T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MANDİBULAR DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİNDE REGENERATIN YÖNLENDİRİLMESİNİN İYİLEŞME ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Celal ÇANDIRLI

DOKTORA TEZİ

AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç Dr. Doğan DOLANMAZ

KONYA – 2009

ÖNSÖZ

Distraksiyon osteogenezis oral ve maksillofasiyal cerrahi dalında en çok ilgi duyulan ve hakkında en çok araştırma yapılan konulardan biridir. Uzun kemiklerin bu teknik ile orijinal kemik yapısıyla uzatılabilmesi kemiksel defektlerin tedavisinde yeni bir dönemi başlatmıştır. Tekniğin uygulandığı kemikle beraber, gelişmesi sınırlı kalmış yumuşak dokularında yeniden yapılanması distraksiyon osteogenezis'in en büyük avantjıdır. Bununla birlikte, kemiğin her zaman istenilen doğrultuda uzatılabilmesi ve planlanan pozisyona tam bir şekilde ulaşılabilmesi distraktör vektörlerinin tek boyutlu olması ve yumuşak doku direnci gibi birçok faktör nedeniyle mümkün olmamaktadır. Böylece ideal pozisyonda bir uzatma için fragmanların ek işlemlerle yönlendirilmesi dolayısıyla yeni oluşturulan rejenerat bölgesinin şekillendirilmesi zorunlu bir işlem haline gelebilmektedir. Fragmanların yönlendirilmesi rejenerat sahasında sıkışan ve gerilen alanların oluştuğu bir açılandırmaya yol açmaktadır. Bu işlemin iyileşme üzerine olan etkisi tam olarak açık değildir. Literatürde bu konuyla ilgili az sayıda deneysel çalışma mevcuttur.

Sunulan çalışmada distraksiyonun hemen sonunda yapılan iki farklı açılandırma miktarının iyileşme üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Deneysel olarak elde edilecek sonuçlar rejenerat şekillendirilmesi ile ilgili olarak klinik uygulamalara önemli katkılar sağlayacaktır. Açılandırmanın zamanlaması ve limitlerinin bilinmesi başarılı uygulamalara imkan verecektir.

Bu çalışmayı yaparken bana ilgi, yardım ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, doktora çalışmamın planlaması ve yürütülmesi süresince bana yol gösteren danışmanım ve tez yöneticim Sayın Doç. Dr. Doğan Dolanmaz'a, Histomorfometrik incelemelerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Mustafa Cihat Avunduk ve bana herkonuda yardımcı olan arkadaşım Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Cerrahi Ana Bilimdalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Osman Etöz'e

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL VE SİMGELER……...iii

1. GİRİŞ 1

1.1 Distraksiyon Osteogenezisin Tanımı 1
1.2 Distraksiyon Osteogenezis Tarihçesi 2
1.3 Osteotomi Yöntemleri 5
1.4 Mandibular Distraksiyon Osteogenezis Uygulamaları 5
1.5 Maksillar Distraksiyon Osteogenezis Uygulamaları 9
1.6 Alveoler Distraksiyon Osteogenezis Uygulamaları 11
1.7 Distraksiyon Osteogenezisin Uygulama Protokolleri 12
1.7.1 Osteotomi 12
1.7.2 Latent Dönem 13
1.7.3 Distraksiyon Dönemi 14
1.7.4 Konsolidasyon Dönemi 17
1.7.5 Remodelasyon Dönemi 17
1.8 Rejeneratın Yönlendirilme İşlemleri 17

2. GEREÇ VE YÖNTEM **20**

2.1 Distraksiyon Aygıtı 21
2.2 Cerrahi Yöntem 24
2.3 Operasyon Sonrası Bakım ve Latent Dönem 27
2.4 Aktivasyon ve Konsolidasyon Dönemi 27
2.5 Örneklerin İncelenmesi 27
2.6 İstatistiksel Yöntem 30

3. BULGULAR 31

3.1 Histomorfometrik Değerlendirme 34
3.1.1 Osteoblast Sayıları 34
3.1.2 Yeni Kemikleşme Alanı 36
3.1.3 Kollajen Sayısı 38
3.1.4 Kıkırdak Alanı Miktarı 40

4. TARTIŞMA 42
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 56
6. ÖZET 58
7. SUMMARY 59
8. KAYNAKLAR 60
9. ÖZGEÇMİŞ **67**

SİMGELER VE KISALTMALAR

Akut rejenerat şekillendirilmesi : ARŞ

Distraksiyon osteogenesis : DO

Rejenerat şekillendirilmesi : RŞ

Ön açık kapanış : ÖAK

1. GİRİŞ

1.1. Distraksiyon Osteogenezisin Tanımı

Distraksiyon osteogenezisi (DO), kemikte cerrahi bir işlemle oluşturulan kemik kesisi sonrasında proksimal ve distal fragmanların belirli bir oran ve ritim ile birbirinden uzaklaştırılması ile yeni kemiğin oluşumunu indükleme işlemidir. Temel prensipleri, uzun kemiklerde Ilizarov (1951) tarafından ortaya konan yöntem daha sonra yapılan birçok uygulama ile maksillo fasiyal bölgeye adapte edilmiştir.

Distraksiyon aralığında yeni oluşan kemiğin yapısı endokondral veya intramembranöz kemikleşme ile oluşur. Endokondral veya intramembranöz kemikleşmeyi belirleyen faktörler; stabilite, zamanlama, distraksiyon aralığının kanlanması, distraksiyon oranı, ritmi ve uygulama bölgesidir.

Distraksiyon osteogenezis maksillofasiyal alanda aşağıdaki durumlarda başarıyla uygulanabilmektedir.

- Mandibula ve maksillanın doğumsal veya kazanılmış hipoplazilerinde
- Çene yüz patolojilerine bağlı defektlerin onarılmasında
- Mandibula ve maksillanın transvers yetmezliklerinde
- Dentoalveolar yetmezliklerin düzeltilmesinde
- Temporomandibular eklem rekonstrüksiyonunda
- Ablatif cerrahiler sonrasında oluşan defektlerin onarımında

Distraksiyon osteogenezisi, her yaşta uygulanabilmekle birlikte kemik yapıdaki mineralizasyonun yeterli olmamasından dolayı yaşamın ilk 6 ayından önce uygulanması önerilmez. Yaşlı hastalarda ise mezenşimal hücrelerin azlığından dolayı iyileşme gecikeceğinden dikkatli davranılmalıdır.

Distraksiyon osteogenezisi protokolü, osteotomi, latent periyot, distraksiyon safhası, konsolidasyon dönemi ve remodelasyon fazı olmak üzere 5 ayrı dönem içerir. Bu dönemlerin DO protokolündeki zamanlaması; hastanın yaşı, tıbbi hikayesi ve uygulama yerine göre değişkenlik gösterebilir. Bununla birlikte DO'da dikkat

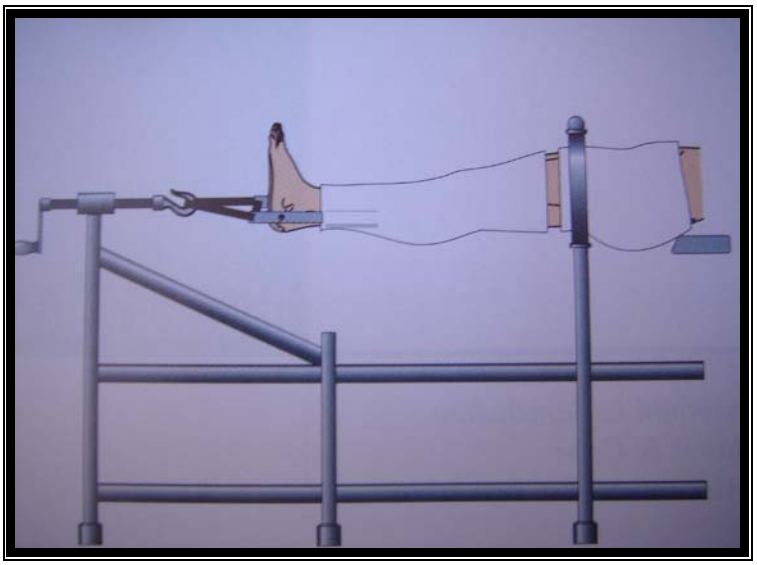
edilmesi gereken önemli bir nokta da kullanılacak aygıtın seçimidir. Genel olarak ağız-içi aygıtlar hasta konforu ve estetik açıdan daha kabul edilebilir olmakla birlikte uygulama zorluğu ve vektör kontrolünün sınırlı olması gibi dezavantajları vardır. Ağız-dışı aygıtlar ise uygulama kolaylığı ve vektör kontrolünün daha doğru yapılabilmesi açısıdan tercih edilmekle birlikte kullanım zorluğu ve ciltte skara neden olması klinisyenleri ağız-içi aygıt kullanmaya yöneltmiştir.

Endojen doku mühendisliğinin bir örneği olarak da kabul edilebilen DO'nun klasik cerrahi yöntemlere göre en önemli avantajları arasında kemik doku ile birlikte çevre yumuşak dokuların da yeniden yapılandırılmasına izin vermesi ve greftlemeye ihtiyaç duyulmadan istenilen miktarda yeni kemik oluşumunun sağlanmasıdır. Bununla birlikte, distraksiyon vektörlerinin kontrolünün zorluğu nedeniyle hedeflenen sonuca ulaşılmasında çeşitli güçlüklerle karşılaşılabilmektedir. Bu durum araştırmacıları özellikle mandibular distraksiyon sonucunda ideal maksillo-mandibular ilişkinin sağlanabilmesi amacıyla distraksiyon rejeneratının yönlendirilmesine yönelik çalışmaların yapılmasına yöneltmiştir.

Distraksiyon rejeneratının yönlendirilmesi ile ilgili klinik ve deneysel çalışma sayısı sınırlıdır. Bunun sonucunda rejenerat yönlendirme (RY) işlemleri gerek zamanlama gerekse teknik açıdan belli bir protokole oturtulabilmiş değildir. Aynı zamanda rejenerat yönlendirme işleminin, DO sonucu yeni oluşan kemiğin iyileşmesi üzerindeki muhtemel etkileri de halen netlik kazanmış değildir. Sunulan çalışmanın amacı, DO'da akut rejenerat yönlendirme işleminin, yeni oluşan kemiğin iyileşmesi üzerindeki etkilerinin histomorfometrik açıdan incelenmesidir.

1.2. Distraksiyon Osteogenezis Tarihçesi

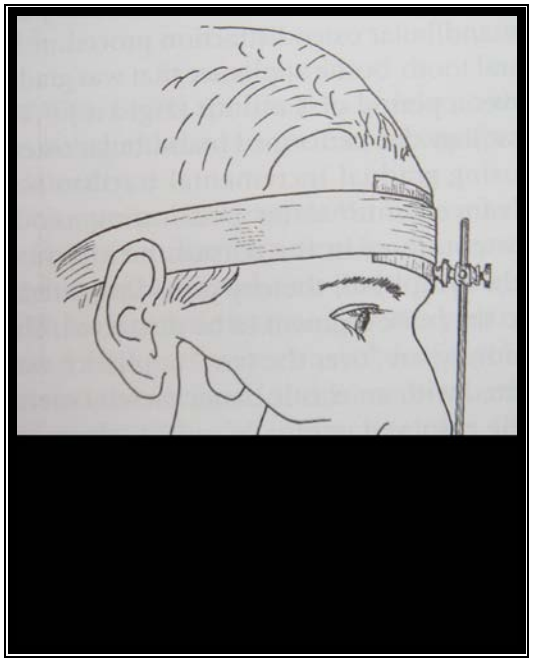
Distraksiyon osteogenezisi yöntemi kemiklerin uzatılması amacıyla yirminci yüzyılın başlarından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. DO ile kemik uzatılması yöntemini ilk defa Codivilla (1905) tarif etmiştir (Resim 1.2.1). Yayımlamış olduğu raporda, deformite nedeniyle kısa kalmış olan femura oblik yönde yapılan osteotomiyi takiben, topuğa yerleştirdiği büyük bir çivi ile kuvvetler uygulayarak tekrarlayan yoğun ve ani aksiyal çekme kuvvetleri ile uzatılmasını anlatmıştır.



Resim 1.2.1 Codivilla'nın kemiği uzatmak için kullandığı aygıt (Samchukov ML ve ark. 2001).

Abbott (1927) aynı tekniği modifiye ederek kullanmıştır fakat kullanılan tekniğin yüksek komplikasyonları nedeniyle pek kabul görmemiştir.

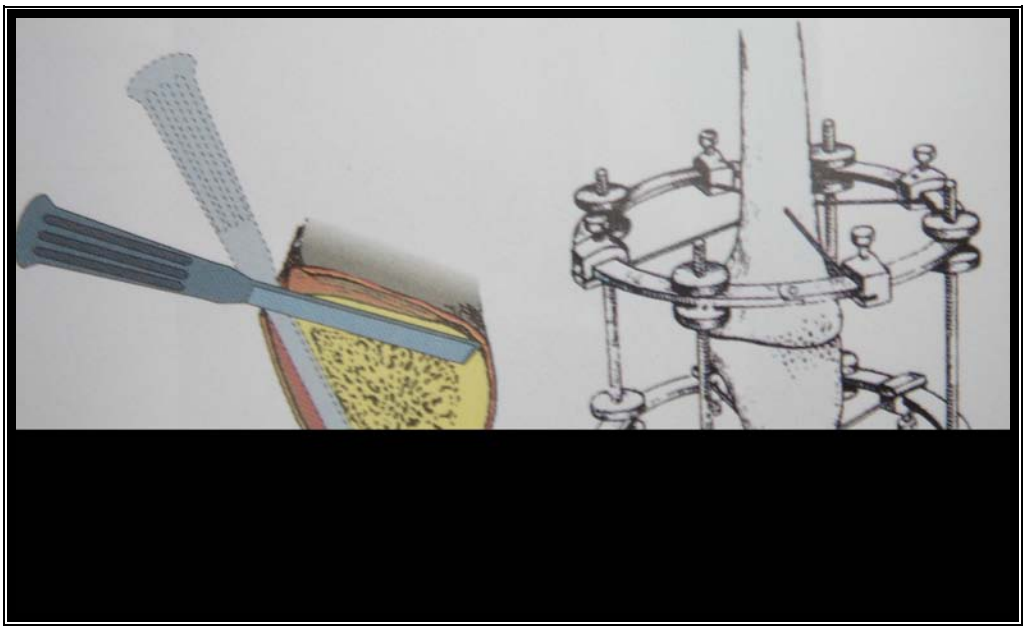
Kraniofasiyal bölgede bilinen ilk osteodistraksiyon Kazanjian (1941) tarafından alt çenenin korpusuna uygulanan modifiye L osteotomisini takiben hastaya kullandırılan "over the face" apereyi ile çene ucuna uygulanan aşamalı çekme kuvveti ile gerçekleştirilmiştir.(Resim 1.2.2)



Resim 1.2.2 Kazanjianın over the face apereyi (Samchukov ML ve ark. 2001).

Konu ile ilgili temel bilgilerin oluşmasında büyük katkılar sağlayan Ilizarov'un, 1951 yılından itibaren, endokondral kemiklerin uzatma işlemi ile ilgili çalışmaları ve tanıttığı teknik, distraksiyon osteogenezisinin esas prensiplerini teşkil etmektedir. Canlı dokular üzerinde oluşturulan aşamalı esnetmenin yaratacağı gerilimin bu doku yapılarında rejenerasyon ve aktif büyümeyi uyardığını belirten araştırmacı bu prensibi "Tension-stress" ya da "Gerilim Baskısı" Kanunu olarak isimlendirmiştir(Resim 1.2.3). (Ilizarov 1995; 1989)

Distraksiyon osteogenezis, bu temel prensiplerinin bildirilmesini takiben, önce ortopedi daha sonra da maksillofasiyal cerrahide sık kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Bu süre içinde yapılan deneysel ve klinik çalışmalar; distraksiyon osteogenezisini, uzun kemiklerin, kas, sinir, damar ve cilt ile birlikte tamirinde önemli bir tedavi alternatifi haline getirmiştir. Özellikle greft ve transplantasyona ihtiyaç göstermemesi ve buna rağmen kemiklerin uzatılabilmesi araştırmacıları bu yönde daha çok çalışmaya itmiştir. (De Bastiani ve ark. 1987; Ilizarov 1988).



Resim 1.2.3 İlizarovun kullandığı distraksiyon aygıtı (Samchukov ML ve ark. 2001).

1.3. Osteotomi Yöntemleri

Kemiklerde yapılan uzatma işlemlerinde gerçekleştirilen kemik kesileri, kemiğin uzunluğuna ve amaca uygun olarak farklılık gösterebilir.

a. Monofokal distraksiyon osteogenezis: Uzun kemiklerin nispeten kısa olanlarında tek bir kesi ile kesi hattının her iki tarafındaki kemik segmentleri birbirlerinden uzaklaştırılarak kemik uzatılabilir. Bu tip uzatma monofokal distraksiyon osteogenezis olarak bilinir ve bir bölgede rejenerasyon meydana gelir.

b. Bifokal distraksiyon osteogenezis: Geniş bir kemik defektinin olduğu durumda yapılan osteotomi ile elde edilen disk şeklindeki kemik, defekti kapatacak şekilde ve defekt yönünde uzatılır. Bu durumda bir bölgede rejenerasyon oluşurken defektin kapandığı bölgede kompresyon osteosentezi meydana gelir. Bu yüzden bu yöntem bifokal distraksiyon osteogenezis olarak bilinir (Paley 1988).

c. Trifokal distraksiyon osteogenezis: Eğer ilgili kemikteki defektin kapatılması için defektin her iki yanında gerçekleştirilen osteotomiler ile iki ayrı kemik disk oluşturulmuş ve bu kemik diskleri birbirlerine doğru yaklaştırılıp defekt kapatılmak isteniyorsa, bu durumda iki rejenerasyon bölgesi ve bir kompresyon osteosentezi bölgesi vardır ve yöntem trifokal distraksiyon osteogenezis olarak anılır (Annino ve ark. 1994).

1.4. Mandibular Distraksiyon Osteogenezis Uygulamaları

Çene ve yüz bölgesinde distraksiyon osteogenezisi ile ilgili ilk rapor, Snyder ve arkadaşlarının (1973) köpek mandibulasında gerçekleştirdikleri deneysel çalışmadır. Bu çalışmada mandibula rezeksiyonu ile oluşturulmuş olan çapraz kapanış, daha sonra korpus bölgesinde yapılan bir osteotomi ve uygulanan ekstraoral distraksiyon aygıtı ile tekrar normal kapanışa getirilmiştir. Böylece elde edilen yeni kemik dokusunun tam olarak iyileştiği ve herhangi bir komplikasyon oluşmadığı bildirilmiştir.

Michieli ve Miotti (1977) daha sonraki yıllarda yaptıkları çalışmada 2 köpekte mandibulanın cerrahi ortodontik yöntemle aşamalı olarak uzatılmasını tarif etmişlerdir. Mandibula korpusunda gerçekleştirdikleri osteotomiden sonra bir ortodontik aygıtı mandibula arkına simante ederek 5 ile 15 mm arasında gerçekleştirdikleri ilerletme sonucunda, osteotomi hattında yeni kemik oluşumunun izlendiğini bildirmişlerdir.

Panikarovski ve ark. (1982) köpek mandibulası üzerinde distraksiyon osteogenesis konusunda en kapsamlı histolojik değerlendirmeyi yapmışlardır. Yeni oluşan kemik bölgesi değerlendirildiğinde; distraksiyon aralığının santral bölgesinde, kollajen fibrillerin ve kapillerlerin distraksiyonla aynı yönde paralel oluştuklarını gözlemlemişlerdir. Çalışma sonucu alt çene distraksiyonundaki mekanizma ve kemik formasyonunun uzun kemiklerde uygulananan DO'ya benzer olduğu bulunmuştur. Bu çalışmayla DO tekniğinin kraniyofasiyal komplekse klinik adaptasyonunu gösteren bilimsel temeller atılmıştır.

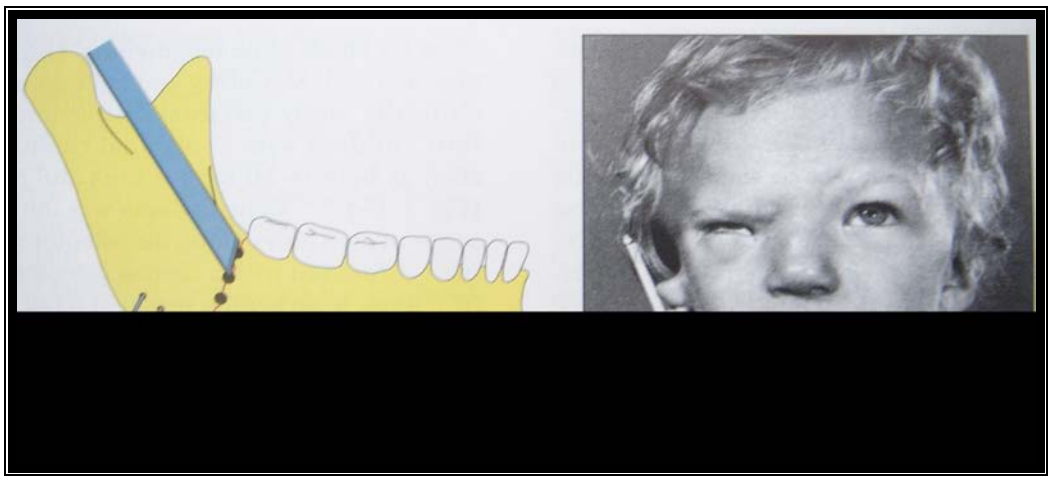
Karp ve ark. (1990) yapmış oldukları köpek çalışmasında mandibulaya 20 mm distraksiyon uygulamışlardır. Distraksiyonun başlangıcında, distraksiyon tamamlandığında ve distraksiyondan 30 gün sonra histolojik kesitler alarak yeni oluşan kemik bölgesini incelemişlerdir. Ayrıca mandibulanın distraksiyon işlemi ile kademeli olarak uzatıldığını göstermek amacıyla sefalometrik değerlendirme de yapmışlardır. Operasyondan sonraki dönemde seri olarak aldıkları sefalogramlarda distrakte edilen bölgede kemiğin aşama aşama oluştuğunu belirlemişlerdir. Daha sonra örnekleri histolojik olarak incelemişler ve distrakte edilen bölgede kortikal kemiğin aktif kemik formasyonu gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Yeni oluşan kemiği distraksiyon uygulanmamış bölgedeki kemikle kıyaslamışlardır. Vasküler kanalların daha geniş olduğunu ve dolayısı ile yeni oluşan kemiğin daha az organize olduğunu belirlemişlerdir. Sonuç olarak, membranöz bir kemik olan köpek mandibulasında kemik oluşumu ile sonuçlanan olaylar dizisinin ekstremitelerin endokondral kemiklerine benzerlik gösterdiğini bulmuşlardır.

Karaharju ve ark. (1990) yaptıkları deneysel çalışmada, 17 koyun mandibulasının ramusunda, transvers yönde yaptıkları osteotomiyi takiben kendi

geliştirdikleri distraksiyon aygıtını ekstraoral olarak yerleştirmişler ve 0,5 – 1,5 mm/gün hızla uzatma gerçekleştirmişlerdir. Uzatma işleminden sonra aygıtı distraksiyon süresi kadar daha ağızda sabitleme için tuttuklarını belirten yazarlar, iyileşmeyi radyolojik olarak değerlendirmişler ve tüm deneklerde distraksiyon bitiminden sonraki 16. haftada kemik iyileşmesinin tespit edildiğini bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar aynı deneysel çalışmaya ait histolojik sonuçları bildirdikleri raporda deneklerin 1., 5., 20., 35. ve 52. haftalarda alınan kemik örneklerinde kemik iyileşmesinin normal sürecini tespit ettiklerini ve bu tamirin dört aşamada oluştuğunu belirtmişlerdir. Bu aşamalar kollajen oluşumu, kollajen üzerinde kemik oluşumu, distraksiyon aralığının kemikle birleşmesi ve uzayan parçanın remodelasyonudur. Kontrol grubu olarak kullanılan karşı tarafta da artmış osteoblast aktivitesin bulunduğu gösterilmiştir.

Mandibulanın distraksiyon osteogenezis yöntemi ile uzatılmasına ait klinik sonuçları ilk kez McCarthy ve ark. (1992) bildirmişlerdir. Yaşları 23 ay ile 10 yıl 11 ay arasında değişen 4 çocukta hemifasiyal mikrosomiya ve Nager sendromuna bağlı mikrognatinin düzeltilmesi için angulus mandibulada yapılan kortikotomiyi takiben ekstraoral distraksiyon aygıtı uygulanmış ve günde 1mm hızla, 18–24 mm arası ilerletme sağlandığı belirtilmiştir. 11 ay ile 20 ay süreyle takip ettikleri hastalarda tatminkar sonuç elde ettiklerini ve özellikle pediyatrik hasta grubunun nispeten basit olan bu yöntemden faydalanabileceğini bildirmişlerdir(

Resim 0.1). Bu çalışmanın ardından yöntem, mandibular deformitelerin tedavisinde çok yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.



Resim 0.1 McCarthy nin ağızdışı fiksasyon düzeneği ile kemiği uzatma işlemi
(Samchukov ML ve ark. 2001)

Chin ve Toth (1996) yaptıkları klinik çalışmada 5 vakada internal distraktör ile mandibular DO uygulamışlar ve internal distraktörlerin avantaj ve dezavantajlarını bildirmişlerdir. Yapılan çalışmanın sonuçlarına göre. İnternal distraktörlerin ciltde skar oluşturmamaları, eksternal aygıtlara göre daha konforlu olması ve bununla beraber yeterli stabilite sağlayabilmeleri başlıca avantajları olarak açıklanmıştır.

Transvers manbibular eksikliklerin klinik olarak DO ile düzeltilmesi ilk kez Weil ve ark. (1997) tarafından uygulanmıştır. Yapılan çalışmada konjenital ve gelişimsel maksillofasiyal iskeletsel deformitesi olan 9 hastaya mandibular orta hat distraksiyonu uygulanmıştır ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmanın sonucunda DO'nun, mandibular transvers yetmezliklerinde başarıyla uygulanabileceği bildirilmiştir.

Stucki-McCormic ve ark. (1999) DO tekniğinin Temporomandibular eklem rekonstrüksiyonunda da uygulanabileceğini bildirmişlerdir. Yapılan klinik çalışmada bir hastada kemiksel ankiloz nedeniyle, diğer hastada ise tümör rezeksiyonu sonrası oluşan dejeneratif eklem hasarı nedeniyle kondiler kısalık, fasiyal asimetri ve ağız açıklığında kısıtlılık bildirilmiştir. Her iki hastayada uygulanan eklem cerrahisi sonrası, mandibular ramus bölgesinde uygulanan ters L osteotomisi ile transport disk oluşturulmuştur. Disk neokondil oluşturulmak amacıyla distrakte edilmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte bu tekniğin dejeneratif eklem hasarında, kondiler rezorpsiyonda ve eklemin kemiksel ankilozlarının tedavisinde uygulanabileceği bildirilmiştir.

Kraniyofasiyal DO uygulamalarına ilişkin literatürün hızla genişlemesine karşın yaş, ritim, oran, latent periyot gibi önemli parametreler hakkında tam bir görüş birliği sağlanamamıştır (Aldegheri ve ark. 1995, Davies ve ark. 1998, Cope ve ark. 1999). Günümüze kadar uygulanan distraksiyon protokollerinde latent periyot, distraksiyon ritmi, hızı ve konsolidasyon periyodu seçimlerinde ortak bir protokolün olmadığı, latent periyodun 2–7 gün, distraksiyon ritminin 1–3/gün, hızının 0.33–1.5 mm ve konsolidasyon periyodunun da 8–12 hafta olarak uygulaması ile beraber hasta durumunun bu süreyi belirlediği, konsolidasyon periyodunu kısaltmak için çeşitli uygulamaların olduğu görülmektedir.

1.5. Maksillar Distraksiyon Osteogenezis Uygulamaları

Mandibulada olduğu gibi maksillada da DO ile ilgili çalışmalar ilk olarak hayvanlar üzerinde yapılmıştır. Rachmiel ve ark. (1993) yayınladıkları raporda koyun modelinde distraksiyon osteogenezis ile orta yüz ilerletmesi gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir. Bu deneysel çalışmada kullandıkları 5 koyunda orta yüzde gerçekleştirilen osteotomiyi takiben eksternal distraksiyon aygıtı yerleştirilmiş ve günde iki kez 1'er mm, 2mm/gün hızla 21 gün süreyle uzatma gerçekleştirdiklerini belirtmişlerdir. Distraksiyon öncesi osteotomi hattının her iki tarafına yerleştirilen titanyum işaretleyicilerle distraksiyon mesafesini radyolojik olarak da değerlendirmişlerdir. 6 haftalık distraksiyon sonrası iyileşme döneminin sonunda deneklerin radyolojik ve histolojik incelemesinde nazofrontal bölgede ortalama 36 mm, maksillanın lateral kısmında ortalama 43 mm ilerletme sağlandığı ve uzatmanın oluştuğu kemik boşluklarında yeni kemik oluşumunun gözlendiği bildirilmiştir.

Block ve ark. (1995) 16 köpek üzerinde yapmış oldukları deneysel çalışmalarında diş destekli bir distraksiyon apareyi kullanarak anterior maksillayı ileri almayı başarmışlardır. Anterior maksiller osteotomiyi takiben anterior maksilla mobilize edilmiş ve diş destekli distraksiyon apereyi yerleştirilmiştir. Apereyi günde iki kez 0,5 mm, toplam 1 mm/gün hızla ve 10 gün süre ile aktive ederek anterior segmenti 10 mm ileriye almışlardır. 3 ve 6 ay sonra yaptıkları radyografik değerlendirmede kemik iyileşmesinin tamamlandığını belirlemişlerdir.

Acil müdahale gerektiren ciddi yetmezliklere sahip olan yeni doğanlarda distraksiyon uygulaması için geliştirilen aygıtlar minyatür distraktör sistemleri olmuştur. Cohen ve ark. (1995) tek taraflı kraniyofasiyal mikrosomiyası olan dört aylık bir hastada monoblok ilerletme için kullandıkları aygıtla sagittal ve vertikal maksiller yetmezliğin düzeltilebildiğini, orbita ekspansiyonu ve mandibular korpus uzatılmasının elde edilebildiğini bildirmişlerdir. Yazarlar ayrıca her vektörün bağımsız olarak ayarlanabildiğini, aygıtın çoklu distraksiyonları gerçekleştirebilmesinin yanında hasta ne kadar genç ise DO'nun başarısının o derece daha yüksek olacağı, yeni doğan kraniyofasiyal iskeletinin oldukça kolay

şekillenebildiği ve bu yüzden yönteme daha iyi cevap verebileceğini vurgulamışlardır. Bu minyatür aygıt daha sonra geliştirilerek Modüler İnternal Distraksiyon Sistemi (MID Sistemi) adını almıştır.

Maksiller distraksiyon karışık dişlenme döneminde maksiller hipoplazinin düzeltilmesi için alternatif bir yöntem olmuştur. Polley ve Figueroa (1997) rijit eksternal bir distraksiyon apereyi kullanarak modifiye edilmiş Le Fort I osteotomisinden sonra DO ile maksiller ilerletme tekniğini bildirmişlerdir. Teknik basittir, hasta tarafından iyi tolere edilir, klinik olarak etkilidir, kleftle ilişkili maksiller hipoplazisi olan çocuklarda, büyüme çağında olanlarda ve yetişkin hastalarda maksiller ilerletmenin sonuçları önceden tahmin edilebilir. Molina ve ark. (1998) bu yöntem ile yaşları 6 ile 12 arasında değişen, 18 tek taraflı dudak ve damak yarığı, 9 çift taraflı dudak ve damak yarığı, 7 tek taraflı damak yarığı, 2 prognatizm ve 2 nazomaksiller displazisi olan 38 hastaya maksiller distraksiyon uygulamışlardır. Distraksiyona operasyondan sonra 5. günde başlamışlar ve 3 ile 4 hafta süresince toplam 4–12 mm arasında maksiller ilerletme sağlamışlardır. Tedavi sonunda sınıf I ya da sınıf II molar ilişkisi elde etmişler ve iyi estetik sonuçlarla beraber nazolabial açının arttığını, üst dudağın daha anteriorda konumlandığını, nazal hava yolunun genişlediğini ve velofaringeal fonksiyonun değişmediğini bulmuşlardır.

Kessler ve ark. (2001) yaşları 9 ile 14 arasında değişen çeşitli sebeplerden dolayı maksiller ve orta yüz yetmezliği gösteren 4 hastaya DO uygulamışlardır. Yüksek seviyeden yaptıkları Le Fort I osteotomisini takiben malar bölgeye subkütanöz bir distraktör yerleştirmişler ve günlük 0,5 mm (0.25×2) aktivasyon ile sagittal yönde ortalama olarak 12 mm'lik bir kemik kazancı elde etmişlerdir. Hastaları osteodistraksiyon süresince ortodontik gözlem altında tutmuşlar ve tatminkar final oklüzyonlar sağlamışlardır.

Rijit internal fiksasyonla yapılan maksiller ve orta yüz DO hem iskeletsel hem de yumuşak doku yetmezliklerini içeren orta yüz deformitelerinin tam olarak düzeltilmesine imkan tanır. Cerrahi işlem konvansiyonel osteotomilerden daha az travmatiktir ve donör saha morbiditesi yoktur. Chin ve Toth (1997) orta yüz distraksiyonunun cesaret verici uzun dönem sonuçlarını yayımlamışlar, ancak

özellikle fasiyal klefti olan hastalarda cerrahi sonrasındaki büyümeyi ve relapsı tahmin etmenin zor olması nedeniyle hastaların sürekli olarak kontrol altında bulunması gerekliliğini bildirmişlerdir.

1.6. Alveoler Distraksiyon Osteogenezis Uygulamaları

Maksiller ve mandibular dentoalveoler bölgede periodontal hastalıklar, patolojik oluşumlar, travma ve konjenital deformiteler gibi sebepler nedeniyle kemik ve yumuşak dokuda defektler meydana gelebilir. Bu defektler pterigoid implantların kullanımı (Krekmanov ve ark. 2000), maksiller sinüs tabanının ogmentasyonu (Lorenzetti ve ark. 1998), inferior alveoler sinirin pozisyonlandırılması (Jensen ve ark. 1994), otojen alveoler kemik greftlerinin kullanılması (Triplett ve ark. 1996), yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (Tinti ve Parma-Benfenati 1998) ve alveoler DO (Chin ve Toth 1996) ile onarılabilir. Kemik greftlemesi ikinci bir cerrahiye gereksinim olması, yumuşak doku onarımındaki zorluklar, donör saha morbiditesi, büyük oranda rezorpsiyona uğraması ve implant yerleştirilmeden önce uzun bir süre beklenilmesi gibi bazı dezavantajlara sahiptir (Lundgren ve ark. 1999).

Distraksiyon osteogenezis uygulamasının dişsiz alveoler alana indirgenerek uygulanması köpeklerdeki ilk deneysel çalışmayı yapan Block ve ark. (1996) ile başlamıştır. Araştırmacılar dört köpekte dental implantasyona hazırlık yapmak amacıyla intraoral olarak yerleştirdikleri bir distraktör ile 9 mm vertikal alveoler kret ogmentasyonu sağlamışlar ve yaptıkları histolojik değerlendirmede yeni oluşan kemiğin beslenme kanallarının distraksiyon vektörüne paralel geliştiğini göstermişlerdir.

İnsanlarda ilk uygulamayı yapan Chin ve Toth (1996) bıçak sırtı şeklinde alveoler kreti olan bir hastaya distraktör kullanarak vertikal alveoler distraksiyon yöntemini uygulamış, osteointegre implant uygulamasına olanak sağlayan bir kemik elde etmişlerdir. Hidding ve ark. (1998) vertikal bir distraktör kullanarak tümör rezeksiyonu ya da travma nedeniyle kısmi alveoler kemik kaybı olan on hastaya alveoler distraksiyon uygulamışlar ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Gaggl ve ark. (1999) uygulamanın bitirilmesinden hemen sonra çıkarılmaları gerekmeyen distraksiyon implantları kullanarak yöntemi basitleştirmişlerdir. Ne varki, bu teknik implant bölgesinde ya da implanta yakın bölgede iyileşme döneminde implant-kemik

arayüzeyinin hareketli olmasının bir sonucu olarak bakteriyel enfeksiyon riskini artırabilmektedir (Jensen ve ark. 2002). Saulacic ve ark. (2004) alveoler distraksiyonda görülebilecek komplikasyonları şu şekilde sınıflamışlardır:

- Genellikle osteotomi ve distraktörün yerleştirilmesi ile ilişkili olan cerrahi sırasındaki problemler.
- Distraksiyonun doğru yönde yapılması ve yumuşak doku komplikasyonlarını içeren distraksiyon sırasındaki problemler.
- Defektif kemik formasyonu ile sonuçlanabilecek distraksiyon sonrasındaki problemler.

1.7. Distraksiyon Osteogenezisin Uygulama Protokolleri

DO klinik olarak birbirini takip eden beş periyottan oluşur:

1. Osteotomi
2. Latent dönem
3. Distraksiyon dönemi
4. Konsolidasyon dönemi
5. Remodelasyon dönemi

1.7.1. Osteotomi

Osteotomi kemiğin iki segmente bölünmesidir ki bu, bir fraktür olarak da isimlendirilebilir. İskeletsel bütünlüğün bozulması fraktür iyileşmesi olarak bilinen kemik tamir sürecini tetikler. Bu süreç osteoprogenitör hücrelerin toplanmasını takiben hücresel modülasyon ya da osteoindüksiyon ve çevresel şablonun oluşturulmasını (osteokondüksiyon) içerir. Sonuç olarak, normal koşullar altında reperatif kallus fraktüre edilmiş kemik segmentlerinin uçları etrafında ve içinde oluşmaktadır. Kallus kademeli bir şekilde yerini mekanik olarak daha dirençli olan lameller kemiğe bırakır. (Giulnazarova ve ark. 1991, Schenk ve ark. 1994)

Kemik iyileşmesi ile ilgili yapılan deneysel çalışmalardan en genişi yine Ilizarov'a (1989a) aittir. 480 yetişkin köpeğin tibiasında 5 farklı distraktör tasarımını incelediği çalışmasında, tibialarında boyuna uzatma yapılan, stabilitenin en iyi sağlandığı ve osteotomi esnasında medulla ve periostun en çok korunduğu grupta, osteojenik aktivitenin en iyi, tibialarında stabilitenin gevşek olduğu ve tam kalınlık

osteotomi yapılan grupta ise osteojenik aktivitenin en kötü şekilde gerçekleştiği bulunmuştur.

Geleneksel olarak fraktür iyileşmesi altı safhada meydana gelmektedir (Frost 1989):

- Etki
- İndüksiyon
- Enflamasyon
- Yumuşak kallus
- Sert kallus
- Yeniden şekillenme (remodelasyon)

Etki aşaması stres sırasında meydana gelir ve enerjinin dağılmasına kadar devam eder. İndüksiyon safhasında tamir olayını başlatmak için hücreler oluşur. Burada indüktör görevini hücre ölümü, oksijen oranı, elektrik potansiyeli, non-kollajen proteinler görebilir (Samchukov ve ark. 2001).

1.7.2. Latent Dönem

Distraksiyon sonrası yeni oluşan kemiğin miktarını ve kalitesini belirleyen etkenler arasında, postoperatif dönemde distraksiyona başlama zamanı sayılmaktadır. Distraksiyon osteogenezisinin temel prensiplerini ortaya koyan Ilizarov (1989a), esas olarak, yetişkinlerde 7 gün çocuklarda ise daha kısa bir süre geciktirme uygulamasını önermiştir.

Diğer bazı araştırmacılar ise distraksiyona operasyondan hemen sonra başlanması gerektiğini düşünmüşlerdir (Wagner 1978). Latent dönem olarak isimlendirilen bu bekleme süresi çeşitli raporlarda 5, 7 ve 10 gün arasında değişiklik gösterebilmektedir (Ilizarov 1971; Karaharju ve ark. 1993; Yasui ve ark., 1993; Gilalbarova ve ark. 1992).

Daha geç dönemde, osteotomiden 15 gün sonra başlanan distraksiyon işleminde, kallus oluşumuna izin verildikten sonra kallusun uzatılması “Kallotazis”

olarak isimlendirilmiştir.(De Bastiani ve ark. 1987; Kojimoto ve ark. 1988; Aldegheri ve ark. 1989) Buna karşılık, Paley (1990), gereğinden daha uzun beklemenin erken bir iyileşme sağlayacağına ve bunun uzatma işlemini engelleyeceğine dikkati çekmiştir.

White ve Kenwrigth (1991), 7 gün geciktirmenin vaskülariteyi, kemik miktarını ve gerilme kuvvetine direnci arttırdığını, geciktirme uygulanmayınca fibröz depozisyonun arttığını ve daha az kemik oluştuğunu bildirmişlerdir. Tavşan modelinde yaptıkları deneysel çalışmada bir grupta distraksiyona hemen başlamışlar, diğer grupta ise operasyondan 7 gün sonra başlamışlar ve günde 0,5 mm hızla 20 gün distraksiyon uygulamışlardır. 42. gün sonunda kontak mikroradyografiler ile elde ettikleri sonuçlarda 7 gün gecikmeyle distraksiyon uyguladıkları grupta kallus hacminin diğer gruba göre 2-6 kat daha fazla oluştuğunu gözlemişler ve histolojik incelemenin de bu sonucu desteklediğini bildirmişlerdir. 7 gün gecikmeli distraksiyon uygulanan grupta ayrıca kemikteki radyolüsent aralığın daha küçük olduğu belirtilmiştir.

Bütün bu çalışmalar sonucunda, 7 gün geciktirme uygulamasının yeterli ve gerekli bir süre olduğu, ancak bazı hallerde klinik durum göz önünde bulundurularak küçük değişiklikler yapılabileceği düşünülmektedir (Sproul ve Price 1992). Dens ve daha önce hasar gören bir kemikte de daha uzun bir geciktirme uygulanabileceği bildirilmiştir (Sproul ve Price 1992)

1.7.3. Distraksiyon Dönemi

Distraksiyon periyodu osteotomi ile bölünmüş kemik segmentlerine çekme kuvvetlerin uygulanması ile karakterizedir. Kemik segmentleri kademeli olarak çekilerek birbirinden uzaklaştırılır ve segmentler arasında artan aralıkta yeni kemik dokuları oluşur.

Normal fraktür iyileşmesi sırasında, yumuşak kallusun fibrokartilajenöz dokusu osteoblastlar tarafından fiber kemik içeren sert kallusa dönüşür. Kıkırdak doku ve osteoblastlar yeni oluşan kemik üstünde kalsifiye olmuş kıkırdak matriksinde yer alırlar. Sert kallus safhası üç-dört ayda tamamlanır ve bunu takiben

remodeling safhası başlar. Bu safhada, fiber kemik yavaş bir şekilde lameller kemiğe dönüşmekte ve medullar kanal yeniden oluşmaktadır. Kemiğin normale dönmesi ve medullar kanalın tamamen restorasyonu remodeling safhasında gerçekleşir (Brigghton 1984).

Distraksiyon osteogenezis sırasında, normal kemik iyileşmesinden farklı olarak yumuşak kallusa düzenli çekim kuvveti uygulanır. Bu şekilde dinamik bir mikro çevre meydana gelmektedir (Delloye ve ark. 1990). Bu çekme kuvveti hücresel ve hücre altı birimlerde bir uyarıcı etki oluşturur. Bu değişiklikler farklı araştırmacılar tarafından büyüme, stimüle edici etki ve şekil oluşturucu etki gibi değişik şekillerde adlandırılmıştır (Kallio ve ark. 1994, Holbein ve ark. 1995, Mosheiff ve ark. 1996).

Gerilimin büyümeyi stimule edici etkisi segmentler arasındaki bağ dokusunun biyolojik elementlerini aktive eder. Bu artmış doku oksijenasyonu ile anjiogenezisin devam etmesini ve biosentetik aktivitenin güçlenmesi ile artmış fibroblast proliferasyonunu içerir. Gerilimin şekil oluşturucu etkisi fibroblastların değişmiş fenotipik salınımına neden olur. Şekil oluşturucu etki aynı zamanda fibroblastları kutuplaştırır ve kollajenleri distraksiyonun yönüne paralel olacak şekilde yönlendirir (Samchukov ve ark. 2001).

Bu oluşan yeni çevre, çekim yönüne paralel yeni doku formasyonunu arttırır. Distraksiyon başladığında yumuşak kallusun fibröz dokusu, distraksiyon ekseni boyunca uzunlamasına düzenlenir. Kollajen fibriller arasındaki iğ şekilli fibroblast benzeri hücrelerde, distraksiyon yönü boyunca sıralanırlar. Bu hücreler segment içindeki dokuların proksimal ve distal sonlarında fibriller içinde gruplanan kollajen lifleri oluştururlar (Aronson ve ark. 1989).

Distraksiyonun üçüncü ve yedinci günleri arasında kapiller damarlar fibröz doku içinde büyürler. Vasküler ağ sadece iki kemik segmenti arasındaki bölgede değil, aynı zamanda iki kemiğe komşu medullar kanalda da uzanmaktadır. Yeni oluşan kapiller damarlar birbirlerine ve distraksiyon eksenine paraleldirler (Irianov 1996a). Sıklıkla distraksiyon rejenerasyonunda yeni oluşan damarlar spiral şekildedirler ve birçok sirküler katlantı yapmaktadırlar. Burada oluşan damarlardaki

büyüme oranı, normal bir kırık tamirindekine oranla on kat daha fazladır. Kapillller damarların uç kısımları aktif olarak fibröz dokuya iyice yayılmaktadırlar ve bu bölgeye fibroblastlara, kondroblastlara ve osteoblastlara dönüşmek üzere az diferansiye olmuş hücreleri getirmektedirler (Irianov 1996b).

Distraksiyonun ikinci haftasında primer trabeküller oluşmaya başlar (Maffulli 1996). Osteoid oluşturan osteoblastlar kollajen fibriller boyunca yerleşirler. Osteogenezis segmentler arasındaki kemik duvarlarında başlar ve distraksiyon aralığının merkezine doğru ilerler. İkinci haftanın sonunda osteoid mineralize olmaya başlar (Schenk ve ark. 1994).

Bu dönemde distraksiyon rejeneratının spesifik bölgesel bir yapısı vardır. Distraksiyon sahasının ortasında gerilim kuvvetinin maksimum olduğu bölgede az mineralize olmuş radyolusent fibröz bir ara bölge bulunmaktadır (Yasui ve ark. 1993). Bu bölgede, iyi organize olmuş uzunlamasına sıralı ve paralel demetli kollajenle birlikte, iğ şekilli fibroblast benzeri hücreler ve diferansiye olmamış mezenşimal hücreler, matriks boyunca yerleşmişlerdir. Buradaki ara bölgenin fonksiyonu, fibroblast proliferasyonu ve fibröz doku formasyonunda merkez görevi görmektir. Ara bölgede fibröz ve kıkırdak dokuların karışımının bulunması, distraksiyon sırasındaki kemik formasyon sürecinde hem membranöz hem de endokondral proseslerin önemli bir rol oynadıklarını göstermektedir (Waanders ve ark. 1992) Silindirik olarak uzunlamasına sıralanmış primer trabeküller, fibröz aralığın periferindeki iki boşlukta birbirine doğru büyümektedirler (Schenk ve ark. 1994).

Gerilim vektörü boyunca oluşan kemik formasyonu, distraksiyon periyodu sırasında açık kalan primer trabekülün büyüyen uçlarında devam etmektedir. Bunun için bu alanlar, distraksiyon rejenerasyonunun büyüme alanları olarak fonksiyon görmektedirler ve uzama periyodu sırasında aktif osteogenezisi sürdürmektedirler. Distraksiyon rejeneratındaki yeni oluşmuş dokuların bu bölgesel dağılımı distraksiyon periyodunun sonuna kadar olduğu gibi kalır (Aronson ve ark. 1990).

1.7.4. Konsolidasyon Dönemi

Konsolidasyon periyodu gerilim kuvvetlerinin bitmesi ve distraksiyon apereyinin çıkartılması arasındaki zaman dilimidir. Bu periyot distraksiyon rejeneratının mineralizasyonunun tamamlanması için gerekli olan süreyi kapsar. Distraksiyonun bitmesinden sonra, fibröz ara bölge kademeli olarak kemikleşir ve distraksiyon aralığı tam olarak kapanır. Distraksiyon rejeneratının ağırlıklı olarak membranöz ossifikasyon yolu ile oluşmasına karşın, aynı zamanda ayrılmış kıkırdak adalarının da gözlenebilir olması endokondral kemik formasyonunun olduğunuda göstermektedir. Ayrıca, mineralize olmuş matriks ile çevrelenmiş fokal kondrosit bölgelerinin olması üçüncü bir tip kemik formasyonu (transkondroid) olduğunu gösterir. Rejeneratın olgunlaşması sonucu, primer trabekül bölgesi önemli miktarda azalır ve daha sonra tamamıyla rezorbe olur (Windhager ve ark. 1995).

1.7.5. Remodelasyon Dönemi

Remodelayon periyodu, tam fonksiyonel yüklemenin yapılmasından, yeni oluşmuş kemiğin remodelasyonunun tamamlanmasına kadar geçen süredir. Bu periyot sırasında, başlangıçta oluşan kemik, paralel-lifli lameller kemikle kuvvetlenir. Hem kortikal kemik, hem de ilik bölgesi tamamen restore edilmiş olur. Havers kanallarının meydana gelmesi, normal bir kemik oluşumunun da son safhasını göstermektedir (Tajana ve ark. 1989). Yeni oluşmuş kemik doku yapısı normal kemik ile karşılaştırıldığında, yeni oluşan kemiğin normal yapısını kazanabilmesi için bir yıl veya daha fazla süre gerekmektedir (Schenk ve Gachter 1994).

1.8. Rejeneratın Yönlendirilme İşlemleri

Distraksiyon osteogenezis işlemi doku mühendisliğine bir örnek olarak gösterilebilir ve doğuştan olan malformasyonların erken tedavilerinde oldukça etkili bir yöntemdir (McCarthy ve ark. 1992). McCarthy ve ark.'ın kraniyofasiyal DO yu tanımlamasından günümüze kadar DO çok geniş bir biçimde ve güvenli olarak kullanılan bir prosedür haline gelmiştir. Bununla birlikte kraniyofasiyal kemiklerin

üç boyutlu şekillendirilmesi uzun kemiklere göre oldukça zordur. Kemik deformiteleri hem şekil hemde miktarsal olarak değiştirilmelidirler (Moore ve ark. 1994), bunun için fragmanların sadece belirlenen doğrultuda uzatılmaları yeterli olmamaktadır, ayrıca final pozisyonun elde edilebilmesi için proksimal fragmanın çeşitli yöntemlerle yönlendirilmesi gerekmektedir. DO sonucunda oluşan ön açık kapanış (ÖAK) klinikte en sık karşılaşılan problemlerden biridir. ÖAK'ye yalnız başına veya beraberce sebep olan bir çok klinik faktör tanımlanmıştır (Yen ve ark. 2001). Geniş gonial açılı ve aşağı yöne büyüme eğilimli mandibulası olan bireylerde DO sonrası ÖAK olasılığı daha yüksektir (Losken ve ark. 1995). Ayrıca distraksiyon aygıtının mandibular plan açıları ve mandibula şekli dikkate alınmadan yerleştrilmesi ve distraksiyon aygıtlarında kullanılan vida sayısı da ÖAK ye sebep olan başlıca faktörlerdendir (Rachmiel ve ark. 1995, Yen ve ark.2001). Distraksiyon bölgesi ile ilgili kasların ve yumuşak dokuların çekim gücüde DO vektörlerinde sapmalara sebep olur. Bu kasların çekim gücü ile birlikte mandibulada aşağı yönde bir hareketlenme olur. Bunun sonucunda DO sonrasında ÖAK oluşma ihtimali artar (Losken ve ark. 1995). Yukarıda bahsi geçen faktörlerden dolayı distraksiyon sonrası veya süresince rejenerat şekillendirilmesi doğru bir cerrahi sonuç için sıkça başvurulan bir yöntem haline gelmiştir.

Distraksiyon osteogenezis'in aktif distraksyon safhasında veya konsolidasyon periodu esnasında uygulanabilen bir çok rejenerat yönlendirme tekniği tanımlanmıştır. Hoffmeister ve ark. (1998) RŞ amacıyla yüzen kemik konseptini (floating bone concept) tanımlamışlardır. Bu yöntemde DO safhası sonrasında distraksyon aygıtı çıkarılır ve intermaksiller elastikler vasıtasıyla ÖAK konsolidasyon safhası sırasında kapatılmış olur. Pensler (1995) ve Kunz (2000) ise ÖAK nin kapatılması amacıyla direk manuel sekilendirme işlemini savunmuşlardır. Bu yöntemde ise DO safhası sonrasında rejenerat bölgesi optimal okluzyonun sağlanması amacıyla direk kuvvet uygulanarak şekillendirilir. İşlem sonrası elastikler vasıtasıyla intermaxiller fiksasyon uygulanır veya işlemde RŞ'ye izinveren distraktör kullanılmış ise distraktör yeni pozisyonda fikse edilir. Grayson ve Santiago (1999), Hanson ve Melugin (1999) rejenerat şekillendirme işlemini aktif DO safhasında özel distraktörler vasıtasıyla kademeli olarak uygulamışlardır.

Klinik şartlar altında ARŞ işlemi uygulanan deneysel çalışmalar başarılı sonuçlar vermiştir. Kunz ve ark'ın (2006) 15 köpek üzerinde yapmış oldukları çalışmada üç grubada 10 mm distraksiyon ve bu üç grubun ikisine 20 derece ARŞ işlemi uygulamışlardır. Onüç haftalık konsolidasyon süresi sonunda rejenerat şekillendirme ve kontrol grubu arasında yapılan densitometrik incelemede anlamlı fark bulunamamış ve ARŞ işleminin sağlıklı kemik oluşumuna negatif yönde etki etmediği bildirilmiştir.

Luchs ve ark. (2002)'ın yaptıkları bir çalışmada 4 yetişkin dişi köpeğe DO işlemi uygulamışlardır. İşlem sonrasında her köpekte planlandığı gibi 30^{o} ÖAK meydana gelmiş ve okluzyonun sağlanması amacıyla 2 köpekte akut ve diğer 2 köpekte ise kademeli RŞ işlemi uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda gerek radyolojik incelemelerde gerekse histolojik incelemelerde akut ve kademeli olarak uygulanan RŞ işlemi arasında kemik iyileşmesi bakımından fark görülmemiştir ve ARŞ işleminin klinik olarak uygulanabilecek bir yöntem olduğu belirtilmiştir.

Akut rejenerat şekillendirilmesi ilk kez Pensler ve ark.(1995) tarafından tanımlanmıştır. Araştırmacılar 1992-1993 yılları arasında 9 hastaya eksternal bir aygıt kullanarak yaptıkları uygulamaları analiz etmişlerdir. 6 hastada karşılaştıkları okluzyon bozukluğunu aktivasyonun hemen ardından yumuşak kallusu manuel olarak istenilen pozisyona getirerek tedavi etmişlerdir. Daha sonraki yıllarda sırasıyla Kunz ve ark. (2000), Yen ve ark. (2001), Peltomaki ve ark. (2002), McCarthy ve ark.(2003) akut ve kademeli rejenerat şekillendirme işlemlerini klinik olarak vakalarında başarıyla uygulmışlardır.

Günümüzde RŞ işlemleri klinisyenler tarafından daha çok konsolidasyon süresi boyunca ortodontik elastikler vasıtasıyla yapılmaktadır. Bununla beraber RŞ işlemi hala zamanlama ve teknik olarak belli bir yönteme oturtulabilmiş değildir. Distraksiyon aygıtlarının gelişmesi bu işleminin aktif distraksiyon zamanında veya konsolidasyon zamanı içinde daha doğru ve etkili bir biçimde yapılmasına olanak sağlayacaktır.

Bu çalışmanın amacı, akut rejenerat şekillendirmesi yapılmış olan tavşan modelinde şekillendirme sonrasında ortaya çıkan sıkışan ve gerilen alanlardaki kemiksel iyileşmenin, klasik yöntemle uzatılmış olan kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmesidir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinin etik kurulundan 12.5.2006 tarihinde 2006-17 kabul numarası ile onay alınmıştır.

Bu deneysel çalışmada beş aylık, tamamı erkek ve ağırlıkları 2.7 kg ile 3.1 kg arasında değişen (ortalama ağırlık; 2.9 kg ± 0.12) 12 adet beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Hayvanlar her bir grupta dört hayvan olacak şekilde rastgele seçilerek üç gruba ayrıldı. İlk iki grup 15^{o} ve 30^{o} akut rejenerat şekillendirmesi(ARŞ) yapılan deney gruplarını oluştururken, üçüncü grup konvansiyonel şekilde distraksiyon yapılan kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Çalışmada kullanılan hayvanlar veteriner hekim tarafından kontrol edildi ve genel sağlık durumlarının normal olduğuna dair onay alındı.

2.1. Distraksiyon Aygıtı

Bu çalışmada özel olarak hazırlanmış ve titanyumdan üretilmiş iki farklı tip distraktör kullanılmıştır (Resim 2.1.1, Resim 2.1.2). Deney gruplarında kullanılmak üzere tasarlanan ve üretilen distraktör, biri sabit diğeri aktivasyon vidası üzerinde vidanın döndürülmesi ile kayma hareketi yapabilen kanallı ray özelliğine sahip iki ana parçadan oluşmaktaydı. Bu iki parçayı birleştiren ana unsur rotasyon yaptırılabilen vida olmakla birlikte, ayrıca güvenli bir distraksiyona izin verecek şekilde rod boyunca uzanan ve rodun üç yüzünü kapatan bir metal yuva ile birleştirilmişti. Bu metal yuvanın sabit parçaya birleşimi yukarı aşağı yönde rotasyon hareketine izin verecek şekilde tasarlandı (Resim 2.1.3, Resim 2.1.4). Aktivasyon süresince olası rotasyonel hareketleri engellemek için bu bölgeye bir vida ile sabitlenen bir kilitleme düzeneği ilave edildi. Ana parçalar, kemiğe rijit olarak tespit edilebilmesi için üzerinde 1,5 mm çapında dört adet vida deliği bulunan plakları da içermekteydi. ARŞ işlemi için distraktörün sabit ucunda mevcut rotasyona izin veren kısma istenilen miktarda açılandırma yapabilmesi için yelpaze şeklinde bir açıölçer ilave edildi (Resim 2.1.5). Bu parça oluklar içermekteydi ve her bir oluk arası mesafe

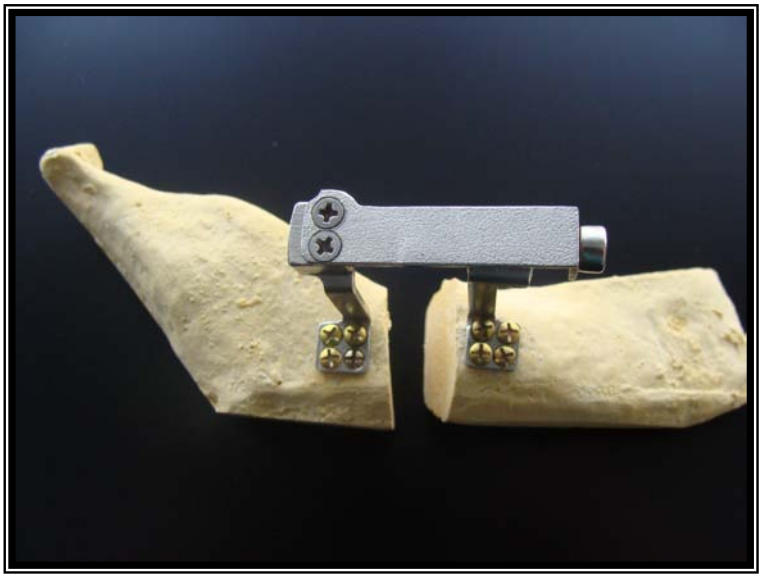
5º'lik açıya karşılık gelmekteydi. Açıölçerde istenilen açılandırmanın tespit edilebilmesi için sabitlenme özelliğine sahip bir pin bulunmaktaydı.

Kontrol grubu için üretilen distraktör deney grupları için üretilenden farklı olarak açılandırılabilme kabiliyetine sahip olmamakla birlikte, diğer özellikleri aynıydı.

Distraktörlerle birlikte sistemi çalıştıracak olan anahtar, tornavida ve vidalar da özel olarak üretildi.



Resim 0.1. ARŞ yapabilme özelliğine sahip deney grubu için tasarlanmış distraktörün model üzerindeki görünümü.



Resim 0.2 ARŞ yapabilme özelliği olmayan kontrol grubuna ait distraktör ün görünümü.



Resim 0.3 Distraksiyon aygıtının 15 derece rotasyon yaptığı görülmekte



Resim 0.4 Distraksiyon aygıtının 30 derece rotasyon yaptığı görülmekte



Resim 0.5 Distraksiyon aygıtının yelpaze şeklindeki açı ölçeri

2.2. Cerrahi Yöntem

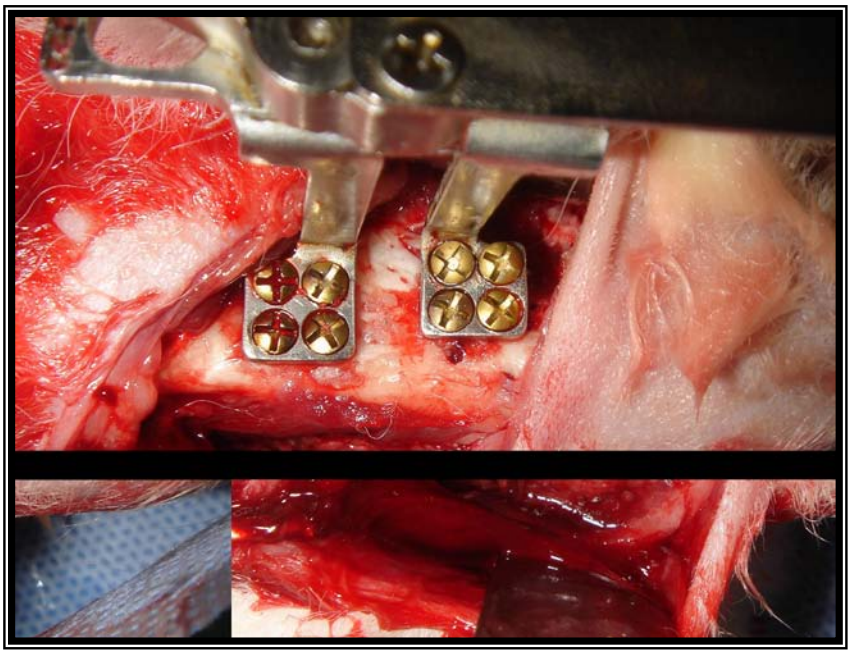
Deney hayvanlarında, kas içine yapılan 35 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı) ve 8 mg/kg xylazin (Rompun, Bayer) enjeksiyonu ile genel anestezi sağlandı. Hayvanların çift taraflı mandibular korpus ve ramus bölgesindeki tüyler traş edilip cilt antiseptiği uygulandı ve bölgeler cerrahi disipline uygun olarak izole

edilerek operasyona hazırlandı. Mandibula alt kenarının 0.5 cm altından ve alt kenara paralel, yaklaşık olarak 2.5 cm uzunluğunda cilt insizyonu yapıldı. Cilt altı dokular keskin ve künt diseksiyon ile geçildi ve periosta ulaşıldığında mandibula alt kenarı boyunca periost insizyonu yapıldı. Periost dikkatli bir şekilde kaldırılıp kemik açığa çıkartıldı (Resim 2.2.1). Angulus mandibulada masseter kasın başladığı bölge posterior, mental foramenin yaklaşık 5 mm distalide anterior cerrahi sınırı oluşturdu.



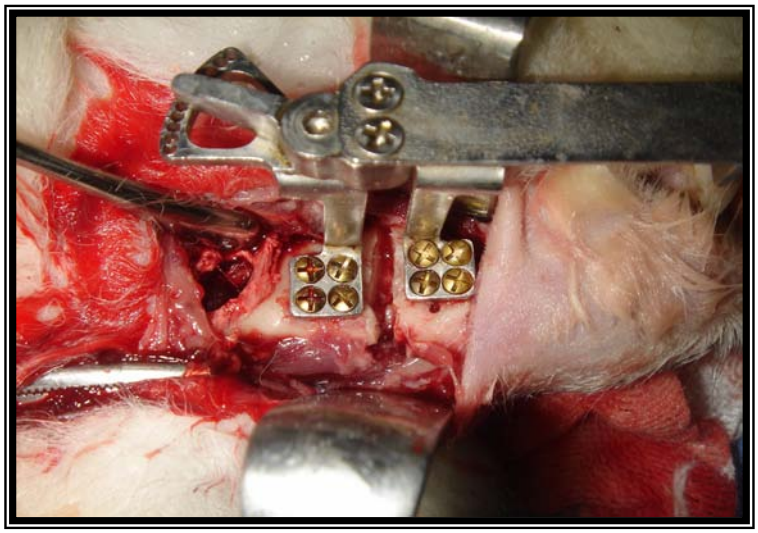
Resim 2.2.1 Diseksiyon tamamlandıktan sonra korpus mandibulanın görünümü

Korpus mandibulada, anterior ve posterior sınırlar arasındaki orta bölgede mandibulanın inferior kenarından başlanarak azı dişler arasından geçecek şekilde küçük çaplı ront ve fissür frezler kullanılarak serum fizyolojik soğutması altında mandibulanın inferior kenarına dik lateral yüzde kortikotomi ve bazal bölgede osteotomi olacak şekilde kemik kesisi yapıldı. Distraktör adapte edilerek vida yerleri belirlendi (Resim 2.2.2) ve daha sonra osteotomi, mandibular kanal korunarak bazal bölgeden kemiğe dik olarak yerleştirilen ince bir osteotom ile rotasyon hareketi yapılarak dikkatli bir şekilde tamamlandı.



Resim 2.2.2 Osteotomi öncesi distraktörün korpus mandibulaya adapte edilmesi

Bu işlemin ardından distraktör bikortikal vidalar kullanılarak sabitlendi. Distraktörün aktivasyonu kontrol edildikten sonra (Resim 2.2.3) aygıt ters yönde çalıştırılarak kemik fragmanlarının birbirine teması sağlandı ve osteotomi boşluğu olabildiğince küçültüldü. Aynı işlemler mandibulanın diğer tarafı içinde uygulandı. Her iki aygıtın stabilitesi kontrol edildikten sonra cerrahi sahalar tabakalar halinde primer olarak kapatıldı.



Resim 2.2.3 Final yerleştirmenin ardından distraktörün aktivasyonunun kontrol edilmesi.

2.3. Operasyon Sonrası Bakım ve Latent Dönem

Tüm hayvanlar, operasyondan sonra her biri ayrı kafeslere alınarak veteriner hekim gözetimi altında tutuldu. Günde iki defa olmak üzere beş gün boyunca tüm hayvanlara kas içine penisilin G enjeksiyonu yapıldı. Analjezik olarak Tramadol HCL hayvanların içme suyuna beş gün boyunca günlük 4 damla ilave edildi. Bu süre içerisinde yara bölgesinin cilt antiseptiği ile günlük olarak pansumanı yapıldı. Kemirici olan deney hayvanları operasyon sonrası dönemde havuç haricinde, tavşan yemi, marul ve yeteri kadar su ile beslendi. Kemik oluşumunu herhangi bir şekilde etkilememek amacıyla hayvanlara ilave bir vitamin verilmedi.

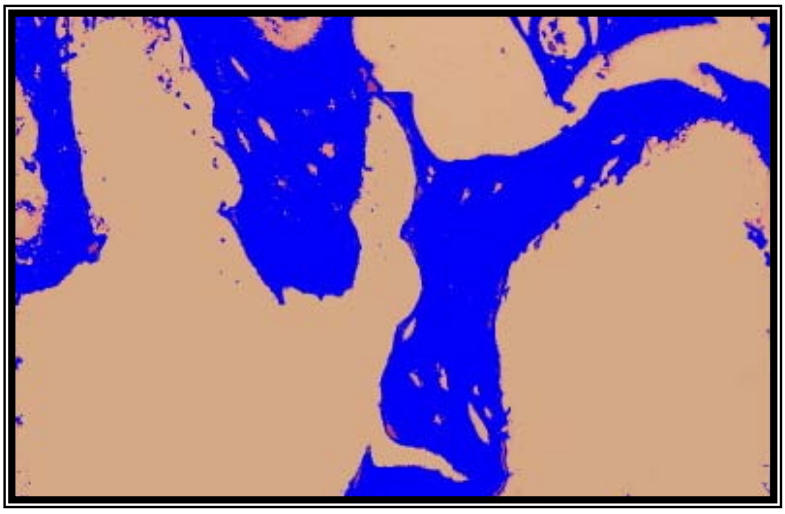
2.4. Aktivasyon ve Konsolidasyon Dönemi

Distraksiyon işlemine operasyondan sonraki altıncı günde başlandı. On iki saat ara ile 0.5 mm oranında günlük 1 mm olacak şekilde distraktörler aktive edildi. Distraksiyona yedi gün süreyle devam edildi. Konsolidasyon döneminin ilk gününde deney gurubundaki hayvanlarda bu amaçla özel olarak tasarlanan aygıt kullanılarak ARŞ işlemi uygulandı. Rastgele seçilmiş üç hayvana fiksasyon vidası sökülerek 15°, geriye kalan üç hayvana ise 30° aşağı yönde manuel olarak akut rejenerat yönlendirmesi yapıldı ve aygıtlar yeni konumlarında sabitlendi. Bir aylık konsolidasyon süresinin tamamlanmasının ardından hayvanlar yüksek dozda intravenöz sodyum pentotal enjeksiyonu ile sakrifiye edildi. Distraksiyon sahalarını ve komşu sağlam bölgeleri içeren değerlendirme numuneleri tek parça halinde, dikkatli bir şekilde çıkarıldı. Örnekler % 10'luk tamponlanmış formaldehit solüsyonunda korundu.

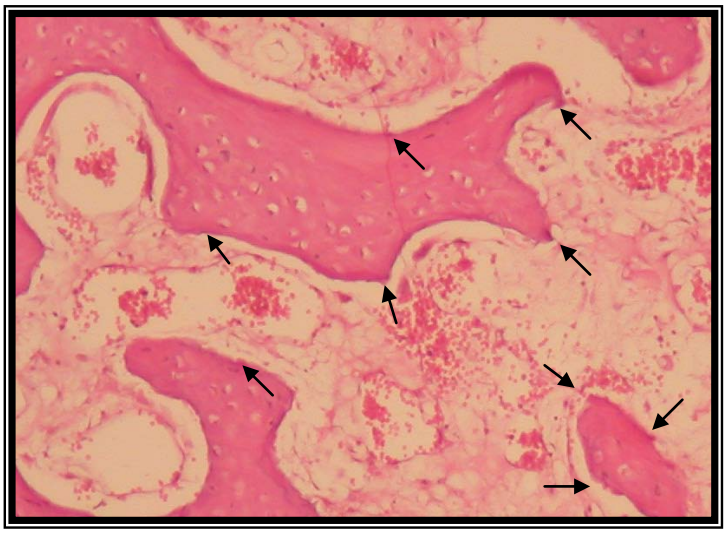
2.5. Örneklerin İncelenmesi

Rejenerat ve vida bölgelerini içeren örnekler hazırlandıktan hemen sonra tamponlanmış %10'luk formaldehit içerisinde 48 saat tespit edildikten sonra nitrik asit solüsyonuna alınarak dekalsifikasyon işlemine başlandı. Dekalsifikasyonun tamamlanmasının ardından numuneler S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuarında histomorfometrik inceleme için hazırlandı. Uygun doku örnekleri

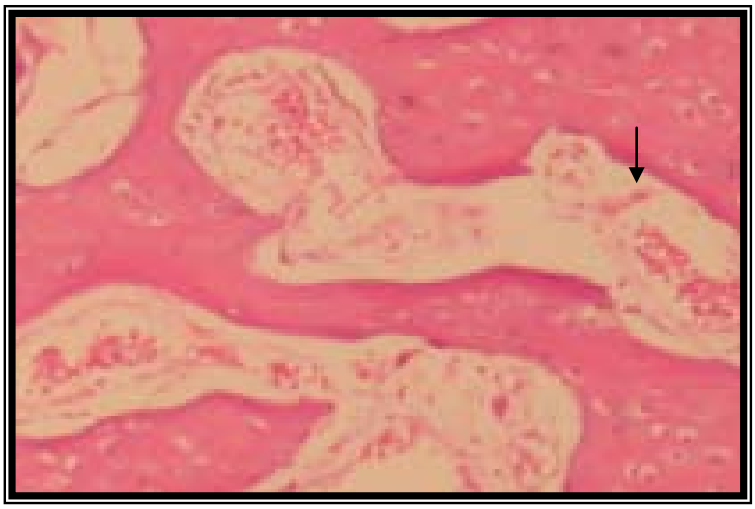
alınarak ototeknikon ile doku takibine tutuldu. Daha sonra parafine gömülen örnekler mikrotom yardımı ile 5µ'luk kesitleri alınarak lama aktarıldı ve hematoksilin eozin (HE) ile boyandı. Boyanan preparatlar Nikon Eclipse E400 POL (Nikon GmbH, Germany) ışık mikroskopu ile incelendi. Her bir yeni kemik alanı Nikon Coolpix 5000 (Nikon GmbH, Japan) ile fotoğraflandı. Bütün fotoğraflar bilgisayar ortamına aktarıldı. Görüntü Analizi Programı (Clemex Vision Lite 3.5, Kanada) ile incelendi. Bu incelemeyi yapmadan önce Nikon Mikrometre Lamı ile kalibrasyon yapıldı. Histomorfometrik incelenme deney grubu için distraksiyon sahasının yatay yönde ortasından geçen çizginin altında (Sıkışan) ve üstünde (Gerilen) kalan alanlarda yapıldı. Gerilen ve sıkışan alanların orta bölgelerinde belirlenen 2 mm² lik birim alanlarda inceleme yapılırken, kontrol grubunda bu değerlendirme aynı ölçüdeki birim alanda santral bölgede yapıldı. Yeni kemikleşme bölgesinde (Resim 2.5.1) birim alandaki osteoblast (Resim 2.5.2), kollajen (Resim 2.5.3) ve kartilaj miktarları (Resim 2.5.4) işaretlenerek otomatik olarak hesaplandırıldı. Aynı zamanda yeni kemikleşme bölgesindeki birim alandaki yeni kemik oluşum miktarı(μm^2) hesaplandırıldı.



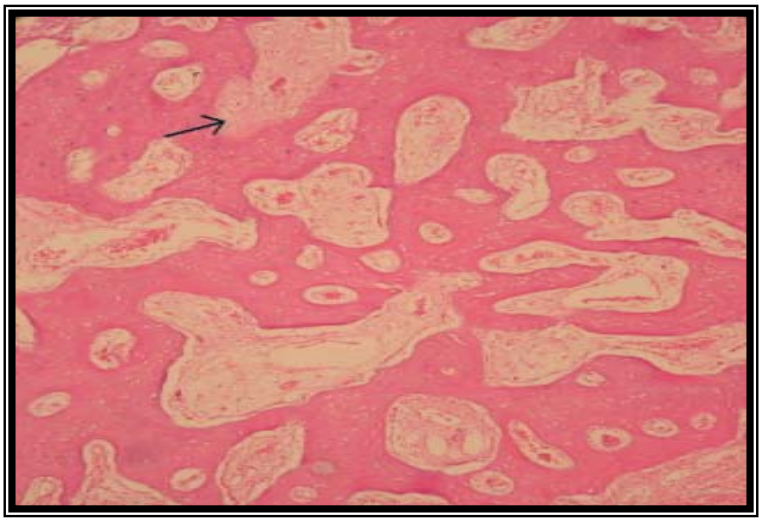
Resim 2.5.1 Yeni kemikleşme alanı miktarının ölçülmesi, mavi renk yeni kemikleşme alanını göstermektedir.



Resim 2.5.2 Birim alandaki osteoblast sayısının hesaplanması



Resim 2.5.3 Birim alandaki kollajen sayısının hesaplanması



Resim 2.5.4 Kartilaj alan sayısının hesaplanması

2.6. İstatistiksel Yöntem

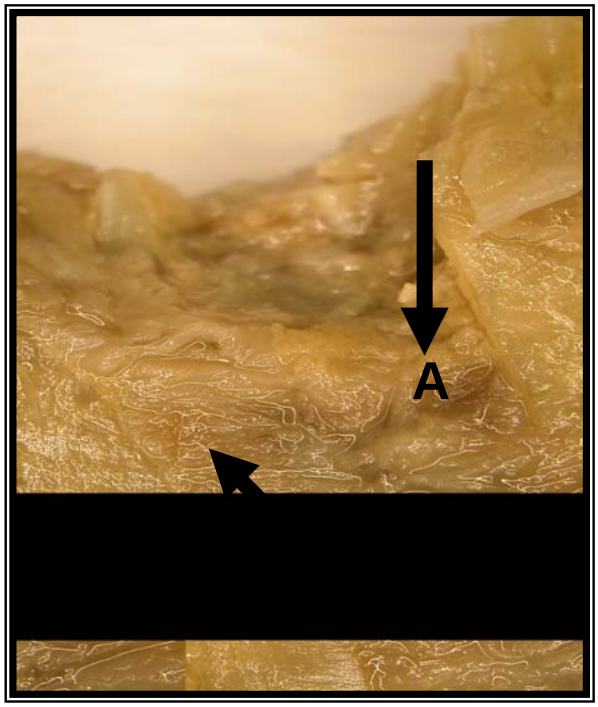
Tanımlayıcı istatistikler, vaka verilerini tanı grubuna göre özetlemek için kullanılmıştır. Devamlı değişkenler; ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası aralık (ÇAA), minimum, maksimum değerleri kullanılarak, özetlenmiştir.

Normal dağılmayan ikiden fazla gruplu sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İki grup arasındaki alt karşılaştırmalar ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan alt analizlerde 10 alt grup karşılaştırması yapıldığından, alt analizlerde P anlamlık düzeyi $p< 0,05$ olarak belirlenmiştir. Analizlerin yapılmasında SPSS 12.0 (SPSS Inc, Chicago USA) programı kullanılmıştır.

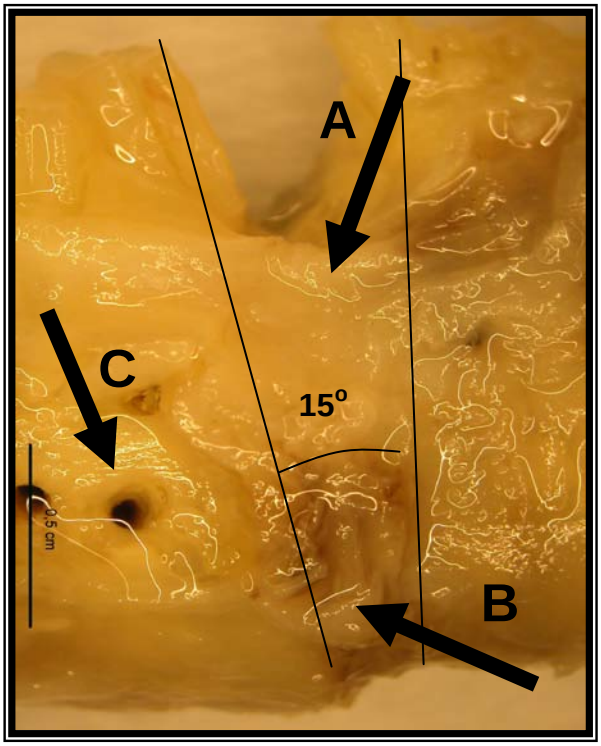
3. BULGULAR

Deney grubundan iki hayvan aktivasyon aşamasında, kontrol grubundan bir hayvan ise konsolidasyon döneminde enfeksiyon nedeniyle öldü. Çalışmaya her grupta üçer tavşan olacak şekilde devam edildi.

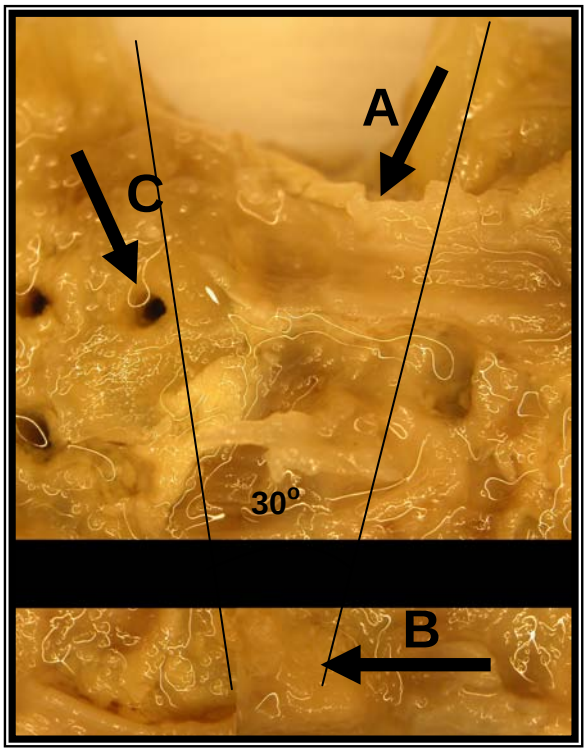
Klinik ve radyolojik incelemelerde tüm mandibulalarda planlanan şekilde distraksiyon osteogenezisin tamamlandığı gözlendi. Histomorfometrik değerlendirme öncesi elde edilen değerlendirme numunelerinde rejenerat bölgelerinin her üç grupta herhangi bir sorun olmaksızın oluştuğu, 15 ve 30 derecelik ARŞ işleminin iyileşmeyi klinik olarak olumsuz yönde etkilemediği tespit edildi (Resim 3.1, Resim 3.2, Resim 3.3).



Resim 0.1 Kontrol grubunda rejenerat bölgesinin diseksiyon sonrası makroskobik görünümü
A. Rejenerat bölgesi, B. Komşu kemik bölgesi

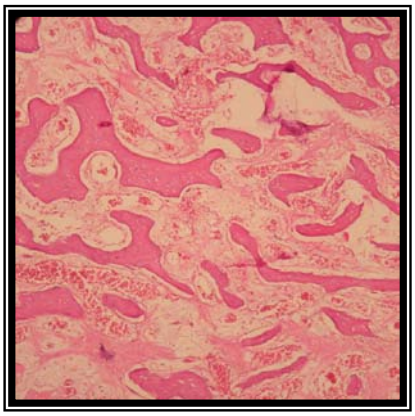


Resim 0.2 15° ARŞ yapılmış deney grubunda rejenerat bölgesinin diseksiyon sonrası makroskobik görünümü. A. Gerilen alan. B. Sıkışan alan C. Vida Yuvaları.



Resim 0.3 30° ARŞ yapılmış deney grubunda rejenerat bölgesinin diseksiyon sonrası makroskobik görünümü. A. Gerilen alan. B. Sıkışan alan C. Vida Yuvaları.

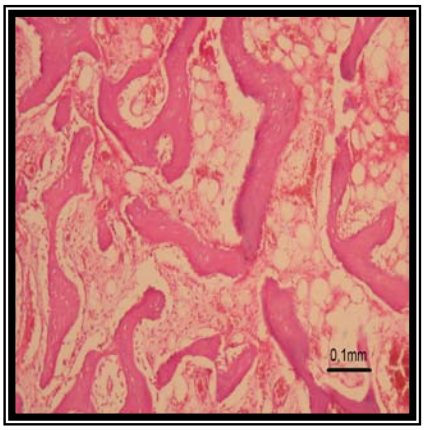
Numunelerden elde edilen kesitlerin histolojik değerlendirilmesinde 15º ve 30º ARŞ yapılmış deney grubunda sıkışan alanlarda gerilen alanlara göre osteoblastların ve dolayısıyla yeni kemikleşme alanlarının daha fazla olduğu izlendi. Bununla birlikte kollajen yapıların benzer şekilde sıkışan alanlarda yer yer artış gösterdiği tespit edildi. (Resim 3.4, Resim 3.5, Resim 3.6, Resim 3.7, Resim 3.8)



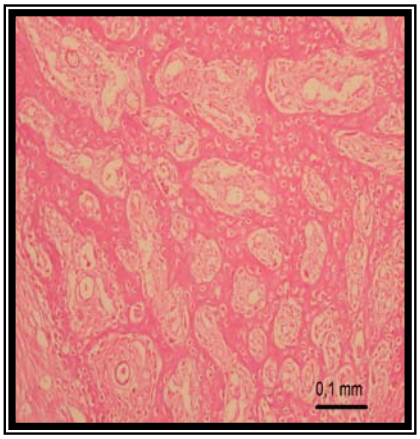
Resim 0.4 15º ARŞ sonucu gerilen alanın histolojik görüntüsü



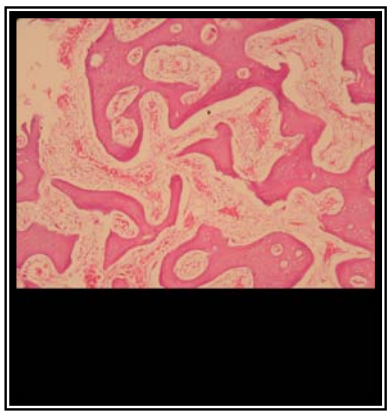
Resim 0.5 15º ARŞ sonucu sıkışan alanın histolojik görüntüsü



Resim 0.6 30º ARŞ sonucu gerilen alanın histolojik görüntüsü.



Resim 0.7 30º ARŞ sonucu sıkışan alanın histolojik görüntüsü.



Resim 0.8 Kontrol grubu rejenerat alanın histolojik görüntüsü.

3.1 Histomorfometrik Değerlendirme

3.1.1 Osteoblast Sayıları

Histomorfometrik değerlendirme sonucunda kontrol ve deney gruplarında birim alanlarda belirlenen osteoblast sayıları ve bunların grafiksel gösterimleri Çizelge 3.1.1.1, Çizelge 3.1.1.2, Çizelge 3.1.1.3 ve Grafik 3.1.1.1'de gösterilmiştir. 15º ARŞ uygulanan deney grubuna ait gerilen alan için ortalama osteoblast sayısı 54,2±3,6 iken sıkışan alan için 118,7±13,8'dir. 30º ARŞ uygulanan deney grubunda ise gerilen ve sıkışan alanlarda ki osteoblast sayılarının ortalama değerleri sırasıyla 63,3±18,7ve 150,2±30,7'dir. Kontrol grubunda da bu değer 48,6±9,2'dir.

Çizelge 0.1 Kontrol grubu rejenerat bölgesi alanındaki osteoblast sayılarının dağılımı

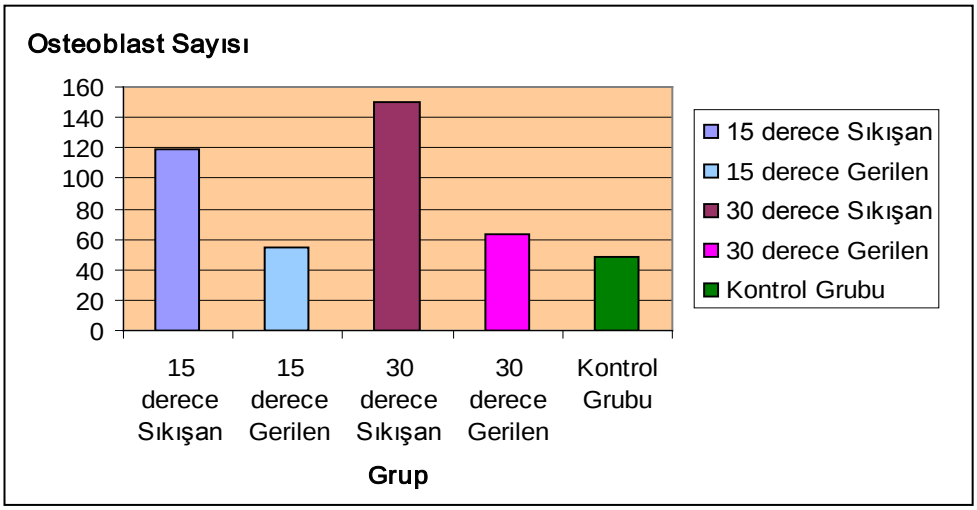
	Osteoblast Sayısı
Kontrol 1	52
Kontrol 2	36
Kontrol 3	64
Kontrol 4	48
Kontrol 5	44
Kontrol 6	48

.Çizelge 0.2 15^{o} ARŞ yapılan deney grubunda gerilen(Üst) ve sıkışan(Alt) alanlardaki osteoblast sayılarının dağılımı.

15^{o}	**Grup**	
Örnek	**Sıkışan**	**Gerilen**
1	114	59
2	117	57
3	145	53
4	110	49
5	106	55
6	120	52

Çizelge 0.3 30^{o} ARŞ yapılan deney grubunda gerilen(Üst) ve Sıkışan(Alt) alanlardaki osteoblast sayılarının dağılımı.

30^{o}	Grup	
Örnek	**Sıkışan**	**Gerilen**
1	155	65
2	90	63
3	165	59
4	150	98
5	173	44
6	168	51



Grafik 0.1 Tüm gruplara ait osteoblast sayılarının aritmetik ortalama değerlerine göre grafiksel dağılımı.

.

Birim alana düşen osteoblast sayısı yönünden tüm grupların karşılaştırılmasında gruplar arasında belirgin bir farkın olduğu tespit edilmiştir ($P<0,05$). Kontrol grubuna göre deney grupları değerlendirildiğinde, her iki deney grubunda da sıkışan alanlardaki osteoblast sayılarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin bir şekilde arttığı görülmüştür ($P<0,05$). Gerilen alanlardaki osteoblast sayıları ile kontrol grubu arasında ise her iki deney grubu içinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P>0,05$). Her iki deney grubunda yapılan grup içi incelemede sıkışan alanlarda gerilen alanlara göre osteoblast sayılarının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görülmüştür ($P<0,05$). Deney grupları arasında yapılan karşılaştırmada ise gerilen alanlar arasında ve sıkışan alanlar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($P>0,05$).

3.1.2 Yeni Kemikleşme Alanı

Histomorfometrik değerlendirme sonucunda kontrol ve deney gruplarında birim alanlarda belirlenen yeni kemikleşme alanları ve bunların grafiksel gösterimleri Çizelge 3.1.2.1, Çizelge 3.1.2.2, Çizelge 3.1.2.3 ve Grafik 3.1.2.1'de gösterilmiştir. 15º ARŞ uygulanan deney grubuna ait gerilen alan için ortalama yeni kemik alanı 0,608±0,028 mm² iken sıkışan alan için 1,046±0,145 mm²'dir. 30º ARŞ uygulanan deney grubunda ise gerilen ve sıkışan alanlarda ki yeni kemik alanlarının ortalama değerleri sırasıyla 0,911±0,313 mm² ve 1,526±0,341 mm²'dir. Kontrol grubunda da bu değer 0,573±0,157 mm²'dir.

Çizelge 0.1 Kontrol grubu rejenerat bölgesi birim alanda ölçülen yeni kemikleşme alanlarının dağılımı

Grup	Kemikleşme Alanı
Kontrol 1	0,744
Kontrol 2	0,448
Kontrol 3	0,76
Kontrol 4	0,603
Kontrol 5	0,379
Kontrol 6	0,501

.

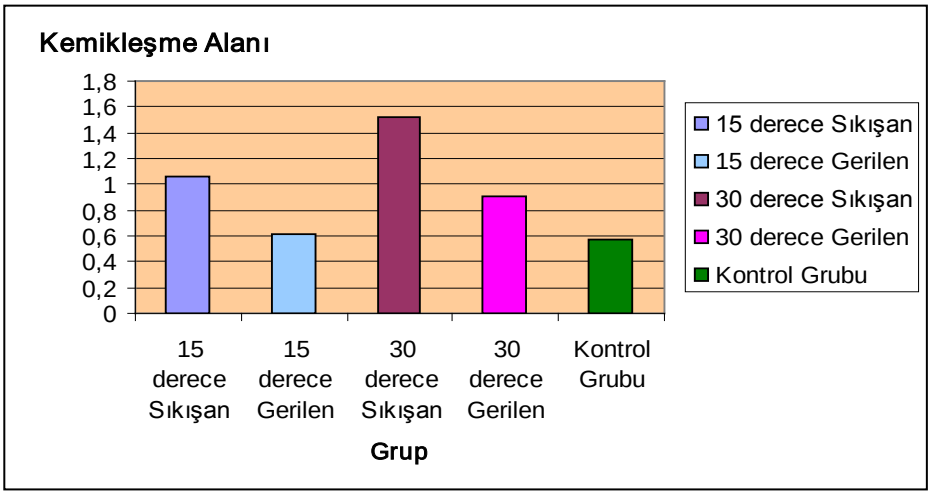
Çizelge 0.2 15º ARŞ yapılan deney grubunda rejenerat bölgesi sıkışan ve gerilen alanlarda ölçülen yeni kemikleşme alanlarının dağılımı

15º	Kemikleşme Alanı	
Örnek	**Sıkışan**	**Gerilen**
1	0,981	0,615
2	1,213	0,635
3	0,801	0,621
4	1,125	0,581
5	1,028	0,63
6	1.225	0,566

.

Çizelge 0.3 30^{o} ARŞ yapılan deney grubunda rejenerat bölgesi sıkışan ve gerilen alanlarda ölçülen yeni kemikleşme alanlarının dağılımı.

30^{o}	Kemikleşme Alanı	
Örnek	Sıkışan	Gerilen
1	1,083	0,624
2	1,456	1,432
3	1,721	0,821
4	1,182	0,853
5	1.912	0,62
6	1.800	1.113



Grafik 0.1 Tüm gruplara ait ölçülen yeni kemikleşme alanlarının aritmetik ortalama değerlerine göre grafiksel dağılımı

Birim alana düşen yeni kemik alanı yönünden tüm grupların karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı belirgin bir farkın olduğu tespit edilmiştir ($P<0,05$). Kontrol grubuna göre deney grupları değerlendirildiğinde, her iki deney grubunda da sıkışan bölümlerdeki yeni kemikleşme alanları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin bir şekilde arttığı görülmüştür ($P<0,05$). Gerilen bölgelerdeki yeni kemikleşme alanları ile kontrol grubu arasında ise her iki deney grubu içinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P>0,05$). Her iki deney grubunda yapılan grup içi incelemede sıkışan bölgelerde gerilen bölgelere göre yeni kemikleşme alanlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görülmüştür ($P<0,05$). Deney grupları arasında yapılan

karşılaştırmada ise gerilen alanlar arasında ve sıkışan alanlar arasında yeni kemikleşme alanları yönünden anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (P>0,05).

3.1.3 Kollajen Sayısı

Histomorfometrik değerlendirme sonucunda kontrol ve deney gruplarında birim alanlarda belirlenen kollajen sayısı ve bunların grafiksel gösterimleri Çizelge 3.1.3.1, Çizelge 3.1.3.2, Çizelge 3.1.3.3 ve Grafik 3.1.3.1'de gösterilmiştir. 15º ARŞ uygulanan deney grubuna ait gerilen alan için ortalama kollajen sayısı 8,7±7,1 iken sıkışan alan için 13,2±6,8'dir. 30º ARŞ uygulanan deney grubunda ise gerilen ve sıkışan alanlarda ki yeni kemik alanlarının ortalama değerleri sırasıyla 7,2±2,2 ve 21,7±8,2' dir. Kontrol grubunda da bu değer 3,7±0,8'dir.

Çizelge 0.4 Kontrol grubu rejenerat bölgelerinin 2 mm^2'lik kesitteki kollajen sayıları.

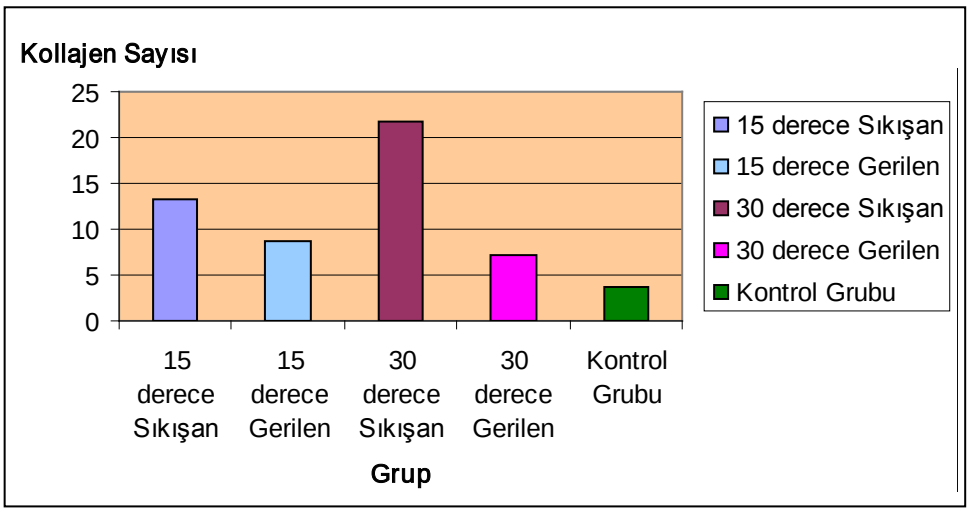
Grup	Kollajen Sayısı
Kontrol 1	3
Kontrol 2	4
Kontrol 3	3
Kontrol 4	5
Kontrol 5	3
Kontrol 6	4

Çizelge 0.5 15^o ARŞ Uygulanan rejenerat bölgelerinin 2 mm^2'lik kesitteki kollajen sayıları.

15^o	Kollajen Sayısı	
Örnek	**Sıkışan**	**Gerilen**
1	25	5
2	11	8
3	17	5
4	6	5
5	11	6
6	9	23

Çizelge 0.6 30^o ARŞ Uygulanan rejenerat bölgelerinin 2 mm^2'lik kesitteki kollajen Sayıları.

30^o	Kollajen Sayısı	
Örnek	Sıkışan	Gerilen
1	29	8
2	23	7
3	27	11
4	6	5
5	21	5
6	24	7



Grafik 0.2 Tüm gruplara ait ölçülen kollajen sayılarının aritmetik ortalama değerlerine göre grafiksel dağılımı.

Birim alana düşen kollajen sayısı yönünden tüm grupların karşılaştırılmasında gruplar arasında çok belirgin bir farkın olduğu tespit edilmiştir ($P<0,05$). Kontrol grubuna göre deney grupları değerlendirildiğinde, her iki deney grubunda da hem sıkışan hem de gerilen alanlardaki kollajen sayılarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin bir şekilde arttığı görülmüştür ($P<0,05$). 15° ARŞ yapılan grupta her ne kadar sıkışan alanda kollajen sayısında gerilen alana göre bir artış gözlenmiş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0,05$). 30° ARŞ yapılan grupta ise sıkışan alanda kollajen sayısındaki artış gerilen alana göre istatistiksel olarak da anlamlı tespit edilmiştir. Deney grupları arasında yapılan karşılaştırmada ise gerilen alanlar arasında ve sıkışan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($P>0,05$) .

3.1.4 Kıkırdak Alanı Miktarı

Histomorfometrik değerlendirme sonucunda kontrol ve deney gruplarında birim alanlarda belirlenen kıkırdak alanları ve bunların grafiksel gösterimleri Çizelge 3.1.4.1, Çizelge 3.1.4.2, Çizelge 3.1.4.3 ve Çizelge 3.1.4.1

'de gösterilmiştir. 15º ARŞ uygulanan deney grubuna ait gerilen alan için ortalama kıkırdak alanı 0,004±0,007 mm² iken sıkışan alan için 0,009±0,023 mm²'dir. 30º ARŞ uygulanan deney grubunda ise gerilen ve sıkışan alanlarda ki kıkırdak alanlarının ortalama değerleri sırasıyla 0,001±0,003 mm² ve 0 mm² 'dir. Kontrol grubunda da bu değer 0,003±0,006'dır.

Çizelge 0.1 Kontrol grubu rejenerat bölgelerinin 2 mm^2'lik kesitteki kıkırdak alanı miktarı.

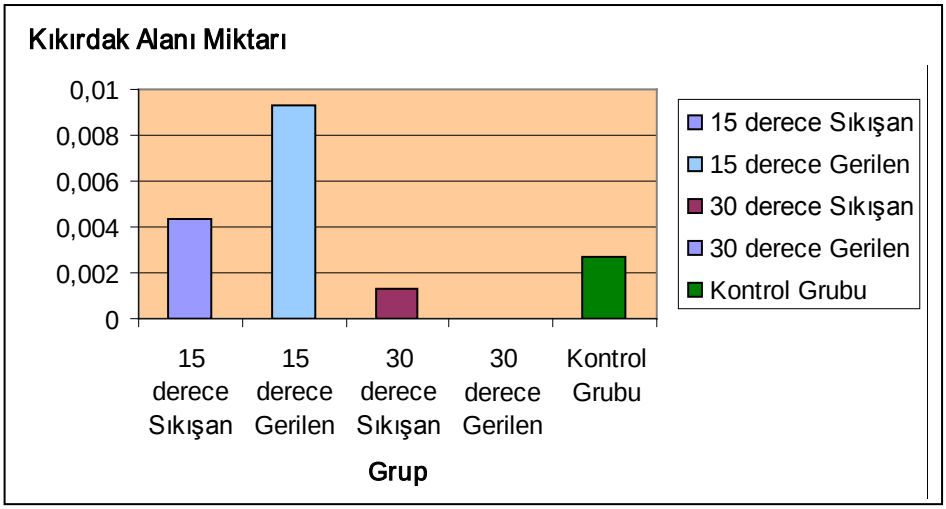
Grup	Kıkırdak Alanı Miktarı (mm^2)
Kontrol 1	0
Kontrol 2	0
Kontrol 3	0
Kontrol 4	0,002
Kontrol 5	0
Kontrol 6	0,014

Çizelge 0.2 15^o ARŞ yapılan deney grubunda rejenerat bölgelerinin kıkırdak alanı miktarları.

15^o	Kıkırdak Alanı Miktarı (mm^2)	
Örnek	**Sıkışan**	**Gerilen**
1	0,012	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0,014	0

Çizelge 0.3 30 ^{o} ARŞ yapılan deney grubunda rejenerat bölgelerinin kıkırdak alanı miktarları.

30^{o}	Kıkırdak Alanı Miktarı (mm^{2})	
Örnek	Sıkışan	Gerilen
1	0	0
2	0,008	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	0	0



Grafik 0.1 Tüm gruplara ait ölçülen kıkırdak alanlarının aritmetik ortalama değerlerine göre grafiksel dağılımı

Tüm gruplarda oldukça az miktarda tespit edilen kıkırdak alanlar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, gruplar arası ve grup içi bu değerler açısından anlamlı bir farkın olmadığı görüldü (P>0,05).

4. TARTIŞMA

Tarihçesine bakıldığında çok uzun bir geçmişi olmasına rağmen İlizarov (1977, 1982, 1989)'un kapsamlı araştırmalarının ardından, temel prensipleri ortaya konan distraksiyon osteogenezis, 20. yüzyılın ikinci yarısında hak ettiği ilgiyi görmüş ve ortopedi literatüründe yerini almıştır. Yöntem maksillofasiyal bölgeyi ilgilendiren deneysel çalışmaların ardından bu alana da adapte edilmiştir (Synder ve ark. 1973, Michielli ve ark. 1977, Karaharju ve ark. 1992, Karp ve ark. 1992). McCarthy ve ark. (1994)'nın ilk klinik uygulamasının ardından birçok başarılı uygulama ile maksillofasiyal bölgede geniş anlamda kabul edilebilir, güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Başlangıç uygulamalar mandibular yetersizliklerin tedavisinde mandibulanın uzatılması için yapılmış (McCarthy ve ark 1994, Havlik ve Bartlet 1994, Pensler ve ark. 1995), bu endikasyonu takiben maksilla ve orta yüzün ilerletilmesi (Chin ve Toth 1996, Cohen ve ark. 1997, Polley ve Figueroa 1997, Britto ve Evans 1998), mandibular genişletme (Bell ve ark 1997,Guerrero ve ark.1997, Epker 1999), alveoler ogmentasyon (Chin ve Toth 1996, Hidding ve ark. 1999, Klein ve ark. 1999, Uçkan ve ark. 2002), alveol yarıklarının onarımı (Tate ve ark. 1999, Liou ve ark. 2000, Yen ve ark. 2001, Dolanmaz ve ark. 2003), temporomandibular eklem rekonstrüksiyonu (Stucky-McCormick 1997, Papageorge ve Apostodilis 1999) ve kazanılmış mandibular ya da maksiller defektlerin onarımı (Dolanmaz ve ark. 2003) gibi birçok farklı klinik sorunun çözülmesinde başarı ile uygulanmıştır.

Yüksek başarı oranlarına ve konvansiyonel yöntemlere göre önemli üstünlüklerinin olmasına rağmen, klinik uygulamalarda birçok sorunla da karşılaşılmıştır (Luchs ve ark. 2002, Kunz ve ark. 2000, Singer ve ark. 2006).

Maksillofasiyal bölge anatomisi ve fizyolojisi itibariyle uzun kemiklere göre önemli farklılıklar arz eder. Bu nedenle, çeşitli sebeplerle ortaya çıkan stomatognatik sisteme ait deformitelerin onarımı oldukça karmaşık ve zordur (Peltomaki ve ark. 2002). Yapılacak tedavi, deformiteyi üç boyutlu olarak düzeltmeli, fonksiyonel kazanımların yanı sıra estetik beklentilere de cevap vermelidir. Bu nedenle vakaya özgü olarak yapılacak tedavi planlaması uygulamanın en önemli aşamalarından birini oluşturmaktadır. Planlamanın en önemli bölümlerinden birini distraksiyon vektör ya

da vektörlerinin belirlenmesi oluşturur. Doğru belirlenmiş vektörler ve buna uygun olarak yerleştirilmiş aygıtlar uzatmanın istenilen planda gerçekleşmesini sağlayabilir (Kaban ve ark. 2009). Bununla birlikte, distraktörler istenilen planda yerleştirilseler bile, özellikle uzatma miktarının fazla olduğu durumlarda vektör sapmaları ile karşılaşılmaktadır (Kunz ve Ark. 2006). Bu duruma yol açan ana neden uzatılan kemik yapıyı çevreleyen yumuşak dokunun ve özellikle vektöre paralel olarak seyreden kasların uzatmayla birlikte artan gerilimidir. Kemik segmentler üzerinde yumuşak dokuların oluşturduğu bu baskı, distraktör oldukça rijit bile olsa, fiksasyon vidaları çevresinde rezorbsiyona ve dolayısıyla aygıt pozisyonuna etki ederek vektörel sapmalara yol açabilir (Kunz ve ark. 2000). Bu durum uygulamanın yapıldığı bölgeyle ilişkili olarak farklı klinik sorunlara yol açar. Alveoler ogmentasyon amacıyla yapılan uygulamalarda distrakte edilen segmentlerin istenilenden daha lingualde ya da palatinalde konumladıkları birçok makalede vurgulanmıştır (Uckan ve ark. 2007-2008). Yine benzer olarak geniş alveoler yarıkların tedavisi için yapılan segmental uzatmalarda, distrakte edilen segmentin yarığın karşı parçasına ulaştığında istenilenden daha superiorda ve palatinalde konumlandığı rapor edilmiştir (Dolanmaz ve ark. 2003). Maksiller ve mandibular ilerletmelerde gelişim geriliğinin yol açtığı atrofi aygıtların istenilen planda yerleştirilmesini de güçleştirmektedir. Buna yukarıda bahsedilen etkenlerin de eşlik etmesi önemli okluzyon sorunlarına yol açar. Uygulama sonunda en sık karşılaşılan klinik tablo anterior ya da posterior bölgede ortaya çıkan açık kapanıştır (McCarthy ve ark. 2003, Maeda ve ark. 2008). Bu sorun özellikle mandibular distraksiyon sonrasında oldukça sık karşılaşılan bir durumdur.

Unilateral mandibular yetmezlik durumlarında mandibulanın tek taraflı ve üç boyutlu eksikliği söz konusudur. Yapılacak olan uzatma işleminde hedef yetersiz olan tarafta hem ramus hem de korpus boyunu uzatmaktır. Kompansatif okluzyonun yol açtığı maksiller düzlem eğimi tedavini sonunda etkilenen tarafta kaçınılmaz bir şekilde açık kapanışa yol açar. Bu durum maksiller düzlemde şiddetli bir eğim varsa tedavi sonunda yapılacak ilave bir maksilla cerrahisi ile düzeltilir (Wang ve ark. 2003). Hafif olgularda ise genellikle distraksiyon sürecini etkilemeyecek şekilde ortodontik elastikler ile açık kapanış kolaylıkla kapatılabilir (Diner ve Vasquez 1997). Distraksiyon süreci içerisinde ilave bir girişim gerektiren olgular genellikle çift taraflı yetmezliklerdir. Özellikle bilateral mandibula yetmezliğine yüksek angular

açının da eşlik ettiği durumlarda uzatma sonunda neredeyse kaçınılmaz bir şekilde açık kapanış ortaya çıkar (Kunz ve ark. 2001, Peltomaki ve ark. 2002, McCarthy ve ark. 2003)

Vektör sapmalarına bağlı ortaya çıkan bu komplikasyonlar üç yöntemle çözülmeye çalışılmıştır. Bunlar aktivasyonun ardından henüz konsolide olmamış olan rejeneratın yönlendirilmesi ile ilişkili işlemlerdir. Malpozisyone segment ya aktivasyonun hemen ardından akut olarak ideal pozisyonuna getirilir, ya da, konsolidasyonun erken dönemlerinde sürekli kuvvet uygulayan elastikler vasıtasıyla olması gereken pozisyona taşınır (Peltomaki ve ark. 2002). Bu amaçla kullanılan bir diğer yöntem de çok yönlü aygıtlar kullanılarak distraksiyon sırasında sapmış olan segmentin düzeltilmesi için vektörün değiştirilerek kallusun farklı yöne uzatılmasıdır (McCarthy ve ark. 2003). Bu her üç metot da Hoffmeister ve ark.(1998) tarafından tanımlanmış olan yüzen kemik konsepti ile açıklanmaktadır.

Rejenerat şekillendirilmesi, neredeyse yöntemin temel parçası olmuştur ve literatürde bu konuyla ilgili birçok klinik rapor vardır. Akut rejenerat şekillendirilmesi ilk kez Pensler ve ark. (1995) tarafından tanımlanmıştır. Araştırmacılar 1992-1993 yılları arasında 9 hastaya eksternal bir aygıt kullanarak yaptıkları uygulamaları analiz etmişlerdir. 6 hastada karşılaştıkları okluzyon bozukluğunu aktivasyonun hemen ardından yumuşak kallusu manuel olarak istenilen pozisyona getirerek tedavi etmişlerdir. Distraktör bu işlemin ardından yeni duruma uygun olarak tekrar sabitlenmiş ve iyileşme elde edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, üç boyutlu hareket yapabilme kabiliyetine sahip bir distraktör kullanılarak rejeneratın aktivasyonun hemen sonunda kolayca ve sorunsuz olarak şekillendirilebileceğini iddia etmişlerdir. Benzer olarak Kunz ve ark. (2000) Treatcher Colins sendromu ve posttravmatik fasial asimetrisi olan iki hastaya bilateral mandibular distraksiyon uygulamışlardır. Her iki hastada da oluşan şiddetli ÖAK konsolidasyonun hemen başında aygıtlar sökülerek akut rejenerat şekillendirilmesi ile düzeltilmiştir. Her iki hastaya da 4 haftalık konsolidasyon süresi boyunca intermaxiller fiksasyon uygulanmıştır. Bunun sonucunda, akut rejenerat şekilledirilmesinin kemik iyileşmesini bozmaksızın uygulanabilir bir yöntem olduğu söylemişlerdir.

Rejeneratın konsolidasyon dönemi içerisinde aşamalı olarak yönlendirilmesi ilk kez Hoffmeister ve ark. (1998) tarafından tanımlanmıştır. Bu yöntemle araştırmacılar konsolidasyonun 2. ve 4. haftalarında aygıtları çıkararak konsolidasyon tamamlanana kadar ortodontik elastik uygulayarak ön açık kapanışı başarı ile tedavi etmişlerdir.

Yen ve ark. (2001)'nın yapmış odukları klinik çalışmada yetersiz mandibula gelişimi ve buna bağlı olarak üst hava yolu obstrüksyonu olan iki olguya bilateral mandibular uzatma işlemi uygulamışlardır. Her iki vakada da mandibular uzatma sonucunda ÖAK meydana gelmiştir. İlk olguya oluşan açık kapanışın kapatılması amacıyla konsolidasyon safhasının başlangıç aşamasında üst çenede apertura priformis ve molar dişlere tel ile fikse edilen ve alt çenede sirkumfarensial tel fiksasyonu yöntemiyle yerleştirilen splintler vasıtasıyla elastik traksiyon uygulanmıştır. Uygulanan yöntem sonucunda ÖAK'nin 2/3'ünün kapandığı gözlenmiştir. Bu aşamada splintlerin birbirleriyle temas etmesi sonucu kapanmayan 1/3'lük kısım, siplintlerin çıkarılması sonrasında dental elastik traksiyon ile kapatılmıştır. İkinci olguda ise yapılan radyografik değerlendirme sonucunda distraktörün ön segmentinin taşıyıcı kolunun arka segmente göre daha yukarı seviyede yerleştirildiği gözlenmiş ve oluşan ön açık kapanışın bu yanlış yerleştirme sonucu ön kemik segmentinin saat yönünde rotasyonundan kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Rotasyona uğramış ön segmentin doğru pozisyonuna getirilmesi amacıyla distraktörler çıkarılmaksızın ön dental elastik traksiyon uygulanmış ve bu işlem sonrasında klas 3 tipi okluzyon sağlanmıştır. Okluzyonun ideal konumuna getirilmesi amacıyla class 3 dental elastik traksiyon işlemi uygulanmış ve ideal okluzal pozisyon sağlanmıştır. Çalışmanın sonucunda mandibular DO sonrasında oluşan rejeneratın, yönlendirme kuvvetlerini fibröz bir iyileşme olmaksızın tolere edebileceği bildirilmiştir.

Peltomaki ve ark. (2002) üç olgu üzerinde yapmış oldukları mandibula uzatma işleminde açık kapanışın kapatılması ve mandibular plan açısının azaltılması için konsolidasyonun başında üç farklı yöntemle kallus yönlendirilmesi yapmışlardır. Birinci hastaya dental elastik ankraj sistemi, ikinci hastaya alt ve üst çeneye hazırlanan splintler yardımı ile ortopedik elastik ankraj sistemi ve üçüncü hastaya da kemiğe yerleştirilen vidalardan destek alan iskeletsel elastik ankraj sistemini

uygulamışlardır. Her üç vakada da istenilen hedeflere ulaşılmakla birlikte dentoalveoler bölgede ekstrüzyon gibi istenmeyen değişikliklerin engellenmesi için iskeletsel ankraj sisteminin kullanılmasını önermişlerdir.

McCarthy ve ark. (2003) yapmış oldukları bir başka klinik çalışmada ise şiddetli mandibular deformitesi olan 11 hastaya DO uygulamıştır. Bununla beraber RŞ iki yöntemle uygulanmıştır. Altı hastada yeterli ramus uzatması yapıldıktan hemen sonra uzatma işlemi horizontal planda devam ettirilerek aşamalı kallus şekillendirmesi sağlanmıştır. Yedi hastada ise aktivasyon sırasında elastikler ile kallus yönlendirilmesi yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda aşamalı rejenerat yönlendirilmesi işleminin distraksiyon safhasında her iki yöntemle de başarıyla uygulanabileceğini belirtmişlerdir. Bununla beraber elastik traksiyonun dentoalveolar değişimlere de yol açabileceği vurgulanmıştır.

Singer ve ark. (2006) mandibular hipoplazisi ve artmış mandibular plan açısı olan hastaya DO uygulamışlardır. 14 mm lik uzatma sonrası oluşan ÖAK'nın kapatılması ve mandibular plan açısının azaltılması amacıyla distraktör sökülerek anterior elastik traksiyon ile aşamalı rejenerat şekillendirmesi işlemi uygulanmıştır. Mandibula istenilen pozisyona geldikten sonra intermaksiller fiksasyon uygulanarak tedavi sorunsuz olarak tamamlanmıştır.

Yukarıda bahsi geçen çalışmalardan da anlaşılacağı gibi, maksillofasiyal uygulamaların kaçınılmaz bir parçası olan rejenerat yönlendirilmesi işlemleri ile ilgili kesin bir protokol yoktur. Bununla birlikte, yapılan klinik incelemelerde kallusa yönelik farklı yönlendirme işlemlerinin iyileşmeyi bozmadan uygulanabileceği belirtilmiş olsa da bu konuyla ilgili deneysel çalışma da oldukça azdır. Rejenerat şekillendirilmesi son dönemde araştırmacıların ilgisini çekmiştir ve konuyla ilgili oldukça az sayıda çalışma vardır.

Yen ve ark. (2001) 16 tavşan üzerinde yapmış oldukları çalışmada mandibular uzatma sonrası oluşan ÖAK'nin kapatılmasında iki farklı kuvvette uyguladıkları yay traksiyonunun sonuçlarını incelemişlerdir. DO sonrası açık kapanış elde edilmesi amacıyla distraktör superior pozisyonda yerleştirilmiş aşağı kısma ise, iki segmenti birbirlerine yaklaştırmak amacıyla tel bağlanmıştır. Altı tavşana 8

onz'luk, diğer altı tavşana ise 2 onz'luk nikeltitanyum yay aktif distraksiyon süresinin son haftasında ya da konsolidasyon safhasının ilk haftasında başlanarak konsolidasyon boyunca uygulanmıştır. Dört tavşana ise mandibular uzatma sonrası oluşan ön açık kapanışın düzeltilmesi amacıyla herhangi bir işlem uygulanmamıştır. İki aylık konsolidasyon süresi sonrası 8 onz'luk yay kullanılan deney grubunda tüm hayvanlarda açık kapanışın düzeldiği gözlenirken. 2 onz'luk yay kullanılan deney grubunda ve kontrol grubunda ön açık kapanışta bir düzelme gözlenmemiştir. Çalışmanın sonucunda gerek 2 gerekse 8 onz'luk yay traksiyonunun iyileşmeyi olumsuz yönde etkilemediği gösterilmekle birlikte insanlarda ön açık kapanışın düzeltilmesi amacıyla yeteri güçte traksiyon kuvvetleri uygulanması önerilmiştir.

Yen ve ark. (2001) ÖAK'nin nedenlerini inceledikleri bir başka çalışmalarında 6 gruba ayırdıkları 16 tavşana bilateral DO uygulamışlardır. Grupların her birinde distraktörler farklı şekillerde konumlandırılmış ve farklı sayıda vidalarla fikse edilmişlerdir. Okluzal düzleme 35 derece açıyla yerleştirilen ve her iki fragmanda ikişer vida kullanılan distraktör grubunda aygıtın konumuna bağlı ÖAK gözlenmiştir. Bununla birlikte vida sayıları bire düştüğünde aynı etki gözlenmemiş ve proksimal fragman saat yönünde rotasyona uğramıştır. Aynı denekte iki tarafta farklı vida sayılarının kullanıldığı gruplarda mandibula az vida kullanılan tarafa doğru devrilme hareketi göstermiştir. Birbaşka grupta ise fragmanlar her birinden 3 mm lik üçgensel kemik çıkartılan alt korteks bölgelerinden tel ile fikse edilmiş ve üst bölgeye okluzal düzleme paralel yerleştirilen distraktör ile doğrusal DO uygulanmıştır. Bu deneyin sonucunda proksimal fragman inferior yönde hareket göstermiş ve ÖAK oluşmuştur. Altı mm'lik üçgensel kemik çıkartılan ve benzer şekilde DO yapılan bir diğer grupta proksimal segment çok hızlı bir şekilde rotasyona uğramış ve fazla miktarda ÖAK oluşmuştur. Bu grupta aynı zamanda distraksyon aralığında fibröz bir iyileşme gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda distraktörlerin konumlarının ve kullanılan fiksasyon vidalarının sayılarının proksimal segmentin hareket dorultusunu etkileyebileceği bildirilmiş ve yeterli stabilizasyon için vida sayısının arttırılması tavsiye edilmiştir.

Luchs ve ark. (2002) dört erişkin köpek üzerinde yapmış oldukları çalışmada mandibular uzatma için eksternal bir distraktör kullanarak 30 derecelik bir açık kapanış elde etmişlerdir. Açık kapanışı aktivasyonun sonunda iki köpekte akut

olarak, diğer iki köpekte ise üç gün boyunca aşamalı olarak kapatmışlardır. Kırkdokuz günlük konsolidasyonun sonunda makroskopik ve radyolojik olarak değerlendirdikleri rejenerat bölgelerinde, sorunsuz kemiksel iyileşmelerin olduğunu rapor etmişlerdir. Akut rejenerat şekillendirmesi yaptıkları bir hayvanda yapılan histolojik incelemede ise, yeni kortikal kemik içerisinde trabeküler kemikleşmenin yer aldığı normal membranöz kemik varlığını gözlemişlerdir.

Yine köpek modelinin kullanıldığı daha kapsamlı bir çalışma Kunz ve ark. (2005) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada deney gruplarında 10 mm mandibula distraksiyonuyla birlikte 20° açık kapanış elde edilmiş, açık kapanış aktivasyonun sonunda akut olarak kapatılmış ve rejenerat iyileşmesi 6 ve 13 haftalık konsolidasyon dönemlerinde incelenmiştir. Deney gruplarına ait veriler, akut rejenerat şekillendirmesi yapılmamış 13 haftalık konsolidasyon süresine sahip doğrusal uzatma yapılan kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Ayrıca sağlam köpek mandibulaları da ikinci kontrol grubu olarak karşılaştırmada kullanılmıştır. Bilgisayarlı tomografi ile yapılan incelemelerde her iki deney grubunda sıkışan alanların santral bölgelerinde gerilen alanlara göre aynı ya da daha fazla derecede kemik köprüleri görülmüştür. Bununla birlikte hiçbir grupta gerilen alanların bazal kısmında kemik köprüsü izlenmezken, sıkışan alanların ise krestal kısmında her iki deney grubu için sadece ikişer örnekte az miktarda kemik köprüsünün oluştuğu izlenmiştir. Tomografi ile yapılan dansitometrik değerlendirmede her iki deney grubunda sıkışan ve gerilen alanlar için kemik yoğunluğu açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunamamıştır. Histolojik değerlendirme radyolojik bulguları doğrular nitelikte gerilen alanlarda sorunsuz olmakla birlikte sıkışan alanlara göre kısmen gecikmiş bir osseoz konsolidasyon izlenmiştir. Altı haftalık iyileşme sonunda hem gerilen hem de sıkışan alanlarda kemik köprüleri görülmüştür. On üç haftalık konsolidasyon sonunda kemiksel iyileşme tamamlanmamış olmasına rağmen gerilen ve sıkışan alanlar arasında belirgin bir fark yoktur. Bununla birlikte, gerilen alanlarda sıkışan ve nötral alanlara göre küçük enkondral kemikleşme alanları izlenmiştir. Altı haftalık iyileşme döneminde gerilen alanlarda sıkışan alanlara göre kemik köprülerinin oluşumunda yaklaşık 2-4 haftalık bir gecikme tespit edilmiş iken, bu gecikmenin 13. haftanın sonunda ortadan kalktığı görülmüştür. Ayrıca mineralize olmamış alanları en fazla rejenerat şekillendirilmesi yapılmayan kontrol grubunda görmüşlerdir. Bu durumu distraksiyon sonucunda ortaya çıkan okluzal

uyumsuzluğun aygıt stabilitesini bozması ile açıklamışlardır. Bu çalışma kapsamında yaptıkları sanal modelleme ile rejenerat şekillendirmesine olan ihtiyacı da analiz etmişlerdir. Buna göre 20° açılandırma klinik şartlarda genelde ihtiyaç duyulan miktarın üzerinde bulunmuştur. Bu veriye göre diğer bulgularını değerlendirdiklerinde, akut rejenerat şekillendirmesinin klinik olarak güvenli bir şekilde kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, rejenerat şekillendirmesine olan ihtiyacın en az düzeyde tutulması gerektiğini de belirtmişlerdir.

Kunz ve ark. (2006) aynı çalışmanın biyomekanik ve dansitometrik verilerini başka bir makalede bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre her iki 13 haftalık konsolidasyon süresine sahip grupta rejeneratın komşu kemiklerdekiyle benzer dansiteye sahip olduğu görülmüştür. Altı haftalık konsolidasyon süresine sahip deney grubunda kemik dansitesi 13 haftalık gruplara göre daha düşük bulunmuştur, aynı zamanda gerilen alan dansitesi yönünden altı haftalık grupta bu değer, sıkışan alana göre daha düşük ve kritik olarak değerlendirilmiştir. Plastik deformasyon sınırında yapılan biyomekanik değerlendirme sonucunda yük/deplasman verilerine göre katılık değerleri hesap edilmiştir. Buna göre 6 haftalık grubun katılığı 13 haftalık gruplara göre daha düşük çıkmıştır. On üç haftalık akut rejenerat şekillendirilmesi yapılan grubun katılık değeri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 13 haftalık konsolidasyona sahip doğrusal uzatılan kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, 6 haftalık konsolidasyona sahip açılandırma yapılmış grupta katılık değeri sağlam köpek manibulalarının katılık değerinin ancak %25'ine ulaşmıştır. On üç haftalık açılandırma yapılan grupta bu değer % 62 olarak hesap edilirken, doğrusal uzatma yapılan 13 haftalık kontrol grubunda ise % 55 olarak ölçülmüştür. Yazarlar bu çalışmalarının sonucunda da daha öncekine benzer olarak akut rejenerat şekillendirmesinin gerilen alanda kemikleşmede gecikmeye yol açmakla birlikte, klinik olarak kullanılabilir olduğunu vurgulamışlardır. Distraksiyon sırasında malpozisyone segmentin yönlendirilmesi amacıyla yapılan diğer uygulamaların yerine ihtiyacın üzerinde bir uzatma sağlanıp kallusun akut olarak yönlendirilebileceğini de ifade etmişlerdir.

Son dönemde yapılan bir başka çalışmada da Wei ve ark.(2007), rejenerat yönlendirme işleminin konsolidasyon safhası içerisinde uygulanabilirliğinin

belirlenmesi amacıyla 45 beyaz yeni zelanda tavşanına bilateral mandibular uzatma işlemi uygulamışlardır. Mandibular uzatma sonrası ön açık kapanışın oluşması amacıyla distraktörler okluzal plana 30^{o} eğimli yerleştirilmiştir. Denekler üç gruba ayrılmışlar birinci grup kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Diğer iki deney grubuna oluşan ÖAK'nin kapatılması amacıyla alt ve üst çeneye yerleştirilen metal çengellerden destek alınarak 8 onz kuvvetinde yaylar ile rejenerat yönlendirme işlemi uygulanmıştır. Bu iki deney grubundan ilkinde distraktörler çıkartılmaksızın diğerinde ise distraktörler çıkartılarak rejenerat yönlendirme işlemi yapılmıştır. Her iki deney grubu kendi içerisinde 5 alt gruba ayrılmıştır. Bu gruplara konsolidasyonun başında, 1., 2., 3. ve 8. haftalarında iki hafta süre ile yay ile anterior traksiyon işlemi uygulanmıştır. Her iki deney grubunda da yönlendirme işlemi konsolidasyonun başında, 1. ve 2. haftasında başarıyla uygulanabilmiştir. Üçüncü haftada başlatılan yönlendirme işleminde her iki gruptada kısmi bir kapanma gözlenmiştir. Bununla beraber distarktörlerin çıkartıldığı 3. hafta grubunda kapanmanın daha hızlı gerçekleştiği gözlenmiştir. Yapılan çalışmanın sonucunda, rejenerat yönlendirmesine başlama zamanının, rejenerat şekillendirilmesinde belirleyici olabileceği bildirilmiştir.

Sunulan çalışmada akut rejenerat şekillendirmesi yapılarak gerçekleştirilen distraksiyon osteogenezis işlemi sonrasında iyileşmenin histomorfometrik olarak değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla standart olarak rejenerat açılandırması yapabilme özelliğine sahip özel bir distraktör tasarlanmıştır. Açılandırma miktarı klinik ihtiyaç göz önüne alınarak üst sınır 30° olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, daha hafif olgular için 15°'lik ikinci bir deney grubu oluşturularak konsolidasyon periyodu sonunda kemiksel iyileşme incelenmiştir. Elde edilen veriler doğrusal uzatma yapılan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın amacı, akut rejenerat şekillendirmesi yapılmış olan tavşan modelinde şekillendirme sonrasında ortaya çıkan sıkışan ve gerilen alanlardaki kemiksel iyileşmenin, klasik yöntemle uzatılmış olan kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmesidir.

Tavşan, distraksiyon osteogenesis ile ilgili deneysel çalışmalarda en sık kullanılan hayvandır. Uygulamanın kolay olması, bakım ve beslenme maliyetlerinin düşük olması ve operasyon sonrası dönemdeki uygulamalar için sedasyon gerektirmemesi önemli tercih sebeplerindendir. Ayrıca, tavşan modeli distraksiyon

sürecinin ve distraksiyon sonrası iskeletsel adaptasyonun değerlendirilmesi için en uygun hayvan modellerinden biri olmakla birlikte, insanlara benzer sert ve yumuşak doku cevabı vermeleri diğer bir avantajıdır (Swennen ve ark 2002). Sunulan çalışmada yukarıda bahsi geçen avantajlar göz önüne alınarak deney modeli olarak genç erişkin tavşanlar seçilmiştir.

Distraksiyon osteogenezis ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda yöntemin aşamaları kapsamlı olarak incelenmiştir (Delloye ve ark. 1990, Aida ve ark.2003). Bu çalışmaların sonuçları dikkate alınarak sunulan çalışmada günümüzde genel olarak kabul edilmiş olan kemik kesi yöntemi olan osteotomi kullanılmış, latent dönem olarak beş gün beklenilmiştir. Aktivasyon yine bu çalışmaların sonuçları dikkate alınarak 1 mm/gün oran ve 2x0,5 mm ritminde gerçekleştirilmiştir. Tedavi boyunca aygıta bağlı hareketliliğin yol açacağı iyileşme sorunlarının önüne geçilebilmesi için de rijit bir distraktör tasarlanmış ve kullanılmıştır.

DO'nun cerrahi aşamasından sonra meydana gelen olaylar fraktür iyileşmesi sürecinde meydana gelen olaylara benzerlik gösterir (Schenk ve ark 1994, Frost 1989, Landry ve ark 1996). Kırık iyileşmesinde ilk aşama enflamasyon dönemidir. Vasküler kopmanın sonucunda, kemik segmentleri arasında ve çevresinde bir hematom oluşur. Hematom bir süre sonra pıhtıya dönüşür ve kırık segmentlerin uç kısımlarında kemik nekrozu meydana gelir. Kan damarlarının restorasyonu için olgunlaşmamış damar oluşturucu elementler ve kapiller damarlar meydana gelir ve büyük ölçüde hücresel proliferasyon başlar (McKibbin 1978). Fraktür iyileşmesinin bu safhası pıhtının enflamatuar hücreler, fibroblastlar, kollajen ve kapillerlerden oluşan granülasyon dokusuna dönüştüğü 1-3 gün sonunda sona erer (Hulth 1989, Andrew ve ark 1994). Bundan sonraki dönem yumuşak kallus aşamasındır. Bu dönemde granülasyon dokusu fibroblastlar tarafından fibröz dokuya dönüştürülür (Postacchini ve ark 1995). Bununla birlikte kıkırdakta granülasyon dokusu ile yer değiştirebilir. Bu dönem, kırık kallusunda kapillerlerin olgunlaşmaya devam etmesiyle sürer. Osteotomiden beş gün sonra, fraktür çizgisinin yakınındaki proksimal ve distal segmentlerin medullar kanalında mikro hücreler ve büyüyen bir kapiller ağı oluşmaktadır (Irinov 1996a, Irinov 1996b). Daha az diferansiye olmuş serbest dolaşan osteojenik hücreler, yeni oluşan kapillerin içindeki terminal bölgede lokalize olurlar. DO sırasında, normal kemik iyileşmesinden farklı olarak yumuşak

kallusa düzenli çekim kuvveti uygulanır. Bu şekilde dinamik bir mikro çevre meydana gelmektedir (Delloye ve ark 1990). Bu çekme kuvveti hücresel ve hücre altı birimlerde bir uyarıcı etki oluşturur. Bu değişiklikler farklı araştırmacılar tarafından büyüme stimule edici etki ve şekil oluşturucu etki gibi değişik şekillerde adlandırılmıştır (Kallio ve ark 1994, Holbein ve ark 1995, Mosheiff ve ark 1996).

Gerilimin büyümeyi stimule edici etkisi segmentler arasındaki bağ dokusunun biyolojik elementlerini aktive eder. Bu artmış doku oksijenasyonu ile anjiogenezisin devam etmesini ve biosentetik aktivitenin güçlenmesi ile artmış fibroblast proliferasyonunu içerir. Gerilimin şekil oluşturucu etkisi fibroblastların değişmiş fenotipik salınımına neden olur. Şekil oluşturucu etki aynı zamanda fibroblastları kutuplaştırır ve fibroblastlar tarafından salınan kollajenleri distraksiyon yönüne paralel olacak şekilde yönlendirir (Samchukov ve ark 2001).

Bu oluşan yeni çevre, çekim yönüne paralel yeni doku formasyonunu arttırır. Distraksiyon başladığında yumuşak kallusun fibröz dokusu, distraksiyon ekseni boyunca uzunlamasına düzenlenir. Kollajen fibriller arasındaki iğ şekilli fibroblast benzeri hücrelerde, distraksiyon yönü boyunca sıralanırlar. Bu hücreler segment içindeki dokuların proksimal ve distal sonlarında fibriller içinde gruplanan kollajen lifleri oluştururlar (Aronson ve ark 1989).

Distraksiyonun üçüncü ve yedinci günleri arasında kapiller damarlar fibröz doku içinde büyürler. Vasküler ağ sadece iki kemik segmenti arasındaki bölgede değil, aynı zamanda iki kemiğe komşu medullar kanalda da uzanmaktadır. Yeni oluşan kapiller damarlar birbirlerine ve distraksiyon eksenine paraleldirler (Irianov 1996a). Sıklıkla distraksiyon rejenerasyonunda yeni oluşan damarlar spiral şekildedirler ve birçok sirküler katlantı yapmaktadırlar. Burada oluşan damarlardaki büyüme oranı, normal bir kırık tamirindekine oranla on kat daha fazladır. Kapiller damarların uç kısımları aktif olarak fibröz dokuya iyice yayılmaktadırlar ve bu bölgeye fibroblastlara, kondroblastlara, ve osteoblastlara dönüşmek üzere az diferansiye olmuş hücreleri getirmektedirler (Irianov 1996b).

Distraksiyonun ikinci haftasında primer trabeküller oluşmaya başlar (Maffulli 1996). Osteoid oluşturan osteoblastlar kollajen fibriller boyunca yerleşirler.

Osteogenezis segmentler arasındaki kemik duvarlarında başlar ve distraksiyon aralığının merkezine doğru ilerler. İkinci haftanın sonunda osteoid mineralize olmaya başlar (Schenk ve ark 1994).

Bu dönemde distraksiyon rejeneratının spesifik bölgesel bir yapısı vardır. Distraksiyon sahasının ortasında gerilim kuvvetinin maksimum olduğu bölgede az mineralize olmuş radyolusent fibröz bir ara bölge bulunmaktadır (Yasui ve ark 1993). Bu bölgede, iyi organize olmuş uzunlamasına sıralı ve paralel demetli kollajenle birlikte, iğ şekilli fibroblast benzeri hücreler ve diferansiye olmamış mezenşimal hücreler, matriks boyunca yerleşmişlerdir. Buradaki ara bölgenin fonksiyonu, fibroblast proliferasyonu ve fibröz doku formasyonunda merkez görevi görmektir.

Ara bölgede fibröz ve kıkırdak dokuların karışımının bulunması, distraksiyon sırasındaki kemik formasyon sürecinde hem membranöz hem de endokondral proçeslerin önemli bir rol oynadıklarını göstermektedir (Waanders ve ark 1992) Silindirik olarak uzunlamasına sıralanmış primer trabeküller, fibröz aralığın periferindeki iki boşlukta birbirine doğru büyümektedirler (Schenk ve ark 1994).

Gerilim vektörü boyunca oluşan kemik formasyonu, distraksiyon periyodu sırasında açık kalan primer trabekülün büyüyen uçlarında devam etmektedir. Bunun için bu alanlar, distraksiyon rejenerasyonunun büyüme alanları olarak fonksiyon görmektedirler ve uzama periyodu sırasında aktif osteogenezisi sürdürmektedirler. Distraksiyon rejeneratındaki yeni oluşmuş dokuların bu bölgesel dağılımı distraksiyon periyodunun sonuna kadar olduğu gibi kalır (Aronson ve ark 1990). Distraksiyon periodunun tamamlanmasından sonra konsolidasyon fazı boyunca rejeneratının mineralizasyonu tamamlanır. Fibröz ara bölge kademeli olarak kemikleşir ve distraksiyon aralığı tam olarak kapanır. Distraksiyon rejeneratının ağırlıklı olarak membranöz ossifikasyon yolu ile oluşmasına karşın, aynı zamanda ayrılmış kıkırdak adalarının da gözlenebilir olması endokondral kemik formasyonunun olduğunu da göstermektedir. Ayrıca, mineralize olmuş matriks ile çevrelenmiş fokal kondrosit bölgelerinin olması üçüncü bir tip kemik formasyonu (transkondroid) olduğunu gösterir. Rejeneratın olgunlaşması sonucu, primer trabekül

bölgesi önemli miktarda azalır ve daha sonra tamamıyla rezorbe olur (Windhager ve ark 1995).

Konsolidasyon döneminin tamamlanmasının ardından yeniden şekillenme dönemi başlar. Bu dönemde hem kortikal kemik, hem de ilik bölgesi tamamen restore edilmiş olur. Havers kanallarının meydana gelmesi, normal bir kemik oluşumunun da son safhasını göstermektedir (Tajana ve ark 1989). Bu dönem bir yıl veya daha fazla bir süreyi gerektirmektedir (Schenk ve Gachter 1994).

Sunulan çalışmanın sonunda elde edilen bulgular konsolidasyonun dördüncü haftasındaki açısal yönlendirme yapılmış ve yapılmamış rejeneratlara ait histolojik durumu göstermektedir. On beş ve otuz derece akut rejenerat açılandırması yapılan deney gruplarında ve doğrusal uzatma yapılmış olan kontrol grubunda standart alanlarda osteoblast sayıları, yeni kemikleşme alanları, kollajen sayıları ve kıkırdak alan miktarları histomorfometrik olarak hesaplanmıştır. Literatürde benzer metodolojiye sahip başka bir çalışmanın olmaması kesin bir karşılaştırmayı güçleştirmektedir. Bununla birlikte, her iki deney grubu için sıkışan alanlarda kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde artmış olan osteoblast sayısı ve yeni kemikleşme alanları bu bölgelerde mevcut konsolidasyon süresi için iyileşme hızının klasik distraksiyona göre daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, gerilen alanlarda her iki deney grubu için ölçülen bu değerler ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farkın olmaması akut rejenerat şekillendirmesi işleminin iyileşme üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu bulgular Luch ve ark. ve Kunz ve ark.'nın köpek modeli üzerinde yapmış olduğu çalışmalarının verileri ile genel olarak paralellik göstermektedir.

Bu araştırmacıların 6 haftalık konsolidasyonun sonunda tespit ettikleri gerilen alana ait 2-4 haftalık iyileşme gecikmesi dört haftalık konsolidasyona sahip sunulan çalışmada gözlenmemiştir. Bunun muhtemel sebebi köpek ve tavşan arasındaki hücresel devinim farkı olabilir. Dolaysıyla tavşanda dört haftalık iyileşme dönemi köpek için daha ileri bir döneme karşılık gelebilir.

Distraksiyon osteogeneziste membranöz iyileşmenin kaidesinin fibroblastlar tarafından oluşturulan ve distraksiyon ekseni boyunca uzanan kollajen fibriller

sağlar. Bununla birlikte, maksillofasiyal bölgede kartilaj bir matriks üzerinden gerçekleşen endokondral kemikleşme modeli de membranöz kemikleşme ile birlikte gözlenebilir. Membranöz kemiklerde kartilaj oluşumu daha çok gelişimi düşük olan hayvanlarda, rejenerat bölgesinin hareketliliğine bağlı oksijenasyonun azlığında görülür. Distraktörün yeterli rijiditeye sahip olmadığı ve dolasıyla vasküleritenin bozulmasıyla ilişkili oksijenasyon kaybıyla ortaya çıkar. Kan akımı yeterli seviyeye gelene kadar bölgede daha az oksijene ihtiyaç duyan kıkırdak materyali oluşturur. Bu yapı yeterli kan dolaşımı oluşana kadar bölgede matriks görevi görür (Samchukov ve ark 2002). Sunulan çalışmada kartilaj alanlar bazı örneklerde hiç görülmezken, görülen örneklerde de oldukça az miktarda tespit edilmiştir. Kontrol grubu için bu durum aygıt stabilitesinin iyi olması ile açıklanabilir. Deney grupları için ise her iki kallus açılandırma miktarı için akut şekillendirme işleminin vasküler yapılarda önemli bir hasar oluşturmadan gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte, deney gruplarında hem sıkışan hem de gerilen alanlarda kontrol grubuna göre kollajen miktarı artmıştır. Sıkışan alanlardaki kollajen artışı sıkışmanın etkisi ile incelemenin yapıldığı birim alana düşen kollajen miktarının artması ile ortaya çıkabilir. Gerilen alanlardaki artış ise, açılandırmanın yol açtığı akut ve normal sınırların üzerindeki uzatmanın bir sonucu gibi görünmektedir. Özellikle açılandırmanın artması bu alanlardaki kollajen miktarında daha belirgin bir artışa neden olmuştur. Açılandırmanın artması ile kallusta artan gerilim histolojik düzeyde kaçınılmaz bir şekilde bir hasara yol açmaktadır. Özellikle membranöz kemiklerde iyileşmenin kaidesi olarak değerlendirilen kollajen yapıda meydana gelen hasar yine kollajen oluşumu ile matriks bütünlüğü sağlanılarak giderilmiştir. Ayrıca aygıt hareketsizliğinin iyi olması ile onarılan kollajen matriks korunarak rejenerat iyileşmesi olağan şekilde gerçekleşmiştir. Bununla birlikte, Kunz ark.'nın rejenerat iyileşmesinde gözlediği açılandırma işleminin 2-4 haftalık gecikmesine ait değerlendirmesinin bu çalışmadaki bir bulgusuda olabilir. Bu değerlendirmenin kesin olarak yapılabilmesi için, akut rejenarat şekillendirmesi sonrası iyileşmenin konsolidasyon periyodu boyunca yapılacağı yeni bir çalışma modeline ihtiyaç vardır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan çalışmanın sonuçları köpek modelinde yapılan iki çalışmanın sonuçlarına benzer olarak mandibular uzatma sonrasında akut olarak gerçekleştirilen rejenerat açılandırmasının iyileşmeyi olumsuz yönde etkilemediğini göstermektedir. Mandibular uzatmalar sonrasında sıklıkla karşılaşılan açık kapanışların giderilmesinde çalışmanın açısal limitleri içerisinde aktivasyonun hemen ardından yapılan akut rejenerat şekillendirmesi güvenilir bir yöntem olarak görünmektedir. Bunun için açık kapanışın ortaya çıkmasını takiben iyi bir planlama yapılmalıdır. Kallusun akut olarak açılandırılması rejenerat üzerinde bir bölgede uzatma sağlarken diğer bölgede kısalmaya yol açmaktadır. Kısalma okluzal yüze yakın olarak gerçekleştiği için kemik uzatması ile elde edilecek olan kazanımın kaybına neden olacaktır. Bunun önüne geçilebilmesi için uzatmanın başlangıçta hesap edilen miktarın üzerinde gerçekleştirilmesi gereklidir.

Akut rejenerat şekillendirmesi, klinik olarak aynı amaçla kullanılan ve konsolidasyon periodu içerisinde uygulanan aşamalı kallus açılandırması ile kıyaslandığında, sonucun tahmin edilebilirliği açısından daha üstün bir yöntem olarak görünmektedir. Bununla birlikte aşamalı yönlendirmede sıklıkla kullanılan dental ankraj sistemli ortodontik elastik uygulamasında karşılaşılan istenmeyen dento-alveoler hareketlerin önüne geçilmesini de sağlayabilir. Burada bahsi geçen dento-alveoler hareket özellikle alt ve üst keser dişlerde gözlenmektedir. Açık kapanışın kısmen dental hareketle kapanması kallusun istenilen düzeyde yönlendirilmesini de engeller ve hatalı sonucu gölgeleyebilir. Tedavi sonrası potansiyel nükslerin sebebi olabilir.

Akut rejenerat açılandırmasının klinik olarak gerçekleştirilebilmesi için kullanılan aygıtla ilişkili olarak farklı uygulamalar yapılabilir. Ekstraoral distraktörlerin kullanıldığı durumlarda aygıt sökülerek açık kapanış manuel olarak giderildikten sonra yeni pozisyonunda tekrar fikse edilebilir. İntraoral cihazların kullanıldığı durumlarda ise distraktörlerin sökülmesi gerekmektedir. Bu durumda konsolidasyon periyodu boyunca intermaksiller fiksasyon yapılması gerekmektedir.

Daha önce yapılan çalışmada tespit edilen ve sunulan çalışmada da açılandırmanın artması ile gerilen alanda belirgin bir şekilde artmış kollajen miktarı ile ilişkilendirilen iyileşme geriliği, konsolidasyon periyodunun belirlenmesinde dikkate alınmalıdır. Özellikle 30°'ye yakın açılandırma yapıldığında konsolidasyon dönemi biraz daha uzun tutulabilir. Radyolojik değerlendirme de öncelikle dikkate alınması gereken bölge gerilmenin en yüksek düzeyde meydana geldiği mandibular bazal bölge olacaktır.

Her ne kadar bu çalışmanın bulguları 30°'ye kadar akut rejenerat şekillendirmesinin klinik tedavide güvenle kullanılacağını gösterse de mandibular uzatmalarda esas olan dikkatli ve vakaya özgü planlama operasyon öncesi hazırlıktır. Aygıtların vektörleri açık kapanış olmasını engelleyecek şekilde belirlenmelidir. Bununla birlikte, bu çalışmada dört haftalık konsolidasyon sonrasında rejenerat yapısı ortaya konan açılandırma işleminin, iyileşme karakteristiğinin net olarak ortaya konabilmesi için tüm konsolidasyon dönemini değerlendiren yeni çalışmalara da ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MANDİBULAR DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİNDE REGENERATIN YÖNLENDİRİLMESİNİN İYİLEŞME ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Celal ÇANDIRLI

Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA 2009

Sunulan çalışmanın amacı immatür tavşanlarda mandibulanın distraksiyon osteogenezisi ile uzatılması sonrasında konsolidasyon döneminin başında akut rejenerat şekillendirme işlemi uygulanan rejenerat bölgelerinin histomorfometrik olarak değerlendirilmesidir.

Çalışmada beş aylık, tamamı erkek 9 adet beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Hayvanlar rastgele üç eşit gruba ayrılmıştır. İlk iki grup 15^o ve 30^o akut rejenerat şekillendirmesi yapılan deney gruplarını oluştururken, üçüncü grup konvansiyonel şekilde distraksiyon yapılan kontrol grubunu oluşturmaktaydı.

Yapılan histomorfometrik incelemeler sonucu, akut rejenerat şekillendirme işlemi sonrası sıkışan rejenerat bölgelerinde osteoblast sayılarının ve yeni kemikleşme alanları miktarının, gerilen alanlara ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olduğu gözlendi ($P<0,05$). Bununla birlikte 15^o akut rejenerat şekillendirme, 30^o akut rejenerat şekillendirme işlemi sonucunda her iki deney grubu arasında sıkışan alanlarda osteoblast sayısı ve yeni kemikleşme alanı bakımından istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir. Kartilaj alan sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir. Kollejen miktarına bakıldığında ise, sıkışan rejenerat bölgelerinde kollajen miktarlarının belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. Bununla birlikte 15^o akut rejenerat şekillendirme, 30^o akut rejenerat şekillendirme işlemi sonucu sıkışan bölgelerin kollajen miktarları arasında istatistiksel fark görülmemiştir.

Yapılan deneysel çalışma sonucunda akut rejenerat şekillendirme işleminin klinik olarak emniyetli ve uygulanabilir bir işlem olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber DO sonrası oluşan rejenerat bölgesine uygulanacak gerilme kuvvetlerinin minimize edilmesi tavsiye edilmektedir.

7. SUMMARY

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OBSERVATION OF THE EFFECT OF THE MOLDING OF THE REGENERATE ON HEALING IN MANDIBULAR DISTRACTION OSTEOGENESIS

Celal ÇANDIRLI

Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA 2009

The aim of this study is to investigate the influence of 15^o and 30^o acute single step callus manipulation immediately after distraction on mechanical properties and mineralization of the regenerate.

Custom made distraction devices were bilaterally placed in the body of the mandibles of 12 newzealand rabbits allowing simultaneously compressing and stretching the regenerate after completed linear distraction. The animals were divided in three groups (n=3): group 1 and 2 underwent manipulation of the regenerate, group 3 remained in a linear position. After 4 weeks of consolidation the animals were sacrificed. The specimens were then examined histomorphometrically.

In both 15^o and 30^o moulding groups osteoblast numbers of the compressed areas were higher than stretch areas. However there was no statistically difference on osteoblast numbers between both 15^o, 30^o extendet areas and control group. And also there was no statistically difference on osteoblast numbers between both 15^o, 30^o compressed areas. There was no statistically difference on collegen quantity between all groups. However cartilage space numbers of the 15^o and 30^o compressed areas are more significant than the other groups.In the result of this experimental study, manipulation of the regenerate is thoughed to be a safe and applicable method. However stretched zones of the regenerat seems to be more critical.

Thus, it is recommended that tensile forces are minimized that act on the callus by over distraction when acute postdistraction manipulation or gradually changing the vector of distraction is planned during the lengthening process.

8. KAYNAKLAR

Abbott LC. The operative lengthening of the tibia and fibula. J Bone Joint Surg.1927; 9: 128-152.

Aldegheri A, Blanc JL, Cheynet F, Chossegros C, Pauzıe F. Bone lengthening: application to the mandible. A review of the literature. Rev Stomatol Chir Maxillofac.1995; 96: 335-341.

Andrew JG, Andrew SM, Freemont AJ, Marsh DR. Inflamatory cells in normal human fracture healing. Acta Orthop Scand.1994; 65:462-466.

Anino DJ, Goguen LA, Karmogy CS. Distraction osteogenesis for reconstruction of mandibular symphyseal defect. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.1994;120: 911-916.

Aronson J, Good B, Stewart C, Harrison B, Harp J. Preliminary studies of mineralization during distraction osteogenesis. Clin Orthop Rel Res. 1990;250: 43- 49.

Aronson J, Harrison BS, Stewart CL, Harp JH. The histology of distraction osteogenesis using different external fixators. Clin Orthop Rel Res.1989; 241: 106-116.

Aronson J, Harrison BS. Mechanical induction of osteogenesis: the importance of pin rigidity, J Pediatr Orthop. 1988;8:396-401

Basset CAL, Herrman I. Influence of oxygen consantriation mechanical factors on differantiation of connective tissue. In vitro Nature. 1961; 190:460

Bhatt K, Chang EI, Warren SM. Uniaxial Mechanical Strain: An In Vitro Correlate to Distraction Osteogenesis. J Surg Res.2007;143:329-336

Block MS, Cervini D, Chang A, Gottsegent B. Anterior maxiller advancement using tooth-supported distraction osteogenesis, J Oral Maxillofac Surg.1995; 53: 561-565.

Block MS, Chang A, Crawford C. Mandibular alveolar ridge augmentation in the dog using distraction osteogenesis, J Oral Maxillofac Surg. 1996;54: 309-314.

Brighton CT. Principles of fracture healing. In “instructional course lectures”. Rosemont, American Academy of Orthopaedic Surgeons. 1984

Carter DR, Beaupre GS. Mechanobiology of skeletal regeneration. Clin Orthop Relat Res. 1998;355; 41-55

Chin M, Toth BA. Distraction osteogenesis in maxillofacial surgery using internal devices: review of five cases. J Oral Maxillofac Surg. 1996;54: 45-53.

Chin M, Toth BA. Le Fort III advancement with gradual distraction using internal devices. Plast Reconstr Surg. 1997;100; 819 –830.

Codivilla A. On the means of lengthening in the lower limbs the muscles and tissues which are shortened through deformity, Am J Othop Surg. 1905;2: 353-369.

Cohen SR, Rutrick RE, Burstein FD. Distraction osteogenesis of the human craniofacial skeleton: Initial experience with a new distraction system. J Craniofac Surg. 1995;6:368-374.

Cope JB, Samchukov ML, Cherkashın AM. Mandibular distraction osteogenesis: a historic perspective and future directions, Am J Orthod Dontofacial Orthop.1999;115:448-46.

Danis A. Mechanism of bone lengthening by the Ilizarov tecnique. Bull. Mem. Acad. R Med Belg. 2001;156: 107-112.

Davies J, Turner S, Sandy JR. Distraction osteogenesis-a review, Br Dent J. 1998;185: 462-467.

De Bastiani G, Aldegheri R, Renzi-Brivio L, Trivella G. Limb lengthening by callus distraction (callotasis), J Pediatr Orthop. 1987;7:129-34

Delloye C, Delefortrie G, Coutelier L, Vincent A. Bone regenerate formation in cortical bone during distraction lengthening: an experimental study. Clin Orthop Scand. 1990;250: 34-42.

Diner PA, Kollar EM, Vazquez MP. Mandibular distraction Ann Chir Plast Esthet. 1997;42: 547-55.

Dolanmaz D, Karaman AI, Durmus E, Malkoc S. Management of alveolar clefts using dento-osseous transport distraction osteogenesis. Angle Orthod. 2003;73: 723-9

Dolanmaz D, Karaman AI, Ozyesil AG. Maxillary anterior segmental advancement by using distraction osteogenesis: a case report. Angle Orthod. 2003;7:201-5

Epker BN. Distraction osteogenesis for mandibular widening. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 1999:7;29-39.

Frost HM. The biology of fracture healing: an overview for clinicians. Part I. Clin Orthop Rel Res. 1989;248: 283-293.

Gaggl A, Schultes G, Karcher H Distraction implants: a new operative technique for alveolar ridge augmentatio, J Craniomaxillofac Surg. 1999;27: 214-221.

Gil-Albarova J, de Pablos J, Franzeb M, Cañadell J. Delayed distraction in bone lengthening. Improved healing in lambs Acta Orthop Scand. 1992;6:,604-6

Giulnazarova SV, Kazak LA, Mashinskaia TM. Significance of roentgenologic indications of osteogenesis in the choice of tactics in distraction osteosynthesis using Ilizarov's method in rigid pseudarthrosis. Ortop Traumatol Protez. 199;19: 21-24.

Guerrero CA, Bell WH, Contasti GI, Rodriguez AM. Mandibular widening by intraoral distraction osteogenesis, Br J Oral Maxillofac Surg. 1997;35: 383-92

Havlık RJ, Bartlitt SP. Mandibular distraction lengthening in the severely hypoplastic mandible: a problematic case with tongue aplasia. J Craniofac Surg. 1994;5: 305-312.

Hidding J, Lazar F, Zoller JE. The vertical distraction osteogenesis of the alveolar bone. J Craniomaxillofac Surg, 1998;26: 72-73.

Holbein O, Neidlinger-Wilke C, Suger G, Kinzl L, Claes L. Ilizarov callus distraction produces systemic bone cell mitogens. J Orthop Res. 1995;13: 629-638.

Hulth A. Current concepts of fracture healing, Clin Orthop Rel Res. 1989;249: 265-284.

Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues : Part 1. The influence of stability of fixation and soft-tissuepreservation, Clin Orthop. 1989;238: 249-281.

Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II The influence of the rate and frequency of distraction. Clin Orthop Rel Res. 1989;239: 263-285.

Ilizarov GA. Clinical application of the tension stress effect for limb lengthening, Clin Orthop. 1990;250: 8-26.

Irianov YM. Spatial organization of a microcirculatory bed in distraction bone regenerates. Genij Ortopedi. 1996; 1: 14-18.

Irianov YM. Scanning electron microscopy of distraction regenerate. Genij Ortopedi. 1996;2: 131-132.

Jensen J, Reiche-Fischel O, Sindet-Pedersen S. Nerve transposition and implant placement in the atrophic posterior mandibular alveolar ridge, J Oral Maxillofac Surg. 1994;52: 662-668.

Jensen OT, Cockrell R, Kuhike L, Reed C. Anterior maxillary alveolar distraction osteogenesis: a prospective 5-year clinical study. Int J Oral Maxillofac Implants. 2002;17: 52-68.

Kaban LB, Seldin EB, Kikinis R, Yeshwant K, Padwa BL, Troulis MJ. Clinical application of curvilinear distraction osteogenesis for correction of mandibular deformities. J Oral Maxillofac Surg.2009; 67:996-1008.

Kaban LB, Thurmuller P. Correlation of biomechanical stiffnesswith plain radiographic and ultra sound data in an experimental distraction wound. İnt J Oral Maxillofac surg,.2003;32: 296-304

Kallio TJ, Vauhkonen MV, Peltonen JI, Karaharju EO. Early bone matrix formation during distraction. A biochemical study in sheep, Acta Orthop Scand, 1994;65: 467-471.

Karaharju-Suvonto T, Peltonen J, Karaharju EO. Distraction osteogenesis of the mandible, J Oral Maxillofac Surg.1992,;21: 118-121.

Karaharju-Suvonto T, Karaharju EO, Ranta R. Mandibular distraction. J Cranio Maxillofac Surg 1990;1,:280-283.

Karp NS, Thorne CHM, McCarthy JG, Sissons HA. Bone lengthening in the craniofacial skeleton, Ann Plast Surg. 1990;24: 231-237.

Karp NS, McCarthy JG, Schreiber JS, Sissons HA, Thorne CH. Membranous bone lengthening: a serial histological study. Ann Plast Surg. 1992;29:2-7

Kazanjian VH. The Interrelation of Denstiry and Surgery in the trestment of Deformaties of the Face and Jaws. Am J Orthod Oral Surg. 1941;27: 10-30.

Kessler P, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Hirschfelder U, Neukam FW. Distraction osteogenesis of the maxilla and midface using a subcutaneous device: report of four cases**.** Br J Oral Maxillofac Surg**.** 2001;39,:13-21.

Krekmanov L, Kahn M, Rangert B, Lindstrom H. Tilting of posterior mandibular and maxillary implants for improved prosthesis support. Int J Oral Maxillofac Implants. 2000;15: 405-414.

Kunz C, Brauchlı L, Moehle T, Rahn B, Hammer B. Theorical considerations for the surgical correction of the mandibular deformityin hemifacial microsomia patients using multi focal distraction osteogenesis, J Oral Maxillofac. Surg. 2003;61: 364-368.

Kunz C, Adolphs N. Mineralization and mechanical properties of canine mandible distraction wound fallowing acute moulding. İnt J Oral Maxillofac surg. 2006;35: 822-827.

Landry PS, Marino AA, Sadasivan KK, Albright JA. Bone injury response. An animal model for testing therories of regulation, Clin Orthop. 1996;332: 260-273.

Lorenzetti M, Mozzati M, Campanino PP, Valente G. Bone augmentation of the inferior floor of the maxillary sinus with autogenous bone or composite bone grafts: a histologic-istomorphometric preliminary report, Int J Oral Maxillofac Implants, 1998;13: 69-76.

Luchs JS, Stelnicki EJ. Moulding the regenerate in mandibular distraction: Part 1: Laboratory study, J Craniofac Surg. 2002;13: 205-211.

Lundgren S, Rasmusson L, Sjostrom M, Sennerby L. Simultaneous or delayed placement of titanium implants in free autogenous iliac bone grafts. Histological analysis of the bone graft-titanium interface in 10 consecutive patients. Int J Oral Maxillofac Surg. 1999;28: 31-37.

Maeda A, Soejima K, Ogura M, Ohmure H, Sugihara K, Miyawaki S. Orthodontic treatment combined with mandibular distraction osteogenesis and changes in stomatognathic function Angle Orthod. 2008; 78: 1125-32.

Maffulli N. Callorasis lengthening: Areview of some technical aspects. Bull Hosp Jt Dis Orthop Inst. 1996;54: 249-254.

McCarthy JG, Schreiber J, Karp N, Thorne CH, Grayson BH. Lengthening the human mandible by gradual distraction. Plast Reconstr Surg. 1992;89: 1-8.

McKibbin B. The biology of fracture healing in long bones. J Bone Joint Surg. 1978;60: 150-162.

Michıeli S, Miotti B. Lengthening of mandibular body by gradual surgical orthodontic distraction. J Oral Surg. 1977;35: 187-192.

Molina F, Monasterio FO. Mandibular elongation and remodeling by distraction: a farewell to major osteotomies, Plast Reconstr Surg. 1995;96: 825-840.

Molina F, Ortiz Monasterio F, Aguilar M, Barrere J. Maxillary distraction: aesthetic and functional benefits in cleft lip-palat and prognathic patiens during mixed dentition. Plast Reconstr Surg. 1998;4: 951-963.

Mosheiff R, Cordey J, Rahn BA, Perren SM, Stein H. The vascular suplly to bone in distraction osteogenesis: an experimental study. J Bone Joint Surg. 1996;78: 497-498.

Nocini PF, Wangerin K, Cortelazzi R, Kretschmer W, Albanese M. Distraction osteogenesis in preposthetic surgery, J Craniomaxillofac Surg. 2000;28: 100.

Paley D, Frankel V. Lower limb-length discrepancy, J Bone Joint Surg Am. 1988;70:791-2

Panikarovskii VY, Grigorian AS, Kaganovich SI, Osipian EM, Antipova ZP. Characteristics of Mandibular Reparative Osteogenesis Under Compression-Distraction Osteosynthnesis: An Experimental Study. Stomatol. 1982;61: 21-25.

Peltomaki T, Grayson B, Vendittelli B, Katzen T, McCharthy. Moulding of the regenerate to control open bite during mandibular distraction osteogenesis. European journal of orthodontics. 2002;2:,639-645

Pensler JM, Goldberg DP, Lindell B, Carroll NC. Skeletal distraction of the hypoplastic

mandible. Ann Plast Surg. 1995;34:130-6

Polley JW and Figueroa AA. Management of severe maxillary deficiency in childhood and adolescence through distraction osteogenesis with an external, adjustable, rigit distraction device. J Craniofac Surg. 1997;8: 181-186.

Postacchini F, Gumina S, Perugia D, De Marino C. Early fracture callus in the diaphysis of human long bones, Clin Orthop. 1995;310: 218-228.

Rachmiel A, Potparic Z, Jackson IT, Sugihara T, Clayman L, Topf JS, Forte RA. Midface advancement by gradual distraction, Br J Plast Surg. 1993;46: 201-207.

Samchukov ML, Cope JB, Cherkashin AM. Craniofacial distraction osteogenesis. Mosby Co, St Louis, Missoru. 2001;21.

Saulacic N, Gandara-Vila P, Somoza-Martin M, Garcia-Garcia A. Distraction osteogenesis of the alveolar ridge: a review of the literature. Med Oral, 2004;9: 321-327.

Schenk RK, Gachter A. Histology of distraction osteogenesis, bone formation and repair. American Academy of Orthopaedic Surgeons. 1994;2:387-394,

Schenk RK, Hunziker EB, Brighton CT, Friedlaender G, Lane JM. Histologic and ultrastructural features of fracture healing. Rosemont, American Academy of Orthopaedic Surgeons. 1994;387-394

Smith SW, Sachdeva RCL, Cope JB. Evaluation of the consolidation period during osteodistraction using computed tomography, Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1999;116: 254-263.

Snyder CC, Levine GA, Swanson HM, Browne EZ. Mandibular lengthening by gradual distraction, Plast Reconstr Surg. 1973;51, 506-508.

Sproul JT, Price CT. Recent advances in limb lengthening. Part I: Clinical advances. Orthop Rev. 1992;21:307-14

Stucki-McCormick. Reconstruction of the mandibular condyle using transport distraction osteogenesis. J Craniofac Surg. 1997;8: 48-52

Swennen G, Dempf R. Schliephake. Cranio-facial distraction osteogenesis: a review of the literature. Part II: experimental studies, Int J Oral Maxillofac Sur., 2002;31: 123-135.

Swennen G, Schliephake H, Dempf R, Schierle H, Malavez C. Craniofacial distraction osteogenesis: a review of the literature. Part I, clinicial studies, Int J Oral Maxillofac Surg. 2001;30: 89-103.

Tajana GF, Morandi M, Zembo MM.. The structure and development of osteogenic repair tissue according to Ilizarov technique in man: characterization of extracellular matrix, Orthop. 1989;12: 515-523.

Tavakoli K, Stewart KJ, Poole MD. Distraction osteogenesis in craniofacial surgery: a review, Ann Plast Surg, 1998;40: 88-99.

Taylor TD, Stal S. Applications of distraction osteogenesis. Part I, Clin Plast Surg. 1998;25:553-560.

Tinti C, Parma-Benfenati S. Vertical ridge augmentation: surgical protocol and retrospective evaluation of 48 consecutively inserted implants, Int J Periodontics Restorative Dent. 1998;18: 434-443.

Traulis MJ, Padwa B, Kaban LB. Distraction osteogenesis: past, present and future. Fcial Plast Surg, 1998;14:205-215

Triplett RG, Schow SR. Autologous bone grafts and endosseous implants: complementary techniques. J Oral Maxillofac Surg. 1996;5: 486-94.

Troulis MJ, Glowacki J, Perrott DH, Kaban LB. The effects of latency and rate on distraction osteogenesis of the porcine mandible, J Oral Maxillofac Surg. 2000;58: 507-513.

Uckan s, veziroğlu F. Alveolardistraction osteogenesis versus autogenous onlay bone grafting for alveolar ridge augmentation: Tecnique, complications and implant survival rates. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;106: 511-5

Uckan S, Haydar SG, Dolanmaz D. Alveolar distraction: analysis of 10 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002;94: 561-5

Waanders NA, Herzenberg JE, Goulet JA. A morphologic study of the regenerate bone structure in the early stages of distraction osteogenesis. Bull Hosp Joint Dis Orthop Inst. 1992;52: 36-48.

Waanders NA, Senunas NE, Steen H. bone formation in distraction osteogenesis : histologic and histochemical findings, in proceedings of 40. annual meeting of the orthopedic resaerch societ, New Orleans, Lousiana, 1994

Wang X, Li Z, Wu D. Effects of unilateral mandibular distraction osteogenesis on temporomandibular joint, Beijing. Da Xue Xue Bao.2000; 35: 649-53

Weil GJ, Lammie PJ, Weiss N. The ICT Filariasis Test: A rapid-format antigen test for diagnosis of bancroftian filariasis. Parasitol Today.2001;13:401-4

White SH, and Kenwright J. The timig of distraction of an osteotomy. J Bone Joint Surg. 1990;72: 356-361.

Windhager R, Tsuboyama T, Siegl H, Groszschmidt K, Seidl G, Schneider B. Effect of bone cylinder length on distraction osteogenesis in the rabbit tibia. J Orthop Res. 1995;13: 620-628.

Yasui N, Kojimoto H, Sasaki K, Kitada A, Shimizu H, Shimomura Y. Factors affecting callus distraction in limb lengthening. Clin Orthop Rel Res. 1993;293: 55-60.

Yasui N, Kojimoto H, Shimizu H, Shiomura Y.The effect of distraction upon bone, muscle and periosteum, Orthop Clin North Am. 1991; 22: 563-567.

Yasui N, Kojimoto H, Shimizui H, Shimomura Y. The effect of distraction upon bone, muscle, and periosteum. Orthop Clin Notrh Am. 1991;22: 563-567.

Yen SL. Distraction osteogenesis: application to dentofacial orthopedics. Semin Orthod.1997; 3: 275-283.

9. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Isparta'da doğdu. İlk, Orta ve Lise öğrenimini Konya'da tamamladı. 1997 yılında girdiği Selçuk Üniverstesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden 2002 yılında mezun oldu. 2003 Eylül ayında Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Evli ve bir çocuk babasıdır.

Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği ve Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Derneği üyesidir.