir kere sistemik etkili 0,4 mg/kg deksametazon ve steril salin enjeksiyonunun ratların mandibula kemik defekti iyileşmesi üzerinde etkilerini 1., 3., 6., 10. ve 17. günlerde değerlendirdikleri görüldü. 1 gün sonra alınan kesitlerin histopatolojik analizinde her iki grupta akut inflamatuvar hücrelerin çoğunlukta olduğu yumuşak kallus oluşumları mevcuttu. Kontrol grubunda bulunan kalluslarda osteoblast hücreleri baskın iken deksametazon grubunda fibroblast benzeri mezenşimal hücrelerin daha baskın ve osteoblast hücrelerinin daha az sayıda olduğu görüldü [59].

Jun Li' nin çalışmasının [59] 3 ve 6 gün sonra alınan kesitlerinde kontrol grubunda daha sert kallus oluşumu tespit edilirken deksametazon grubunda sert kallus yapısının oluşmadığı görüldü. Ancak deksametazon grubunda 3. gün alınan kesitlerde osteoblast hücrelerinin baskın olduğu, 6. ve 10. gün alınan kesitlerde osteoidlerin oluştuğu tespit edildi [59]. Bizim çalışmamızda 7. gün sistemik etkili deksametazon grubu ve kontrol grubu arasında kemik iyileşmesi bakımından bir farklılık yoktu. Çalışmamız Aslan ve arkadaşlarının [4] çalışmasındaki gibi 7. günün tüm örneklerinde görülen fibrotik bağ dokusu oluşumu ve akut inflamatuvar hücreler içeriği bakımından benzerdi. Bu duruma göre çalışmamızda sistemik etkili deksametazon kullanımının 7 güne kadar kemik iyileşme sürecini etkilemediği görüldü. Ancak çalışmamızın 7. gün lokal etkili deksametazon uygulanan grupta diğerlerine kıyasla kemik iyileşmesi, fibroblastik bağ dokusu oluşumu ve osteoblast sayısında anlamlı bir azalma bulundu. Ayrıca lokal etkili deksametazon grubu 3. günden 7. güne kadar osteoblast hücre sayısı ve kemik oluşumu aktivitesi bakımından anlamlı bir artış göstermezken, 7. günden sonra anlamlı bir aktivite artışı vardı. Bu durum lokal etkili deksametazon uygulamasının erken kemik iyileşmesini geciktirdiğini göstermektedir. Buna ek olarak 7. gün sistemik etkili deksametazon grubunda ve kontrol grubunda osteoblastik aktivite baskın, lokal etkili deksametazon grubunun çoğunluğunda ise osteoblastik aktivitenin az olması bu durumun doza bağımlı olarak lokal uygulamanın ilgili bölgede daha çok etki gösterdiğini kanıtlamaktadır.

Jun Li ve arkadaşlarının [59] çalışmasında 3.-17. gün arasında kontrol grubunda sert kallus oluşumu artarken, deksametazon grubunda 10. günden sonra sert kallus oluşumu görüldü. 17. günde, iki grubun yeni oluşan kemiği arasında belirgin bir fark yoktu. Ayrıca immünohistokimyasal analizler bakımından deksametazon grubunda COX-2 ve RUNX2 gen ekspresyonunun inhibe olması sonucu osteojenik yapının oluşmadığı ve bu durumun kemik iyileşmesini geciktirdiği tespit edildi. Sonuç olarak perioperatif kısa süreli deksametazon tedavisinin kemik yara iyileşmesini uzun süre etkilemese bile iyileşme sürecini geciktirdiği görüldü [59]. Bizim çalışmamızda 7. günden sonra kemik yapımı hücrelerinde artış lokal etkili deksametazon grubu hariç tüm gruplarda söz konusuydu. Bu durum lokal etkili deksametazon grubunda 7. günde fibroblastik bağ doku oluşumu daha az olduğu için konnektif dokunun az olması ve sert kallus formunun geç oluşmasına neden olmuştur. Ancak çalışmamızda 40 gün sonra alınan kesitlerde lokal ve sistemik her iki uygulama metodunun tüm gruplarında

fibroblastik bağ dokusu oluşumu, osteoblast sayısı ve yeni kemik oluşumu kemik iyileşme sürecince artış gösterdi. 40 gün sonunda kemik defektlerinin iyileşme durumu tüm gruplarda benzerdi, anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

De Lima ve arkadaşlarının [7] çalışmasında, preoperatif 4, 8, 12 mg farklı dozlarda deksametazonu intramuskuler tek seferde uygulayarak ratların diş çekimi sonrası alveolar kemik onarımı üzerinde etkilerini araştırmışlardır. Denekler 3., 7. ve 40. günde sakrifiye edilmiştir. 3. gün sonra alınan kesitlerde tüm grupların alveollerinde inflamatuvar hücrelerin nüfus ettiği görüldü. 8mg grubu ile 12 mg grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamakla beraber 12 mg grubunda kontrol grubuna göre daha az radyografik kemik yoğunluğu ve bağlantı matriksi oluşumu gözlemlendi. 7 gün sonra alınan kesitlerde tüm gruplarda granülasyon dokusu oluşumunun arttığı, olgun kollajen liflerinin oluştuğu görüldü. Kontrol grubu ve 4 mg grubunda orta düzeyde inflamasyon varken, 8 mg ve 12 mg grubunda hafif inflamasyon gözlemlendi. Kontrol grubu ve 8 mg grubunun bazılarında osteoid matriks oluşumu gözlenirken, trabeküler kemik yüzdesi 8 mg ve 12 mg grubunda daha az bulundu [7]. Bizim çalışmamızda da 7. günde sistemik etkili deksametazon grubunun yarısında osteoblastik aktivite ile beraber osteoid matris oluşumu mevcuttu. İnflamasyonun azalması söz konusu olsa da lokal etkili deksametazon grubunda inflamasyon diğer gruplara göre daha fazlaydı. Yine De Lima ve arkadaşlarının [7] çalışmasında 7. günde 12 mg deksametazon uygulanan deney grubuna göre kontrol grubunda kollajen matriksi artması ve yeni oluşan kemik yüzdesi önemli oranda yüksek bulundu. Sonuç olarak 12 mg gibi yüksek dozda deksametazon uygulamasının erken iyileşme evrelerinde kemik onarımına zarar verebileceği tespit edildi [7]. Bizim çalışmamızda ise 8mg deksametazonun lokal etkili uygulamasının erken dönem kemik iyileşmesine olumsuz etkisi olduğu bulundu.

De Lima ve arkadaşları [7] çalışmasında 40 gün sonunda radyografik ve histopatolojik olarak düşük ve yüksek dozda deksametazon uygulanmasının alveol kemiği iyileşmesini engellemediği ve normal kemik iyileşmesi gösterdiği tespit etmişlerdir. Bu sonuç bizim çalışmamızdaki gibi 40. gündeki kemik iyileşme sonuçlarındaki farklılık olmamasına benzerdir. Ancak çalışmamızda sistemik ve lokal etkili deksametazon uygulanan deney gruplarında büyük nekrotik alanların olduğu denekler tespit edildi. Lokal etkili deksametazon uygulanan deneklerin alınan kesitlerinde 3. ve 40. gün ile 7. ve 40. günler arasında nekrotik alan bakımından anlamlı farklılık

bulundu. Bu durum kısa süreli deksametazonun lokal ve sistemik etkili uygulamasının nekroz açısından riskli olabileceği anlamına gelmektedir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Deneysel hayvan modellerinin mandibula kemiklerinde kemik defekti oluşturulmadan önce uygulanan lokal ve sistemik deksametazon uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine etkilerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda şu sonuçlara ulaşılmıştır:

- Preoperatif kısa süreli deksametazonun tedavi etkisi değerlendirildi.
- 3.günden 40. güne kadar tüm grupların defekt alanındaki iyileşme skorları ve osteoblast hücre sayısında artış görüldü.
- Lokal etkili deksametazon uygulanan gruplarda erken dönem kemik iyileşmesinde gecikme olduğu görüldü.
- Deksametazon uygulaması kemik iyileşmesinde nekroz riskine neden olabilir.
- Cerrahi işlem öncesi sistemik ve lokal etkili steril salin uygulaması kemik defekti iyileşmesi üzerinde anlamlı bir etki göstermedi.

Öneriler

- Oral ve maksillofasial cerrahide kemik dokusunu etkileyen cerrahi işlemlerde GC türevlerinin çok sık kullanıldığı görülmektedir.
- GC'lerin birçok cerrahi işlemlerde faydalı etkileri olduğu literatür bilgilerinde yer almaktadır.
- Çalışmamızın sonuçlarına göre kemik yaralanmalarını içeren cerrahi işlemlerde GC'lerin faydaları görülsede erken kemik iyileşmesini engelleme ve nekroz oluşması riskine neden olabilme ihtimali düşünülmelidir.
- Deksametazon ve diğer GC türevlerinin hangi teknik ve dozajda, ne kadar sürede ve ne zaman uygulanacağı konusunda kapsamlı bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Kalfas, I.H. (2001). "Principles of bone healing". *Journal of Neurosurgery*, 10 (4), 2-5.
2. Araújo, M.G., Silva, C.O., Misawa, M., & Sukekava, F. (2015). "Alveolar socket healing: what can we learn?". *Periodontology* 2000, 68 (1), 122-134.
3. Ai-Aql, Z.S., Alagl, A.S., Graves, D.T., Gerstenfeld, L.C., & Einhorn, T.A. (2008). "Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis". *Journal of Dental Research*, 87 (2), 107-118.
4. Aslan, M., Simşek, G., & Yildirim, U. (2005). "Effects of short-term treatment with systemic prednisone on bone healing: an experimental study in rats". *Dental Traumatology*, 21 (4), 222-225.
5. Adachi, J.D., Olszynski, W.P., Hanley, D.A., Hodsman, A.B., Kendler, D.L., Siminoski, K.G., Brown, J., Cowden, E.A., Goltzman, D., Ioannidis, G., Josse, R.G., Ste-Marie, L.G., Tenenhouse, A.M., Davison, K.S., Blocka, K.L., Pollock, A.P., & Sibley, J. (2000). "Management of corticosteroid-induced osteoporosis". *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 29 (4), 228-251.
6. Wang, A.S., Armstrong, E.J., & Armstrong, A.W. (2013). "Corticosteroids and wound healing: clinical considerations in the perioperative period". *The American Journal of Surgery*, 206 (3), 410-417.
7. De Lima, T.S., Ribeiro A.O.P., Santos, V.B.P., Costa Neto, O.C., Marques, D.O., Queiroz, T.P., Visconti, M.A., & Esteves, J.C. (2020). "Effects of different pre-operative doses of dexamethasone on alveolar repair in rats". *Archives of Oral Biology*, 110, 104624.

8. Weber, C.R., & Griffin, J.M. (1994). "Evaluation of dexamethasone for reducing postoperative edema and inflammatory response after orthognathic surgery". *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*. 52 (1), 35-39.
9. Advani, S., LaFrancis, D., Bogdanovic, E., Taxel, P., Raisz, L.G., & Kream, B.E. (1997). "Dexamethasone suppresses in vivo levels of bone collagen synthesis in neonatal mice". *Bone*, 20 (1), 41-46.
10. Buyukkurt, M.C., Gungormus, M., & Kaya, O. (2006). "The effect of a single dose prednisolone with and without diclofenac on pain, trismus, and swelling after removal of mandibular third molars". *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 64 (12), 1761-1766.
11. Alexander, R.E., & Thronsdon, R.R. (2000). "A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery". *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, 90 (4), 406-415.
12. Marx, R.E. (2007). "Bone and bone graft healing". *Oral Maxillofacial Surgery Clinics North America*, 19 (4), 455-466.
13. Buck, D.W., & Dumanian, G.A. (2012). "Bone biology and physiology: Part I. The Fundamentals". *Plastic and Reconstructive Surgery*, 129 (6), 1314-1320.
14. Henry, J.P., & Bordoni, B. (2022). "Histology, Osteoblasts". <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557792>, Updated: 2022 May 08.
15. Del Fattore, A., Capannolo, M., & Rucci, N. (2010). "Bone and bone marrow: the same organ". *Archives of Biochemistry Biophysics*. 503 (1), 28-34.
16. Mescher, A.L. (2019). *Junqueira's Basic Histology : Text and Atlas*. New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, Singapore, Sydney, Toronto: McGraw-Hill Education.
17. Topaloğlu, U., Ketani M.A. ve Güney Saruha, B. (2017). "Kemik Doku ve Kemikleşme Çeşitleri". *Dicle Üniv Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 10 (1), 62-71.

18. Clarke, B. (2008). "Normal bone anatomy and physiology". *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3 (3), 131-139.
19. Nahian, A., & Davis, D.D. (2022). "Histology, Osteoprogenitor Cells". <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559160>, Updated: 2021 Nov 19.
20. Florencio-Silva, R., Sasso, G.R., Sasso-Cerri, E. Simões, M.J., & Cerri, P.S. (2015) "Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells". *BioMed Research International*, 2015, 421746.
21. Baig, M.A., & Bacha, D. (2022) "Histology, Bone". <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541132> , Updated: 2022 May 8.
22. Datta, H.K., Ng, W.F., Walker, J.A., Tuck, S.P., & Varanasi, S.S. (2008). "The cell biology of bone metabolism". *Journal of Clinical Pathology*, 61 (5), 577-87.
23. Raggatt, L.J., & Partridge, N.C. (2010). "Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling". *Journal of Biological Chemistry*. 285 (33), 25103-25108.
24. Miller, M. D., & Thompson S.R. (2016). *Miller's Review of orthopaedics*. United States of America: Elsevier.
25. Scholtysek, C., Krönke, G., & Schett, G. (2012). "Inflammation-associated changes in bone homeostasis". *Inflammation & Allergy-Drug Targets*, 11 (3), 188-195.
26. Walsh, W.R., Walton, M., Bruce, W., Yu, Y., Gillies, R.M., Svehla, M. (2003). "Cell Structure and Biology of Bone and Cartilage". In An, Y.H., Martin, K.L. (Eds), *Handbook of Histology Methods for Bone and Cartilage* (pp. 35-58). Humana Press, Totowa, NJ.
27. Gentili, C., & Cancedda, R. (2009) "Cartilage and bone extracellular matrix". *Current Pharmaceutical Design*. 15 (12), 1334-1348.
28. Sathyendra, V., & Darowish, M. (2013). "Basic science of bone healing". *Hand Clinics*, 29 (4), 473-481.

29. Lin, Z., Fateh, A., Salem, D.M., & Intini, G. (2014). "Periosteum: Biology and Applications in Craniofacial Bone Regeneration". *Journal of Dental Research*, 93 (2), 109-116.
30. Allen, M.R., Hock, J.M., & Burr, D.B. (2004). "Periosteum: biology, regulation, and response to osteoporosis therapies". 35 (5), 1003-1012.
31. Tamma, R., & Ribatti, D. (2017). "Bone Niches, Hematopoietic Stem Cells, and Vessel Formation". *International Journal of Molecular Sciences*, 18 (1), 151.
32. Kondiles, B. R., Toossi, A., Mushahwar, V. K., & Salmons, S. (2017). *Muscle. In Neuroprosthetics: Theory and Practice: Second Edition* (pp. 104–133). London, Singapore: World Scientific Publishing.
33. Cowan, P.T., & Kahai, P. (2021). "Anatomy, Bones". <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537199> , Updated: 2021 Jul 26.
34. Ovalle W.K., & Nahirney P.C. (2013). *Netter's Essential Histology*. China: Elsevier Saunders.
35. Kim, J.M., Lin, C., Stavre, Z., Greenblatt, M.B., & Shim, J.H. (2020). "Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis". *Cells*, 9 (9), 2073.
36. Teti, A. (2011). "Bone development: overview of bone cells and signaling". *Current Osteoporosis Reports*, 9 (4), 264-273.
37. Yıldırım, A., Tunik, S., Çetin, Ç., ve Akkuş, M. (2009). "Osteogenezde Fibroblast Büyüme Faktörleri (FBF) ve Kemik Morfogenetik Proteinlerin (KMP) Rolü". *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 16 (2), 135-140.
38. Hankenson, K.D., Dishowitz, M., Gray, C., & Schenker, M. (2011). "Angiogenesis in bone regeneration". *Injury*, 42 (6), 556-561.
39. Karayürek, F. (2015). *Tavşanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Kemik Defektlerinin İyileşmesi Üzerinde Değişik Graft Materyalleri Ve Trombositten Zengin*

Fibrin Etkilerinin İncelenmesi. Doktora tezi. Diyarbakır; Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

40. Guda, T., Labella, C., Chan, & R., Hale, R. (2014). "Quality of bone healing: perspectives and assessment techniques". *Wound Repair and Regeneration*, 22 (Suppl 1), 39-49.
41. Peake, C., Shah, K., & Solan, M.C. (2021). "Bone metabolism and the receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) pathway: a comprehensive review". *Orthopedic and Trauma*, 35 (5), 297-304.
42. Kim, C.H., Takai, E., Zhou, H., von Stechow, D., Müller, R., Dempster, D.W., & Guo, X.E. (2003). "Trabecular bone response to mechanical and parathyroid hormone stimulation: the role of mechanical microenvironment". *Journal of Bone and Mineral Research*, 18 (12), 2116-2125.
43. Wu, S., Yang, W., & De Luca, F. (2015). "Insulin-Like Growth Factor-Independent Effects of Growth Hormone on Growth Plate Chondrogenesis and Longitudinal Bone Growth". *Endocrinology*, 156 (7), 2541–2551.
44. Botelho, J., Machado, V., Proença, L., Delgado, A.S., & Mendes, J.J. (2020). "Vitamin D Deficiency and Oral Health: A Comprehensive Review". *Nutrients*, 12 (5), 1471.
45. Fögl, A., Gruber, R., Agis, H., Lzicar, H., Keibl, C., Schwarze, U.Y., & Dvorak, G. (2015). "Alveolar bone regeneration in response to local application of calcitriol in vitamin D deficient rats". *Journal Clinical Periodontology*, 42 (1), 96-103.
46. Hachemi, Y., Rapp, A.E., Picke, A.K., Weidinger, G., Ignatius, A., & Tuckermann, J. (2018). "Molecular mechanisms of glucocorticoids on skeleton and bone regeneration after fracture". *Journal of Molecular Endocrinology*, 61 (1), 75-90.
47. Zhang, X., Naik, A., Xie, C., Reynolds, D., Palmer, J., Lin, A., Awad, H., Guldberg, R., Schwarz, E., & O'Keefe, R. (2005). "Periosteal stem cells are essential for

bone revitalization and repair". *Journal Musculoskelet Neuronal Interaction*, 5 (4), 360-362.

48. Remedios A. (1999). "Bone and bone healing". *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 29 (5), 1029-1044.

49. Toosi, S., Naderi-Meshkin, H., Kalalinia, F., HosseinKhani, H., Heirani-Tabasi, A., Havakhah, S., Nekooei, S., Jafarian, A.H., Rezaie, F., Peivandi, M.T., Mesgarani, H., & Behravan, J. (2019). "Bone defect healing is induced by collagen sponge/polyglycolic acid". *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 30 (3), 33.

50. Borrelli, J., Pape, C., Hak, D., Hsu, J., Lin, S., Giannoudis, P., & Lane, J. (2012). "Physiological challenges of bone repair". *Journal Orthopedic Trauma*, 26 (12), 708-711.

51. Ngeow, W.C., & Lim, D. (2016). "Do Corticosteroids Still Have a Role in the Management of Third Molar Surgery?". *Advences in Therapy*, 33 (7), 1105-1139.

52. Lotfi, C.F.P., Kremer, J.L., Dos Santos Passaia, B., & Cavalcante, I.P. (2018). "The human adrenal cortex: growth control and disorders". *Clinics (Sao Paulo)*, 73 (suppl 1), e473s.

53. Kaplan, D.J., Haskel, J.D., Kirby, D.J., Bloom, D.A., & Youm, T. (2020). "The Simplified Science of Corticosteroids for Clinicians". *Journal of Bone & Joint Surgery Rewiews*, 8 (11), e2000038.

54. Shaikh, S., Verma, H., Yadav, N., Jauhari, M., & Bullangowda, J. (2012). "Applications of Steroid in Clinical Practice: A Review". *International Scholarly Research Notices*, 2012, 11.

55. Ökten, A. ve Kalyoncu, M. (2003). "Glukokortikoidlerin Hücresel Etki Mekanizmaları ve Glukokortikoid Rezistansı". *Türkiye Klinikleri*, 12 (2), 132-137.

56. Katzung, B.G., Kruidering-Hall, M., & Trevor, A.J. (2019). *Pharmacology Examination & Board Review*. New York, Chicago, San Francisco, Athens, London,

Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, Singapore, Sydney, Toronto: McGraw-Hill Education.

57. Williams, D.M. (2018). "Clinical Pharmacology of Corticosteroids". *Respiratory Care*, 63 (6), 655-670.

58. Brunton, L.L., Hilal-Danadan, R., & Knollman, B.C. (2017). *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. Columbia, MO, U.S.A.: McGraw-Hill Education.

59. Li, J., Wang, X., Zhou, C., Liu, L., Wu, Y., Wang, D., & Jiang, H. (2012). "Perioperative glucocorticosteroid treatment delays early healing of a mandible wound by inhibiting osteogenic differentiation". *Injury*, 43 (8), 1284-1289.

60. Ponticelli C. (2005). "Steroid-sparing strategies". *Transplantation Proceedings*, 37 (9), 3597-3599.

61. Samancı, N., ve Balcı, N. (2001). "Kortikosteroidler ve Klinikte Kullanımları". *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 21 (2), 131-140.

62. Gravanis, A., & Margioris, A.N. (2001). "Pharmacology of Glucocorticoids: An Overview". In: Margioris, A.N., Chrousos, G.P. *Adrenal Disorders. Contemporary Endocrinology*. (pp. 59-70). Totowa, NJ: Humana Press.

63. Barrett, K. E., Barman, S. M., Brooks, H. L., & Yuan, J.(n.d). (2019). *Review of Medical Physiology*. New York, London: McGraw-Hill Education.

64. Dvorin, E.L., & Ebell, M.H. (2020). "Short-Term Systemic Corticosteroids: Appropriate Use in Primary Care". *American Family Physician*, 101 (2), 89-94.

65. Buchman, A.L. (2001). "Side effects of corticosteroid therapy". *Journal of Clinical Gastroenterology*, 33 (4), 289-294.

66. Paragliola, R.M., Papi, G., Pontecorvi, A., & Corsello, S.M. (2017). "Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis". *International Journal of Molecular Science*, 18 (10), 2201.
67. Sarnes, E., Crofford, L., Watson, M., Dennis, G., Kan, H., & Bass, D. (2011). "Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review". *Clinical Therapeutics*, 33 (10), 1413-1432.
68. Scherholz, M.L., Schlesinger, N., & Androulakis, I.P. (2019). "Chronopharmacology of glucocorticoids". *Advanced Drug Delivery*, 151-152, 245-261.
69. Henneicke, H., Gasparini, S.J., Brennan-Speranza, T.C., Zhou, H., & Seibel, M.J. (2014). "Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications". *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 25 (4), 197-211.
70. Raterman, H.G., Bultink, I.E.M., & Lems, W.F. (2019). "Current Treatments and New Developments in the Management of Glucocorticoid-induced Osteoporosis". *Drugs*. 79 (10), 1065-1087.
71. Güler-Yüksel, M., Hoes, J.N., Bultink, I.E.M., & Lems, W.F. (2018). "Glucocorticoids, Inflammation and Bone". *Calcified Tissue International*, 102 (5), 592-606.
72. Mitra, R. (2011). "Adverse effects of corticosteroids on bone metabolism: a review". *Physical Medicine & Rehabilitation*, 3 (5), 466-471.
73. Chang, C., Greenspan, A., & Gershwin, M.E. (2020). "The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis". *Journal of Autoimmunity*, 110 (2020), 102460.
74. Pavelka, K. (2000). "Osteonecrosis". *Baillieres Best Practise Research Clinical Rheumatology*, 14 (2), 399-414.

75. Weinstein, R.S. (2012). "Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis". *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 41 (3), 595-611.
76. Varoga, D., Drescher, W., Pufe, M., Groth, G., & Pufe, T. (2009). "Differential expression of vascular endothelial growth factor in glucocorticoid-related osteonecrosis of the femoral head". *Clinical Orthopaedics Related Research*, 467 (12), 3273-3282.
77. Zhang, X., Schwarz, E.M., Young, D.A., Puzas, J.E., Rosier, R.N., & O'Keefe, R.J. (2002). "Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair". *Journal of Clinical Investigation*, 109 (11), 1405-1415.
78. Loew, D., Schuster, O., & Graul, E.H. (1986). "Dose-dependent pharmacokinetics of dexamethasone". *European Journal of Clinical Pharmacology*, 30 (2), 225-230.
79. Hougardy, D.M., Peterson, G.M., Bleasel, M.D., & Randall, C.T. (2000). "Is enough attention being given to the adverse effects of corticosteroid therapy?" *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 25 (3), 227-234.
80. Çayakar, A. (2021). "Klinik pratikte steroid kullanımı". *Ulusal Romatoloji Dergisi*, 13 (2), 73-84.
81. Sinner B. (2019). "Perioperatives Dexamethason". *Anaesthesist*, 68 (10), 676-682.
82. Lachman, L., Lieberman, H.A., & Kanig, J.L. (1986). *The theory and practice of industrial pharmacy*. Michigan Üniversitesi, Lea&Febiger.
83. El-Muhammed, C., Özer, A.Y., ve Hıncal, A.A. (1992). "Deksametazon". *FABAD Farmakoloji Bilimleri Dergisi*, 17 (2), 113-122.
84. Keskinruzgar, A., Bozdog, Z., Aras, M.H., Demir, T., Yolcu, U., & Cetiner, S. (2015), "Histopathological Effects of Teriparatide in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: An Animal Study". *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 74 (1), 68-78.

85. Brasilino, M.D.S., Stringhetta-Garcia, C.T., Pereira, C.S., Pereira, A.A.F., Stringhetta, K., Leopoldino, A.M., Crivelini, M.M., Ervolino, E., Dornelles, R.C.M., de Melo Stevanato Nakamune, A.C., & Chaves-Neto, A.H. (2018). "Mate tea (*Ilex paraguariensis*) improves bone formation in the alveolar socket healing after tooth extraction in rats". *Clinical Oral Investigation*, 22 (3), 1449-1461.
86. Kara, M.I., Altan, A.B., Sezer, U., Erdoğan, M.Ş., Inan, S., Ozkut, M., Nalcacı, R. (2012). "Effects of Ginkgo biloba on experimental rapid maxillary expansion model: a histomorphometric study". *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, 114 (6), 712-718.
87. Yanık, S., Aras, M.H., Erkıılıç, S., Bozdağ, Z., Demir, T., & Çetiner, S. (2016). "Histopathological features of bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw in rats with and without vitamin d supplementation". *Archives of Oral Biology*, 65, 59-65.
88. Hadjidakis, D.J. & Androulakis, I.I. (2006). "Bone remodeling". *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1092, 385-396.
89. Gartner, L.P. (2021). *Textbook of Histology*. Canada: Elsevier.
90. Vivek, G.K., Vaibhav, N., Shetty, A., Mohammad, I., Ahmed, N., & Umeshappa, H. (2020). "Efficacy of Various Routes of Dexamethasone Administration in Reducing Postoperative Sequelae Following Impacted Third Molar Surgery". *Annals of Maxillofacial Surgery*, 10 (1), 61-65.
91. Gersema, L., Baker, K. (1992). "Use of corticosteroids in oral surgery". *Journal Oral Maxillofacial Surgery*, 50 (3), 270-277.
92. Kormi, E., Snäll, J., Törnwall, J., Thorén, H. (2016). "A Survey of the Use of Perioperative Glucocorticoids in Oral and Maxillofacial Surgery". *Journal Oral Maxillofacial Surgery*, 74 (8), 1548-1551.
93. Lim, D., & Ngeow, W.C. (2017). "A Comparative Study on the Efficacy of Submucosal Injection of Dexamethasone Versus Methylprednisolone in Reducing

Postoperative Sequelae After Third Molar Surgery". *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 75 (11), 2278-2286.

94. Claus, E.C., Estep, J.T., & Orban, B. (1957). "Treatment of acute ulcerative lesions of the oral cavity". *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*, 10 (11), 1176-1182.

95. Ross, R., & White, C.P. (1958). "Evaluation of hydrocortisone in prevention of postoperative complications after oral surgery: a preliminary report". *Journal of Oral Surgery (Chic)*, 16 (3), 220-226.

96. Graziani, F., D'Aiuto, F., Arduino, P.G., Tonelli, M., & Gabriele, M. (2006). "Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A split-mouth randomized double-masked clinical trial". *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 35 (3), 241-246.

97. Dan, A.E., Thygesen, T.H., & Pinholt, E.M. (2010). "Corticosteroid administration in oral and orthognathic surgery: a systematic review of the literature and meta-analysis". *Journal of Oral Maxillofacial*, 68 (9), 2207-2220.

98. Al-Shamiri, H.M., Shawky, M., & Hassanein, N. (2017). "Comparative Assessment of Preoperative versus Postoperative Dexamethasone on Postoperative Complications following Lower Third Molar Surgical Extraction". *International Journal of Dentistry*, 2017, 1350375.

99. Gataa, I.S., Bds, & Ficms. (2009). "Evaluation of the Effectiveness of Two Methods Using Methylprednisolone on Post Operative Sequelae Following Lower Third Molar Surgery". *Kufa Medical Journal*, 12 (1), 257-266.

100. Hiriyan, N.M., & Degala, S. (2021). "Objective and subjective comparison of submucosal and intravenous routes of single-dose preoperative dexamethasone for mandibular third molar surgery-a prospective randomized observer-blind study". *Oral Maxillofacial Surgery*, 25 (2), 207-213.

101. Agrawal, A., Chandel, S., Singh, N., Tiwari, A.K., Singh, A.K., & Singh, G. (2020). "The efficacy of intralesional dexamethasone versus intravenous dexamethasone in surgery for impacted third molars: A randomized controlled trial". *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 11 (1), 94-97.
102. Myles, A.B., Schiller, L.F., Glass, D., & Daly, J.R. (1976). "Single daily dose corticosteroid treatment". *Annals of the Rheumatic Disease*, 35 (1), 73-76.
103. Longui, CA. (2007). "Glucocorticoid therapy: minimizing side effects". *Jornal de Pediatria (Rio J)*, 83 (5 Suppl), S163-177.
104. Thorén, H., Snäll, J., Kormi, E., Numminen, L., Fähr, R., Lizuka, T., Lindqvist, C., & Törnwall, J. (2009). "Does perioperative glucocorticosteroid treatment correlate with disturbance in surgical wound healing after treatment of facial fractures? A retrospective study". *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 67 (9), 1884-1888.
105. Van Staa, T.P., Leufkens, H.G., Abenhaim, L., Zhang, B., & Cooper, C. (2000). "Use of oral corticosteroids and risk of fractures". *Journal of Bone Mineral Research*, 15 (6), 993-1000.
106. Wong, G.K., Poon, W.S., & Chiu, K.H. (2005). "Steroid-induced avascular necrosis of the hip in neurosurgical patients: epidemiological study". *ANZ Journal of Surgery*, 75 (6), 409-410.
107. Durmus, M., Karaaslan, E., Ozturk, E., Gulec, M., Iraz, M., Edali, N., Ersoy, M.O. (2003). "The effects of single-dose dexamethasone on wound healing in rats". *Anesthesia&Analgesia*, 97 (5), 1377-1380.
108. Wicke, C., Halliday, B., Allen, D., Roche, N.S., Scheuenstuhl, H., Spencer, M.M., Roberts, A.B., & Hunt, T.K. (2000). "Effects of steroids and retinoids on wound healing". *Archives of Surgery*, 135 (11), 1265-1270.
109. Blunt, J. W., Plotz, C. M., Lattes, R., Howes, E. L., Meyer, K., & Ragan, C.(1950). "Effect of Cortisone on Experimental Fractures in the Rabbit". *Experimental Biology and Medicine*, 73 (4), 678-681.

110. Snäll, J., Kormi, E., Lindqvist, C., Suominen, A.L., Mesimäki, K., Törnwall, J., & Thorén, H. (2013). "Impairment of wound healing after operative treatment of mandibular fractures, and the influence of dexamethasone". *British Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 51 (8), 808-812.
111. Black, R., & Grodzinsky, A.J. (2019). "Dexamethasone: chondroprotective corticosteroid or catabolic killer?". *European Cell & Materials*, 38, 246-263.
112. Grossi, G.B., Maiorana, C., Garramone, R.A., Borgonovo, A., Beretta, M., Farronato, D., & Santoro, F. (2006). "Effect of submucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective study". *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 65 (11), 2218-2226.
113. Jackson, D. L. (1999). "Determination of the anti-inflammatory effects of methylprednisolone on the sequelae of third molar surgery: Discussion". *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 57 (10), 1206-1208.
114. Milles, M., & Desjardins, P.J. (1993). "Reduction of postoperative facial swelling by low-dose methylprednisolone: an experimental study". *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 51 (9), 987-991.
115. Majid, O.W., & Mahmood W.K. (2013). Use of dexamethasone to minimise post-operative sequelae after third molar surgery: comparison of five different routes of administration. *Oral Surgery*, 6 (2013), 200–208.
116. Saravanan, K., Kannan, R., John, R.R., & Nantha Kumar, C. (2015). "A Single Pre Operative Dose of Sub Mucosal Dexamethasone is Effective in Improving Post Operative Quality of Life in the Surgical Management of Impacted Third Molars: A Comparative Randomised Prospective Study". *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 15 (1), 67-71.
117. Noboa, M.M., Ramacciato J.C., Teixeira R.G., Vicentini, C.B., Groppo F.C., & Lopes Motta R.H. (2014). "Evaluation of effects of two dexamethasone formulations in

impacted third molar surgeries”. *Revista dor pesquisa clinica e thrépotica*, 15 (3),163-168.

118. Antunes, A.A., Avelar, R.L., Martins Neto, E.C., Frota, R., & Dias, E. (2011). “Effect of two routes of administration of dexamethasone on pain, edema, and trismus in impacted lower third molar surgery”. *Oral Maxillofacial Surgery*, 15 (4), 217-223.

119. Troiano, G., Laino, L., Cicciu', M., Cervino, G., Fiorillo, L., D'Amico, C., Zhurakivska, K., & Lo Muzio, L. (2018). “Comparison of Two Routes of Administration of Dexamethasone to Reduce the Postoperative Sequelae After Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis”. *The Open Dentistry Journal*, 12 (2018), 181-188.

120. Vivek, G.K., Vaibhav, N., Shafath, A., & Imran, M. (2017). “Efficacy of intravenous, intramassetric, and submucosal routes of dexamethasone administration after impacted third molar surgery: A randomized, comparative clinical study.” *Journal of Advanced Clinical and Research Insights*, 4, 3-7.

121. Ertuğrul, İ.F., Maden, M., ve Orhan, E.O. (2013). “Using and Selection Criterias of Laboratory Animals with Experimental Purpose in Endodontics Endodontik çalışmalarda deney hayvanlarının kullanımı ve seçim kriterleri”. *Süleymman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, 4 (2), 81-90.

122. Aguilar-Nascimento, J.E. (2005). “Fundamental steps in experimental design for animal studies”. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 20 (1), 2-8.

123. Hocaoglu TP, Gençoğlu S, Arslan M.(2018). “Histomorphometric Assessment of the Impact of Bovine Demineralized Bone Graft on Bone Healing Versus Autogenous, Allogeneic and Synthetic Grafts in Experimentally- Induced Critical Size Bone Defects in Rats”. *Cumhuriyet Dental Journal*, 21 (4), 387-395.

124. Lau, A.A.L., De Silva, R.K., Thomson, M., De Silva, H., & Tong, D. (2021). “Third Molar Surgery Outcomes: A Randomized Clinical Trial Comparing Submucosal and Intravenous Dexamethasone”. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 79 (2), 295-304.

125. Holte, K., & Kehlet, H. (2002). "Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications". *Journal of the American College of Surgeons*, 195 (5), 694–712.
126. Arora, S.S., Phull, T., Kumar, I., Kumar, A., Kumar, N., Singh, H. (2018). "A comparative study of the effect of two dosages of submucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective randomized study". *Oral Maxillofacial Surgery*, 22 (2), 225-230.
127. O'Hare, P. E., Wilson, B. J., Loga, M. G., & Ariyawardana, A. (2019). "Effect of submucosal dexamethasone injections in the prevention of postoperative pain, trismus, and oedema associated with mandibular third molar surgery: a systematic review and meta-analysis". *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 48(11), 1456-1469.
128. Majid, O.W., & Mahmood, W.K. (2011). "Effect of submucosal and intramuscular dexamethasone on postoperative sequelae after third molar surgery: comparative study". *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 49 (8), 647–652.
129. Majid, O. W. (2011). "Submucosal dexamethasone injection improves quality of life measures after third molar surgery: a comparative study". *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 69 (9), 2289–2297.
130. Laureano Filho, J. R., Maurette, P. E., Allais, M., Cotinho, M., & Fernandes, C. (2008). "Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of Dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars". *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 13 (2), E129–E132.
131. Canellas, J. V. D. S., Ritto, F. G., & Tiwana, P. (2022). "Comparative efficacy and safety of different corticosteroids to reduce inflammatory complications after mandibular third molar surgery: a systematic review and network meta-analysis". *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 60 (8), 1035–1043.

132. Vivek, G. K., Vaibhav, N., Shetty, A., Mohammad, I., Ahmed, N., & Umeshappa, H. (2020). "Efficacy of Various Routes of Dexamethasone Administration in Reducing Postoperative Sequelae Following Impacted Third Molar Surgery". *Annals of maxillofacial surgery*, 10 (1), 61–65.
133. Waldron, N. H., Jones, C. A., Gan, T. J., Allen, T. K., & Habib, A. S. (2013). "Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis". *British journal of anaesthesia*, 110 (2), 191–200.
134. Sato, S., Kim, T., Arai, T., Maruyama, S., Tajima, M., & Utsumi, N. (1986). "Comparison between the effects of dexamethasone and indomethacin on bone wound healing". *Japanese journal of pharmacology*, 42 (1), 71–78.
135. Waters, R. V., Gamradt, S. C., Asnis, P., Vickery, B. H., Avnur, Z., Hill, E., & Bostrom, M. (2000). "Systemic corticosteroids inhibit bone healing in a rabbit ulnar osteotomy model". *Acta orthopaedica Scandinavica*, 71 (3), 316–321.
136. Høgevold, H. E., Grøgaard, B., & Reikerås, O. (1992). "Effects of short-term treatment with corticosteroids and indomethacin on bone healing. A mechanical study of osteotomies in rats". *Acta orthopaedica Scandinavica*, 63 (6), 607–611.

EKLER

EK-1. HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

T.C. ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı				
Toplantı Tarihi	Oturum Sayısı	Karar No	Protokol No	Proje Yürütücüsü
30.04.2020	3	1	2020/010	Dr. Öğr. Üyesi Günay YAPICI YAVUZ
“Mandibular Kemik Defektlerinde Lokal ve Sistemik Preoperatif Deksa­metazon Uygulamasının Kemik Doku İyileşmesi Üzerindeki Etkisinin Araştırılması” başlıklı araştırma projesinde 84 Adet Wistar Albino Rat kullanılacağı ve hayvanlar üzerinde yapılacak girişimlerde hayvan kullanım etiği ilkelerine uyulacağı tarafınızdan beyan edilmiştir. Bu çerçevede aşağıda ismi bulunan araştırmacılara ait bu çalışmanın “Adıyaman Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi” yönünden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir. 1. Doç. Dr. Aydın KESKİNRÜZGAR 2. Dr. Öğr. Üyesi Zehra BOZDAĞ 3. Arş. Gör. Şeyma BAYAZIT				
Prof. Dr. Mehmet Reşat ÖZERCAN Başkan				
Dr. Öğr. Üyesi Zümrüt DOĞAN Başkan Yardımcısı		Dr. Öğr. Üyesi Gülru ESEN Üye		
Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt DOĞUKAN Üye		Dr. Öğr. Üyesi Ali PARLAR Üye		
Doç. Dr. Metin ÇALIŞIR Üye		Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ÖZKAYA Üye		
Dr. Öğr. Üyesi Hasan AYDIN Üye		Orhan ÖZTÜRK Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi		Katılmadı
Dr. Öğr. Üyesi Sebile AZIRAK Üye		Fatma ERGİN Sivil Üye		

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Şeyma Bayazıt
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti
Doğum tarihi ve yeri	
e-posta adresi	

Eğitim Bilgileri

Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet Yılı
Uzmanlık Tezi	Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2019-2023
Yüksek Lisans		
Lisans	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2009-2014
Lise	Elbistan Anadolu Lisesi	2005-2009

İş Deneyimi

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2015-2019	Elbistan Ağız Diş Sağlığı Merkezi	Diş Hekimi

Yabancı Dil	İngilizce
-------------	-----------

Yayınları ve/veya Bilimsel/Sanatsal Faaliyetleri:

Sıra No	Yayı ve/veya Bilimsel/Sanatsal Faaliyetler
1	Yapıcı Yavuz, G., Koparal M., Keskinrüzgar A. & Bayazıt Ş. Soft And Hard Tissue Changes In The Oral And Maxillofacial Region In Patients With Neurofibromatosis: A Rare Case Report, Sözlü Sunum, 13. Uluslararası Açıbid Kongresi, 24 Nisan 2019, 28 Nisan 2019.
2	Yapıcı Yavuz, G., & Bayazıt, Ş. (2019) Bruksizm Hastalarında Klinik Bulgularının Araştırılması. Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 5(3): 1796-1806.
3	

Ödülleri

Yıl	Derece	Ödül Adı	Yeri

Mesleki Birlik/Dernek/Kuruluş Üyelikleri:

Yıl	Birlik/Dernek/Kuruluş Adı	Yeri

