MURAT GÜNBATAN

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

RİVAROKSABAN VERİLEN SIÇANLARDA KEMİK DEFEKTLERİNİN GREFTLENMESİNDE ANKAFERD BLOOD STOPPER'IN ETKİLERİNİN DENEYSEL ARAŞTIRILMASI

MURAT GÜNBATAN

DANIŞMAN
PROF. DR. GÜLSÜM AK

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

İSTANBUL-2020

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2020

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

RİVAROKSABAN VERİLEN SIÇANLARDA KEMİK DEFEKTLERİNİN GREFTLENMESİNDE ANKAFERD BLOOD STOPPER'IN ETKİLERİNİN DENEYSEL ARAŞTIRILMASI

MURAT GÜNBATAN

DANIŞMAN
PROF. DR. GÜLSÜM AK

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

İSTANBUL-2020

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 Murat Günbatan tarafından Prof. Dr. Gülsüm Ak'ın danışmanlığında hazırlanan "Rivaroksaban verilen sıçanlarda kemik defektlerinin greftlenmesinde Ankaferd Blood Stopper'ın etkilerinin deneysel araştırılması" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 25/02/2020 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. D. Gökçe MERAL
Okan 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
Doç. Dr. N. Vakur OLGAÇ
İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü,
Klinik Onkoloji Anabilim Dalı

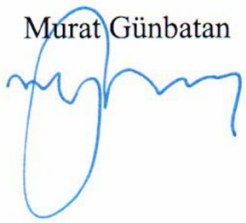
Jüri
Prof. Dr. Ceyda ÖZÇAKIR TOMRUK
Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri
Doç. Dr. Kıvanç BEKTAŞ KAYHAN
İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği
Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi
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 olmadığı beyan ederim.

Murat Günbatan



İTHAF

Bugüne kadar her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen sevgili annem *Gülnur GÜNBATAN* ve babam *Salih GÜNBATAN*'a

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

TEŞEKKÜR

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

Eğitim hayatımda ve tez çalışmam süresince yanımda olan, yardımlarını, deneyimlerini ve dostluklarını esirgemeyen *Arda ÖZTAN*, *Ayşem YURTSEVEN*, *Esra HACIOĞLU*, *Zeynep Afra AKBIYIK AZ*, *Tourgkai MOUSTAFA* başta olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Tezimin histopatolojik incelemelerini gerçekleştiren İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji Bilim Dalı öğretim üyesi *Doç. Dr. Vakur OLGAÇ*'a

Eğitim hayatımda asistanım ve aynı zamanda hep ablam olarak gördüğüm *Dr. Öğr. Üyesi Merve Gül YALÇIN ÜLKER*'e

Deney sonuçların istatistiksel değerlendirmesinde yardımlarından dolayı *Yrd. Doç. Dr. Çiğdem KASPAR*'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ X
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Xİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ XV
ÖZET ..... XVİİ
ABSTRACT ..... XVİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. KEMİK DOKUSU 4
2.1.1. Kemik Dokusunun Genel Özellikleri 4
2.1.2. Kemik Dokusunun Kimyasal Yapısı 4
2.1.2.1. Organik Yapı 5
2.1.2.2. İnorganik Yapı 5
2.1.3. Kemik Hücreleri 6
2.1.3.1. Osteoprogenitör Hücreler 6
2.1.3.2. Osteoblastlar 7
2.1.3.3. Osteositler 8
2.1.3.4. Osteoklastlar 8
2.1.4. Kemik Dokusunun Morfolojik Özellikleri 9
2.1.5. Periosteum 9
2.1.6. Endosteum 10
2.1.7. Kemik Dokusu Tipleri 10
2.1.7.1. Kortikal ve Kansellöz Kemik 10
2.1.7.2. Woven ve Lamellar Kemik 11
2.1.8. Kemik Oluşumu ve Gelişiminin Evreleri 12
2.1.8.1. İntramembranöz Kemik Oluşumu 12
2.1.8.2. Endokondral Kemik Oluşumu 13

2.1.9. Kemik Büyüme ve Gelişiminin Evreleri....14
2.1.9.1. Modeling....14
2.1.9.2. Remodeling....15
2.1.10. Kemik Dokusunun İyileşmesi....16
2.1.10.1. Primer Kemik İyileşmesi....16
2.1.10.2. Sekonder Kemik İyileşmesi....17
2.1.10.3. İltihap Evresi....18
2.1.10.4. Tamir Evresi....19
2.1.10.5. Remodeling Evresi....20
2.2. KEMİK GREFTLERİ....21
2.2.1. Otogreftler....22
2.2.2. Allogreftler....25
2.2.3. Ksenogreftler....26
2.2.4. Sentetik Greftler....28
2.2.5. Greft İyileşmesinde Fizyolojik Süreçler....30
2.2.5.1. Osteogenezis....31
2.2.5.2. Osteokondüksiyon....31
2.2.5.3. Osteoindüksiyon....32
2.3. YENİ ORAL ANTİKOAGÜLAN AJANLAR....32
2.3.1. Rivaroksaban....33
2.3.1.1. Rivaroksabanın Tarihçesi....34
2.3.1.2. Rivaroksabanın Kimyasal Yapısı....34
2.3.1.3. Rivaroksabanın Farmakokinetiği....35
2.3.1.4. Rivaroksabanın Etki Mekanizması....35
2.3.1.5. Rivaroksabanın Metabolizması ve Eliminasyonu....37
2.3.1.6. Rivaroksabanın İlaç Etkileşimi ve Yan Etkileri....38
2.3.1.7. Rivaroksabanın Endikasyonları ve Kontraendikasyonları....39
2.4. LOKAL HEMOSTATİK AJANLAR....40
2.4.1. Ankaferd Blood Stopper® 42
2.4.1.1. Ankaferd Blood Stopper®'ın Bileşimi 43
2.4.1.2. Ankaferd Blood Stopper®'ın Etki Mekanizması....43
3. GEREÇ VE YÖNTEM....45
3.1. GEREÇ 45

3.2. YÖNTEM 51
3.2.1. Denek Seçimi 51
3.2.2. Çalışma Planı 52
3.2.3. Cerrahi Yöntem 55
3.2.4. Çalışma Grupları 60
3.2.4.1. Deney Grubu 60
3.2.4.2. Kontrol Grubu 60
3.2.5. Histopatolojik İnceleme Yöntemleri ve Değerlendirme Kriterleri 60
3.2.6. İstatistiksel Değerlendirme 62
4. BULGULAR 63
4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR 63
4.1.1. Deney Grubunda Kemik Dokusundaki Bulgular 63
4.1.1.1. RXB(+)/SF Grubunun Histopatolojik Bulguları 63
4.1.1.2. RXB(+)/KG Grubunun Histopatolojik Bulguları 64
4.1.1.3. RXB(+)/KG/ABS Grubunun Histopatolojik Bulguları 65
4.1.2. Kontrol Grubunda Kemik Dokusundaki Bulgular 66
4.1.2.1. RXB(-)/SF Grubunun Histopatolojik Bulguları 66
4.1.2.2. RXB(-)/KG Grubunun Histopatolojik Bulguları 67
4.1.2.3. RXB(-)/KG/ABS Grubunun Histopatolojik Bulguları 68
4.2. İSTATİSTİKSEL SONUÇLAR 69
4.2.1. Kemik Defektlerinin İyileşmesinde İltihabi Reaksiyonun Değerlendirilmesi 69
4.2.2. Kemik Defektlerinin İyileşmesinde Nekrozisin Değerlendirilmesi 70
4.2.3. Kemik Defektlerinin İyileşmesinde Fibrozisin Değerlendirilmesi 71
4.2.4. Kemik Defektlerinin İyileşmesinde Yabancı Cisim Reaksiyonunun Değerlendirilmesi 76
4.2.5. Kemik Defektlerinin İyileşmesinde İyileşme Skorunun Değerlendirilmesi 76
4.2.6. Kemik Defektlerinin İyileşmesinde Yeni Kemik Yapımının Değerlendirilmesi 82
5. TARTIŞMA 86
6. SONUÇ 97
KAYNAKLAR 99
HAM VERİLER 114
ETİK KURUL KARARI 116

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....117
ÖZGEÇMİŞ.....118

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Kemik iyileşme evrelerinde rol oynayan hücreler, genler ve kırık iyileşme sürecindeki evrelerin yüzdesi (51). 18
Tablo 2-2: Sıklıkla tercih edilen intraoral ve ekstraoral donör bölgelerdeki kemik tipi, hacmi ve olası komplikasyonlar (68). 24
Tablo 2-3: Rivaroksaban, dabigatran ve apiksabanın ilaç etkileşimleri (99). 39
Tablo 3-1: Allen ve ark. (117) tarafından oluşturulan ve Estai ve ark. tarafından geliştirilmiş iyileşme skoru (44). 61
Tablo 4-1: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede iltihabi reaksiyonun istatistiksel değerlendirilmesi. 69
Tablo 4-2: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede saptanan iltihabi reaksiyonun yüzdesel dağılımı. 70
Tablo 4-3: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede nekrozisin istatistiksel değerlendirilmesi. 70
Tablo 4-4: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede fibrozisin istatistiksel değerlendirilmesi. 71
Tablo 4-5: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede saptanan fibrozisin yüzdesel dağılımı. 72
Tablo 4-6: Kemik defektlerinin iyileşmesinde fibrozisin RXB(+)/SF ve RXB(+)/KG gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 72
Tablo 4-7: Kemik defektlerinin iyileşmesinde fibrozisin RXB(+)/SF ve RXB(+)/KG/ABS gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 73
Tablo 4-8: Kemik defektlerinin iyileşmesinde fibrozisin RXB(+)/SF ve RXB(-)/SF gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 73
Tablo 4-9: Kemik defektlerinin iyileşmesinde fibrozisin RXB(+)/KG ve RXB(-)/SF gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 74
Tablo 4-10: Kemik defektlerinin iyileşmesinde fibrozisin RXB(+)/KG/ABS ve RXB(-)/SF gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 74
Tablo 4-11: Kemik defektlerinin iyileşmesinde fibrozisin RXB(-)/SF ve RXB(-)/KG gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 75
Tablo 4-12: Kemik defektlerinin iyileşmesinde fibrozisin RXB(-)/SF ve RXB(-)/KG/ABS gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 75

Tablo 4-13: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede yabancı cisim reaksiyonunun istatistiksel dağılımı. 76
Tablo 4-14: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede iyileşme skorlarının istatistiksel değerlendirilmesi. 76
Tablo 4-15: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede saptanan iyileşme skorunun yüzdesel dağılımı. 77
Tablo 4-16: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(+)/SF ve RXB(+)/KG gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 77
Tablo 4-17: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(+)/SF ve RXB(+)/KG/ABS gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 78
Tablo 4-18: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(+)/SF ve RXB(-)/KG gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 78
Tablo 4-19: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(+)/SF ve RXB(-)/KG/ABS gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 79
Tablo 4-20: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(+)/KG ve RXB(-)/SF gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 79
Tablo 4-21: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(+)/KG/ABS ve RXB(-)/SF gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 80
Tablo 4-22: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(+)/KG/ABS ve RXB(-)/KG gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 80
Tablo 4-23: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(-)/SF ve RXB(-)/KG gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 81
Tablo 4-24: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(-)/SF ve RXB(-)/KG/ABS gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 81
Tablo 4-25: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(-)/KG ve RXB(-)/KG/ABS gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 82
Tablo 4-26: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede yeni kemik yapımının istatistiksel değerlendirilmesi. 82
Tablo 4-27: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede saptanan yeni kemik yapımının yüzdesel dağılımı. 83
Tablo 4-28: Kemik defektlerinin iyileşmesinde yeni kemik yapımının RXB(+)/SF ve RXB(-)/SF gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 83

Tablo 4-29: Kemik defektlerinin iyileşmesinde yeni kemik yapımının RXB(+)/KG ve RXB(-)/SF gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 84
Tablo 4-30: Kemik defektlerinin iyileşmesinde yeni kemik yapımının RXB(+)/KG/ABS ve RXB(-)/SF gruplarında istatistiksel değerlendirmesi..... 84
Tablo 4-31: Kemik defektlerinin iyileşmesinde yeni kemik yapımının RXB(-)/SF ve RXB(-)/KG gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 85
Tablo 4-32: Kemik defektlerinin iyileşmesinde yeni kemik yapımının RXB(-)/SF ve RXB(-)/KG/ABS gruplarında istatistiksel değerlendirmesi. 85

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Kemik dokusunun hücreli elemanları (18). 6
Şekil 2-2: Rivaroksaban molekülünün faktör Xa'nın S1 ve S4 ceplerine bağlanması (90). 33
Şekil 2-3: Rivaroksabanın kimyasal formülü (91). 35
Şekil 2-4: Rivaroksabanın koagülasyon kaskadına etki mekanizması (96). 37
Şekil 3-1: 28 adet rivaroksaban tablet içeren bir kutu Xarelto®. 46
Şekil 3-2: Ohaus PA224C hassas terazi. 47
Şekil 3-3: 16 ve 18 gauge oral gavaj kanülleri. 47
Şekil 3-4: Ankaferd Blood Stopper® flakon. 48
Şekil 3-5: Creos™ Xenogain 2 g sığır kaynaklı kemik grefti. 48
Şekil 3-6: W&H Osseoset™ 300 fizyodispenser. 49
Şekil 3-7: 5 mm çapında paslanmaz çelik trefen frez. 49
Şekil 3-8: Carl Martin 3'lü mikro cerrahi seti. 50
Şekil 3-9: Sırasıyla soldan sağa, yukarıdan aşağıya: Flep ekartörleri, kilitlenebilir ayarlı flep ekartörü, trefen frez, hemostat, doku pensi, bistüri sapı, ağız spatülü, periost elevatörleri, küret, periodontal sond, mikroportegü, portegü ve hemostat. 50
Şekil 3-10: Oral gavaj yöntemiyle sıçanlara rivaroksaban verilmesi. 52
Şekil 3-11: Bir adet rivaroksaban (Xarelto®) tabletin ağırlığının ölçülmesi. 53
Şekil 3-12: 9 mg rivaroksaban içeren Xarelto® tablet ağırlığının saptanması. 54
Şekil 3-13: RXB çözeltisi için gereken 6 cc serum fizyolojik ve oral gavaj kanülleri... 54
Şekil 3-14: 6 cc serum fizyolojik ile hazırlanmış RXB çözeltisi ve insülin enjektörüne çekilmiş hali. 55
Şekil 3-15: Traşlandıktan sonra opere edilecek bölgenin povidon iyot (batikon) ile antisepsinin sağlanması. 56
Şekil 3-16: Sagital sütur boyunca uzanan 2 cm uzunluğundaki insizyon hattı. 57
Şekil 3-17: Sagital sütura komşu ve simetrik iki adet 5 mm çaplı kemik defektinin açılması. 57
Şekil 3-18: Kemik defektlerinin Creos™ Xenogain kemik grefti ile doldurulması. 58
Şekil 3-19: Kemik defektlerinin Creos™ Xenogain ve Ankaferd Blood Stopper® ile doldurulması. 58

Şekil 3-20: İnsizyon hattının operasyon sonrası poliglikolik asit iplik ile süture edilmesi. 59
Şekil 3-21: Sakrifikasyon sonrası dikdörtgen biçiminde çıkarılan kraniyum örnekleri ve histopatolojik inceleme için %10 formol içeren numune kapları. 59
Şekil 4-1: Defekt bölgesinin genel olarak fibröz bağ doku ile dolduğu ve defekt uçları arasında yeni kemik yapımı görülmektedir (H&E X40). 64
Şekil 4-2: Defekt bölgesinde fibröz bağ dokusu içinde çevrelerinde osteoklastik hücreler bulunan greft materyali ve yeni kemik yapımı alanları görülmektedir (H&E X100). ... 65
Şekil 4-3: Defekt bölgesinde fibröz bağ dokusu içerisinde greft materyali ve çevresinde yeni kemik yapımı, defekt sınırında konak kemik ucundan apozisyonel kemik yapımı görülmektedir (H&E 100X). 66
Şekil 4-4: Defekt bölgesinde defekt uçları arasında gevşek yapıda bağ dokusu içinde küçük bir alanda yeni kemik adacığı görülmektedir (H&E X40). 67
Şekil 4-5: Defekt bölgesinde fibröz doku içerisinde greft materyali ve defekt uçlarına yakın alanlarda yeni kemik yapımı görülmektedir (H&E X40). 68
Şekil 4-6: Defekt bölgesinde fibröz doku içerisinde greft materyali ve çevresinde yeni kemik yapımı görülmektedir (H&E 40X). 69

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

VKA: Vitamin K Antagonisti

RXB: Rivaroksaban

Runx2: Runt-İlişkili Transkripsiyon Faktörü 2

BMP: Kemik Morfogenetik Proteini

ABS: Ankaferd Blood Stopper®

HA: Hidroksiapatit

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

PDGF: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü

IL: İnterlökin

BLC: Kemiği Örtü Hücresi

BMU: Basit Çok Hücreli Birim

bFGF: Basit Fibroblast Büyüme Faktörü

TGF: Dönüştürücü Büyüme Faktörü

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

DBM: Demineralize Kemik Matriksi

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

TCP: Trikalsiyum Fosfat

INR: Uluslararası Normalizasyon Oranı

YOAK: Yeni Oral Antikoagülan

DMAH: Düşüm Molekül Ağırlıklı Heparin

Cmax: En Yüksek Plazma Konsantrasyonu

TFPI: Doku Faktörü Yolu İnhibitörü

IC_{50}: Enzimin %50'sini İnhibe Eden İnhibitör Konsantrasyonu

H2: Histamin Reseptörü

CYP: Sitokrom P450 Gen Grubu

P-gp: Permeabilite-Glikoprotein

BCRP: Meme Kanseri Direnç Proteini

DVT: Derin Ven Trombozu

PE: Pulmoner Emboli

VOAF: Valvüler Olmayan Atriyal Fibriliasyon

AKS: Akut Koroner Sendrom

PEG: Polietilen Glikol

Rpm: Dakikadaki Dönüş Sayısı

KG: Kemik Grefti

KK: Konak Kemik

YK: Yeni Kemik

GP: Greft Partikülü

mRNA: Mikro Ribo Nükleik Asit

FGF2: Fibroblast Büyüme Faktörü 2

CT: Bilgisayarlı Tomografi

ÖZET

Günbatan M. Rivaroksaban verilen sıçanlarda kemik defektlerinin greftlenmesinde Ankaferd Blood Stopper'ın etkilerinin deneysel araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2020.

Çene kemiklerinde oluşan kayıpların tedavisi oral cerrahide önemli bir yere sahiptir. Kemik kayıpları birçok nedene bağlı olarak gelişebilmektedir. Antikoagülan ilaçlarda bu nedenler arasında önemli bir yere sahiptir. Rivaroksaban, bu ilaç grubunda yer alan ve sıklıkla venöz tromboembolizm riskine karşı kullanılan yeni oral antikoagülandır. Rivaroksabanın hücre kültüründe osteoblastlar üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar osteoblastik aktivite üzerine olumsuz etkileri olduğunu bildirmektedir. Fakat bu sonuçların in vivo çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir. Bu araştırmada amacımız, rivaroksabanın kemik defektlerinin iyileşmesi, kemik grefti iyileşmesi üzerine etkileri ve Ankaferd Blood Stopper ile etkileşiminin histopatolojik olarak araştırılmasıdır.

Çalışmamızda 24 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan randomize olarak altı gruba ayrılmıştır. Üç gruba rivaroksaban ve diğer üç gruba serum fizyolojik oral gavaj yöntemiyle altı hafta operasyon öncesi ve 4 hafta operasyon sonrası olacak şekilde toplam on hafta boyunca verilmiştir. Bu sıçanlarda kalvaryal kemik üzerinde iki adet 5 mm çapında defekt oluşturulmuştur. Defektler deney gruplarına göre; serum fizyolojik ile yıkanıp boş bırakılmış veya kemik grefti ve kemik grefti ile Ankaferd Blood Stopper karışımı ile doldurulmuştur. Dört haftalık iyileşme süresinden sonra sıçanlar sakrifiye edilmiş ve kalvaryum kemikleri histopatolojik inceleme için alınmıştır.

Çalışmamızda histopatolojik incelemede gruplar arasında yeni kemik yapımı, fibrozis ve iyileşme skoru açısından anlamlı fark bulunmuştur. Rivaroksabanın kemik iyileşmesi üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı ve Ankaferd Blood Stopper'ın kemik iyileşmesi sürecinde yeni kemik yapımını etkilemediği; fakat iyileşme sürecine olumlu katkısı olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler : Rivaroksaban, Kemik İyileşmesi, Greftleme, Ankaferd Blood Stopper, Wistar Albino Sıçan.

ABSTRACT

Günbatan M. Experimental Evaluation of Effects of Ankaferd Blood Stopper on Grafting Bone Defects in Rats Administered Rivaroxaban. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Oral and Maxillofacial Surgery. PhD Thesis, Istanbul. 2020.

Treatment of bone losses in the jaw bones, has an important role in oral surgery. Bone loss can develop for many reasons. Anticoagulant drugs take an important place among these reasons. Rivaroxaban is a new oral anticoagulant, which is one group of anticoagulant drugs, often prescribed against the risk of venous thromboembolism. Studies investigating of the effects of rivaroxaban on osteoblast in cell culture have reported negative effects on osteoblastic activity. However, these results should be supported by in vivo researches. The aim of our study is to evaluate effects of rivaroxaban on bone defects healing, bone graft healing and interaction with Ankaferd Blood Stopper histopathologically.

In our study, 24 male Wistar Albino rats were randomly divided into six groups. Three groups received rivaroxaban and the other three received saline with oral gavage method once a day for six weeks preoperatively and four weeks postoperatively totally ten weeks. According to experiment groups, defects rinsed with saline and left blank and filled with bone graft or bone graft with Ankaferd Blood Stopper. After four weeks healing period all rats were sacrificed and calvarial bones were excised.

A significant difference was found between groups in terms of new bone formation, fibrosis and healing score. These data show that rivaroxaban has no negative effect on bone healing and Ankaferd Blood Stopper may enhance healing process but not new bone formation.

Key Words: Rivaroxaban, Bone Healing, Grafting, Ankaferd Blood Stopper, Wistar Albino Rat.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Oral ve maksillofasiyal bölgedeki cerrahi tedavilerin amacı, kemik dokusundaki fonksiyonel ve yapısal rekonstrüksiyonun sağlanması ve bireye estetik, fonksiyon, konfor ve sağlığın yeniden kazandırılmasıdır. Kemik defektleri; konjenital ya da gelişimsel malformasyonlar, kist veya tümör kaynaklı patolojik durumların tedavisi, gömülü dişlerin çekimi, enfeksiyon, ileri derece doku kaybı, diş çekimi ve travmaya bağlı olarak meydana gelebilmektedir (1). Dişsiz kalan ve fonksiyon görmeyen alveolar kemikte remodelinge bağlı olarak kemik kaybı yaşanmaktadır. Alveolar kemikteki bu defektlerin rekonstrüksiyonunda kemik greftleri kullanılarak; bireyin estetik, fonksiyon ve sağlığını geri kazandırmak için yapılması planlanan dental implantların uygulanabilmesi için gerekli kemik dokusu elde edilmektedir. Fakat kemik iyileşmesine olumsuz etkileri olduğu saptanmış kardiyovasküler rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar mevcuttur.

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde antikoagülan ajanlar büyük önem arz etmektedir. Akut koroner sendromlar, kardiyoemboli (iskemik inme, geçici iskemik atak ve sistemik emboli) ve venöz tromboembolizm (derin ven trombozu ve pulmoner emboli) antikoagülan tedavi gerektiren hastalıklardır (2). Heparin, vitamin K antagonistleri (VKA) ve vitamin K antagonistleri olmayan yeni nesil oral antikoagülan ilaçlar sıklıkla kullanılan tedavi seçenekleridir. Yeni nesil oral antikoagülanların başında, doğrudan trombin inhibitörü olan dabigatran ve faktör Xa inhibitörleri olan rivaroksaban (RXB), apiksaban ve edoksaban gelmektedir. Vitamin K antagonistlerin başında gelen varfarin ve heparin, osteoporoza sebep olduğu kanıtlanmış ilaçlardır (3).

Solayar ve ark. yaptığı bir çalışmada, kalça ve diz artroplastisi ameliyatları sonrasında venöz tromboembolizm riskine karşı kullanılan rivaroksaban tedavisinin, alkalen fosfataz aktivitesi ile ölçüldüğünde; osteoblast fonksiyonunda bir azalmaya yol açtığı ve bunun osteokalsin, ana osteoblast faktörü Runx2 ve osteojenik faktör BMP-2'nin ekspresyonunun azalması ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (4). Rivaroksaban tedavisinin etkisinin kemik homeostazında gözle görülür etkilere dönüşüp dönüşmediğini açıklamak için daha fazla in vivo araştırma yapılması gerektiğini bildirmişlerdir.

Rivaroksabanın kemik iyileşmesi üzerine olumsuz etkisinin olması, oral cerrahi öncesi bu ilacı kullanan hastalarda tedavi seçeneklerini ve cerrahi yöntemleri yeniden değerlendirmeyi gerektirmektedir. Diş çekim soketinde, kist enükleasyonu sonrası rezidüel kemikte ve uzun süre dişsiz kalmış alveolar kemikte meydana gelen modeling ve remodeling evrelerinin, rivaroksabanın etki mekanizmasına bağlı olarak bozulacağı, yeterli kalite ve miktarda yeni kemik dokusu oluşumunun sağlanamayacağı düşünülmektedir. Kemik defektlerinin iyileşmesinde olumlu etki gösterdiği kanıtlanmış olan bir lokal hemostatik ajanın bu sürece katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

Ankaferd Blood Stopper® (ABS) 5 farklı bitki ekstraktının karışımıyla elde edilen, içeriğindeki bitki ekstratlarının hücre proliferasyonu, vaskülarizasyon ve ateroskleroz üzerine etkileri olduğu saptanmış antienflamatuar ve kemik iyileşmesinde olumlu etkileri mevcut lokal hemostatik bir ajandır. Bu özellikleri nedeniyle defekt alanında hücre stabilizasyonu ve hemostaz sağlama özellikleri defektin iyileşmesini ve hücre kalitesini arttırmaktadır (5-7).

Oral ve maksillofasiyal cerrahide kemik iyileşmesi, başarılı bir tedavi için öngörülebilir olmalıdır. Bu çalışmada, antikoagülan ilaç kullanan hastaların kemik iyileşmesinde oluşabilecek ilaca bağlı olumsuz etkilerin önüne geçilmesi ve cerrahi protokolün doğru uygulanması amacıyla, rivaroksaban verilen sıçanlarda oluşturulan kritik boyuttaki kalvaryal kemik defektlerinin iyileşmesi değerlendirilmiştir. Kemik defektlerinin iyileşmesinde; defektin kendiliğinden iyileşmesi, defektin kemik partikülleri ve greftin Ankaferd Blood Stopper® ile karıştırılarak greftlenmesi sonucu oluşan kemik dokuları karşılaştırılmıştır.

İşler ve ark. yaptıkları çalışmada, ABS'nin erken dönem kemik iyileşmesinde olumlu etkileri olduğunu bildirmiştir. İyileşme safhasında ABS'nin, nekroz ve enflamasyonun azalmasına, yeni kemik oluşumunun artmasına katkısı olduğu ve yabancı cisim reaksiyonu oluşturmadığını saptamışlardır (7).

Çalışmamızın amacı; oral maksillofasiyal cerrahide sıklıkla karşılaşılan kemik defektlerinin oluşumuyla sonuçlanacak cerrahi girişimlerde, rivaroksabana bağlı olası negatif kemik iyileşmesinin öngörülebilmesi ve bu olumsuz etkinin tolere edilmesinde

lokal hemostatik ajanlardan ABS'nin katkısının olup olmadığını saptamaktır. Böylece rivaroksaban kullanan bireylerde kaybedilen kemik dokusunun ve fonksiyonun rehabilitasyonunda daha başarılı öngörüde ve planlamalarda bulunmamızı sağlayacak bir protokol elde etmek hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KEMİK DOKUSU

Kemik dokusu, kıkırdak dokusu, bağ dokusu, ligamentler, sinir dokusu, lenf ve kan damarları ile birlikte iskelet sistemini oluşturur. Kemik dokusu, hücreler arası sıvısı sert ve kalsifiye olmuş bir çatı tarafından kuşatılmış özgün hücrelerden oluşmaktadır (8). Histolojik açıdan bakıldığında, kemik dokusu kalsifiye osteoid matriks lamellerinde yapılandırılmış, yüksek derece vaskülerize ve innerve edilen mineralize bir bağ dokusudur (9). Hücreler arası maddede; organik içerik olarak kollajenlerin, inorganik içerik olarak ise kalsiyum, fosfat ve karbonat gibi mineraller içeren tuzlarının yer aldığı, bu yüzden sağlamlık ve esneklik kazanmış bir dokudur.

2.1.1. Kemik Dokusunun Genel Özellikleri

Kemik dokusu, sert ve dayanıklı yapısı sayesinde vücudu ve özellikle kraniyum ve toraks boşluklarındaki hayati organları darbelere karşı korumaktadır (10). Aynı zamanda kas dokusu, tendonlar, ligamentler ve kıkırdak dokusu ile birlikte çalışarak vücudu destekler, vücudun hareket etmesinde önemli rol oynar.

Vücut için yapısal önem taşıyan kan hücrelerinin yapımını üstlenen kemik iliğini barındırır ve hematopoetik görevi üstlenir. Vücut metabolizmasında görevleri olan kalsiyum, fosfat, sodyum ve magnezyumu depolayarak mineral homeostazisinde büyük rol oynar (11). Kemik dokusu kendisini yapısal olarak yenileyebilme, şeklini, hacmini ve içeriğini; hormanlar, mekanik kuvvetler, sitokinler ve büyüme faktörleri doğrultusunda yönlendirme yeteneğine sahiptir (12).

2.1.2. Kemik Dokusunun Kimyasal Yapısı

Kemik dokusu, hidroksiapatit (HA), kollajen, az miktarda proteoglikan, kollajen olmayan -nonkollajen- proteinler ve sudan oluşan kompozit bir yapıdır. Organik yapı gerilme kuvvetlerine karşı dayanım sağlarken, inorganik yapı sıkıştırma mukavemeti ve

sertlikten sorumludur (13). Kütlece, inorganik bileşen dokunun %60'ını oluştururken, organik bileşen %30'unu, kalan %10'u ise su oluşturur (14).

2.1.2.1. Organik Yapı

Kemik dokusunun organik yapısı, başlıca tip 1 kollajen (%90) olmak üzere 30'dan fazla proteinden meydana gelmektedir (14). Tip 1 kollajen, her biri yaklaşık 1000 aminoasitten oluşan 3 polipeptit zinciri içeren üçlü sarmal bir moleküldür. Tip 1 kollajen dokuların şeklini korumasını sağlayan fibröz bir proteindir.

Tip 1 kollajen, kemik matriksinin ana yapısını oluştururken, nonkollajen proteinler çok küçük miktarda bulunmasına rağmen kemiğin biyolojik fonksiyonuna önemli ölçüde katkıda bulunurlar. Nonkollajen proteinlerin çoğunun fizyolojik rolleri tam olarak açıklanamasa da kemik matriksinin mineralizasyonunda, osteoklast ve osteoblast fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (14).

Kemik organik matriksinde 4 önemli nonkollajen protein grubu bulunmaktadır. Bunlar proteoglikanlar (kondroitin sülfat, keratin sülfat, hyalüronik asit), glikoproteinler (osteonektin, fibronektin, vitronektin, fibrinilin, osteopontin, kemik sialoproteini vb.), kemiğe özgü K vitamini bağımlı proteinler (osteokalsin, matriks glaprotein, protein S), büyüme faktörleri ve sitokinlerden (insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α), tümör nekrozis faktör beta (TNF-β), trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), kemik morfogenetik proteinleri (BMP), interlökinler (IL-1, IL-6)) oluşmaktadır (15-17).

2.1.2.2. İnorganik Yapı

İnorganik matriksin temel bileşeni kristalin hidroksiapatittir ($[Ca_3(PO_4)_2]_3CA(OH)_2$). 20-50 nm uzunluğunda, 15 nm genişliğinde, 2-5 nm kalınlığındaki hidroksiapatit kristallerinden ve inorganik bileşen safsızlıklarından oluşan küçük plakalardan meydana gelmektedir. Karbon, potasyum, magnezyum, stronsiyum ve sodyumun hidroksiapatitteki fosfor gruplarının yerine geçtiği kimyasal yapıda bulunan saflığı bozulmuş hidroksiapatit formlarının, dokunun mineral özelliklerini değiştirdiği

düşünülmektedir. Böylece dokunun, kristal özelliğinin azaldığı ve mineral homeostazisinde önemli bir özellik olan çözünebilirliğinin arttığı düşünülmektedir (14).

2.1.3. Kemik Hücreleri

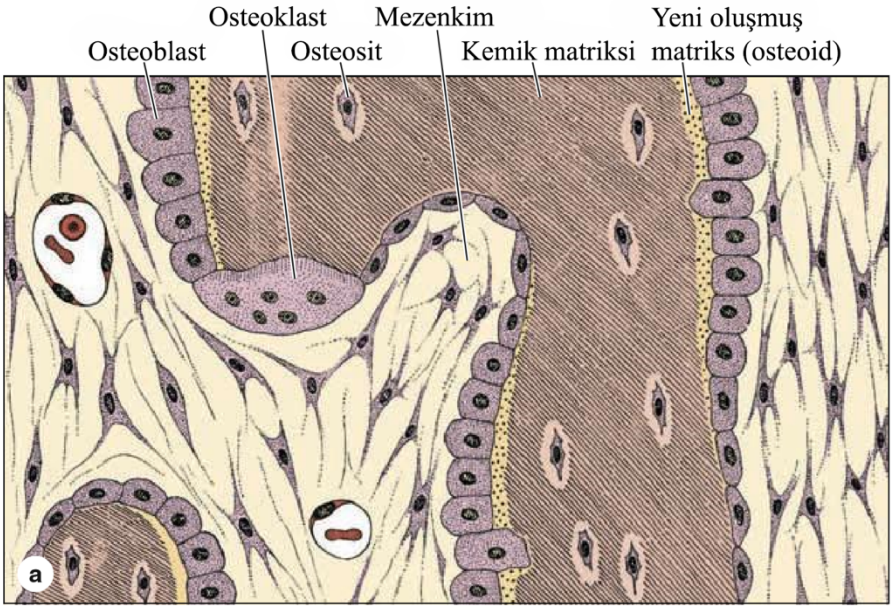
Kemik dokusu içerisinde; kemiğin oluşmasında, rezopsiyonunda ve bu yapının devamlılığının korunmasında görevli dört ana kemik hücre tipi bulunur. Bunlar:

1- Osteoprogenitör hücreler,

2- Osteoblastlar,

3- Osteositler,

4- Osteoklastlardır (Şekil 2-1) (18, 19).



Şekil 2-1: Kemik dokusunun hücreli elemanları (18).

2.1.3.1. Osteoprogenitör Hücreler

Mezenkimal hücrelerden köken alarak olgun kemik hücrelerine farklılaşan hücreler osteoprogenitör hücreler olarak tanımlanır. Mikro-çevresel faktörlere bağlı olarak osteoblast veya kondrosite dönüşen bu hücreler, yassı ve iğsi yapıda hücrelerdir (19). Osteoprogenitör hücreler mezenkimal ya da yüzeyel osteoblastlara farklılaşarak,

woven ve lamellar kemiğin oluşumunda rol oynarlar (20). Histolojik olarak iki tip osteoprogenitör hücre vardır. Birinci tip, gelişmemiş endoplazmik retikulum ve az gelişmiş golgi cisimciği ile tanınan preosteoblastlardır. İkinci tip, belirgin mitokondri ve serbest ribozomları ile tanınan, osteoblastlara öncülük eden hücrelerdir (21). Bu hücreler endostta, Havers ve Volkmann kanallarının örtüsünde, metafizdeki kıkırdak matriksin trabeküllerinde bulunur (22).

2.1.3.2. Osteoblastlar

Osteoblastlar bir kemik matriksinin etrafında yan yana, tek katlı epiteli andıracak şekilde dizilmiş şekilde bulunurlar ve birbirleriyle ilişki kurmalarını sağlayan uzantıları mevcuttur (18, 23). Morfolojik görünümleri, kemik matriksi sentezi sırasında kübik veya prizmatik iken; sentez işlevleri azaldığında yassılaşırlar. Sentez sırasında sitoplazma bazofilik bir hal alır. Bu henüz kalsifiye olmamış, osteoblastlarca sentezlenmiş matrikse organik komponent ya da osteoid doku denir. Osteoid dokunun sentezi ile kalsifikasyonu arasındaki dönem osteoblast matürasyonu olarak adlandırılır ve ortalama 10 gün kadar sürer (23).

Osteoblastlar, kemik matriksinin organik kısımlarının üretilmesinden (tip 1 kollajen, proteoglikanlar ve glikoproteinler) sorumludur. Osteoprogenitör hücrelerden farklılaşan kemik oluşturucu hücreler olan osteoblastlar, osteoidin kollajenini üretir ve kemik gelişimi ve remodelingi sırasında matriks mineralleşmesini indükler (24). Osteoblastlara ait plazma membranı yüksek alkalen fosfataz aktivitesine sahiptir. Kemik matriksi sentezi sırasında serum alkalen fosfataz düzeyi en üst noktaya çıkar ve kemik formasyonunun bir göstergesidir (23).

Osteoblastlar kemik sentezi görevini tamamladıktan sonra matriks içerisinde kuşatılarak osteositlere farklılaşırlar. Bu işlem sırasında oluşan boşluklara laküna adı verilmektedir. Lakünalar, osteosit, osteosit uzantılarını ve az miktarda kireçlenmemiş matriks barındırır.

2.1.3.3. Osteositler

Osteositler, matür kemik dokusunda en fazla oranda bulunan, kemiğin esas hücreleridir. Bu hücreler, matriksi oluşturan osteoblastlardan farklılaşırlar (22). Lakünalar içerisinde bulunan osteositler, mikroflaman yapıdaki uzantıları sayesinde komşu osteositler, osteoblastlar, periost hücreleri ve kan damarları ile ilişki içerisindedir (23). Osteositler, osteoblastlara göre daha yassı ve örümcek şekilli hücrelerdir (18, 24). Osteoblastlar ile karşılaştırıldığında, oldukça azalmış granüllü endoplazmik retikulum, golgi ve daha koyulaşmış kromatin sergilerler.

Osteositler, kemik matriksinin bakımında ve kalsiyum, fosfor gibi minerallerin ektrasellüler sıvıya transferinde rol oynamaktadırlar. Osteositlerin canlılığı, etrafındaki kemik matriks yapının devamlılığı için oldukça önemlidir (23). Osteositler; yaşlanma, östrojen hormonun azalması ve glukokortikoid hormonların artması ile azalırlar. Osteositlerin ömrü ortalama birkaç yıldır (25). Osteositin ölümü, etrafındaki kemik matriksinin rezorpsiyonunun başlamasına yol açar.

2.1.3.4. Osteoklastlar

Osteoklastlar, kıkırdak ve kalsifiye kemik dokunun rezorpsiyonundan sorumlu hücrelerdir (26). Hematopoetik kök hücrelerden farklılaşarak oluşan ve mononükleer hücre öncüllerinin (precursors) füzyonu ile meydana gelen, hareket edebilen, çok çekirdekli (3-100 nükleus), 10 ila 300 μm arasında değişen çapta dev hücrelerdir (14, 18, 22, 26, 27). Morfolojik ve fagositik özellikleri mononükleer fagositik hücre grubunun diğer üyelerine benzerdir. Osteoklastlar, kemiğin eritilerek emildiği yerlerdeki "Howship lakünası" adı verilen ve enzimler ile oyulmuş çukurlara yayılırlar.

Osteoklastların aktif olduğu durumda, kemik matriksine bakan yüzey, düzensiz uzantılı kıvrımlar ile düzensiz katlanarak büzgülü kenarı meydana getirir. Bu kenarı çevreleyen "saydam kuşak" olarak adlandırılan, aktif flamanlardan zengin ve organel barındırmayan bir sitoplazma kuşağı bulunur. Bu kuşak, osteoklastların kemik matriksine yapıştığı yerdir ve rezorpsiyonun meydana geldiği mikro çevreyi yaratır (18). Osteoklast aktivitesi osteoblastlar tarafından stimule edilir ve kemik matriksinin rezorpsiyonunu

sağlayan asit, kollajenaz, proteolitik ve hidrofilik enzimlerin salgılanması uyarılır. Kalsitonin, interlökin-10 ve östrojen tarafından rezorpsiyon regüle edilir (28). Osteoklastların rezorpsiyon kapasitesi, 100 tane osteoblastın sentezlediği matriksi rezorbe edebilecek kadar büyüktür (29).

2.1.4. Kemik Dokusunun Morfolojik Özellikleri

Kemikler, makroyapısal olarak üçe ayrılır:

1. Uzun kemikler,
2. Kısa kemikler,
3. Yassı kemikler (30).

Humerus, femur ve tibia gibi uzun kemikler, kemiğin makroskobik yapısını anlamak için klasik model görevi görür. Tipik bir uzun kemik, merkezi bir silindirik şafta benzeyen diyafiz, geniş ve yuvarlak uçtan oluşan iki tane epifizden oluşur. Metafiz denen konik bölgeler diyafiz ile epifizleri birleştirir. Çoğu kemikte epifiz, eklem kıkırdağı ile kaplanmış olduğundan diyafizden daha geniştir (31).

Tüm kemiklerin dış bölgesi kompakt tabaka ile çevrilidir. Orta kısımlarında medullar yapı mevcuttur. Medullar yapıda, kan hücrelerinin oluşturduğu kırmızı kemik iliği ve yağ hücrelerinin oluşturduğu sarı kemik iliği bulunmaktadır (32).

2.1.5. Periosteum

Tüm kemiklerin eklem yüzeyleri hariç bütün iç yüzeylerini endosteum, dış yüzeylerini periosteum olarak adlandırılan bağ dokusu tabakası örtmektedir. Periosteum, perikondral kartilaja benzer yapıdan oluşmaktadır. Çoğunlukla demetler halinde tip 1 kollajen, fibroblastlar ve kan damarları içeren yoğun bağ dokusundan oluşan fibröz bir dış tabaka bulunmaktadır. "Sharpey lifleri" olarak adlandırılan kollajen demetleri kemik matriksine nüfuz ederek periosteumu kemiğe bağlar. Periostal kan damarları kemik dokusu üzerinde dallanarak ve dokuya nüfuz ederek kemik hücrelerinden ve kemik hücrelerine metabolitlerin transferini sağlar.

Periosteumun iç tabakası; osteoblastlar, kemik yüzeyini saran ve mineral homeostazisini düzenleyen kemik örtü hücreleri (BLC) ve osteoprogenitör hücreler olarak adlandırılan mezenkimal kök hücreleri içerir. Bu tabaka hücrelerden yana daha zengin yapıdadır. Yaygın bir şekilde çoğalma ve yeni osteoblast üretme potansiyeline sahip osteoprogenitör hücreler, kemik büyümesinde ve onarımında önemli rol oynar (18, 32).

2.1.6. Endosteum

Endosteum, çok incedir. Kemik iliği boşluklarına uzanan küçük trabeküler kemik matriksini örter. Endosteum, hassas bir kollajen lif matriksi içerisinde az sayıda osteoprogenitör hücreler, kemik örtü hücreleri ve osteoblastlar barındırır. Osteojenik ve hematopoetik görevi vardır. Büyüme süresince ve osteoklastların kalsiyum gereksinimine bağlı olarak aktiftir (18, 32, 33, 34). Periosteum ve endosteumun ana işlevi; kemik dokusunun beslenmesi, devamlı olarak yeni osteoblast üretiminin sağlanması, kemik büyüme ve onarımı için önlem almaktır (18).

2.1.7. Kemik Dokusu Tipleri

2.1.7.1. Kortikal ve Kansellöz Kemik

Kemik kesitlerine çıplak gözle (makroskobik) bakıldığında, boşluk içermeyen yoğun alanlar kortikal (kompakt) kemik ve çok sayıda birbirine açılan boşluklar kansellöz (spongiyöz) kemik olarak görülür. İskelet sistemindeki kemiklerin %80'i kortikal, %20'si kansellöz kemiktir. Kortikal ve kansellöz kemiğin her kemikteki oranı bireyin yaşına ve kemiğin fonksiyonuna göre değişkenlik gösterir. Kemiklerin diyafiz bölgesi kortikal kemikten oluşurken, epifiz ve metafiz etrafı kortikal kemik ile çevrili kansellöz bir kemiktir (24, 30, 31).

Kortikal kemik mikroskobik kanalları olan yoğun ve katı bir kitledir. Tüm kemiklerin dış duvarını oluşturan ve iskeletin destekleyici ve koruyucu fonksiyonundan büyük ölçüde sorumlu olan kemiktir. Kortikal kemik, kemiğin dış kabuğu veya

korteksiyle sınırlıdır. Enine kesitte yuvarlak veya ovale yakın şekillerde görünen ve genellikle kemiğin uzun ekseni boyunca uzanan birçok komşu Havers sisteminden veya osteondan oluşur. Her osteon, yaklaşık 250 μm çapında, iç duvarı endosteum ile kaplı içerisinde küçük kan damarları ve sinirleri bulunan ve 4-20 adet konsantrik lamellerle çevrili merkezi bir Havers kanalından oluşan silindirik bir yapıdır. Lameller, çok sayıda paralel sıralanmış kollajen liften oluşan mikroskobik matriks tabakalarıdır. Lakünadaki osteositler, merkezi kanal etrafında çevresel olarak yerleşir. Lakünalar lamellere paralel dizilmiştir. İnce osteosit uzantıları içeren kanalikuliler ile birbirlerine bağlıdır. Havers kanalları, diğer kanallarla ve kemik iliği boşluğu ile bağlantılıdır. Kemiğin uzun ekseninde yatay pozisyonda bulunan, iç ve dış yüzey arasında bağlantı kuran Volkmann kanalları komşu Havers kanallarını birbirine bağlar. Volkmann kanalları içerisinde barındırdığı kan damarlarını bir osteondan diğerine taşımak için merkezden periosta kadar uzanır (18, 24, 30, 31, 32).

Kemiklerin iç kısımlarında, iki kortikal kemik arasında bulunan spongiyöz (süngerimsi) kemik olarak adlandırılan kansellöz kemik, makroskobik olarak gözlenebilen trabekül adı verilen plaklar ve gözeneklerden oluşur. Trabeküler kemik lamelleri arasında irili ufaklı boşluklar ve kemik iliği mevcuttur. Kansellöz kemikte Havers sistemi bulunmaz (24, 30).

2.1.7.2. Woven ve Lamellar Kemik

Primer, ağsı veya embriyonel kemik olarak da adlandırılan woven kemik; gelişmekte olan embriyoda görülen ve kırık iyileşmesinde ilk ortaya çıkan kemik dokusudur. Bu kemik nonlamellar yapıda ve tip 1 kollajen liflerinin rastgele distorsiyonu ile karakterizedir. Kafatası süturları, bazı tendonların kemiğin içine girdiği bölgeler ve alveol soketi haricinde geçici olarak bulunan bir dokudur ve yetişkinlerde yerini lamellar kemiğe bırakır. Düzensiz ve iç içe geçmiş kollajen lif dağılımına, matür lamellar kemiğe göre daha az mineral içeriğine ve daha yüksek osteosit oranına sahiptir. Bu özellikleri ile woven kemik daha çabuk oluşur; fakat lamellar kemikten daha az kuvvetlidir.

Yetişkinlerde kortikal ve kansellöz kemiklerin çoğu kalsifiye matriksin çoklu katmanlar halinde oluşturduğu 3-7 μm kalınlığındaki lamellar kemik dokusundan

oluşmaktadır. Lameller birbirlerine paralel şekilde veya merkezi bir kanal çevresinde dairesel sıralanarak organize olurlar. Her lamelde, tip 1 kollajen lifleri birbirine paralel uzanırken komşu lameldeki liflere çapraz yönde veya spiraller yaparak seyretmektedir. Böylece kemik dokusunun kuvvetlere karşı dayanımı artar. Osteosit içeren lakünalar, lamellerin arasında ve nadiren içlerinde bulunur (18, 24, 31).

2.1.8. Kemik Oluşumu ve Gelişiminin Evreleri

Kemik dokusu histogenezi iki yolla meydana gelir. Osteoblastların salgıladıkları matrikse doğrudan minerallerin çökelmesi ile zar içinde kemikleşme (intramembranöz kemikleşme) olur. Önceden mevcut kıkırdak matriksi üzerinde mineral birikmesi ile ise kıkırdak içinde kemikleşme (endokondral kemikleşme) olur. Her iki kemikleşme yoluyla da oluşan ilk kemik dokusu woven kemiktir. Woven kemik dokusu kısa sürede yerini lamellar kemiğe bırakır (18).

2.1.8.1. İntramembranöz Kemik Oluşumu

İntramembranöz kemikleşme, varlığının kanıtı günümüzden 500 milyon yıl öncesine dayanan en ilkel ossifikasyon şeklidir. İntramembranöz kemikleşmenin aksine endokondral kemikleşme, 100 milyon yıllık bulgular ile kanıtlanan daha güncel bir ossifikasyon şeklidir. İntramembranöz kemikleşme; fetal gelişim safhasında, frontal, parietal, oksipital, temporal gibi düz kafatası kemiklerinin, maksillanın, mandibulanın ve klavikulanın bazı kısımlarının oluşumundan sorumludur. Kısa kemiklerin büyümesinde ve kalınlaşmasında, embriyonik safhada yassı kemik oluşumunda ve distraksiyon osteogenezisinde bu tip kemikleşme görevlidir (18, 22, 35).

İntramembranöz kemikleşmede, vaskülerize bağ dokusundan zengin mezenkimde veya medullar kavitede bulunan mezenkimal kök hücreler osteoblastlara farklılaşırlar. Bu osteoblastlar, proteoglikanları ve tip 1 kollajenleri salgılayarak organik kemik matriksini -osteoidi- oluşturur ve bunu kireçlenme izler. İnorganik kalsiyum fosfat tuzlarının çökelmesi ile osteoidin mineralleşmesini indükleyen alkalen fosfataz osteoblastlarca salgılanır. Hidroksiapatit kemik matriksinin baskın mineralidir. Bu sırada, bazı osteoblastlar kireçlenmiş matriks ile kuşatılıp osteositlere farklılaşır. Yeni oluşan kemiğin

trabeküller yapısı ortaya çıkmaya başlar. Osteoblastlar kendilerini trabeküllerin yüzeylerinde yerleşecek şekilde düzenler. Kemik matriksi üretimi devam ederken osteosite dönüşen osteoblastların yerine mezenkimal kök hücrelerden yeni osteoblastlar farklılaşır. Bu şekilde trabükler yapı genişlemeye ve kalınlaşmaya başlar. Trabeküller birleşerek spongiyöz kemiğin üç boyutlu kafes yapısını oluşturur. Aradaki boşlukları birincil kemik iliği haline gelen gevşek, yüksek derece vaskülerize, hematopoetik bağ dokusu doldurur. Çok çekirdekli büyük hücreler olan osteoklastlar, trabeküler yapının yüzeyine göç ederek kemik rezorpsiyonunu başlatır. Böylece sürekli devam eden remodeling başlar. Belirli bölgelerde, trabeküllerin arasını kemik matriksi doldurur ve spongiyöz kemiğin kompakt kemiğe dönüşümü meydana gelir. Kan damarlarının etrafında oluşan bu lamellar yapı sayesinde osteonlar oluşur. Özel bir bağ dokusu periostu oluşturmak üzere farklılaşır (8, 18, 20, 22, 23, 24, 35).

2.1.8.2. Endokondral Kemik Oluşumu

İskelet sistemini oluşturan, yassı kemikler, kafatası kemikleri, mandibula ve klavikulalar hariç çoğu kemik endokondral kemikleşme ile şekillenir. Kemiğin uzaması, embriyonik uzun kemik oluşumu, kırık kallusu ve demineralize kemik matriks ile kemik oluşumu endokondral ossifikasyona örnektir.

Endokondral kemikleşme, oluşacak kemiğin şeklini andıran küçük bir hiyalin kıkırdak model içinde meydana gelir. Mezenkimden gelişen bu hiyalin kıkırdak modelin diyafiz bölgesinde iki veya daha fazla noktada ossifikasyon merkezi görünür. Bu merkezlerdeki perikondriyum dokusunda apozisyonel büyüme ve intranmembranöz kemikleşme ile ince kemik yakası oluşur. Diyafizin merkezi etrafında ince bir kemik yakasının oluşumu tamamlandıktan sonra perikondriyum periosteumu oluşturur. Bu kemik yakasından merkeze doğru oksijen ve besin difüzyonu sayesinde kıkırdak doku matriksinde programlanmış şekilde osteokalsin ve alkalen fosfataz salınımı ile kalsifikayon başlar. Kondrositlerde hipertrofi ve hücre ölümü görülür. Kondrositlerin ölümü ile kalsifiye matriksin içerisinde boşluklar ve ilkel kemik iliği oluşur. Periosteum ve kan damarlarından oluşan periostal tomurcuk, bu boşluklardan diyafizin içerisine doğru ilerleyerek mezenkimal ve osteoprogenitör hücreler ile bağlantı kurar. Açılan boşluklardan perioesteumdan merkeze doğru uzanan kan damarları vasıtasıyla

osteoprogenitör hücreler taşınır. Osteoprogenitör hücreler osteoblastlara farklılaşarak kondrositlerin yerini alır ve woven kemiği üretir. Diyafizin iç çapı sabit olduğundan, kalan kondrositlerin proliferasyonu iki uç oluşturur ve kemiğin uzunlamasın büyümesine neden olur. Böylece kondrositler iki uçta sütunlar şeklinde yerleşerek epifizyel büyüme plaklarını oluştururlar. Bu büyüme plakları kemiğin uzunlamasına büyümesini belirler. Diyafizdeki bu süreç, ilk trimesterde birçok embriyonik kemikte görülüp primer ossifikasyon merkezini oluşturur. Sekonder kemikleşme merkezi, daha sonra kıkırdak modelin epifizlerinde ortaya çıkar ve benzer şekilde gelişir. Genişlemeleri ve remodeling sırasında hem primer hem sekonder kemikleşme merkezleri yavaş yavaş kemik iliği ve spongiyöz kemik trabekülleri ile doldurulmuş boşluklar üretir. Fetal yaşamın sona ermesinden ergenliğin sonuna kadar epifizlerdeki bu süreç devam eder. Ergenlikten sonra büyüme plakları kapanır ve büyüme durur (8, 18, 22, 24, 36).

2.1.9. Kemik Büyüme ve Gelişiminin Evreleri

2.1.9.1. Modeling

İnsan vücudunda iskelet sistemi, sürekli modeling ve remodeling geçiren 206 adet kemikten oluşur. Kemik dokusu, modeling ve remodeling ile günlük fizyolojik uyaranlara yanıt ve adaptasyon gösteren dinamik bir yapıdır (37, 38). Modeling sayesinde kemiklerde hasar giderilir ve kemik gücü korunur (39). Böylece gelen kuvvetlere karşı kemiğin dayanım gücü artar. Modeling, iskelet sisteminin gelişiminin erken dönemlerinde başlayarak kemiklerin boyutunu ve şeklini değiştirir. Korteksin, ilik kavitelerinin ve kraniyal boşluğun genişlemesi, uzun kemik uçlarının şekillendirilmesi ve trabeküllerin kayması modeling ile gerçekleşir (40).

Bu işlemde kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşumu ayrı düşünülemez. Kemik dokusu bir bölgede rezorbe olurken diğer bir bölgede oluşmaktadır. Metafizde büyüme plakasının altında periostal yüzeyde osteoklastik aktivite ve rezorpsiyon varken; iç endosteal yüzeyde yeni kemik oluşumu olur. Böylece epifizin şekli diyafize dönüşür. Modeling ayrıca uzun kemiklerin diyafizinin radyal büyümesinden de sorumludur. Diyafizde osteoklastik aktivite ve rezorspiyon endosteal yüzeyde meydana gelirken, osteoblastik aktivite ve yeni kemik oluşumu periostal yüzeyde meydana gelir. Böylece

yaşla beraber kemiğin çapı artmaktadır (41). Modeling sürecinin çoğunluğu erişkinlik ve iskelet sistemini olgunluğu ile tamamlanır. Ancak erişkinlikte bile egzersize adaptif bir cevaba ya da renal kemik hastalığı gibi patolojiye bağlı olarak daha az belirgin şekilde devam eder (38, 41).

2.1.9.2. Remodeling

Remodeling, aynı lokasyonda ardışık osteoklastik aktivite aracılı kemik rezorpsiyonu ve osteoblastik aktivite aracılı kemik oluşumunu içerir. Bu mekanizma, kemik matriksinin değiştirilmesi ve mikrohasarlara bağlı küçük defektlerin onarılmasını sağlar ve böylece iskeleti zaman içinde yeniler. Kemiğin yeniden şekillenmesi, dokunun sertliğine rağmen iç yapısına gelen stresler karşısında adaptasyon yeteneği yüksek ve plastik kalmasını sağlar. Bu plastisite özelliği, çene kemiklerinde dişlerin pozisyonlarının ortodontik tedavi ile yer değiştirebilmesini sağlar. Remodeling sayesinde, kemikte cerrahi olarak oluşturulan boşluklar özellikle periosteum korunduğunda yeni kemikle dolabilir. Periosteum, endosteum ve kemik iliği yoğun miktarda osteoprogenitör hücreler içerdiğinden ve çok iyi damarlandığından kemik çok iyi bir tamir kapasitesine sahiptir (31, 38, 39, 41). Kırık tamiri ve iskelet adaptasyonu dışında kalsiyum homeostazı için de remodeling gereklidir (42).

Remodeling, dört farklı kemik yüzeyinde -periostal, endokortikal, trabeküler ve intrakortikal- meydana gelir. İntrakortikal remodeling sürecinde, osteoblastlar ve osteoklastlar ekip olarak kemik matriksinde yuvalanır. Bu hücre grubu ve bununla ilişkili kan damarlarına "basit çok hücreli birim" (BMU) denir. Korteksin içerisindeki yeniden yapılanmanın son ürünü, Havers kanalı ve çevresini saran lamellerden oluşan osteondur. BMU'lar kemik iliği, periosteum veya mevcut bir osteondaki vaskülarite tarafından başlatılabilir. Remodeling endokortikal, trabeküler ve periostal yüzeylerde gerçekleştiğinde; kan damarı içermediğinden ortaya çıkan yapıya hemiosteon denir. Endokortikal ve trabükelüler remodelling; büyüme ve gelişme sırasında olduğu kadar erişkinlikte de yaygındır. Periostal remodeling yaşam boyunca çok daha az görülür (37, 38, 43).

Patolojinin yokluğunda, tam bir yeniden remodeling döngüsü 4-6 ay sürer. Matriks mineralizasyonu osteoblastik aktivitenin başlamasından sonra aylarca devam eder. Döngüde yeni kemik oluşumu ve rezorpsiyon süresi eşit değildir. Osteoklastlar 3-6 hafta boyunca kemiği rezorbe ederken geri kalan sürede yeni kemik oluşumu meydana gelir. Mikroskop altında bakıldığında, 4:1 oranla yeni kemik oluşum bölgesi, rezorpsiyon bölgesinden fazladır (38).

2.1.10. Kemik Dokusunun İyileşmesi

Kemik kırılması veya osteotomi, kemik dokusunda kopmaya neden olarak anatomik bütünlüğün ve mekanik stabilitenin bozulmasına yol açar. Kemik, travma sonrası skar bırakmadan yenilenebilen tek dokudur (44). Kırık sonrası kemiklerin onarımı, normal kemik anatomisi ve fonksiyonunun rehabilitasyonu ile sonuçlanan eşsiz bir süreçtir. Bu onarım, kırık parçaları arasındaki iyileşme tipine göre primer ve sekonder olmak üzere iki tiptir (22, 38, 45).

2.1.10.1. Primer Kemik İyileşmesi

Primer iyileşme, sekonder iyileşmeye kıyasla daha az gerçekleşir. Çünkü primer iyileşme kırık parçaları arasındaki mesafelerin sabit olduğu, fragmanlar arasında hareketliliğin rijit fiksasyonla engellendiği durumlarda görülür. Vaskülarizasyon da bozulmadıysa arada kallus dokusu oluşmadan, mezenkimal kök hücrelerce üretilen osteoblastlar tarafından kemik matriksi oluşturulur. Böylece kırık hattı boyunca intrakortikal remodeling ile yeni haversian sistemleri ve lameller kemik meydana gelir. Primer kemik iyileşmesi fragmanların tam kontakta olduğu veya minimal boşluklar ile ayrı olduğu konuma göre iki farklı şekilde gerçekleşir (22, 24).

Tam temasla iyileşmede, kemik fragmanları arasındaki mesafe 0,01 mm’den daha az ve gerilim %2’den düşüktür. Kırığa yakın konumlanmış osteonların uçlarında "cutting cone" denilen yapılar bulunur. Bu yapının kırık tarafında osteoklastlarca ölü kemik dokusu rezorbe edilirken, aproksimal yüzeyden gelen kan damarları ve osteoprogenitör hücrelerce yeni kemik matriksi ve haversian sistemleri oluşur.

Boşluklu iyileşme ise, fragmanların sabit pozisyonda konumladığı; fakat 0,8 ila 1 mm kadar boşluk olduğunda görülür. Aşamalı şekilde kırığın her iki yüzeyinde de osteoprogenitör hücreler barındıran revaskülarize osteonlar tarafından kırık hattının uzun aksına dik bir şekilde lameller kemik üretilir. Bu işlem yaklaşık 3-8 hafta sürer ve daha sonra cutting cone denilen yapılar süreci üstlenir (46). Endokondral kemikleşme kadar kapsamlı olmasa da bu süreç kemiğin tamamen iyileşmesi, anatomik ve biyomekanik özelliklerinin geri kazanımı için gereklidir (47).

2.1.10.2. Sekonder Kemik İyileşmesi

Sekonder iyileşme, kırık iyileşmesinin en yaygın şeklidir. Anatomik redüksiyon ve rijit stabilizasyon gerektirmez. Ancak çok fazla hareket ve yük, gecikmiş iyileşmeye veya kırık hattının birleşmemesine neden olabilir. Hem endokondral hem de intramembranöz kemikleşme ile iyi organize olmamış hidroksiapatit matriksine sahip bir woven kemik üretilir (38, 46). Böylece hızlı bir şekilde kırık fragmanlarının stabilizasyonu sağlanır. Bu kemikteki mineralizasyon, lameller kemikten 24 kat daha fazladır. Woven kemik daha sonra osteoklastlarca remodelinge uğrayarak lameller kemiğe dönüşür (38). Sekonder iyileşme, lameller kemik remodelingi olmadan önce arada fibrokıkırdak doku oluşması, periostal ve endostal kallus oluşumu ile karakterizedir (48, 49). İntramembranöz periostal kemik oluşumu ile sert kallus oluşurken, endokondral kemik oluşumu ile kırık iyileşme sürecinin başlarında yumuşak kallus oluşumu gözlenir. Bu yanıt hızlıdır ve kemik çapının yarısı kadar büyük boşlukları köprüleme kapasitesine ve mekanik stabilite sağlama özelliğine sahiptir (48, 49, 50).

Bir kırılmadan sonra kemiğin mekanik bütünlüğünün restorasyonunu düzenleyen olaylar zinciri ve biyolojik faktörler mevcuttur (Tablo 2-1) (28).

Tablo 2-1: Kemik iyileşme evrelerinde rol oynayan hücreler, genler ve kırık iyileşme sürecindeki evrelerin yüzdesi (51).

	Kırık iyileşme evreleri	Evreye Dahil Olan Hücreler ve Genler	Toplam Kırık İyileşme Zamanı Yüzdesi %
İltihap Evresi	-Hematom -Yoğun Enflamasyon	Lenfositler, trombositler, kan monositleri, makrofajlar, osteoklastlar. TGF-β, FGF-I, FGF-II, PDGF, osteonektin, IGF-I, IGF-II, IL-1, IL-6.	%10
Tamir Evresi	-Granülasyon dokusu -Fibrokıkırdak kallus oluşumu -Kemik kallus oluşumu	Makrofajlar, osteoblastlar, osteoklastlar, kondroblastlar, kondrositler, fibroblastlar. TGF-β, FGF-I, FGF-II, PDGF, IGF-I, IGF-II, osteonektin, osteokalsin, IL-1, IL-6, kollajenler (farklı tipler)	%40
Remodeling Evresi	Kemiğin ideal mimarisini, işlevini ve gücünü geri kazanması için morfolojik adaptasyon		%70

2.1.10.3. İltihap Evresi

Kemikte kırık oluşumunun hemen ardından yaralanan bölgede yüksek osteojenik potansiyele sahip bir hematom oluşur (52). Bu hematom; kırılmış kemikte, medullar kanalda ve periosteumda bulunan damarlarda meydana gelen kanama sonucu ortaya çıkar. Vasküler travmadan sonra, kırık bölgesi hipoksik hale gelir ve osteositler beslenmeden mahrum kaldığından dejeneratif ve nekrotik değişikliklere maruz kalırlar. Makrofajlar nekrotik alanları fagositize eder ve kemik morfogenetik proteinler (BMP-2,5,7), basit fibroblast büyüme faktörü (bFGF), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF-β), trombosit kökenli büyüme faktörü gibi önemli sinyal faktörlerini ortama bırakarak rejenerasyon aşamasını başlatır (50). İltihap mediatörleri; kırık bölgesine makrofaj, lökosit, mezenkimal kök hücre ve fibroblast göçünü başlatarak anjiyogenezi stimule eder. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) tarafından anjiyogenez kontrol edilir (53). Yaralı bölgede biriken eksüdada bulunan lokal asitlik ve sitokinler bu etkiyi tamamlar. Prostaglandin El ve E2 gibi enflamatuar mediatörler anjiyogenezi uyarmakla görevlidir. Prostaglandinlerin, osteoklastlarca meydana gelen kemik rezorpsiyonunu ve osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonunu sinyalize etmekten de sorumlu oldukları düşünülmektedir (53). Vazoaktif maddeler içeren mast hücreleri, bu aşamada bol miktarda bulunur ve yeni damarların oluşumuna katkıda bulunur. Saatler içinde geçici bir ekstraosseöz kan akımı, bölgeyi çevreleyen yumuşak dokulardan ortaya çıkar ve hipoksik kırılma bölgesini revaskülarize eder. Bu yeni damarlar tarafından kırık bölgesine getirilen mononükleer fagositler, nekrotik kemiğin rezorpsiyonuna ve kallusun yapımına yardımcı olur. Hematom yavaş yavaş fibröz doku ile yer değiştirir. Enflamatuar süreçler daha sonra azalırken, onarıcı faz granülasyon dokusu oluşumu ile paralel olarak başlar. Mezenkimal kök hücreler fibroblastlara dönüşüp farklılaştıkça; tip I ve II kollajen gibi hücre dışı

matriks proteinleri üretir. Mezenkimal kök hücrelerden farklılaşan osteoblastlar ve kondroblastlarca yumuşak kallus dokusu oluşturulur. Kırık kemik uçları osteoklastlar tarafından rezorbe edilir (52).

IL-1, IL-6, IL-11, IL-18 ve TNF-α gibi sitokinler, kemik morfogenetik proteinler, PDGF ve fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri dahil olmak üzere iltihap mediatör seviyelerinde travmadan sonraki ilk birkaç günde belirgin olarak artış gözlenir (28). Enflamatuar yanıt ilk 24 saatte doruğa ulaşır ve yaklaşık 7 gün sürer (38). IL-1β ve TNF-α kırılmadan 4 saat sonra erken zirve yaparken, IL-6 12 saatte zirve yapar ve ikinci TNF-α zirvesi 24 saatte görülür. IL-6 eksikliğinin, gecikmiş kallus mineralizasyonu ve azalmış osteoklast aktivitesinin eşlik ettiği artmış kıkırdak ve kollajen içeriği ile ilişkili olduğu, bunun da bozulma remodelingine neden olduğu bulunmuştur. TNF-α, kondrojenik farklılaşmaya ve enkondral doku rezorpsiyonuna aracılık ederek yeterli enkondral ossifikasyon için gereklidir. Bozulmuş TNF-α aktivitesi, düşük kondrosit apoptozu ve pro-rezorptif sitokin üretimi ile ilişkilidir. Ayrıca TNF-α'nın osteojenik farklılaşmayı desteklediği ve hızlandırılmış bir kırık iyileşmesine neden olduğu gösterilmiştir (52).

2.1.10.4. Tamir Evresi

Bu evrede, kallus boyutunun artışı ve başlangıç mekanik stabilitesi sağlanır (54). İntramembranöz kemik periosteum tabakasından oluşur. Periosteumda bulunan osteoblastlarca üretilen tip 1 kollajen kırık bölgesini doldurmaya başlar. Kırık bölgesinin tamamen kallus ile doldurulması için endokondral kemik oluşumu gerekmektedir. Mezenkimal kök hücrelerden farklılaşan kondroblastlar fibröz ağı kıkırdak matriksine yani primer kallusa ya da bir diğer isimle yumuşak kallusa çevirir. Primer kallus oluşumu iki hafta içerisinde tamamlanır. Yumuşak kallusta osteoblastlarca osteoid üretimi ile kıkırdak doku woven kemiğe dönüşür. Buna da sert kallus adı verilir (28, 55).

Düşük oksijen miktarı, zayıf damarlanma, büyüme faktörleri ve kırık fragmanları arasındaki gerilim kallusun organize olmasını etkiler. Periosteumun iç tabakası, endosteum, kemik iliği ve çevre yumuşak dokulardaki mezenkimal kök hücreler iltihap evresinde çoğalmaya başlar ve kondroblastlara farklılaşır. Bu hücrelerin kemotaksisi,

proliferasyonu, koordinasyonu ve osteoblasta ya da kondroblasta farklılaşmaları; büyüme faktörleri ve kemik morfogenetik proteinler tarafından düzenlenir. Bu aşama kırık dokusundaki hücrelerin düzenli oluşumu ve matürasyonu için önemlidir (53).

Kırık bölgesini çevreleyen periosteum kondrojenik transformasyona girmeden önce kalınlaşır ve ekstraosseöz damarlar tarafından vaskülerize edilen dış kallus üretilir. İç kallus medullar kanaldan ve daha yavaş oluşur. Periosteum hasar görmediyse iç katmanından ölü kemiğe doğru yayılan bir kallus köprüsü üretilir. Periosteum hasar gördüyse canlı kemik dokusundan birbiriyle karşılaşana kadar kallus üretimi devam eder. Osteoblastlar, intramembranöz kemik matriksi sentezlemeye başlar. Endokondral kemik oluşumu, mekanik olarak daha az stabil olan bölgede meydana gelir. TGF-β2, TGF-β3 ve kemik morfogenetik proteinler kallusta endokondral kemik oluşumunu stimule eder. Woven kemik kademeli olarak endokondral kemikleşme ile kıkırdak dokusunun yerini alır ve sert kallus oluşur. Sert kallus oluşumu kondrositler tarafından başlatılır ve kontrol edilir. Sert kallusun kalsifikasyonunda, anaerobik metabolizma sonucunda oluşan hipoksik ortamda salınan kalsiyum içeren granülleri biriktirdiği görülen mitokondirinin etkin olduğu düşünülmektedir (53). İntramitokondrial kalsiyum fosfast birikintileri ekstrasellüler matrikse salınır ve apatit mikrokristallerinin temelini oluşturur. Fibrokartilajın vaskülerizasyonuna, mineralleşmemiş matriksin makrofajlarca yıkımı eşlik eder. Böylece kan damarları ve osteoprogenitör hücreler yeni trabeküler kemik üretimini ve remodeling evresini başlatır (50, 53, 55).

2.1.10.5. Remodeling Evresi

Remodeling evresinin en önemli fonksiyonu mekanik gücün ve stabilitenin arttırılmasıdır. Woven kemik, kollajen liflerinin ve mineralize dokuların rastgele organizasyonu ile karakterizedir ve yeterince dayanıklı değildir. Bu evrede, osteoklastlar mekanik olarak stabil bir lameller kemik üretmek için woven kemiği rezorbe eder ve osteoblastlar bu matriksi lameller kemikle değiştirir (50). Osteoblastlar, osteositler ve osteoklastların dengeli aktivitesi sonucunda her yıl insan vücudunda sağlıklı kemik dokusunun %10'u yeniden şekillendirilir (52). Bu denge Wolff yasasına tabidir (53). Wolff yasasına göre elektrik alanları kemik tadilatını etkiler. Kemiğe stres

uygulandığında, dışbükey yüzeyde osteoklastik aktivite ile ilişkin elektropozitiflik ve içbükey yüzeyde osteoblastik aktivite ile ilişkin elektronegatiflik görülür.

Remodeling evresi; IL-1, IL-6 ve IL-11 gibi çeşitli proenflamatuar sinyaller, yüksek seviyelerde TNF-α, IL-12 ve interferon-γ ile düzenlenir. Ek olarak, büyüme hormonu ve paratiroid hormonu da bu aşamada kırılmış kallusun iyileşmesini ve güçlenmesini hızlandırarak kilit rol oynar (50).

Polarize olmuş osteoklastlar mineralize yüzeye yapışarak rezorpsiyonu başlatır. Howship lakünası olarak adlandırılan erozyon çukurlarına asit ve proteinaz salınımı yapmak üzere kemik dokusunu sınırlandırırlar (50). Rezorpsiyon tamamlandıktan sonra osteoblastlar bu bölgelerde yeni kemik dokusunu oluşturur. Kırık iyileşmesinde remodeling, normal kemik yıkım döngüsünün bir parçasıdır ve klinik iyileşmeden sonra uzun süre -7 yıla kadar- devam edebilir (55).

2.2. KEMİK GREFTLERİ

Kemik grefti; kırık onarımı, omurga füzyonu veya defekt rekonstrüksiyonu gibi kemiğin rejenerasyonlarında yardımcı olan herhangi bir materyali tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir (56). Travma, enfeksiyon, tümörler veya doğal genetik bozuklukların neden olduğu kemik defektlerinin rehabilitasyonu, genellikle kemik greft materyallerini gerektiren cerrahi protokollerdir (57).

Maksillofasiyal bölgedeki kemik defektleri travma, kist veya tümör gibi benign ve malign lezyonların, dudak-damak yarıkları veya kafatası kemikleri hipoplazisi gibi konjenital anomalilerin tedavisi, periodontal enfeksiyon, diş absesi, diş çekimi, yaş ve sistemik rahatsızlıklara bağlı kemik atrofisi nedeniyle meydana gelir. Günümüzde bu defektlerin tedavi edilmesi için; yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu, distraksiyon osteogenezi, büyüme faktörü veya kök hücre kullanımı ve kemik greftlemesi gibi cerrahi teknikler geliştirilmiştir (58).

İdeal kemik greftinin sahip olması gereken özellikler vardır. Bu özellikler şu şekilde sıralanabilir:

1. Osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif özelliklere sahip olmalıdır.
2. Yeni damar oluşumunu stimule etmelidir.
3. Antijenik, teratojenik veya kanserojen reaksiyonlara neden olmamalıdır.
4. Yeterli miktarda tedarik edilebilmelidir.
5. Minimum ya da sıfır morbidite ve komplikasyona neden olmalıdır.
6. Hidrofilik yapıda olmalıdır.
7. Kolay kullanılabilir olmalıdır.
8. Düşük maliyetli olmalıdır (58, 59).

Kemik greftleri; malzeme bileşimi, partikül büyüklüğü, kristallik, porozite ve işleme prosedürü nedeniyle zaman içerisinde farklı derecede rezorpsiyon gösterir. Greft materyalinin rezorpsiyon oranı ideal olarak yeni kemiğin oluşumuyla orantılı olmalıdır.

Kemik greftleri kaynaklarının kökenine göre otojen, allojenik, ksenojenik ve alloplastik olmak üzere dört tiptir. Otogreftler, verici ve alıcının aynı birey olmasından dolayı antijenik özelliğe sahip olmayan hastanın kendisinden elde edilen greftlerdir. Allogreftler ise, verici ve alıcı aynı türden farklı bireyler olduğundan antijenik özellikleri kaldırmak için işlenen greftlerdir. Ksenogreftler, alıcı ile vericinin farklı türden olduğu durumlarda grefti tanımlamakta kullanılır. Alloplastik greftler ise, doğal kemik dokusunu taklit etmek için geliştirilen sentetik greftlerdir (58, 59).

2.2.1. Otogreftler

Kemik greftlerinin kullanımı ilginç bir geçmişe dayanmaktadır. Otojen greftler ilk olarak 1800'lü yılların başlarında Walther tarafından kafatası basıncını düşürmek için açılan deliklerin çıkarılan kemik parçasıyla tekrar doldurulmasında kullanılmıştır. Seydel bir kraniyal defektin kapatılmasında tibial periostal flep ve Bergmann bir tibial defektin kapatılmasında fibular greft kullanmıştır (56). 1920'li yılların başlarında 1600'den fazla

otogreft vakası bildirilmiştir. Yıllar önce kullanılmasına rağmen bu kadar yaygın ve başarılı bir tedavi haline gelmesi ancak modern aletler ve fiksasyon teknikleri sayesinde gerçekleşmiştir. Otojen greftlerin başarısının temel nedenlerinden biri, osteoindüktif olma yetenekleridir. Bu yetenekleri greft içerisinde; kanın, hücrelerin, büyüme faktörlerinin ve iyileşmeyi stimule eden ve kolaylaştıran proteinlerin varlığından kaynaklanır (56). Tüm kemik greftlerin arasında otojen kemik grefti hala "altın standart" olarak kabul edilmektedir, çünkü bu özelliklerinin yanı sıra tam bir histo-uyumluluk sunarak kemik yenilenmesinde osteokondüksiyon, osteoindüksiyon ve osteogenezis açısından gerekli tüm özellikleri bir arada bulundurmaktadır (60, 61, 62). Ancak otojen kemiğin sınırlı miktarda bulunabilirliği ve hızlı rezorpsiyonu, donör bölgede defekt oluşturması, ekstraoral alındığında ve büyük miktarda gerektiğinde morbidite riski otojen kemik kullanımını engeller (63).

Otojen greftler, kortikal veya kansellöz veya ikisinin kombinasyonu olabilir. Kortikal kemik grefti, greft kaynağının dış kompakt kemiğinden alınan bir grefttir. Basit işlemlerle partikül veya blok halinde elde edilebilir. Kansellöz kemik grefti materyali daha yumuşak trabeküler kemikten alınır. Genellikle partikül formunda bulunur; ancak uygun işlemlerle blok formunun bir parçası olarak da elde edilebilir (64).

Kansellöz greftler süngerimsi yapıları nedeniyle daha erken revaskülarize etme yeteneğine sahiptir. Bu revaskülarizasyon yaklaşık beşinci günde başlar. Revaskülarizasyondan önce greftteki hücrelerin sağkalımı, beslenmeye ve metabolik atıkların plazmatik difüzyon ile ortamdan uzaklaştırılmasına bağlıdır. Lakünaların içerisinde yerleşmiş osteositler, perfüzyon yüzeyinden 0,3 mm mesafede bulunduğunda sağkalırlar. Nakledilen kansellöz kemik grefti az sayıda osteoblast içerebilir; fakat osteojenik potansiyel ve dolayısıyla yeni kemik oluşturma yeteneğini koruyan öncül hücreler içerir. Ayrıca zenginleştirilmiş bir osteoindüktif ve osteokondüktif ortam sağlar; ancak başlangıç yapısal gücü çok azdır. Bununla birlikte, kortikal greft osteokondüksiyon ve bir miktar osteoindüksiyon sağlarken yapısal desteğin korunmasına yardımcı olabilir. Kortikal greft transferden sonraki ilk 6 hafta içinde güçlü yapısal destek sağlar; ancak uzamış osteointegrasyon süresi, kırılma, rezorpsiyon ve yeniden şekillenme eğilimi gösterir (62). Kortikal greftler, osteoblastik aktivite ile kemik oluşumundan önce osteoklastik aktivite ile rezorpsiyona maruz kalır. Bu işleme "creeping substitution" denir

(64). Kortikal doku sayesinde yapısal destek sağlayan otogreftler bu işlem ile çevre kemiğe dahil olur (61). Kortikal ve kansellöz greftler iyileşme sürecinde fiksasyon ile stabilize edilmelidir (62, 64).

Mandibular ramus ve mental bölgesi, zigomatik proçes, maksiller tüber, kraniyum, ön ve arka iliak krest ve tibia blok greft toplamak için sıklıkla tercih edilen intraoral ve ekstraoral bölgelerdir (Tablo 2-2) (64, 66). Otojen kemik grefti için en yaygın kullanılan bölge iliaktır (67). Otojen greftlerin dezavantajları, elde edilebilecek boyutun sınırlı miktarda olması ve morbiditedir (65). Komplikasyonlar kemik greftinin toplanmasından kaynaklanabilir veya alıcı bölgede sekonder olarak gelişebilir (68). Donör ve alıcı bölge ile ilişkili komplikasyonlar; ağrı, lokal anatomik yapı (diş, sinir, kas ve damar gibi) hasarları, enfeksiyon, hematom, seroma ve nadir olmasına rağmen yürüyüş bozukluklarında oluşur (62, 66).

Tablo 2-2: Sıklıkla tercih edilen intraoral ve ekstraoral donör bölgelerdeki kemik tipi, hacmi ve olası komplikasyonlar (68).

Donör Bölge	Greft Tipi	Mevcut Hacim	Olası Komplikasyonlar
Ramus	Kortikal	5-10 cc	Kalıcı veya geçici nörosensoriyel bozukluğa neden olan nörovasküler demet hasarı
Simfiz	Kortikokansellöz	5-10 cc	Alt dudak ektropiyonu ve çene pitozisi Dişlere hasar ve mental sinirde nörovasküler bozukluk
Tüber	Kansellöz	2 cc	Oroantral ilişki
Tibia	Kansellöz	20-40 cc	Tibia plato kırığı Çocuklarda büyüme plağına müdahale
Kraniyum	Kortikal	20-40 cc	Durameter ve beyin hasarı
Anterior İliak Krest	Kortikokansellöz	50-70 cc	Yürüyüş bozukluğu Lateral uylukta parestezi Herni Hematom
Posterior İliak Krest	Kortikokansellöz	80-140 cc	Yürüyüş bozukluğu Posterior bölgelerde parestezi Hematom

2.2.2. Allogreftler

Allogreftler, insan kadavralarından toplanan, steril olarak işlenen ve bir alıcıya nakledilen kemik greftleridir. Osteokondral, kortikal, kansellöz ve demineralize kemik matrisi (DBM) gibi yüksek oranda işlenmiş kemik türevleri dahil çeşitli formlarda bulunur (69). Çoğu durumda, allogreftler canlı hücreler içermez ve bu nedenle osteojenik değildir. Fakat kırık iyileşmesinde nadiren kullanılan kemik iliği allogreftleri osteojenik potansiyele sahiptir. Allogreftler osteoindüktif ve osteokondüktif özelliklere sahip greft materyalleridir (69).

Allogreftler genel olarak hazırlanma işlemine bağlı olarak taze, taze dondurulmuş, dondurularak kurutulmuş ve demineralize olmak üzere çeşitli işlemlerden geçerek elde edilir (61, 65). Allogreftin hazırlanmasındaki süreçler; yumuşak dokuların ve hücrelerin etanol ile uzaklaştırılması, ardından bakteri, mantar ve viral sterilizasyon için gama ışınlamasından oluşur. Ne yazık ki, ışınlama greftin biyolojik özelliklerini doza bağlı bir şekilde olumsuz etkiler. Hastalığın bulaşma ihtimalini ve enfeksiyon riskini ortadan kaldırmak için yüksek doz ışınlama sadece allogreftin sahip olabileceği osteojenik ve osteoindüktif özelliklerden ödün vermekle kalmaz aynı zamanda polipeptit zincir bölünmesi ve su molekülü radyolizine bağlı olarak yapısal bütünlüğün azalmasına yol açar (69, 70).

Kansellöz allogreftler, küboid bloklar halinde üretilirler. Otojen kansellöz greftler gibi kansellöz allogreftler de çok az mekanik kuvvet verir. Otogreftlerin aksine osteoindüksiyonu destekleyen birçok büyüme faktöründen yoksun olduğundan kemikleşmeyi daha yavaş ve daha az desteklerler. Osteointegrasyon greft çevresinde fibröz doku oluşumuna yol açan bir konak enflamatuar yanıtla gecikebilir. Bu fibröz doku, konak kemikte yeni üretilen osteoid birikimini zorlaştırır ve osteointegrasyonu aylarca veya yıllarca geciktirebilir hatta tamamen engelleyebilir (60, 69).

Kortikal allogreftler rijit yapısal destek sağlar ve temel olarak fiksasyonun da stabilitesine bağlı olarak hemen yükleme dayanımı direncinin gerekli olduğu vakalarda defektleri doldurmak için kullanılır. Kortikal otojen greftlere benzer şekilde creeping substitution ile osteointegre olurlar. Bu işlem osteoklastik rezorpsiyonla başlatılmakta ve

ardından osteokondüksiyon yoluyla sporadik yeni apozisyonel kemik oluşumu izlenmektedir (60, 69).

Demineralize kemik matriksi (DBM); mineral içeriğinin %40'ı hafif asit ile çıkarılmış, kollajen ve non-kollajen proteinleri, BMP'leri ve hem osteoindüktif hem de osteokondüktif özelliklere sahip olan diğer büyüme faktörlerini içeren, yüksek oranda işlenmiş bir kemik greftidir. Düşük mekanik özelliklere ve yapısal bütünlüğe sahip olduğundan kemik defektlerinin doldurulmasında kullanılır. DBM'nin osteointegrasyonu, endokondral kemikleşmeyi tetikleyen büyüme faktörleri dolayısıyla otojen greftinkine benzer. DBM'nin osteoindüktif kapasitesi büyük ölçüde hazırlama tekniğine bağlıdır. Alkol, asetik asit, laktik asit ve nitrik asit içeren tekniklerin osteoindüktif özellik üzerinde zararlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Bugün piyasada satılan DBM'lerin çoğu hidroklorik asit ile yıkanmaktadır. Ek osteokondüktif özellikler kazandırmak için kortikal ve/veya kansellöz kemik cipsi ile karıştırılmaktadır (60, 69).

Allogreftlerin avantajları, yeterli miktarlarda, boyutlarda ve şekillerde mevcudiyeti, öngörülebilir sonuçları ve ek bir donör saha cerrahisi gerektirmemesidir. Diğer taraftan, donörden alıcıya hastalık taşıma riski -aşırı derecede düşük olmasına rağmen- sebebiyle HIV, Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü ve Treponema'nın serolojik belirteçleri için ek testler yapılmalıdır. Ayrıca yeni bilinmeyen patojenlerin bulaşma riskinin elimine edilemeyeceği de unutulmamalıdır. Aynı zamanda otojen greftlere kıyasla daha yüksek rezorpsiyon oranı, immünojenik yanıt, daha az revaskülarizasyon ve kemikleşme dezavantajları arasında bildirilmiştir (58).

2.2.3. Ksenogreftler

Otojen greftlerin yeterli miktarda elde edilememesi ve ikinci cerrahi saha gerektirmesi; allogreftlerin hastalık taşıma, antijenite ve tedarik yöntemleri gibi dezavantajları olması ksenogreftlerin keşfedilmesini sağlamıştır (65). Ksenogreftler bir türden diğerine aktarılan sıvı, hücreler, dokular veya organlar olabilir. Biyolojik bir iskelet olarak, memeli ekstrasellüler matriksinden (laminin, kollajen, elastin ve fibronektin) oluşur. Ksenogreftler, eksikliği giderilmek istenen dokuya yapısal destek sağlarken, aynı zamanda konak doku ile büyümeye ve yer değiştirmeye izin verir (56)

Ksenogreftler osteokondüksiyon özelliğine sahiptir; ancak osteoindüksiyon ve osteogenez özelliklerini taşımazlar (59).

En çok kullanılan ksenogreftlerden biri sığır kemiğidir. Deproteinize sığır kemiği mineralinden, tüm organik materyallerin uzaklaştırılmasıyla elde edilir. Bu işlem insan kansellöz kemik yapısına benzer bir kristal yapı ortaya çıkarır. Poröz yapının yüzey alanını büyük ölçüde arttırması materyalin osteokondüktif özelliğini de arttırır. Bu geniş yüzey alanı anjiyogenezi ve yeni kemik büyümesini arttırır (71).

Yaygın kullanılan ksenogreftlerden biri de 1970'lerden beri kullanılan okyanus mercanından yapılan koralin hidroksiapatittir. Çoğunlukla kalsiyum karbonattan oluşan mercan, organik içeriğinden ayrıştırmak amacıyla işlenir. Daha sonra sulu bir fosfat çözeltisi varlığında yüksek basınç ve ısıya tabi tutulur. İşlem tamamlandığında, kalsiyum karbonat mercan iskeleti, tamamen bir kalsiyum fosfat iskeleti ile değiştirilir. Bu süreçte materyal aynı anda sterilize edilir. Gözenek boyutları sığır greftine göre daha sabittir. Minimal boyutsal stabilite sağladıklarından, boyutsal stabilite için otojen kemik greftleri ile birlikte kullanılmaları önerilmektedir (65, 71, 72, 73).

Kitozan, gusuibu ve kırmızı algler araştırmacılar tarafından incelenen diğer ksenogreftlerdir. Kitozan, kabukluların dış iskeletinin bir ürünüdür ve mezenkimal kök hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını uyarma özelliği gösterir. Bu ürün hidroksiapatit ile birleştirildiğinde greftin osteokondüktif potansiyeli artar. Gusuibu, çok yıllık pteridofit *Drynaria fortunei*'nin kök sapıdır. Bu bitki, osteoindüktif kabiliyete ve kalsifikasyonu olumlu yönde destekleyici bir etkiye sahiptir. Alkalen fosfataz aktivitesini arttırmaktadır. Potansiyel olarak yararlı başka bir ksenograft materyali kırmızı alglerden üretilir. Araştırmacılar, kırmızı algleri kimyasal olarak hidroksiapatite dönüştürme kabiliyetine sahiptir (71).

Ksenogreftlerin ana avantajları, antijenisitelerinin allogreftlerinkinden daha yüksek olmasına rağmen daha az ucuz olmaları ve elde edilmeleri daha kolay olmasıdır (74).

2.2.4. Sentetik Greftler

Son on yılda sentetik greftlerde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Yakın zamana kadar, sentetik greftler otogreft ve allogreft ile karşılaştırılabilecek sonuçlar vermemekteydi. Sentetik kemik greftleri, ideal kemik greft materyalinin sadece osteokondükitf özelliğine sahiptir. İdeal olarak sentetik kemik greft materyali; biyolojik olarak uyumlu olmalı, minimal fibrotik reaksiyon göstermeli, remodelinge uğramalı ve yeni kemik oluşumunu desteklemelidir. Mekanik açıdan bakıldığında sentetik kemik greftleri, yerine konan kortikal ve kansellöz kemiğinkine benzer bir güce sahip olmalıdır. Döngüsel yükleme sırasında yorulma kırılmasının önlenmesi için yeterli dayanıklılığa ve aynı zamanda kemiğe benzer bir elastikiyet modülüne sahip olmalıdır. Bu özelliklerin bazılarını gösteren sentetik greftler kalsiyum, silikon veya alüminyumdan oluşur. Bu tür materyallerde düşük veya öngörülemeyen rezorpsiyon, kullanım zorluğu ve nadiren enflamatuar yabancı cisim reaksiyonu başarısız sonuçlara neden olabilen dezavantajları arasındadır (75). Sentetik kemik greftleri hastalık bulaşma riski taşımamaktadır ve istenen herhangi bir şekilde veya boyutta üretilebilirler (59).

Biyoaktif camlar; kalsiyum, fosfor ve silikon dioksitten oluşan sert ve gözeneksiz materyallerdir. Sodyum oksit, kalsiyum oksit ve silikon dioksit oranlarını değiştirerek, çözülebilir olandan çözülebilir olmayana kadar her türlü formda üretilebilir. Hem osteointegre olurlar hem de osteokondüktif özelliklere sahiptirler. Konak kemik ile osteointegrasyonu, vücut sıvıları ile temasa geçen silikon iyonlarının birikimi ve bunu takiben hidroksiapatit tabakası oluşumu ile gerçekleşir. Bu ince hidroksiapatit tabaka, proteinleri emer ve osteoprogenitör hücreleri çeker. Bu biyolojik apatit tabaka creeping substitution yoluyla kemik dokusu ile yer değiştirir. Seramik-HA gibi kalsiyum fosfat materyalleri ile karşılaştırıldığında daha fazla mekanik mukavemet gösterirler. Şekillendirme ve delme işlemlerine karşı direnç gösterdiklerinden bu işlemler sırasında kırılabilirler ve fiksasyonu zordur (60, 75).

Biyoaktif seramikler ise, geliştirilmiş mekanik özelliklere sahip biyoaktif camın yeni bir varyasyonudur. Biyoaktif camların ve biyoaktif seramiklerin kırılma kuvvetlerine dayanımını arttırmak için iki yöntem kullanılmıştır. Paslanmaz çelik fiberlerin biyoaktif camın içine katılması bükülme mukavemetini arttırmıştır. Seramik parçacıkların

(zirkonya) ve wollastonitin biyoaktif seramik içine katılması, bükülme mukavemetini ve sertliği arttırmıştır (60, 75).

Kalsiyum sülfat ($CaSO_4$ $^1/_2$ H_2O) "Paris alçısı" olarak da bilinmekte ve 1892 yılından beri kullanılmaktadır. Kalsiyum sülfat nispeten ucuz, yaygın şekilde temin edilebilen bir sentetik kemik greftidir. Kalsiyum sülfat greftleri, mevcut olan en hızlı şekilde emilen sentetik kemik greftidir. Bir ila üç ay içinde otojen kemik oluşumu ile eş zamanlı şekilde rezorbe olur. Kalsiyum sülfatın greft materyalinin hacmini arttırmak amacıyla ilave olarak kullanıldığında dayanıklılığa katkısı olduğu, kemik oluşumunu kolaylaştırdığı, osteokondüktif özellik gösterdiği ve biyouyumlu olduğu saptanmıştır (65, 69, 71).

Kalsiyum fosfatlar, osteokondüktif özellik gösterirler; fakat osteojenik veya osteoindüktif özelliklere sahip değildir. Osteointegratif özelliklerini greft yerleştirildikten sonra yüzeyde hidroksiapatit oluşumuyla gösterirler. Yabancı cisim reaksiyonu olmadan iyi bir biyouyumluluğa sahiptir. Kalsiyum fosfat türevleri, birçok cerrah için popüler bir seçim olmasını sağlayan çeşitli özellikler taşır. Bu özellikler yavaş biyobozunurluk, kompresyonda üstün mukavemet, osteointegrasyon için eşsiz kapasite ve kristalli yapıdaki greftin oluşan yeni kemik ile iç içe geçebilme yeteneğidir. α-trikalsiyum fosfat (α-TCP), β-trikalsiyum fosfat (β-TCP) ve hidroksiapatit kalsiyum fosfat bu greftlere örnektir (69, 71, 76).

α-TCP, uzun süre yeniden şekillendirmeye maruz kalır ve sonunda yeni kemik ile yer değiştirir. Pioletti ve ark. küçük partikül boyutlu kalsiyum fosfat simanlarının makrofajlar ve çok çekirdekli dev hücreler tarafından fagositize olduğunu bildirmişlerdir (70). Bu işlem mitokondride kalsiyum birikimine neden olur. Sonuçta lizise ve hücre ölümüne yol açar. Bu durum α-TCP'nin en büyük dezavantajıdır (69, 71).

β-TCP, 1-1000 μm arasında değişen makroporozitesi sayesinde iyi kemik büyümesine yol açan büyük osteokondüktif potansiyel gösterir. Bu materyalin yaklaşık %90'ı birbirine bağlı boşluk alanlardır. β -TCP içeriğinde kansellöz kemik ile aynı oranda kalsiyum ve fosfat barındırır. β -TCP doğrudan kemiğe yapışarak iyileşmeyi kolaylaştırır. β-TCP'nin osteointegrasyonunda ilk aşama, konakçı kemiğinin rezorpsiyonu ile başlar;

bunu, greft materyali üzerine yeni kemik oluşumu izler. Bir sonraki aşama, tadilat işleminin gerçekleştiği greft materyalinin absorpsiyonunu içerir. β-TCP'nin bir başka özelliği de iyileşme sürecinde makrofaj veya dev hücrelerin bulunamamasıdır. Kalsiyum sülfattan daha yavaş, hidroksiapatitten daha hızlı absorbe olur. Aynı zamanda daha az gözenekli yapıya sahip olduğu için sıklıkla hidroksiapatit ile birlikte kullanılır (71, 73, 76).

Sentetik hidroksiapatit, 30 yıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır. Kemikte bulunan ana mineraldir. Sentetik hidroksiapatit; gözenekli, gözeneksiz, seramik veya seramik olmayan formlarda bulunabilir. Osteointegratif özelliklerinden dolayı implantları kaplamak için kullanılmıştır (71).

Bifazik kalsiyum fosfat, polimetil metakrilat sement ve kalsiyum fosfat sement defektlerin greftlenmesinde kullanılan diğer sentetik greft materyalleridir (60, 76).

2.2.5. Greft İyileşmesinde Fizyolojik Süreçler

Kemik greftinin alıcı bölgeye osteointegrasyonu ve başarısı için gerekli aşamalar; iltihaplanma, revaskülarizasyon, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon ve son olarak remodelingtir. Kemik rejenerasyonunun sağlanması için dört temel esas mevcut olmalıdır: 1. Osteoprogenitör mezenkimal hücreler ve canlı osteoblastlar; 2. Rejeneratif süreç için faydalı olan büyüme faktörleri; 3. Hücrelerin adezyonunu mekanik olarak destekleyebilen ve daha da büyümelerine ve çoğalmalarına neden olan bir iskelet; 4. Yeterli kan ve besin desteği (58, 61).

Mezenkimal hücrelerin ve ayrıca farklılaşan hatta olgunlaşmış osteoblastların varlığı greft materyaline osteojenik özellik kazandırır.

Büyüme faktörleri, çevredeki dokulardan kemik boşluğuna mezenkimal kök hücrelerin toplanmasını, bu boşlukta çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran çeşitli molekülleri temsil eder. Kemik dokusu, BMP'ler, trombosit kökenli büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü-1, vasküler endotelyal büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü dahil zengin bir büyüme faktörü kaynağıdır. BMP ailesinin, tatmin edici

kemik büyümesi gösteren BMP-2, 4, 6, 7 gibi üyeler de dahil olmak üzere, bu kategorideki en önemli molekül grubu olduğu düşünülmektedir. Bu gibi moleküllere sahip kemik greftleri osteoindüktif olarak karakterize edilir (58).

İskelet yapının görevi ise, hücreleri ve hücre dışı matriksi barındıran ve destekleyen üç boyutlu bir mekanik yapı oluşturmaktır. Osteoblast ve mezenkimal hücre göçünü, çoğalmasını ve neo-vaskülarizasyonu sağlamak; vücut sıvıları ile teması artırarak greft materyalinin biyolojik olarak parçalanmasını hızlandırmak için iskelet yapının gözenekli bir yapıya sahip olması gerekir. 200-400 μm çapında gözeneklerin varlığında osteoblastlar daha fazla göç, adezyon ve çoğalma gösterirken, 300 μm'den büyük olduğunda, daha yoğun damar oluşumu meydana gelir. Genel olarak, araştırmacılar kemik dokusunun optimal büyümesi için hacimce %50'den daha fazla gözeneklilik ve 200 ila 800 μm arasında gözenek boyutları önermektedir. Gözenek boyutuna ek olarak, gözenek morfolojisi, gözenek yüzdesi ve gözenek bağlantısı gibi diğer parametreler de önemli görünmektedir. Bu greft materyali özellikleri osteokondüktif olarak tanımlanmaktadır (58).

2.2.5.1. Osteogenezis

Osteogenezis, kemik oluşumu ve gelişim sürecini tanımlar. Osteojenik greftler, içerisinde bulunan hücresel elemanların özellikle osteoblastların operasyon sonrası sağkalımı ve yeni kemik dokusu sentezlemesi ile yeni bir kemik oluşturabilir (77, 78).

2.2.5.2. Osteokondüksiyon

Osteokondüksiyon greft materyalinin yeni kemik dokusunun ve kan damarlarının üzerinde büyüyebileceği bir hacme ve yüzeye sahip iskelet yapısında olmasıdır. Greft materyalinin ideal osteokondüktif özellik göstermesi için, poröz yapı çapının 150-500 μm olması ve %60-80 oranında birbirine bağlı gözenekli yapıdan oluşması gerekmektedir (78, 79).

2.2.5.3. Osteoindüksiyon

Osteoindüksiyon, mezenkimal kök hücrelerin kemik dokusu üreten osteoblastlara kimyasal uyarılması ve böylece osteogenezin indüklenmesi olarak tanımlanabilir. Osteoindüksiyon, bir materyalin ektopik bölgede kemik oluşturma kabiliyetidir. Bu süreç greft içindeki büyüme faktörlerinin, temel olarak kemik morfogenetik proteinlerinin varlığı ile kolaylaştırılır (77, 80).

2.3. YENİ ORAL ANTİKOAGÜLAN AJANLAR

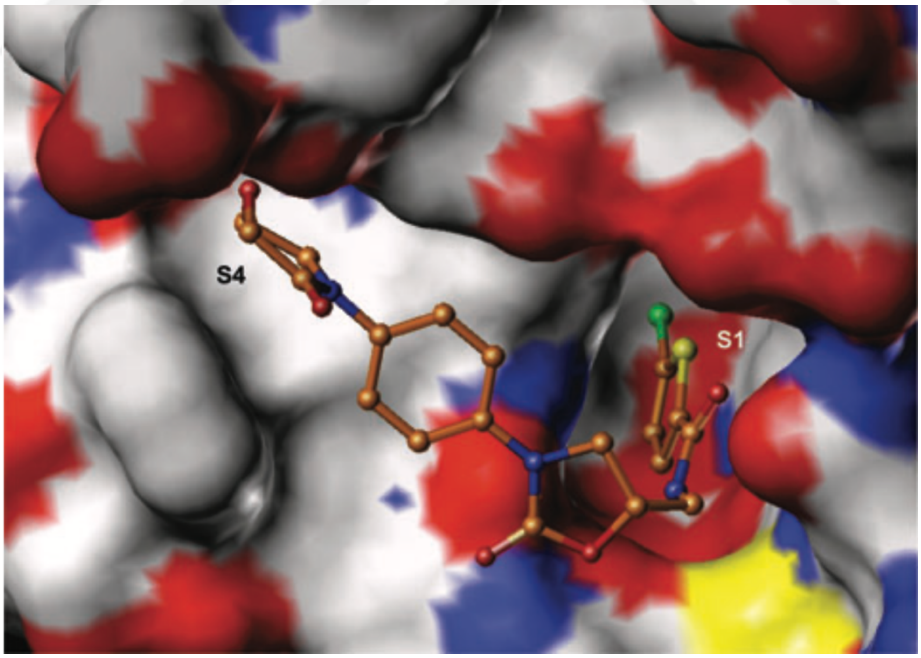
Heparinler ve vitamin K antagonistleri 60 yıldan fazla bir süredir mevcut başka alternatif olmadığından venöz tromboembolizmin önlemesinde ve tedavisinde kullanılan temel antikoagülan ajanlardı. Bu ajanlar, etkili olmalarına rağmen kullanımlarında bazı sınırlamaları vardır. Heparinler gıda ve ilaç etkileşimi nedeniyle parenteral uygulama gerektirirken, VKA'lar uluslararası normalizasyon oranını (INR) terapötik aralıkta tutmak için sık doz ayarlamasına ve pıhtılaşmanın rutin olarak takip edilmesine ihtiyaç duyar. Bu sınırlamalar, trombini (faktör IIa) inhibe eden dabigatran ve faktör Xa'yı inhibe eden rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ve betriksabandan oluşan direkt oral antikoagülanların yani diğer bir isimle yeni oral antikoagülan ajanların (YOAK) geliştirilmesine neden olmuştur (81, 82). Ayrıca, uzun süre düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımının kemik metabolizmasını değiştirerek osteoporozu indüklediği ve hastaların %2-5'inde kemik iyileşmesinde gecikmeye neden olan bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (83). 1 yıldan uzun süreli Vitamin K antagonisti olan varfarin ve fenprokumon kullanımının kemik kaybı ile ilişkili olduğu ve bu bireylerde kırılma riskinin ilacı kullanmayan bireylere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (84).

YOAK'lar normal böbrek fonksiyonuna sahip bireylerde, hızlı etki başlama (~2-4 saat) ve sonlanma (~24 saat) süresine sahiptir. YOAK'lar öngörülebilir farmakokinetik ve farmakodinamik etkilere sahip, daha az riskli (majör kanama riski açısından), kullanımı kolay, rutin laboratuvar takibi gerektirmeyen, geniş bir terapötik etki gösteren, düşük gıda ve ilaç etkileşimli ilaçlardır (82, 84). YOAK kullanan bireylerde hayati tehlike arz eden kanamayı akut bir şekilde durdurmaya yarayan bir tersine ajan (antidot)

bulunana kadar sadece fraksiyone olmamış heparin (antidotu protamin sülfat) ve VKA'lar (antidotu 4 bileşenli protrombin kompleks konsantresi) bu özelliğe sahipti (81). Ama ciraparantag, idarucizumab ve andexanet alfa'nın keşfedilmesiyle YOAK'lar için de artık antidot mevcuttur (85).

2.3.1. Rivaroksaban

Rivaroksaban, bir oksazolidinon türevi olan ve hem serbest Faktör Xa'yı hem de protrombinaz kompleksi ile bağlantılı Faktör Xa'yı inhibe eden yeni oral antikoagülan ajandır (86, 87, 88). 435.88 g/mol ağırlığında küçük bir moleküldür ve formülü $C_{19}H_{18}CIN_3O_5S$'dir. Faktör Xa'nın aktif bölgesindeki S1 ve S4 ceplerine doğrudan bağlanır (Şekil 2-2). Rivaroksaban, diğer serin proteazlara kıyasla Faktör Xa'ya 10.000 kat daha büyük bir afinitesi (K_i 0,4 nM) olan, çözünebilirliği düşük, seçici ve geri dönüşümlü bir Faktörü Xa inhibitörüdür. Piyasada 10mg, 15mg ve 20mg dozlarda Xarelto® (Bayer Pharma AG, Berlin, Germany) adıyla bulunmaktadır (88, 89).



Şekil 2-2: Rivaroksaban molekülünün faktör Xa'nın S1 ve S4 ceplerine bağlanması (90).

2.3.1.1. Rivaroksabanın Tarihçesi

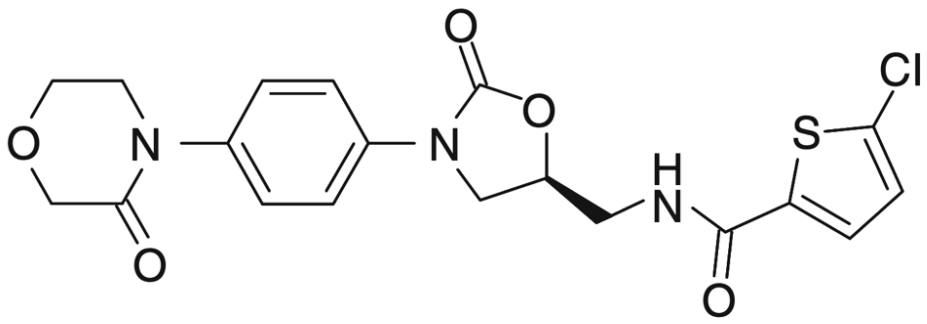
1987'de Meksika sülüğü *Haementeria officinalis*'in tükürük bezlerinde doğal olarak üretilen antistasin izole edilmiştir ve ilk faktör Xa inhibitörüdür. Araştırmacılar antistasinin yavaş ve sıkı bağlanan güçlü bir faktör Xa inhibitörü olduğunu bulmuşlardır. Bir başka doğal faktör Xa inhibitörü, kene antikoagülan peptidi 1990 yılında *Ornithodoros moubata* türü keneden elde edilmiştir. Bu ajanların rekombinant formu ile yapılan çalışmalar, direkt Faktör Xa inhibitörlerinin antikoagülasyon için etkili bir yaklaşım olabileceğini ve ayrıca geniş bir terapötik pencere sunabileceğini düşündürmüştür (90).

Faktör Xa programı Bayer firmasında 1998'de başladığında, tatmin edici antitrombotik aktiviteye sahip oral yolla alınan aktif Faktör Xa inhibitörleri yoktu. İncelenen tüm güçlü inhibitörler, protrombinde bulunan arginini taklit eden oldukça bazik tortular barındırıyordu. Bu bazik tortuların yüksek bağlanma afinitesi için gerekli olduğu düşünülmüş; ancak zayıf oral emilime neden olduğu bulunmuştur. Yaklaşık 200.000 bileşiğin yüksek verimli taranması sonucunda Faktörü Xa'yı seçici olarak inhibe eden farklı kimyasal sınıflardan birkaç bileşik tanımlanmıştır. Daha az bazik hatta bazik olmayan, oral emilimi ve etkisi arttırılmış bir bileşik üretimi için tıbbi kimyasal program başlatılmıştır. Bu programın sonucunda yapı-aktivite ilişkini sağlayan ana parça bulunmuştur; fakat molekülün birçok varyasyonunun tolere edildiği görülmüştür. İkinci bir program başlatılarak, yapı-aktivite ilişkini sağlayan, düşük etkili ve oral yolla alınabilen bir molekül tasarlanmıştır (90).

2.3.1.2. Rivaroksabanın Kimyasal Yapısı

Kimyasal formülü, 5-kloro-N-(((5S)-2-okso-3-[4-(3-okso-4-moholinil)fenil]-l,3oksazolidin-5-yl)metil)-2-tiyopenekarboksamid'dir (Şekil 2-3) (90, 91). Rivaroksaban, sıvı ortamda ortamın pH'ından bağımsız sınırlı çözünürlüğe (5-7 mg/L; pH 1-9) sahiptir. Polietilen glikolde çok az çözünür (2,431 mg/L). Dimetil formamit, N-metilpirolidon ve

dimetilsülfoksitte yüksek oranda (87 mg/mL 25 C°) çözünür (92). Rivaroksaban, periferik dokulara düşük-orta derecede afinite ve orta derecede lipofilisite sergiler (91).



Şekil 2-3: Rivaroksabanın kimyasal formülü (91).

2.3.1.3. Rivaroksabanın Farmakokinetiği

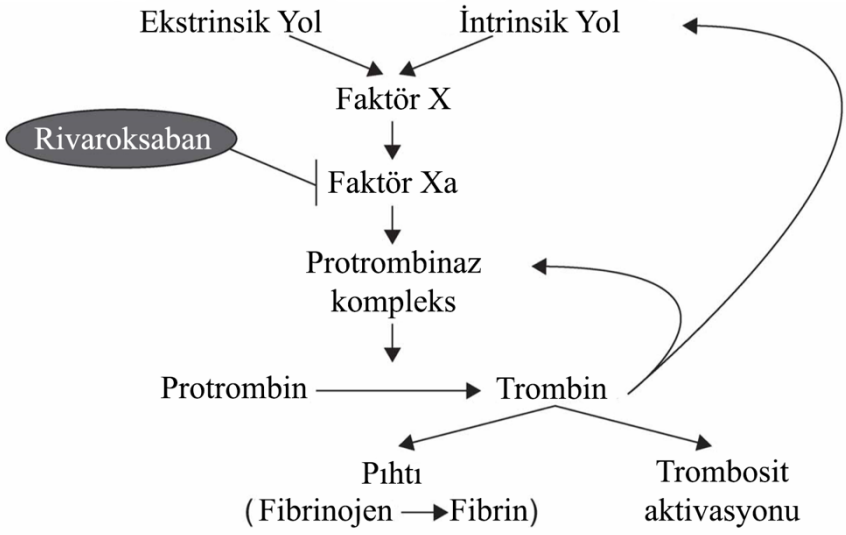
Sağlıklı erkek bireylerde 1,25 mg ila 80 mg arasında değişen tek oral dozlar verildiğinde, rivaroksaban hızla emilmekte (~2 saat) ve en yüksek plazma konsantrasyonlarına (Cmax) ulaşmaktadır. Rivaroksabanın yarı ömrü 5-13 saattir. 10 mg ya da altındaki rivaroksaban dozları için açlık koşullarına bakılmaksızın biyoyararlanım yüksektir (%80-100). Daha yüksek dozlar (15 mg ve 20 mg) yiyeceklerle birlikte alınmalıdır. Çünkü bu dozlarda sınırlı çözünme ve emilim sergiler ve biyoyararlanımı düşer (82, 88, 93). 20 mg'lık bir tabletin biyoyararlanımı, açlık koşullarında %66 iken, tokluk koşullarında %80'in üzerindedir (89). Gıdanın karbonhidrat ya da yağdan zengin olması, biyoyararlanımı etkilememektedir.

2.3.1.4. Rivaroksabanın Etki Mekanizması

Doku faktörü (faktör III), trombin oluşumunun ve fibrin oluşumunun tek başlatıcısıdır. Normal koşullar altında endotel, doku faktörünü faktör VIIa'dan ayıran bir bariyer görevi görür. Damar bütünlüğünde bozulma olduğunda, endotelyal aktivasyon ile pıhtılaşma başlatılır. Doku faktörü, faktör VIIa'ya bağlanır. Böylece faktör IX ve faktör X'u aktive eden faktör III-faktör- VIIa kompleksi oluşur. Doku faktörü yolu inhibitörü

(TFPI), kan pıhtılaşmasının ilk evresinde faktör Xa'nın önemli bir fizyolojik inhibitörüdür. Faktör Xa'ya bağlanır ve faktör III-faktör VIIa-faktör Xa kompleksini bloke eder. Faktör Xa, az miktarda protrombini trombine dönüştürür. Trombin daha sonra faktör V, faktör VIII, trombositleri ve trombosite bağlı Faktör XI'i aktive ederek pıhtılaşmayı güçlendirir. Koagülasyon kaskadı, faktör IXa-faktör VIIIa-Ca^{+2}-fosfolipid kompleksi tarafından faktör Xa'nın daha fazla üretilmesiyle büyütülür. Faktör Xa, protrombinaz kompleksini oluşturmak için faktör Va ile birlikte negatif yüklü fosfolipid yüzeylere bağlanır. Trombin, pıhtılaşma sürecinde merkezi bir rol oynar. Çözünen fibrinojenin fibrine çevirmesi ve trombositleri aktive etmesine ek olarak trombin; faktör VIII ve faktör V'in yanı sıra pıhtının stabilizasyonunu arttıran Faktör XIII'ü aktive eder ve pozitif feedback ile kendi oluşumunu arttırır (89, 93).

Rivaroksaban, bu koagülasyon kaskadında yer alan faktör Xa'nın direkt, özgün ve kofaktöre gereksinimi olmayan inhibitörüdür (90). Rivaroksaban protrombinaz aktivitesini [inhibitör konsantrasyonu %50 (IC_{50}) 2,1 ± 0,4 nM] ve pıhtı ilişkili faktör Xa aktivitesini (IC_{50} 75 nM) kuvvetli bir şekilde inhibe eder. Plazmadaki rivaroksaban konsantrasyonuna bağımlı olarak trombin oluşumunu ve dolayısıyla Faktör Xa aktivitesini (IC_{50} 21 ± 1 nM) inhibe eder. Trombin oluşumu 80-100 nM rivaroksaban konsantrasyonlarında neredeyse tamamen inhibe edilir. İn vitro çalışmalar, rivaroksabanın trombin oluşumunun başlangıç evresini uzattığını, aktif trombositlerin yüzeyinde fizyolojik olarak ilgili protrombinaz kompleksine bağlı Faktör Xa'yı inhibe ettiğini göstermiştir (Şekil 2-4). Rivaroksaban, kan pıhtısının geçirgenliğini ve bozulabilirliğini trombin oluşumunu azaltarak arttırır (89, 94, 95).



Şekil 2-4: Rivaroksabanın koagülasyon kaskadına etki mekanizması (96).

2.3.1.5. Rivaroksabanın Metabolizması ve Eliminasyonu

Rivaroksaban, doku ve organlara heterojen şekilde dağılır ve sadece sıçanlarda orta derecede doku afinitesi gösterir. Kan-beyin bariyerini geçmez. Ancak rivaroksabanın plasentayı geçebilmesi beklenmektedir. Rivaroksaban değişmemiş ilacın renal eliminasyonu ve metabolik bozunması olmak üzere iki şekilde vücuttan elimine edilir. Yaklaşık üçte biri (%36) böbrekler tarafından değişmeden elimine edilir ve üçte ikisi karaciğer tarafından inaktif metabolitlere metabolize edilir, bunların yarısı böbrek yolu ve yarısı hepatobiliyer yolla ortadan kaldırılır. Plazmada majör veya aktif dolaşımda metabolitler kalmaz. İdrar yoluyla elimine edilen değişmemiş ilaç, renal sekresyon (%30) ve glomerüler filtrasyon (%6) ile atılır (88, 91). Rivaroksabanın üçte ikisi ise; sitokrom P450-aracılı (CYP3A4, CYP2J2) hepatik metabolizma ile yıkılır (89). Rivaroksabanın plazmadan uzaklaştırılması için gereken terminal yarı ömür ortalaması, genç bireylerde 5-9 saat, yaşlı bireylerde 11-13 saattir. Protrombin zamanı gibi rutin pıhtılaşma testleri veya INR değeri plazmadaki rivaroksaban ile tutarlı veya anlamlı sonuçlar vermez. Yüksek performanslı sıvı kromagrafi-tandem kütle spektrometrisi ile plazmadaki rivaroksaban konsantrasyonu geniş bir değer aralığında (0,50-500 μg/L) ölçülebilir. Anti-faktör Xa kromojenik tayini de plazmada rivaroksabanın miktarının ölçülmesi için uygundur (89, 90, 95). Rivaroksaban ayrıca düşük bir plazma klirensi değerine (0,14 L/saat/kg) ve orta bir dağılım hacmine sahip bir ilaçtır (91, 96).

2.3.1.6. Rivaroksabanın İlaç Etkileşimi ve Yan Etkileri

VKA'lardan farklı olarak, rivaroksaban düşük ilaç-ilaç etkileşimi potansiyeline sahiptir. Faz I'de sağlıklı örneklerde, rivaroksabanın emilimi ve farmakokinetik parametreleri, H2-reseptör antagonisti ranitidin veya antasidin indüklediği gastrik pH'daki değişikliklerden etkilenmemiştir. 5 gün boyunca günde bir kez 40 mg omeprazol alan sağlıklı kişilere tek doz 20 mg rivaroksaban verildiğinde farmakokinetik parametreler üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki bulunamamıştır. Faz I çalışmalarda, rivaroksabanın naproksen (500 mg), aspirin (100 ve 500 mg), klopidogrel (75 ve 300 mg), enoksaparin (40 mg) ve varfarin ile birlikte kullanılmasının, rivaroksabanın farmakokinetiğini etkilemediği saptanmıştır (89, 91).

Rivaroksaban sitokrom (CYP) 450 enzimleri ile metabolize olur ve P-glikoprotein (P-gp) taşıyıcılarının substratıdır. CYP 450 inhibitörleri, indüktörleri ve P-gp taşıyıcıları rivaroksaban seviyesini etkileyebilir. Faz I çalışmalarından elde edilen veriler, rivaroksaban ve CYP3A4 substratı midazolam, P-gp substratı digoxin veya CYP3A4 / P-gp substratı atorvastatin ile klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşimin olmadığını göstermiştir: Bu durum rivaroksabanın majör CYP izoformlarını indükleyici veya inhibe edici bir özellikte olmadığını göstermektedir. Ama rivaroksaban hem CYP3A4 hem de P-gp / meme kanseri direnç proteininin (BCRP) güçlü inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında etkileşim görülmektedir. Bu inhibitörler arasında diltiazem, fenitoin, karbamazepin, ketokonazol, itrakonazol ve ritonavir gibi sitokrom sistemini indükleyen ya da inhibe eden ilaçlar bulunmaktadır (91, 97). Bununla birlikte son çalışmalar, rivaroksabanın, makrolidler (örn: klaritromisin) ve proteaz inhibitörleri (örn: antiretroviral ilaç atazanavir) gibi ilaçlar dahil olmak üzere, sitokrom P450 3A4'ün güçlü inhibitörleri ile farmakolojik etkileşimi olduğunu göstermektedir. Rivaroksaban ve diğer ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimleri belirlemek için ileri çalışmalar gereklidir; ancak şu ana kadar elde edilen sonuçlar (Tablo 2-3) rivaroksabanın büyük ölçüde klinik olarak güvenli bir ilaç olduğunu göstermektedir (98).

Tablo 2-3: Rivaroksaban, dabigatran ve apiksabanın ilaç etkileşimleri (99).

İlaç	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Atorvastatin	Düzeyi %18 artar	Etki yok	Veri yok
Verapamil	Düzeyi %12-180 artar	Minimal etki	Veri yok
Diltizem	Etki yok	Minimal etki	Düzeyi %40 artar
Amiodaron	Düzeyi %12-60 artar	Minimal etki	Veri yok
Dronedaron	Düzeyi anlamlı artar	Veri yok	Veri yok
Ketokonazol, İtrakonazol, Vorikonazol, Posakonazol, Flukonazol	Düzeyi %140-150 artar	Düzeyi %160'a kadar artar	Düzeyi %l00'e kadar artar
Siklosporin, Takrolimus	Veri yok	Düzeyi %50 artar	Veri yok
Klaritromisin, Eritromisin	Düzeyi %15-20 artar	Düzeyi %30-54 artar	Veri yok
HIV proteaz inhibitörleri	Veri yok	Düzeyi %153 artar	Kuvvetli artış
Antiasit	Düzeyi %12-30 azalır	Etki yok	Veri yok
Rifampisilin, Fenitoin, Fenobarbital, Karbamazepin	Düzeyi %66 azalır	Düzeyi %50'ye kadar azalır	Düzeyi %54 azalır

Kanama en sık görülen yan etkisidir. Majör kanama oranı %1 ve klinik olarak saptanan genel kanama oranı %9,4'tür. Faz III çalışmalarında saptanan diğer yan etkileri ise, kas-iskelet sistemi ağrıları, üst abdominal ağrı, yara sekresyonunda artış, kaşıntı, kabartı ve senkoptur (97).

2.3.1.7. Rivaroksabanın Endikasyonları ve Kontraendikasyonları

Rivaroksaban, yetişkinlerde sürekli tekrarlayan derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolinin (PE) önlenmesinde ve tedavisinde, elektif kalça veya diz protezi ameliyatı geçiren yetişkinlerin tromboprofilaksisinde ve valvüler olmayan atriyal fibrilasyonlu (VOAF) hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde endikedir. Ek olarak, rivaroksaban artık akut koroner sendromlu (AKS) erişkin hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi için Avrupa Birliği'nde onaylanmıştır (82, 91, 93).

Bugüne kadar yapılan klinik çalışmalara böbrek yetmezliği olan kişiler dahil edilmemiştir; çünkü ilaç böbrek yoluyla vücuttan atılmaktadır. Sağduyulu klinik uygulama, varfarine benzer önlemlerin rivaroksabanda da uygulanması gerektiği anlamına gelir. Aktif kanaması veya bilinen bir kanama bozukluğu olan, son 6 ay içinde beyin kanaması veya gastrointestinal kanama geçirmiş, son 4 hafta içinde beyin ameliyatı olmuş hastalar, aktif peptik ülser ve trombositopeni hastaları, uzamış protrombin zamanı,

artmış INR değeri, gebelik, bozulmuş böbrek fonksiyonu gibi durumlarda ve kesin malignitelerde kontraendikedir (98).

2.4. LOKAL HEMOSTATİK AJANLAR

Hemostatik ajanlar, kanamayı durduran yani hemostazı destekleyen maddelerdir. Oral ve maksillofasiyal cerrahide kompresyon, elektrokoter ve ligatür süturları damarlardaki kanamayı kontrol altına almakta en sık kullanılan tekniklerdir. Kanama kontrolünü sağlayan teknikler ve ajanlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Kompresyon,
2. Mekanik ajanlar,
3. Sıcaklık (soğuk uygulaması),
4. Elektrokoter,
5. Kimyasal ajanlar (vasokonstrikör, yakıcı maddeler vb.),
6. Plastik adezivler,
7. Biyolojik ajanlar (doku tromboplastini, trombin, yılan zehri),
8. Absorbe olabilen hemostatik ajanlar (Gelfoam, Avitene, Surgicel, Tiseel),
9. Bitkisel ilaçlar (Ankaferd Blood Stopper® vb.) (100, 101).

Fakat kanama yaygın bir sızıntı şeklinde olduğunda kompresyon yeterli olmamaktadır ve elektrocerrahi aletlerin kullanımı diş ve sinir gibi anatomik yapılarda hasara neden olabilir. Bu nedenle topikal hemostatik ajanlara ihtiyaç duyulur (100).

Kemik içi kanamalar, parankimal doku kanamaları, iltihaplı dokularda veya diffüz, yaygın ve çok sayıda kapiller damarda kanama meydana geldiğinde; mekanik ve termal yöntemlerle hemostaz sağlamak zordur. Bu durumlarda hemostaz, doğal koagülasyon kaskadını, ajan ile kan arasındaki fiziksel reaksiyonlar ve mekanik yollarla hızlandıran lokal hemostatik ajanlar yardımıyla sağlanır. Lokal hemostatik ajanlar şöyle sınıflandırılabilir: Pasif ajanlar ve aktif ajanlar (100).

Pasif hemostatik ajanlar, trombositlerin toplanabileceği ve böylece stabil bir pıhtının oluşabileceği bir çatı sağlar. Pasif hemostatik ajanların etki mekanizması, kanama bölgesine yapışan fiziksel, kafes benzeri bir matriks oluşturmaktır. Bu matriks ekstrinsik pıhtılaşma yolunu aktive eder ve trombositlerin pıhtı oluşturmak üzere toplanabileceği bir çatı sağlar. Pasif hemostazların etki mekanizması fibrin üretimi sonucu hemostaz sağlanmasına dayandığından, bozulmamış bir koagülasyon kaskadı olan hastalarda kullanım için uygundurlar. Diğer ajanlara kıyasla ucuz olmalarından depolama alanı ve hazırlık gerektirmediklerinden birincil basamak ajanlar olarak kullanılırlar. Islak dokuya yapışmaları güçtür ve bu nedenle aktif kanayan yaralar üzerinde çok az etkileri vardır. Fakat yüksek absorpisyon özellikleri, fibröz ve yoğun yapıları nedeniyle şiddetli kanamalarda etkilidirler. Sıvılarla temas ettiklerinde, boyutlarından çok daha fazla genleşme potansiyeline sahip olduklarından mümkün olduğu kadar az miktarda kullanılmaları ve hemostaz sağlandıktan sonra bölgeden uzaklaştırılmaları önerilir. Aksi takdirde kanama bölgesini çevreleyen yapılara baskı uygulayabilirler. Kollajenler, sellülözlar, jelatinler ve polisakkarit küreler pasif lokal hemostatik ajanlara örnek olarak verilebilir (100).

Aktif hemostatik ajanlar, biyolojik aktiviteye sahiptir ve direkt olarak koagülasyon kaskadına katılarak pıhtının oluşumunu indükte eder. Aktif hemostatik ajanlar trombin ve trombini aktive eden ürünleri içerir. Bu ajanlar nispeten daha pahalıdır. Hemostazın sağlanmasında jelatin köpükler gibi pasif bir madde ile birlikte kullanılırlar. Bu kategoride yapıştırıcı ve akışkan ajanlar yer alır. Fibrin yapıştırıcılar, polietilen glikol (PEG) polimerleri, albumin, gluteraldehit ve siyonakrilat aktif lokal hemostatik ajanlara örnek olarak verilebilir (100).

Ankaferd Blood Stopper®, n-asetil glukozamin içeren hyaluronik asit, kitin ve kitozan, aluminyumsilikat mineralleri içeren zeolit, aluminyum solüsyonu olan stiptik, tannik asit, lizin analogları traneksamik asit ve epsilon-aminokaproik asit yeni nesil hemostatik ajanlardır (100, 102).

2.4.1. Ankaferd Blood Stopper®

Ankaferd Blood Stopper®; Türk geleneksel tıbbında ilaç olarak kullanılmış, inorganik veya sentetik katkı içermeyen, bitki özlerinden oluşan lokal hemostatik bir ajandır (5, 7, 103, 104, 105, 106). ABS'nin endotel, kan hücreleri, anjiyogenez, hücresel proliferasyon, damar dinamiği ve hücre mediatörleri üzerinde etkisi vardır (5). Yapılan çalışmalar ABS'nin kanama kontrolünde etkinliğini gösterirken, toksik etkilerine rastlanmamıştır (105). ABS; gastrointestinal kanamalarda, ürolojik cerrahide, adenoidektomide, tonsillektomide ve anterior epistaksis gibi mukozal kanamalarda kullanılan etkili bir topikal ajan olarak bildirilmiştir (106). Diş hekimliğinde ise, periodontitis, gingivitis, perikoronit, derin dentin çürüğü, protetik ve cerrahi sorunları mevcut ve hipertansiyon, aritmi, sistemik lupus eritematozus, prostat kanseri gibi rahatsızlıkları bulunan hasta grubunda; periodontal, cerrahi ve protetik tedavilerde hemostazın sağlanmasında başarıyla kullanılmaktadır (107).

ABS sprey, tampon ve ampül farmasötik formlarında hazırlanmıştır:

1. Ankaferd Blood Stopper® sprey
    - 5 mL
    - 10 mL
    - 25 mL
    - 50 mL
    - 100 mL
2. Ankaferd Blood Stopper® tampon
    - 2,5 cm x 7 cm
    - 5 cm x 7,5 cm
    - 20 cm x 20 cm
3. Ankaferd Blood Stopper® ampul 2mL (108).

2.4.1.1. Ankaferd Blood Stopper®'ın Bileşimi

ABS, *Urtica dioica* (0,06 mg/ml), *Vitis vinifera* (0,08 mg/ml), *Glycyrrhiza glabra* (0,07 mg/ml), *Alpinia officinarum* (0,07 mg/ml) ve *Thymus vulgaris* (0,05 mg/ml) bitki özlerinden oluşur (104, 105, 109, 110, 111, 112).

Urtica diocia yani ısırgan; nitrik oksit salınımı, potasyum kanallarının açılması aracılığı ve negatif inotropik etkiyle meydana gelen vazodilatasyon sonucunda endotelyal hipotansif etki yaratır (5).

Alpinia officinarium yani havlıcan, lipopolisakkaritle aktive edilmiş fare peritonal makrofajlarında nitrik oksit üretimini inhibe eder. Antispazmotik ve antibakteriyel etkisi vardır (5, 113, 114).

Vitis vinifera yani koruk, tümör hücrelerine karşı sitotoksik ve anti-aterosklerotik etkiye sahiptir (5).

Thymus vulgaris yani kekik, lipid peroksidasyonu gibi ateroskleroz ile ilişkili oksidatif etkiyi azaltacak antioksidan etkiye sahiptir (5).

Glycyrrhiza glabra yani meyan, vasküler endotelyal büyüme faktörü üretimini ve sitokin kaynaklı neovaskülarizasyonu azaltır. *Glycyrrhiza glabra* ayrıca anti-enflamatuar, anti-trombin, anti-trombosit, antioksidan, anti-aterosklerotik ve antitümör aktivitelerine sahiptir (5).

Urtica diocia, *Alpina officinarium*, *Vitis vinifera* ve *Glycrrhiza glabra*'nın antibakteriyel, *Thymus vulgaris*'in bakteriyostatik etkisi olduğu saptanmıştır (115).

2.4.1.2. Ankaferd Blood Stopper®'ın Etki Mekanizması

ABS'nin hemostatik etkisi protein aglütinasyonuyla gerçekleşir. ABS, yaralanan vasküler bölgede eritrosit toplanması için boşluklar sağlayan kapsüllenmiş bir protein ağının oluşumunu uyarır. Ayrıca fibrinojen ve diğer kan proteinleriyle etkileşime girer.

Eritrosit agregasyonu, fibrinojen ve immünoglobulinler gibi yüksek moleküler ağırlıklı plazma proteinlerinin konsantrasyonu ile belirlenir ve fibrinojen varlığında agregasyon artar. ABS yara bölgesinde fibrinojen-eritrosit aglütinasyon ilişkisiyle protein ağı oluşturduğundan, plazmadaki fibrinojen aktivitesi düşer. ABS'nin uygulanmasını takiben serumdaki albumin ve globulin gibi kan proteinleri seviyeleri düşmektedir. Fibrinojen aktivitesinin düşmesine paralel olarak trombin zamanı da uzar. ABS koagülasyon kaskadındaki pıhtılaşma faktörlerini etkilemeden tüm fizyolojik hemostatik süreçteki protein ağı formasyonunu indükler ve doku oksijenasyonu sağlar (5, 109). Pıhtılaşma faktörleri II, V, VII, VIII, IX, X, XI ve XIII seviyeleri üzerinde ABS'nin etkili olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle, dissemine intravasküler koagülasyon hastaları da dahil olmak üzere, primer hemostaz ve sekonder hemostaz eksikliği olan hastalarda kullanılabilir (111).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

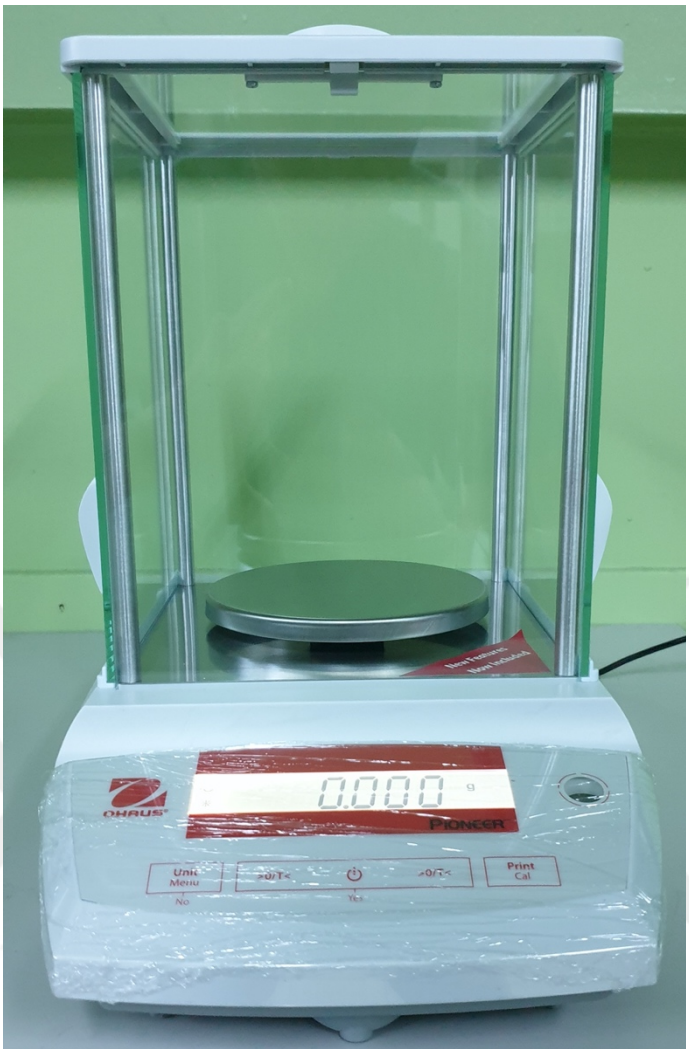
Deney gerçekleştirilirken kullanılan gereçler listesi aşağıda belirtilmiştir:

- 24 adet Wistar Albino cinsi ortalama 3-3,5 aylık 250 ± 50 g ağırlığında erkek sıçan
- Xarelto® 20 mg 28 tabletli kutu (Şekil 3-1) (Rivaroksaban, Bayer Türk Kimya Sanayi Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye)
- Ohaus PA224C hassas terazi (Şekil 3-2) (OHAUS Instruments (Şangay) Co. Ltd., Şangay, Çin)
- 16 ve 18 gauge oral gavaj kanülleri (Şekil 3-3) (Instech Laboratories Inc., Plymouth Meeting, PA, Amerika Birleşik Devletleri)
- Rhompun® flakon (Ksilazin hidroklorür, Bayer, Leverkusen, Almanya)
- Ketalar® flakon (Ketamin hidroklorür, Pfizer, New York, NY, Amerika Birleşik Devletleri)
- Sulcid® flakon (Ampilin + Sulbaktam, İbrahim Etem Ulugay İlaç Sanayi Türk A. Ş., İstanbul, Türkiye)
- Tradolex® flakon (Tramadol hidroklorür, Keymen İlaç Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti., Ankara, Türkiye)
- Maxicaine® flakon (Artikain + Epinefrin, Vem İlaç Sanayi ve Ticaret A. Ş., Tekirdağ, Türkiye)
- Ankaferd Blood Stopper® flakon (Şekil 3-4) (Ankaferd İlaç Kozmetik Üretim Pazarlama A. Ş., Kağıthane, İstanbul, Türkiye)
- Creos™ Xenogain 2 g (Şekil 3-5) (Sığır kaynaklı kemik grefti, Nobel Biocare™, İsveç)
- W&H Osseoset™ 300 fizyodispenser (Şekil 3-6) (Nobel Biocare™, İsveç)
- W&H Synea Fusion WG-56 LT ışıklı angldruva (Nobel Biocare™, İsveç)

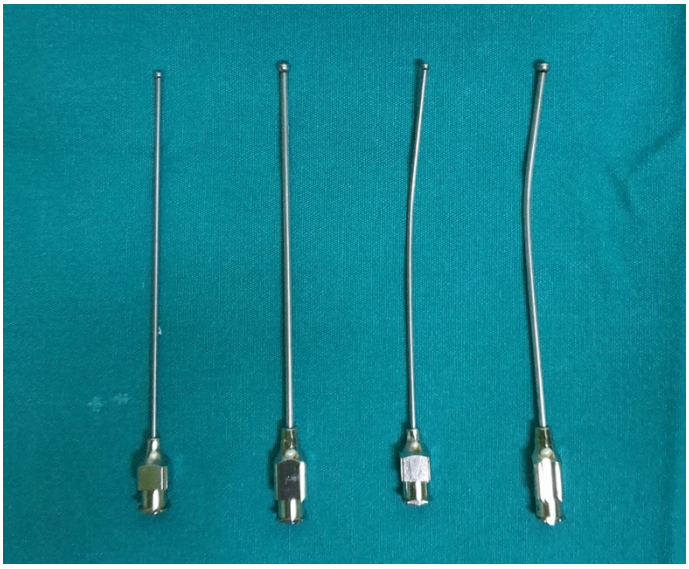
- 5 mm çapında paslanmaz çelik trefen frez (Şekil 3-7) (Meisinger, Neuss, Düsseldorf, Almanya)
- Carl Martin 3'lü Mikro Cerrahi Seti (Şekil 3-8) (Mikro makas, mikro portegü, mikro doku pensi, Carl Martin GmbH, Solingen, Almanya)
- Ameliyat seti (Şekil 3-9) (Bistüri sapı, periost elevatörü, hemostat, portegü, doku pensi, cerrahi makas, küret, periodontal sond, ağız spatülü, ayna, doku ekartörü)
- Ayarlanabilen kilitli doku ekartörü
- 15c bistüri ucu
- 5-0 poliglikolik asit 1/2 yuvarlak iğneli dikiş ipliği (Merve Medikal Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye)
- 10 cc'lik insülin enjektörü
- Batikon (povidon iyot)
- Formaldehit (%10'luk formol)
- 24 adet patoloji numune kabı
- %0,9 serum fizyolojik (NaCl solüsyonu)



Şekil 3-1: 28 adet rivaroksaban tablet içeren bir kutu Xarelto®.



Şekil 3-2: Ohaus PA224C hassas terazi.



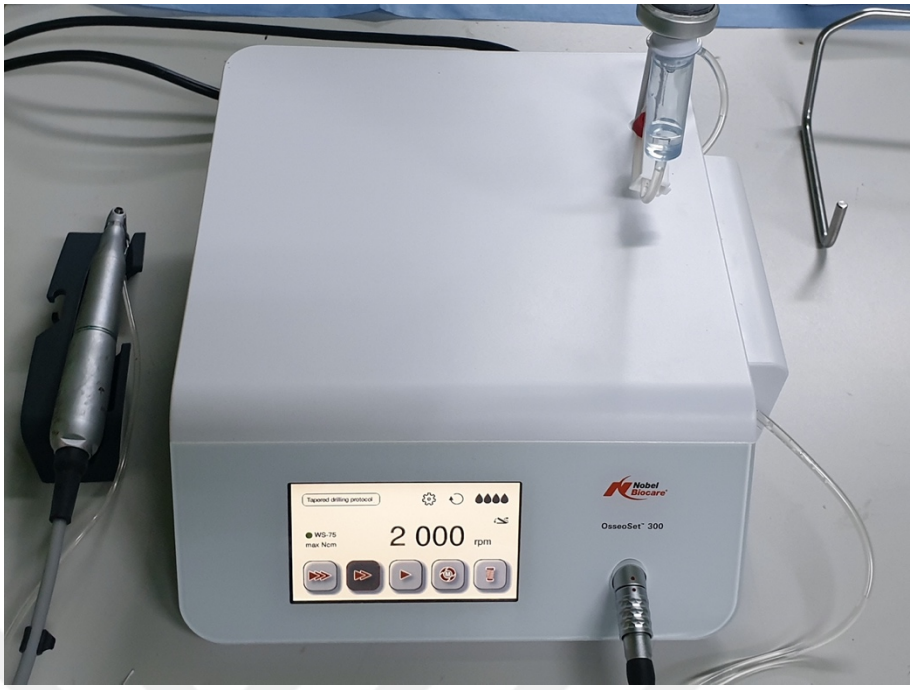
Şekil 3-3: 16 ve 18 gauge oral gavaj kanülleri.



Şekil 3-4: Ankaferd Blood Stopper® flakon.



Şekil 3-5: Creos™ Xenogain 2 g sığır kaynaklı kemik grefti.



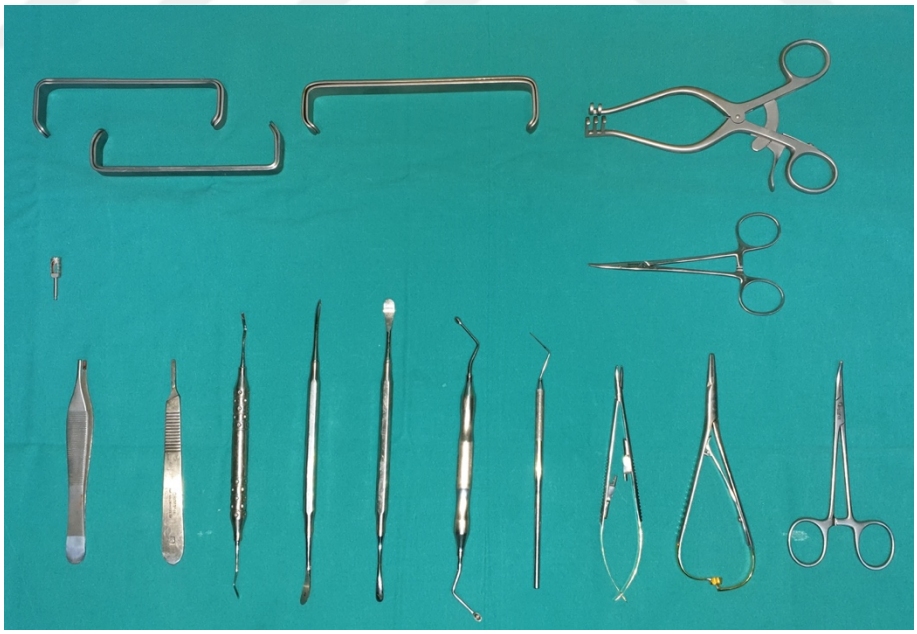
Şekil 3-6: W&H Osseoset™ 300 fizyodispenser.



Şekil 3-7: 5 mm çapında paslanmaz çelik trefen frez.



Şekil 3-8: Carl Martin 3'lü mikro cerrahi seti.



Şekil 3-9: Sırasıyla soldan sağa, yukarıdan aşağıya: Flep ekartörleri, kilitlenebilir ayarlı flep ekartörü, trefen frez, hemostat, doku pensi, bistüri sapı, ağız spatülü, periost elevatörleri, küret, periodontal sond, mikroportegü, portegü ve hemostat.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Denek Seçimi

Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 31.05.2018 tarih ve 2018/45 no'lu karar raporuyla onaylanmıştır. Kemik dokularının histopatolojik değerlendirmeleri, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada kullanılacak deney hayvanı adedi ve gruplar için gerekli defekt sayısı Power analizi ile belirlenmiştir. Çalışmanın örnek sayısı, PASS 15 Power Analysis ve Sample Size Software (2017) (NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA) isimli program ile hesaplanmıştır. Daha önce Klüter ve ark. tarafından yapılmış "Rivaroxaban does not impair fracture healing in a rat femur fracture model: an experimental study, BMC Musculoskeletal Disorders." isimli çalışmanın bulgularından (During fracture healing bone tissue increased in rivaroxaban treated rats from 65.9 ± 8.1 mm3 to 89.2 ± 2.7 mm3 (p = 0,06)) tedavi grubundaki operasyon öncesi ve sonrası kemik iyileşme ortalamaları (28.37 ± 13.42 mm3 versus 42.17 ± 11.98 mm3) dikkate alınarak, çift yönlü alternatif hipotez, etki büyüklüğü 1,5, %80 güç ve %5 Tip I hata payı ile her bir alt grup için minimum örneklem sayısı n=6 olacak şekilde hesaplanmıştır (116). Dropout %20 olarak hesaplandığında örneklem sayısı n=8 olarak bulunmuştur. Sıçanların her bir parietal kemiğine açılacak bir adet defekt olmasından dolayı 48 defektin 24 adet sıçanda hazırlanması uygun bulunmuştur. Bu nedenle 24 adet sıçan belirlenmiştir.

Çalışmamızda 24 adet Wistar Albino cinsi ortalama 3-3,5 aylık 250 ± 50 g ağırlığında erkek sıçan kullanılmıştır. 22 ± 1 ºC oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık otomatize odalarda ve tek bireylik kafeslerde tutulmuştur. Denekler normal su (çeşme suyu) ve İstanbul Yem Sanayi tarafından hazırlanan katı laboratuvar yemiyle ad libitum beslenmiştir. Deneklerin bakımı ve barınması İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nde sağlanmıştır.

3.2.2. Çalışma Planı

Çalışmamızda kullanılan 24 adet denekten 12 adedi rivaroksaban verilecek gruba randomize seçilmiştir. Deney grubu olarak belirlenen bu 12 adet sıçana cerrahi operasyon öncesinde 6 hafta boyunca oral gavaj yöntemiyle rivaroksaban (3 mg/kg/gün) verilmiştir (Şekil 3-10). Cerrahi operasyondan sakrifikasyona geçen 4 haftalık süre zarfında da aynı dozda rivaroksaban verilmeye devam edilmiştir. Rivaroksaban günde bir defa olmak üzere her gün aynı saatte verilmiştir. Rivaroksaban verilmeyen 12 adet sıçana ise, oral gavaj yöntemiyle serum fizyolojik verilmiştir.



Şekil 3-10: Oral gavaj yöntemiyle sıçanlara rivaroksaban verilmesi.

Deney grubuna verilen rivaroksabanın doz ayarlaması için Ohaus PA224C hassas terazi (Şangay, Çin) kullanılmıştır. 20 mg etken madde içeren bir adet tabletin ortalama

ağırlığı 87 mg bulunmuştur (Şekil 3-11). 250 g ortalama ağırlıktaki bir sıçana verilmesi gereken günlük rivaroksaban dozu 3 mg/kg olduğundan, 12 adet sıçan için 9 mg rivaroksaban (Şekil 3-12) içeren 6 cc serum fizyolojik çözeltisi hazırlanmıştır (Şekil 3-13, 14). Sıçanlara her gün hazırlanan çözeltiden 0,5 cc oral gavaj yöntemiyle verilmiştir. Rivaroksaban verilmeyen gruba ise 0,5 cc serum fizyolojik oral gavaj yöntemiyle verilmiştir. Bu ilaç rejimine ve serum fizyolojik ile beslemeye, cerrahi operasyondan önce 6 hafta ve cerrahi operasyondan sakrifikasyona kadar 4 hafta olmak üzere toplam 70 gün devam edilmiştir.



Şekil 3-11: Bir adet rivaroksaban (Xarelto®) tabletin ağırlığının ölçülmesi.



Şekil 3-12: 9 mg rivaroksaban içeren Xarelto® tablet ağırlığının saptanması.



Şekil 3-13: RXB çözeltisi için gereken 6 cc serum fizyolojik ve oral gavaj kanülleri.

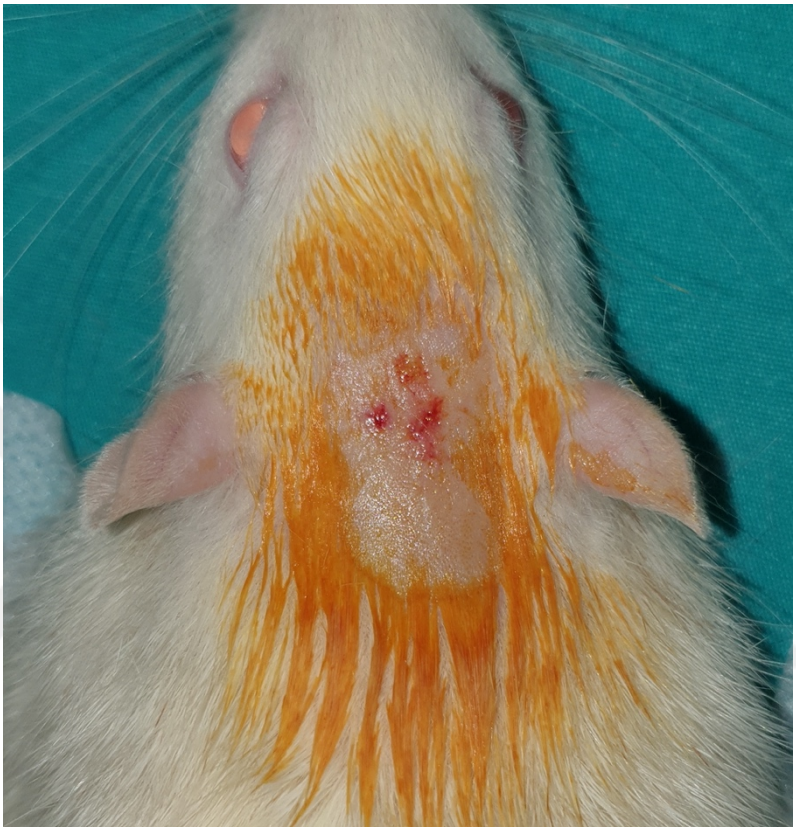


Şekil 3-14: 6 cc serum fizyolojik ile hazırlanmış RXB çözeltisi ve insülin enjektörüne çekilmiş hali.

3.2.3. Cerrahi Yöntem

Deney hayvanları operasyon öncesinde 12 saat aç bırakılmıştır. Deney hayvanlarına veteriner denetiminde, 60 mg/kg ketamin hidroklorür ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorür intraperitonal uygulanarak genel anestezileri sağlanmıştır. Kraniyumun üstünde kafatası derisi traşlanıp iyot solüsyonu ile dezenfekte edilmiştir (Şekil 3-15). Operasyon bölgesinin lokal anestezisi, 40 mg/ml artikain HCl ve 0,012 mg/ml epinefrin içeren Maxicaine® 2 ml solüsyonu ile sağlanmıştır. Sıçanların kafa derisinde sagital sütur hattında seyreden 2 cm uzunluğunda cilt, cilt altı ve periost insizyonu yapılmıştır (Şekil 3-16). Künt diseksiyonla kraniyuma ulaşılmıştır. Yumuşak dokuların hasar görmemesi için flebe ayarlanabilir kilitli doku ekartörü yerleştirilmiştir. Serum fizyolojik irrgasyonu altında 2000 rpmde çalışan fizyodispensere bağlı ışıklı angldruvaya takılan 5 mm iç çapa sahip trefen frez ile kraniyum parietal kemiklerine birer adet defekt açılmıştır (Şekil 3-17). Defektlerin 5 mm kritik boyutta olması ve sagital sütur ile birbirlerinden ayrılmasına özen gösterilmiştir. Açılan her bir defektinin çapı 5 mm ve derinliği ~ 0,6 mm olduğundan ortalama hacmi 0,12 cc'dir. Bu hacimdeki kemik defektlerine deney gruplarına göre serum fizyolojik ile irrigasyon, 0,1 cc kemik grefti ile ogmentasyon ve 0,1 cc Ankaferd

Blood Stopper® + greft karışımı uygulanmıştır (Şekil 3-18, 19). İnsizyon hattı 5-0 poliglikolik asit iplikle süture edilmiştir (Şekil 3-20). Postoperatif ampisilin-sulbaktam 6 mg/kg ve tramadol 2 mg/kg intramüsküler verilmiştir. Her bir sıçan tek bireylik kafeslere yerleştirilmiştir.



Şekil 3-15: Traşlandıktan sonra opere edilecek bölgenin povidon iyot (batikon) ile antisepsinin sağlanması.



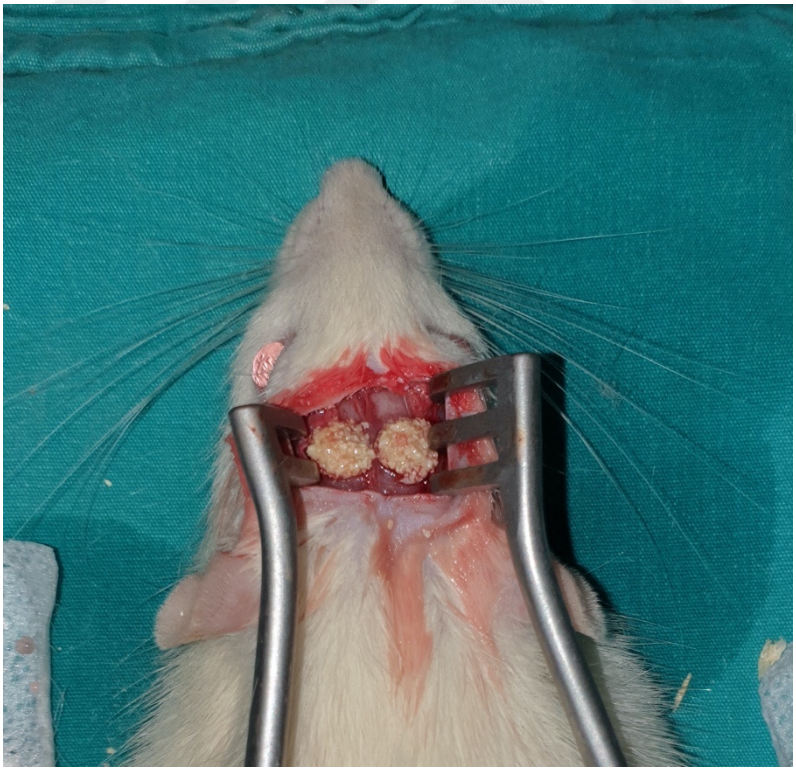
Şekil 3-16: Sagital sütur boyunca uzanan 2 cm uzunluğundaki insizyon hattı.



Şekil 3-17: Sagital sütura komşu ve simetrik iki adet 5 mm çaplı kemik defektinin açılması.



Şekil 3-18: Kemik defektlerinin Creos™ Xenogain kemik grefti ile doldurulması.

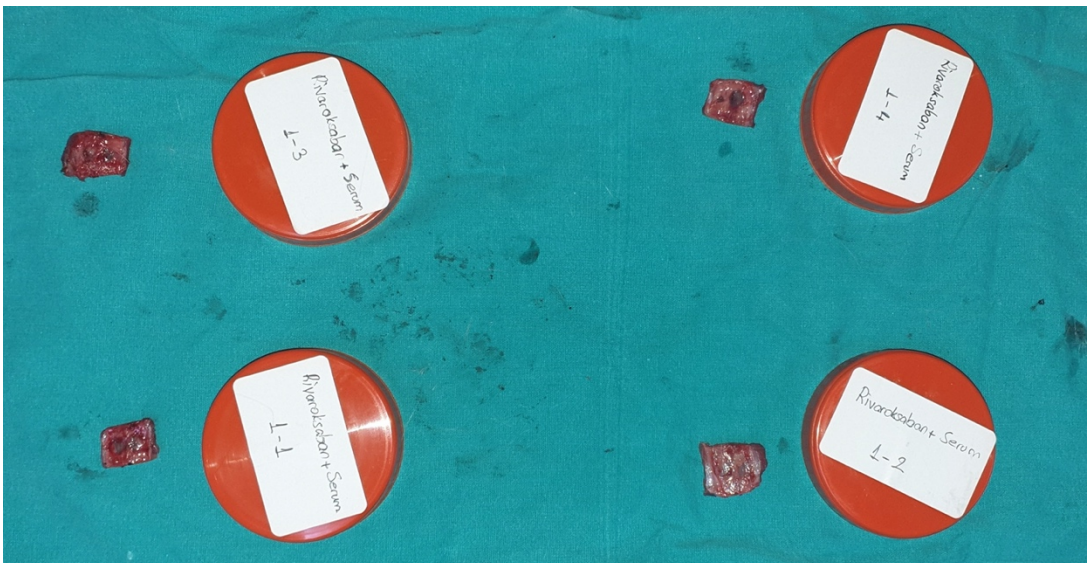


Şekil 3-19: Kemik defektlerinin Creos™ Xenogain ve Ankaferd Blood Stopper® ile doldurulması.



Şekil 3-20: İnsizyon hattının operasyon sonrası poliglikolik asit iplik ile süture edilmesi.

Denekler post operatif 4. haftanın sonunda 135 mg/kg sodyum pentotal intraperitonal verilerek sakrifiye edilmiştir. Sakrifikasyondan sonra kraniyum örneklerinin alınması için kafatasında sagital sütur hattında insizyon yapılmıştır. Kraniyum dokusu defektlere güvenli sınır sağlayacak şekilde ve dikdörtgen biçiminde çıkarılmıştır (Şekil 3-21). Alınan örnekler %10 formaldehit solüsyonuna konularak muhafaza edilmiştir.



Şekil 3-21: Sakrifikasyon sonrası dikdörtgen biçiminde çıkarılan kraniyum örnekleri ve histopatolojik inceleme için %10 formol içeren numune kapları.

3.2.4. Çalışma Grupları

3.2.4.1. Deney Grubu

1. **Grup:** Rivaroksaban (RXB) verilen sıçanda kraniyum parietal kemik defektine serum fizyolojik irrigasyonu uygulanan grup (n=8).
2. **Grup:** Rivaroksaban (RXB) verilen sıçanda kraniyum parietal kemik defektine kemik grefti uygulanan grup (n=8).
3. **Grup:** Rivaroksaban (RXB) verilen sıçanda kraniyum parietal kemik defektine kemik grefti ve Ankaferd Blood Stopper® uygulanan grup (n=8).

3.2.4.2. Kontrol Grubu

1. **Grup:** Rivaroksaban verilmeyen sıçanlarda kraniyum parietal kemik defektine serum fizyolojik irrigasyonu uygulanan grup (n=8).
2. **Grup:** Rivaroksaban verilmeyen sıçanlarda kraniyum parietal kemik defektine kemik grefti uygulanan grup (n=8).
3. **Grup:** Rivaroksaban verilmeyen sıçanlarda kraniyum parietal kemik defektine kemik grefti ve Ankaferd Blood Stopper® uygulanan grup (n=8).

3.2.5. Histopatolojik İnceleme Yöntemleri ve Değerlendirme Kriterleri

Sıçan kraniyumları 1 hafta süreyle %10'luk tamponlanmış formol solüsyonunda fikse edilmiştir. Fiksasyondan sonra %50 formik asit ve %20 sodyum sitrat solüsyonlarından eşit miktarda alınarak hazırlanan solüsyonda dekalsifiye edilmiştir. Dekalsifikasyondan sonra defektlerin en geniş çapından geçen frontal düzlemde kesitler alınarak diseksiyon yapılmıştır. Elde edilen parçalar rutin doku takibinden geçirelerek parafin bloklar hazırlanmıştır. Parafin bloklardan elde edilen 3 µm kalınlığındaki kesitler Hematoksilen-Eosin ile boyanarak ışık mikroskobunda incelenmiştir.

İncelemeler sırasında; nekroz, iltihap, fibrozis, yeni kemik yapımı, iyileşme derecesi ve yabancı cisim reaksiyonu kriter olarak alınmıştır. Değerlendirmeler, çekilen

dijital fotoğraflar üzerinde, ölçümler "Olympus Analysis 5" görüntü sistemi (Tokyo, Japonya) kullanılarak yapılmıştır.

Değerlendirme kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

Nekroz yok ise (0); var ise (1),

İltihap yok ise (0); var ise (1),

Yabancı cisim reaksiyonu yok ise (0); var ise (1),

Fibrozis yok ise (0); %1-30 (1); %31-60 (2); %61 ve üzeri (3),

Yeni kemik yapımı yok ise (0); %1-30 (1); %31-60 (2); %61 ve üzeri (3) kabul edilmiştir.

İyileşme skoru: Allen ve ark. kırık iyileşme skorlamasının (117), Estai ve ark. tarafından geliştirilmiş hali kullanılmıştır (Tablo 3-1) (44).

Tablo 3-1: Allen ve ark. (117) tarafından oluşturulan ve Estai ve ark. tarafından geliştirilmiş iyileşme skoru (44).

İyileşme Evresi	Skor
Psödo artroz (Fibröz doku)	0
Tamamlanmamış kıkırdak oluşumu	1
Tamamlanmış kıkırdak oluşumu	2
Erken dönem kemikleşme (Tamamlanmamış kaynama)	3
Orta dönem kemikleşme (Tamamlanmamış kaynama)	4
Geç dönem kemikleşme (Tamamlanmamış kaynama)	5
Tamamen kaynama	6

3.2.6. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler bilgisayarda SPSS 25.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Açıklayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans ve yüzde şeklinde gösterilmiştir. Grupların kategorik değişkenler arasındaki dağılım farkı analizi için ki-kare testi ve yerine göre Fisher kesin olasılık testi ile yapılmıştır. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Çalışmanın histopatolojik ve istatistiksel sonuçları değerlendirilirken çalışma grupları aşağıda belirtilen şekilde isimlendirilmiştir:

RXB (+) ve kemik defektlerinin serum fizyolojik ile yıkandığı grup: RXB(+)/SF

RXB (+) ve kemik defektlerinin kemik grefti ile doldurulduğu grup: RXB(+)/KG

RXB (+) ve kemik defektlerinin kemik grefti ve ABS ile doldurulduğu grup: RXB(+)/KG/ABS

RXB (-) ve kemik defektlerinin serum fizyolojik ile yıkandığı grup: RXB(-)/SF

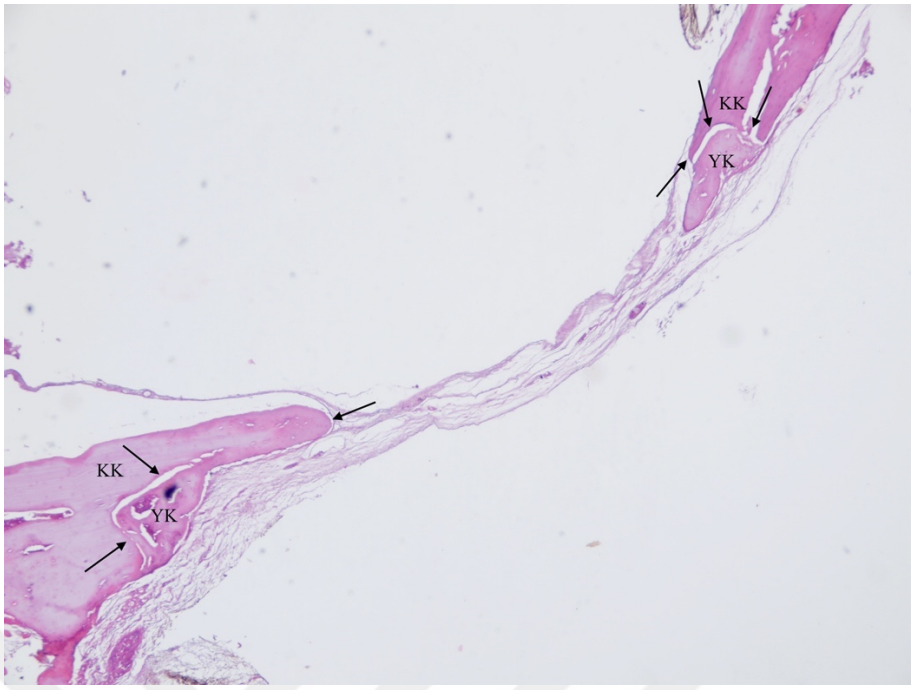
RXB (-) ve kemik defektlerinin kemik grefti ile doldurulduğu grup: RXB(-)/KG

RXB (-) ve kemik defektlerinin kemik grefti ve ABS ile doldurulduğu grup: RXB(-)/KG/ABS

4.1.1. Deney Grubunda Kemik Dokusundaki Bulgular

4.1.1.1. RXB(+)/SF Grubunun Histopatolojik Bulguları

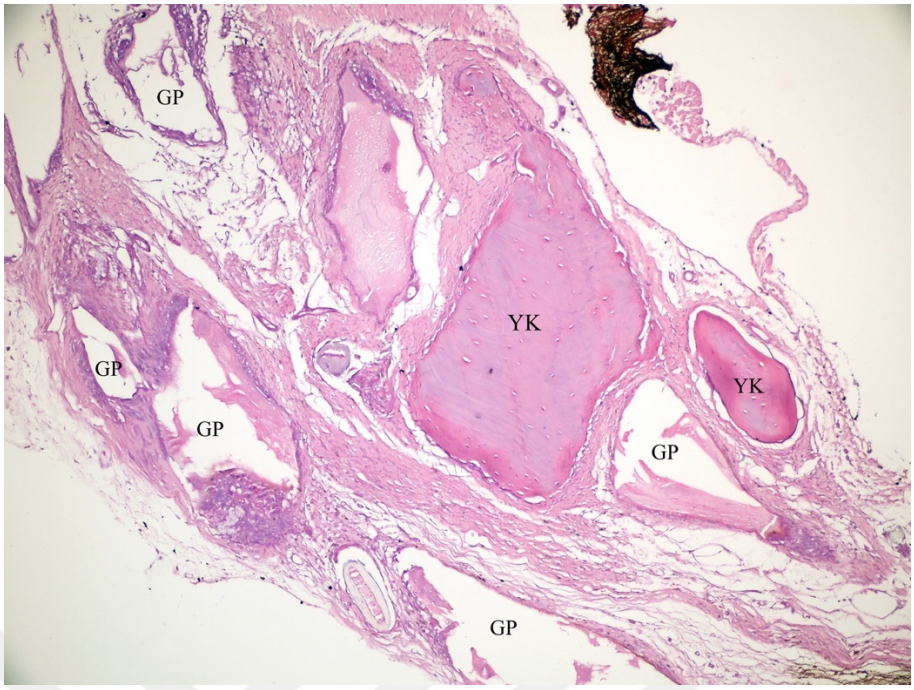
Bu gruptaki örneklerde defekt bölgesi ve siyah oklarla ile işaretlenmiş defekt sınırları net bir şekilde izlenmiştir. İltihap, nekrozis ve yabancı cisim reaksiyonu görülmemiştir. Konak kemikler (KK) arasında kalan defekt bölgesinde fibrozis ve yeni kemik (YK) yapımı dikkati çekmiştir (Şekil 4-1). Yeni kemik yapımı örneklerin %62,5'inde %1-30 seviyesinde iken, %37,5'inde %31-60 seviyesindedir. İyileşme skoru bütün örneklerde 0 olup defekt kenarları arasındaki köprüyü genel olarak fibröz doku oluşturmaktadır.



Şekil 4-1: Defekt bölgesinin genel olarak fibröz bağ doku ile dolduğu ve defekt uçları arasında yeni kemik yapımı görülmektedir (H&E X40).

4.1.1.2. RXB(+)/KG Grubunun Histopatolojik Bulguları

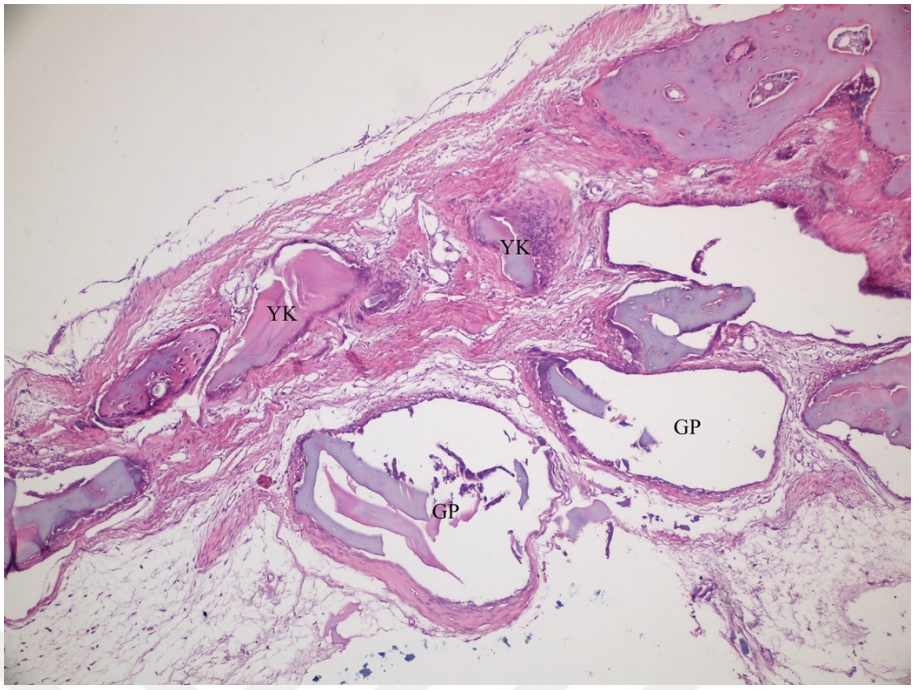
Bu gruptaki örneklerde kemik defekt bölgesine kemik grefti uygulanmıştır. Bu nedenle defekt sınırları içinde greft partikülleri (GP) görülmektedir. Greft partikülleri çevresinde yeni kemik (YK) yapımı izlenmektedir (Şekil 4-2). Örneklerin %60'ında iltihabi reaksiyon görülmüştür. Yabancı cisim reaksiyonu ve nekroz gözlenmemiştir. Bu gruptaki örneklerdeki yeni kemik yapımı, defektlerin serum fizyolojik ile yıkandığı gruptakinden farklı değildir.



Şekil 4-2: Defekt bölgesinde fibröz bağ dokusu içinde çevrelerinde osteoklastik hücreler bulunan greft materyali ve yeni kemik yapımı alanları görülmektedir (H&E X100).

4.1.1.3. RXB(+)/KG/ABS Grubunun Histopatolojik Bulguları

Bu gruptaki örneklerde defekt bölgesine kemik grefti ve ABS uygulanmıştır. Bu nedenle defekt sınırları içinde greft partikülleri (GP) görülmektedir. Greft partikülleri çevresinde yeni kemik yapımı izlenmektedir (Şekil 4-3). Bu gruptaki örneklerde yabancı cisim reaksiyonu, iltihap veya nekroz gözlenmemiştir. Yeni kemik yapımı örneklerin %50'sinde %1-30, %50'sinde %31-60 seviyesindedir. İyileşme skoru örneklerin %75'inde 2 (tamamlanmış kıkırdak oluşumu) ve %25'inde ise 1 (tamamlanmamış kıkırdak oluşumu) olarak dağılmıştır.

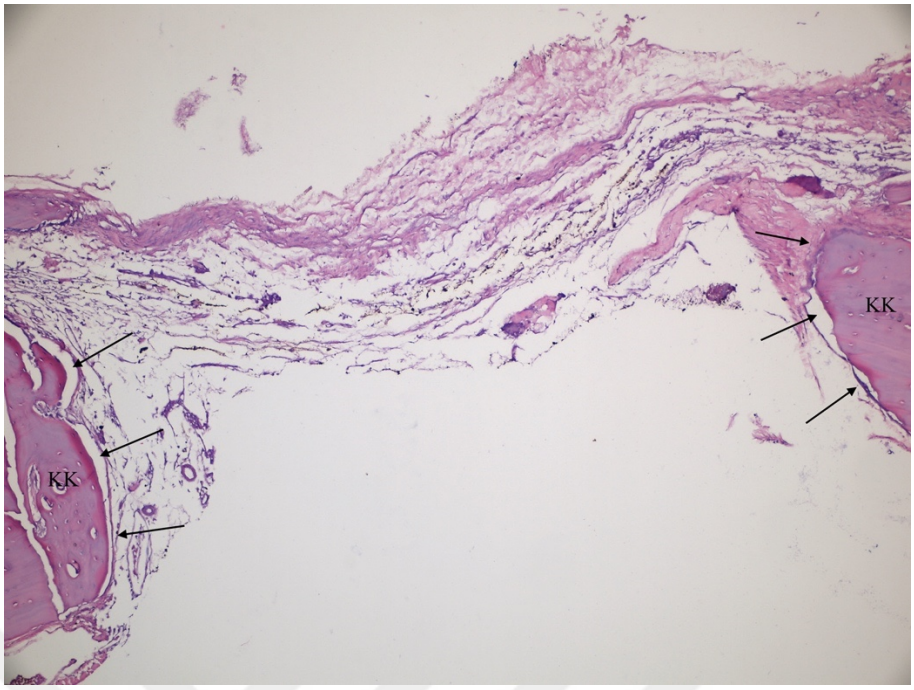


Şekil 4-3: Defekt bölgesinde fibröz bağ dokusu içerisinde greft materyali ve çevresinde yeni kemik yapımı, defekt sınırında konak kemik ucundan apozisyonel kemik yapımı görülmektedir (H&E 100X).

4.1.2. Kontrol Grubunda Kemik Dokusundaki Bulgular

4.1.2.1. RXB(-)/SF Grubunun Histopatolojik Bulguları

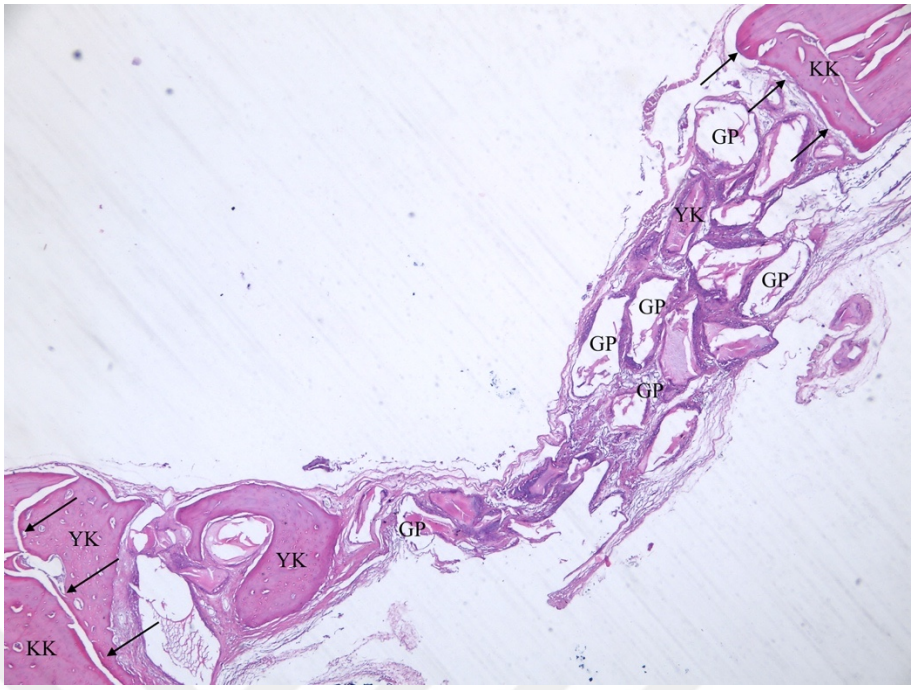
Bu gruptaki örneklerde defekt bölgesi ve siyah oklarla ile işaretlenmiş defekt sınırları net bir şekilde izlenmiştir. İltihap, nekrozis ve yabancı cisim reaksiyonu görülmemiştir. Bütün örneklerde yeni kemik yapımı ve iyileşme skoru "0" olarak tespit edilmiştir. Konak kemik (KK) sınırları arasındaki köprüyü sadece fibröz doku oluşturmaktadır (Şekil 4-4).



Şekil 4-4: Defekt bölgesinde defekt uçları arasında gevşek yapıda bağ dokusu içinde küçük bir alanda yeni kemik adacığı görülmektedir (H&E X40).

4.1.2.2. RXB(-)/KG Grubunun Histopatolojik Bulguları

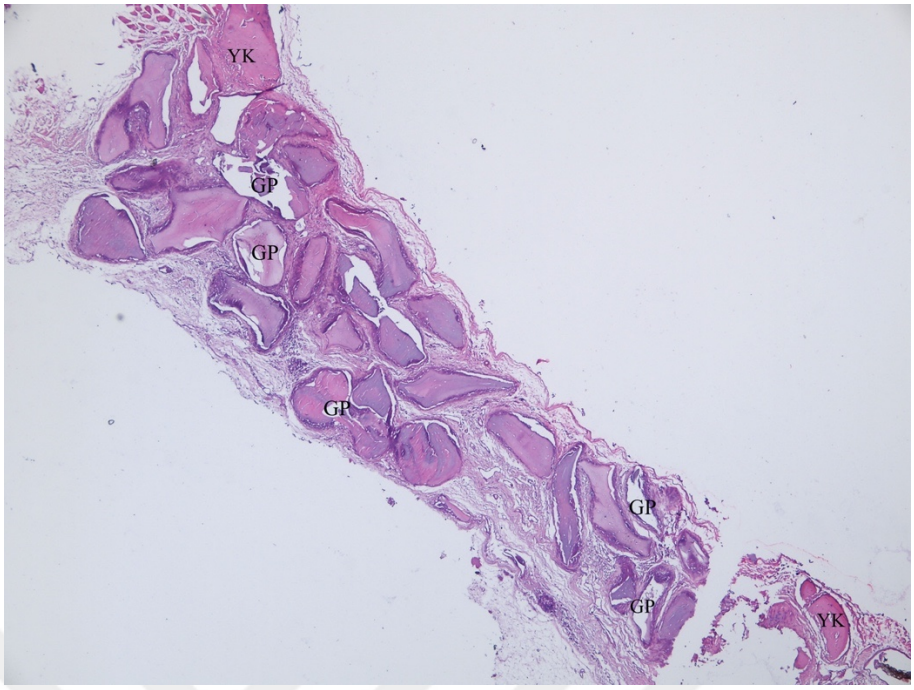
Bu gruptaki örneklerde defekt bölgesi ve siyah oklarla ile işaretlenmiş defekt sınırları net bir şekilde izlenmiştir. İltihap, nekrozis ve yabancı cisim reaksiyonu görülmemiştir. Defekt bölgesine kemik grefti uygulanmıştır. Bu nedenle konak kemikler (KK) arasında kalan defekt bölgesinde greft partikülleri (GP) ve yeni kemik (YK) yapımı dikkati çekmiştir (Şekil 4-5). Yeni kemik yapımı örneklerin %87,5'inde %1-31 seviyesinde iken, %12,5'inde %31-60 seviyesindedir. İyileşme skoru dağılımı ise, %75 "1", %12,5 "0" ve %12,5 "3" olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4-5: Defekt bölgesinde fibröz doku içerisinde greft materyali ve defekt uçlarına yakın alanlarda yeni kemik yapımı görülmektedir (H&E X40).

4.1.2.3. RXB(-)/KG/ABS Grubunun Histopatolojik Bulguları

Bu gruptaki örneklerde defekt bölgesine kemik grefti ve ABS uygulanmıştır. Örneklerde iltihap, nekrozis ve yabancı cisim reaksiyonu görülmemiştir. Defekt bölgesinde yeni kemik (YK) yapımı ve greft partikülleri (GP) dikkati çekmiştir (Şekil 4-6). Yeni kemik yapımı örneklerin %75'inde %1-30 seviyesinde iken, %25'inde %31-60 seviyesindedir. İyileşme skoru dağılımı %62,5 "2", %37,5 "1" olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4-6: Defekt bölgesinde fibröz doku içerisinde greft materyali ve çevresinde yeni kemik yapımı görülmektedir (H&E 40X).

4.2. İSTATİSTİKSEL SONUÇLAR

4.2.1. Kemik Defektlerinin İyileşmesinde İltihabi Reaksiyonun Değerlendirilmesi

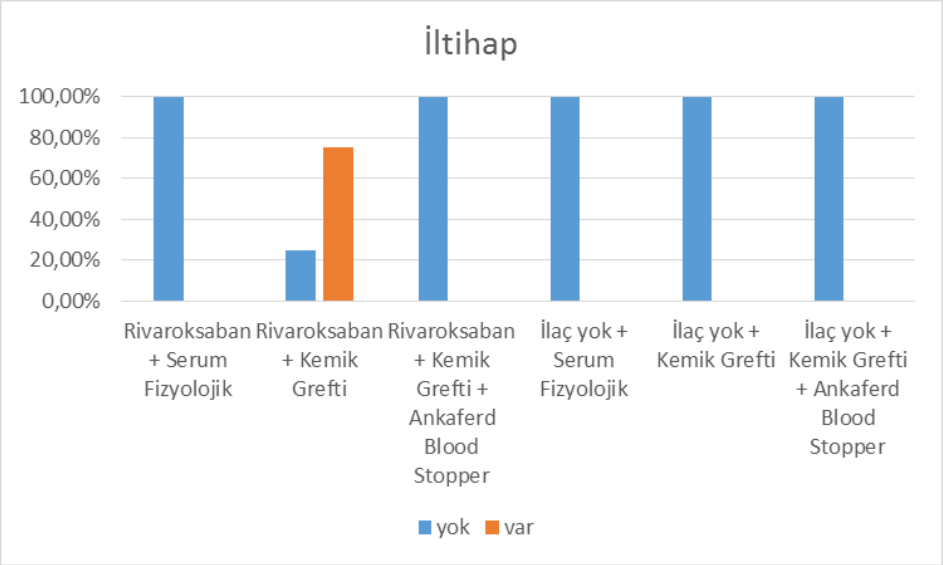
Tablo 4-1: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede iltihabi reaksiyonun istatistiksel değerlendirilmesi.

			Grup						Toplam	P değeri
			RXB(+)/ SF	RXB(+)/ KG	RXB(+)/ KG/ABS	RXB(-)/ SF	RXB(-)/ KG	RXB(-)/ KG/ABS		
İltihap	yok	Sayı	8	2	8	8	8	8	42	0,000*
		Grup içinde %	100,0%	25,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	87,5%	
	var	Sayı	0	6	0	0	0	0	6	
		Grup içinde %	0,0%	75,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	12,5%	
Toplam		Sayı	8	8	8	8	8	8	48	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Gruplara göre iltihap varlığının dağılımı istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). İltihap varlığı sadece RXB(+)/KG grubunda görülmüştür (Tablo 4-1, 2). RXB(+)/KG grubu, diğer gruplarla ikili şekilde karşılaştırıldığında iltihap varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,007).

Tablo 4-2: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede saptanan iltihabi reaksiyonun yüzdesel dağılımı.



4.2.2. Kemik Defektlerinin İyileşmesinde Nekrozisin Değerlendirilmesi

Tablo 4-3: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede nekrozisin istatistiksel değerlendirilmesi.

			Grup						Toplam	P değeri
			RXB(+)/ SF	RXB(+)/ KG	RXB(+)/ KG/ABS	RXB(-)/ SF	RXB(-)/ KG	RXB(-)/ KG/ABS		
Nekroz	yok	Sayı	8	8	8	8	8	8	48	Nc.
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Toplam		Sayı	8	8	8	8	8	8	48	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Nc. hesaplanamadı.

Hiçbir çalışma grubunda nekroz bulunmamaktadır (Tablo 4-3).

4.2.3. Kemik Defektlerinin İyileşmesinde Fibrozisin Değerlendirilmesi

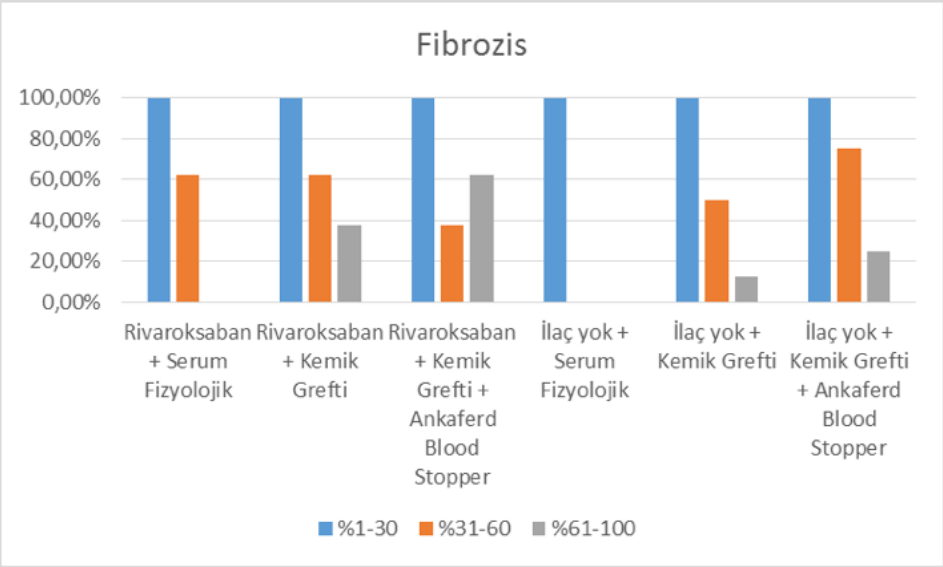
Tablo 4-4: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede fibrozisin istatistiksel değerlendirilmesi.

			Grup						Toplam	P değeri
			RXB(+)/ SF	RXB(+)/ KG	RXB(+)/ KG/ABS	RXB(-)/ SF	RXB(-)/ KG	RXB(-)/ KG/ABS		
Fibrozis	%1-30%	Sayı	3	0	0	8	3	0	14	0,000*
		Grup içinde %	37,5%	0,0%	0,0%	100,0%	37,5%	0,0%	29,2%	
	%31-60	Sayı	5	5	3	0	4	6	23	
		Grup içinde %	62,5%	62,5%	37,5%	0,0%	50,0%	75,0%	47,9%	
	%61-100	Sayı	0	3	5	0	1	2	11	
		Grup içinde %	0,0%	37,5%	62,5%	0,0%	12,5%	25,0%	22,9%	
Toplam		Sayı	8	8	8	8	8	8	48	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Gruplara göre fibrozis dağılımı istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,000). %1-30 arasındaki fibrozis RXB(-)/SF grubunda beklenenden daha fazla görülmüştür. %31-60 arası fibrozis RXB(+)/SF, RXB(-)/KG ve RXB(-)/KG/ABS gruplarında beklenenden daha fazla görülmüştür. %61-100 arası fibrozis RXB(+)/KG ve RXB(+)/KG/ABS gruplarında beklenen daha fazla görülmüştür (Tablo 4-4, 5).

Tablo 4-5: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede saptanan fibrozisin yüzdesel dağılımı.



RXB(+)/SF ve RXB(+)/KG grupları arasında fibrozis dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,049). %1-30 fibrozis sadece RXB(+)/SF grubunda görülürken, %61-100 fibrozis sadece RXB(+)/KG grubunda görülmüştür (Tablo 4-6).

Tablo 4-6: Kemik defektlerinin iyileşmesinde fibrozisin RXB(+)/SF ve RXB(+)/KG gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(+)/ SF	RXB(+)/ KG		
Fibrozis	%1-30%	Sayı	3	0	3	0,049
		Grup içinde %	37,5%	0,0%	18,8%	
	%31-60	Sayı	5	5	10	
		Grup içinde %	62,5%	62,5%	62,5%	
	%61-100	Sayı	0	3	3	
		Grup içinde %	0,0%	37,5%	18,8%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arasında fibrozis dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,014). %1-30 fibrozis sadece RXB(+)/SF grubunda görülürken, %61-100 fibrozis sadece RXB(+)/KG/ABS grubunda görülmüştür (Tablo 4-7).

Tablo 4-7: Kemik defektlerinin iyileşmesinde fibrozisin RXB(+)/SF ve RXB(+)/KG/ABS gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(+)/ SF	RXB(+)/ KG/ABS		
Fibrozis	%1-30%	Sayı	3	0	3	0,014*
		Grup içinde %	37,5%	0,0%	18,8%	
	%31-60	Sayı	5	3	8	
		Grup içinde %	62,5%	37,5%	50,0%	
	%61-100	Sayı	0	5	5	
		Grup içinde %	0,0%	62,5%	31,3%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arasında fibrozis dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,026). %1-30 fibrozis RXB(-)/SF grubunda diğer gruba göre daha fazla görülürken, %31-60 fibrozis sadece RXB(+)/SF grubunda görülmüştür (Tablo 4-8).

Tablo 4-8: Kemik defektlerinin iyileşmesinde fibrozisin RXB(+)/SF ve RXB(-)/SF gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(+)/ SF	RXB(-)/ SF		
Fibrozis	%1-30%	Sayı	3	8	11	0,026*
		Grup içinde %	37,5%	100,0%	68,8%	
	%31-60	Sayı	5	0	5	
		Grup içinde %	62,5%	0,0%	31,3%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arası fibrozis dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). %1-30 sadece RXB(-)/SF grubunda görülürken, %31-60 ve %61-100 sadece RXB(+)/KG grubunda görülmüştür (Tablo 4-9).

Tablo 4-9: Kemik defektlerinin iyileşmesinde fibrozisin RXB(+)/KG ve RXB(-)/SF gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(+)/ KG	RXB(-)/ SF		
Fibrozis	%1-30%	Sayı	0	8	8	0,000*
		Grup içinde %	0,0%	100,0%	50,0%	
	%31-60	Sayı	5	0	5	
		Grup içinde %	62,5%	0,0%	31,3%	
	%61-100	Sayı	3	0	3	
		Grup içinde %	37,5%	0,0%	18,8%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arası fibrozis dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). %1-30 sadece RXB(-)/SF grubunda görülürken, %31-60 ve %61-100 sadece RXB(+)/KG/ABS grubunda görülmüştür (Tablo 4-10).

Tablo 4-10: Kemik defektlerinin iyileşmesinde fibrozisin RXB(+)/KG/ABS ve RXB(-)/SF gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(+)/ KG/ABS	RXB(-)/ SF		
Fibrozis	%1-30%	Sayı	0	8	8	0,000*
		Grup içinde %	0,0%	100,0%	50,0%	
	%31-60	Sayı	3	0	3	
		Grup içinde %	37,5%	0,0%	18,8%	
	%61-100	Sayı	5	0	5	
		Grup içinde %	62,5%	0,0%	31,3%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arası fibrozis dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,026). %1-30 RXB(-)/SF grubunda diğer gruba göre daha fazla görülmüştür. %31-60 ve %61-100 sadece RXB(-)/KG grubunda görülmüştür (Tablo 4-11).

Tablo 4-11: Kemik defektlerinin iyileşmesinde fibrozisin RXB(-)/SF ve RXB(-)/KG gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(-)/ SF	RXB(-)/ KG		
Fibrozis	%1-30%	Sayı	8	3	11	0,026*
		Grup içinde %	100,0%	37,5%	68,8%	
	%31-60	Sayı	0	4	4	
		Grup içinde %	0,0%	50,0%	25,0%	
	%61-100	Sayı	0	1	1	
		Grup içinde %	0,0%	12,5%	6,3%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arası fibrozis dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). %1-30 sadece RXB(-)/SF grubunda görülmüştür. %31-60 ve %61-100 sadece RXB(-)/KG/ABS grubunda görülmüştür (Tablo 4-12).

Tablo 4-12: Kemik defektlerinin iyileşmesinde fibrozisin RXB(-)/SF ve RXB(-)/KG/ABS gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(-)/ SF	RXB(-)/ KG/ABS		
Fibrozis	%1-30%	Sayı	8	0	8	0,000*
		Grup içinde %	100,0%	0,0%	50,0%	
	%31-60	Sayı	0	6	6	
		Grup içinde %	0,0%	75,0%	37,5%	
	%61-100	Sayı	0	2	2	
		Grup içinde %	0,0%	25,0%	12,5%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Diğer grupların ikili karşılaştırmalarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

4.2.4. Kemik Defektlerinin İyileşmesinde Yabancı Cisim Reaksiyonunun Değerlendirilmesi

Tablo 4-13: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede yabancı cisim reaksiyonunun istatistiksel dağılımı.

			Grup						Toplam	P değeri
			RXB(+)/ SF	RXB(+)/ KG	RXB(+)/ KG/ABS	RXB(-)/ SF	RXB(-)/ KG	RXB(-)/ KG/ABS		
Yabancı Cisim Reaksiyonu	yok	Sayı	8	8	8	8	8	8	48	Nc.
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Toplam		Sayı	8	8	8	8	8	8	48	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Nc. hesaplanamadı.

Hiçbir çalışma grubunda yabancı cisim reaksiyonu bulunmamaktadır (Tablo 4-13).

4.2.5. Kemik Defektlerinin İyileşmesinde İyileşme Skorunun Değerlendirilmesi

Tablo 4-14: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede iyileşme skorlarının istatistiksel değerlendirilmesi.

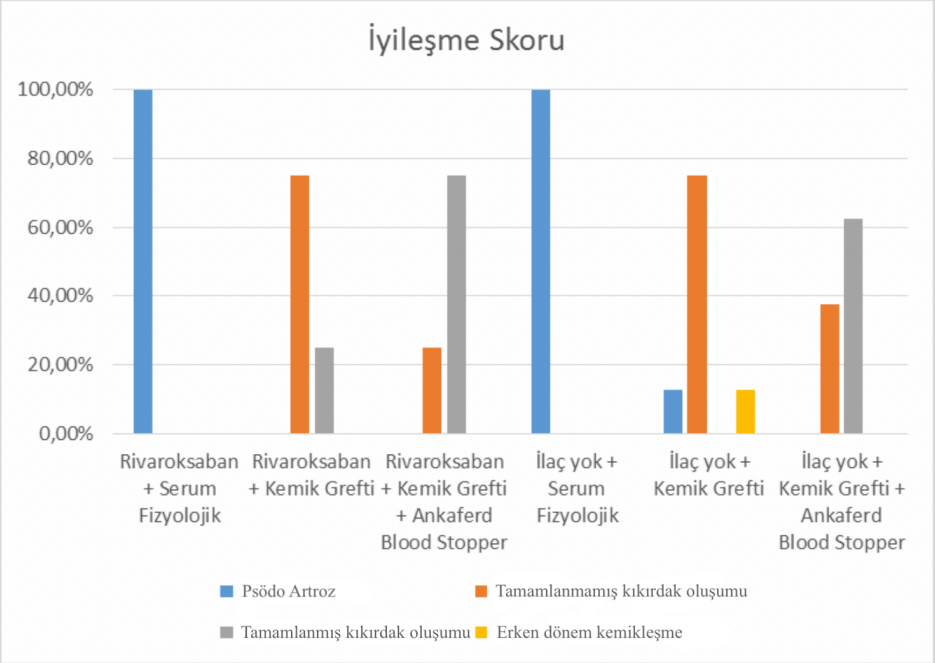
			Grup						Toplam	P değeri
			RXB(+)/ SF	RXB(+)/ KG	RXB(+)/ KG/ABS	RXB(-)/ SF	RXB(-)/ KG	RXB(-)/ KG/ABS		
Allen ve ark. İyileşme Skoru (117)	0	Sayı	8	0	0	8	1	0	17	0,000*
		Grup içinde %	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	12,5%	0,0%	35,4%	
	1	Sayı	0	6	2	0	6	3	17	
		Grup içinde %	0,0%	75,0%	25,0%	0,0%	75,0%	37,5%	35,4%	
	2	Sayı	0	2	6	0	0	5	13	
		Grup içinde %	0,0%	25,0%	75,0%	0,0%	0,0%	62,5%	27,1%	
	3	Sayı	0	0	0	0	1	0	1	
		Grup içinde %	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	12,5%	0,0%	2,1%	
Toplam		Sayı	8	8	8	8	8	8	48	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Gruplara göre iyileşme skoru dağılımı istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,000). Psödo artroz (iyileşme skoru: 0) sadece RXB(+)/SF ve RXB(-)/SF gruplarında beklenenden daha fazla görülmüştür. Tamamlanmamış kıkırdak oluşumu (iyileşme

skoru: 1) RXB(+)/KG ve RXB(-)/KG gruplarında beklenenden daha fazla görülmüştür. Tamamlanmış kıkırdak oluşumu (iyileşme skoru: 2) RXB(+)/KG/ABS ve RXB(-)/KG/ABS gruplarında beklenenden daha fazla görülmüştür (Tablo 4-14, 15).

Tablo 4-15: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede saptanan iyileşme skorunun yüzdesel dağılımı.



Gruplar arasında iyileşme skoru dağılımda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,000). Psödo artroz sadece RXB(+)/SF grubunda görülürken, tamamlanmamış ve tamamlanmış kıkırdak oluşumu sadece RXB(+)/KG grubunda görülmüştür (Tablo.4-16).

Tablo 4-16: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(+)/SF ve RXB(+)/KG gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(+)/ SF	RXB(+)/ KG		
Allen ve ark. İyileşme Skoru (117)	0	Sayı	8	0	8	0,000*
		Grup içinde %	100,0%	0,0%	50,0%	
	1	Sayı	0	6	6	
		Grup içinde %	0,0%	75,0%	37,5%	
	2	Sayı	0	2	2	
		Grup içinde %	0,0%	25,0%	12,5%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arasında iyileşme skoru dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,000). Psödo artroz sadece RXB(+)/SF grubunda görülürken, tamamlanmamış ve tamamlanmış kıkırdak oluşumu sadece RXB(+)/KG/ABS grubunda görülmüştür (Tablo 4-17).

Tablo 4-17: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(+)/SF ve RXB(+)/KG/ABS gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(+)/ SF	RXB(+)/ KG/ABS		
Allen ve ark. İyileşme Skoru (117)	0	Sayı	8	0	8	0,000*
		Grup içinde %	100,0%	0,0%	50,0%	
	1	Sayı	0	2	2	
		Grup içinde %	0,0%	25,0%	12,5%	
	2	Sayı	0	6	6	
		Grup içinde %	0,0%	75,0%	37,5%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arasında iyileşme skoru dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,002). Psödo artroz sadece RXB(+)/SF grubunda daha fazla görülürken, tamamlanmamış kıkırdak oluşumu ve erken dönem kemikleşme sadece RXB(-)/KG grubunda görülmüştür (Tablo 4-18).

Tablo 4-18: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(+)/SF ve RXB(-)/KG gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(+)/ SF	RXB(-)/ KG		
Allen ve ark. İyileşme Skoru (117)	0	Sayı	8	1	9	0,002*
		Grup içinde %	100,0%	12,5%	56,3%	
	1	Sayı	0	6	6	
		Grup içinde %	0,0%	75,0%	37,5%	
	3	Sayı	0	1	1	
		Grup içinde %	0,0%	12,5%	6,3%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arasında iyileşme skoru dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,000). Psödo artroz sadece RXB(+)/SF grubunda daha fazla görülürken,

tamamlanmamış ve tamamlanmış kıkırdak oluşumu sadece RXB(-)/KG/ABS grubunda görülmüştür (Tablo 4-19).

Tablo 4-19: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(+)/SF ve RXB(-)/KG/ABS gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(+)/ SF	RXB(-)/ KG/ABS		
Allen ve ark. İyileşme Skoru (117)	0	Sayı	8	0	8	0,000*
		Grup içinde %	100,0%	0,0%	50,0%	
	1	Sayı	0	3	3	
		Grup içinde %	0,0%	37,5%	18,8%	
	2	Sayı	0	5	5	
		Grup içinde %	0,0%	62,5%	31,3%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arası iyileşme skoru dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). Psödo artroz sadece RXB(-)/SF grubunda görülürken, tamamlanmamış ve tamamlanmış kıkırdak oluşumu sadece RXB(+)/KG grubunda görülmüştür (Tablo 4-20).

Tablo 4-20: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(+)/KG ve RXB(-)/SF gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(+)/ KG	RXB(-)/ SF		
Allen ve ark. İyileşme Skoru (117)	0	Sayı	0	8	8	0,000*
		Grup içinde %	0,0%	100,0%	50,0%	
	1	Sayı	6	0	6	
		Grup içinde %	75,0%	0,0%	37,5%	
	2	Sayı	2	0	2	
		Grup içinde %	25,0%	0,0%	12,5%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arası iyileşme skoru dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). Psödo artroz sadece RXB(-)/SF grubunda görülürken, tamamlanmamış kıkırdak ve tamamlanmış kıkırdak oluşumu sadece RXB(+)/KG/ABS grubunda görülmüştür (Tablo 4-21).

Tablo 4-21: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(+)/KG/ABS ve RXB(-)/SF gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(+)/ KG/ABS	RXB(-)/ SF		
Allen ve ark. İyileşme Skoru (117)	0	Sayı	0	8	8	0,000*
		Grup içinde %	0,0%	100,0%	50,0%	
	1	Sayı	2	0	2	
		Grup içinde %	25,0%	0,0%	12,5%	
	2	Sayı	6	0	6	
		Grup içinde %	75,0%	0,0%	37,5%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arası iyileşme skoru dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,019). Psödo artroz sadece RXB(-)/KG grubunda görülürken, tamamlanmamış kıkırdak oluşumu RXB(-)/KG grubunda diğer gruba göre daha fazla görülmüştür. Tamamlanmış kıkırdak oluşumu sadece RXB(+)/KG/ABS grubunda görülmüştür. Erken dönem kemikleşme ise sadece RXB(-)/KG grupta görülmüştür (Tablo 4-22).

Tablo 4-22: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(+)/KG/ABS ve RXB(-)/KG gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(+)/ KG/ABS	RXB(-)/ KG		
Allen ve ark. İyileşme Skoru (117)	0	Sayı	0	1	1	0,019*
		Grup içinde %	0,0%	12,5%	6,3%	
	1	Sayı	2	6	8	
		Grup içinde %	25,0%	75,0%	50,0%	
	2	Sayı	6	0	6	
		Grup içinde %	75,0%	0,0%	37,5%	
	3	Sayı	0	1	1	
		Grup içinde %	0,0%	12,5%	6,3%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arası iyileşme skoru dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,002). Psödo artroz RXB(-)/SF grubunda diğer gruba göre daha fazla görülmüştür. Tamamlanmamış kıkırdak oluşumu ve erken dönem kemikleşme sadece RXB(-)/KG grubunda görülmüştür (Tablo 4-23).

Tablo 4-23: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(-)/SF ve RXB(-)/KG gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(-)/ SF	RXB(-)/ KG		
Allen ve ark. İyileşme Skoru (117)	0	Sayı	8	1	9	0,002*
		Grup içinde %	100,0%	12,5%	56,3%	
	1	Sayı	0	6	6	
		Grup içinde %	0,0%	75,0%	37,5%	
	3	Sayı	0	1	1	
		Grup içinde %	0,0%	12,5%	6,3%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arası iyileşme skoru dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). Psödo artroz sadece RXB(-)/SF grubunda görülmüştür. Tamamlanmamış ve tamamlanmış kıkırdak oluşumu sadece RXB(-)/KG/ABS grubunda görülmüştür (Tablo 4-24).

Tablo 4-24: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(-)/SF ve RXB(-)/KG/ABS gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(-)/ SF	RXB(-)/ KG/ABS		
Allen ve ark. İyileşme Skoru (117)	0	Sayı	8	0	8	0,000*
		Grup içinde %	100,0%	0,0%	50,0%	
	1	Sayı	0	3	3	
		Grup içinde %	0,0%	37,5%	18,8%	
	2	Sayı	0	5	5	
		Grup içinde %	0,0%	62,5%	31,3%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arası iyileşme skoru dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,046). Tamamlanmamış kıkırdak oluşumu sadece RXB(-)/KG/ABS grubunda görülmüştür. Tamamlanmamış kıkırdak oluşumu RXB(-)/KG grubunda diğer gruba göre daha fazla görülmüştür (Tablo 4-25).

Tablo 4-25: Kemik defektlerinin iyileşmesinde iyileşme skorunun RXB(-)/KG ve RXB(-)/KG/ABS gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(-)/ KG	RXB(-)/ KG/ABS		
Allen ve ark. İyileşme Skoru (117)	0	Sayı	1	0	1	0,046*
		Grup içinde %	12,5%	0,0%	6,3%	
	1	Sayı	6	3	9	
		Grup içinde %	75,0%	37,5%	56,3%	
	2	Sayı	0	5	5	
		Grup içinde %	0,0%	62,5%	31,3%	
	3	Sayı	1	0	1	
		Grup içinde %	12,5%	0,0%	6,3%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Diğer grupların ikili karşılaştırmalarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

4.2.6. Kemik Defektlerinin İyileşmesinde Yeni Kemik Yapımının Değerlendirilmesi

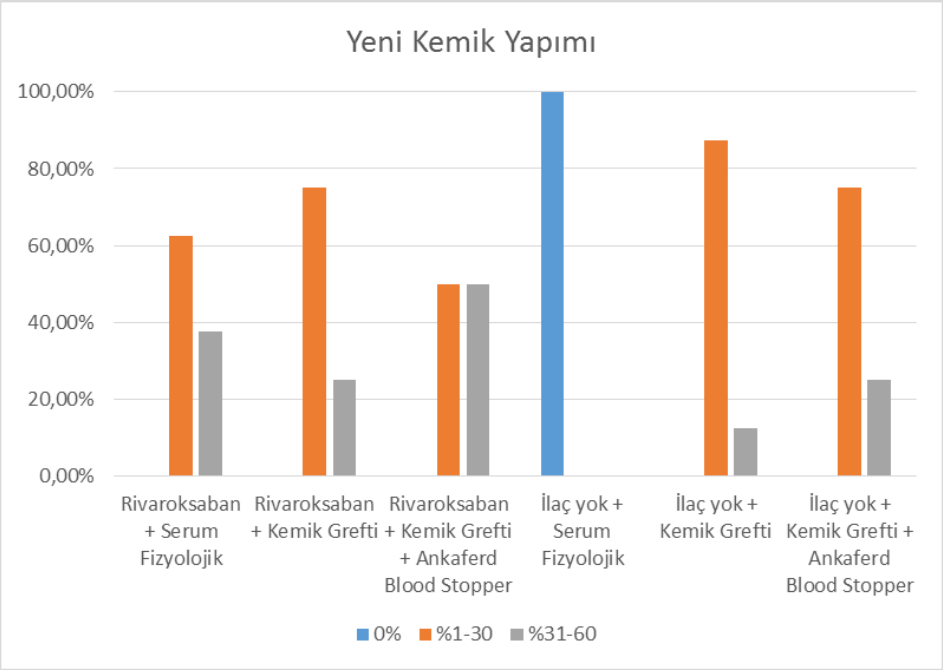
Tablo 4-26: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede yeni kemik yapımının istatistiksel değerlendirilmesi.

			Gruplar						Toplam	P değeri
			RXB(+)/ SF	RXB(+)/ KG	RXB(+)/ KG/ABS	RXB(-)/ SF	RXB(-)/ KG	RXB(-)/ KG/ABS		
Yeni Kemik Yapımı	%0	Sayı	0	0	0	8	0	0	8	0,000*
		Grup içinde %	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	16,7%	
	%1-30%	Sayı	5	6	4	0	7	6	28	
		Grup içinde %	62,5%	75,0%	50,0%	0,0%	87,5%	75,0%	58,3%	
	%31-60	Sayı	3	2	4	0	1	2	12	
		Grup içinde %	37,5%	25,0%	50,0%	0,0%	12,5%	25,0%	25,0%	
Toplam		Sayı	8	8	8	8	8	8	48	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Gruplara göre yeni kemik yapımı dağılımı istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,000). %0 yeni kemik yapımı sadece RXB(-)/SF grubunda görülmüştür. %31-60 yeni kemik yapımı RXB(+)/KG, RXB(-)/KG ve RXB(-)/KG/ABS gruplarında beklenenden daha fazla görülmüştür. %61-100 yeni kemik yapımı RXB(+)/KG/ABS grupta beklenen daha fazla görülmüştür (Tablo 4-26, 27).

Tablo 4-27: Çalışma gruplarında histopatolojik incelemede saptanan yeni kemik yapımının yüzdesel dağılımı.



Gruplar arasında yeni kemik yapımı dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,000). %0 sadece RXB(-)/SF grubunda görülmüştür, %1-30 ve %31-60 sadece RXB(+)/SF grubunda görülmüştür (Tablo 4-28).

Tablo 4-28: Kemik defektlerinin iyileşmesinde yeni kemik yapımının RXB(+)/SF ve RXB(-)/SF gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(+)/ SF	RXB(-)/ SF		
Yeni Kemik Yapımı	%0	Sayı	0	8	8	0,000*
		Grup içinde %	0,0%	100,0%	50,0%	
	%1-30	Sayı	5	0	5	
		Grup içinde %	62,5%	0,0%	31,3%	
	%31-60	Sayı	3	0	3	
		Grup içinde %	37,5%	0,0%	18,8%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arası yeni kemik yapımı dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). %0 sadece RXB(-)/SF grubunda görülürken, %1-30 ve %31-60 sadece RXB(+)/KG grubunda görülmüştür (Tablo 4-29).

Tablo 4-29: Kemik defektlerinin iyileşmesinde yeni kemik yapımının RXB(+)/KG ve RXB(-)/SF gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(+)/ KG	RXB(-)/ SF		
Yeni Kemik Yapımı	%0	Sayı	0	8	8	0,000*
		Grup içinde %	0,0%	100,0%	50,0%	
	%1-30%	Sayı	6	0	6	
		Grup içinde %	75,0%	0,0%	37,5%	
	%31-60	Sayı	2	0	2	
		Grup içinde %	25,0%	0,0%	12,5%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arası yeni kemik yapımı dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). %0 sadece RXB(-)/SF grubunda görülürken, %1-30 ve %31-60 sadece RXB(+)/KG/ABS grubunda görülmüştür (Tablo 4-30).

Tablo 4-30: Kemik defektlerinin iyileşmesinde yeni kemik yapımının RXB(+)/KG/ABS ve RXB(-)/SF gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(+)/ KG/ABS	RXB(-)/ SF		
Yeni Kemik Yapımı	%0	Sayı	0	8	8	0,000*
		Grup içinde %	0,0%	100,0%	50,0%	
	%1-30	Sayı	4	0	4	
		Grup içinde %	50,0%	0,0%	25,0%	
	%31-60	Sayı	4	0	4	
		Grup içinde %	50,0%	0,0%	25,0%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arası yeni kemik yapımı dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). %0 sadece RXB(-)/SF grubunda görülmüştür. %1-30 ve %31-60 sadece RXB(-)/KG grubunda görülmüştür (Tablo 4-31).

Tablo 4-31: Kemik defektlerinin iyileşmesinde yeni kemik yapımının RXB(-)/SF ve RXB(-)/KG gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(-)/ SF	RXB(-)/ KG		
Yeni Kemik Yapımı	%0	Sayı	8	0	8	0,000*
		Grup içinde %	100,0%	0,0%	50,0%	
	%1-30%	Sayı	0	7	7	
		Grup içinde %	0,0%	87,5%	43,8%	
	%31-60	Sayı	0	1	1	
		Grup içinde %	0,0%	12,5%	6,3%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gruplar arası yeni kemik yapımı dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). %0 sadece RXB(-)/SF grubunda görülmüştür. %1-30 ve %31-60 sadece RXB(-)/KG/ABS grubunda görülmüştür (Tablo 4-32).

Tablo 4-32: Kemik defektlerinin iyileşmesinde yeni kemik yapımının RXB(-)/SF ve RXB(-)/KG/ABS gruplarında istatistiksel değerlendirmesi.

			Grup		Toplam	P değeri
			RXB(-)/ SF	RXB(-)/ KG/ABS		
Yeni Kemik Yapımı	%0	Sayı	8	0	8	0,000*
		Grup içinde %	100,0%	0,0%	50,0%	
	%1-30%	Sayı	0	6	6	
		Grup içinde %	0,0%	75,0%	37,5%	
	%31-60	Sayı	0	2	2	
		Grup içinde %	0,0%	25,0%	12,5%	
Toplam		Sayı	8	8	16	
		Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Diğer grupların ikili karşılaştırmalarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

5. TARTIŞMA

Oral ve maksillofasiyal cerrahide, kemik defektlerinin oluşum nedenlerinin başında; diş çekimleri, benign veya malign tümörler, kistik lezyonlar, konjenital hastalıklar ve deformiteler, gelişimsel bozukluklar, enfeksiyon ve travma gelir. Oral ve maksillofasiyal bölgedeki kritik boyuttaki defektler ise özellikle konjenital hastalıklar, yaralanmalar, tümör eksizyonları, diş çekimi sonrası alveolar kemikteki aşırı rezorpsiyona bağlı olarak kemik dokusunun yapısını, fonksiyonunu ve şeklini kaybetmesiyle ortaya çıkar. Bu defektlerin tedavisi, özellikle kritik boyutta olanları için hala tartışmalıdır (118).

İnsanlarda var olan rejeneratif zorlukları tam olarak ve doğru bir şekilde temsil eden deney hayvanı modelleri, büyük kemik defektlerinin rejenerasyonunu hedefleyen rejeneratif biyomateryallere yönelik araştırmalar için yüksek talep görmektedir (118). Literatürde, kemik defektlerinde kemik yapımının arttırılması amacıyla sıçan, kobay ve tavşanların tibia, kalvarya ve mandibulasında yapılan birçok biyomateryal çalışması mevcuttur (6, 7, 12, 30, 32, 118-23). Bu hayvan deneyleri, farklı klinik durumları tedavi etmenin en etkili ve verimli yolu hakkında faydalı bilimsel bilgi sağlamak için gereklidir (122). Fare, sıçan, tavşan, köpek, domuz, koyun ve keçi dahil olmak üzere pek çok tür deney hayvanı kullanılmıştır; fakat araştırmalar tekrarlanabilirlik, verim ve ekonomik nedenlerden dolayı kemirgen modeller üzerine yoğunlaşmıştır (123). Sıçanların ve farelerin düşük maliyetli olması, taşınmalarının kolay olması ve ayrıca genetik, biyolojik ve davranışsal özellikler açısından insanlara çok benzer olmasından dolayı sıklıkla deneylerde tercih edilme sebebidir. Deneyin tekrarlanabilirliği, çok çeşitli materyal türünün uygulanabilirliği ve karşılaştırılabilmesi, deney sürecinde düşük morbidite ve mortalite görülmesi açısından da kemirgenler diğer deney hayvanlarına göre avantajlıdır (123). Kemirgenlerde hücre yenilenme hızı yüksek olduğundan kemik rejenerasyonu araştırmalarında kemirgenlere özel bir ilgi vardır (122). Sıçanlar boyutsal açıdan farelere kıyasla çalışması daha kolay hayvanlardır.

Kemirgen iskeletinin femur, omurga, mandibula ve kalvaryum gibi birçok alanı kemik defekti çalışmaları için uygun bölgelerdir. Kalvaryum defekti ilk olarak 1973'te

tarif edilmiş olmasına rağmen, 1983'te Takagi ve Urist'in çalışmalarına kadar kullanılmamıştır (123). Kalvaryum diğer kemiklere göre daha az vaskülarize ve kemik iliği açısından fakirdir. Diğer kemikler primer beslenme arterine sahipken kraniyumu ana besleyen damar *arteria meningea media*'dır. Kraniyum kemiklerinin beslenmesi dural arterlerden gelen arteriyoller sayesinde sağlanır. Ayrıca *musculus temporalis* gibi kaslar aracılığıyla arterler kafatası içerisine girebilmektedir. Ancak insan kafatası, diğer memelilerin kafataslarına oranla kas bağlantısından yoksundur. Sonuç olarak, küçük boyuttaki kemik defektleri bile kendiliğinden tamir edilemez. Deney hayvanlarının kalvaryumlarının rejeneratif kapasitesi ise insanlara göre çok daha iyidir (124). Fakat kalvaryumun rejeneratif kapasitesi, mandibulaya göre daha düşüktür (125).

Kalvaryal kemik iyileşmesi, maksillofasiyal bölgedeki kemik iyileşmesiyle birçok benzerliğe sahiptir. Morfolojik ve embriyolojik olarak, kalvaryum bir membran öncüsünden gelişir ve böylece yüzdeki membranöz kemiklere benzer. Anatomik olarak kalvaryum, mandibula gibi iki kortikal kemik plaka ve arasında kansellöz kemikten oluşur. Fizyolojik olarak, kalvaryumdaki kortikal kemik atrofik bir mandibulaya benzer (124). Biyomateryal veya kemik rejenerasyon stratejisinin amacı göz önüne alındığında, sıçan kalvaryal defekti, kemik rejenerasyonunun in vivo değerlendirilmesinde hızlı ve yüksek verimli bir yöntem olarak hizmet vermektedir. Daha büyük hayvan türlerine gereksinim duymadan biyomateryal, kemik rejenerasyonu, doku mühendisliği çalışmalarını ve insanlardaki kraniyofasiyal uygulamaları temsil kabiliyeti yüksek bir kemik defektidir (123).

Kritik boyut kemik defekti çalışma modelleri, kemik rejenerasyonunu değerlendirmede altın standarttır. Kritik boyuttaki defektler, müdahale etmeden veya kendiliğinden hayvanın ömrü boyunca veya deney süresince iyileşemeyen boyuttaki defektlerdir. Kritik boyutta açılan kemik defektlerinde kendiliğinden iyileşmeye bırakıldığında kemik dokusundan ziyade daha çok fibröz bağ dokusu oluşur (118, 122, 126).

Sıçan kalvaryum defekti için genellikle 8 mm kritik boyut olarak kabul edilmektedir (123, 127). Daha az hayvanın çalışmaya dahil olması gerektiği durumlarda kalvaryumda iki adet kemik defekti de açılabilmektedir. Bu durumda parietal kemik

üzerine dairesel veya kare biçiminde 5 mm'lik kemik defektleri açılmaktadır (128, 129). Bosch ve ark. 5mm çapta açılan defektlerde, deneyden 6-12 ay sonra hiçbirinde defekt sınırlarındaki minör kemik formasyonu dışında kendiliğinden kemik rejenerasyonu gözlenmediğini bildirmiştir (129). Cooper ve ark. çalışmalarında sıçan kalvaryumunda açılan 2,3 mm çapındaki defektlerin 6 hafta sonra yaklaşık %35 iyileşme gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca kemirgen türünün ve durameterin korunmasının kalvaryal kemik iyileşmesini etkilemediğini bildirmişler (127).

Hayvan etiğinin de göz önünde bulundurduğu şekilde deneyin gerçekleşmesi için gereken hayvan türünün olabilen en küçük hayvan türü olmasına önem verilmiştir. Kemik defekti çalışmalarında belirtilen avantajlarından dolayı çalışmamızda Wistar Albino cinsi sıçan tercih edilmiştir. Açılacak defektin yeri düşünüldüğünde, çene yüz kemiklerini en iyi şekilde temsil edebilecek olan kalvaryum tercih edilmiştir. Biyolojik benzerliklerin yanı sıra tek bir operasyon sahasında iki adet kemik defekti açılabilmesi ve hayvan sayısının böylece yarıya indirilmesi de göz önünde bulundurulmuştur. Bu kriterler ışığında sıçan kalvaryumunda parietal kemik üzerinde sagital sütura simetrik iki adet 5 mm çapında kritik boyut kemik defekti açılmasına karar verilmiştir.

Kemik defektlerinin kendiliğinden iyileşemeyeceği durumlarda sıklıkla tercih edilen yöntemlerden başında kemik greftlerinin ve ileri cerrahi tekniklerin birlikte kullanılması gelmektedir. Literatürde kemik defektlerinin greftlenmesinde otojen, allojenik, ksenojenik, sentetik kemik greftlerin ve çeşitli rejeneratif biyomateryallerin başarıyla kullanıldığı gösteren çalışmalar mevcuttur (6, 7, 60, 130-139). Kemik greftlerinin kemik defektlerinde kemik iyileşmesi üzerine başarıları oldukça nettir. Kemik greftlerinin maliyetlerinin yüksek olması, altın standart olan otojen kemik greftlerinin yeterli miktarlarda sağlanamaması ve ikincil operasyon sahası gerektirmesi gibi nedenlerden dolayı; kemik dokusunun iyileşme sürecini hızlandırmak amacıyla çeşitli biyolojik büyüme faktörleri ve lokal ajanlar kemik iyileşme sürecini stimule etmek amacıyla kemik greftleri ile veya tek başlarına kullanılmaktadır (119). Büyüme faktörleri kemik iyileşmesinde oldukça başarılı sonuçlar vermektedir; fakat aşırı derecede pahalıdırlar. Bu dezavantajı ortadan kaldırmak amacıyla büyüme faktörlerinin regülasyonunu ve artışını sağlayan uygun maliyetli farmakolojik bileşikler denenmektedir (119).

Ankaferd Blood Stopper® kanama durdurucu etkisiyle öne çıkmış bir lokal hemostatik ajandır. Biyouyumlu bir ajan olmasından dolayı endodonti, periodontoloji, pedodonti alanında, cerrahi klinik ve preklinik çalışmalarda kemik ve yumuşak doku iyileşmesi üzerine etkileri incelenmiştir (6, 7, 32, 106, 140, 141, 142). Güler ve ark., sıçanlarda oluşturdukları periodontal defektlerin tedavisinde emdogain ve ABS'nin sement ve yeni kemik yapımı üzerine etkilerini karşılaştırmıştır. ABS'nin kısa süreli iyileşmede etkili bir ajan olduğunu; ancak uzun süreli iyileşme döneminde bu etkinliğinin azaldığını bildirmişlerdir (141). İşler ve ark., ABS'nin enflamasyonu ve nekrozu azalttığını, erken dönem kemik iyileşmesinde yeni kemik oluşumunu arttırdığını ve yabancı cisim reaksiyonuna neden olmadığını bildirmiştir (7). Çakır ABS'nin kollajenize heterolog kemik grefti ile birlikte sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında kemik iyileşmesi açısından yararlı materyaller olduğunu ve ABS'nin hızlı iyileşme istenen kemik defektlerinde tek başına veya bir kemik greftiyle birlikte kullanılabileceğini bildirmiştir. Çakır yaptığı çalışmada, kemik iyileşmesi sırasında serum alkalen fosfataz değerlerinin yükseldiğini ve sonrasında bu değerlerin normale döndüğünü; ancak iyileşme devam ediyorsa alkalen fosfataz değerlerinin yüksek kalmaya devam ettiğini belirtmiştir. ABS kullanılan grupta alkalen fosfataz değerlerinin diğer gruba kıyasla daha erken normale dönmesi Çakır tarafından ABS'nin kemik iyileşmesini hızlandırdığı şekilde yorumlanmıştır (143). Arpacı ise Sprague-Dawley cinsi sıçanlarda diş çekimini takiben kitozan ve ABS uygulamasını karşılaştırdığı çalışmada, çekim soketlerinde yeni kemik yapımında ABS grubundaki sonuçların kontrol ve kitozana gruplarına göre daha başarılı olduğunu bildirmiştir. ABS'nin yumuşak doku ve kemik dokusu iyileşmesini olumlu yönde etkileyen ve hızlandıran bir ajan olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmaların aksine Güven, Wistar Albino cinsi sıçanlarda angulus bölgesinde hazırladığı kemik defektlerinde ABS'nin kemik iyileşmesi üzerine etkilerini incelediği çalışmada, doku iyileşmesi üzerine olumlu ya da olumsuz etkisinin olmadığını bildirmiştir. ABS'nin etki mekanizmasının tam olarak aydınlatılması ve potansiyel yararlarının geliştirilmesi için konunun farklı yönlerden ele alınması gerektiğini bildirmiştir (32). Bu çalışmaların sonuçların ABS'nin kemik iyileşmesi üzerine etkilerinin hala tartışmaya açık olduğunu göstermektedir.

Kemik defektlerinin iyileşmesini etkileyen faktörlerden biri de farmakolojik ajanlardır. Kortikosteroidler, kemoterapötik ajanlar, antibiyotikler, non-steroid antienflamatuarlar ve antikoagülanlar gibi osteoklastik aktiviteyi azaltan birçok ilacın kullanımının kemik iyileşmesini etkilediği gösterilmiştir (83, 145). Kematerapötik ilaçların antiproliferatif ve sitotoksik özelliklerinden dolayı neo-vaskülarizasyon, kallus oluşumu ve konak kemikle greftin osteointegrasyonu üzerine olumsuz etkileri mevcuttur. Kortikosteroidler osteoblastogenezis inhibisyonu, osteoblast ve osteosit apoptozuna neden olarak kemik yoğunluğunun azalmasına bağlı osteoporozu indükler. Kinolonlar, gentamisin, tetrasiklin ve siprofloksasin gibi antibiyotiklerin kemik metabolizması üzerine etkileri kanıtlanmıştır. Non-steroid antienflamatuarların prostoglandin üretimini üzerine etkilerinden dolayı kemik iyileşmesinin gecikmesine, haversian remodelinginin inhibisyonuna, kallusun mineral ve matriks yoğunluğunun azalmasına neden olduğu bilinmektedir (145). Antikoagülan ajanların kemik metabolizması üzerine etkileri hala araştırılmaya devam etmektedir. Özellikle varfarin ve heparin gibi geleneksel tedavilerin gıda ilaç etkileşimi, sık doz ayarlaması ve yeni oral antikoagülanlara göre daha geç etki başlama ve sonlanma sürelerine sahip olmaları gibi dezavantajları; yeni oral antikoagülan ajanların keşfine neden olmuştur (81, 82). Yeni oral antikoagülan ajanların ataları gibi kemik metabolizması üzerine etkileri hala merak konusudur ve araştırılmaya devam etmektedir.

Literatürde varfarin, heparin ve yeni oral antikoagülan ajanların kemik metabolizması, kemik iyileşmesi, osteoporoz, kırık iyileşmesi ve riski üzerine birçok araştırma bulunmaktadır (3, 4, 83, 84, 116, 145-150). Vitamin K antagonisti olan varfarin, faktör II, VII, IX ve X gibi K vitaminiyle ilişkili pıhtılaşma faktörleri üzerinden antikoagülan etki göstermektedir. Heparin, bazofiller ve mast hücreleri tarafından üretilen doğal bir polisakkarit antikoagülandır. Heparin ile uzun süreli tedaviden sonra kendiliğinden meydana gelen birçok kırık vakası bildirilmiştir. Çeşitli in vivo çalışmalarda, heparin ve varfarinin, osteoporoz ve osteopeniye neden olduğu belirtilmiştir. İn vitro çalışmalarda, heparinin kemik hücreleri ve kemik metabolizması üzerindeki zararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, heparin sitokinler ve VEGF gibi kırık iyileşmesinde rol alan büyüme faktörlerini olumsuz yönde etkilemektedir (146).

Heparin, kan pıhtılaşmasında yer alan çoklu proteazları, özellikle trombini (faktör IIa) ve faktör Xa'yı inhibe eden enzim antitrombini bağlar ve aktive eder (146). Etki mekanizmasının; rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ve betriksaban gibi yeni oral antikoagülanlar ile benzer ve faktör Xa üzerinden olması kemik metabolizması üzerine etkilerinin YOAK'larda da görülebileceğini düşündürtmektedir.

Yapılan literatür taramasında rivaroksabanın kemik metabolizması, kırık iyileşmesi, osteoblastlar üzerine etkilerinin araştırıldığı çok sayıda yayın bulunmaktadır (4, 83, 84, 116, 151-161). Literatürdeki in vivo çalışmalar femur kırığı ve iyileşmesi üzerine çalışmalar mevcut olup (116, 151-154), in vitro çalışmalar hücre kültüründe osteoblast aktivitesi üzerine çalışmaları içermektedir (155-158). Fakat oral ve maksillofasiyal cerrahi alanındaki kemik defektlerinde kemik iyileşmesi modelini temsil edecek in vivo çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, rivaroksabanın literatürdeki çalışmalarda bildirilen kemik metabolizmasındaki olumsuz etkilerinin kemik defektlerinde yeni kemik yapımını etkileyeceği öngörülmüş, kemik defektlerinde iyileşmeyi hızlandıracak ve arttıracak biyomateryaller uygulanması planlanmıştır. Çalışmamızda kemik defektlerinin iyileşmesinde başarılı sonuçlar veren hemostatik ajanlardan Ankaferd Blood Stopper®'ın ve kemik greftlerinin, rivaroksaban verilen sıçanlarda oluşturulan kritik boyut kemik defektlerinin iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir. Böylece günümüzde hastalar tarafından kullanım sıklığı artmakta olan rivaroksabanın oral ve maksillofasiyal cerrahi alanındaki tedavilerde olası komplikasyonlarının belirlenmesi ve önlemlerinin bir tedavi protokolü olarak sunulması amaçlanmıştır.

Solayar ve ark. rivaroksabanın; alkalen fosfataz aktivitesi, BMP-2, osteokalsin ve Runx-2 mRNA ekspresyonunda azalmaya yol açarak osteoblast aktivitesi üzerinde genel bir olumsuz etkiye yol açtığını bildirmiştir. Çalışma bulgularının rivaroksabanın osteoblast fonksiyonunu üzerine olumsuz etkisi olduğunu gösterdiğini; fakat rivaroksaban tedavisinin bu etkilerinin in vivo kemik homeostazında gözle görülür etkilere dönüşüp dönüşmeyeceğini aydınlatmak için daha ileri in vivo araştırmalar yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (4). Klüter ve ark.'nın çalışmasında 48 adet Wistar Albino cinsi sıçanın sağ femur kemiklerinde oluşturan kapalı kırık modelinde kemik iyileşmesini değerlendirilmiştir. Klüter ve ark. yapay kırık oluşumundan sonra sıçanlara

3 mg/kg/gün rivaroksaban vermiştir. Deney grubuna göre sıçanlar kırık oluşumundan sonraki 28. ve. 49. günde sakrifiye edilmiştir. 28 günde kallus oluşumu gözlendiği ve 49 günde kallusun tamamen kemikleştiği belirtilmiştir. Kemik yoğunluğu ve hacmi açısından kontrol grubuyla rivaroksaban grubu arasında anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir (116). Çalışmamızda Klüter ve ark. yapmış olduğu çalışma örnek alınarak Wistar Albino cinsi sıçanlara 3 mg/kg/gün rivaroksaban verilmesine ve cerrahi operasyon sonrası iyileşme süresinin 4 hafta olarak belirlenmesine karar verilmiştir.

Xia ve ark. çalışmalarında heparin ve rivaroksabanın kemik metabolizması ve mikroyapısı üzerine etkilerini karşılaştırmıştır. 24 adet 3 aylık Wistar Albino cinsi sıçanlara 4 hafta boyunca femur eklem değişimi ameliyatı öncesinde rivaroksaban ve heparin verilmiştir. Ameliyat sonrası 28. günde deney hayvanları sakrifiye edilmiştir Çalışmanın sonucunda rivaroksaban ve heparinin kemiğin trabeküler yapısı üzerinde zararlı etkisi olduğu; fakat rivaroksabanın heparine göre daha az yan etkisi olduğu bildirilmiştir (153). Gültekin ve ark. ise çalışmalarında 32 adet 10-12 haftalık Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanda yaptıkları mini açık femur kırık modelinde enoksaparin, fondaparinuks ve rivaroksabanın kırık kaynaması üzerine etkilerini incelemiştir. Gültekin ve ark. sıçanlara oral gavaj yoluyla 3 mg/kg/gün rivaroksaban verdiklerini belirtmiştir. Çalışmanın sonucunda rivaroksabanın kemik iyileşmesi üzerine herhangi bir olumsuz etkisi olmadığını bildirmişlerdir (154). Bu çalışmalardaki rivaroksaban dozu, veriliş yolu ve ilaç verilme süreleri çalışmamızın yöntemini belirlemede baz alınmıştır (150, 153, 154).

Prodinger ve ark. 70 adet Wistar Albino erkek sıçanda enoksaparin ve rivaroksabanın sağ femurda oluşturulan kırık iyileşmesi üzerine etkilerini incelemiştir. Alınan örneklerdeki kallus oluşumunu, kallus hacmini, mineral yoğunluğunu, trabeküler kalınlığı ve morfolojik değişiklikleri mikro CT ile karşılaştırmışlardır. Rivaroksaban grubunda kallus yoğunluğundaki azalmanın, kallus hacminde ve kemik mineral içeriğindeki artışın anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. Prodinger ve ark. literatürdeki çalışmaların kallus hacminin fazla olmasının matürasyonu geciktirdiği ve kırık iyileşmesini olumsuz etkilediğini belirttiğini; fakat aslında doku mineral yoğunluğunun en önemli faktör olduğunu söylemiştir. Bu çalışmada kallusun mikroyapısal özellikleri ve

biyomekanik uygulamalar üzerinde durulduğundan, kallus içindeki hücresel davranış ve değişiklikler incelenmesi gerektiğini belirtmiştirler (151).

Pilge ve ark. enoksaparin ve rivaroksabanın mezenkimal kök hücreler üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmanın sonucunda rivaroksabanın mezenkimal kök hücre migrasyonu, proliferasyonu ve IGF-1, IGF-2 ve BMP-2 gibi osteojenik farklılaşma markerları üzerinde etkisi olmadığı sonucuna varmıştır (152).

Somjen ve ark. hücre kültüründe osteoblastlar üzerine yaptıkları çalışmada, rivaroksabanın farklı konsantrasyonlarda (0,01-50 µg/ml) SaOS-2 hücrelerinin proliferasyonunu azalttığını; osteoblastların enerji metabolizmasını, alkalen fosfataz spesifik aktivitesini, östrojen, paratiroid hormon ve D vitamini bileşikleri gibi çeşitli hormonlar tarafından mRNA modülasyonunu inhibe ettiği sonucuna varmıştır. Faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban ve yeni oral koagülanların heparine benzer bir yol ile osteoblast yüzeyindeki proteinlere bağlanmada büyüme faktörleriyle rekabet içinde olduğu düşünülmektedir. Bu yolla rivaroksabanın da osteoblastların büyümesini inhibe ettiği, sekonder osteoporoz ve kırık iyileşmesinde gecikmeye sebep olduğu bildirilmiştir (155). Somjen ve ark. diğer bir çalışmalarında, rivaroksabanın kemik modüle edici hormonların uyarıcı etkilerini önemli ölçüde inhibe ettiğini belirtmiştir (156). Gigi ve ark. rivaroksabanın SaOS-2 hücrelerinde kemik oluşumunu inhibe ettiğini bildirmiştir (158).

Xia ve ark. 0,013 µg/ml, 0,13 µg/ml, 1,3 µg/ml ve 13 µg/ml konsantrasyonda rivaroksabanın osteoblastlar üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, Solayar ve ark. yaptıkları çalışmanın aksine aslında düşük konsantrasyondaki (0,013 µg/ml ve 0,13 µg/ml) rivaroksabanın osteoblast hücrelerinin yaşayabilirliğini %10-15 arttığını bildirmiştir. Yüksek konsantrasyondaki (13 µg/ml) rivaroksabanın ise osteoblastların yaşayabilirliğini düşürdüğünü bildirmişlerdir. Rivaroksabanın osteogenezis, kondrogenezis ve kemik homeostazı regülasyonundan sorumlu FGF2 ekspresyonunu inhibe ettiği sonucuna varmışlardır (157).

Namba ve ark. yaptıkları çalışmada atriyal fibrilasyon hastalarında rivaroksaban ve varfarinin; osteokalsin, alkalen fosfataz ve osteopontin gibi kemik metabolizma biyomarker değerleri üzerine etkilerini değerlendirmiştir. Çalışmanın sonucunda

rivaroksabanın osteoporoz açısından varfarine göre daha güvenli bir ilaç olduğunu bildirilmiştir (159). Bir diğer çalışmada, Binding ve ark. atriyal fibrilasyon hastalarında yeni oral antikoagülanların osteoporotik etkilerini araştırmıştır. YOAK'ların VKA ile karşılaştırıldığında, herhangi bir kırık riski ve majör osteoporotik kırık açısından daha güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır (160). Lucenteforte ve ark. varfarin veya yeni oral koagülan ajanlar kullanan hastalarda osteoporotik kırık riskini araştırdıkları çalışmada, varfarinin özellikle kadın ve yaşlı hastalarda osteoporotik kırık açısından daha riskli bir ilaç olduğunu belirtmiştir (161).

Rivaroksabanın hayvan deneylerinde kemik metabolizması, kemik yoğunluğu ve kallus oluşumu; hücre kültürü çalışmalarında osteoblastlar ve klinik kırık iyileşmesi çalışmalarında biyomarkerlar ve kırık riski üzerine etkileri araştırılmıştır (151-161). Çalışmamızda rivaroksabanın kemik hücreleri üzerine etkileri; yeni kemik yapımı, iyileşme skoru ve fibrozisin histolojik olarak değerlendirilmesiyle incelenmiştir. Rivaroksabanın etkilerinin yanı sıra kemik grefti ve Ankaferd Blood Stopper®'ın da kemik iyileşmesi üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmamız sonucunda elde edilen hiçbir histopatolojik örnekte 28 gün sonunda defekt bölgesinin tamamen yeni kemik ile dolduğu ve lamellar kemik oluştuğu gözlenmemiştir. Bu sonuçlar Bosch ve ark.'nın çalışmalarında sıçan kalvaryumunda parietal kemikte çift taraflı açılan 5 mm defektin kritik boyut bir defekt olduğu düşüncesini desteklemektedir (129).

Histopatolojik açıdan bizim çalışmamıza baktığımızda; çalışma gruplarında nekroz ve yabancı cisim reaksiyonu görülmemiştir. Bu nedenle istatistiksel değerlendirme sonucunda p değeri hesaplanamamıştır. İltihap sadece RXB(+)/KG grubunda saptanmıştır. Bu grup ile diğer gruplar iltihap açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,007). Bu duruma greft materyalinin sebep olduğu düşünülmektedir.

RXB(+)/SF grubu ile RXB(-)/SF grubu karşılaştırıldığında; fibrozis açısından anlamlı bir fark izlenmiştir (p=0,026). RXB(+)/SF grubunda, RXB(-)/SF grubuna göre yeni kemik yapımında da anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,000). Kemik defektinde

fibrozis ve yeni kemik yapımı miktarının artışı, RXB'e bağlı pıhtılaşma süresinin uzaması ve defekt bölgesine hücre göçünün uyarılması kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bu sonuçlar RXB'nin defekt bölgesindeki yeni oluşan fibroblast ve osteoblastların beslenmesini arttırdığını düşündürtmüştür.

RXB(+)/KG grubu ile RXB(-)/KG grubu karşılaştırıldığında; fibrozis (p=0,128), yeni kemik yapımı (p=1,000) ve iyileşme skoru (p=0,261) açısından anlamlı fark bulunamamıştır. RXB(+)/KG/ABS grubu ile RXB (-)/KG/ABS grubu karşılaştırıldığında da fibrozis (p=0,315), yeni kemik yapımı (p=0,608) ve iyileşme skoru (p=1,000) açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızın sonuçları Gültekin ve ark., Klüter ve ark. ve Pilge ve ark. çalışmalarıyla örtüşmekte, RXB'nin kemik iyileşme sürecine olumsuz bir etkisi olmadığı görüşünü desteklemektedir (116, 152, 154).

RXB(+)/SF grubu ile RXB(+)/KG grubu arasında iyileşme skoru (p=0,000) ve fibrozis (p=0,049) değerlendirildiğinde RXB(+)/KG grubu lehine anlamlı bir fark saptanmıştır. Fakat gruplar arasında yeni kemik yapımı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (p=1,000). Çalışmamız RXB(-)/KG ve RXB(-)/KG/ABS gruplarının RXB(-)/SF grubuna karşı yeni kemik yapımı (sırasıyla p=0,000); (p=0,000)) açısından anlamlı fark olduğunu ortaya koyduğundan kemik greftlerinin yeni kemik yapımı üzerine olumlu etkileri olduğu sonucuna varılmıştır. RXB(+)/SF grubu ile RXB(+)/KG grubu arasında yeni kemik yapımı açısından anlamlı bir fark olmaması RXB'nin defekt bölgesinde osteoblast göçünü ve osteoblastların beslenmesini arttırdığından yeni kemik yapımı sonuçlarının kemik grefti uygulamasına yakın çıkmasına neden olduğu şeklinde yorumlanmıştır. RXB(-)/SF grubu ile RXB(-)/KG grubu karşılaştırıldığında yeni kemik yapımı (p=0,000), iyileşme skoru (p=0,002) ve fibrozis (p=0,026) açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu sonuçlar da kemik greftinin osteokondüktif ve osteoindüktif etki ile yeni kemik yapımını arttırdığı ortaya koymaktadır.

RXB(+)/KG grubu ile RXB(+)/KG/ABS grubu karşılaştırıldığında fibrozis (p=0,619), yeni kemik yapımı (p=0,609) ve iyileşme skoru (p=0,132) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. RXB(-)/KG grubu ile RXB(-)/KG/ABS grubu karşılaştırıldığında fibrozis (p=0,155) ve yeni kemik yapımı (p=1,000) açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. İyileşme skorunda ise; RXB(-)/KG/ABS grubunda daha fazla

tamamlanmış kıkırdak oluşumu gözlenmiş ve anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,046). Bu durum Ankaferd Blood Stopper®'ın kemikleşme sürecini pozitif yönde etkilediğini düşündürtse de yeni kemik yapımını anlamlı olarak arttırmadığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuç Çakır'ın ABS'nin erken dönem kemik iyileşmesini hızlandırdığı düşüncesini desteklemektedir (143). İşler ve ark. çalışmalarında ABS'nin yabancı cisim reaksiyonuna neden olmadığı, yeni kemik yapımını arttırdığı, enflamasyonu ve nekrozu azalttığını bildirmiştir (7). Bizim çalışmamıza göre ABS'nin yabancı cisim reaksiyonuna neden olmadığı, yeni kemik yapımı, enflamasyon ve nekroz üzerine etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. RXB(-)/SF grubu ile RXB(-)/KG/ABS grubu karşılaştırıldığında fibrozis (p=0,000), yeni kemik yapımı (p=0,000) ve iyileşme skoru (p=0,000) açısından anlamlı fark saptanmıştır. Bu sonuçlar ABS ve kemik greftinin beraber kullanılmasının kemik iyileşmesi ve yeni kemik yapımı üzerine olumlu etkileri olduğunu düşündürtmektedir.

6. SONUÇ

- Wistar Albino cinsi sıçanlarda üzerinde yapmış olduğumuz deneysel çalışma, herhangi bir komplikasyon, enfeksiyon veya ölüm gerçekleşmeden başarılı bir şekilde sonlanmıştır. Kalvaryum parietal kemik üzerinde açılan 5 mm çapında simetrik iki adet dairesel defekt modelinin, kemik rejenerasyonu için uygun bir model olduğu ve kendiliğinden iyileşmediği ortaya konmuştur.
- Literatür taramasında rivaroksabanın etkilerinin araştırıldığı çalışmalar in vivo kırık çalışmaları, in vitro hücre kültürü çalışmaları ve retrospektif klinik araştırmalardır. Çalışmamız rivaroksabanın kritik boyut kemik defekti iyileşmesinde etkilerinin incelendiği ilk çalışmadır. Ayrıca sıçan kalvaryum defektlerinin iyileşmesi üzerine rivaroksabanın etkilerinin incelendiği ilk çalışmadır. Deneysel femur kırığı çalışmalarında rivaroksaban son zamanlarda sıklıkla tercih edilmektedir. Sıçanlarda kalvaryal kritik boyut defekt modelinin sıçanlarda femur kırığı iyileşmesi modeline alternatif olarak kullanılabileceği söylenebilir.
- Rivaroksabanın 3 mg/kg/gün dozunda ve oral gavaj yöntemiyle sıçanlara kolayca verilebildiği ve benzer çalışmalarda bu yöntemin kullanılabileceği tespit edilmiştir.
- Ayrıca çalışmamız, rivaroksabanın kemik metabolizması üzerine etkilerini araştırırken kemik grefti ve Ankaferd Blood Stopper®'ın da çalışma gruplarına dahil edilmesinden dolayı özgün bir çalışmadır.
- Rivaroksabanın yeni kemik yapımı miktarı ve kemik iyileşme süreci üzerine olumsuz bir etkisinin olmayabileceği ortaya konulmuştur.
- Ankaferd Blood Stopper®'ın erken dönem kemik iyileşme sürecini olumlu yönde etkilediği; fakat kemik yapım miktarını arttırmadığı sonucuna varılmıştır.
- Rivaroksaban, sıklıkla diz eklem protezi ameliyatları sonrası venöz tromboembolizm riskini önlemek, akut koroner sendromlar, iskemik inme, geçici iskemik atak ve sistemik emboli tedavisi amacıyla hastalara verilmektedir. Yeni nesil antikoagülanlardan olan bu ilacın güncel bir ilaç olması ve gelecekte kullanımının yaygınlaşma ihtimalinden dolayı, oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında araştırmaya açık bir konudur.

- Rivaroksabanın daha yüksek dozlarda ve uzun süre kullanımının modelleneceği in vivo çalışmalarla kemik metabolizması üzerine etkilerinin araştırılması için başka çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Greenberg AM, Prein J. *Craniomaxillofacial Reconstructive and Corrective Bone Surgery*. New York: Springer; 2002.
2. Öngen Z. Yaşlı hastalarda antikoagülan tedavi ve yeni oral antikoagülan ilaçların kullanımı. *Turk Kardiyol Dern Ars* 1991; **45**(5): 86-88.
3. Signorelli SS, Scuto S, Marino E, Giusti M, Xourafa A, Gaudio A. Anticoagulants and Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences* 2019; **20(**21): 5275.
4. Solayar GN, Walsh PM, Mulhall KJ. The effect of a new direct Factor Xa inhibitor on human osteoblasts: an in-vitro study comparing the effect of rivaroxaban with enoxaparin. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011; **12**(1): 247.
5. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, Firat HC. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper®. *Journal of International Medical Research* 2008; **36**(1): 163-170.
6. Ezirganli Ş, Kazancioğlu HO, Acar AH, Özdemir H, Kuzu E, İnan DŞ. Effects of Ankaferd BloodStopper on bone healing in an ovariectomized osteoporotic rat model. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2017; **13**(5): 1827-1831.
7. İşler SC, Demircan S, Çakarer S, Çebi Z, Keskin C, Soluk M, Yüzbaşıoğlu E. Effects of folk medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper® on early bone healing. *Journal of Applied Oral Science* 2011; **18**(4): 409-414.
8. İnsal B, Pişkin İ. Kemik Dokusunun Fizyolojisi. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi* 2017; **28**(1): 28-32.
9. Hernandez-Gil IFT, Gracia MA, del Canto Pingarrón M, Jerez LB. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral* 2006; **11**: 47-51.
10. Lawrence GR. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clinical Chemistry*. 1999; **45**: 1353-1358.
11. Teti A, Zallone A. Do osteocytes contribute to bone mineral homeostasis? Osteocytic osteolysis revisited. *Bone* 2009; **44**(1): 11-16.
12. Oral Çilingiroğlu R. *Overektomi uygulanmış sıçanların tibialarında oluşturulan kemik defektinde sistemik parathormon tedavisinin ve lokal kemik greftlerinin kemik yapımı üzerine etkilerinin karşılaştırılması* [web page on the Internet] (2018). Erişim 22.11.2019, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene

Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Tezi: http://nek.istanbul.edu.tr:4444/ekos/TEZ/43486.pdf

13. Doblaré M, Garcia JM, Gómez MJ. Modelling bone tissue fracture and healing: a review. *Engineering Fracture Mechanics* 2004; **71**: 1809-1840.
14. Feng X. Chemical and biochemical basis of cell-bone matrix interaction in health and disease. *Current Chemical Biology* 2009; **3**(2): 189-196.
15. Aytekin Y, Solakoğlu S, editor. *Temel Histoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003.
16. Fonseca RJ, Walker RV, Betts NJ, Barber HD. *Oral and Maxillofacial Trauma*. Philadelphia: Ed. Saunders Co.; 1991.
17. Telci A. Bağ Dokusu. İçinde Gürdol F, Ademoğlu E, editor. *Tıbbi Biyokimya*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006. pp. 606-619.
18. Mescher AL, editor. *Junqueira's Basic Histology: Text & Atlas.* 14th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2013.
19. Bain BJ, Clark DM, Wilkins BS. *Bone Marrow Pathology*. 5th ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2019.
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. Nasution IA. *Histology: Cartilage and Bone.* [web page on the Internet] (2015). Erişim 23.11.2019, Süleyman Demirel Üniversitesi: https://www.researchgate.net/profile/Abdillah_Nasution/publication/281628359_HistologyCARTILAGE_AND_BONE/links/55f0bdb708aedecb68ffc17f/HistologyCARTILAGE-AND-BONE.pdf
22. Tanrıkulu S, Gönen E. Kırık iyileşmesi. *Totbid Dergisi* 2017; **16**: 455-475.
23. Çay FH, Sezer N. Kemik yapısı ve kemik döngüsü üzerine bir derleme. *Fiziksel Tıp* 2002; **5**(3): 177-184.
24. Ovalle WK, Nahirney PC, editor. *Netter's Essential Histology: With Student Consult Access.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2013.
25. Çavuşoğlu H, editor. *Tıbbi Fizyoloji.* 10th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001.
26. Stevenson JC, Marsh MS. *An Atlas of Osteoporosis.* 3rd ed. London: Informa Healthcare; 2008.

27. Tiedemann K, Le Nihouannen D, Fong JE, Hussein O, Barralet JE, Komarova SV. Regulation of osteoclast growth and fusion by mTOR/raptor and mTOR/rictor/Akt. *Frontiers In Cell and Developmental Biology* 2017; **5**: 54.
28. Little N, Rogers B, Flannery M. Bone formation, remodelling and healing. *Surgery* 2011; **29**(4): 141-45.
29. Schell H, Lienau J, Epari DR, Seebeck P, Exner C, Muchow S ve ark. Osteoclastic activity begins early and increases over the course of bone healing. *Bone* 2006; **38**(4): 547-54.
30. İşler SC. *Otojen kemik greft fiksasyonunda kullanılan rezorbe olabilen vidalar ile titanyum vidaların kemik iyileşmesinde etkilerinin histopatolojik incelenmesi* [web page on the Internet] (2008). Erişim 22.11.2019, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Tezi: https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=-Z0vbSUgrhM9fXoGkRe6Q-oz8pej06bhY3qkgYceBYcCu2FbHhDRtsmfSF_I36kX
31. Jee WS. Integrated Bone Tissue Physiology: Anatomy and Physiology. İçinde Cowin CS, editor. *Bone Mechanics Handbook.* 2nd ed. Florida: CRC Press; 2001. pp: 1-68.
32. Güven G. *Hemostatik ajan olan Ankaferd Blood Stopper (ABS)'ın kemik ve yumuşak doku yarası üzerine erken ve geç dönem etkilerinin histopatolojik olarak araştırılması* [web page on the Internet] (2012). Erişim 22.11.2019, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Tezi: https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=RYan9_S-Z7Eir3xdWGXBiNNRvH9JBaa9r6DHdM8n90s8c_HfNTIhrmlODGxVe0Lv
33. Ozaki A. Role of fracture hematoma and periosteum during fracture healing in rats. Interaction of fracture hematoma and the periosteum in the initial step of the healing process. *J Orthop Sc.* 2000; **5**(1): 64-70.
34. Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature* 2014; **505**(7483): 327-334.
35. Lopes D, Martins-Cruz C, Oliveira MB, Mano JF. Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies. *Biomaterials* 2018; **185**: 240-275.
36. García JR, García AJ. Biomaterial-mediated strategies targeting vascularization for bone repair. *Drug Delivery and Translational Research* 2016; **6**(2): 77-95.
37. Prisby RD. Mechanical, hormonal and metabolic influences on blood vessels, blood flow and bone. *Journal of Endocrinology* 2017; **235**(3): R77-R100.

38. Allen MR, Burr DB. Bone Modeling and Remodeling. İçinde *Basic and Applied Bone Biology.* London: Academic Press; 2014. pp: 75-90.
39. Seeman E. Bone modeling and remodeling. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression* 2009; **19**(3): 219-233.
40. Mackiewicz Z, Niklińska WE, Kowalewska J, Chyczewski L. Bone as a source of organism vitality and regeneration. *Folia Histochem Cytobiol* 2011;**49**(4): 558-569.
41. Kenkre JS, Bassett JHD. The bone remodelling cycle. *Annals of Clinical Biochemistry* 2018; **55**(3): 308-327.
42. Florencio-Silva R, Sasso GRDS, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *BioMed Research International* 2015; **2015**: 421746.
43. Boyce BF, Li J, Xing L, Yao Z. Bone remodeling and the role of traf3 in osteoclastic bone resorption. *Frontiers in Immunology* 2018; **9**: 1-12.
44. Estai MA, Soelaiman IN, Shuid AN, Das S, Ali AM, Suhaimi FH. Histological changes in the fracture callus following the administration of water extract of Piper sarmentosum (Daun Kadok) in estrogen-deficient rats. *Iranian Journal of Medical Sciences* 2011; **36**(4): 281.
45. Berendsen AD, Pinnow EL, Maeda A, Brown AC, McCartney-Francis N, Kram V ve ark. Biglycan modulates angiogenesis and bone formation during fracture healing. *Matrix Biology* 2014; **35**: 223-231.
46. Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury* 2011; **42**(6): 551-555.
47. Shapiro F. Cortical bone repair. The relationship of the lacunar-canalicular system and intercellular gap junctions to the repair process. *The Journal of Bone and Joint Surgery- American Volume* 1988; **70**(7): 1067–81.
48. Izzawati B, Daud R, Rojan A, Majid MA, Najwa MN, Zain NAM ve ark. The effect of bone healing condition on the stress of screw fixation in orthotropic femur bone for fracture stabilization. *Materials Today: Proceedings* 2019; **16**: 2160-2169.
49. Tosounidis T, Kontakis G, Nikolaou V, Papathanassopoulos A, Giannoudis PV. Fracture healing and bone repair: an update. *Trauma* 2009; **11**(3): 145-156.
50. Oryan A, Monazzah S, Bigham-Sadegh A. Bone injury and fracture healing biology. *Biomedical and Environmental Sciences* 2015; **28**(1): 57-71.

51. Kapetanakis S, Nastoulis E, Demetischa T, Demetriou T. The effect of Low molecular weight heparins on fracture healing. *The Open Orthopedics Journal* 2015; **9**:226-236.
52. Schlickewei CW, Kleinertz H, Thiesen DM, Mader K, Priemel M, Frosch KH ve ark. Current and Future Concepts for the Treatment of Impaired Fracture Healing. *International Journal of Molecular Sciences* 2019; **20**(22): 5805.
53. Bigham-Sadegh A, Oryan A. Basic concepts regarding fracture healing and the current options and future directions in managing bone fractures. *International Wound Journal* 2015; **12**(3): 238-247.
54. Hankenson KD, Zimmerman G, Marcucio R. Biological perspectives of delayed fracture healing. *Injury* 2014; **45**: S8-S15.
55. Jahagirdar R, Scammell BE. Principles of fracture healing and disorders of bone union. *Surgery (Oxford)* 2009; **27**(2): 63-69.
56. Laurencin CT, Jiang T, editor. *Bone Graft Substitutes and Bone Regenerative Engineering*. 2nd ed. Pennsylvania: ASTM International; 2014.
57. García-Gareta E, Coathup MJ, Blunn GW. Osteoinduction of bone grafting materials for bone repair and regeneration. *Bone* 2015; **81**: 112-121.
58. Titsinides S, Agrogiannis G, Karatzas T. Bone grafting materials in dentoalveolar reconstruction: a comprehensive review. *Japanese Dental Science Review* 2019; **55**(1): 26-32.
59. Cook EA, Cook JJ. Bone graft substitutes and allografts for reconstruction of the foot and ankle. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery* 2009; **26**(4): 589-605.
60. Wang W, Yeung KW. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioactive Materials* 2017; **2**(4): 224-247.
61. Ozer K, Chung KC. The use of bone grafts and substitutes in the treatment of distal radius fractures. *Hand Clinics 2012;* **28**(2): 217-223.
62. Bhatt RA, Rozental TD. Bone graft substitutes. *Hand Clinics*, **28**(4): 457-468.
63. Khanijou M, Seriwatanachai D, Boonsiriseth K, Suphangul S, Pairuchvej V, Srisatjaluk RL ve ark. Bone graft material derived from extracted tooth: A review literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology* 2019; **31**(1): 1-7.
64. Roden JR. Principles of bone grafting. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 2010; **22**(3): 295-300.

65. Precheur HV. Bone graft materials. *Dental Clinics of North America* 2007; **51**(3): 729-746.
66. Deatherage J. Bone materials available for alveolar grafting. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 2010; **22**(3): 347-352.
67. Cannada LK. Viable bone and circulatory factors required for survival of bone grafts. *Orthopedic Clinics* 2010; **41**(1): 5-13.
68. Herford AS, Dean JS. Complications in bone grafting. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 2011; **23**(3): 433-442.
69. Roberts TT, Rosenbaum AJ. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. *Organogenesis* 2012; **8**(4): 114-124.
70. Shibuya N, Jupiter DC. Bone graft substitute: allograft and xenograft. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery* 2015; **32**(1): 21-34.
71. Kao ST, Scott DD. A review of bone substitutes. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 2007; **19**(4): 513-521.
72. Pountos I, Giannoudis PV. Is there a role of coral bone substitutes in bone repair?. *Injury* 2016; **47**(12): 2606-2613.
73. Reynolds MA, Aichelmann-Reidy ME, Branch-Mays GL. Regeneration of periodontal tissue: bone replacement grafts. *Dental Clinics* 2010; **54**(1): 55-71.
74. Sonmez MM, Armagan R, Ugurlar M, Eren T. Allografts versus equine Xenografts in calcaneal fracture repair. *The Journal of Foot and Ankle Surgery* 2017; **56**(3): 510-513.
75. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Injury* 2005; **36**(3): S20-S27.
76. Lobb DC, DeGeorge Jr BR, Chhabra AB. Bone graft substitutes: Current concepts and future expectations. *The Journal of Hand Surgery* 2019; **44**(6): 497-505.
77. Ghasemi-Mobarakeh L, Kolahreez D, Ramakrishna S, Williams D. Key terminology in biomaterials and biocompatibility. *Current Opinion in Biomedical Engineering* 2019; **10**: 45-50.
78. Greenwald AS, Boden SD, Goldberg VM, Khan Y, Laurencin CT, Rosier RN. Bone-graft substitutes: facts, fictions, and applications. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2001; **83**(2_suppl_2): S98-103.

79. Denry I, Kuhn LT. Design and characterization of calcium phosphate ceramic scaffolds for bone tissue engineering. *Dental Materials* 2016; **32**(1): 43-53.
80. Daculsi G, Fellah BH, Miramond T, Durand M. Osteoconduction, Osteogenicity, Osteoinduction, what are the fundamental properties for a smart bone substitutes. *Irbm* 2013; **34**(4-5): 346-348.
81. Chan NC, Weitz JI. Rivaroxaban for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Future Cardiology* 2019; **15**(02):63-77.
82. Levy JH, Spyropoulos AC, Samama CM, Douketis J. Direct oral anticoagulants: new drugs and new concepts. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2014; **7**(12): 1333-1351.
83. Peláez-Damy P, Torres-Gómez A, Mas-Celis F, Martínez-Villalobos M. A comparative study in patients with fractures of the lower limbs between rivaroxaban versus enoxaparin and its impact on bone healing time. *Acta Ortopedica Mexicana* 2017; **31**(4): 177-181.
84. Dadwal G, Schulte-Huxel T, Kolb G. Effect of antithrombotic drugs on bone health. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2019; **2019**:1-5.
85. Dobesh PP, Bhatt SH, Trujillo TC, Glaubius K. Antidotes for reversal of direct oral anticoagulants. *Pharmacology & Therapeutics* 2019; **204**:107405.
86. Alpua M. İnmenin önlenmesinde yeni oral antikoagülan ajanlar. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2016; **18**(1): 23-27.
87. Pandit N, Singla RK, Shrivastava B. Current updates on oxazolidinone and its significance. *International Journal of Medicinal Chemistry* 2012; **2012**:1-24.
88. Kreutz R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban–an oral, direct factor Xa inhibitor. *Current Clinical Pharmacology* 2014; **9**(1): 75-83.
89. Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban–an oral, direct Factor Xa inhibitor–compared with other anticoagulants. *Thrombosis Research* 2011; **127**(6): 497-504.
90. Misselwitz F, Berkowitz SD, Perzborn E. The discovery and development of rivaroxaban. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2011; **1222**(1): 64-75.
91. Mueck W, Stampfuss J, Kubitza D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clinical Pharmacokinetics* 2014; **53**(1): 1-16.

92. Santa Cruz Biotechnology. *Rivaroxaban (CAS 366789-02-8)* [web page on the Internet]. Erişim 06.12.2019: https://www.scbt.com/p/rivaroxaban-366789-02-8
93. Borris LC. New compounds in the management of venous thromboembolism after orthopedic surgery: focus on rivaroxaban. *Vascular Health and Risk Management* 2008; **4**(4): 855-862.
94. Varin R, Mirshahi S, Mirshahi P, Chidiac J, Kierzek G, Marie JP ve ark. Effect of Rivaroxaban, an Oral Direct Factor Xa Inhibitor, on Whole Blood Clot Permeation and Thrombolysis: Critical Role of Red Blood Cells Blood. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009; **114:** 1064.
95. Kabaş DH. *Rivaroksaban nanokristallerinin hazırlanması ve in vitro- in vivo değerlendirilmesi* [web page on the Internet] (2018). Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofarmasötik ve Farmokinetik Programı Doktora Tezi: https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=MzP7PYssFqdb3WIjlroAkcd4aLEzdUz-vZ0SDndwrTllDpj2LnF_xvw6KXI8p57M
96. Kubitza D, Perzborn E, Berkowitz SD. The discovery of rivaroxaban: translating preclinical assessments into clinical practice. *Frontiers in Pharmacology* 2013; **4**: 145.
97. Tutar N, Baran B. Yeni Antikoagülanlar Ne Vaat Ediyor?. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2015; **3**(1): 24-33
98. Verma AK, Brighton TA. The direct factor Xa inhibitor rivaroxaban. *Medical Journal of Australia* 2009; **190**(7): 379-383.
99. Gülmez Ö. Dabigatran, Rivaroksaban ve Apiksaban: Yeni Umutlar, Yeni Sorunlar. *Güncel Gastroenteroloji* 2014;**18(**3): 352-357.
100. MP SK. Local hemostatic agents in the management of bleeding in oral surgery. *Asian J Pharm Clin Res* 2016; **9**(3): 35-41.
101. Evans BE. Local hemostatic agents (and techniques). *Scandinavian Journal of Haematology* 1984; **33**(S40): 417-422.
102. Svensson R, Hallmer F, Englesson CS, Svensson PJ, Becktor JP. Treatment with local hemostatic agents and primary closure after tooth extraction in warfarin treated patients. *Swedish Dental Journal* 2013; **2**(37): 71-77.
103. Çakarer S, Eyüpoğlu E, Günes ÇÖ, Küseoğlu BG, Berberoğlu HK, Keskin C. Evaluation of the hemostatic effects of Ankaferd blood stopper during dental

extractions in patients on antithrombotic therapy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasi*s 2013; **19**(1): 96-99.

104. Aktop S, Emekli-Alturfan E, Ozer C, Gonul O, Garip H, Yarat A ve ark. Effects of Ankaferd Blood Stopper and Celox on the tissue factor activities of warfarin-treated rats. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2014; **20**(1): 16-21.

105. Alpay A, Ugurbas SC, Evren C, Bektas S, Çalıskan S, Ugurbas SH. Use of a novel haemostatic agent: ankaferd blood stopper in conjunctival incisions. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 2011; **39**(8): 793-798.

106. Orhan I, Dogan R, Soylu E, Aksoy F, Veyseller B, Ozturan O ve ark. Histopathological evaluation of Ankaferd blood stopper use in the rabbit septoplasty model. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2015; **79**(3): 305-309.

107. Ercetin S, Haznedaroglu IC, Kurt M, Aktas A, Goker H, Ozdemir O ve ark. Safety and efficacy of Ankaferd Blood Stopper in dental surgery. *International Journal of Hematology and Oncology* 2010; **28**(4): 001-005.

108. Kullanım Kılavuzu. *Ankaferd Blood Stopper Sprey 100 ml* [web page on the Internet]. Erişim 06.12.2019: http://andilac.com/wp-content/uploads/kullanimkilavuzlari/100_ml_sprey_kullanım_kılavuzu.pdf

109. Pamuk F, Cetinkaya BO, Keles GC, Balli U, Koyuncuoglu CZ, Cintan S ve ark. Ankaferd blood stopper enhances healing after osseous grafting in patients with intrabony periodontal defects. *Journal of Periodontal Research* 2016; **51**(4): 540-547.

110. Teker AM, Korkut AY, Kahya V, Gedikli O. Prospective, randomized, controlled clinical trial of Ankaferd Blood Stopper in patients with acute anterior epistaxis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2010; **267**(9): 1377-1381.

111. Kose R, Sogut O, Demir T, Koruk I. Hemostatic efficacy of folkloric medicinal plant extract in a rat skin bleeding model. *Dermatologic Surgery* 2012; **38**(5): 760-766.

112. Kuru S, Kismet K, Bag YM, Barlas AM, Senes M, Durak M ve ark. Does the application of Ankaferd Blood Stopper rectally have positive effects on the healing of colorectal anastomosis and prevention of anastomotic leakage? An experimental study. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2017; **96**: 968-973.

113. Zhang BB, Dai Y, Liao ZX, Ding LS. Three new antibacterial active diarylheptanoids from Alpinia officinarum. *Fitoterapia* 2010; **81**(7): 948-952.

114. Gruenwalkd J, Brendler T, Jaenicke C, editor. C. *PDR for Herbal Medicines*. 4th ed. Montvale, New Jersey: Thomson Healthcare; 2007.

115. Fisgin NT, Cayci YT, Coban AY, Ozatli D, Tanyel E, Durupinar B ve ark. Antimicrobial activity of plant extract Ankaferd Blood Stopper®. *Fitoterapia* 2009; **80**(1): 48-50.

116. Klüter T, Weuster M, Brüggemann S, Menzdorf L, Fitschen-Oestern S, Steubesand N ve ark. Rivaroxaban does not impair fracture healing in a rat femur fracture model: an experimental study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2015; **16**(1): 79-86.

117. Allen HL, Wase A, Bear WT. Indomethacin and aspirin: Effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1980; **51**(1-6): 595-600.

118. Ashour AA, Zaghloul M, Mahmoud W, Helal ME, Grawish ME. Gelfoam haemostatic agent with or without autologous bone marrow-derived stem cells for the regeneration of critical-size mandibular defects in the rabbit. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2018; **47**(11): 1488-1494.

119. Ezirganlı Ş, Kazancıoğlu HO, Mihmanlı A, Aydın MŞ, Sharifov R, Alkan A. The effect of local simvastatin application on critical size defects in the diabetic rats. *Clinical Oral Implants Research* 2014; **25**(8): 969-976.

120. Gosain AK, Song L, Yu P, Mehrara BJ, Maeda CY, Gold, LI ve ark. Osteogenesis in cranial defects: reassessment of the concept of critical size and the expression of TGF-β isoforms. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2000; **106**(2): 360-371.

121. Yazdi FK, Mostaghni E, Moghadam SA, Faghihi S, Monabati A, Amid R. A comparison of the healing capabilities of various grafting materials in critical-size defects in guinea pig calvaria. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2013; **28(**5): 1370-1376.

122. Trejo-Iriarte CG, Serrano-Bello J, Gutiérrez-Escalona R, Mercado-Marques C, García-Honduvilla N, Buján-Varela J ve ark. Evaluation of bone regeneration in a critical size cortical bone defect in rat mandible using microCT and histological analysis. *Archives of Oral Biology* 2019; **101**: 165-171.

123. Spicer PP, Kretlow JD, Young S, Jansen JA, Kasper FK, Mikos AG. Evaluation of bone regeneration using the rat critical size calvarial defect. *Nature Protocols* 2012; **7**(10): 1918-1929.

124. Schmitz JP, Hollinger JO. The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1986; **205**: 299-308.

125. Pinholt EM, Solheim E, Talsnes O, Larsen TB, Bang G, Kirkeby OJ. Revascularization of calvarial, mandibular, tibial, and iliac bone grafts in rats. *Annals of Plastic Surgery* 1994; **33**(2): 193-197.

126. Schemitsch EH. Size matters: defining critical in bone defect size!. *Journal of Orthopaedic Trauma* 2017, **31**: S20-S22.

127. Cooper GM, Mooney MP, Gosain AK, Campbell PG, Losee JE, Huard J. Testing the "critical-size" in calvarial bone defects: revisiting the concept of a critical-sized defect (CSD). *Plastic and Reconstructive Surgery* 2010; **125**(6): 1685-1692.

128. Kim KS, Lee JY, Kang YM, Kim ES, Kim GH, Dal Rhee S ve ark. Small intestine submucosa sponge for in vivo support of tissue-engineered bone formation in the presence of rat bone marrow stem cells. *Biomaterials* 2010; **31**(6): 1104-1113.

129. Bosch C, Melsen B, Vargervik K. Importance of the critical-size bone defect in testing bone-regenerating materials. *The Journal of Craniofacial Surgery* 1998; **9**(4): 310-316.

130. Liu G, Guo Y, Zhang L, Wang X, Liu R, Huang P ve ark. A standardized rat burr hole defect model to study maxillofacial bone regeneration. *Acta Biomaterialia* 2019; **86:** 450-464.

131. Johari B, Kadivar M, Lak S, Gholipourmalekabadi M, Urbanska AM, Mozafari M ve ark. Osteoblast–seeded bioglass/gelatin nanocomposite: a promising bone substitute in critical-size calvarial defect repair in rat. *The International Journal of Artificial Organs* 2016; **39(**10): 524-533.

132. Hasan A, Byambaa B, Morshed M, Cheikh MI, Shakoor RA, Mustafy T ve ark. Advances in osteobiologic materials for bone substitutes. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 2018; **12**(6): 1448-1468.

133. Kim HC, Song JM, Kim CJ, Yoon SY, Kim IR, Park BS ve ark. Combined effect of bisphosphonate and recombinant human bone morphogenetic protein 2 on bone healing of rat calvarial defects. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery* 2015; **37**(1): 16-22.

134. Peng W, Kim IK, Cho HY, Seo JH, Lee DH, Jang JM ve ark. The healing effect of platelet-rich plasma on xenograft in peri-implant bone defects in rabbits. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery* 2016; **38**(1): 16-24.

135. Pérez-Sayáns M, Lorenzo-Pouso AI, Galindo-Moreno P, Muñoz-Guzón F, González-Cantalapiedra A, López-Peña M ve ark. Evaluation of a new tricalcium phosphate for guided bone regeneration: an experimental study in the beagle dog. *Odontology* 2019; **107**(2): 209-218.

136. Sadeghi R, Najafi M, Semyari H, Mashhadiabbas F. Histologic and histomorphometric evaluation of bone regeneration using nanocrystalline hydroxyapatite and human freeze-dried bone graft. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie* 2017; **78**(2): 144-152.

137. Souza ATP, Freitas GP, Lopes HB, Ferraz EP, Oliveira FS, Beloti MM ve ark. Effect of cell therapy with allogeneic osteoblasts on bone repair of rat calvaria defects. *Cytotherapy* 2018; **20**(10): 1267-1277.

138. Qin X, Raj RM, Liao XF, Shi W, Ma B, Gong SQ ve ark. Using rigidly fixed autogenous tooth graft to repair bone defect: an animal model. *Dental Traumatology* 2014; **30**(5): 380-384.

139. Melville JC, Tran HQ, Bhatti AK, Manon V, Young S, Wong ME. Is Reconstruction of Large Mandibular Defects using Bioengineering Materials Effective?. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2020.

140. Dinçol ME, Ozbas H, Yılmaz B, Ersev H, Gokyay S, Olgac V. (2016). Effect of the plant-based hemostatic agent Ankaferd Blood Stopper® on the biocompatibility of mineral trioxide aggregate. *BMC Oral Health*, **16**(1): 111-119.

141. Güler Ş, Çetinkaya ÖB, Tezal G, Kurt S, Ayas B. The effect of ankaferd blood stopper on the regeneration of periodontal defects in rats. *Journal of Clinical Periodontology* 2018; **45**(s19): 22.

142. Cantekin K, Gümüş H. Success rates of ankaferd blood stopper and ferric sulfate as pulpotomy agents in primary molars. *International Scholarly Research Notices* 2014; **2014:**819605.

143. Çakır M. *Ankaferd kanama durdurucu ve kollajenize heterolog kemik greftinin sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında kemik iyileşmesine etkisinin deneysel olarak araştırılması* [web page on the Internet] (2014). Erişim 15.12.2019, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Doktora Tezi: https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=1zw6GvYMe-q3Hf6HR-3US14W5EUko7iG4EJgXlpzC1v0h2kj5Bm_Xi9GgvrtIjXq

144. Arpacı SE. *Sıçanlarda diş çekimi sonrasında uygulanan lokal hemostatik ajan ankaferd'in doku iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi* [web page on the Internet] (2014). Erişim 15.12.2019, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Tezi: https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=zD1B0cW7zVr3VcnZjitVXk9S2q24A-DMmIxNQgMv8qpQACfig3PlbcZaWu80zQXl

145. Pountos I, Georgouli T, Blokhuis TJ, Pape HC, Giannoudis PV. Pharmacological agents and impairment of fracture healing: what is the evidence?. *Injury* 2008; **39**(4): 384-394.

146. Lindner T, Cockbain AJ, Masry MAE, Katonis P, Tsiridis E, Schizas C ve ark. The effect of anticoagulant pharmacotherapy on fracture healing. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2008; **9**(7): 1169-1187.

147. Oballe HJR, Lamers ML, Muniz FWMG, Spuldaro TR, Gaio EJ, Rösing CK. Effects of Low Molecular Weight Heparin on Alveolar Bone Loss in Wistar Rats. *Brazilian Dental Journal* 2019; **30**(1): 12-21.

148. Alp MN, Oken OF, Sargon MF, Ucaner A. Histopathologic effects of a low molecular weight heparin on bone healing in rats: a promising adjuvant in dacryocystorhinostomy. *International Journal of Ophthalmology* 2016; **9**(6): 838-842

149. Namba S, Yamaoka-Tojo M, Hashikata T, Ikeda Y, Kitasato L, Hashimoto T ve ark. Long-term warfarin therapy and biomarkers for osteoporosis and atherosclerosis. *BBA Clinical* 2015; **4**: 76-80.

150. Fusaro M, Dalle Carbonare L, Dusso A, Arcidiacono MV, Valenti MT, Aghi A ve ark. Differential effects of dabigatran and warfarin on bone volume and structure in rats with normal renal function. *PLoS One* 2015; **10**(8): e0133847.

151. Prodinger PM, Burgkart R, Kreutzer K, Liska F, Pilge H, Schmitt A ve ark. Does anticoagulant medication alter fracture-healing? A morphological and biomechanical evaluation of the possible effects of rivaroxaban and enoxaparin using a rat closed fracture model. *PloS One* 2016; **11**(7): e0159669.

152. Pilge H, Fröbel J, Prodinger PM, Mrotzek SJ, Fischer JC, Zilkens C ve ark. Enoxaparin and rivaroxaban have different effects on human mesenchymal stromal cells in the early stages of bone healing. *Bone & Joint Research* 2016; **5**(3): 95-100.

153. Xia J, Zhang Z, Wang J, Zu J, Wang N, Wang D. Comparison of the effects of heparin and the direct factor Xa inhibitor, rivaroxaban, on bone microstructure and metabolism in adult rats. *Connective Tissue Research* 2015; **56**(6): 477-482.

154. Gültekin MZ, Alagöz E, Yüksel S, Özsoy Ş, Avcı A, Güleç AM ve ark. Rivaroksaban ve farklı antikoagülanların kırık kaynaması üzerine etkilerinin rat modelinde karşılaştırılması. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2016; **2**(3): 310-322.

155. Somjen D, Katzburg S, Gigi R, Dolkart O, Sharon O, Salai M ve ark. Rivaroxaban, a direct inhibitor of the coagulation factor Xa interferes with hormonal-induced physiological modulations in human female osteoblastic cell line SaSO2. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2013; **135**: 67-70.

156. Somjen D, Sharfman ZT, Katzburg S, Sharon O, Maman E, Salai M. Rivaroxaban significantly inhibits the stimulatory effects of bone-modulating hormones: In vitro study of primary female osteoblasts. *Connective Tissue Research* 2017; **58**(2): 215-220.

157. Xia J, Sheng W, Pei L, Li N, Zhang Z, Wang J ve ark. Effects of unfractionated heparin and rivaroxaban on the expression of heparanase and fibroblast growth factor 2 in human osteoblasts. *Molecular Medicine Reports* 2017; **16**(1): 361-366.

158. Gigi R, Salai M, Dolkart O, Chechik O, Katzburg S, Stern N ve ark. The effects of direct factor Xa inhibitor (Rivaroxaban) on the human osteoblastic cell line SaOS2. *Connective Tissue Research* 2012; **53**(6): 446-450.

159. Namba S, Yamaoka-Tojo M, Kakizaki R, Nemoto T, Fujiyoshi K, Hashikata T ve ark. Effects on bone metabolism markers and arterial stiffness by switching to rivaroxaban from warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart and Vessels* 2017; **32**(8): 977-82.

160. Binding C, Olesen JB, Abrahamsen B, Staerk L, Gislason G, Bonde AN. Osteoporotic fractures in patients with atrial fibrillation treated with conventional versus direct anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; **74**(17):2150-8.

161. Lucenteforte E, Bettiol A, Lombardi N, Mugelli A, Vannacci A. Risk of bone fractures among users of oral anticoagulants: An administrative database cohort study. *European Journal of Internal Medicine* 2017; **44**: e30-1.

HAM VERİLER

Defekt No	İltihap	Nekroz	Fibrozis	Yeni Kemik Yapımı	İyileşme Skoru	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Kullanılan İlaçlar ve Biyomateryaller
1-1	0	0	1	1	0	0	RXB (+) ve Serum Fizyolojik
1-2	0	0	1	1	0	0	
1-3	0	0	2	2	0	0	
1-4	0	0	2	2	0	0	
1-5	0	0	2	1	0	0	
1-6	0	0	2	2	0	0	
1-7	0	0	1	1	0	0	
1-8	0	0	2	1	0	0	
2-1	1	0	2	1	1	0	RXB (+) ve Kemik Grefti
2-2	1	0	2	2	1	0	
2-3	1	0	2	1	2	0	
2-4	1	0	2	1	2	0	
2-5	1	0	3	1	1	0	
2-6	1	0	3	1	1	0	
2-7	0	0	3	2	1	0	
2-8	0	0	2	1	1	0	
3-1	0	0	3	2	2	0	RXB (+) ve Kemik Grefti + Ankaferd Blood Stopper
3-2	0	0	3	2	2	0	
3-3	0	0	3	2	2	0	
3-4	0	0	2	1	1	0	
3-5	0	0	2	1	2	0	
3-6	0	0	3	1	1	0	
3-7	0	0	2	1	2	0	
3-8	0	0	3	2	2	0	
4-1	0	0	1	0	0	0	RXB (-) ve Serum Fizyolojik
4-2	0	0	1	0	0	0	
4-3	0	0	1	0	0	0	
4-4	0	0	1	0	0	0	
4-5	0	0	1	0	0	0	
4-6	0	0	1	0	0	0	
4-7	0	0	1	0	0	0	
4-8	0	0	1	0	0	0	

5-1	0	0	3	2	3	0	RXB (-) ve Kemik Grefti
5-2	0	0	1	1	0	0	
5-3	0	0	2	1	1	0	
5-4	0	0	2	1	1	0	
5-5	0	0	1	1	1	0	
5-6	0	0	1	1	1	0	
5-7	0	0	2	1	1	0	
5-8	0	0	2	1	1	0	
6-1	0	0	2	1	2	0	RXB (-) ve Kemik Grefti + Ankaferd Blood Stopper
6-2	0	0	2	2	2	0	
6-3	0	0	2	1	2	0	
6-4	0	0	2	1	2	0	
6-5	0	0	2	2	2	0	
6-6	0	0	2	1	1	0	
6-7	0	0	3	1	1	0	
6-8	0	0	3	1	1	0	

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

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

Karar No:2018/ 45
Başvuru : 25.05.2018

Toplantı Tarihi : 31.05.2018

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen **Doktora Öğrencisi Dt. Murat GÜNBATAN**'a ait "Rivaroksaban verilen sıçanlarda kemik defektlerinin greftlenmesinde lokal hemostatik ajanların etkilerinin deneysel araştırılması" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	24
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi		15.06.2018/15.06.2019

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
İÜ HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK
Üye

Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY
Üye

Prof. Dr. Mustafa Oral ÖNCÜL
Üye

Prof. Dr. Alper OKYAR
Üye

Doç. Dr. Aygül EKİCİ
Üye

Doç. Dr. Uğur AKSU
Üye

Dr. Öğretim Üyesi Altan ARMUTAK
Üye

Dr. Öğretim Üyesi Aydın ÇEVİK
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye

Dr. Burak OLGUN
Mak.Yük. Müh
Üye

Avukat Selma DEMİR
Üye

İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı İ.Ü. Veteriner Fakültesi Dekanlık katı A 221 nolu Oda Avcılar –İSTANBUL TEL : (0 212) 4737070/ 17031 E mail: hadyek@istanbul.edu.tr

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

RİVAROKSABAN VERİLEN SIÇANLARDA KEMİK DEFEKTLERİNİN GREFTLENMESİNDE ANKAFERD BLOOD STOPPER'IN ETKİLERİNİN DENEYSEL ARAŞTIRILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

%7	%5	%2	%5
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%1
2	gazimedicaljournal.org İnternet Kaynağı	%1
3	www.sercen.com.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	Submitted to Inonu University Öğrenci Ödevi	<%1
5	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	<%1
6	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<%1
7	Submitted to Ondokuz Mayıs Universitesi Öğrenci Ödevi	<%1
8	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	MURAT	**Soyadı**	GÜNBATAN
Doğ.Yeri	GAZİANTEP	**Doğ.Tar.**	12.11.1991
Email	muratgunbatan@gmail.com	**Uyruğu**	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora	İstanbul Üni. Diş Hek. Fakül. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD.	2020
Yük.Lis.	Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2014
Lisans	Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2014
Lise	Hüseyin Avni Sözen Anadolu Lisesi	2009

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	İyi	İyi	İyi		71,25

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı	90,42127	89,48422	72,57016
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office	İyi
Adobe Photoshop	İyi

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

Yayınlar

1- Açikgöz MM, Günbatan M, Yurtseven A, Ak G. Alveolar bone preservation by using highly porous bioabsorbable device before implantation A case report. *Yeditepe J Dent* 2015; **11**(2): 33-35.

2- Günbatan M, Tolonay B, Özçakır C, Çapar DG. Awareness, knowledge and attitudes of dental students in Yeditepe University Faculty of Dentistry towards individuals with HIV/ AIDS. *Yeditepe J Dent* 2016; **12**(1): 29-39.

3- Açıkgöz MM, Yurtseven A, Hacıoğlu E, Günbatan M, Ak G. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Bilgisayar Destekli Sistemler. *Dental Tribune Türkiye* 2017; **14**(1): 8-10.

Posterler

1- Ak G, Filiz Bayar Ö, Günbatan M. "Aktinomikoz: Olgu Sunumu", İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi VII. Uluslararası Bilimsel Kongresi, 19-22 Kasım 2014, İSTANBUL, TÜRKİYE.

2- Ak G, Günbatan M, Açikgöz MM. "İmplant Öncesi Yüksek Poröziteli Rezorbe Olabilen Aygıt Kullanımı Ile Alveolar Kemik Koruma: Vaka Sunumu", İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi VII. Uluslararası Bilimsel Kongresi, 19-22 Kasım 2014, İSTANBUL, TÜRKİYE.

3- Ak G, Yurtseven A, Günbatan M, Öztan A, Değer S. "Full mouth Implant Supported Rehabilitation with Computer Assisted Oral Implant Surgery: A Case Report.", The World Academy of Innovative Implant Congress, 30.04.2015-02.05.2015, ANTALYA, TÜRKİYE.

4- Açıkgöz MM, Yurtseven A, Günbatan M, Ak G. "Alveolar Ridge Augmentation with Autogenous Block Graft and Allograft Together with Resorbable Membrane.", Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği 9. Uluslararası Kongresi, 27-31.05.2015, ANTALYA, TÜRKİYE.

5- Öztan A, Günbatan M, Yurtseven A, Hacıoğlu E, Ak G. "Dental Implant Surgeries in Patient with Hemophilia: A Case Report.", The World Academy of Innovative Implant Congress, 21-24.04.2016, ANTALYA, TÜRKİYE.

6- Yurtseven A, Akbıyık ZA, Öztan A, Hacıoğlu E, Günbatan M, Ak G. "Evulation of the Survival and Success Rates of Dental Implants. A Five Year Retrospective Study.", Geleneksel IV. IBS Kongresi, 20-23.04.2017, ANTALYA, TÜRKİYE.

7- Günbatan M, Hacıoğlu E, İşler SC, Ak G. "Rehabilitation of a keratocystic odontogenic tumor with stereolitographic modelling and reconstruction plate", Turkish Association of Oral And Maxillofacial Surgery 24th International Scientific Cogress, 23-27 Mayıs 2017, MUĞLA, TÜRKİYE.

8- Yurtseven A, Akbıyık ZA, Günbatan M, Hacıoğlu E, Öztan A, Ak G. "Success and Survival Rates Assessment of Dental Implants: A 1 to 6-year Retrospective Study.", TOİD, 12-13.01.2018, İSTANBUL, TÜRKİYE.

9- Ak G, Kavvas E, Akbıyık Az ZA, Yurtseven A, Hacıoğlu E, Günbatan M, Koç B, Zülfikar B. "Evaluation of oral Health related quailty of life of patients with haemophilia.", 15. Uluslararası Türkiye Hemofili Kongresi, 14-17.04.2018, İSTANBUL, TÜRKİYE.

10- Ak G, Günbatan M, Olgaç NV. "Experimental investigation of the healing of bone defects in rivaroxaban administered rats-Preliminary report." *Clinical Oral Implants Research* 2019; **30**: 154-154, LİZBON, PORTEKİZ.

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Tenis, Yüzme ve Koşu