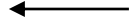


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

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

(DOKTORA TEZİ)

**PARATHORMON UYGULAMASININ KEMİK GREFTİ
İYİLEŞMESİ VE LOKAL SİMVASTATİN ÜZERİNDE
ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK, HİSTOMORFOMETRİK VE
BİYOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ**

MUSTAFA MERT AÇIKGÖZ

**DANIŞMAN
PROF.DR.GÜLSÜM AK**

**AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE HASTALIKLARI PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI**DOKTORA TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Programında Doktora öğrencisi Mustafa Mert AÇIKGÖZ tarafından Prof.Dr.Gülsüm AK'ın danışmanlığında hazırlanan "Parathormon Uygulamasının Kemik Grefti İyileşmesi Ve Lokal Simvastatin Üzerinde Etkilerinin Histopatolojik, Histomorfometrik Ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 04/01/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı**Prof.Dr.Meral ÜNÜR**

İstanbul Üniversitesi - Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri - Danışman**Prof.Dr.Gülsüm AK**

İstanbul Üniversitesi - Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri**Prof.Dr.Behçet EROL**

İstanbul Aydın Üniversitesi - Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri**Prof.Dr.Yaşar ÖZKAN**

Marmara Üniversitesi - Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri**Doç.Dr.Necat Vakur OLGAC**

İstanbul Üniversitesi - Onkoloji Enstitüsü
Klinik Onkoloji Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

MUSTAFA MERT AÇIKGÖZ

İTHAF

Hayatıma anlam katan eşim *Gamze AÇIKGÖZ*'e

Bugünlere gelmemde pay sahipleri annem *Hülya AÇIKGÖZ*, babam *Yavuz AÇIKGÖZ*,
kardeşim *Fulya AÇIKGÖZ*'e

Hiçbir zaman hakkını ödeyemeyeceğim kıymetli hocam *Prof.Dr.Gülsüm AK*'a ithaf
ediyorum.

Bilimin ışığına küçük bir mum olması dileğiyle...

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini, hayat tecrübelerini paylaşan danışman hocam sayın Prof.Dr.Gülsüm AK'a,

Tezin şekillendirilmesi ve tıbbi alt yapısının oluşturulmasında yardımlarını esirgemeyen İ.Ü. Tıp Fakültesi Dahiliye Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Refik TANAKOL'a,

Simvastatin tabletlerin hazırlanmasına, invitro deneylerinin yapılmasına ve sterilizasyonuna imkan sağlayan İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Dekanı ve Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Erdal CEVHER ve asistanlarına,

İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji Bilim Dalı'nda görev yapan, tezimin histopatolojik ve histomorfometrik incelemelerini gerçekştiren sayın Doç.Dr.Vakur OLGAÇ'a ve yardımlarından ötürü laboratuvar teknisyeni Mehmet BOZOĞLU'na,

Tezimde yer alan biyokimyasal deneylerin yapılmasını sağlayan İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Fatma Vildan YASASEVER ve Arş.Gör. Ceren TİLGİN YASASEVER'e,

Deneylerin yapıldığı İ.Ü. Tıp Araştırma Enstitüsü Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı personellerine,

Deney sonuçlarının istatistiklerini yapan, aynı zamanda silah arkadaşım Uzm.Dr.Yasin SAĞLAM'a,

Tez çalışmam ve doktora eğitimim süresince yardımlarını, deneyimlerini ve dostluklarını esirgemeyen tüm arkadaşlarıma,

Doktora tezime maddi destek sağlayan İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Doktora sürecim boyunca başarılarımı taktir ederek, 2211 Doktora Başarı Burs programı ile beni destekleyen TÜBİTAK'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 43788.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XVİ
ÖZET	XVİİ
ABSTRACT.....	XVİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kemik Dokusu	2
2.1.1. Kemik Fizyolojisi.....	2
2.1.2. Kemik Dokusunun Görevleri	2
2.1.3. Kemik Dokusunun Kompozisyonu	2
2.1.4. Kemik Dokusunun Yapısı	3
2.1.4.1. Kompakt Kemik	3
2.1.4.2. Spongioz Kemik.....	4
2.1.5. Kemik Hücreleri.....	4
2.1.5.1. Osteoblastlar.....	4
2.1.5.2. Osteositler	5
2.1.5.3. Osteoklastlar.....	6
2.1.6. Makroyapısal Olarak Kemik Çeşitleri	7
2.1.7. Kemik Yapımı.....	8
2.1.7.1. Intramembranöz Kemikleşme	8
2.1.7.2. Endokondral Kemikleşme	9
2.1.8. Kemik İyileşmesi	10
2.1.9. Kemik Histofizyolojisi.....	11
2.2. Kemik Greftleri	12

2.2.1. Greft İyileşmesinde Fizyolojik Süreçler	13
2.2.1.1. Osteogenezis	13
2.2.1.2. Osteokondüksiyon.....	13
2.2.1.3. Osteoindüksiyon.....	13
2.3. Paratiroid Hormon (PTH)	13
2.3.1. PTH'ın Kemik Yapımını Arttırıcı Özelliği.....	15
2.4. Statinler	15
2.4.1. Simvastatin.....	16
2.4.2. Statinlerin Kemik Yapımına Etkisi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Gereç	18
3.1.1. Deney İçin Kullanılan Gereçler	18
3.1.2. Deneyde Kullanılan Biyomateryaller.....	18
3.1.3. Elisa Araştırmasında Kullanılan Gereçler.....	21
3.1.4. Biyokimyasal Analiz (Elisa) İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler	22
Rabbit Parathyroid hormone (PTH).....	22
3.2. Yöntem.....	22
3.2.1. Deney Grupları.....	25
3.2.2. Histopatolojik İnceleme Yöntemleri Ve Değerlendirme Kriterleri	35
3.2.3. Biyokimyasal İnceleme Yöntemleri Ve Değerlendirme Kriterleri	36
3.2.3.1. Serumdaki Markerların İncelenmesi	36
3.2.3.2. Elisa Yöntemi.....	36
3.2.3.3. PTH Seviyelerinin Belirlenmesi	37
3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme Yöntemleri Ve Kriterleri.....	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. Biyokimyasal Bulgular	39
4.2. Erken İyileşme Dönemi Bulguları	42
4.3. Geç İyileşme Dönemi Bulguları	52
4.4. Işık Mikroskobu Bulguları	61
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ.....	82
KAYNAKLAR	84
HAM VERİLER	94

FORMLAR	96
ETİK KURUL KARARI	97
PATENT HAKKI İZNİ	98
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	99
ÖZGEÇMİŞ	100



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: Katı Yem İçeriği.....	23
Tablo 4-1: rhPTH – ve + gruplarda Ca. P ve PTH değerlerinin 0. 15. Ve 30. Günlerdeki düzeylerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 4-2: rhPTH – ve + gruplarda 0.-15. ve 0.-30. Günlerdeki yüzde değişimlerinin karşılaştırılması *Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.....	40
Tablo 4-3: Erken iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında iltihap görülme durumunun karşılaştırılması	42
Tablo 4-4: Erken iyileşme döneminde, greft uygulaması yapılmış, rhPTH (+) ve rhPTH(-) tavşanların iltihap görülme durumunun karşılaştırılması	42
Tablo 4-5: Erken iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının iltihap görülme durumunun karşılaştırılması.....	43
Tablo 4-6: Erken iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında nekroz görülme durumunun karşılaştırılması	43
Tablo 4-7: Erken iyileşme döneminde, greft uygulaması yapılmış, rhPTH (+) ve rhPTH(-) tavşanların nekroz görülme durumunun karşılaştırılması.....	43
Tablo 4-8: Erken iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının nekroz görülme durumunun karşılaştırılması	44
Tablo 4-9: Erken iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında fibroz doku görülme durumunun karşılaştırılması.....	44
Tablo 4-10: Erken iyileşme döneminde, greft uygulaması yapılmış, rhPTH (+) ve rhPTH (-) tavşanlar arasında fibröz doku görülme durumunun karşılaştırılması.....	45
Tablo 4-11: Erken iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının fibröz doku görülme durumunun karşılaştırılması.....	45
Tablo 4-12: Erken iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında iyileşme skorlarının karşılaştırılması	45
Tablo 4-13: Erken iyileşme döneminde greft uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında iyileşme skorlarının karşılaştırılması	46
Tablo 4-14: Erken iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının iyileşme skorlarının karşılaştırılması	46

Tablo 4-15: Erken iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında yeni kemik oluşum değerlerinin karşılaştırılması	47
Tablo 4-16: Erken iyileşme döneminde greft uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında yeni kemik oluşum değerlerinin karşılaştırılması	47
Tablo 4-17: Erken iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının yeni kemik oluşum değerleri açısından karşılaştırılması	48
Tablo 4-18: Erken iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında yabancı cisim görülme değerlerinin karşılaştırılması	48
Tablo 4-19: Erken iyileşme döneminde greft uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında yabancı cisim görülme değerlerinin karşılaştırılması	48
Tablo 4-20: Erken iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının yabancı cisim görülme değerlerinin karşılaştırılması	49
Tablo 4-21: Erken iyileşme döneminde rhPTH (-) greft uygulanmış grup ile rhPTH (+) kontrol grubunun iyileşme skoru açısından karşılaştırılması	49
Tablo 4-22: Erken iyileşme döneminde rhPTH (+) kontrol grubu ile greft uygulaması yapılmış grubun iyileşme skoru açısından karşılaştırılması	50
Tablo 4-23: Erken iyileşme döneminde rhPTH (-) greft grubu ile, rhPTH (-) kontrol grubunun iyileşme skoru açısından karşılaştırılması	50
Tablo 4-24: Erken iyileşme döneminde rhPTH (-) greft grubu ile, rhPTH (+) kontrol grubunun yeni kemik oluşumu açısından karşılaştırılması	50
Tablo 4-25: Erken iyileşme döneminde rhPTH (+) greft ve kontrol gruplarının yeni kemik oluşumu açısından karşılaştırılması	51
Tablo 4-26: Erken iyileşme döneminde rhPTH (-) greft ve kontrol gruplarının yeni kemik oluşumu açısından karşılaştırılması	51
Tablo 4-27: Geç iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında iltihap görülme durumunun karşılaştırılması	52
Tablo 4-28: Geç iyileşme döneminde greft uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında iltihap görülme durumunun karşılaştırılması	52
Tablo 4-29: Geç iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının iltihap görülme durumunun karşılaştırılması	52
Tablo 4-30: Geç iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında nekroz görülme durumunun karşılaştırılması	53

Tablo 4-31: Geç iyileşme döneminde greft uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında nekroz görülme durumunun karşılaştırılması	53
Tablo 4-32: Geç iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının nekroz görülme durumunun karşılaştırılması	53
Tablo 4-33: Geç iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında fibroz doku görülme durumunun karşılaştırılması.....	54
Tablo 4-34: Geç iyileşme döneminde greft uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında fibroz doku görülme durumunun karşılaştırılması.....	54
Tablo 4-35: Geç iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının fibröz doku görülme durumunun karşılaştırılması.....	54
Tablo 4-36: Geç iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında iyileşme skorlarının karşılaştırılması	55
Tablo 4-37: Geç iyileşme döneminde greft uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında iyileşme skorlarının karşılaştırılması	55
Tablo 4-38: Geç iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının iyileşme skorlarının karşılaştırılması.....	56
Tablo 4-39: Geç iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında yeni kemik oluşum değerlerinin karşılaştırılması	56
Tablo 4-40: Geç iyileşme döneminde greft uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında yeni kemik oluşum değerlerinin karşılaştırılması	56
Tablo 4-41: Geç iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının yeni kemik oluşum değerleri açısından karşılaştırılması.....	57
Tablo 4-42: Geç iyileşme döneminde rhPTH (-) greft grubu ile rhPTH (+) kontrol grubunun, iyileşme skoru açısından karşılaştırılması	57
Tablo 4-43: Geç iyileşme döneminde rhPTH (-), greft ve control gruplarının iyileşme skoru açısından karşılaştırılması	58
Tablo 4-44: Geç iyileşme döneminde rhPTH (-) greft grubu ile rhPTH (+) kontrol grubunun, yeni kemik oluşumu açısından karşılaştırılması.....	58
Tablo 4-45: Geç iyileşme döneminde rhPTH (+), greft grubu ile kontrol grubunun, iyileşme skoru açısından karşılaştırılması	58
Tablo 4-46: Geç iyileşme döneminde rhPTH (+), greft grubu ile kontrol gruplarının, yeni kemik oluşumu açısından karşılaştırılması	59

Tablo 4-47:Geç iyileşme döneminde rhPTH (-), greft grubu ile kontrol gruplarının, yeni kemik oluşumu açısından karşılaştırılması	59
--	----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Şekil: Havers kanallarının şematik görüntüsü (15).....	3
Şekil 2-2: Osteoblastların osteositlere dönüşmesinin şematik gösterimi (15).....	5
Şekil 2-3: Kemik matriksi Tarafından sarılmış olan osteositin doku kesit görüntüsü (15).	6
Şekil 2-4: Osteoklast ve Rezorpsiyon Mekanizması (15).....	7
Şekil 2-5: Intramembranöz kemikleşme örneği (15).	8
Şekil 2-6: Endokondral kemikleşme örneği (15).	9
Şekil 2-7: Kemik İyileşmesi (15).....	11
Şekil 2-8: Paratiroid bezlerin anatomik yerleşimi (32).....	14
Şekil 2-9: Paratiroid salgısı sonrasında değişen kalsiyum ve fosfat seviyeleri (32).....	14
Şekil 2-10: Statinlerin genel kimyasal yapısı	16
Şekil 2-11: Kolesterol sentez mekanizması ve HMG-KoA Redüktazın gösterilmesi	17
Şekil 3-1: Çalışmada kullanılan Simvastatin preparatı.....	19
Şekil 3-2: Çalışmada kullanılan Simvastatin preparatlarının sterilizasyonu için dozimetreleme ve etiket yerleştirilmesi	19
Şekil 3-3: Çalışmada kullanılan Simvastatin preparatlarının sterilizasyon bandına koyulması ve sterilizasyon yapılması	20
Şekil 3-4: Çalışmada kullanılan kemik grefti preparatı	20
Şekil 3-5: Çalışmada kullanılan Teriparatit preparatı.....	21
Şekil 3-6: Örnek defekt şeması gösterilmiştir.....	24
Şekil 3-7: Tavşanların hassas tartılar ile tartılması.	27
Şekil 3-8: IM enjeksiyonlar ile genel anestezinin sağlanması	27
Şekil 3-9: Cerrahi yapılacak bölgenin traş edilmesi.	28
Şekil 3-10: Cerrahi bölgenin batikon ve steril örtüler ile antisepsisinin sağlanması.....	28
Şekil 3-11: Longitudinal yönde yapılan cilt, cilt altı ve peiost kesisi.	29
Şekil 3-12: Standardize edilmiş 5mm genişliğindeki defektlerin trephine frezler ile açılması.	29
Şekil 3-13: Standardize defektlerin ölçülerek kontrol edilmesi.....	30
Şekil 3-14: Aralarında 5mm mesafe olacak şekilde açılmış defektlerin görüntüsü	30
Şekil 3-15: Kemik grefti uygulanmış defekt görüntüsü.....	31
Şekil 3-16: Kas dokularının rezorbe olabilen suture ile dikilmesi.	31

Şekil 3-17: Cilt dikişinin ipek suture ile yapılması.	32
Şekil 3-18: Randomize tek açılan defekt için yapılan kesi.	32
Şekil 3-19: Cilt dikişinin ipek suturelar ile yapılması.	33
Şekil 3-20: Kırılmaların önlenmesi için tampon ve flaster uygulaması.	33
Şekil 3-21: Standardize deney hayvanı kafeslerinde bakım.	34
Şekil 3-22: Deney hayvanlarında parathormon uygulaması sırasında kılavuz olması için kartların kafeslere konulması.	34
Şekil 3-23: ELISA Yönteminin şeması (49).	37
Şekil 4-1: rhPTH pozitif ve negatif olan gruplardaki PTH düzeylerinin değişimi	40
Şekil 4-2: rhPTH pozitif ve negatif olan gruplardaki Ca düzeylerinin değişimi	41
Şekil 4-3: rhPTH pozitif ve negatif olan gruplardaki P düzeylerinin değişimi	41
Şekil 4-4: Erken ve Geç Dönem İyileşme Skorlarının Karşılaştırılması	60
Şekil 4-5: Erken ve Geç Dönem Yeni Kemik Skorlarının Karşılaştırılması	60
Şekil 4-6: 15. günde rhPTH pozitif Graft Uygulanmış Defektin 200X Büyütme Görüntüsü.....	61
Şekil 4-7: 15. günde rhPTH pozitif Simvastatin Uygulanmış Defektin 200X Büyütme Görüntüsü.....	62
Şekil 4-8: 15. günde rhPTH pozitif Kontrol Grubundaki Defektin 200X Büyütme Görüntüsü.....	63
Şekil 4-9: 15. günde rhPTH negatif Graft Uygulanmış Defektin 400X Büyütme Görüntüsü, Retzius Çizgileri.....	64
Şekil 4-10: 15. günde rhPTH negatif Simvastatin Uygulanmış Defektin 40X Büyütme Görüntüsü, Nekroz Alanları.....	65
Şekil 4-11: 15. günde rhPTH negatif Kontrol Grubundaki Defektin 40X Büyütme Görüntüsü.....	66
Şekil 4-12: 30. günde rhPTH pozitif Graft Uygulanmış Defektin 40X Büyütme Görüntüsü.....	67
Şekil 4-13: 30. günde rhPTH pozitif Simvastatin Uygulanmış Defektin 200X Büyütme Görüntüsü.....	68
Şekil 4-14: 30. günde rhPTH (+) Kontrol Grubundaki Defektin 40X Büyütme Görüntüsü.....	69
Şekil 4-15: 30. günde rhPTH negatif Graft Uygulanmış Defektin 40X Büyütme Görüntüsü.....	70

Şekil 4-16: 30. günde rhPTH negatif Simvastatin Uygulanmış Defektin 40X Büyütme Görüntüsü, Nekroz Alanları.....	71
Şekil 4-17: 30. günde rhPTH negatif Simvastatin Uygulanmış Defektin 400X Büyütme Görüntüsü, Nekroz Alanları.....	72
Şekil 4-18: 30. günde rhPTH negatif Kontrol Grubundaki Defektin 40X Büyütme Görüntüsü.....	73



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

PTH	: Paratiroid Hormon
rhPTH	: Rekombinant İnsan Paratiroid Hormonu
GLA	: Gama-Karboksi Glutamik Asit
MGP	: Matriks Gla Protein
TGF	: Transforming Büyüme Faktörü
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
β -TCP	: Beta Trikalsiyum Fosfat
HA	: Hidroksiapatit
HMG-CoA	: 3-Hidroksi-3-Metilglutaril-koenzim A
BMP	: Kemik Morfogenetik Proteini
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
DETAE	: İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü
IM	: Intramusküler
HCl	: Hidroklorik Asit
Rpm	: Dakikadaki Dönüş Sayısı
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
bALP	: Kemik Alkalen Fosfataz
OPG	: Osteoprotegerin
COX-2	: Siklo-oksijenaz-2 Enzimi
IU	: Uluslararası Birim
BRONJ	: Çenelerde Bisfosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Osteonekroz

ÖZET

Açıkgöz MM. Parathormon Uygulamasının Kemik Grefti İyileşmesi Ve Lokal Simvastatin Üzerinde Etkilerinin Histopatolojik, Histomorfometrik Ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2018.

Oral ve maksillofasiyal bölgede çeşitli nedenlerle oluşan kemik kayıplarının rekonstrüksiyonu önemlidir. Paratiroid hormon (PTH) kalsiyum ve potasyum dengesi ile kemik metabolizmasının önemli bir düzenleyicisidir. Aralıklı rekombinant insan PTH (rhPTH) uygulamasının kırık iyileşmesi ve osteoporoz üzerinde olumlu etkileri birçok hayvan ve klinik çalışma ile desteklense de, kemik iyileşmesi ve greft iyileşmesi üzerine etkilerini biyokimyasal markerlar aracılığıyla belirten çalışmalar oldukça nadirdir. Lokal Simvastatin uygulamasının osteoblastik aktiviteyi arttırdığı osteoklastik aktiviteyi ise azalttığı bildirilmiştir. Lokal simvastatin ile aralıklı rhPTH uygulamasını karşılaştıran çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışmada amacımız paratiroid hormonun kemik iyileşmesi, kemik grefti iyileşmesi üzerine etkileri ve lokal simvastatin ile etkileşimlerinin histolojik, histomorfometrik ve biyokimyasal açıdan araştırılmasıdır. Yaptığımız hayvan çalışması sonucunda, aralıklı parathormon uygulamasının metabolik yan etki yapmadan kemik yapımını olumlu yönde etkilediğini, en fazla iyileşen grubun Parathormon verilen ve defektine greft konulan bölgede olduğu tespit edilmiştir. rhPTH verilen gruplarda kemik iyileşmesi, rhPTH verilmeyen gruplara göre anlamlı olarak daha iyi olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Lokal simvastatin uygulamasının kemik iyileşmesini negatif yönde etkilediği gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Parathormon, Kemik İyileşmesi, Simvastatin, Kemik Grefti, Yeni Zelanda Tavşanı.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 43788.

ABSTRACT

Açıkgöz MM. Histopathologic, Histomorphometric and Biochemical Evaluation of Effects of Parathormon Application on Bone Graft Healing and Local Simvastatin. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Oral and Maxillofacial Surgery. İstanbul. 2018.

Reconstruction of bone losses caused by various causes in the oral and maxillofacial region is important. Parathyroid hormone (PTH) is an important regulator of bone metabolism and calcium and potassium balance. Although intermittent recombinant human parathyroid hormone (rhPTH) administration has been shown to be a promising bone healing by the literatures, various animal studies and clinical trials have addressed the treatment of osteoporosis and fracture healing with the intermittent administration of rhPTH, whereas few studies have investigated the effects of rhPTH on graft healing and bone healing with biochemical markers. It has been reported that local application of Simvastatin promotes the osteoblastic activity and inhibits osteoclastic activity. No research can be found on comparing interrelation between rhPTH and simvastatin. In this study, our aim is to research on the short and long term effects of rhPTH on bone healing, bone graft healing and interrelation with local simvastatin application by histological, histomorphometric and biochemical study. As a result, it was determined that intermittent parathormone application had a positive effect on bone formation without any metabolic side effects. It was concluded that bone healing was significantly better in rhPTH-treated groups than in non-rhPTH-treated groups. It has been observed that local simvastatin application negatively affects bone healing.

Key Words: Parathormone, Bone Healing, Simvastatin, Bone Graft, New Zealand Rabbit.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 43788.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Oral ve maksillofasiyal bölgede meydana gelen doku kayıplarının rekonstrüksiyon ve rejenerasyonu çene cerrahisinin en temel uygulamalarından birisidir (1). Bu doku kayıplarının giderilmesinde otojen kemik greftlerinin, alloplastik ve allojenik materyallerin kullanılması, distraksiyon osteogenezis ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu gibi birçok tedavi alternatifi mevcuttur. Ayrıca lokal ve sistemik olarak uygulanan ilaçların kemik oluşumuna etkisi üzerine çok çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. (2-4).

Paratiroid hormon (PTH), paratiroid bezlerinden salgılanan 84 aminoasitlik bir polipeptittir. PTH kontrolü, dolaşımda bulunan kalsiyum seviyesine bağlı olarak, bez üzerinde bulunan kalsiyum reseptörleri tarafından düzenlenir. PTH'ın serum kalsiyum ve potasyum düzeylerini etkilemesi yanında kemik yapımını uyarıcı etkinliği de bulunmaktadır. (5-7). PTH'ının biyolojik olarak aktif ilk 34 amino asidinin rekombinasyonundan oluşan rhPTH, PTH analogu olan bir ilaçtır ve kemik üzerinde yan etkisi yoktur. Anabolik etkisi sebebiyle, aralıklı rhPTH uygulaması, insan ve hayvan çalışmalarında güncelliğini korumaktadır. Serum kalsiyum konsantrasyonunu etkilemeyecek kadar düşük dozlarda ve aralıklı verildiğinde rhPTH'ın kemik yapımını hızlandırdığı literatürde bildirilmiştir. (8). Çene yüz bölgesinde bulunan kemikler üzerine rhPTH'ın anabolik etkileri, osteoporoz olan ratlarda ve tavşanlarda uygulanan deneysel çalışmalarla ortaya konulmuştur (9-12). Ancak bu çalışmalarda biyokimyasal olarak kemik yapımı ile ilgili parametreler değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda sağlıklı Yeni Zelanda tavşanlarında oluşturacağımız tibia defektlerine sistemik olarak aralıklı uygulanan rhPTH'ın, kemik grefti iyileşmesi ve lokal simvastatin uygulaması üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Lokal simvastatin uygulamasının, kemik hacmini, kemik formasyonunu ve kansellöz kemik direncini arttırdığı in vivo çalışma ile literatürde bildirilmiştir (13). Ancak rhPTH ile lokal simvastatin arasındaki etkileşimi gösteren çalışma literatürde mevcut değildir. Ayrıca kalsiyum, postasyum, PTH değerleri biyokimyasal olarak karşılaştırılacak, histolojik ve histomorfometrik sonuçlar değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu

2.1.1. Kemik Fizyolojisi

Kemik dokusu iskeleti şekillendiren özelleşmiş bir bağ dokusudur. Genel olarak hücreler arası madde ve kendine özgü hücrelerden oluşur. Hücreler arası maddede organik içerik olarak kollajenler yer alırken, inorganik yapısı içerisinde kemik dokusuna sertlik veren kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonat gibi mineral tuzları yer almaktadır. Kemik dokusu yapım ve rezorpsiyon mekanizmaları ile birlikte tüm yaşam boyunca yenilenir (14-16).

2.1.2. Kemik Dokusunun Görevleri

Kemik dokusunun dört önemli fonksiyonu bulunmaktadır:

1. Koruyucu Görevi :Kemik dokusu vücudun en sert dokularından biridir ve kıkırdaktan sonra darbelere karşı en dayanıklı dokudur. Kafatası ve toraks gibi boşluklarda mevcut olan hayati organları korumakla görevlidir.
2. Mekanik Görevi :Tüm vücudu destekler ve kaslarla birlikte vücudun hareket etmesinde önemli görevler alır.
3. Metabolik Fonksiyon :Kalsiyum ve fosfat homeostazisinin sağlanmasında majör rol oynar.
4. Hemopoetik Görevi :Kemikler içerisinde yer alan kırmızı ilik sayesinde kan hücrelerinin yapımında görev almaktadır (14,15).

2.1.3. Kemik Dokusunun Kompozisyonu

Kemik matriksinde kollajen fibriller denilen protein fiberler yer alır. Bu fibriller kemiğe esneklik katarlar ve kemik dokusunun yaklaşık %90'ını oluşturur. Kemik matriksinin zemininde ekstrasellüler sıvı proteoglikanlar bulunur. Bu proteoglikanlar kondroitin sülfat ve hyalüronik asit olup, kemik tuzlarının çökmesi ve düzenlenmesinde rol alırlar(14).

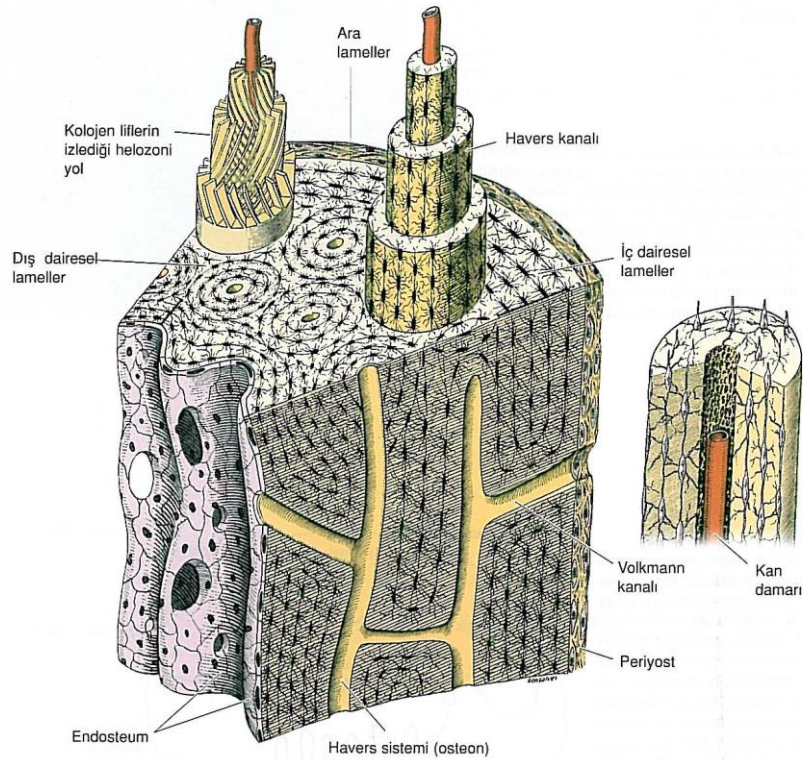
Kemik dokusunda bulunan kristalin tuzları hidroksiapatit olarak adlandırılırlar. Hidroksiapatit içerisinde kalsiyum ve fosfat iyonları bulunmaktadır. Bunların dışında sodyum, potasyum, magnezyum ve karbonat içerikli tuzlar da kemik dokusu içerisinde görülebilmektedir. Tüm bu tuzlar kemiğe sertlik kazandırmaktadır (14,16).

2.1.4. Kemik Dokusunun Yapısı

Kemikler dış yüzeylerinde periosteum adı verilen beyaz fibröz konnektif tabaka ile örtülüdürler. İç yüzeyler ise endosteum denilen daha yoğun fibröz bir membran ile örtülüdür. Kaslar ve tendonlar direk olarak periosteuma bağlanmaktadır. Kemik dokusu genel olarak iki tabakalı bir yapıya sahiptir. Bunlardan ilki dışarıda kompakt kemik tabakasıdır. Diğeri ise bunun içerisinde yer alan spongioz kemiktir. Kemiklerin çoğunda bu iki yapı birlikte bulunur. Ancak bunların kalınlıkları bulundukları bölgelere göre değişebilmektedir (15,16).

2.1.4.1. Kompakt Kemik

Kompakt ya da diğeri ismiyle kortikal kemik sert ve yoğun yapısı ile tüm vücuttaki kemiklerin %80'ini oluşturmaktadır. Asıl görevi mekanik fonksiyon sağlamak ve kemik iliğini korumaktır. Kompakt kemik osteon ya da Haversian sistemleri denilen silindirik yapılar bulundurur. Bu yapılar kollajen tabakalardan oluşur. Her osteonun merkezinde Haversian kanalı denilen ve içerisinde kan damarları, lenf damarları ve ilgili sinirlerin bulunduğu kanallar mevcuttur. Haversian sistemleri kendi aralarında Volkmann kanalları olarak adlandırılan transvers kanallar aracılığı ile bağlantılıdır (Şekil 2-1) (14).



Şekil 2-1: Şekil: Havers kanallarının şematik görüntüsü (15)

Haversian sistemi, içerisinde osteositlerin bulunduğu laküna adında küçük kaviteler barındırır. Lakünalar kanalikuli adı verilen ince kanallar aracılığı ile birbiriyle bağlantılıdır.

Son olarak kompakt kemik içerisinde ilik kavitesi ya da medüller kavite adı verilen bir boşluklu bir yapı mevcuttur. Burada ise sarı kemik iliği bulunur (4,14).

2.1.4.2. Spongioz Kemik

Spongioz kemik aynı zamanda trabeküler ve kansellöz kemik olarak da adlandırılmaktadır. Tüm vücutta bulunan kemik dokusunun %20'sini oluşturmaktadır. Bölmelerden oluşan spongioz kemik içerisinde kırmızı kemik iliği bulunur (15,16).

2.1.5. Kemik Hücreleri

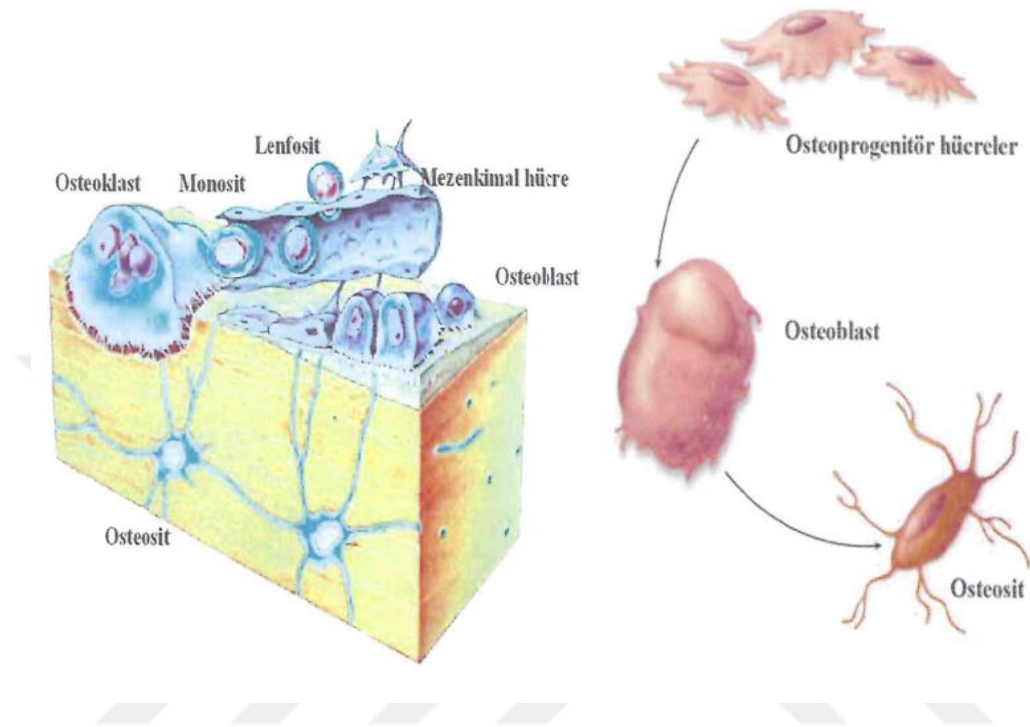
Kemik dokusu içerisinde üç ana kemik hücre tipi bulunur. Bunlar:

1. Osteoblastlar
2. Osteositler
3. Osteoklastlardır (14,16,17).

2.1.5.1. Osteoblastlar

Osteoblastların temel görevi kemik yapımıdır. Kemik dış yüzeyi, ilik kavitesi ve epifisial tabakada bulunurlar. Bu bölgelerde yan yana ve tek katlı epitele benzer biçimde bulunurlar. Osteoprojenitör adı verilen dev, multi-çekirdekli hücrelerden meydana gelirler. Bu dönüşüm çeşitli hormonlar ve kemik büyüme faktörleri tarafından düzenlenir. Bu büyüme faktörleri aynı zamanda osteoblastlarında gelişmesine yardımcı olur. Osteoblastlar kemik yapımı sırasında tip-1 kollajen, matriks gla protein (MGP), transforming büyüme faktörü (TGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve platelet kaynaklı büyüme faktörünü sentezler. Ayrıca osteoblastalar enzim alkalın fosfataz açısından zengindirler. Bu özellikleri sayesinde matriks kalsifikasyonunda da rol alırlar. Kemik sentezlemesi sonrasında osteoblastlar, kalsifiye kemik matriksi içerisinde yer alan osteositlere dönüşürler (Şekil 2-2) (14,16,17). Kalsifikasyon sırasında osteositler için oluşan boşluklara laküna adı verilmektedir. Lakünalar içerisinde osteosite ait uzantılar, kireçlenmemiş matriks birlikte bulunmaktadır.

Osteoblastlar kemik yüzeyinde bulunurlar ve kemik yapımı sırasında salgıladıkları matriks elemanları osteoid madde adını alır. Eski kemik ve osteoblastalar arasında kalan bu matriks daha sonra kalsifiye olur (15).



Şekil 2-2: Osteoblastların osteositlere dönüşmesinin şematik gösterimi (15)

2.1.5.2. Osteositler

Osteositler kemik bakımının sürdürülmesi ile görevli hücrelerdir. Lakünalar içerisinde yer alan bu yuvarlak hücreler, olgun osteoblastlardan dönüşmüşlerdir. Her laküna içerisinde bir adet osteosit bulunmaktadır. Komşu osteositler ile kanalikuliler vasıtası ile bağlantılıdır. Osteoitlerin iki ana fonksiyonu bulunmaktadır. Bunlardan ilki metabolik aktiviteleri sayesinde kemik dokusunun bakımının ve canlılığının sağlanmasıdır. Diğer önemli fonksiyonu ise kalsiyumun kemik ile ekstrasellüler sıvı arasında geçişine yardımcı olmaktır (Şekil 2-3) (15-17).

Şekil olarak osteoblastlar ile karşılaştıracak olursak, daha yassı hücrelerdir ve badem şekline benzerler. İçlerinde yoğun olarak granüllü endoplazmik retikulum, golgi aygıtı ve koyu kromatin bulunur. Eğer osteosit ölümü gerçekleşirse kemik bakımı olmayacağı için matriks rezorpsiyonu görülür (15).

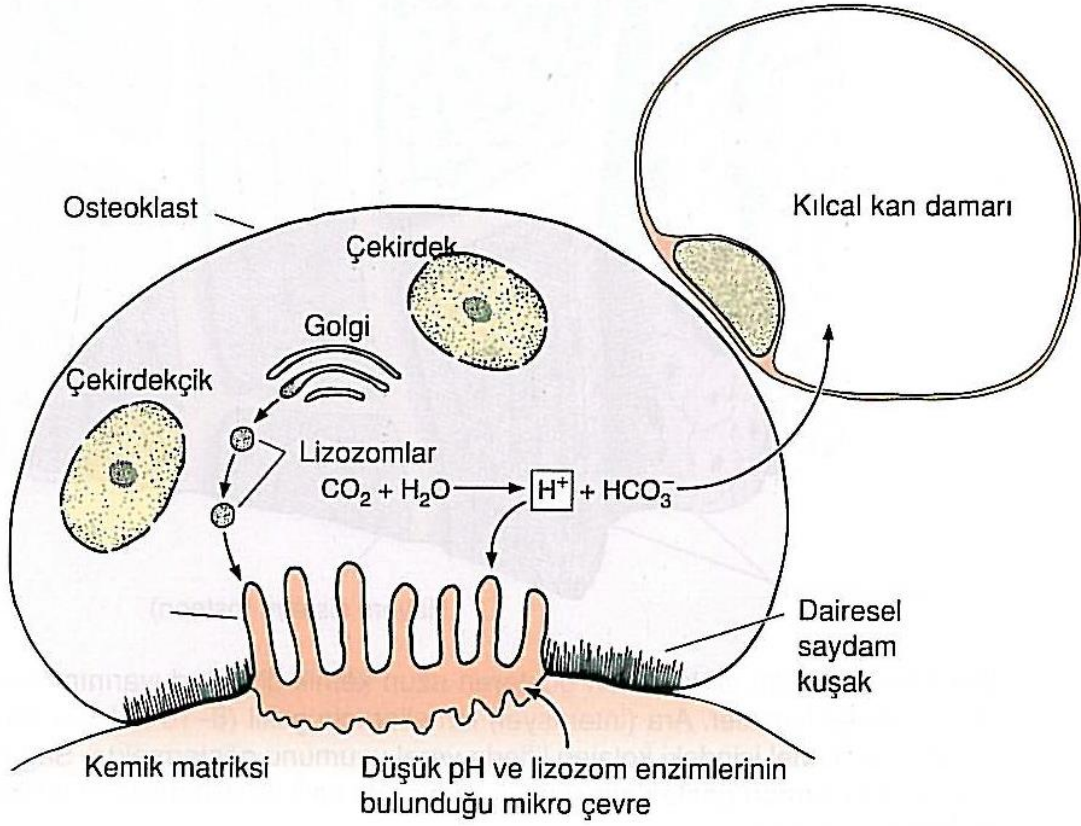


Şekil 2-3: Kemik matriksi Tarafından sarılmış olan osteositin doku kesit görüntüsü (15).

2.1.5.3. Osteoklastlar

Osteoklastlar, kemik yıkımı yani rezorpsiyonunda görevli hücrelerdir. Çok çekirdekli fagositik dev hücrelerdir. İki önemli fonksiyonu bulunur. Bunlardan ilki kemik remodelingi sırasında rezorpsiyondan sorumlu hücrelerdir. Diğeri ise kemik rezorpsiyonunda ihtiyaç duyulan lizozomal enzimleri sentezlemektir (14,17).

Kemik rezorpsiyonu olan bölgelerde enzimler tarafından yapılmış Hawship lakünalarında bulunurlar. Osteoklastlar üzerine PTH reseptörü bulunmamaktadır. Osteoblastlar üzerinde yer alan PTH reseptörü sayesinde osteoblastlardan osteoklast uyarıcı faktör adı verilen birtakım sitokinler salgılanır. Yani PTH tarafında dolaylı yoldan aktive edilirler. Golgi aygıtında paketlenen lizozom enzimleri ve hidrojen atomları eritilecek rezorbe edilecek alana doğru salgılanırlar. Burada asidik bir ortam oluşur. Kemik matriksi bu şekilde rezorbe olur ve içeriği osteoklast sitoplazması içerine alınır (Şekil 2-4) (15).



Şekil 2-4: Osteoklast ve Rezorpsiyon Mekanizması (15)

2.1.6. Makroyapısal Olarak Kemik Çeşitleri

Makroyapısal olarak kemik dokusu üçe ayrılır:

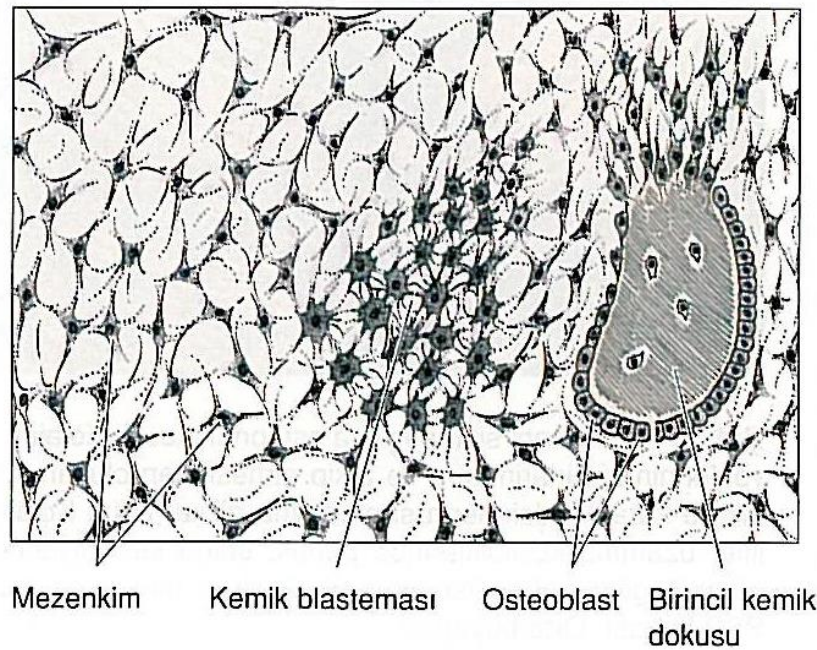
1. Uzun Kemikler : Uç kısımları çoğunlukla eklemlerden oluşan uzun kemikler makroyapısı itibari ile boylamasına bir eksene sahiptir. Uzun kemiklere örnek olarak tibia, femur, fibula ve humerus verilebilir.
2. Kısa Kemikler : Kısa kemikler makroyapısal olarak küp veya kutu şeklindedir. Bu kemiklere örnek olarak falanksalar, karpal kemikler, metakarpal kemikler, metatarsal ve tarsal kemikler verilebilir.
3. Yassı Kemikler : Genişliği ve boyu kalınlığından fazla olan yassı kemiklerin orta kısmında medullar kavite bulunur. Örnek olarak frontal, parietal, oksipital ve temporal kemik verilebilir. (18,19).

2.1.7. Kemik Yapımı

Kemik dokusu temel olarak iki farklı şekilde kemikleşir. Bunlardan ilki osteoblastlar tarafından direk olarak salgılanan matrikse minerallerin çökmesiyle oluşur. Intramembranöz kemikleşme olarak adlandırılmaktadır. Diğer kemikleşme mekanizmasında önceden mevcut kıkırdak matriksin eritilerek kıkırdak içerisinde kemikleşme sağlanmasıdır. Endokondral kemikleşme olarak adlandırılır. Her iki kemikleşme mekanizmasında da öncelikli olarak birincil kemik meydana gelir. Daha sonrasında bu kemik rezorbe edilerek yerine tam lameller yani ikincil kemik yapılır. Büyüme gelişme sırasında hızlı bir şekilde devam eden yapım ve yıkım döngüsü ömür boyu devam eder ancak ileri yaşlarda daha yavaştır (15).

2.1.7.1. Intramembranöz Kemikleşme

Bu kemikleşme çeşitinde doğrudan kemikleşme söz konusudur. Mezenkimal doku içerisinde yoğunlaşan tabakada bir grup hücre osteoblasta dönüşür. Doğrudan kemik matriksini sentezlenmesinden sonra kireçlenme gerçekleşir. Bu kireçlenme sırasında içeride kalan osteoblastlar osteositlere dönüşürler. Normalde kafatasında yer alan yassı kemiklerin kemikleşme mekanizması bu yolla gerçekleşir. Bizim bölgemizde yer alan maksilla kemiğinin tamamı intramembranöz kemikleşme ile oluşur. Mandibula oluşumu intramembranöz kemikleşme ile başlar. Intramembranöz kemikleşme devam ederken oluşan sekonder kıkırdaklarda endokondral kemikleşme gerçekleşir (Şekil 2-5) (15,16).

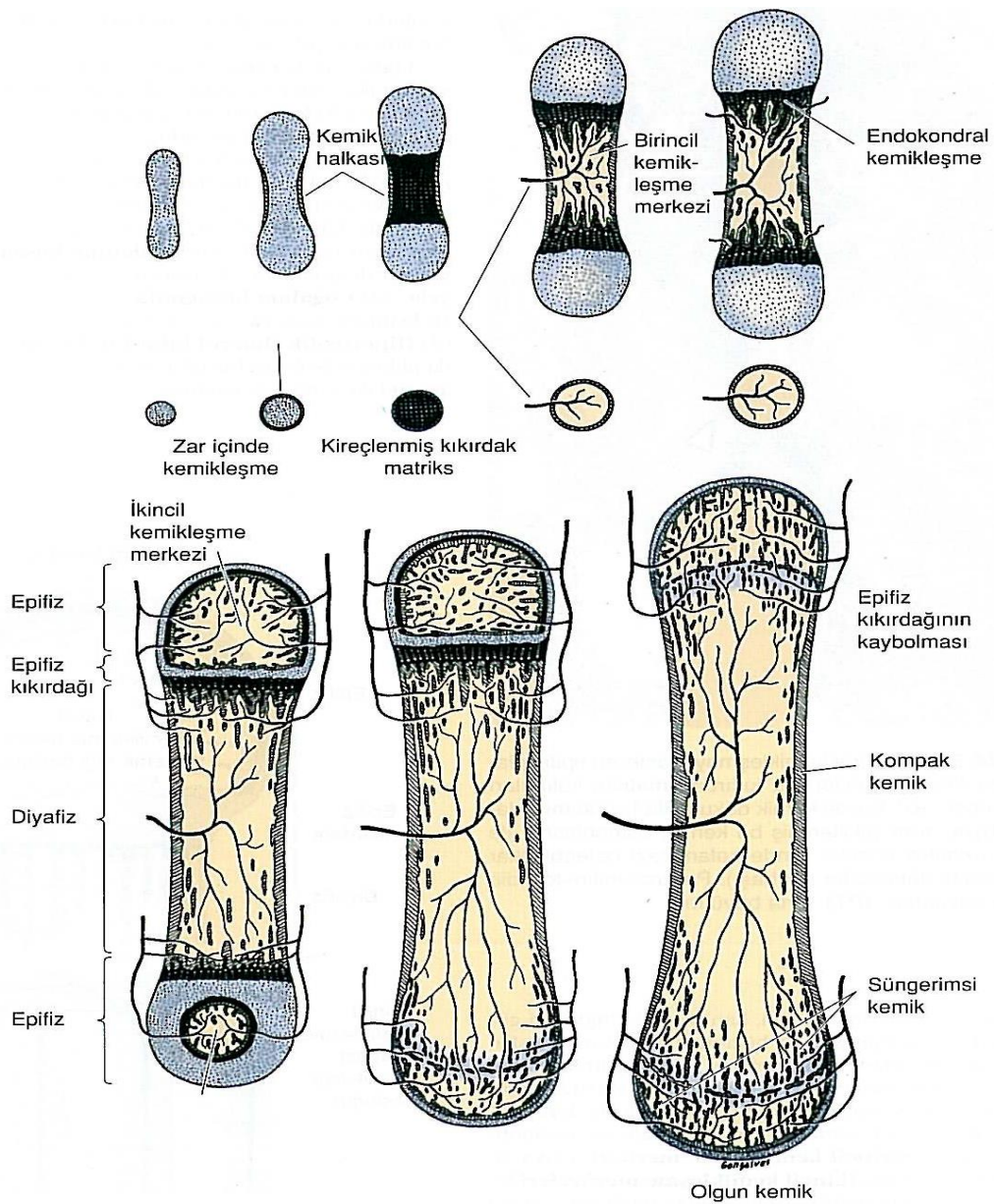


Şekil 2-5: Intramembranöz kemikleşme örneği (15).

2.1.7.2. Endokondral Kemikleşme

Endokonral kemikleşmede oluşacak kemiğin şekline benzeyen ufak bir hyalin kıkırdak mevcuttur. Bu kemikleşme çok kısa ve uzun kemiklerin oluşumunda rol alır.

Temel olarak iki aşamadan meydana gelir. İlk olarak bölgede bulunan kondrositlerde hipertrofi ve rezorpsiyon oluşur. Böylece hyalin kıkırdak içerisinde geniş boşluklar meydana gelir. Sonraki aşamada ise, osteoprojenitör hücreler ve kan kapillerinden oluşan osteojenik yapı kıkırdak matriksinde oluşmuş boşluğa girer. Osteoprojenitör hücreler osteoblastlara dönüşür. Böylece kemikleşme başlamış olur (Şekil 2-6) (15,17).

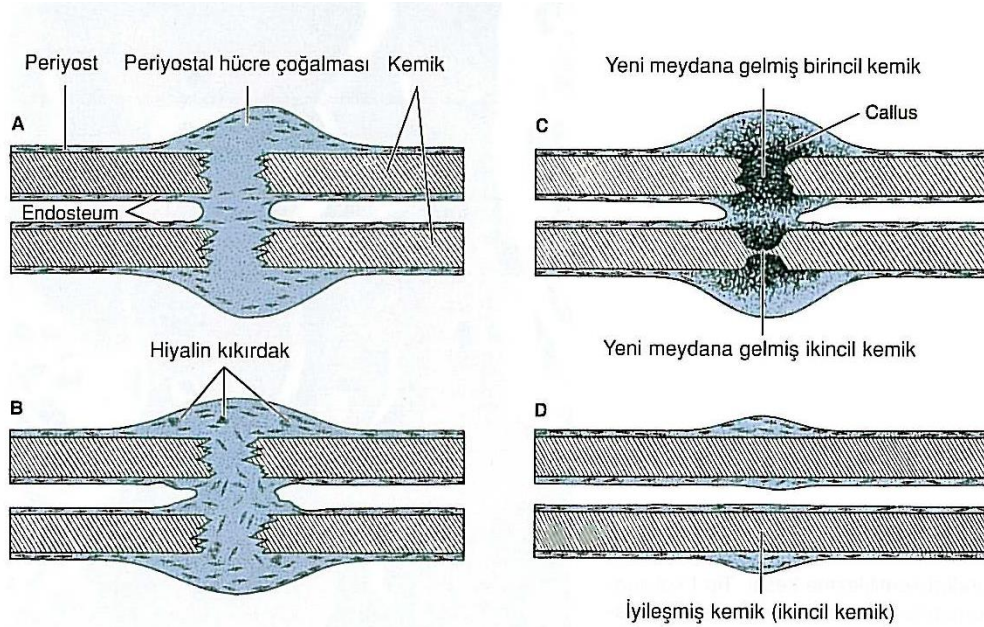


Şekil 2-6: Endokondral kemikleşme örneği (15).

2.1.8. Kemik İyileşmesi

Zarar gören ya da kırılan kemiğin iyileşme süreci, sekestr oluşturmada kemiğin önceden sahip olduğu anatomi ve fonksiyonun geri döndürülmesini içeren kompleks bir süreçtir. Temel olarak iki çeşit iyileşme söz konusudur. Primer iyileşme denilen birincil iyileşmede direk osteoblastlar tarafından defect bölgesinde kemik oluşumu sağlanan intramembranöz kemikleşme söz konusudur (20-22). Kıkırdakımsı bir doku bu iyileşmede gözlenmez. Sekonder yani ikincil kemik iyileşmesi ise üç temel fazdan oluşur:

1. Enflamasyon Fazı : Travmadan hemen sonra başlayan ve birkaç gün devam eden yangı fazıdır. Kanamanın durması için öncelikle vazokonstriksiyon, daha sonrasında iyileşme için gerekli hücrelerin bölgeye rahat ulaşmasını sağlayacak vazodilatasyon gerçekleşir. Pıhtı oluştuktan sonra ilerleyen günlerde lökositler, vaskülarizasyon olur ve bölgede granül dokusu oluşur. İltihaba karşı verilen yanıt neticesinde yara bölgesine lökositler, monositler ve lenfositler göçer. Bu fazda, periosteumun dış lifli tabakası, hematoma ve pıhtıyı içerecek şekilde yeniden yapılandırılırken, iç kambiyal tabaka, onarımı başlatmak ve gerçekleştirmek için yoğun proliferasyon ve farklılaşmaya maruz kalır. (Şekil 2-7) (23-25).
2. Reperatif (Onarım) Faz : Multipotent hücreler yara bölgesine gelerek burada osteoblastlara farklılaşırlar. Bir hafta içerisinde bölgede olgunlaşmamış kallus dokusu gelişir. Bu doku içerisinde fibröz bir yapı mevcuttur ve damardan zengin bir yapıdadır. Osteoblastlardan salgılanan tropokollojenler, bölgedeki kollagen liflerinin yönlerini düzenler. Sonrasında da kalsiyum ve fosfat iyonları çökerek kalsifikasyon gerçekleşir (Şekil 2-7) (26,27).
3. Remodelling (Şekillenme) Fazı : Onarım fazından sonra ömür boyu sürecektir olan fazdır. Bu safhada düzensiz olan sert kallus düzenli lamellar kemiğe dönüşür (Şekil 2-7). Osteoklastik ve osteoblastik aktivite birbirlerini takip edecek şekilde devam eder. Bir taraftan yeni kemik oluşumu gerçekleşirken, diğer taraftan kemik rezorpsiyonu sürer. Remodeling sonucunda kemik iliği ve korteksi fonksiyon kazanır (28-31).



Şekil 2-7: Kemik İyileşmesi (15)

2.1.9. Kemik Histofizyolojisi

Vücutta bulunan kalsiyumun %99'u iskelet sisteminde depo edilmektedir. Kemik ile kan arasında sürekli olarak kalsiyum alışverişi olmaktadır. Kalsiyumun kemiklerden serbest hale gelmesinde en önemli etken paratiroid hormonudur(PTH). PTH osteoklastlara etki ederek kemik rezorpsiyonunu hızlandırırve böylece kana kalsiyum salınmasına sebep olur. Kalsitonin hormonu ise tam tersi bir etki yaparak kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektedir. Paratiroid ve kalsitonin dışında büyüme hormonları da kemik gelişimi üzerinde etkilidir (17,32).

Beslenme de kemik fizyolojisi üzerinde çok etkilidir. Yetersiz proteinli beslenme sonucu amino asitler yetersizliği ve osteoblastlarda kollagen sentezinin az olmasına neden olur. D vitamini eksikliğinde kalsiyumun ince bağırsaklardan emilimi azalacağı için kemik matriksindeki kalsifikasyonlarda eksiklikler görülür. Aynı şekilde C vitamini de kollajen sentezinde görev aldığından eksikliği durumunda kollajen yapımı bozulur. Bunun sonucunda kemik büyümesi ve kemiğin onarımı olumsuz yönde etkilenir (17,32).

2.2. Kemik Greftleri

Çene cerrahisinin temel konularından bir tanesi de kist operasyonları, çekim işlemleri, periodontal hastalıklar veya tümör cerrahisi sonrasında kayıp edilen kemik dokusunun rehabilitasyonudur. Bu dokunun yeniden kazandırılması rekonstrüksiyon ve rejenerasyon vasıtası ile yapılabilmektedir. Bu amaçla kullanılan en yaygın teknikler intraoral ve ekstraoral otojen kemik ogmentasyonu, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu, ridge split, distraksiyon osteogenezis, greft materyalleri ile ogmentasyondur (30). Kemik greftlerinin klinik başarısı, yeni oluşan kemiği remodeling ile birlikte çevre kemik dokusu ile bütünleşmesi ve yeterli mekanik direnci olması ile ölçülür (31).

Kemik grefti olarak kullanılabilecek greft materyallerini dört ana başlık altında toplayabiliriz:

1. Otojen Greftler : Aynı canlıdan alınarak başka bir bölgeye nakledilen kemik greft türüdür. Çenelerde mental bölge, ramus bölgesinden elde edilebilirler. Ayrıca ekstraoral olarak da iliak kemik, tibia ve kalvaria verici sahalaradır. İmmunolojik olarak en güvenilir greft çeşitidir. Kotikal otojen greftler, spongioz otojen greftler ve kortikospongioz otojen greftler olmak üzere içeriklerine göre üç gruba toplanabilirler. Osteogenez, osteokondüksiyon ve osteoindüksiyon iyileşmeyi beraber içerirler (30,31).
2. Allojenik Greftler : Aynı türden olup genetic olarak birbirine benzemeyen bireylerden alınan greft türüdür. İnsan kaynaklı greftler bu gruba girmektedir. Mineralize ve demineralize olmak üzere iki çeşiti mevcuttur. Form olarak da partiküllü, jel kıvamında ya da putty kıvamda olabilirler. Genel olarak üç gruba ayrılırlar. Bunlar; dondurulmuş, dondurulmuş kurutulmuş ve dondurulmuş-kurutulmuş-demineralize allojen greftlerdir.
3. Heterojenik Greftler : Farklı türlerden elde edilen kemik grefti türüdür. Sığır, at, domuz kaynaklı greftler bu gruba örnek olarak verilebilir. En sık deproteinize sığır kaynaklı greft kullanılmaktadır. Yavaş rezorbe olmasının yanında biyouyumlu ve osteokondüktif etkiye sahiptir.
4. Alloplastik Materyaller : Sentetik greft materyali olarak da adlandırılabilen alloplastik materyaller, yapay yollar ile elde edilmiş olan greft çeşitidirler. İmplant yapımında kullandığımız titanyumlar ile hidroksiapatit içerikli greftler bu gruba örnek olarak verilebilir. Özellikle bifazik kalsiyum

fosfat grubunda olan beta trikalsiyum fosfat (β -TCP) ve hidroksiapatit (HA) karışımı sıklıkla kullanılmaktadır (30,31).

2.2.1. Greft İyileşmesinde Fizyolojik Süreçler

Kemik greftleri taşıdıkları özelliklere göre uygulandıkları bölgede kemik iyileşmesini farklı yönlerden etkileyebilirler. Başarılı bir kemik ogmentasonunda osteogenezis, osteokondüksiyon ve osteoindüksiyonun birlikte olması beklenmektedir (18,30-32).

2.2.1.1. Osteogenezis

Greft materyalinin içeriğinde bulunan osteoblastalar aracılığı ile yeni kemiğin oluşumu ve gelişimidir. Bu özelliği sadece otojen greftlerde görebiliriz. Verici bölgede bulunan osteojenik hücreler, alıcı bölgeye nakledildiklerinde osteoblastlara ve osteositlere dönüşerek kemik yapımını sağlarlar (18,30).

2.2.1.2. Osteokondüksiyon

Bu greft materyalinde kemik yapımını uyarıcı herhangi bir içerik bulunmaz. Yerleştirildikleri bölgede çatı görevi üstlenirler ve alıcı bölgede damarlanmanın sağlanmasına yardımcı olur, osteoprojenitör hücrelerin bölgeye gelmesine imkan tanır Sentetik greftleri osteokondüktif özelliğe sahip greftler arasında sayabiliriz (30).

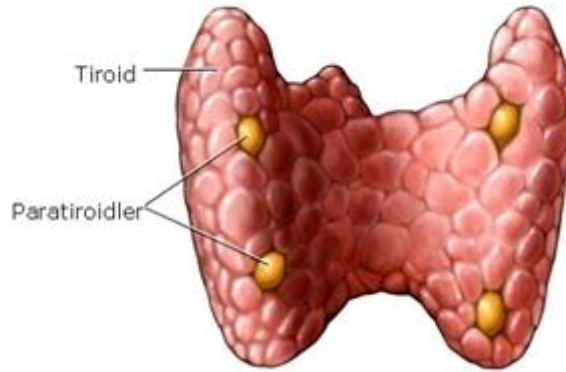
2.2.1.3. Osteoindüksiyon

Osteoindüksiyon, greft içerisinde bulunan çeşitli biyokimyasal faktörlerin, alıcı bölgede bulunan mezenkimal hücreleri uyarması ve sonucunda bunların osteoblastlara dönüşmesini sağlamasıdır (18,30).

2.3. Paratiroid Hormon (PTH)

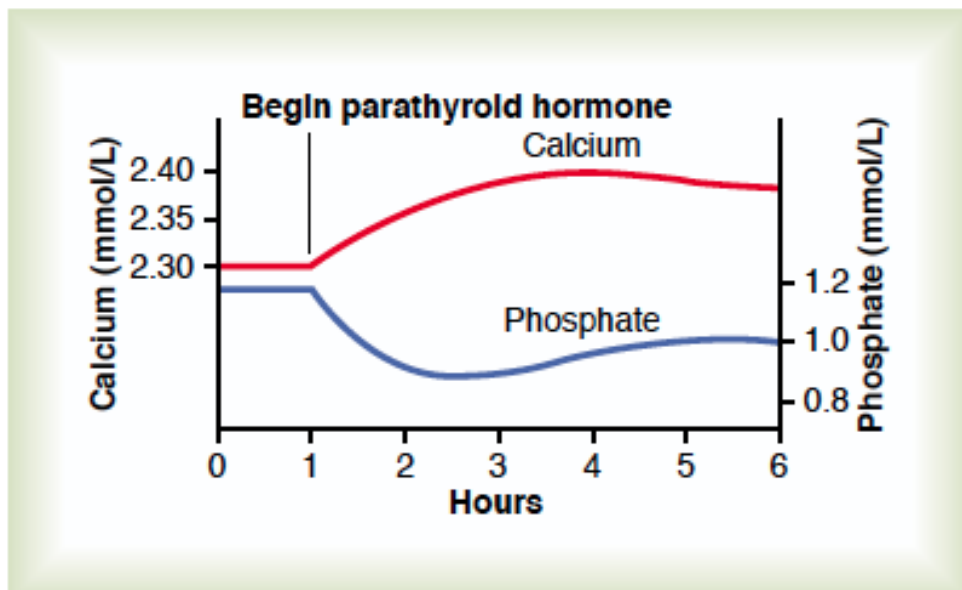
PTH, paratiroid bezlerden salgılanan 84 amino asitli bir polipeptittir (Şekil 2-8). Paratiroid bezler üzerinde yer alan kalsiyum reseptörleri, PTH sentezlenmesinde ve plazmadaki iyonize kalsiyum seviyesindeki değişimlere göre PTH sekresyonunda görev alırlar. Hipokalsemi de denilen kanda kalsiyum seviyesinin düşük olduğu durumlarda daha fazla PTH salgılanır. Tam tersi olarak PTH salgısı azaldığında kanda kalsiyum miktarı düşer. PTH'ın asıl görevi kandaki düşük kalsiyum seviyesini arttırarak düzenlemektir (Şekil 2-9) (16). Bu artış şu şekilde sağlanır:

1. PTH osteoklastları aktive ederek kemik yıkımını uyarır. Böylece kemikten kalsiyum ve fostat salınımı olur.
2. PTH böbreklerde kalsitriol sentezinin birinci basamağını hızlandırarak, bağırsaklardan kalsiyum reabsorbsiyonunu artırır.
3. PTH böbreklerden fosfat reabsorbsiyonunu da baskılar (14,16).



Şekil 2-8: Paratiroid bezlerin anatomik yerleşimi (32).

Çalışmamızda kullandığımız teriparatide preperatı 84 aminoasitli insan PTH'nın biyolojik olarak aktif ilk 34 amino asidinin rekombinasyonundan (PTH 1-34) oluşan bir ilaçtır. Piyasada Forsteo® ismi ile bilinmektedir. rhPTH (Rekombinant Human Paratiroid Hormone) olarak bilinen bu preperat paratiroid hormone reseptörlerinden olan hPTH-1 reseptörüne çok iyi bağlanır. Kemik metabolizması üzerinde herhangi bir yan etkisi bulunmamaktadır (14-16).



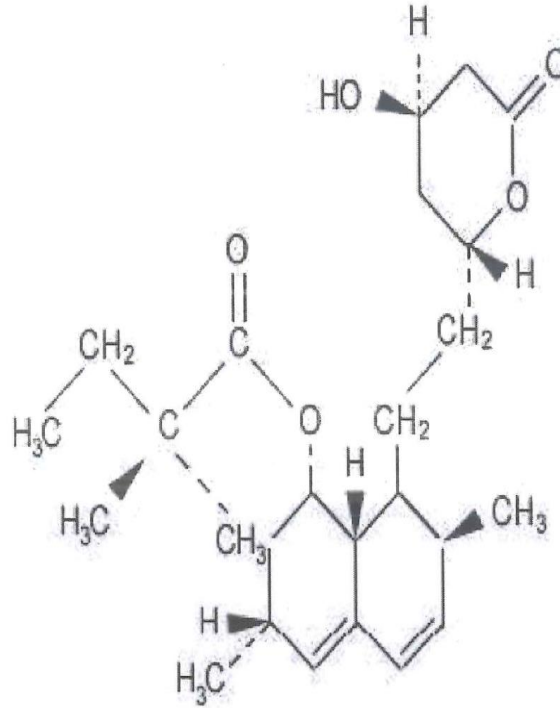
Şekil 2-9: Paratiroid salgısı sonrasında değişen kalsiyum ve fosfat seviyeleri (32).

2.3.1. PTH'nin Kemik Yapımını Arttırıcı Özelliği

Her ne kadar PTH kandaki kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde osteoklastları uyarak aktivite gösterse de yapılan çalışmalarda PTH'nin dozuna, çeşidine ve uygulama sıklığına göre anabolik ve katabolik etki gösterdiği bildirilmiştir. Aralıklı düşük doz PTH uygulamasının kemik dokusu sentezini arttırdığı, kemik mikro yapısını güçlendirdiği, kemik kütlesini arttırdığı ve kemik iyileşmesini hızlandırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (33-38). Bu çalışmalar tartışma bölümünde detaylı olarak incelenecektir.

2.4. Statinler

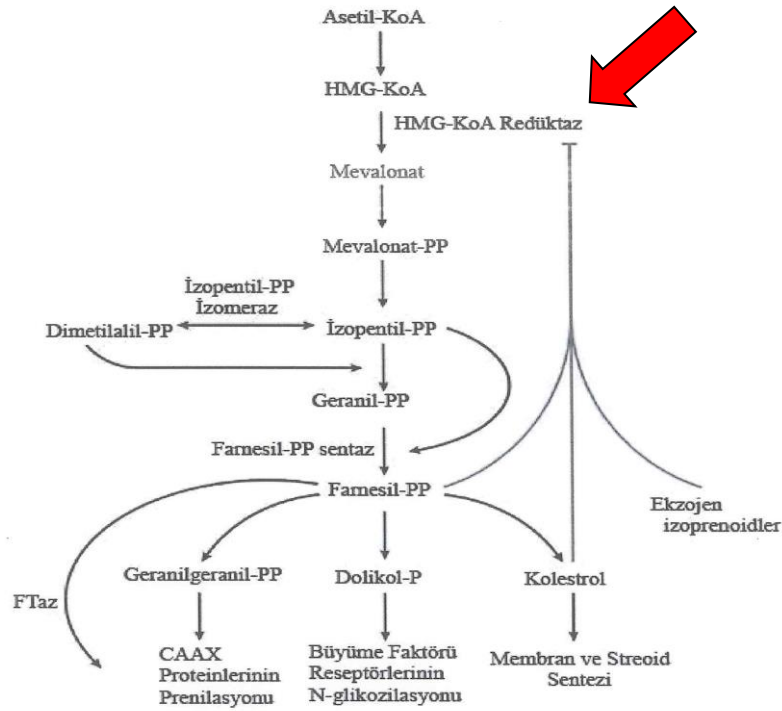
Statinler 1970'li yıllarda keşfedilmiş ve kolesterol seviyesinin düşürülmesinde kullanılan bir ilaçtır. Statinler, Penicillium citrinum tarafında üretilirler ve kolesterol yapımında kilit rol oynayan 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz (HMG-CoA redüktaz) enzimini inhibe ederler. Statinler ile ilgili çalışmaların başlarında HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin deney hayvanlarda oldukça fazla yan etkisi görüşmüş ayrıca etki süresinin de az olduğu bildirilmiştir. Doğal yollarla elde edilen statin türevi lovastatin bulunana kadar altı tane daha ürün piyasaya çıkmıştır. Bunlardan ikisi yarı-sentetiktir (simvastatin ve pravastatin), kalan dördü ise sentetiktir (Fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatindir). Fizikokimyasal özelliklerine bakılacak olursa, lovastatin, atorvastatin, serivastatinin lipofilik yapıda olduğu, pravastatinin hidrofilik, fluvastatinin ise hem lipofilik hem de hidrofilik özellikleri olduğunu belirtebiliriz. Statinlerin genel kimyasal yapısı Şekil 2-10'da gösterilmiştir. Statinler karaciğerde sitokrom P450 enzimi tarafından metabolize edilirler. Çalışmamızda kullanılan simvastatin özellikle sitokrom P3A (CYP3A) tarafından metabolize edilmektedir. Karaciğerden LDL alımını uyarır ve böylece kanda LDL seviyesinin azalmasını sağlar Ayrıca trigliserid değerlerini de düşürür. LDL seviyesindeki seviye düşüşüne paralel olarak trigliserid değerlerinde de benzer yüzdelerde düşüş sağlamaktadırlar (39-41).



Şekil 2-10: Statinlerin genel kimyasal yapısı

2.4.1. Simvastatin

Bir mantar türevi olan *Apergillus terreus* tarafından fermentasyon ile elde edilen simvastatin, suda çözünmeyen bir ilaçtır. Vücutta %60-80 oranında emilmesine rağmen sistemik dolaşıma ancak %5 kadarı geçer. Genel endikasyonu kolesterolün düşürülmesidir. Bu etkilerini kolesterol sentezinde bir enzim olan HMG-CoA redüktazı inhibe ederek yapar. Sentez mekanizmasındaki yeri Şekil2-11’de kırmızı ok ile gösterilmiştir. Sonuç olarak serumda LDL seviyesinin ciddi bir şekilde düşmektedir. İlaça duyarlılığı olanlarda, karaciğer hastalarında ve gebelerde kullanımı kontrendikedir. Sadece LDL seviyesinin düşüşünde görev almazlar, aynı zamanda kalp hastalıklarının önlenmesi ve tedavisi, immünsüpresyon, Alzheimer hastalarında hastalığı kontrol altına alabilmek ve antienflamatuar etkileri için de kullanılabilirler (40,41).



Şekil 2-11: Kolesterol sentez mekanizması ve HMG-KoA Redüktazın gösterilmesi

2.4.2. Statinlerin Kemik Yapımına Etkisi

Invitro olarak statinlerin BMP-2 ekspresyonunu stimüle ederek kemik yapımını arttırdığı literatürlerce gösterilmiştir (42,43). Ancak yapılan birçok invivo çalışma invitro sonuçları tamamen desteklememektedir. Buna sebep olarak da oral yol ile alınan statinlerin çok hızlı dolaşıma girmesi ve kanda istenilen düzeye ulaşamaması gösterilmektedir. Bu sebeple hızlı emilimin önlenmesi ve istenilen dozlarda yara bölgesine ulaştırılması açısından lokal olarak simvastatin uygulaması çalışmalarda daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır (44-46).

Bu konuda yapılan ilk çalışma, Mundy ve ark. tarafından, hayvan modellerinde statinlerin kemik yapımını uyarıcı etkileri üzerine yapılmıştır. Çalışmada statin çeşitleri olan lovastatin, simvastatin, fluvastatin ve mevastatin kullanılmış, sonuç olarak da kemik yapım markerlarının kontrol grubuna oranla iki-üç kat daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca kemik oluşumunun kontrol gruplarına göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (42).

Ayrıca Maeda ve ark. Statinlerin kemik yapımında görev alan büyüme faktörleri üzerinde yaptıkları araştırmada, statinlerin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sentezini arttırdığını bildirmişlerdir (47-48).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Deney İçin Kullanılan Gereçler

Deneyin gerçekleştirilmesi için kullanılan gereçlerin listesi aşağıda verilmiştir:

- 24 Adet New Zealand Cinsi Tavşan (24 Erkeki)
- Forsteo® Paratiroid hormon-Teriparatid (750µg teriparatid içeren 3

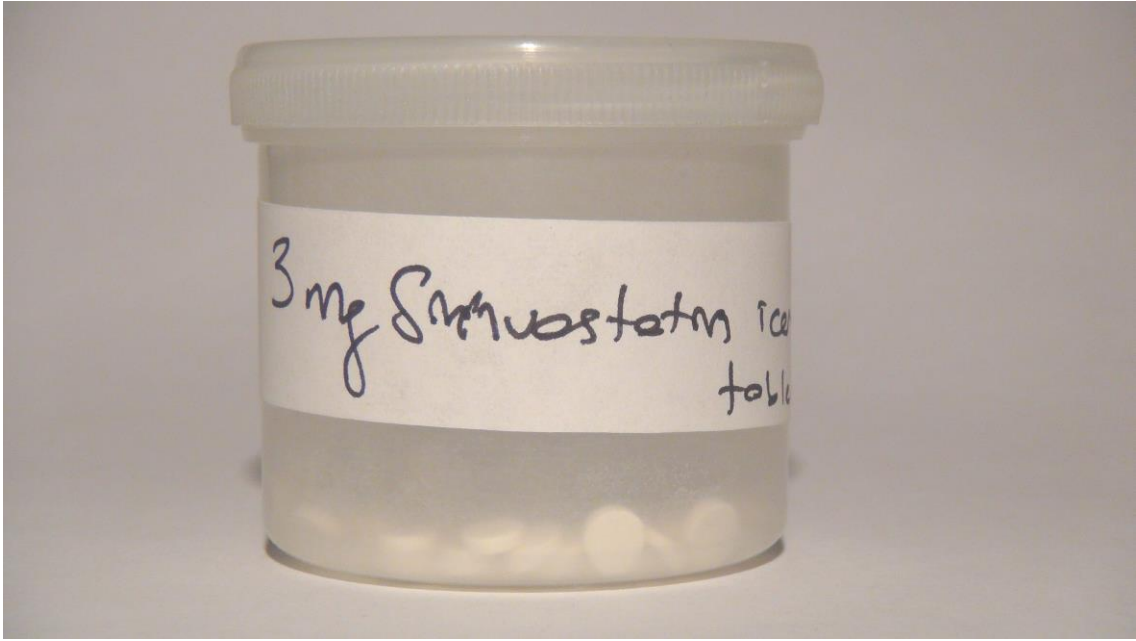
Fegersheim, Fransa)

- Bioss Kemik Grefti
- Ketalar 500mg/ml Enjektale Flakon
- Rompun Flakon (Xylazin Hidroklorid, Bayer Türk Kimya Sanayi Limited Şirketi)
- Ameliyat Seti
- Tur Motoru ve Piyasemen
- Dış Çapı 6mm olan Trephine Frez
- İnsülin Enjektörü
- 10cc Enjektör
- Batikon (povidon İodür)
- Distile Su 1L
- 5mm çapında simvastatin içeren tabletler
- Formaldehit Çözeltilisi (%10)
- 3-0 Yarım Yuvarlak 20mm Pegesorb® rapid Dikiş İpliği (Doğsan Tıbbi Malzeme Sanayi A.Ş. Türkiye)
- 3-0 Yarım Yuvarlak 20mm İpek Dikiş İpliği (Doğsan Tıbbi Malzeme Sanayi A.Ş. Türkiye)

3.1.2. Deneyde Kullanılan Biyomateryaller

Lokal simvastatin uygulamasında kullanılmak üzere, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda 5mm çapındaki simvastatin tabletler üretilmiştir (Şekil 3-1). Tabletlerin üretim methodu şu şekildedir: Öncelikle 100 mg simvastatin tartılmış, üzerine 200 mg avicel Ph 101 eklenip karıştırılmıştır. Bu karışımın üzerine %1 oranında magnezyum stearat eklenmiş ve aynı

şekilde karıştırılmıştır. Hazırlanan karışım tablet basım makinesinde 5 mm'lik zımba kullanılarak 3 mg simvastatin içeren tabletler haline getirilmiştir (49). Daha sonra tabletler Çerkezköy'de bulunan Gamma-Pak Sterilizasyon San. Ve Tic. A.Ş. tarafından steril edilmiştir. Sterilizasyon öncesinde ürün etiketlenmiş ve üzerinde dozimetre yerleştirilmiştir (Şekil 3-2). Yürüyen band üzerine konulan materyal 53 değişik konumda gama ışınlaması yapıldıktan sterilizasyonu sağlanmıştır (Şekil 3-3).



Şekil 3-1: Çalışmada kullanılan Simvastatin preperatı



Şekil 3-2: Çalışmada kullanılan Simvastatin preperatlarının sterilizasyonu için dozimetrenleme ve etiket yerleştirilmesi



Şekil 3-3: Çalışmada kullanılan Simvastatin preparatlarının sterilizasyon bandına koyulması ve sterilizasyon yapılması

Kemik greft materyali olarak da sığır kaynaklı (BioOss®, Geistlich Sons Ltd Wolhusen, Switzerland) kullanılmıştır (Şekil 3-4).



Şekil 3-4: Çalışmada kullanılan kemik grefti preparatı

Son biyomateryal olarak da PTH analogu olan Forsteo® (Şekil 3-5) kullanılmıştır. Forsteo'nun kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi içindeki çözeltisinin her dozu 20µg teriparatid içermektedir. Her 1 mililitre (ml) enjeksiyonluk çözelti 250 mikrogram teriparatid bulunmaktadır. Doz ayarlaması 30µg/kg olacak şekilde yapılmıştır. Soğuk zincir ile gelen preperat deney süresi boyunca buzdolabında muhafaza edilmiştir.



Şekil 3-5: Çalışmada kullanılan Teriparatit preperatı

3.1.3. Elisa Araştırmasında Kullanılan Gereçler

- Santrifüj (Hettich Universal 32)
- Pipet takımı (Finnpipette)
- Karıştırıcı (Es-clot rotative shaker ES-24)
- Mikroplate yıkayıcı (Medispec ESW-Microplate washer)
- ELISA okuyucu (ChroMate, 4300 Microplate Reader)
- Etüv (W.C. Heraeus Hanau, RB 500)

3.1.4. Biyokimyasal Analiz (Elisa) İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler

Rabbit Parathyroid hormone (PTH) Elisa Kit (YH Biosearch Laboratory, China) içeriği:

- Biotinlenmiş anti PTH antikor
- Standart Solüsyonu
- Standart Dilüent
- Streptavidin-HRP
- Kromojen solüsyonu A
- Kromojen solüsyonu B
- Konsantre Yıkama Solüsyonu
- Stop Solüsyonu
- Anti PTH kaplı microplate

3.2. Yöntem

Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 2013/128 nolu kararı raporu alındıktan sonra İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Kemik dokularının histopatolojik incelemeleri İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji Anabilim Dalı'nda, kan ürünlerinin biyokimyasal incelemelerini İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirdik.

Çalışmamızda 6-12 aylık 24 adet New Zealand cinsi 2500-3000g ağırlığında 24 erkek denek, deney süresi boyunca $21 \pm 1^\circ\text{C}$ sıcaklıkta, bağıl nem oranı %40-60, ışık periyodu 12 saat aydınlık 12 saat karanlık standardını sağlayacak şekilde otomatize edilmiş olan ortamda, metal kafesler içerisinde muhafaza edilmişlerdir. Denekler normal su (çesme suyu) ve İstanbul Yem Sanayii tarafından hazırlanan standart laboratuvar yemi ile yeterli miktarda (ad libitum) beslenmişlerdir (Tablo 3-1).

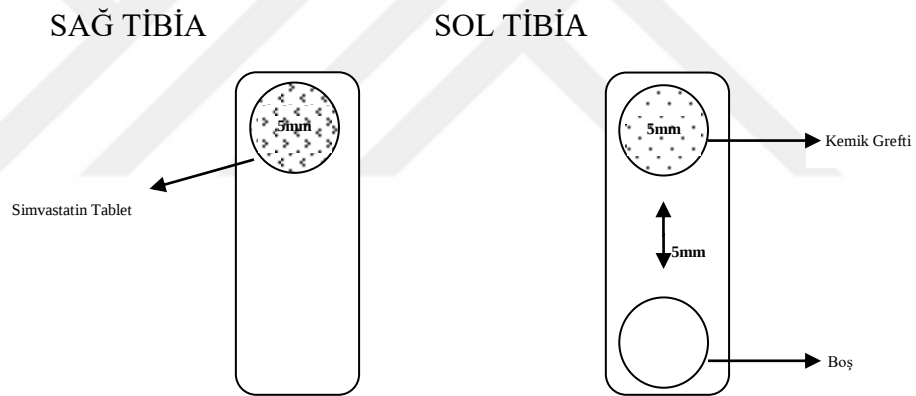
Ham Protein	En az	%24
Ham Selüloz	En az	%7
HCL'de Çözülmeyen Kül	En çok	%2
Kalsiyum	En az - En çok	%1 - %2.8
Fosfor	En az	%0.9
Sodyum	En az	%0.5-0.7
Sodyum Klorür	En çok	%1
Lizin		%1
Metiyonin	En az	%0.6
Enerji	2650 kcal/kg	

Tablo 3-1: Katı Yem İçeriği

Denek olarak kullanılan tavşanlara daha önce herhangi bir çalışma uygulanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen tavşanların preoperatif olarak iç ve dış parazit kontrolleri yapılmış, ağırlıkları ölçülmüş (Şekil 3-7) ve tüm çalışma süresince ayrı kafeslerde kalmaları sağlanmıştır (Şekil 3-21,22).

Opere edilecek deney hayvanlar operasyon öncesi 12 saat aç bırakılmıştır. Deney hayvanlarının 35 mg/kg Ketamin HCl (50 mg/ml Ketalar®, Parke Davis) ve 10mg/kg Xylazin HCl (23.32mg/ml Rompun®, Bayer) IM enjeksiyonu yapılarak genel anestezileri sağlanmıştır (Şekil 3-8). Kritik size defekti açılacak tibia bölgesi traşlanıp (Şekil 3-9) iyot solüsyonu (Baticon, ADECA, Samsun) ile dezenfekte edilip steril örtüler örtüldükten sonra (Şekil 3-10), bölgenin 40mg/ml artikain HCl ve 0.012 mg/ml epinefrin içeren 2ml solusyonunun (Ultracain® DS Forte) lokal anestezisi subkutan olarak sağlanmıştır. Tibia bölgesine ulaşmak için iki defekt açılacak bacakta 4 cm'lik, tek defekt açılacak bacakta 2-2.5cm'lik longitudinal yönde cilt, cilt altı ve periost kesisi yapılmıştır. Künt diseksiyonla tibiaların medial yüzeyleri açığa çıkarılıp yumuşak dokular ekarte edilmiştir (Şekil 3-11). Periostun dikkatli bir şekilde elevasyonundan sonra serum fizyolojik irrigasyonu altında tur motoru piyasemenine takılı dış çapı 6 mm çapındaki trefine frez yardımı ile (standardizasyonu sağlamak amacıyla), kemiğin korteks ve medulla tabakalarını da içine alan, aralarında 5mm aralık olacak şekilde

2mm derinliğinde iki adet defekt açılmıştır (Şekil 3-6,12,14). Diğer tibia da aynı diseksiyon işlemi tekrarlanarak bir adet defekt açılmıştır (Şekil 3-18). Defektlerin standardizasyonu her aşamada periodontal sond ile ölçülmüştür (Şekil 3-13). Simvastatin implant tablet, lipofilik özelliği sebebiyle, kemik iliği aracılığıyla geçiş yaparak diğer defekti etkilememesi için, tek kemik defekti bulunan yerleştirilmiştir. İki standart defekt açılan tarafta ise (randomize olarak sağ ya da sol tibia) bir defekte kemik grefti koyulmuş (Şekil 3-15), diğer defekt ise kontrol amacı ile boş bırakılmıştır. Daha sonra cilt altı dokular 3.0 yarım yuvarlak Pegasorb (Dogsan, İstanbul, Türkiye) ile (Şekil 3-16) cilt dokuları ise 3.0 a travmatik keskin ipek (Dogsan, İstanbul, Türkiye) dikişler ile kapatılmıştır (Şekil 3-17,19). Post operatif olarak tavşanlara tetrasiklin (50mg/kg) IM verilmiştir. Kırılmaların önlenmesi için tampon ve flaster uygulaması yapılmıştır (Şekil 3-20).



Şekil 3-6: Örnek defekt şeması gösterilmiştir.

Deney hayvanları 4 gruba ayrılmıştır:

- 1.Grup : rhPTH uygulanmış (erken kemik iyileşmesi incelenmiştir)
- 2.Grup : rhPTH uygulanmamış (erken dönem kemik iyileşmesi üzerine etkileri incelenmiştir)
- 3.Grup : rhPTH uygulanmış (geç dönem kemik iyileşmesi incelenmiştir.)
- 4.Grup : rhPTH uygulanmamış (geç dönem kemik iyileşmesi incelenmiştir.)

1. ve 3. deney grubu hayvanlarına gün aşırı 30µg/kg recombinant paratiroid hormon subkütanöz enjekte edilmiş, aynı günlerde kontrol gruplarına ise (2. Ve 4. Grup) aynı miktarda distile su (parathormon analogunun çözücüsü olduğu için) subkütanöz olarak enjekte edilmiştir. Birinci ve ikinci grup cerrahiden 15 gün sonra üçüncü ve dördüncü grup ise cerrahiden 30 gün sonra 135mg/kg sodyum pentotal intraperitoneal olarak kullanılarak sakrifiye edilmiş, tibia kemikleri diseke edilmiştir. Elde edilen örnekler, % 10 'luk formol çözeltisinin içine alınmıştır. Biyokimyasal inceleme için 0., 15. ve 30. günlerde marjinal kulak veninden 4'er ml kan almıştır. Biyokimyasal belirteç olarak kalsiyum, fosfor ve parathormon bakılmıştır. Randomizasyonda tüm gruplar sağ-sol alt-üst defektlere randomize olarak uygulanmıştır.

3.2.1. Deney Grupları

Deney hayvanları 4 genel gruba ayrılmıştır.

1.Grup : rhPTH uygulanmış (erken kemik iyileşmesi incelenmiştir)

Bu deney grubunda 6 erkek tavşan yer almaktadır. Deneyin yapıldığı gün dahil olmak üzere 15 gün boyunca gün aşırı 30µg/kg paratiroid hormone subkütanöz olarak uygulanmıştır. Deney günü (0.Gün) ve 15. Günde 4ml kan biyokimyasal inceleme yapılmak üzere marjinal kulak veninden alınmıştır. 15. gün 135 mg/kg sodyum pentotal intraperitoneal enjeksiyon yapılarak deney hayvanları sakrifiye edilmiştir.

2.Grup : rhPTH uygulanmamış (erken dönem kemik iyileşmesi üzerine etkileri incelenmiştir)

Bu deney grubunda 6 erkek tavşan yer almaktadır. Deneyin yapıldığı gün dahil olmak üzere 15 gün boyunca gün aşırı, kontrol grubuna enjekte edilen parathormon hacmi ile aynı hacimde, subkütanöz olarak steril distile su uygulanmıştır. Deney günü (0.Gün) ve 15. Günde 4ml kan biyokimyasal inceleme yapılmak üzere marjinal kulak veninden alınmıştır. 15. gün 135 mg/kg sodyum pentotal intraperitoneal enjeksiyon yapılarak deney hayvanları sakrifiye edilmiştir.

3.Grup :rhPTH uygulanmış (geç dönem kemik iyileşmesi incelenmiştir.)

Bu deney grubunda 6 erkek tavşan yer almaktadır. Deneyin yapıldığı gün dahil olmak üzere 30 gün boyunca gün aşırı 30µg/kg paratiroid hormone subkütanöz olarak uygulanmıştır. Deney günü (0.Gün), 15. ve 30. günlerde 4er ml kan, biyokimyasal inceleme yapılmak üzere marjinal kulak veninden alınmıştır. 30. gün 135 mg/kg

sodyum pentotal intraperitoneal enjeksiyon yapılarak deney hayvanları sakrifiye edilmiştir.

4.Grup :rhPTH uygulanmamış (geç dönem kemik iyileşmesi incelenmiştir.)

Bu deney grubunda 6 erkek tavşan yer almaktadır. Deneyin yapıldığı gün dahil olmak üzere 30 gün boyunca gün aşırı, kontrol grubuna enjekte edilen parathormon hacmi ile aynı hacimde, subkütanöz olarak steril distile su uygulanmıştır. Deney günü (0.Gün), 15. ve 30. günlerde 4er ml kan, biyokimyasal inceleme yapılmak üzere marjinal kulak veninden alınmıştır. 30. gün 135 mg/kg sodyum pentotal intraperitoneal enjeksiyon yapılarak deney hayvanları sakrifiye edilmiştir.

Gruplar ve Alt Gruplar

1.Grup : rhPTH uygulanmış (erken dönem kemik iyileşmesi incelenmiştir)

1-A:3 Adet Erkek Tavşan, rhPTH Pozitif, Erken Dönem Kemik İyileşmesi

1-B:3 Adet Erkek Tavşan, rhPTH Pozitif, Erken Dönem Kemik İyileşmesi

2.Grup : rhPTH uygulanmamış (erken dönem kemik iyileşmesi üzerine etkileri incelenmiştir)

2-A:3 Adet Erkek Tavşan,rh PTH Negatif, Erken Dönem Kemik İyileşmesi

2-B:3 Adet Erkek Tavşan,rh PTH Negatif, Erken Dönem Kemik İyileşmesi

3.Grup : rhPTH uygulanmış (geç dönem kemik iyileşmesi incelenmiştir.)

3-A:3 Adet Erkek Tavşan, rhPTH Pozitif, Geç Dönem Kemik İyileşmesi

3-B:3 Adet Erkek Tavşan, rhPTH Pozitif, Geç Dönem Kemik İyileşmesi

4.Grup : rhPTH uygulanmamış (geç dönem kemik iyileşmesi incelenmiştir.)

4-A:3 Adet Erkek Tavşan, rhPTH Negatif, Geç Dönem Kemik İyileşmesi

4-B:3 Adet Erkek Tavşan, rhPTH Negatif, Geç Dönem Kemik İyileşmesi



Şekil 3-7: Tavşanların hassas tartılar ile tartılması.



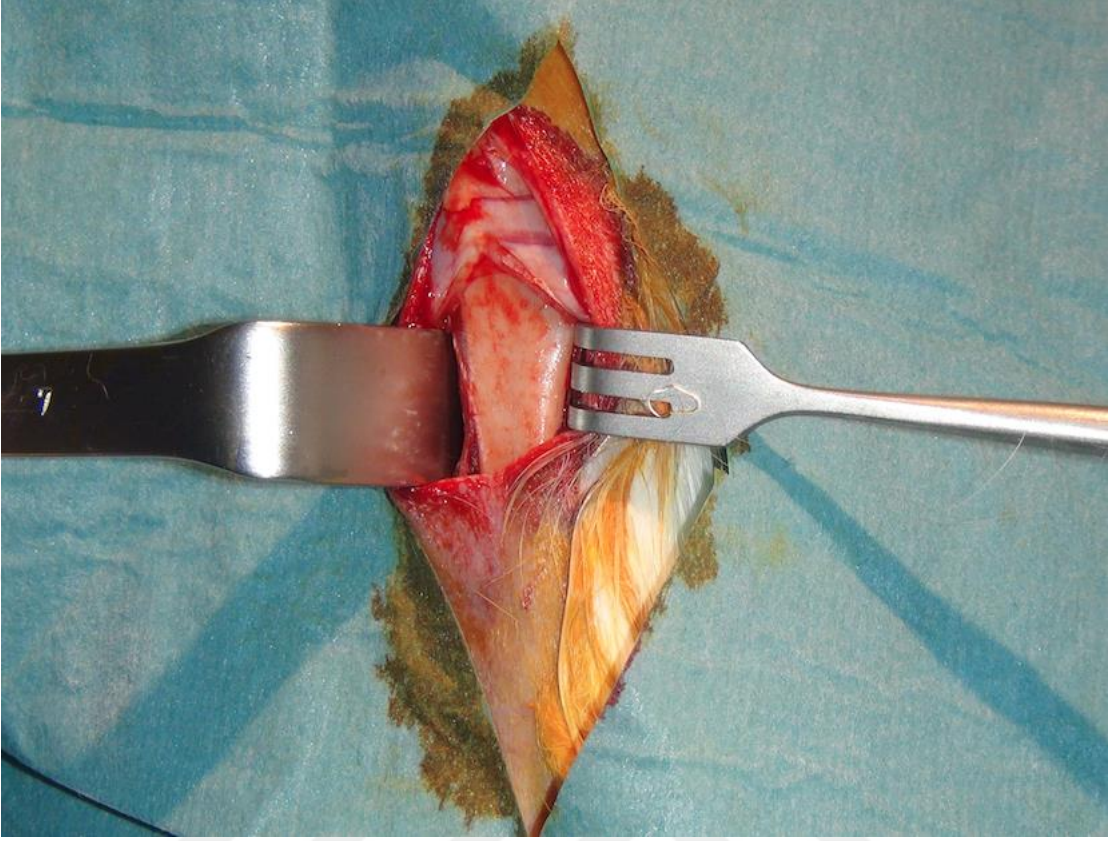
Şekil 3-8: IM enjeksiyonlar ile genel anestezinin sağlanması



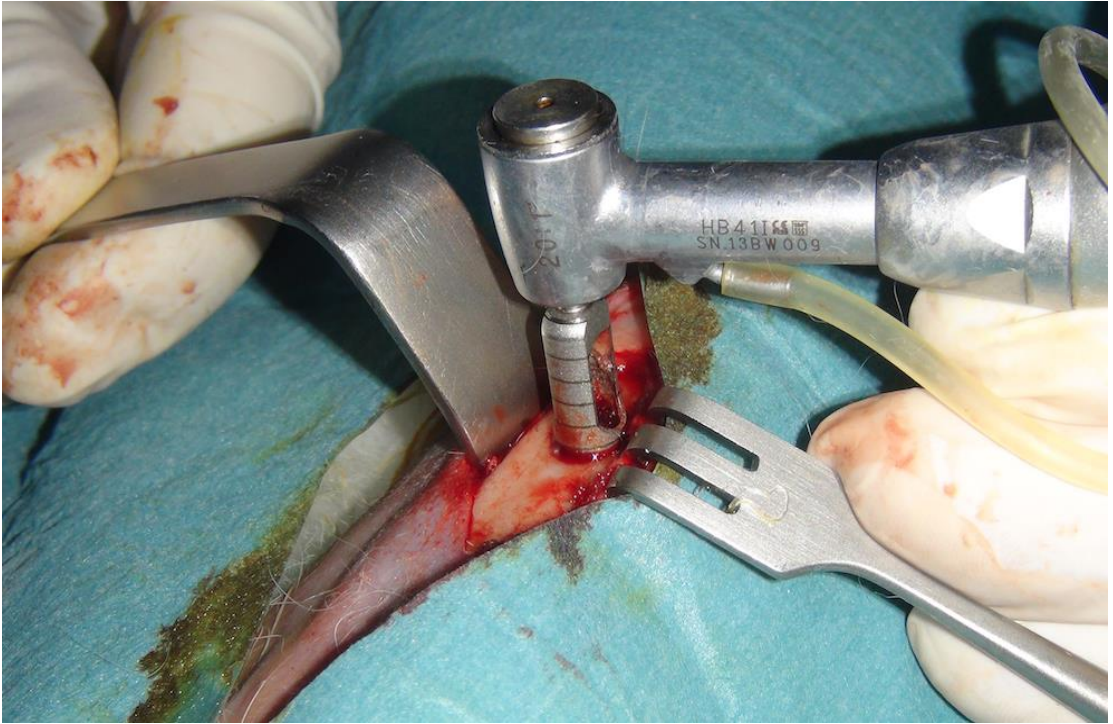
Şekil 3-9: Cerrahi yapılacak bölgenin traş edilmesi.



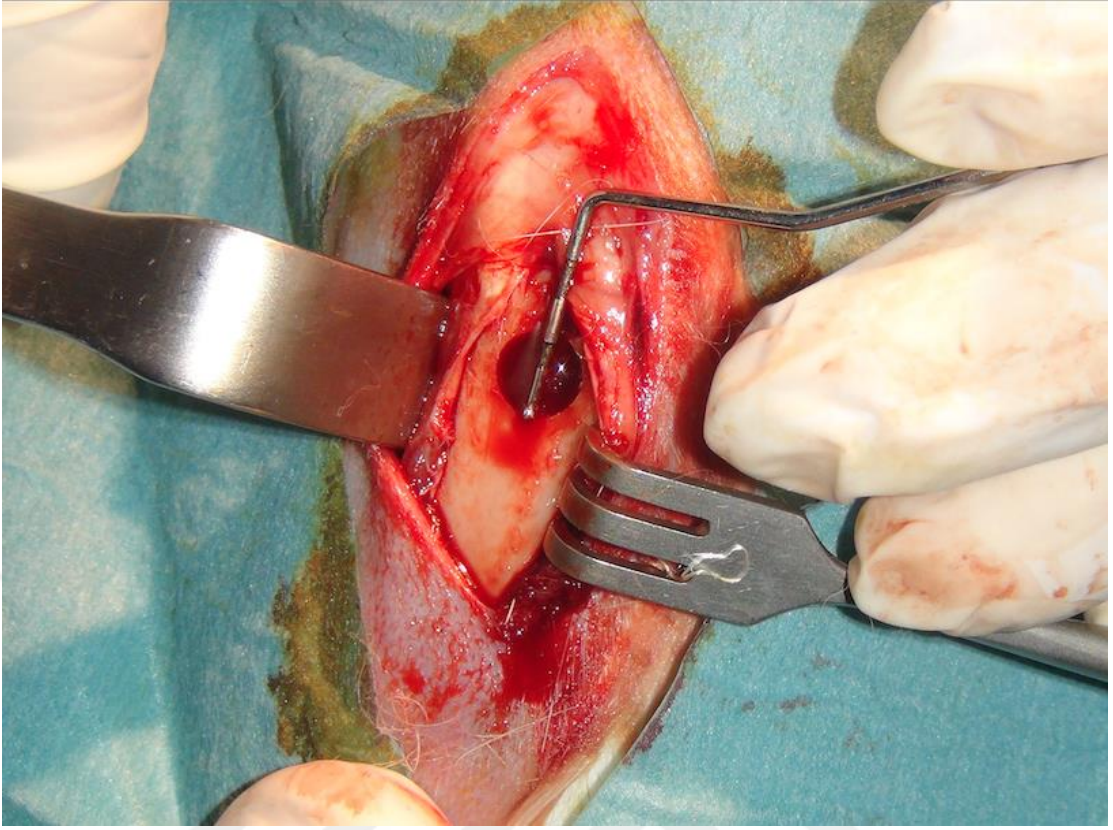
Şekil 3-10: Cerrahi bölgenin batikon ve steril örtüler ile antisepsisinin sağlanması.



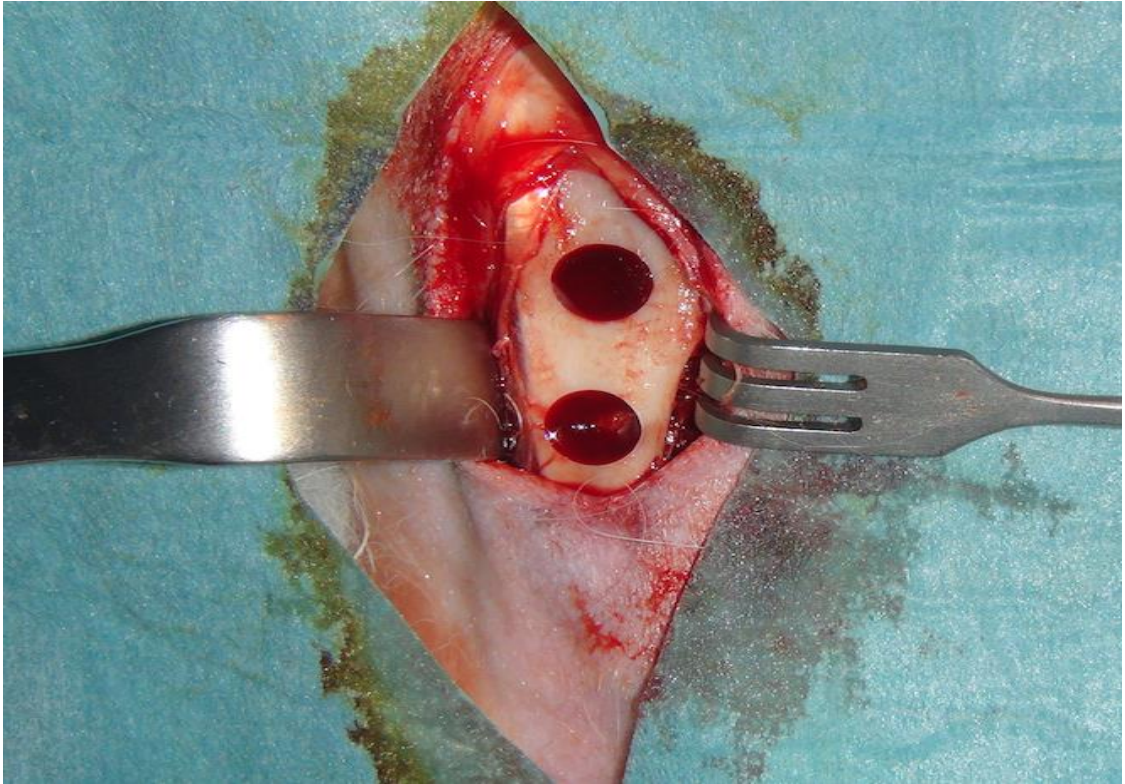
Şekil 3-11: Longitudinal yönde yapılan cilt, cilt altı ve peiost kesisi.



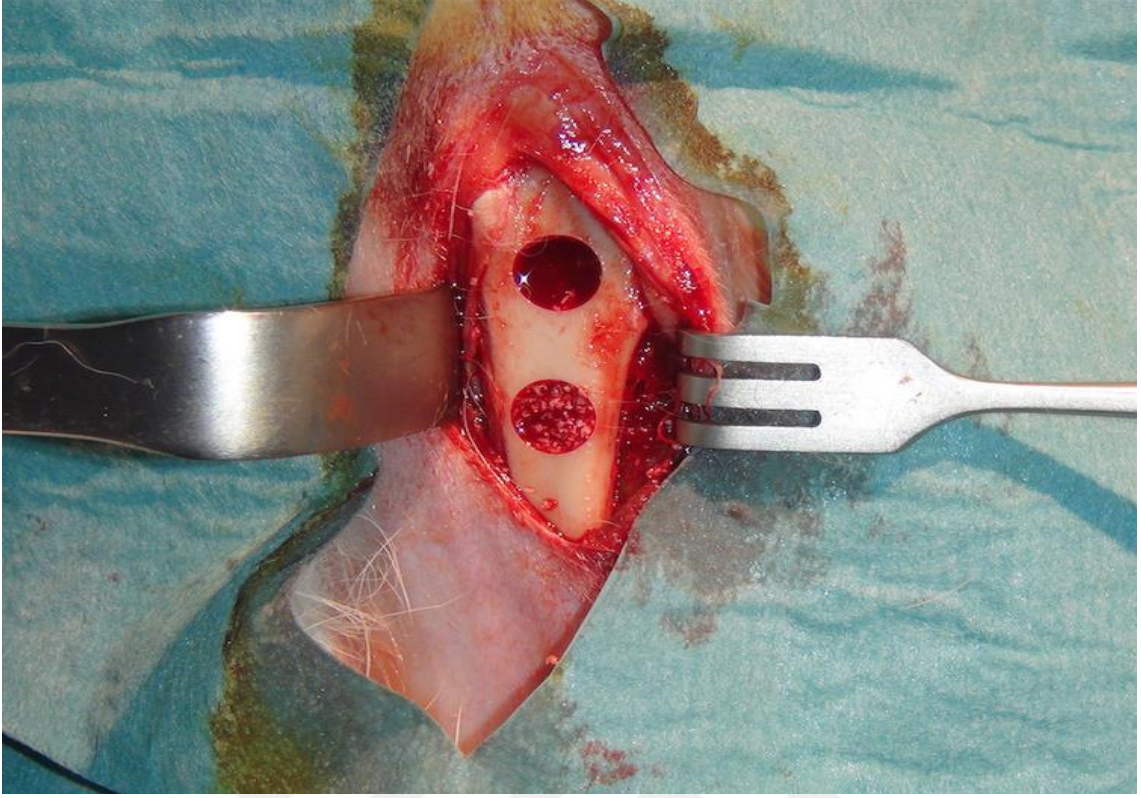
Şekil 3-12: Standardize edilmiş 5mm genişliğindeki defektlerin trephine frezler ile açılması.



Şekil 3-13: Standardize defektlerin ölçülerek kontrol edilmesi.



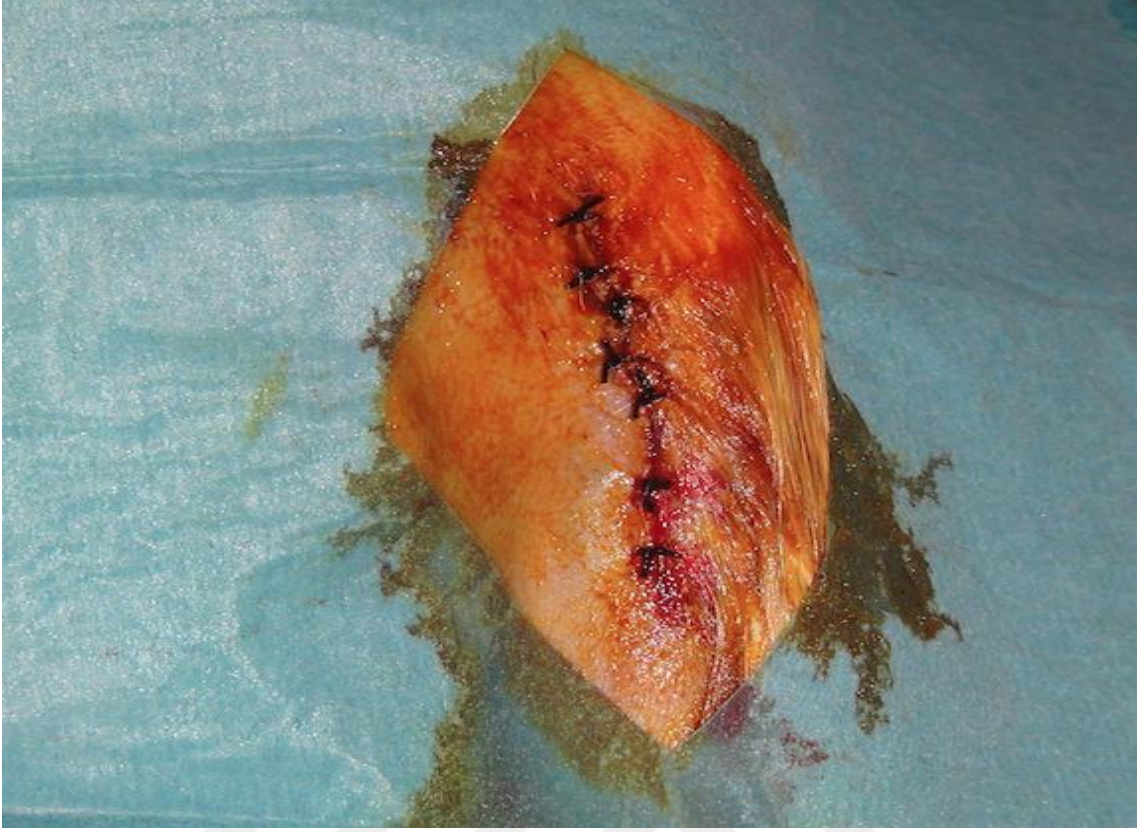
Şekil 3-14: Aralarında 5mm mesafe olacak şekilde açılmış defektlerin görüntüsü



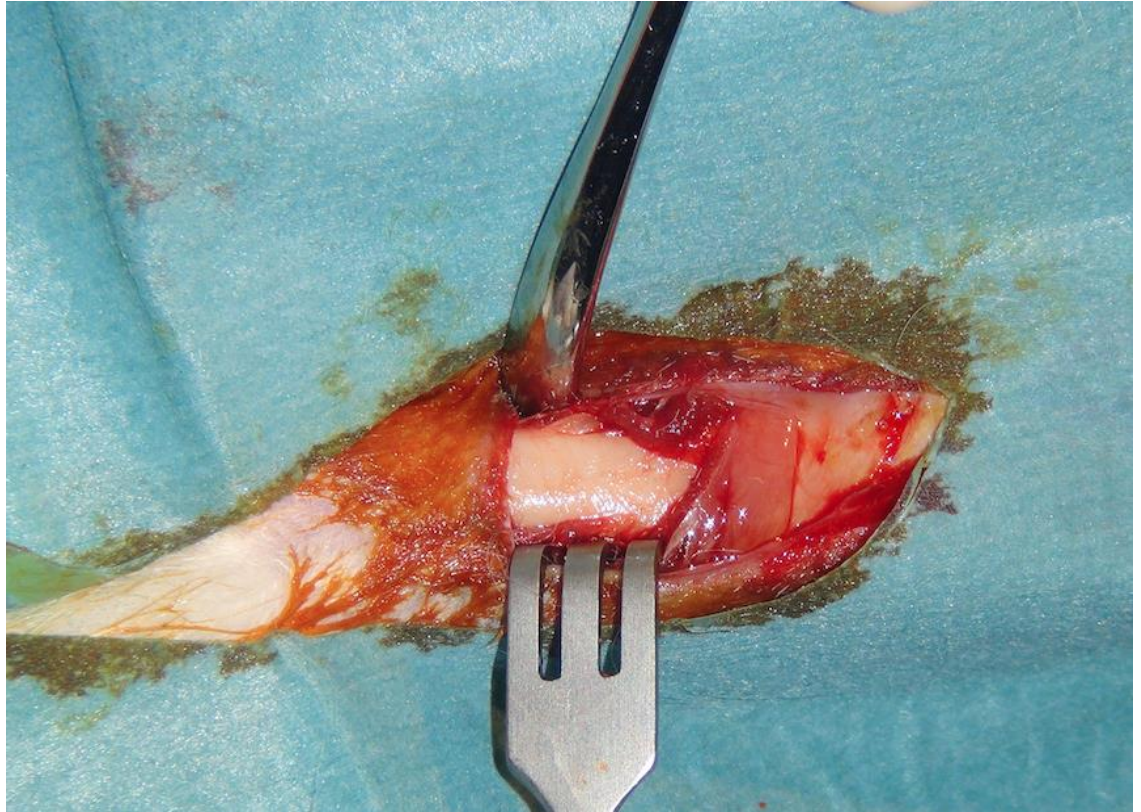
Şekil 3-15: Kemik grefti uygulanmış defekt görüntüsü.



Şekil 3-16: Kas dokularının rezorbe olabilen suture ile dikişmesi.



Şekil 3-17: Cilt dikişinin ipek suture ile yapılması.



Şekil 3-18: Randomize tek açılan defekt için yapılan kesi.



Şekil 3-19: Cilt dikişinin ipek süturlar ile yapılması.



Şekil 3-20: Kırılmaların  nlenmesi için tampon ve flaster uygulaması.



Şekil 3-21: Standardize deney hayvanı kafeslerinde bakım.



Şekil 3-22: Deney hayvanlarında parathormon uygulaması sırasında kılavuz olması için kartların kafeslere konulması.

3.2.2. Histopatolojik İnceleme Yöntemleri Ve Değerlendirme Kriterleri

Tibialar yumusak dokularından arındırılarak % 10 luk formaldehit solusyonunda 8-12 saat fikse edilmiştir. Suda çalkalanarak %26 formik asit, %8,5 sodyum sitrat içeren dekalsifikasyon solusyonuna (Thermo-Shandon TBD-2) konuldu. Solusyonlar 48 saatte bir değiştirilerek 10-12 gün boyunca dekalsifiye edilmiştir. Dekalsifikasyondan sonra defekt sahasının tamamını içine alacak şekilde kemik vertikal eksenini boyunca kesilerek kasetlendi. Rutin takip işlemini takiben parafin bloklara gömülmüştür. Parafin bloklardan 5µ luk kesitler alınarak lam üzerine yerleştirilmiş ve deparafinizasyon ve şeffaflandırma işlemlerinden sonra rutin Hematoksilen-Eosin ile boyanmış ve ışık mikroskopunda farklı büyütme ölçeklerinde incelenmiştir. Bütün gruplardan elde edilen kesitler sınıflanmış ve skorlanmıştır.

Histopatolojik incelemelerde;

- İltihap
- Fibröz doku oluşumu
- Nekroz
- Yeni kemik yapımı karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Trabeküler kemik :

- %0 - %5 arası alanı kaplıyorsa (0)
- %5 – %30 arası alanı kaplıyorsa (1),
- %30 – %60 arası alanı kaplıyorsa (2)
- %60’tan fazla alanı kaplıyorsa (3) olarak değerlendirilmiştir.

İltihap

- %0 - %5 arası alanı kaplıyorsa (0)
- %5 – %30 alanda ise (1),
- %30– %60 arasında ve 1-2 mikro abse odacı içeriyorsa (2),
- %60’ın üzerinde / çok sayıda mikro abse odakları içeriyorsa (3) olarak değerlendirilmiştir.

Nekroz

- %0 - %5 arası alanı kaplıyorsa (0)
- %5 – %30 arası (1),
- %30 – %60 arası (2),
- %60’tan fazla ise (3) olarak değerlendirilmiştir.

Yeni kemik alan verileri histomorfometrik yöntem ile hesaplanmıştır.

Fibrozis

- %0 - %5 arası alanı kaplıyorsa (0)
- %5 – %30 arası (1),
- %30 – %60 arası (2)
- %60’tan fazla ise (3) olarak değerlendirilmiştir.

3.2.3. Biyokimyasal İnceleme Yöntemleri Ve Değerlendirme Kriterleri

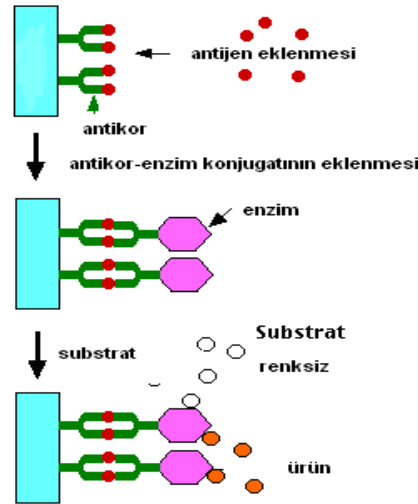
3.2.3.1. Serumdaki Markerların İncelenmesi

Tavşanlardan alınan kanlar 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj (Hettich Universal 32) edildikten sonra, ayrılan serumlar test sayısı tamamlanıncaya kadar -20°C’de saklanmıştır.

3.2.3.2. Elisa Yöntemi

Bu yöntem, kantitatif olarak protein miktarını belirlemek için kullanılan yöntemlerden biridir. ELISA yönteminde protein miktarını belirlemek için yapılan işaretleme radyoaktif maddelerle değil, enzim aracılığıyla yapılmaktadır.

ELISA terimi “Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay” sözünün baş harflerinden oluşur. Bu yöntemde reaksiyonun bileşenlerinden biri solid faza kaplanmıştır. Bu solid faz küçük kürecikler veya mikrotiter plaklar olabilir. Bu özellik serbest veya bağlanmış işaretli moleküllerin ayrılmasına yardımcı olur. Bilinen miktarda antijen ihtiva eden standartlar ve örnekler eklenip bunların antikor kaplı yüzeye bağlanması sağlanır. Bağlanmayan antijenin yıkama işlemi ile uzaklaştırılmasından sonra bağlanan antikordan farklı enzim işaretli ikinci antikor ilave edilir. Bu şekilde oluşan komplekse “Antikor- Antijen- Antikor enzim solid faz sandviç kompleksi” denir. Bağlanmamış durumdaki sekonder antikorlar yıkama işlemi ile uzaklaştırılır ve enzimin substratı eklenir. Enzim substratı ile etkileşir ve örnekteki antijen miktarı ile doğru orantılı renk reaksiyonu oluşur. Bu renk reaksiyonun absorbansı spektrofotometrede belli dalga boyunda okunur ve konsantrasyonu bilinen standartlarla çizilen standart eğri yardımıyla örneklere ait konsantrasyonlar belirlenir (Şekil 3-23).



Şekil 3-23: ELISA Yönteminin şeması (49).

Hasta ve kontrol grubuna ait serum PTH (YH Biosearch Laboratory, China) düzeyleri ELISA yöntemi ile duplike çalışılarak belirlenmiştir.

3.2.3.3. PTH Seviyelerinin Belirlenmesi

PTH düzeylerini belirlemek için kullanılacak 600pg/mL, 300pg/mL, 150pg/mL, 75pg/mL, 37.5pg/mL değerlerinde standartlar 1200pg/mL stok standarttan Standart Dilüent Buffer kullanılarak hazırlanmıştır. Serum örnekleri -20°C'den çıkartılarak oda sıcaklığına getirilmiştir.

Tüm antikor kaplı kuyucuklara 50µL standart ve 40µL serum örnekleri eklendikten sonra serum örneklerinin bulunduğu kuyucuklara 10µL PTH antikor eklenmiştir. Daha sonra her bir kuyucuğa 50µL Streptavidin-HRP otomatik pipet yardımıyla uygulanmıştır. Mikrokuyucuklar 37°C'de 2 saat boyunca inkübasyona bırakılmıştır (W.C. Heraeus Hanau, RB 500). 350µL yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkama yapıp (Medispec ESW- Microplate washer), iyice kurutulduktan sonra ilk önce 50µL Kromojen solüsyonu A, daha sonra Kromojen solüsyonu B eklenip 10 dakika boyunca 37°C'de, karanlıkta inkübasyona bırakılmıştır. Oluşan renk reaksiyonu 50µL stop solüsyonu ilavesiyle durdurulmuştur. 450nm'de ELISA okuyucuda (ChroMate, 4300 Microplate Reader) örneklerin absorbansları ve konsantrasyonları ayrı ayrı okunmuştur. Absorbansları okunan ve değerleri bilinen standartlar yardımıyla logaritmik olarak çizilen standart eğri grafiğinden hesaplanan konsantrasyon değerleri otomatik olarak okunan konsantrasyonlarla karşılaştırılmıştır.

3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme Yöntemleri Ve Kriterleri

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 for Windows kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı ölçütler; ortalama ve yüzde dağılımı olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Gruplar arasındaki ortalama farklarının saptanması için parametrik koşullar sağlanamadığı için bağımsız gruplarda Mann Whitney U testi bağımlı gruplarda Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. Dikotom değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare analizi (gerekli durumlarda Fisher'ın kesin testi) kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ olarak alınmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

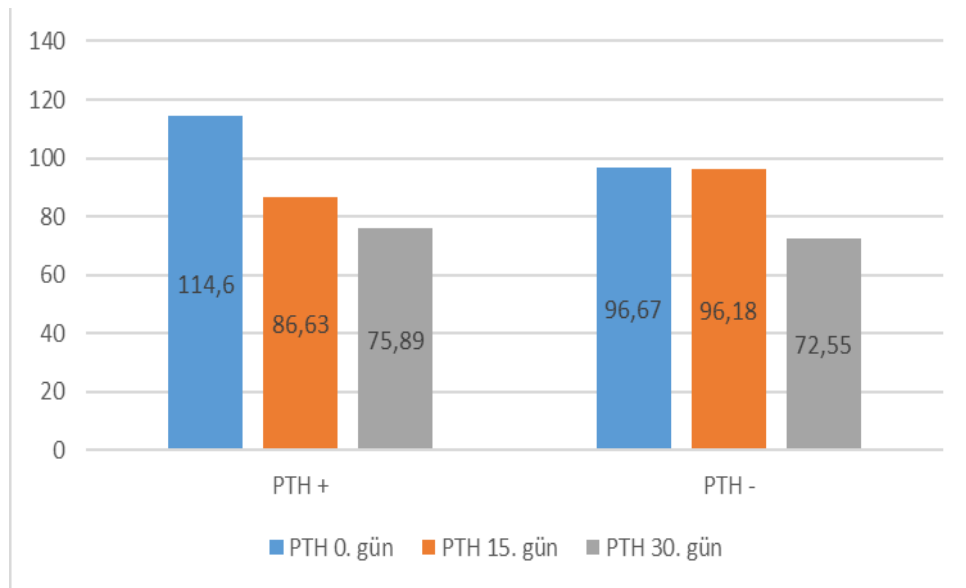
Tablo 4-1: rhPTH – ve + gruplarda Ca, P ve PTH değerlerinin 0. 15. Ve 30. Günlerdeki düzeylerinin karşılaştırılması

	PTH - Grup Ortalama±SS Ortanca	PTH + Grup Ortalama±SS Ortanca
Ca 0. gün	14.20±0.76 14.50	13.89±0.72 13.85
Ca 15. gün	13.92±1.13 14.50	13.77±0.59 13.80
Ca 30. gün	13.56±0.35 13.4	13.42±0.52 13.7
P 0. gün	3.90±0.76 4.0	4.0±0.78 4.05
P 15. gün	3.64±0.63 3.70	4.13±0.69 4.15
P 30. gün	3.52±0.79 3.60	3.42±0.38 3.40
PTH 0. gün	94.67±45.93 71.45	114.58±30.44 110.37
PTH 15. gün	96.18±46.94 80.15	86.63±33.19 82.08
PTH 30. gün	72.55±15.18 65.46	75.89±16.01 73.95

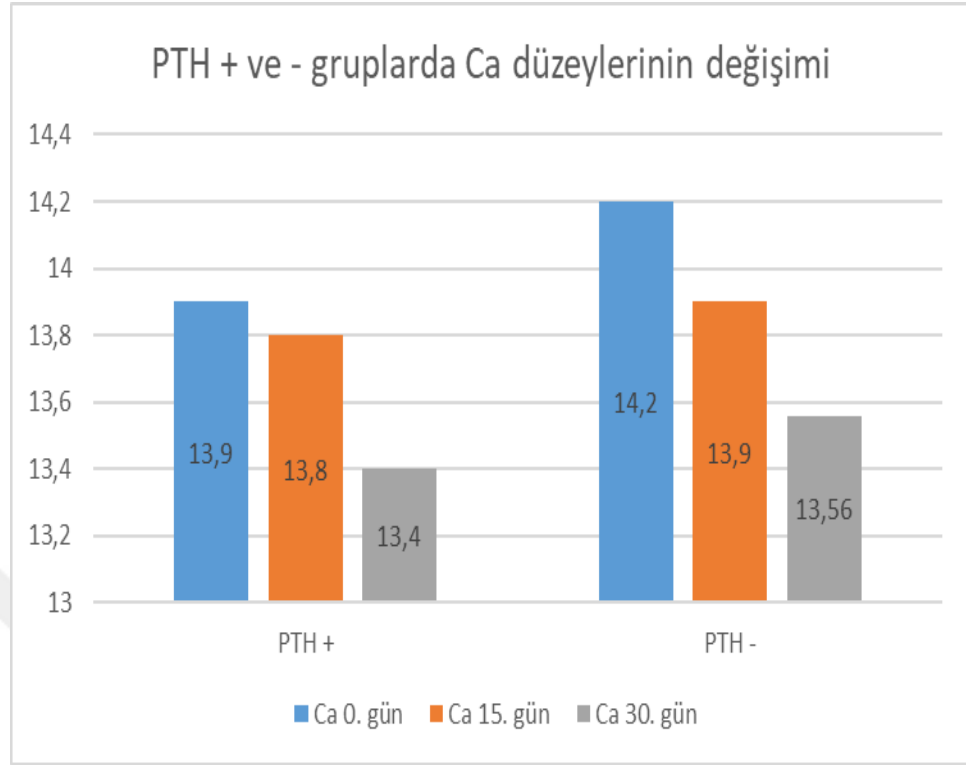
Tablo 4-2: rhPTH – ve + gruplarda 0.-15. ve 0.-30. Günlerdeki yüzde değişimlerinin karşılaştırılması *Mann-Whitney U testi uygulanmıştır

	PTH - Grup Ortalama±SS Ortanca	PTH + Grup Ortalama±SS Ortanca	p değeri
Ca değişim 0-15. gün	-2.33±8.6 3.82	-0.68±6.16 1.44	0.75
Ca değişim 0-30. gün	-0.44±4.35 2.29	-1.65±4.46 0	0.66
P değişim 0-15. gün	-7.65±19.02 -9.30	5.23±18.45 12.12	0.16
P değişim 0-30. gün	-17.46±5.53 -14.54	-1.94±24.40 -3.03	0.42
PTH değişim 0-15. gün	14.20±48.00 -2.25	-18.62±34.33 -23.42	0.09
PTH değişim 0-30. gün	-25.01±33.23 -23.12	-35.73±11.94 -34.41	0.55

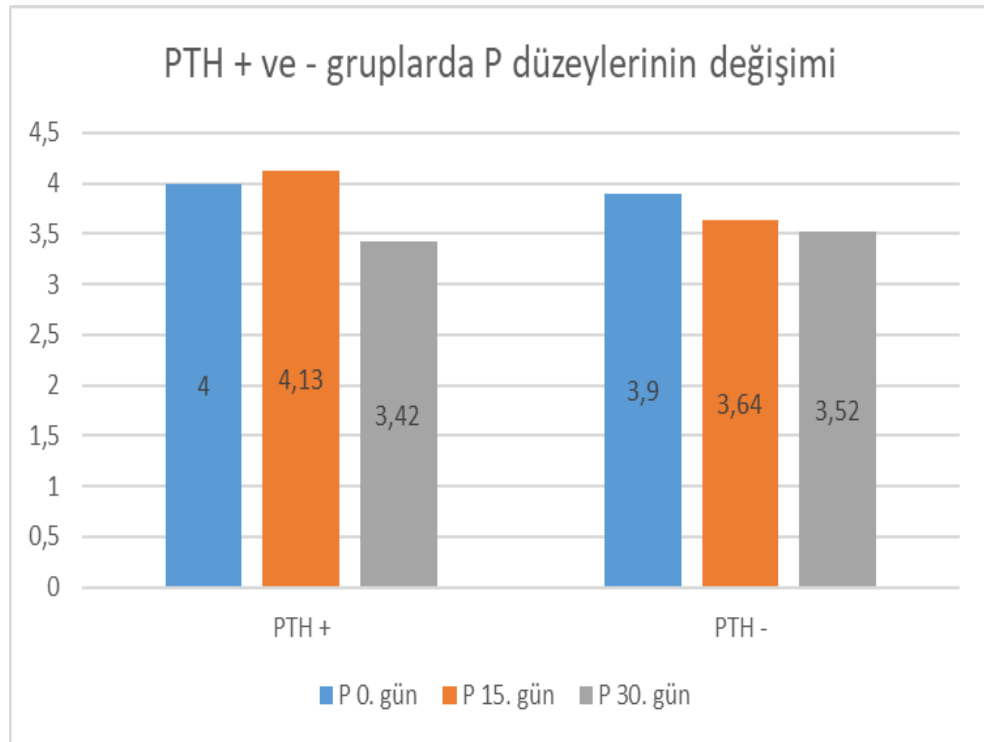
rhPTH – ve rhPTH + gruplar arasında 0 ve 15. günler ile 0 ve 30. günler arasında Ca, P ve PTH düzeylerindeki yüzdesel değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 4-1: rhPTH pozitif ve negatif olan gruplardaki PTH düzeylerinin değişimi



Şekil 4-2: rhPTH pozitif ve negatif olan gruplardaki Ca düzeylerinin değişimi



Şekil 4-3: rhPTH pozitif ve negatif olan gruplardaki P düzeylerinin değişimi

4.2. Erken İyileşme Dönemi Bulguları

Tablo 4-3: Erken iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında iltihap görülme durumunun karşılaştırılması

	İltihap – n (%)	İltihap + n (%)	p değeri
rhPTH -	1 (16.7)	5 (83.3)	0.99
rhPTH +	2 (33.3)	4 (66.7)	
Toplam	3 (25.0)	9 (75.05)	

*Fisher's exact test

PTH verilmeyen simvastatin grubu ile PTH verilen simvastatin grubu arasında iltihap görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-4: Erken iyileşme döneminde, greft uygulaması yapılmış, rhPTH (+) ve rhPTH(-) tavşanların iltihap görülme durumunun karşılaştırılması

	İltihap – n (%)	İltihap + n (%)	p değeri
rhPTH -	5 (83.3)	1 (16.7)	0.99
rhPTH +	5 (83.3)	1 (16.7)	
Toplam	10 (83.3)	2 (100)	

*Fisher's exact test

rhPTH verilmeyen greft grubu ile rhPTH verilen greft grubu arasında iltihap görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-5: Erken iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının iltihap görülme durumunun karşılaştırılması

	İltihap – n (%)	İltihap + n (%)	p değeri
rhPTH -	5 (83.3)	1 (16.7)	0.99
rhPTH +	5 (83.3)	1 (16.7)	
Toplam	10 (83.3)	2 (100)	

*Fisher's exact test

Herhangi bir uygulama yapılmayan grup ile sadece rhPTH verilen grup arasında iltihap görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-6: Erken iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında nekroz görülme durumunun karşılaştırılması

	Nekroz - n (%)	Nekroz + n (%)	p değeri
rhPTH -	1 (16.7)	5 (83.3)	0.99
rhPTH +	2 (33.3)	4 (66.7)	
Toplam	3 (25.0)	9 (75.05)	

*Fisher's exact test

rhPTH verilmeyen simvastatin grubu ile rhPTH verilen simvastatin grubu arasında nekroz görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-7: Erken iyileşme döneminde, greft uygulaması yapılmış, rhPTH (+) ve rhPTH(-) tavşanların nekroz görülme durumunun karşılaştırılması

	Nekroz - n (%)	Nekroz - n (%)	p değeri
rhPTH -	5 (83.3)	1 (16.7)	0.99
rhPTH +	6 (100)	0 (0)	
Toplam	11 (91.7)	1 (8.3)	

*Fisher's exact test

rhPTH verilmeyen greft grubu ile rhPTH verilen greft grubu arasında nekroz görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-8: Erken iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının nekroz görülme durumunun karşılaştırılması

	Nekroz - n (%)	Nekroz - n (%)	p değeri
rhPTH -	5 (83.3)	1 (16.7)	0.99
PTH +	6 (100)	0 (0)	
Toplam	11 (91.7)	1 (8.3)	

*Fisher's exact test

Herhangi bir uygulama yapılmayan grup ile sadece rhPTH verilen grup arasında nekroz görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Simvastatin grubu

Tablo 4-9: Erken iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında fibroz doku görülme durumunun karşılaştırılması

	Fibroz - n (%)	Fibroz - n (%)	p değeri
rhPTH -	6 (100)	0 (0)	0.99
rhPTH +	5 (83.3)	1 (16.7)	
Toplam	11 (91.7)	1 (8.3)	

*Fisher's exact test

rhPTH verilmeyen simvastatin grubu ile rhPTH verilen simvastatin grubu arasında fibroz görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-10: Erken iyileşme döneminde, greft uygulaması yapılmış, rhPTH (+) ve rhPTH (-) tavşanlar arasında fibröz doku görülme durumunun karşılaştırılması

	Fibroz - n (%)	Fibroz - n (%)	p değeri
rhPTH -	2 (33.3)	4 (66.7)	0.45
rhPTH +	0 (0)	6 (100)	
Toplam	2 (16.7)	10 (83.3)	

*Fisher's exact test

rhPTH verilmeyen greft grubu ile rhPTH verilen greft grubu arasında fibroz görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-11: Erken iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının fibröz doku görülme durumunun karşılaştırılması

	Fibroz - n (%)	Fibroz - n (%)	p değeri
rhPTH -	1 (16.7)	5 (83.3)	0.99
rhPTH +	1 (16.7)	5 (83.3)	
Toplam	2 (16.7)	10 (83.3)	

*Fisher's exact test

Herhangi bir uygulama yapılmayan grup ile sadece rhPTH verilen grup arasında fibroz görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-12: Erken iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında iyileşme skorlarının karşılaştırılması

	rhPTH - Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
İyileşme Skoru	0±0 0	0.16±0.41 0	0.69

*Mann Whitney U test

rhPTH verilmeyen simvastatin grubu ile rhPTH verilen simvastatin grubu arasında iyileşme skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-13: Erken iyileşme döneminde greft uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında iyileşme skorlarının karşılaştırılması

	rhPTH - Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
İyileşme Skoru	2.83±0.75 3	4.0±0 4	0.015

*Mann Whitney U test

rhPTH verilmeyen greft grubu ile rhPTH verilen greft grubu arasında iyileşme skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4-14: Erken iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının iyileşme skorlarının karşılaştırılması

	rhPTH - Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
İyileşme Skoru	1.16±0.75 1	3±0.63 3	0.004

*Mann Whitney U test

Herhangi bir uygulama yapılmayan grup ile sadece rhPTH verilen grup arasında iyileşme skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4-15: Erken iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında yeni kemik oluşum değerlerinin karşılaştırılması

	rhPTH - Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
Yeni Kemik	0.02±0.04 0	0.03±0.07 0	0.94

*Mann Whitney U test

rhPTH verilmeyen simvastatin grubu ile rhPTH verilen simvastatin grubu arasında yeni kemik skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-16: Erken iyileşme döneminde greft uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında yeni kemik oluşum değerlerinin karşılaştırılması

	rhPTH - Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
Yeni Kemik	0.52±0.33 0.43	3,37±0.54 3.31	0.002

*Mann Whitney U test

rhPTH verilmeyen greft grubu ile rhPTH verilen greft grubu arasında yeni kemik skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-17: Erken iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının yeni kemik oluşum değerleri açısından karşılaştırılması

	rhPTH - Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
Yeni Kemik	0.18±0.21 0.12	2.51±0.56 2.82	0.002

*Mann Whitney U test

Herhangi bir uygulama yapılmayan grup ile sadece rhPTH verilen grup arasında iyileşme skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-18: Erken iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında yabancı cisim görülme değerlerinin karşılaştırılması

	Yabancı Cisim - n (%)	Yabancı Cisim + n (%)	p değeri
rhPTH -	4 (66.7)	2 (33.3)	0.99
rhPTH +	3 (50.0)	3 (50.0)	
Toplam	7 (58.3)	5 (41.7)	

*Fisher's exact test

rhPTH verilmeyen simvastatin grubu ile rhPTH verilen simvastatin grubu arasında yabancı cisim görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-19: Erken iyileşme döneminde greft uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında yabancı cisim görülme değerlerinin karşılaştırılması

	Yabancı Cisim - n (%)	Yabancı Cisim + n (%)	p değeri
rhPTH -	3 (50.0)	3 (50.0)	0.99
rhPTH +	4 (66.7)	2 (33.3)	
Toplam	7 (58.3)	5 (41.7)	

*Fisher's exact test

rhPTH verilmeyen greft grubu ile rhPTH verilen greft grubu arasında yabancı cisim görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-20: Erken iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının yabancı cisim görülme değerlerinin karşılaştırılması

	Yabancı Cisim - n (%)	Yabancı Cisim + n (%)	p değeri
rhPTH -	5 (83.3)	1 (16.7)	0.99
rhPTH +	6 (100.0)	0 (0)	
Toplam	11 (91.7)	1 (8.3)	

*Fisher's exact test

Herhangi bir uygulama yapılmayan grup ile sadece rhPTH verilen grup arasında yabancı cisim görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-21: Erken iyileşme döneminde rhPTH (-) greft uygulanmış grup ile rhPTH (+) kontrol grubunun iyileşme skoru açısından karşılaştırılması

	rhPTH - Greft Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Boş Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
İyileşme Skoru	2.83±0.75 3	3±0.63 3	0.17

*Mann Whitney U test

rhPTH verilmeyen greft grubu ile sadece rhPTH verilen grup arasında iyileşme skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-22: Erken iyileşme döneminde rhPTH (+) kontrol grubu ile greft uygulaması yapılmış grubun iyileşme skoru açısından karşılaştırılması

	rhPTH + Graft Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Boş Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
İyileşme Skoru	4.0±0 4	3±0.63 3	0.03

*Wilcoxon Signed Rank Test

rhPTH verilen greft grubu ile sadece rhPTH verilen grup arasında iyileşme skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4-23: Erken iyileşme döneminde rhPTH (-) greft grubu ile, rhPTH (-) kontrol grubunun iyileşme skoru açısından karşılaştırılması

	PTH - Graft Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	PTH - Boş Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
İyileşme Skoru	2.83±0.75 3	1.16±0.75 1	0.02

*Wilcoxon Signed Rank Test

rhPTH verilmeyen, greft grubu ile kontrol grupları arasında iyileşme skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4-24: Erken iyileşme döneminde rhPTH (-) greft grubu ile, rhPTH (+) kontrol grubunun yeni kemik oluşumu açısından karşılaştırılması

	rhPTH - Graft Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Boş Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
Yeni Kemik	0.52±0.33 0.43	2.51±0.56 2.82	0.03

*Mann Whitney U test

rhPTH verilmeyen greft grubu ile sadece rhPTH verilen grup arasında yeni kemik skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4-25: Erken iyileşme döneminde rhPTH (+) greft ve kontrol gruplarının yeni kemik oluşumu açısından karşılaştırılması

	rhPTH + Graft Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Boş Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
Yeni Kemik	3,37±0.54 3.31	2.51±0.56 2.82	0.04

*Wilcoxon Signed Rank Test

rhPTH verilen greft grubu ile sadece rhPTH verilen grup arasında yeni kemik skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4-26: Erken iyileşme döneminde rhPTH (-) greft ve kontrol gruplarının yeni kemik oluşumu açısından karşılaştırılması

	PTH - Graft Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	PTH - Boş Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
Yeni Kemik	0.52±0.33 0.43	0.18±0.21 0.12	0.04

*Wilcoxon Signed Rank Test

rhPTH verilen greft grubu ile sadece rhPTH verilen grup arasında yeni kemik skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$).

4.3. Geç İyileşme Dönemi Bulguları

Tablo 4-27: Geç iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında iltihap görülme durumunun karşılaştırılması

	İltihap – n (%)	İltihap + n (%)	p değeri
rhPTH -	1 (16.7)	5 (83.3)	0.99
rhPTH +	2 (33.3)	4 (66.7)	
Toplam	3 (25.0)	9 (75.05)	

*Fisher's exact test

rhPTH verilmeyen simvastatin grubu ile rhPTH verilen simvastatin grubu arasında iltihap görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-28: Geç iyileşme döneminde greft uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında iltihap görülme durumunun karşılaştırılması

	İltihap – n (%)	İltihap + n (%)	p değeri
rhPTH -	4 (66.7)	2 (33.3)	0.45
rhPTH +	6 (100)	0 (0)	
Toplam	10 (83.3)	2 (16.7)	

*Fisher's exact test

PTH verilmeyen greft grubu ile PTH verilen greft grubu arasında iltihap görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-29: Geç iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının iltihap görülme durumunun karşılaştırılması

	İltihap – n (%)	İltihap + n (%)	p değeri
rhPTH -	3 (50.0)	3 (50.0)	0.99
rhPTH +	3 (50.0)	3 (50.0)	
Toplam	6 (50.0)	6 (50.0)	

*Fisher's exact test

Herhangi bir uygulama yapılmayan grup ile sadece rhPTH verilen grup arasında iltihap görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-30: Geç iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında nekroz görülme durumunun karşılaştırılması

	Nekroz - n (%)	Nekroz + n (%)	p değeri
rhPTH -	2 (33.3)	4 (66.7)	0.57
rhPTH +	4 (66.7)	2 (33.3)	
Toplam	6 (50.0)	6 (50.0)	

*Fisher's exact test

PTH verilmeyen simvastatin grubu ile PTH verilen simvastatin grubu arasında nekroz görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-31: Geç iyileşme döneminde greft uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında nekroz görülme durumunun karşılaştırılması

	Nekroz - n (%)	Nekroz + n (%)	p değeri
rhPTH -	6 (100)	0 (0)	0.99
rhPTH +	5 (83.3)	1 (16.7)	
Toplam	11 (91.7)	1 (8.3)	

*Fisher's exact test

rhPTH verilmeyen greft grubu ile rhPTH verilen greft grubu arasında nekroz görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-32: Geç iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının nekroz görülme durumunun karşılaştırılması

	Nekroz - n (%)	Nekroz + n (%)	p değeri
rhPTH -	4 (66.7)	2 (33.3)	0.99
rhPTH +	4 (66.7)	2 (33.3)	
Toplam	8 (66.7)	4 (33.3)	

*Fisher's exact test

Herhangi bir uygulama yapılmayan grup ile sadece rhPTH verilen grup arasında nekroz görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-33: Geç iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında fibroz doku görülme durumunun karşılaştırılması

	Fibroz - n (%)	Fibroz - n (%)	p değeri
rhPTH -	5 (83.3)	1 (16.7)	0.99
rhPTH +	6 (100)	0 (0)	
Toplam	11 (91.7)	1 (8.3)	

*Fisher's exact test

rhPTH verilmeyen simvastatin grubu ile rhPTH verilen simvastatin grubu arasında fibroz görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-34: Geç iyileşme döneminde greft uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında fibroz doku görülme durumunun karşılaştırılması

	Fibroz - n (%)	Fibroz - n (%)	p değeri
rhPTH -	3 (50.0)	2 (50.0)	0.18
rhPTH +	6 (100)	0 (0)	
Toplam	9 (75.0)	3 (25.0)	

*Fisher's exact test

PTH verilmeyen greft grubu ile PTH verilen greft grubu arasında fibroz görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-35: Geç iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının fibröz doku görülme durumunun karşılaştırılması

	Fibroz - n (%)	Fibroz - n (%)	p değeri
rhPTH -	6 (100)	0 (0)	0.45
rhPTH +	4 (66.7)	2 (33.3)	
Toplam	10 (83.3)	2 (16.7)	

*Fisher's exact test

Herhangi bir uygulama yapılmayan grup ile sadece rhPTH verilen grup arasında fibroz görülüp görülmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-36: Geç iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında iyileşme skorlarının karşılaştırılması

	rhPTH - Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
İyileşme Skoru	0±0 0	0.5±0.54 0.5	0.18

*Mann Whitney U test

rhPTH verilmeyen simvastatin grubu ile rhPTH verilen simvastatin grubu arasında iyileşme skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-37: Geç iyileşme döneminde greft uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında iyileşme skorlarının karşılaştırılması

	rhPTH - Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
İyileşme Skoru	3.33±1.03 3	4.67±0.52 5	0.04

*Mann Whitney U test

rhPTH verilmeyen greft grubu ile rhPTH verilen greft grubu arasında iyileşme skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4-38: Geç iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının iyileşme skorlarının karşılaştırılması

	rhPTH - Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
İyileşme Skoru	1.5±0.54 1.5	3.0±1.09 3.0	0.01

*Mann Whitney U test

Herhangi bir uygulama yapılmayan grup ile sadece rhPTH verilen grup arasında iyileşme skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4-39: Geç iyileşme döneminde Simvastatin uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında yeni kemik oluşum değerlerinin karşılaştırılması

	rhPTH - Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
Yeni Kemik	0.0±0.0 0	0.05±0.08 0	0.69

*Mann Whitney U test

rhPTH verilmeyen simvastatin grubu ile rhPTH verilen simvastatin grubu arasında yeni kemik skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-40: Geç iyileşme döneminde greft uygulanmış, rhPTH (-) ve rhPTH (+) tavşanlar arasında yeni kemik oluşum değerlerinin karşılaştırılması

	rhPTH - Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
Yeni Kemik	2.37±0.69 2.14	3.47±0.32 3.33	0.03

*Mann Whitney U test

rhPTH verilmeyen greft grubu ile rhPTH verilen greft grubu arasında yeni kemik skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4-41: Geç iyileşme döneminde, rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol gruplarının yeni kemik oluşum değerleri açısından karşılaştırılması

	rhPTH - Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
Yeni Kemik	0.27±0.11 0.28	1.94±0.75 1.69	0.002

*Mann Whitney U test

Herhangi bir uygulama yapılmayan grup ile sadece rhPTH verilen grup arasında iyileşme skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4-42: Geç iyileşme döneminde rhPTH (-) greft grubu ile rhPTH (+) kontrol grubunun, iyileşme skoru açısından karşılaştırılması

	rhPTH - Graft Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Boş Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
İyileşme Skoru	3.33±1.03 3.5	3.0±1.09 3.0	0.52

*Mann Whitney U test

rhPTH verilmeyen greft grubu ile sadece rhPTH verilen grup arasında iyileşme skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-43: Geç iyileşme döneminde rhPTH (-), greft ve kontrol gruplarının iyileşme skoru açısından karşılaştırılması

	PTH - Graft Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	PTH - Boş Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
İyileşme Skoru	3.33±1.03 3	1.5±0.54 1.5	0.03

*Wilcoxon Signed Rank Test

rhPTH verilmeyen, greft ve kontrol gruplarında, iyileşme skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$)

Tablo 4-44: Geç iyileşme döneminde rhPTH (-) greft grubu ile rhPTH (+) kontrol grubunun, yeni kemik oluşumu açısından karşılaştırılması

	rhPTH - Graft Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Boş Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
Yeni Kemik	2.37±0.69 2.14	1.94±0.75 1.69	0.26

*Mann Whitney U test

rhPTH verilmeyen greft grubu ile sadece rhPTH verilen grup arasında yeni kemik skoru ortancaları arasındaki fark açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4-45: Geç iyileşme döneminde rhPTH (+), greft grubu ile kontrol grubunun, iyileşme skoru açısından karşılaştırılması

	rhPTH + Graft Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Boş Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
İyileşme Skoru	4.67±0.52 5	3.0±1.09 3.0	0.02

***Wilcoxon Signed Rank Test**

rhPTH verilen greft grubu iyileşme skoru ortancası sadece rhPTH verilen grubun iyileşme skoru ortancasından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4-46: Geç iyileşme döneminde rhPTH (+), greft grubu ile kontrol gruplarının, yeni kemik oluşumu açısından karşılaştırılması

	rhPTH + Graft Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	rhPTH + Boş Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
Yeni Kemik	3.47±0.32 3.33	1.94±0.75 1.69	0.04

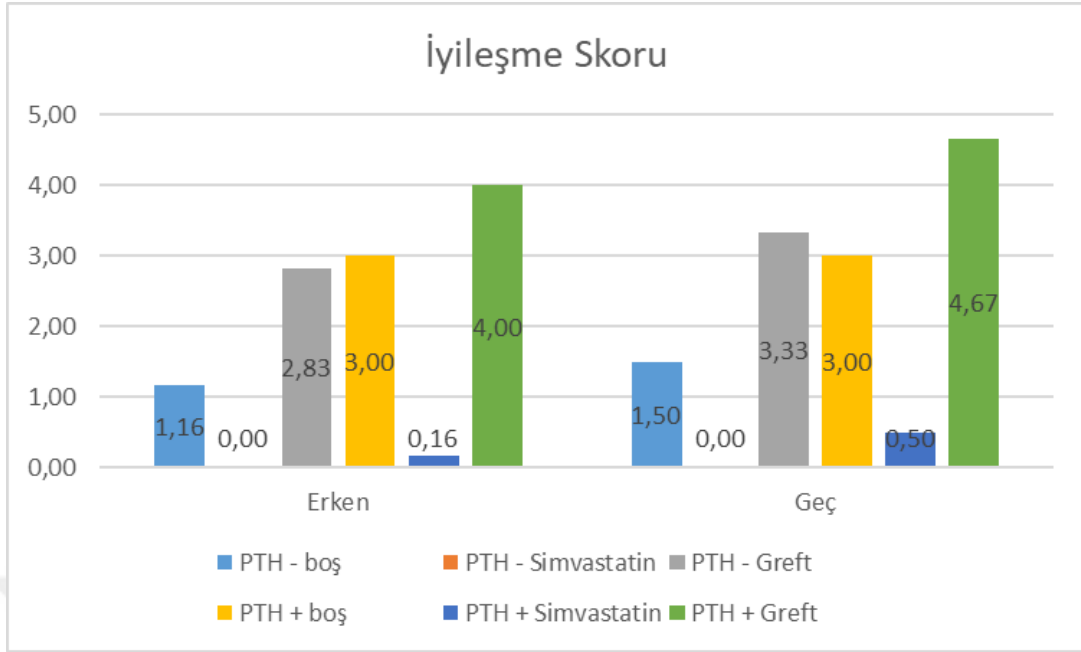
***Wilcoxon Signed Rank Test**

rhPTH verilen greft grubu yeni kemik skoru ortancası sadece rhPTH verilen grubun yeni kemik skoru ortancasından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

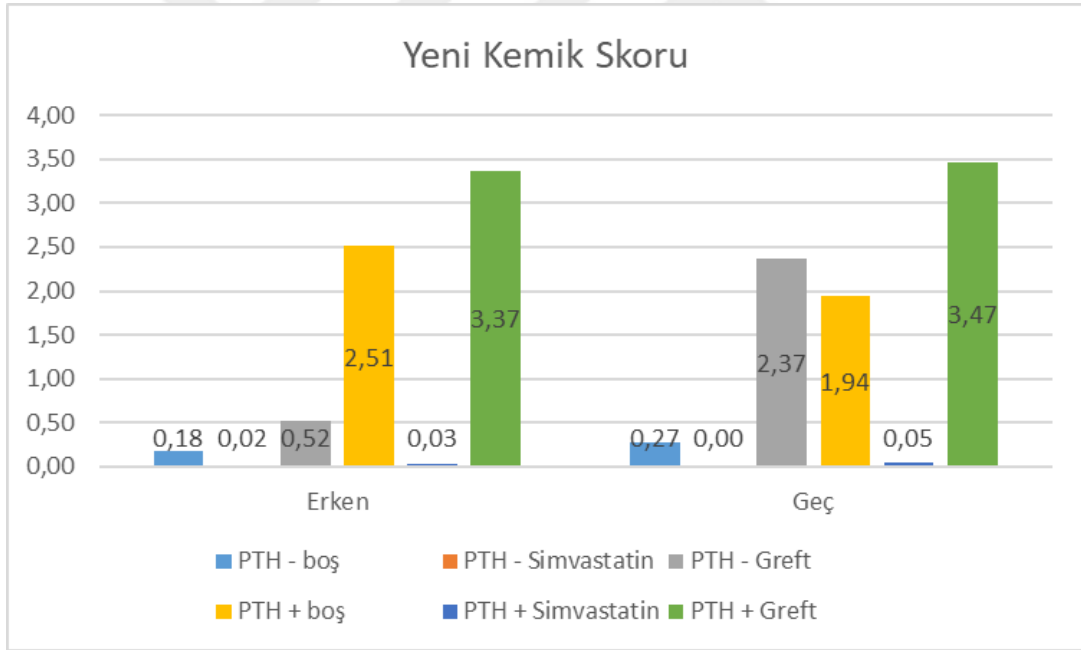
Tablo 4-47: Geç iyileşme döneminde rhPTH (-), greft grubu ile kontrol gruplarının, yeni kemik oluşumu açısından karşılaştırılması

	PTH - Graft Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	PTH - Boş Grup Ortalama±SS Ortanca n=6	p değeri
Yeni Kemik	2.37±0.69 2.14	0.27±0.11 0.28	0.04

rhPTH verilmeyen greft grubu yeni kemik skoru ortancası rhPTH negatif grubun yeni kemik skoru ortancasından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

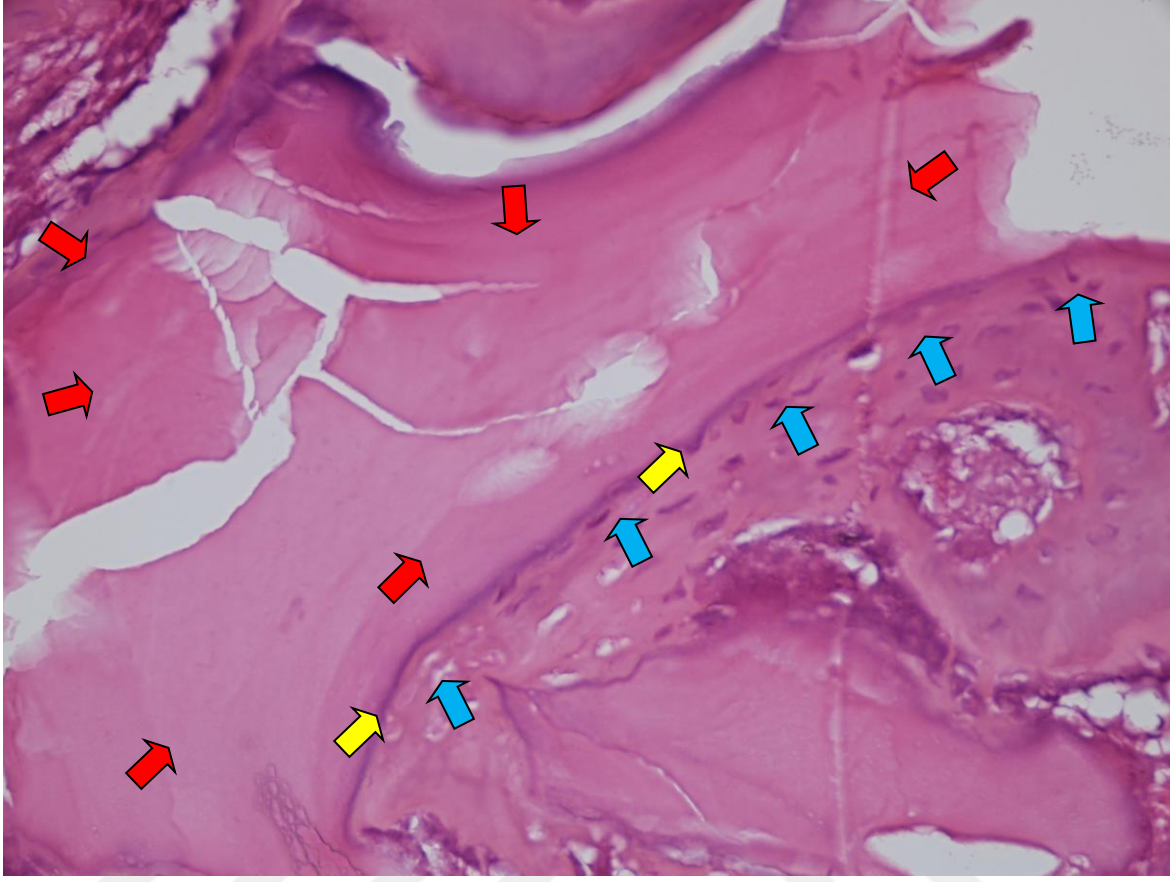


Şekil 4-4: Erken ve Geç Dönem İyileşme Skorlarının Karşılaştırılması



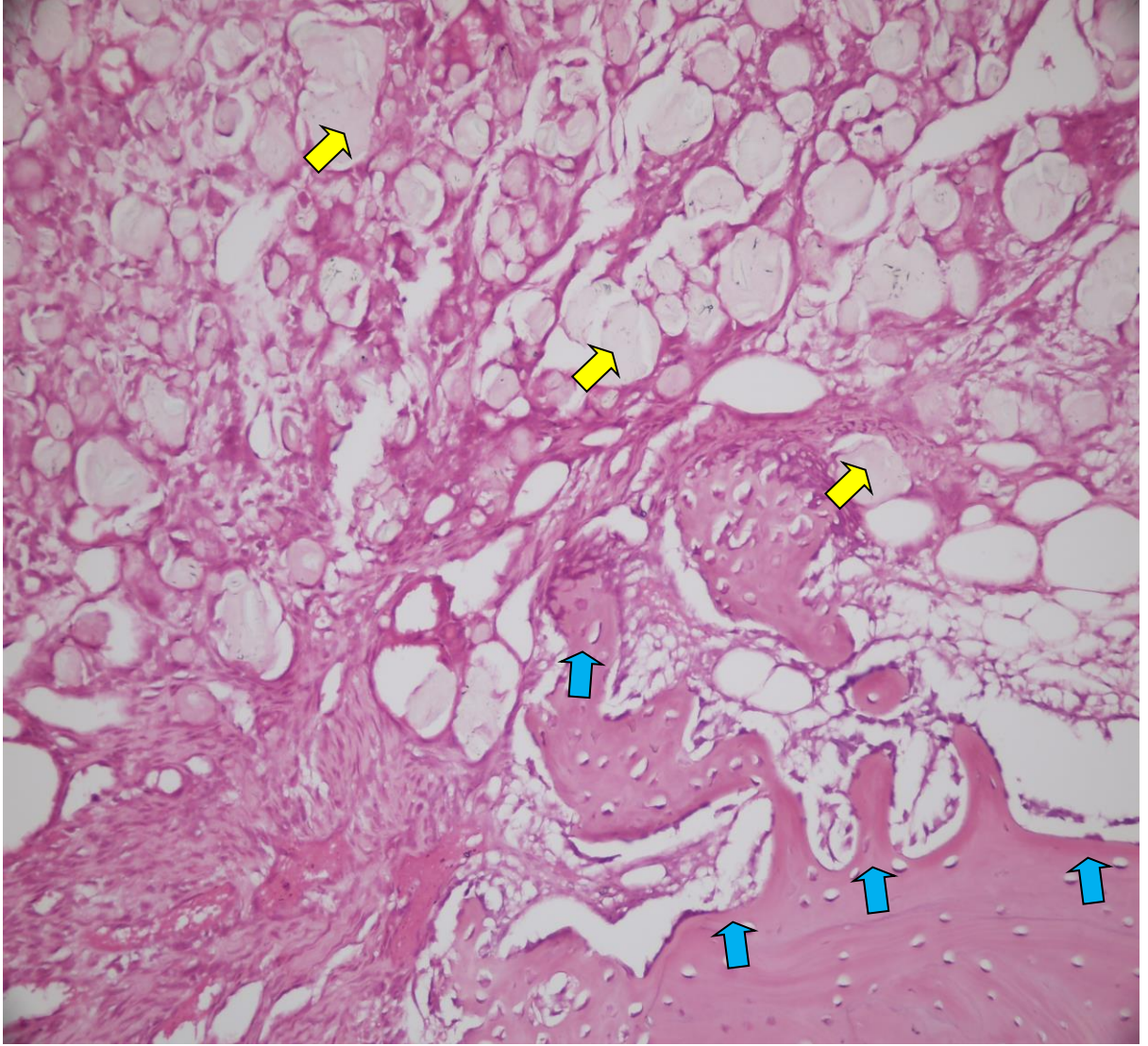
Şekil 4-5: Erken ve Geç Dönem Yeni Kemik Skorlarının Karşılaştırılması

4.4. Işık Mikroskobu Bulguları



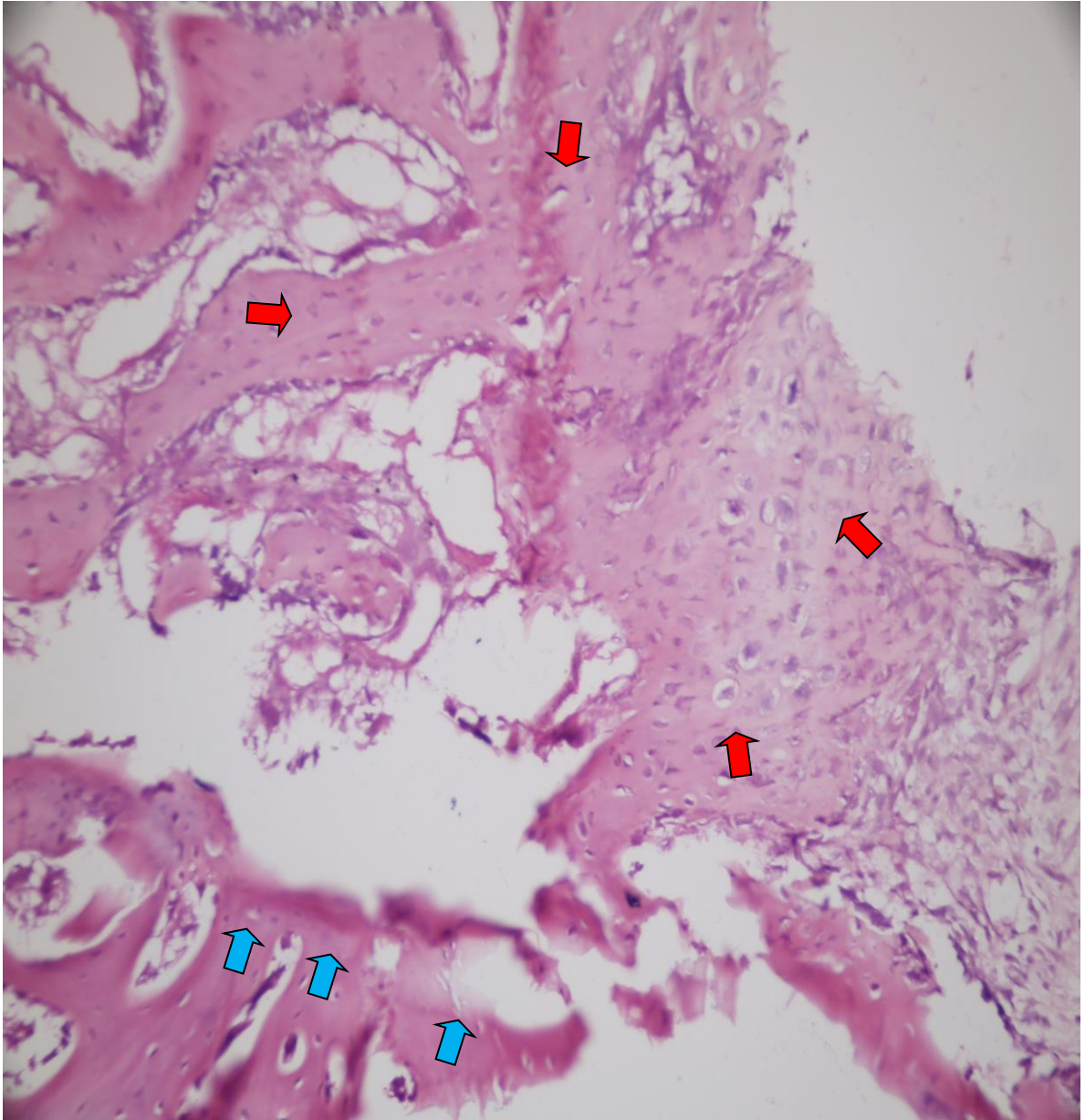
Şekil 4-6: 15. günde rhPTH pozitif Greft Uygulanmış Defektin 200X Büyütme Görüntüsü

Aralıklı rhPTH uygulaması yapılmış, defektine greft yerleştirilmiş deney grubunun erken iyileşme görüntüsünde (Şekil 4-6) açık pembe renkte görülen ve kırmızı ile işaretlenmiş bölümde greft iyileşmesi görülmektedir. Defekt duvarı mavi ok ile işaretlenmiş olup, defekt duvarı ile greft arasında Retzius çizgisi bulunmakta ve bu iki yapıyı birbirinden ayırmaktadır. Retzius Çizgisi sarı ok ile gösterilmiştir. Greft bölgesindeki açık pembe doku daha sonra rezorbe olarak yerini defekt duvarındakine benzer matür kemik dokusuna bırakacaktır. Enflamasyonun minimum olduğu, nekroz ve yabancı cisim reaksiyonu olmadığı gözlemlenmiştir. Erken iyileşme döneminde henüz matür, lamellar kemik oluşumu yoktur. Diğer gruplara göre histomorfometrik incelemede (erken iyileşme döneminde) yeni kemik oluşumunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 4-16).



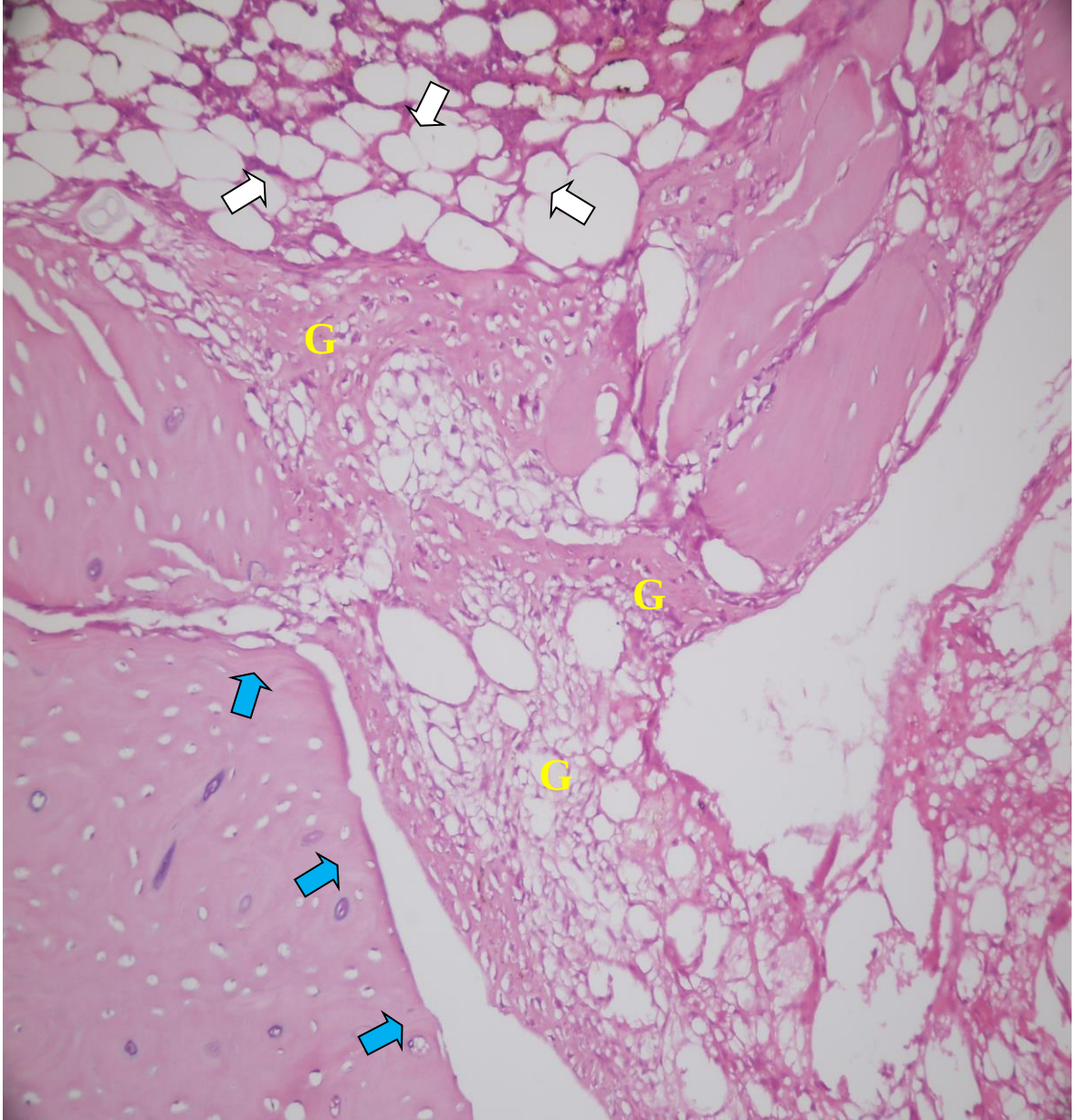
Şekil 4-7: 15. günde rhPTH pozitif Simvastatin Uygulanmış Defektin 200X Büyütme Görüntüsü

Aralıklı rhPTH uygulaması yapılmış, defektine simvastatin yerleştirilmiş deney grubunun erken iyileşme görüntüsünde (Şekil 4-7) yeni kemik oluşumu gözlenmemiş olup, simvastatin granülleri sarı ok ile gösterilmiştir. Defekt duvarı mavi ile işaretlenen şekilde nekroz alanları ve enflamasyon gözlemlenmiştir. Simvastatin uygulanan tüm gruplarda nekroz gözlenmiş, kemik iyileşmesi görülmemiştir (Tablo 4-15).



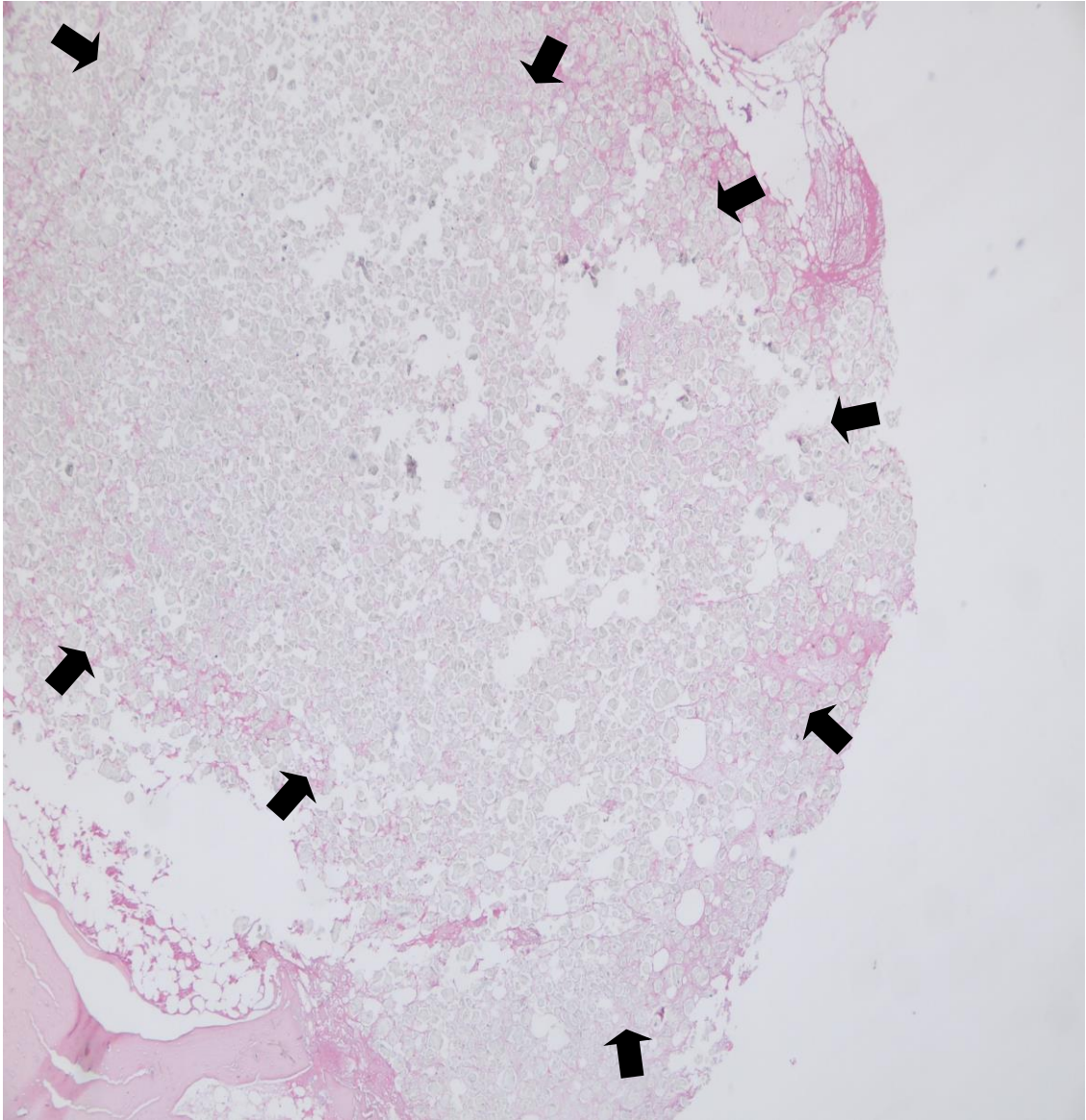
Şekil 4-8: 15. günde rhPTH pozitif Kontrol Grubundaki Defektin 200X Büyütme Görüntüsü

Aralıklı rhPTH uygulaması yapılmış kontrol grubunun erken iyileşme görüntüsünde (Şekil 4-8) yeni kemik oluşum alanları kırmızı ile işaretlenmiş, defekt duvarı ise mavi ile işaretlenmiştir. Beyaz ok ile gösterilen kısım kemik medullasıdır. Enflamasyonun minimum olduğu, nekroz ve yabancı cisim reaksiyonu olmadığı gözlemlenmiştir. Erken iyileşme döneminde henüz matür, lamellar kemik oluşumu yoktur.



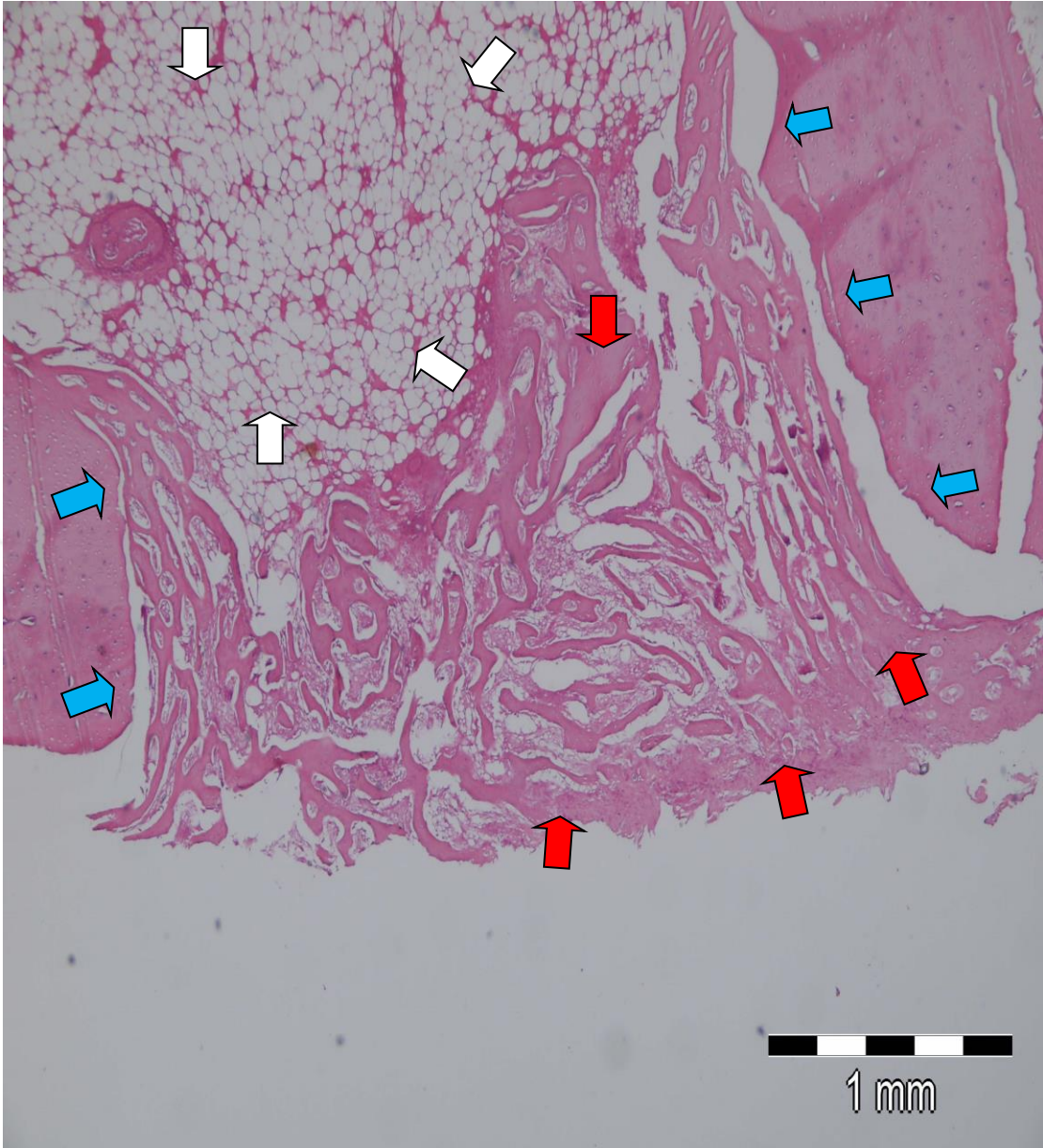
Şekil 4-9: 15. günde rhPTH negatif Greft Uygulanmış Defektin 400X Büyütme Görüntüsü, Retzius Çizgileri

rhPTH uygulanmamış, defektine greft yerleştirilmiş deney grubunun erken iyileşme görüntüsünde (Şekil 4-9) greft alanları “G” ile işaretlenmiş, defekt duvarı ise mavi ile işaretlenmiştir. Beyaz ok ile gösterilen kısım kemik medullasıdır. Enflamasyonun minimum olduğu, nekroz ve yabancı cisim reaksiyonu olmadığı gözlemlenmiştir. Erken iyileşme döneminde henüz matür, lamellar kemik oluşumu yoktur.



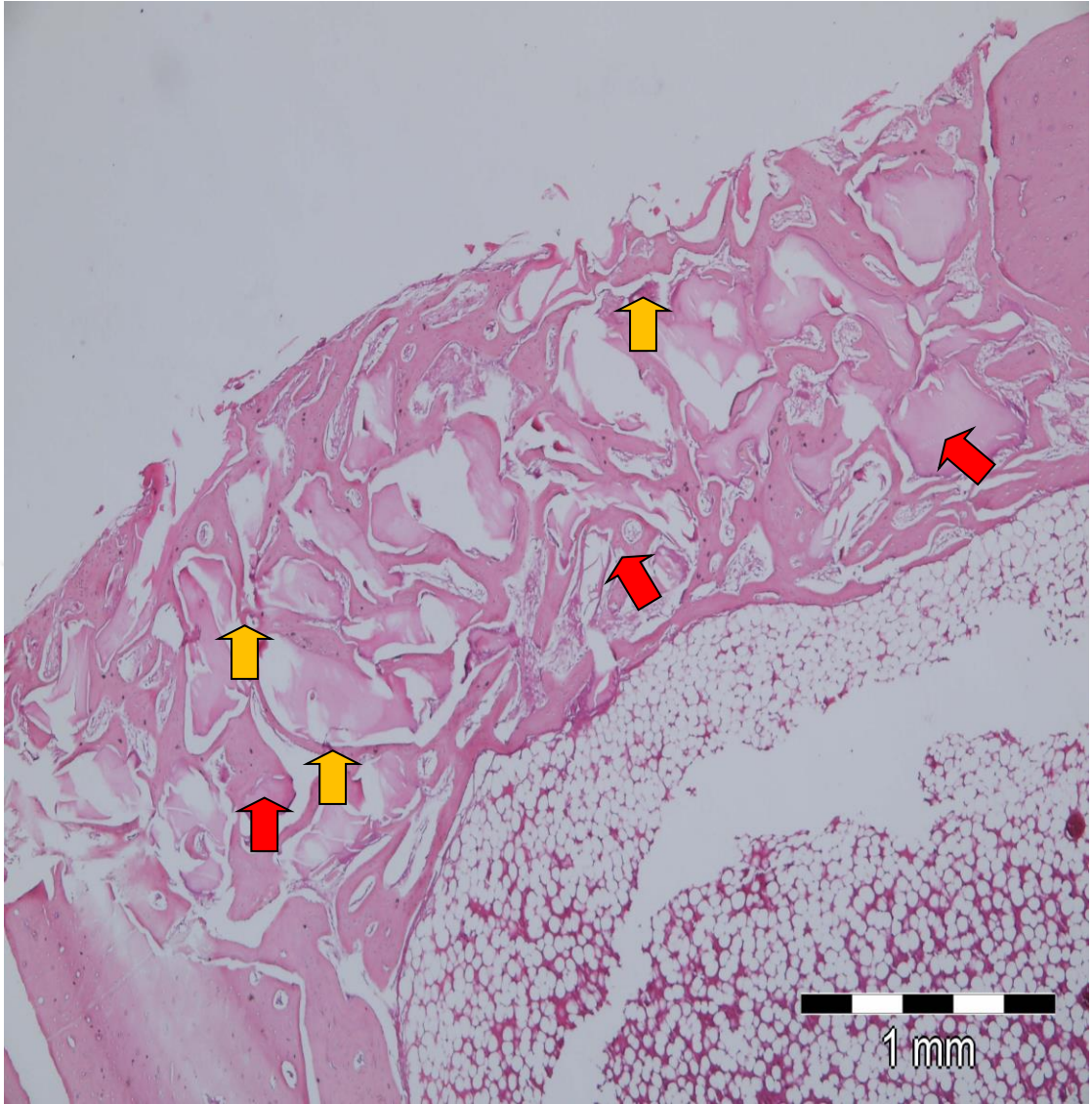
Şekil 4-10: 15. günde rhPTH negatif Simvastatin Uygulanmış Defektin 40X Büyütme Görüntüsü, Nekroz Alanları

rhPTH uygulanmamış, defektine simvastatin yerleştirilmiş deney grubunun erken iyileşme görüntüsünde (Şekil 4-10) nekroz alanları görülmektedir. Herhangi bir kemik oluşumu gözlenmemiştir. Defekt duvarı mavi ile işaretlenen şekilde yabancı cisim reaksiyonu ve enflamasyon gözlemlenmiştir. Nekroz alanları siyah ok ile işaretlenmiştir.



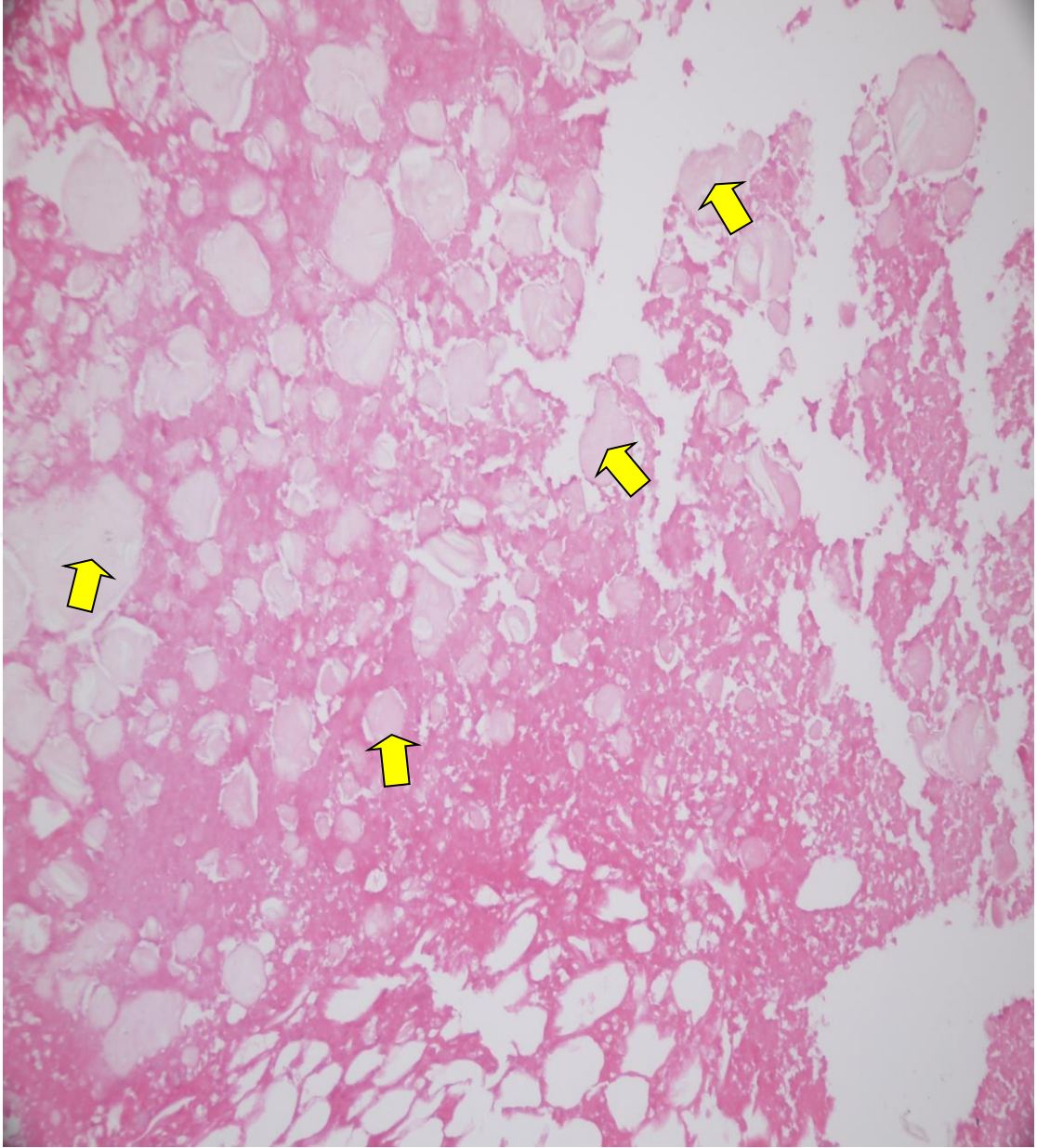
Şekil 4-11: 15. günde rhPTH negatif Kontrol Grubundaki Defektin 40X Büyütme Görüntüsü

rhPTH uygulanmamış kontrol grubunun erken iyileşme görüntüsünde (Şekil 4-11) yeni kemik oluşum alanları kırmızı ile işaretlenmiş, defekt duvarı ise mavi ile işaretlenmiştir. Beyaz ok ile gösterilen kısım kemik medullasıdır. Enflamasyonun minimum olduğu, nekroz ve yabancı cisim reaksiyonu olmadığı gözlemlenmiştir. Erken iyileşme döneminde henüz matür, lamellar kemik oluşumu yoktur.



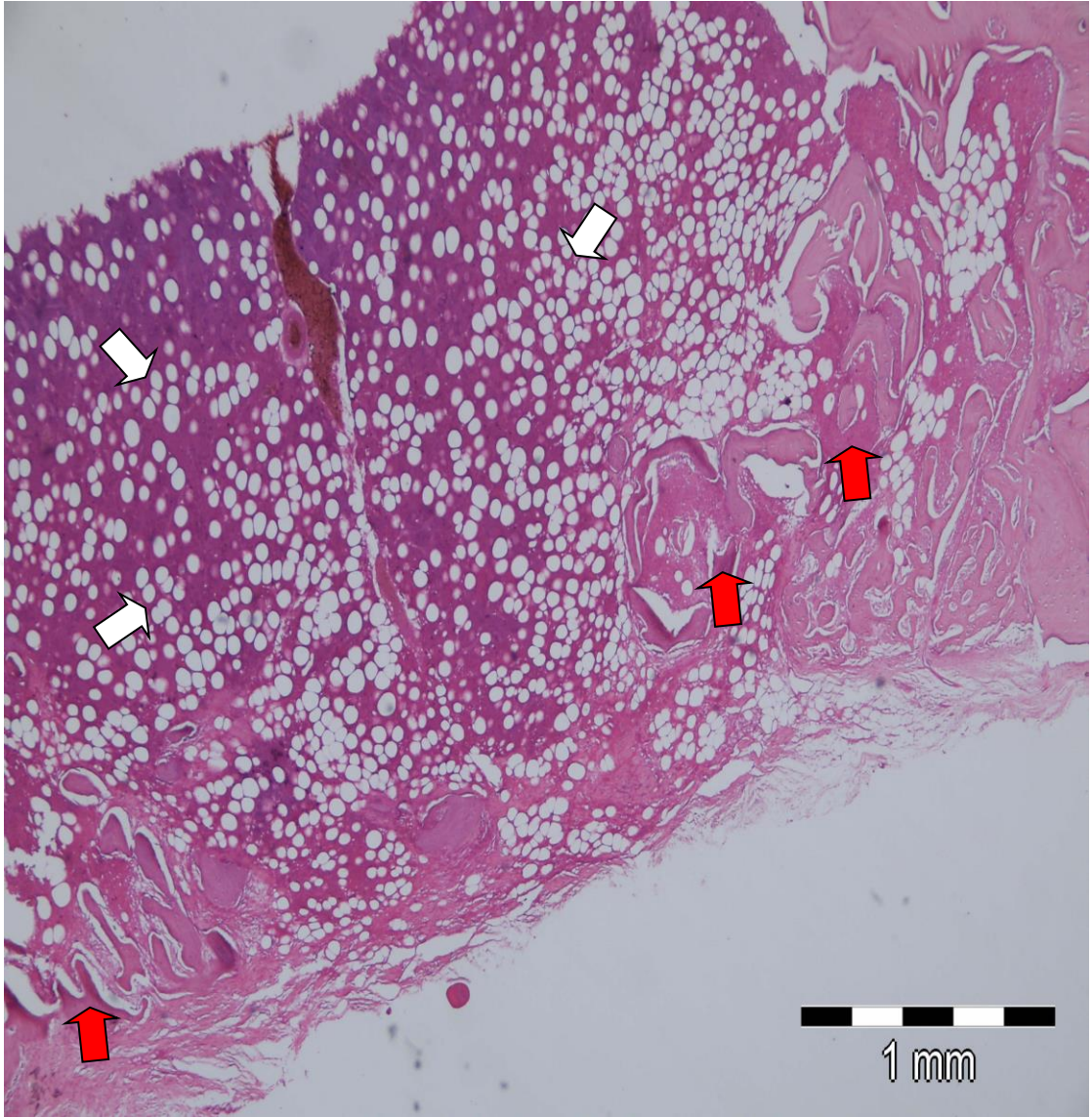
Şekil 4-12: 30. günde rhPTH pozitif Greft Uygulanmış Defektin 40X Büyütme Görüntüsü

Aralıklı rhPTH uygulaması yapılmış, defektine greft yerleştirilmiş deney grubunun geç iyileşme görüntüsünde (Şekil 4-12) açık pembe renkte görülen ve kırmızı ile işaretlenmiş bölümde greft iyileşmesi görülmektedir. Greftlerin etrafında artık yeni kemik oluşumu görülmüş ve turuncu ok ile işaretlenmiştir. Enflamasyonun minimum olduğu, nekroz ve yabancı cisim reaksiyonu olmadığı gözlemlenmiştir. Geç iyileşme döneminde matür ve lamellar kemik oluşumu başlamıştır. Diğer gruplara göre histomorfometrik incelemede geç iyileşme döneminde de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 4-40).



Şekil 4-13: 30. günde rhPTH pozitif Simvastatin Uygulanmış Defektin 200X Büyütme Görüntüsü

Aralıklı rhPTH uygulaması yapılmış, defektine simvastatin yerleştirilmiş deney grubunun geç iyileşme görüntüsünde (Şekil 4-13) yeni kemik oluşumu gözlenmemiş olup, simvastatin granülleri sarı ok ile gösterilmiştir. Simvastatin uygulanan tüm geç iyileşme gruplarında nekroz gözlenmiş, kemik iyileşmesi görülmemiştir (Tablo 4-39).



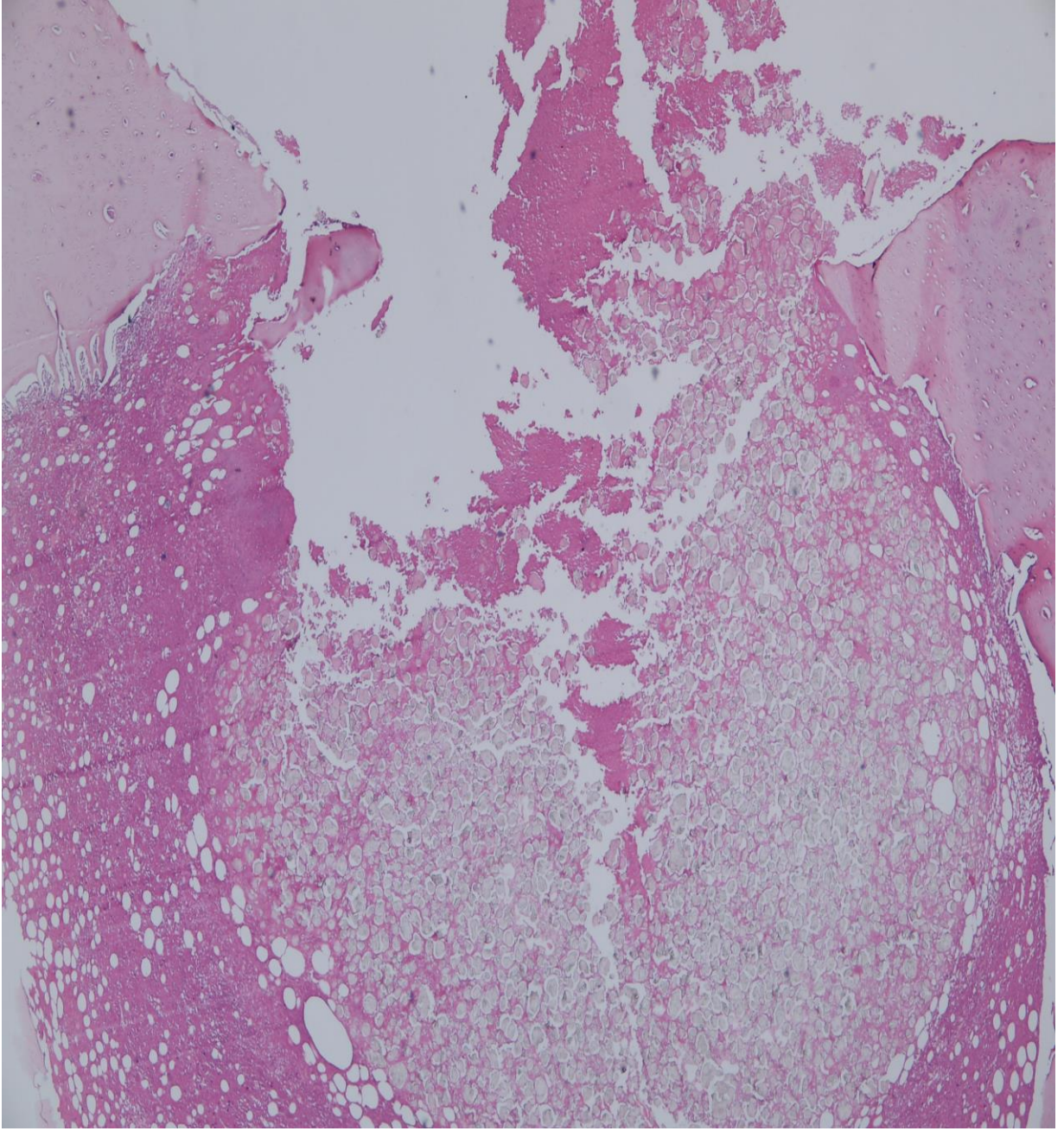
Şekil 4-14: 30. günde rhPTH (+) Kontrol Grubundaki Defektin 40X Büyütme Görüntüsü

Aralıklı rhPTH uygulaması yapılmış kontrol grubunun geç iyileşme görüntüsünde (Şekil 4-14) yeni kemik oluşum alanları kırmızı ile işaretlenmiş, defekt duvarı ise mavi ile işaretlenmiştir. Beyaz ok ile gösterilen kısım kemik medullasıdır. Enflamasyonun minimum olduğu, nekroz ve yabancı cisim reaksiyonu olmadığı gözlemlenmiştir. Geç iyileşme döneminde artık matür, lamellar kemik oluşumu görülmeye başlanmıştır.

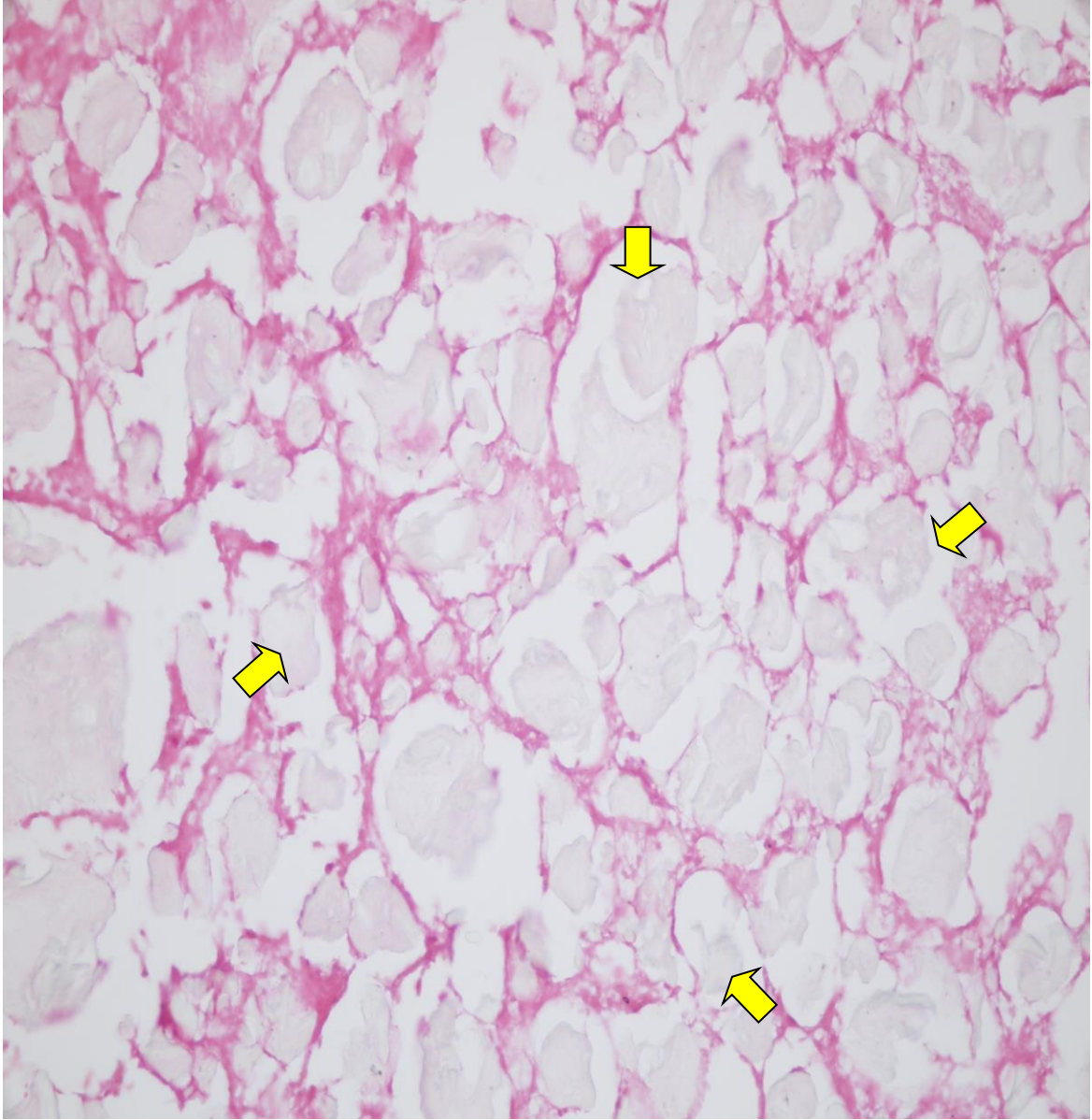


Şekil 4-15: 30. günde rhPTH negatif Greft Uygulanmış Defektin 40X Büyütme Görüntüsü

rhPTH uygulanmamış, defektine greft yerleştirilmiş deney grubunun geç iyileşme görüntüsünde (Şekil 4-15) greft alanları “G” ile işaretlenmiş, defekt duvarı ise mavi ile işaretlenmiştir. Beyaz ok ile gösterilen kısım kemik medullasıdır. Enflamasyonun minimum olduğu, nekroz ve yabancı cisim reaksiyonu olmadığı gözlemlenmiştir. Greftlerin artık rezorbe olmaya başladığı ve yerine lamellar kemik oluşmaya başladığı gözlemlenmiştir.

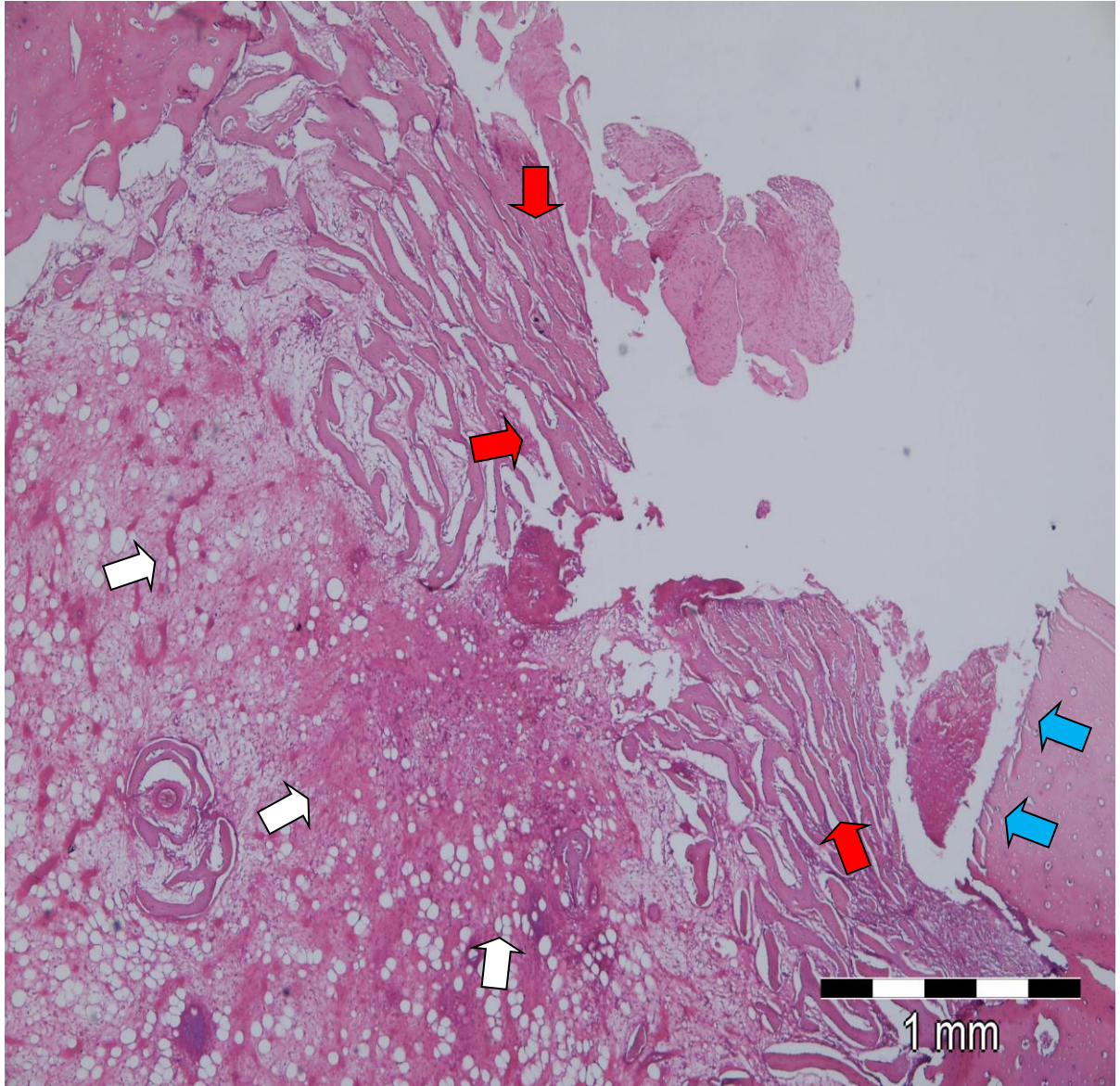


Şekil 4-16: 30. günde rhPTH negatif Simvastatin Uygulanmış Defektin 40X Büyütme Görüntüsü, Nekroz Alanları



Şekil 4-17: 30. günde rhPTH negatif Simvastatin Uygulanmış Defektin 400X Büyütme Görüntüsü, Nekroz Alanları

rhPTH uygulanmamış, defektine simvastatin yerleştirilmiş deney grubunun geç iyileşme görüntüsünde (Şekil 4-16,17) yeni kemik oluşumu gözlenmemiş olup, simvastatin granülleri sarı ok ile gösterilmiştir. Nekroz alanları sarı ile işaretlenmiştir. Simvastatin uygulanan tüm geç iyileşme gruplarında nekroz gözlenmiş, kemik iyileşmesi görülmemiştir (Tablo 4-30,39).



Şekil 4-18: 30. günde rhPTH negatif Kontrol Grubundaki Defektin 40X Büyütme Görüntüsü

rhPTH uygulanmamış kontrol grubunun geç iyileşme görüntüsünde (Şekil 4-18) yeni kemik oluşum alanları kırmızı ile işaretlenmiş, defekt duvarı ise mavi ile işaretlenmiştir. Beyaz ok ile gösterilen kısım kemik medullasıdır. Enflamasyonun minimum olduğu, nekroz ve yabancı cisim reaksiyonu olmadığı gözlemlenmiştir. Geç iyileşme döneminde artık lamellar kemik oluşumu başlamıştır.

5. TARTIŞMA

Hasara uğramış kemik dokusunun tamiri, oral ve maksillofasiyal cerrahinin en sık uygulanan ve en temel konularından birisidir. Bu tez çalışmasında, paratiroid hormonun kemik iyileşmesi, kemik grefti iyileşmesi üzerine etkileri ve lokal simvastatin ile etkileşimlerinin histolojik, histomorfometrik ve biyokimyasal açıdan araştırılmasını amaçladık.

Belirli büyüklükteki kemik defektlerinde (critical size defect) vücut, kaybedilen fonksiyon ve yapıyı rejenere edebilirken, bu büyüklüğün üzerinde rejenerasyon tam anlamıyla gerçekleşmemektedir. Bu durumda kemik, cerrahi müdahale ile rekonstrükte edilmeli ya da farklı rejenerasyon yöntemleri uygulanarak rehabilite edilmelidir (51-54).

Bu rehabilitasyonun sağlanmasında greftlerden yönlendirilmiş doku rejenerasyonuna, distraksiyon osteogenezinden intraoral ve ekstraoral ogmentasyon tekniklerine kadar çok çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Ayrıca çeşitli ilaçların lokal veya sistemik yolla uygulanmasının da kemik iyileşmesi üzerine etkileri konusunda çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır ve bu konu güncelliğini korumaktadır (54-57).

Biz de çalışmamızda literatürlerde güncelliğini koruyan paratiroid hormonunun (PTH) kemik iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmak üzere tezimizin bilimsel alt yapısını oluşturduk.

PTH analogu olan rhPTH (teriparatit) uygulamasının (Forsteo®) osteoporoz tedavisinde kullanım endikasyonu mevcuttur. FDA onaylı ve güvenilir olan Forsteo'nun prospektüsünde henüz yeni kemik oluşumu üzerine endikasyon yer almamaktadır. Bu sebeple tezimiz hayvan çalışması olarak planlanmıştır.

Literatürde kemik yapımını arttırmaya yönelik biyomateryal ve hayvan çalışmaları için rat, kobay, tavşan gibi çok çeşitli deney hayvan modelleri kullanılmıştır (58,59). Çalışmamızda tavşan tibiasının, rat ve kobay tibialarına oranla daha büyük olması ve birden fazla defekt açmaya imkan sağlaması sebebiyle tavşan deney modeli tercih edilmiştir. Ayrıca bu avantajı sayesinde fraktür riski daha azalmakta olup, morbidite riski de aynı oranda azalmaktadır. Daha büyük deney hayvanlarında olduğu gibi entübasyon ihtiyacı bulunmayan tavşanların genel anestezi işlemi nispeten daha rahattır ve morbidite riskini azaltır. Ayrıca barınma ihtiyaçları, bakımlarının kolay olması ve maliyetlerinin düşük olması tercih sebepleri arasındadır.

Çalışmamızda 6-12 aylık 24 adet New Zealand cinsi 2500-3000g ağırlığında erkek denek hayvanı kullanılmıştır. Yalnızca erkek denekler kullanılarak deneyin hormonal değişikliklerden etkilenmemesi amaçlanmıştır. Ağırlık ve yaş bakımından benzer denekler tercih edilmiştir.

Matos ve ark. 2008 yılında yaptıkları tavşan deney modelleme çalışmasında erken iyileşme için 2 haftalık sürecin yeterli olduğunu ve 4 hafta sonunda da olgunlaşmış lamellar kemiğin görüldüğünü bildirmişlerdir (60) Çalışmamızda erken iyileşme grupları 15. günde, geç iyileşme gruplarını ise 30. günde 135 mg/kg sodyum pentotal intraperitoneal olarak uygulanarak sakrifiye edilmiş tibialar diseke edilmiştir.

Tavşan kemik iyileşme modellerinde kritik büyüklükteki defekt açısından bir standardizasyon bulunmamaktadır. Cacchioli ve ark 2006 yılında yaptıkları çalışmada tavşan kemik iyileşmesi modellerinde 6mm'lik defektin kritik büyüklük defekti için uygun olacağını bildirmişlerdir (61). Çalışmamızda bir tibiaya aralarında 5 mm mesafe bırakılacak şekilde, 6mm çapında ve 2mm derinliğinde iki adet (standardizasyonu sağlamak amacıyla trefin frezlerle) diğer tibiada ise 6mm çapında 2mm derinliğinde tek kemik defekti oluşturulmuştur.

rhPTH'nin kemik üzerine etkileri 1980'li yıllardan itibaren araştırılmaya başlanmıştır (62-64). Daha sonrasında rhPTH'nin anabolik ve katabolik etkileri hakkında çok fazla sayıda hayvan ve insan çalışmaları yapılmıştır (29,33,35-38,65,66). Daha önceden yapılmış çalışmalar incelendiğinde daha çok histopatolojik ve histomorfometrik sonuçlara bakıldığını (56,59,65,67-71) ancak bunların biyokimyasal bulgular ile çok az çalışmada karşılaştırıldığını gözlemledik (66,72-74). Bu sebeple çalışmamıza deney süresince değişiklerini gözlemlemek üzere PTH, kalsiyum ve potasyum markerlarının da araştırılmasını ilave ettik.

Hormon çalışmalarında biyokimyasal markerların bakılması çok önemlidir. Çünkü verilen hormon sistemik olarak negatif etki yapmamalı, yalnızca istenilen etkiyi göstermelidir.

Wolf ve ark. 2012 yılında yapmış oldukları çalışmada aralıklı rhPTH uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Sonuç olarak gün aşırı uygulanan (aralıklı) rhPTH uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine anabolik etki yaptığını bildirmişlerdir (75). rhPTH'nin aralıklı uygulanması ile ilgili en detaylı çalışma Tang ZL ve ark. Tarafından 2014 yılında yapılmıştır. Bu çalışma histopatoloji ve biyokimyanın birlikte yapıldığı nadir çalışmalardan biridir. Ayrıca her hafta röntgen

olarak iyileşme radyolojik olarak da değerlendirilmiştir. Biyokimyasal olarak uygulama sonrası 4.haftada kemik alkalen fosfataz (bALP) ve osteoprotegerin (OPG) değerlerinde anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (71). Çalışmamızda aralıklı olarak rhPTH uygulaması modellemesi bu iki çalışma ışığında yapılmıştır. Ayrıca bu çalışmalara paralel olarak, deney başında, 15. Gün ve 30. Gün yapmış olduğumuz biyokimyasal testlerde PTH, kalsiyum ve potasyum seviyelerinin ilk başta çok az bir yükselme gösterse de deney sonunda kontrol grupları ile arasında anlamlı bir fark bulunmadığını tespit ettik (Tablo 4-1,2). Kurduğumuz hipotezde aralıklı rhPTH uygulamasının biyokimyasal markerları değiştirmesini beklemiyorduk. Sonuç da bu şekilde oldu. Erken dönem ve geç dönemde deney başlangıcında alınan değerler arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Wolf ve ark. yaptıkları çalışmada, subkütanöz enjekte edilen rhPTH grupları dışında bulunan kontrol gruplarında randomizasyonu sağlamak amacıyla aynı hacimde subkutan steril distile su enjekte etmişlerdir (75). Aynı şekilde çalışmamızda rhPTH (-) olarak adlandırılan kontrol gruplarına diğer gruplara verilen hacim kadar subkutan steril distile su enjekte edilmiştir.

Aleksyniene ve ark. 2006 yılında tavşan tibialarında rhPTH ile distraksiyon osteogenezis iyileşmesi üzerine yaptıkları pilot çalışmada, doza bağlı olarak rhPTH'ın anabolik etkisinin değiştiğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda uygulama şeklinin de kemik iyileşmesi üzerine etkili olduğunu bildirmişlerdir. FDA tarafından rhPTH dozunun günlük 200µg/kg/gün, ratlarda yapılan çalışmalarda 100-200µg/kg/gün olduğunu bildirmişlerdir. Tavşan çalışmalarında bir standart olmasa da çalışmalarda 10-40 µg/kg/gün olduğu belirtilmiştir (76).

Milstrey ve ark. 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada farklı dozlarda rhPTH uygulamasının kemik yapımı üzerine etkilerini araştırmışlardır. Fareler üzerinde yaptıkları çalışmada 10, 40 ve 200 µg/kg/gün doz uygulamışlar, yüksek doz rhPTH uygulamasının (200µg/kg/gün) osteoklastları uyararak kemik rezorpsiyonuna sebep olduğunu, diğer dozlarda ise kemik yapımını arttırdığını bildirmişlerdir (77). Çalışmamızda 30 µg/kg/gün doz aralıklı olarak uygulanmış rhPTH(+) gruplarda, diğer gruplara göre kemik yapımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Herhangi bir rezorpsiyon ya da osteoklast aktivasyonu histopatolojik olarak gözlenmemiştir.

PTH'nin kalsiyum seviyesi düştüğünde osteoklastları uyarıp katabolik etki göstermesi yaygın olarak bilinse de yapılan araştırmalar göstermiştir ki, rhPTH uygulama dozuna, çeşidine ve uygulama sıklığına göre kemik üzerinde anabolik etki de gösterebilmektedir. Aralıklı düşük doz rhPTH uygulamasının kemik dokusu sentezini arttırdığı, kemik mikro yapısını güçlendirdiği, kemik kütlesini arttırdığı ve kemik iyileşmesini hızlandığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (33,34,36-38).

Stancoven ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada BMP-2, demineralize kemik matriksi ve sistemik rhPTH uygulamasının kemik yapımı üzerine etkilerini incelemişlerdir. PTH uygulamasının geç dönemde kemik iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini ancak BMP-2 diğerlerine göre daha fazla kemik yapımını uyardığını bildirmişlerdir (78). Çalışmamızda aralıklı rhPTH uygulanmış uzun dönem tavşan gruplarında yeni kemik oluşum ve iyileşme skorlarının, rhPTH uygulanmamış tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gözlemledik. Simvastatin gruplarında nekroz gözlemlendiği için bu değerlendirmeye dahil edilmedi. Yapılan histolojik ve histomorfometrik incelemede geç dönemde de rhPTH uygulanan gruplarda daha fazla lamellar kemik oluşumu gözlemlendi.

Andreassen TT ve ark. 2004 yılında yapmış oldukları çalışmada aralıklı rhPTH uygulaması yapmışlar ve rhPTH'nin kalvarial kritik defekt büyüklüğünde kemik yapımını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak arttırdığını bildirmişlerdir. Yetişkin osteoporoz tedavisinde kullanıldığını ve doz ayarlaması yapılarak daha etkili olabileceklerini belirtmişlerdir. Kırık iyileşmesinde aralıklı rhPTH uygulamasının anabolik etkisini vurgulamışlardır (79).

Skrpitz ve ark. 2000 yılında yapmış oldukları çalışmada aralıklı rhPTH uygulamasının erken dönem kemik yapımı olumlu olarak etkilediğini ancak uzun dönemde rezorpsiyona neden olduğunu belirtmişlerdir. Ortopedik implantlarla kombine olarak kullanılmasının faydalı olacağını belirtmişlerdir (80).

Ejersted ve ark. 1995 yılında yapmış oldukları çalışmada rhPTH'nin olgun ratlarda kemik kütlesini arttırdığı, kemik yapısını ve kalitesini iyileştirdiğini bildirmişlerdir (81).

Pang PK ve ark. 1980 yılında köpekler üzerinde yapmış oldukları çalışmada, rhPTH'nin vazodilatör etkisi sebebiyle erken dönem iyileşmede faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (82).

Yukata ve ark. 2018 yılında yapmış oldukları çalışmada genetik COX-2 eksikliği olan ve iyileşme bozukluğu bulunan ratlarda, aralıklı rhPTH uygulamasının kemik iyileşmesini arttırdığını, kallus oluşumunu hızlandırdığını ve kemikteki biyomekanik kuvveti arttırdığını bildirmişlerdir (83). Çalışmamızda erken dönem iyileşmede rhPTH gruplarında daha hızlı kallus oluşumu histolojik olarak gözlenmiştir. Ayrıca histomorfometrik olarak da yeni kemik oluşumu, rhPTH(+) gruplarda (simvastatin grubu hariç) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4-16,17).

Tsiridis ve ark. 2007 yılında yapmış oldukları çalışmada osteojenik protein-1(OP-1) ve rhPTH'ın kemik iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Sistemik yolla uygulanan rhPTH ve OP-1'in tek başlarına kemik yapımına olumlu yönde katkı yaptığını ancak birlikte kullanıldıklarında kemik oluşumunu daha da arttırdıklarını bildirmişlerdir (84). Çalışmamızda rhPTH (+) ve rhPTH (-) kontrol grupları arasında hem erken hem de geç iyileşme döneminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Fibröz doku oluşumu, nekroz ve iltihap açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4-3,4,5,6,7,8,9,10,11,27,28,29,30,31,32,33,34,35).

Aleksyniene R. ve ark. 2006 yılında tavşan tibialarında yapmış oldukları çalışmada, rhPTH'ın kemik mineralizasyonunu arttırdığını, iyileştirme etkisinin doz ile doğrudan bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir (76). Histopatolojik incelememizde geç dönem iyileşme gruplarında (simvastatin hariç) rhPTH (+) gruplarda mineralize alanların daha fazla olduğu gözlenmiştir (Şekil 4-12,14).

PTH'ın kemik iyileşmesi üzerine olumlu etkileri konusunda insan çalışmaları da mevcuttur. Peter ve ark. 2011 yılında yaptıkları çalışmada osteoporozlu hastaların pelvis kırıklarında günlük 100µg/kg/gün rhPTH uygulamışlar ve kontrol grubu ile karşılaştırma yapmışlar. rhPTH grubunda iyileşme 7.8 haftada gerçekleşirken, kontrol grubunda 12.6 hafta sürmüştür. Tüm hastalara randomizasyonun sağlanması için günlük 1gr kalsiyum ve 800IU D vitamini vermişlerdir (85). Zaten osteoporoz tedavisinde endikasyonu olan rhPTH'ın yalnızca kemik iyileşmesinde uygulanabilmesi için hayvan çalışmalarının arttırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Kemik greftlerinin özellikle büyük defektlerde iyileşmeye destek olduğu ve kemik yapımına yardımcı olduğu literatürlerce bildirilmiştir. rhPTH ve kemik grefti iyileşmesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı çok azdır. Kuroshima ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada greftlenmiş ve greftlenmemiş çekim soketlerinin iyileşmesinde rhPTH'ın etkinliğini araştırmışlardır. rhPTH uygulaması çalışmamızda

olduğu gibi aralıklı ve sistematik olarak yapılmış, sonuç olarak da greftlenmiş ve rhPTH uygulanmış deneklerde kemik iyileşmesinin anlamlı derecede farklı olduğunu tespit etmişlerdir. rhPTH uygulanmış kontrol grubunun rhPTH (-) kontrol grubuna göre daha fazla kemik oluşturduğunu gözlemlemişlerdir. (86). Bu çalışmaya paralel olarak, bizim çalışmamızda da rhPTH (+) ve greft uygulanmış defektlerde en iyi kemik iyileşme ve yeni kemik oluşum skorları alınmış, diğer gruplara göre erken ve geç iyileşmede istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmıştır (Tablo 4-13,16,37,40). Aynı şekilde çalışma ile benzer olarak rhPTH (+) kontrol grubunda, rhPTH (-) kontrol grubuna göre yeni kemik oluşumu ve kemik iyileşme skorlarının erken ve geç iyileşmede anlamlı derecede farklı olduğu görülmüştür (Tablo 4-11,14,38,41). Erken ve geç dönem iyileşme skorları açısından rhPTH(+) kontrol grubu ile rhPTH(-) greft grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmamıştır (Tablo 4-21,42 Şekil 4-4). Yeni kemik oluşumun erken iyileşme döneminde rhPTH(+) kontrol grubunda rhPTH(-) greft grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ancak geç iyileşme döneminde anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 4-24,44 Şekil 4-5).

Wojda ve ark. 2018 yılında yaptıkları çalışmada lokal olarak rhPTH uygulamasının da kemik oluşumunu arttırdığı, BMP için alternatif olabileceğini belirtmişlerdir (87). Çalışmamızda sistemik olarak rhPTH uygulaması yapılmış olup, yaptığımız biyokimyasal marker analizlerinde deney süresince rhPTH, kalsiyum ve potasyum değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmadığı gözlenmiştir (Tablo 4-1,2). Sistemik olarak yan etkileri bulunmadığının görülmesi lokal ve sistemik uygulama arasında fark olmadığını düşündürmekle birlikte, sistemik ve lokal uygulamanın hayvan deneyleri ile araştırılması faydalı olacaktır.

Aslında bir kolesterol ilacı olan simvastatinin kemik üzerine anabolik etkileri literatürce bildirilmiştir (42,57,88-90).

Mansour ve ark. 2014 yılında yapmış oldukları çalışmada implant tedavisi uyguladıkları köpeklerde, implant etrafına lokal simvastatin uygulaması yapmışlardır. Simvastatin granüllerinin immedat implant uygulaması sonrasında osteogenezisi arttırdıklarını bildirmişlerdir (91).

Issa ve ark. 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada femoral kemik kırığı olan hayvan deneyinde iki farklı dozda simvastatin sistemik olarak uygulanmış ve sistemik simvastatin uygulamasının kemik yapımını istatistiksel olarak anlamlı arttırdığını

bildirmişlerdir. Sistemik olarak uygulana simvastatin için herhangi bir biyomarker bakılmamıştır (92).

Koçer ve ark. 2014 yılında 32 Wistar Albino fare üzerinde yaptıkları çalışmada osteotomi bölgesine lokal olarak simvastatin enjeksiyonu yapmışlar ve 4 haftalık sonuçlara bakıldığında deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlemişlerdir. Ayrıca alkalin fosfataz ve osteokalsin düzeylerini de yüksek bulmuşlardır (93). Simvastatinlerin lipofilik özellikte olmaları sebebi ile çalışmamızda tablet olarak lokal uygulama uygun görülmüş, lokal enjeksiyon tercih edilmemiştir. Ayrıca yine lipofilik özelliği nedeni ile sadece tek defekt açılan bölgede kullanılmış, iki defekt açılan bölgede defektler arası geçiş yaparak deneyi etkilemesi önlenmiştir.

Birçok araştırmacı simvastatinin lokal olarak uygulanması sonucunda kemik oluşumunu arttırdığını bildirmişlerdir (94-96). Ancak bazı araştırmacılar ise lokal simvastatin uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine etkili olmadığını hatta negatif etki edebileceğini belirtmişlerdir (97-99).

Benoit DS. ve ark. 2006 yılında yapmış oldukları çalışmada lokal simvastatin uygulamasında ideal dozun bulunamadığını bildirmişlerdir. Düşük dozların kemik tamirinde hiç etkisi olmadığını, yüksek dozlarda ise enflamasyonu çok fazla arttırdığını ve nekroza sebep olduğunu bildirmişlerdir. Yüksek dozların ayrıca sitotoksik olabileceğini de belirtmişlerdir (100).

Lima ve ark. 2011 yılında 64 rat üzerinde yapmış oldukları çalışmada yüksek dozda lokal olarak uygulanmış simvastatinin yüksek enflamasyona sebep olduğunu ve nekroz yaptığını bildirmişlerdir. Ancak uyguladıkları düşük dozlarda da nekroz gördüklerini bildirmişlerdir. Optimal dozun bulunması için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini söylemişlerdir (99). Çalışmamızda 3mg simvastatin içeren tabletler kullanılmış olup, erken ve geç dönemde histopatolojik olarak nekroz gözlemlenmiştir. Ayrıca erken iyileşme döneminde daha fazla iltihap ve yabancı cisim reaksiyonunun fazla olduğu gözlemlenmiştir. (Şekil 7,10,13,16,17).

Literatüre bakıldığında, rhPTH ve simvastatinin sistemik olarak uygulandığı ve karşılaştırıldığı çok az çalışma mevcuttur (101,102). Tao ve ark. 2016 yılında yapmış oldukları çalışmada sistemik simvastatin ve rhPTH uygulamalarının kemik yapımına etkilerini araştırmışlar ve kombine kullanımın kemik yapımına daha fazla katkı sağladığını belirtmişlerdir (101). Leiyang ve ark. fareler üzerinde yapmış oldukları benzer çalışmada kombine kullanımın kemik yapımını daha fazla arttırdığını

bildirmişlerdir (102). Literatür incelendiğinde, lokal olarak uygulanan simvastatin ile sistemik uygulanan rhPTH karşılaştıran çalışma mevcut değildir. Bu da çalışmamızı özgün hale getirmektedir.

Chan HL ve ark. 2013 yılında yapmış oldukları derleme çalışmasında rhPTH'ın kraniofasial kemiklerde etkileri üzerine çalışma yapmışlar ve oral ve maksillofasial bölgedeki kemik iyileşmesinde rhPTH'ın alternative bir ilaç olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca bifosfonata bağlı nekrozlarda, kemik yapıcı etkisi sebebiyle rhPTH kullanımı olabileceğini ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (103) Bu da bizlere oral ve maksillofasial bölgede rhPTH ile ilgili daha fazla çalışma yapıldığı takdirde kemik rejenerasyon ve rekonstrüksiyonunda alternatif bir yöntem olabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇ

- Yeni Zelanda cinsi tavşanlar üzerinde yapmış olduğumuz hayvan deneyi sürecinde herhangi bir enfeksiyon, komplikasyon veya ölüm vakası yaşanmamıştır. Tibia bölgesinde oluşturulan hayvan modelinin, kemik rekonstrüksiyon ve rejenerasyon çalışmaları için uygun olduğu sonucuna varılmıştır.
- rhPTH uygulamasının subkütan olarak rahat uygulanabildiği ve literatürle paralel olarak kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşmeye katkıda bulunduğunu tespit ettik. Doz/model olarak 30µg/kg/gün uygulamasının tekrar edilebilir anlamlı sonuçlar verdiğini ve benzer çalışmalarda kullanılabileceğini gözlemledik.
- 0., 15. ve 30. Günlerde almış olduğumuz kan örneklerinde bakılan biyomarkerlarda, aralıklı rhPTH uygulamasının kalsiyum, potasyum ve PTH seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı etkilemediğini tespit ettik. Bu da aralıklı uygulamanın yan etki yapmadan ve sistemik durumu etkilemeden, istediğimiz kemik yapımına katkı sağlamasının mümkün olduğunu gösterdi.
- Hem rhPTH uygulanmış hem de greft konulmuş olan defektlerde iyileşmenin tüm gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Graft uygulaması yapılmış, rhPTH(+) grubun rhPTH(-) gruptan kemik iyileşmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı çıkması, rhPTH'ın kemik grefti iyileşmesine de olumlu yönde katkı yaptığını göstermektedir.
- rhPTH uygulanan ve uygulanmayan kontrol gruplarına bakıldığında rhPTH pozitif grupta anlamlı derecede daha fazla kemik oluştuğu gözlenmiştir.
- Aralıklı rhPTH uygulamasının kemik yapımını erken ve geç dönemde olumlu yönde etkilediğini, sistemik olarak uygulanmasının baktığımız biyomarkerlarda herhangi bir değişime sebep olmadığını gözlemledik.
- Osteoporoz için kemik direncinin artırılması ve osteoporoz hastalarında kemik iyileşmesinin sağlanması için Forsteo® için endikasyon bulunmamaktadır. Ancak oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında kemik iyileşmesi için henüz prospektüsünde bir endikasyon bulunmamaktadır. Altın standart doz seviyesinin

bulunabilmesi için daha fazla hayvan ve insan çalışmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

- Literatürde PTH uygulamasının BRONJ (Bifosfonat ile ilişkili çene Kemiklerinde Gelişen Nekroz) tedavisi için kullanılabileceği konusunda güncel olarak hayvan çalışmaları devam etmektedir. Sadece kemik defektlerinde değil aynı zamanda BRONJ hastaları için de umut olabilecek bir ilaçtır.
- Simvastatin uygulamasının lokal tablet, sistemik ya da lokal olarak enjeksiyon ile defekt bölgesine uygulandığı çalışmalar mevcuttur.
- Simvastatin lipofilik yapıda olduğu için defekt bölgesine lokal enjeksiyonun bölgede kalmayarak çevre dokulara geçeceği düşünülmüş bu sebeple çalışmamızda lokal tablet uygulaması tercih edilmiştir. Ayrıca diğer defektlere yine lipofilik özelliği nedeniyle etki etmemesi ve çalışma sonuçlarını değiştirmemesi için sadece tek defekt açılan tarafta simvastatin uygulaması yapılmıştır.
- Çalışmamızda simvastatin uygulanan tüm gruplarda nekroz, iltihap ve yabancı cisim reaksiyonlarının fazla olduğunu gözlemledik. Simvastatin tablet bulunan defektlerde hem erken hem de geç iyileşme dönemlerinde nekroz tespit edilmiş olup bunun doza bağlı olduğu düşünülmüştür. Her ne kadar literatürde simvastatinin kemik yapımını arttırıcı etkilerinden bahseden çalışmalar olsa da, lokal uygulamalarda kemik nekrozuna sebep olduğunu gösteren çalışmalarda mevcut olup, doz açısından altın standart model bulunmamaktadır. Uygun dozun bulunması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Logeart-Avramoglou, D., Anagnostou, F., Bizios, R., Petite, H. Engineering bone: Challenges and obstacles. *J. Cell Mol. Med* 2005; 9(1): 72-84.
2. Ulukaradağ G. Tavşan Kalvaryumunda Mezenşimal Kök Hücre Transplantasyonu İle Yönlendirilmiş Kemik Ogmentasyonunda Elde Edilen Yeni Kemiğin Sitolojik Olarak Değerlendirilmesi. – Tez (Doktora) Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı. Ankara 2007: 3.
3. Gupta MC, Maitra S. Bone graft substitutes; Past, present, future. *J Postgrad Med* 2002; 48: 142-148.
4. Spector M. Basic Principles of Tissue Engineering. İçinde Lynch SE, Genco RJ, Marx RE. *Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics*. 1st edition Quintessence Publishing, 1999. pp. 1.
5. Rosen CJ. What's new with PTH in osteoporosis: where are we and where are we headed? *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2004; 15: 5.
6. Colón-Emeric CS, Saag KG. Osteoporotic fractures in older adults. *Best practice & Research Clinical Rheumatology* 2006; 20(4): 695-706.
7. Neer R, Arnaud C, Zancetta J, Jose R, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344: 1434-1441.
8. Tanakol R. Fizyopatolojik Etmenler. İçinde Gökçe Kutsal Y, editor. *Osteoporoz* Günes Kitabevi Ltd.Sti. Ankara 2005 :3-70.
9. Chan HL, McCauley LK. Parathyroid Hormone Applications in the Craniofacial Skeleton. *J Dent Res* 2013; 92(1): 18-25.
10. Nakajima M, Ejiri S, Tanaka M, Toyooka E, Kohno S, Ozawa H. Effect of intermittent administration of human parathyroid hormone (1-34) on the mandibular condyle of ovariectomized rats. *J Bone Miner Metab.* 2000; 18: 9-17.
11. Kawane T, Takahashi S, Saitoh H, Okamoto H, Kubodera N, Horiuchi N. Anabolic effects of recombinant human parathyroid hormone (1 -84) and

- synthetic human parathyroid hormone (1 - 34) on the mandibles of osteopenic ovariectomized rats with maxillary molar extraction. *Horm Metab Res* 2002; 34: 293-302.
12. Bellido M, Lugo L, Castaneda S, Roman-Blas JA, Rufian-Henares JA, Navarro-Alarcon M, et al. PTH increases jaw mineral density in a rabbit model of osteoporosis. *J Dent Res* 2010; 89: 360-365.
 13. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Pacini S, Campagna MS, Franci MB, et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study. *Bone* 2003; 32: 427-33.
 14. Sembulingam K, Sembulingam P. Essentials of medical physiology. *Parathyroid Glands and Physiology of Bone*. 6th ed. Jaypee Brothers Medical Publishers, India 2012; 68: 409-413.
 15. Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO. *Kemik*. İçinde Aytekin Y, Solakoğlu S, editör. Temel Histoloji 10th Ed 2006: 141-155.
 16. Despopoulos, A. and Silbernagl, S. Colour Atlas of Physiology. 6th ed. *Hormones and Reproduction*. Thieme Medical Publishers, New York, USA. 2009: 289-293.
 17. Yakan B, Özdamar S, Kutlubay R. *Genel Histoloji Ders Notları*. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları; No:42, Kayseri 1998: 57-74.
 18. Fawcett DW, Bloom W. *A textbook of histology*. WB Saunders Comp. 10th ed. Philadelphia, London, Toronto. 1975: 244,282.
 19. İşler SC. Otojen Kemik Greft Fiksasyonunda Kullanılan Rezorbe Olabilen Vidalar İle Titanyum Vidaların Kemik İyileşmesine Etkilerinin Histopatolojik İncelenmesi. Tez (Doktora). İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Ve Cerrahisi Anabilim Dalı. İstanbul 2008: 3.
 20. Shapiro F. Bone development and its relation to fracture repair: The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts. *Eur Cell Mater*. 2008; 15: 53-76.
 21. Cruess RL. *Healing of bone, tendon and ligament. Fractures* 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Co, 1984; 1: 147-167.
 22. Kılıçoğlu SS. Mikroskopi düzeyinde kırık iyileşmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2002; 55: 143-150.

23. Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Int. J. Care Injured* 2011; 42: 551-555.
24. Kabish WT, De Bruyn PP, Pabuwal SN. Quantitative charecteristics of phagocytic organs. *Anat Rec* 1968; 161(2): 197-210.
25. Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL. Fracture healing as a post-natal developmental process: moleculer, spatial and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem* 2003; 88(5): 873-84.
26. Brond AR, Rubin TC. Fracture healing. In: *Surgery of the musculoskeletal System* 2ed. Churchill Livingstone, New York. 1990; 2: 93-114.
27. Çetingül E. Çene ve yüz travmatolojisi. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları*, İzmir. 1997: 5-45.
28. Baron T, Tran Van P, Vignergy A. Local control of bone remodelling: a suggested role for receptor mediated endocytosis. *Exceta Medica* 1982; 123(1): 6-8.
29. Isogai Y, Akatsu T, Ishizuya T, Yamaguchi A. Parathyroid hormone regulates osteoblast differentiation positively or negatively depending on the different stages. *T Bone Miner Res* 1996; 11: 1384-1393.
30. Alparslan C. *Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Kanıta Dayalı Tanı ve Tedavi Yaklaşımları*. Quintessence Publishing. 2018; 1: 287-288.
31. Ak G, Erişen M, Açıkgöz MM. Kemik Grefti Materyallerinin İncelenmesi, Kemik Rejenerasyon ve Ogmentasyon Mekanizması. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci-Special Topics* 2012; 3(3): 1-9.
32. Guyton CA, Hall JE. *Paratiroid Hormonu, Kalsitonin, Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması, D Vitamini, Kemik ve Dişler*. İçinde: Çavuşoğlu H, Yeğen B, editör. *Tıbbi Fizyoloji*. 11.Ed. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri. 2007: 978-995.
33. Uzawa T, Hori M, Ejiri S, et al: Comparison of the effects of intermittent and continuous administration of human parathyroid hormone (1-34) on rat bone. *Bone* 1995; 16: 477.
34. Chen H, Frankenburg EP, Goldstein SA, et al: Combination of local and systemic parathyroid hormone enhances bone regeneration. *Clin Orthopaed Relat Res* 2003; 416: 291.
35. Aleksyniene R, Hvid I: Parathyroid hormone—Possible future drug for orthopedic surgery. *Medicina* 2004; 40:842.

36. Rubin MR, Bilezikian JP: Parathyroid hormone as an anabolic skeletal therapy. *Drugs* 2005; 65: 2481.
37. Chalidis B, Tzioupis C, Tsiridis E, et al: Enhancement of fracture healing with parathyroid hormone: Preclinical studies and potential clinical applications. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 441.
38. Roberts MD, Santner TJ, Hart RT, et al: Local bone formation due to combined mechanical loading and intermittent hPTH-(1-34) treatment and its correlation to mechanical signal distributions. *J Biomech* 2009; 42: 2431.
39. Sherif YM, Masry NE, Karam SS, Nasra MA. Evaluation of Local Administration of Simvastatin on Height and Width of The Healing Extraction Socket in Rat Mandible. *Alexandria Dental Journal* 2016; 41: 283-286.
40. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1032-45.
41. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B* 2010; 86: 484-93.
42. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, Boyce B, Zhao M, Gutierrez G. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286(5446): 1946-9.
43. Skoglund B, Forslund C, Aspenberg P. Simvastatin improves fracture healing in mice. *J Bone Miner Res* 2002; 17(11): 2004-8.
44. Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, Uchida S, Masuda H, Kawamoto A, Walsh K, Isner JM, Asahara T. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* 2001; 108(3): 399-405.
45. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, Mildner-Rihm C, Adler K, Tiemann M, Rütten H, Fichtlscherer S, Martin H, Zeiher AM. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001 Aug; 108(3): 391-7.
46. Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, Kirchmair R, Silver M, Murayama T, Nishimura H, Losordo DW, Asahara T, Isner JM. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation* 2002 Jun 25; 105(25): 3017-24.

47. Maeda T, Kawane T, Horiuchi N. Statins augment vascular endothelial growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. *Endocrinology* 2003; 144: 681-92.
48. Özeç İ, Kılıç E, Gümüş C, Göze F. Lokal olarak üç farklı dozda simvastatin uygulamasının kemik defekti iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi. *C.U. Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2007; 10(2): 82-86.
49. Cauchetier E, Deniau M, Fessi H, Astier A, Paul A. Atovaquone-loaded nanocapsules: influence of the polymer on their in vitro characteristics. *Int J Pharm* 2003; 250: 273- 281.
50. Web Page on the internet- Şekilin alındığı web sitesi: <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/E/Elisa.html>
51. Dodde R, Yavuzer R, Bier UC, Alkadri A, Jackson IT. Spontaneous bone healing in the rabbit. *J Craniofac Surg* 2000; 11: 346-9.
52. Yılmaz D. Domuzlarda Oluşturulan Kemik Defektlerinde Trombositten Zengin Fibrin ile Trikalsiyum Fosfatın Kemik İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi. Doktora Tezi. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü* 2009.
53. Kim JJ, Ben Amara H, Park JC, Kim S, Kim TI, Seol YJ, Lee YM, Ku Y, Rhyu IC, Koo KT. Biomodification of compromised extraction sockets using hyaluronic acid and rhBMP-2: An experimental study in dogs. *J Periodontol* 2018 Nov 13.
54. Dewi AH, Ana ID. The use of hydroxyapatite bone substitute grafting for alveolar ridge preservation, sinus augmentation, and periodontal bone defect: A systematic review. *Heliyon* 2018; 4(10): e00884.
55. Bhujbal R, A Malik N, Kumar N, Kv S, I Parkar M, Mb J. Comparative evaluation of platelet rich plasma in socket healing and bone regeneration after surgical removal of impacted mandibular third molars. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2018; 12(3): 153-158.
56. Shibamoto A, Ogawa T, Duyck J, Vandamme K, Naert I, Sasaki K. Effect of high-frequency loading and parathyroid hormone administration on peri-implant bone healing and osseointegration. *Int J Oral Sci* 2018; 10(1): 6.

57. Grasser WA, Baumann AP, Petras SF, Harwood HJ Jr, Devalaraja R, Renkiewicz R. Regulation of osteoclast differentiation by statins. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2003; 3(1): 53-62.
58. Armstrong JK, Han Bo, Kuwahara K, Yang Z, Magyar CE, Dry SM, Atti E, Tetradis S, Fisher T. The effect of three hemostatic agents on early bone healing in an animal model. *BMC Surgery* 2010; 10: 37.
59. Kumabe Y, Lee SY, Waki T, Iwakura T, Takahara S, Arakura M, Kuroiwa Y, Fukui T, Matsumoto T, Matsushita T, Nishida K, Kuroda R, Niikura T. Triweekly administration of parathyroid hormone (1-34) accelerates bone healing in a rat refractory fracture model. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; 18(1): 545.
60. Matos MA, Araujo FP, Paixao FB. Histomorphometric evaluation of bone healing in rabbit fibular osteotomy model without fixation. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2008; 3: 4.
61. Cacchioli A, Spaggiari B, Ravanetti F, Martini FM, Borghetti P, Gabb The Critical Sized Bone Defect: Morphological Study Of Bone Healing. *Ann Fac Med Vet di Parma* 2006; 26: 97-110.
62. Meller Y, Kestenbaum RS, Shany S, Moses M, Moses G, Yagil R. Hormonal control of fracture healing in a dog with chorea. *Int J Tissue React* 1984; 6(3): 263-6.
63. Meller Y, Shainkin-Kestenbaum R, Shany S, Zuilli I, Yankowitz N, Giat J, Konforti A, Torok G. Parathyroid hormone, calcitonin, and vitamin D metabolites during normal fracture healing in humans. A preliminary report. *Clin Orthop Relat Res* 1984; 183: 238-45.
64. Meller Y, Kestenbaum RS, Mozes M, Mozes G, Yagil R, Shany S. Mineral and endocrine metabolism during fracture healing in dogs. *Clin Orthop Relat Res* 1984; (187): 289-95.
65. Tao ZS, Zhou WS, Wu XJ, Wang L, Yang M, Xie JB, Xu ZJ, Ding GZ. Single-dose local administration of parathyroid hormone (1-34, PTH) with β -tricalcium phosphate/collagen (β -TCP/COL) enhances bone defect healing in ovariectomized rats. *J Bone Miner Metab* 2018 Feb 1
66. Wölfl C, Englert S, Moghaddam AA, Zimmermann G, Schmidt-Gayk H, Höner B, Hogan A, Lehnhardt M, Grützner PA, Kolios L. Time course of 25(OH)D3

- vitamin D3 as well as PTH (parathyroid hormone) during fracture healing of patients with normal and low bone mineral density (BMD). *BMC Musculoskeletal Disord* 2013; 14: 6.
67. Göker F, Ersanlı S, Arısan V, Cevher E, Güzel EE, İşsever H, Ömer B, Durmuş Altun G, Morina D, Ekiz Yılmaz T, Dervişoğlu E, Del Fabbro M. Combined effect of parathyroid hormone and strontium ranelate on bone healing in ovariectomized rats. *Oral Dis* 2018; 24(7): 1255-1269
 68. Pettway GJ, Schneider A, Koh AJ, Widjaja E, Morris MD, Meganck JA, Goldstein SA, McCauley LK. Anabolic actions of PTH (1-34): use of a novel tissue engineering model to investigate temporal effects on bone. *Bone* 2005; 36(6): 959-70.
 69. Iwata A, Kanayama M, Oha F, Hashimoto T, Iwasaki N. Effect of teriparatide (rh-PTH 1-34) versus bisphosphonate on the healing of osteoporotic vertebral compression fracture: A retrospective comparative study. *BMC Musculoskeletal Disord* 2017; 18(1): 148.
 70. Friedl G, Turner RT, Evans GL, Dobnig H. Intermittent parathyroid hormone (PTH) treatment and age-dependent effects on rat cancellous bone and mineral metabolism. *J Orthop Res* 2007; 25(11): 1454-64.
 71. Tang ZL, Zhang WJ, Wang DX, Chen JM, Ma H, Wu DR. An experimental study addressing the promotion of mandibular defect repair through the intermittent subcutaneous injection of parathyroid hormone. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(2): 419-30.
 72. Weng SJ, Xie ZJ, Wu ZY, Yan DY, Tang JH, Shen ZJ, Li H, Bai BL, Boodhun V, Eric Dong XD, Yang L. Effects of combined menaquinone-4 and PTH(1-34) treatment on osteogenesis and angiogenesis in calvarial defect in osteopenic rats. *Endocrine* 2018 Sep 22.
 73. Hardy JR, Conlan D, Hay S, Gregg PJ. Serum ionised calcium and its relationship to parathyroid hormone after tibial fracture. *J Bone Joint Surg Br* 1993; 75(4): 645-9.
 74. Meller Y, Shainkin-Kestenbaum R, Shany S, Zuilli I, Yankowitz N, Giat J, Konforti A, Torok G. Parathyroid hormone, calcitonin, and vitamin D metabolites during normal fracture healing in humans. A preliminary report. *Clin Orthop Relat Res* 1984; 183: 238-45.

75. Wolf M, Lossdörfer S, Abuduwali N, Meyer R, Kebir S, Götz W, Jager A. Effect of Intermittent PTH(1–34) on Human Periodontal Ligament Cells Transplanted into Immunocompromised Mice. *Tissue Engineering: Part A* 2012; 18: 1849-1855.
76. Aleksyniene R, Eckardt H, Bungaards K, Lind M, Hvid I. Effects of parathyroid hormone on newly regenerated bone during distraction osteogenesis in a rabbit tibial lengthening model: A pilot study. *Medicina* 2006; 42(1): 38-48.
77. Milstrey A, Wieskoetter B, Hinze D, Grueneweller N, Stange R, Pap T, Raschke M, Garcia P. Dose-dependent effect of parathyroid hormone on fracture healing and bone formation in mice. *J Surg Res* 2017; 220: 327-335.
78. Stancoven BW, Lee J, Dixon DR, McPherson JC, Bisch FC, Wikesjö UME, Susin C. Effect of bone morphogenetic protein-2, demineralized bone matrix and systemic parathyroid hormone (1-34) on local bone formation in a rat calvaria critical-size defect model. *J Periodontal Res* 2013; 48: 243–251.
79. Andreassen TT, Cacciafesta V. Intermittent Parathyroid Hormone Treatment Enhances Guided Bone Regeneration in Rat Calvarial Bone Defects. *The Journal Of Craniofacial Surgery* 2004; 15(3): 424-27.
80. Skripitz R, Andreassen T, Aspenberg P. Parathyroid hormone (1-34) increases the density of rat cancellous bone in a bone chamber. *J Bone Joint Surg* 2000; 82-B: 138-41.
81. Ejersted C, Andreassen TT, Hauge E-M, Melsen F, Oxlund H. Parathyroid hormone (1-34) increases vertebral bone mass, compressive strength, and quality in old rats. *Bone* 1995; 17: 507-11.
82. Pang PK, Janssen HF, Yee JA. Effects of parathyroid hormone on the vascular beds of dogs. *Pharmacology* 1980; 21: 213-22.
83. Yukata K, Xie C, Li TF, Brown ML, Kanchiku T, Zhang X, Awad HA, Schwarz EM, Beck CA, Jonason JH, O'Keefe RJ. Teriparatide (human PTH(1-34)) compensates for impaired fracture healing in COX-2 deficient mice. *Bone* 2018; 110: 150-159.
84. Tsiridis E, Morgan EF, Bancroft JM, Song M, Kain M, Gerstenfeld L, Einhorn T, Bouxsein ML, Tornetta P. Effects of OP-1 and PTH in a New Experimental Model for the Study of Metaphyseal Bone Healing. *Journal Of Orthopaedic Research* 2007: 1193-1203.

85. Peter P, Lukas H, Richard M, Gerold H. Parathyroid Hormone 1-84 Accelerates Fracture-Healing in Pubic Bones of Elderly Osteoporotic Women. *J Bone and Joint Surgery* 2011; 93(17): 1583-1587.
86. Kuroshima S, Salihi ZA, Yamashita J. Parathyroid Hormone Related to Bone Regeneration in Grafted and Nongrafted Tooth Extraction Sockets in Rats. *J Implant Dentistry* 2013; 22(1): 71-76.
87. Wojda SJ, Donahue SW. Parathyroid hormone for bone regeneration. *J Orthop Res* 2018; 36(10): 2586-2594.
88. Thylin MR, McConnell JC, Schmid MJ, Reckling RR, Ojha J, Bhattacharyya I. Effects of simvastatin gels on murine calvarial bone. *J Periodontal* 2002; 73(10): 1141-8.
89. Horiuchi N, Maeda T. Statins and Bone Metabolism. *Oral Diseases* 2006; 12: 85-101.
90. Cruz AC, Gruber BL. Statins and osteoporosis: Can these lipid-lowering drugs also bolster bones. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2002; 69(4): 277-88.
91. Mansour G, Al Ashwah A, Koura A. Evaluation of simvastatin grafting around immediate dental implants in dogs. *Implant Dent* 2014 Apr;23(2):195-9.
92. Issa JP, Ingraci de Lucia C, Dos Santos Kotake BG, Gonçalves Gonzaga M, Tocchini de Figueiredo FA, Mizusaki Iyomasa D, Macedo AP, Ervolino E. The effect of simvastatin treatment on bone repair of femoral fracture in animal model. *Growth Factors* 2015 Apr;33(2):139-48.
93. Koçer A, Öner M, Karaman İ, Koçer D, Kafadar İH, Güney A, Karaman ZF. The effects of locally applied simvastatin on an experimental mouse femur nonunion model. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2014;48(6):679-84.
94. Wu Z, Liu C, Zang G, Sun H. The effect of simvastatin on remodelling of the alveolar bone following tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008; 37(2): 170-6.
95. Nyan M, Sato D, Oda M, Machida T, Kobayashi H, Nakamura T, et al. Bone formation with the combination of simvastatin and calcium sulfate in critical sized rat calvarial defect. *J Pharmacol Sci* 2007; 104(4): 384-6.
96. Nyan M, Sato D, Kihara H, Machida T, Ohya K, Kasugai S. Effects of the combination with alpha- tricalcium phosphate and simvastatin on bone regeneration. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20(3): 280-7.

97. Von Stechow D, Fish S, Yahalom D, Bab I, Chorev M, Müller R, et al. Does simvastatin stimulate bone formation in vivo? *BMC Musculoskelet Disord* 2003; 4: 8.
98. Ma B, Clarke SA, Brooks RA, Rushton N. The effect of simvastatin on bone formation and ceramic resorption in a periimplant defect model. *Acta Biomater* 2008; 4(1): 149-55.
99. Lima CEVC, Calixto JC, Anbinder AL. Influence of the association between simvastatin and demineralized bovine bone matrix on bone repair in rats. *Braz. Oral Res* 2011; 25(1): 42-48.
100. Benoit DS, Nuttelman CR, Collins SD, Anseth KS. Synthesis and characterization of a fluvastatin- releasing hydrogel delivery system to modulate hMSC differentiation and function for bone regeneration. *Biomaterials* 2006; 27(36): 6102-10.
101. Tao ZS, Zhou WS, Bai B, Cui Wei, Lv YX, Yu XB, Huang ZL, Tu KK, Zhou Q, Sun T,, Li H, Yang L. The effects of combined human parathyroid hormone (1–34) and simvastatin treatment on the interface of hydroxyapatite-coated titanium rods implanted into osteopenic rats femurs. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 2016; 27: 43.
102. Leiyang LU, Bing LIU, Fei G, Jing Y. Effect of parathyroid combined with simvastatin on the differentiation of osteoblasts and the mRNA expression of OPG and RANKL. *Chinese Journal of Osteoporosis* 2014; 20 :750-754.
103. Chan HL, McCauley LK. Parathyroid Hormone Applications in the Craniofacial Skeleton. *J Dent Res* 2013; 92(1): 18-25.

HAM VERİLER

tavşama	erkegeç	phpozneg	ihS	ihG	ih	neihS	neihG	nek	fihiS	fihiG	fihi	yihneihS	yihneihG	yihneih	yihneihS	yihneihG	yihneih	yihneihS
1	geç	+	1,00	0,00	1,00	0,00	1	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	3,21	1,71	1,00	5,00	3,00	0,00
2	geç	-	1,00	0,00	0,00	1,00	0	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	3,05	0,16	0,00	2,00	1,00	1,00
3	geç	+	1,00	0,00	0,00	0,00	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,33	3,32	0,00	4,00	5,00	1,00
4	geç	-	1,00	0,00	1,00	1,00	0	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	3,40	0,23	0,00	3,00	2,00	0,00
5	geç	-	0,00	0,00	0,00	0,00	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,17	0,33	0,00	5,00	1,00	0,00
6	geç	+	1,00	0,00	1,00	0,00	0	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,89	1,26	0,00	5,00	3,00	1,00
7	geç	-	1,00	1,00	1,00	1,00	0	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,82	0,16	0,00	3,00	2,00	1,00
8	geç	+	0,00	0,00	0,00	0,00	0	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	3,34	1,66	0,00	5,00	2,00	0,00
9	geç	+	1,00	0,00	1,00	1,00	0	1,00	0,00	0,00	0,00	0,12	3,22	2,26	1,00	5,00	3,00	1,00
10	geç	-	1,00	0,00	0,00	0,00	0	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	2,12	0,43	0,00	4,00	2,00	1,00
11	geç	+	0,00	0,00	0,00	1,00	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,19	3,88	1,46	1,00	4,00	2,00	0,00
12	geç	-	1,00	1,00	1,00	1,00	0	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,66	0,36	0,00	3,00	1,00	1,00
13	erken	+	0,00	0,00	1,00	0,00	0	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	3,13	1,79	0,00	4,00	3,00	0,00
14	erken	-	1,00	0,00	0,00	1,00	0	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,21	0,08	0,00	2,00	0,00	0,00
15	erken	+	1,00	1,00	0,00	1,00	0	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	3,50	2,88	0,00	4,00	3,00	1,00
16	erken	-	1,00	0,00	1,00	1,00	0	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,42	0,02	0,00	2,00	1,00	0,00
17	erken	-	1,00	0,00	0,00	1,00	1	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,45	0,06	0,00	3,00	2,00	0,00
18	erken	+	1,00	0,00	0,00	1,00	0	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	2,84	2,96	0,00	4,00	3,00	0,00
19	erken	-	0,00	0,00	0,00	0,00	0	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,32	0,16	0,00	3,00	1,00	0,00
20	erken	+	0,00	0,00	0,00	1,00	0	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	2,79	1,78	0,00	4,00	2,00	0,00
21	erken	+	1,00	0,00	0,00	0,00	0	0,00	1,00	1,00	1,00	0,18	3,96	2,89	1,00	4,00	3,00	1,00
22	erken	-	1,00	1,00	0,00	1,00	0	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,61	0,16	0,00	4,00	2,00	1,00
23	erken	+	1,00	0,00	0,00	1,00	0	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	4,02	2,77	0,00	4,00	4,00	1,00
24	erken	-	1,00	0,00	0,00	1,00	0	0,00	0,00	1,00	0,00	0,10	1,15	0,60	0,00	3,00	1,00	1,00

tavsanıno	erkekte	ybcisG	ybcis	ca0	ca15	ca30	p0	p15	p30	PTH0	PTH15	PTH30	cadegsin0ve15	cadegsin0ve30	degisin0ve15	degisin0ve30	Pth1degisin0ve15	Pth1degisin0ve30
1	gec	1,00	0	15,00	13,70	13,80	4,00	2,90	3,40	97,80	101,17	73,95	-8,67	-8,00	-27,50	-15,00	3,45	-24,39
2	gec	0,00	0	14,20	14,60	13,20	4,30	2,90	3,70	71,45	69,84	65,46	2,82	-7,04	-32,56	-13,95	-2,25	-8,38
3	gec	0,00	0	12,50	13,40	12,60	2,90	4,20	4,00	138,13	18,86	62,45	7,20	0,80	44,83	37,93	-86,35	-54,79
4	gec	1,00	0	14,50	14,90	14,10	3,60	1,80	2,70	48,59	66,61	58,43	2,76	-2,76	-50,00	-25,00	37,09	20,25
5	gec	0,00	1	13,10	14,50	13,40	5,50	4,50	4,70	164,46	63,90	62,35	10,69	2,29	-18,18	-14,55	-61,15	-62,09
6	gec	1,00	0	13,10	14,30	13,70	3,60	3,10	3,50	104,93	80,35	76,34	9,16	4,58	-13,89	-2,78	-23,43	-27,25
7	gec	1,00	0	13,10	13,60	13,40	3,70	4,10	2,90	122,73	80,34	94,36	3,82	2,29	10,81	-21,62	-34,54	-23,12
8	gec	1,00	0	13,90	14,10	13,20	4,10	3,40	3,00	103,35	122,47	64,26	1,44	-5,04	-17,07	-26,83	18,50	-37,82
9	gec	1,00	0	13,80	13,90	13,80	5,30	3,30	3,20	156,22	84,52	102,45	0,72	0,00	-37,74	-39,62	-45,90	-34,42
10	gec	1,00	0	13,30	14,20	13,70	4,10	3,10	3,60	170,07	220,83	82,14	6,77	3,01	-24,39	-12,20	29,85	-51,70
11	gec	0,00	0	13,20	12,60	12,90	4,10	3,40	#BOŞ!	156,97	154,34	#BOŞ!	-4,55	-2,27	-17,07	#BOŞ!	-1,68	#BOŞ!
12	gec	1,00	0	14,80	13,30	#BOŞ!	4,00	1,50	#BOŞ!	#BOŞ!	78,56	#BOŞ!	-10,14	#BOŞ!	-62,50	#BOŞ!	#BOŞ!	#BOŞ!
13	erken	1,00	0	13,80	14,10	#BOŞ!	2,80	3,00	#BOŞ!	71,10	80,44	#BOŞ!	2,17	#BOŞ!	7,14	#BOŞ!	13,14	#BOŞ!
14	erken	0,00	0	15,00	14,50	#BOŞ!	4,40	3,20	#BOŞ!	56,86	80,15	#BOŞ!	-3,33	#BOŞ!	-27,27	#BOŞ!	35,89	#BOŞ!
15	erken	0,00	0	14,30	14,90	#BOŞ!	4,00	5,00	#BOŞ!	115,81	75,58	#BOŞ!	4,20	#BOŞ!	25,00	#BOŞ!	-34,74	#BOŞ!
16	erken	1,00	1	15,00	15,20	#BOŞ!	2,60	3,00	#BOŞ!	135,37	126,26	#BOŞ!	1,33	#BOŞ!	15,38	#BOŞ!	-6,73	#BOŞ!
17	erken	1,00	0	15,00	14,60	#BOŞ!	3,40	4,20	#BOŞ!	53,82	64,28	#BOŞ!	-2,67	#BOŞ!	23,53	#BOŞ!	19,44	#BOŞ!
18	erken	0,00	0	14,10	13,30	#BOŞ!	4,40	3,40	#BOŞ!	88,49	102,12	#BOŞ!	-5,67	#BOŞ!	-22,73	#BOŞ!	15,40	#BOŞ!
19	erken	0,00	0	14,50	13,10	#BOŞ!	4,20	2,60	#BOŞ!	58,06	119,37	#BOŞ!	-9,66	#BOŞ!	-38,10	#BOŞ!	105,60	#BOŞ!
20	erken	0,00	0	13,80	14,00	#BOŞ!	4,30	3,80	#BOŞ!	148,19	55,67	#BOŞ!	1,45	#BOŞ!	-11,63	#BOŞ!	-62,43	#BOŞ!
21	erken	1,00	0	14,90	13,40	#BOŞ!	5,10	3,80	#BOŞ!	122,34	83,72	#BOŞ!	-10,07	#BOŞ!	-25,49	#BOŞ!	-31,57	#BOŞ!
22	erken	1,00	0	13,60	11,90	#BOŞ!	4,00	3,20	#BOŞ!	60,81	100,18	#BOŞ!	-12,50	#BOŞ!	-20,00	#BOŞ!	64,74	#BOŞ!
23	erken	0,00	0	14,30	13,50	#BOŞ!	5,40	3,80	#BOŞ!	71,63	80,36	#BOŞ!	-5,59	#BOŞ!	-29,63	#BOŞ!	12,19	#BOŞ!
24	erken	0,00	0	14,60	12,00	#BOŞ!	3,10	3,70	#BOŞ!	97,01	66,20	#BOŞ!	-17,81	#BOŞ!	19,35	#BOŞ!	-31,76	#BOŞ!

FORMLAR

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 2013/ 128

26 / 11 / 2013

Sayın: Prof. Dr. Gülsüm AK
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Karar No :2013/ 128

Başvuru :22.11.2013

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen, **Dok.öğr. Mustafa Mert AÇIKGÖZ**'e ait "Sistemik Parathormon (PTH) Uygulamasının, Tavşan Tibiasında Deneyisel Olarak Oluşturulmuş Defektlerdeki Kemik Grefti İyileşmesinde Ve Lokal Simvastatin Üzerinde Etkilerinin Histopatolojik, Histomorfometrik Ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Tavşan
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	28
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi		01.01.2014/01.01.2015

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
İÜ HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK
İÜ HADYEK Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK
Üye

Prof.Dr.Üfuk ÇAKATAY
Üye

Doç.Dr.Alper OKYAR
Üye

Yard.Doç.Dr.Altan ARMUTAK
Üye

Uzm.Vet.Hek.Fatma TEKELİ
Üye

Yard.Doç.Dr..Burak OLGUN
Üye

Avukat Selma DEMİR
Üye

PATENT HAKKI İZİNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

PARATHORMON UYGULAMASININ KEMİK GREFTİ İYİLEŞMESİ VE LOKAL SİMVASTATİN ÜZERİNDE ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK, HİSTOMORFOMETRİK VE BİYOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%7	%3	%1	%6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%4
2	www.jotags.org İnternet Kaynağı	%1
3	Zheng-Long Tang, Wen-Juan Zhang, Dong- Xiang Wang, Jia-Min Chen, Hong Ma, Dan- Rong Wu. "An Experimental Study Addressing the Promotion of Mandibular Defect Repair Through the Intermittent Subcutaneous Injection of Parathyroid Hormone", Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2014 Yayın	<%1
4	katalog.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	DOĞAN, Keziban, YEŞİL, Ali, BABAOĞLU, Bülent and YAŞAR, Levent. "Tam Kan Sayımı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	MUSTAFA MERT	Soyadı	AÇIKGÖZ
Doğ.Yeri	KEÇİÖREN	Doğ.Tar.	01.10.1988
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	43204190306
Email	dt.mertacikgoz@hotmail.com	Tel	05344610989

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üni. Diş Hek. Fakül. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD.	
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2011
Lisans	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2011
Lise	Eskişehir Anadolu Lisesi	2006

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce				87,5	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	93		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

- Açıkgoz M.M., Ak G., Yurtseven A., "Oral Cerrahide Yumuşak Doku Lazer Uygulamaları: Derleme Ve Vaka Serisi", İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi VII. Uluslararası Bilimsel Kongresi, İSTANBUL, TÜRKİYE, 19-22 Kasım 2014, pp.0-0

- Açıkgöz M.M., Ak G., Günbatan M. "İmplant Öncesi Yüksek Poröziteli Rezorbe Olabilen Aygıt Kullanımı İle Alveolar Kemik Koruma: Vaka Sunumu", İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi VII. Uluslararası Bilimsel Kongresi, İSTANBUL, TÜRKİYE, 19-22 Kasım 2014, pp.0-0
- Açıkgöz M.M., Değer S., Gürçan A., Ak G. "Anksiyetesi Olan Hastaya Bilgisayar Destekli İmpant Uygulaması Ve Protetik Rehabilitasyon: Vaka Sunumu Ve Uzun Dönem Takibi", İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi VII. Uluslararası Bilimsel Kongresi, İSTANBUL, TÜRKİYE, 19-22 Kasım 2014, pp.0-0.
- Açıkgöz MM, Öztan A, Ak G., "Mandibula Tabanındaki Ekzositozun Cerrahi Eksizyonu: Vaka Sunumu", İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi VII. Uluslararası Bilimsel Kongresi, İSTANBUL, TÜRKİYE, 19-22 Kasım 2014, pp.0-0.
- Açıkgöz M.M., Ak G., Şenol Güven G., "Primary Oral Tuberculosis Of The Oral Cavity: A Rare Case Report", 17th International Congress on Oral Pathology and Medicine, İSTANBUL, TÜRKİYE, 25-30 Mayıs 2014, pp.27-27.
- Açıkgöz MM., Ak G., "Yüksek Dansiteli Titanyum Destekli Ptfe Membran Kullanılarak Vertikal Ve Horizontal Kemik Rejenerasyonu: 3 Olgu Sunumu", İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi VII. Uluslararası Bilimsel Kongresi, İSTANBUL, TÜRKİYE, 19-22 Kasım 2014, pp.0-0.
- Açıkgöz M.M., Ak G., Şenol Güven G., Filiz Bayar Ö., "Surgical And Intralesional Corticosteroid Treatment Of Different Types Of Giant Cell Reparatif Granulomas: 5 Cases ", 17th International Congress on Oral Pathology and Medicine, İSTANBUL, TÜRKİYE, 25-30 Mayıs 2014, pp.25-25.
- Ak G., Sepet E., Açıkgöz M.M., Kuru S., Pinar Erdem A., İkikarakayalı G., Görken F.N., "Çocuklarda Maksiller Sinüs Konumunun Maksiller Birinci Molar Dişi Çekimi Sonrası Değerlendirilmesi", İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Uluslarası Kongresi, Türkiye, 21-23 KASIM 2013.
- Şenol Güven G., Açıkgöz M.M., Ak G., Özer N., "Desmoplastic Fibroma Of The Mandible : Review Of The Literature And Presentation Of A Case", 6th International Congress of Turkish Oral And Maxillofacial Surgery Society, ANTALYA, TÜRKİYE, 30 Mayıs - 2 Haziran 2012, pp.1-2.
- Açıkgöz M.M., Ak G., Zülfikar B., Şenol Güven G., "Current Surgical Procedures For Hemophilic Patients: Case Series And Literature Review.", 6th International Congress of Turkish Oral And Maxillofacial Surgery Society, ANTALYA, TÜRKİYE, 30 Mayıs - 2 Haziran 2012, pp.0-0.
- Ak G., Açıkgöz M.M., Şenol Güven G., Zülfikar B., "Oral Cerrahide Hemofili Hastalarına Güncel Yaklaşımlar", istanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, cilt.47, ss.33-40, 2013.
- Mustafa Mert Açıkgöz, Ayşem Yurtseven and Gülsüm Ak. Primary Tuberculous Lymphadenitis: a Rare Case Report Balk J Dent Med, 2018;106-110.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

- Yüzme