

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

(DOKTORA TEZİ)

**ZEOLİT VE TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA (TZP)
UYGULAMASININ DENEYSEL KEMİK DEFEKTLERİ
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI
OLARAK İNCELENMESİ**

AMMAR HAJ DARWİSH

PROF. DR. NEVİN BÜYÜKAKYÜZ

**AĞIZ DIŞ ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
AĞIZ DIŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
PROGRAMI**

İSTANBUL-2011

TEZ ONAYI


İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Programında Ammar Haj Darwish tarafından hazırlanan Zeolit ve Trombositten Zengin Plazma (TZP) Uygulamasının Deneysel Kemik Defektleri Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

04 / 07 / 2011

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı) _____ İmzası

1.Prof. Dr. Nevin Büyükakyüz (Danışman-İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi. Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD)



2.Prof. Dr. Can Tuskan (İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi. Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD)



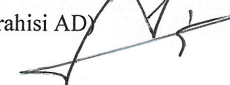
3.Prof. Dr. Deniz Fırat (Tez İzleme Komitesi-İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi. Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD)



4.Prof. Dr. Sami Yıldırım (İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi. Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD)



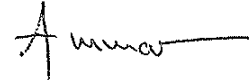
5.Prof. Dr. Kamil Göker (M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD)



BEYAN

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

Ammar Haj Darwish



İTHAF

Sevgili annem, babam ve hocam Prof. Dr. Nevin BÜYÜKAKYÜZ'e ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca ilgisini, bilgisini ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Nevin BÜYÜKAKYÜZ'e,

Zeolit konusunda araştırma yapmamı sağlayan ve destekleyen, çalışma boyunca desteğini hiç bir zaman esirgemeyen Dr. Sevgi Özyeğin'e

Tezimin histopatolojik kısmının yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Aydın GÜREL ve Araş. Gör. Özge ERDOĞAN'a,

Cerrahi bilgilerini benimle paylaşan İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Serhat ÖZSOY ve Araş.Gör. Didar AYDIN'a,

Tezimin istatistiksel değerlendirmelerini yapan sayın Dr. Rana KONYALIOGLU'na,

Doktoranın deneysel kısmında yardımlarını esirgemeyen Dt. Gizem GÜLGEZEN, Dt. Yağmur ÖZER, Dt. Gamze ADEM SİYİLİ, Dt. Yasin ERDEM ve Dt. Sevil BORBAY'a

Doktora eğitimim ve çalışmalarım boyunca yardımlarını ve desteğini hiç bir zaman esirgemeyen Dr. Dt. Natuk UYUMAZ ve Dr. Dt. Senem ÖZER'e

Gösterdikleri dostluk, yardım ve anlayıştan dolayı Dt. Murat ÖZTÜRK ve Dt. Esin İlkem KURU'ya

Sevgili çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana her zaman destek olan ve fedakarlıklarını hiç bir zaman esirgemeyen anneme ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN	iii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kemik Dokusu.....	3
2.1.1. Kemik Dokusunun Tanımı ve Genel Özellikleri	3
2.1.2. Kemik Tipleri.....	3
2.1.2.1. Kortikal Kemik	3
2.1.2.2. Kansellöz Kemik.....	4
2.1.2.3. Woven Kemik	4
2.1.3. Kemiğin İçeriği.....	5
2.1.3.1. Organik İçerik	5
2.1.3.2. İnorganik İçerik.....	5
2.1.4. Kemik Hücreleri.....	5
2.1.4.1. Osteoklastlar	5
2.1.4.2. Osteoblastlar	6
2.1.4.3. Osteositler	6
2.1.4.4. Kemik Yüzeyini Döşeyen Hücreler	7
2.1.4.5. Osteoprogenitör Hücreler	7
2.1.5. Periosteum ve Endosteum	7
2.1.5.1. Periosteum	7
2.1.5.2. Endosteum	8
2.1.6. Kemik Dokusunun Gelişimi	8

2.1.6.1. İntramembranöz Gelişim	8
2.1.6.2. Endokondral Gelişim.....	9
2.1.7. Kemik Dokusunun Büyüme Evreleri.....	9
2.1.7.1. Modeling (Şekillenme).....	9
2.1.7.2. Remodeling (Yeniden Şekillenme)	9
2.1.8. Kemik Dokusu İyileşmesi	10
2.1.8.1. Primer Kemik İyileşmesi	10
2.1.8.2. Sekonder Kemik İyileşmesi	10
2.1.9. Kemik İyileşmesini Etkileyen Faktörler	12
2.1.9.1. Genel Faktörler	12
2.1.9.2. Lokal Faktörler.....	13
2.2. Kemik Greftleri:	13
2.2.1. Kemik Greft Materyallerinin Sınıflandırılması:	14
2.2.1.1. Otojen Greftler:	14
2.2.1.2. Allojenik Greftler:	14
2.2.1.3. Alloplastik Greftler:	15
2.2.1.4. Ksenogreftler:.....	15
2.2.2. Kemik Greftlerinin Patofizyolojisi	16
2.3. Trombositten Zengin Plazma - TZP (Platelet Rich Plasma - PRP).....	17
2.3.1. Trombositlerin Yapısı ve İçeriği.....	17
2.3.2. Tarihçesi	18
2.3.3. Trombositten Salınan Büyüme Faktörleri	18
2.3.4. TZP'nin Kemik Greftleri ile Birlikte Kullanımı.....	20
2.3.5. TZP'nin Hazırlanması	21
2.3.6. TZP'nin Aktive Edilmesi	21
2.3.7. TZP'nin Uygulama Alanları	22
2.4. Zeolitler	22
2.4.1. Zeolitlerin Tanımı, Yapısı ve Genel Özellikleri	23
2.4.2. Zeolitlerin Sınıflandırılması	24
2.4.3. Zeolitlerin Kullanım Alanları	25
2.4.4. Zeolitlerin Tıpta ve Dişhekimliğinde Kullanım Alanları	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Gereç.....	27

3.2. Yöntem.....	28
3.2.1. Deney Hayvanlarına Uygulanan Cerrahi İşlemler	29
3.2.2. Deney Hayvanlarının Sakrifikasyonu	31
3.2.3. Histopatolojik İşlemler	32
3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme Yöntemleri	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Histolojik Verilerin Değerlendirilmesi	35
4.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	41
5. TARTIŞMA	49
KAYNAKLAR	62
ETİK KURUL KARARI.....	86
ÖZGEÇMİŞ.....	88

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: 28. günde zeolit + TZP, kontrol ve zeolit konulan defektlerde görülen osteogenezis, greft, yangı ve fibrozis değerleri	41
Tablo 4-2: 56. günde zeolit + TZP, kontrol ve zeolit konulan defektlerde görülen osteogenezis, greft, yangı ve fibrozis değerleri	41
Tablo 4-3: Grup 1 (28. gün) ve Grup 2 (56. gün) osteogenezis değerleri	42
Tablo 4-4: Grup 1 (28. gün) ve Grup 2 (56. gün) osteogenezis değerlerinin grafik olarak sunumu.....	43
Tablo 4-5: Grup 1 (28. gün) ve Grup 2 (56. gün) greft materyali değerleri	44
Tablo 4-6: Grup 1 (28. gün) ve Grup 2 (56. gün) greft materyali değerlerinin grafik olarak sunumu	45
Tablo 4-7: Grup 1 (28. gün) ve Grup 2 (56. gün) yangısal reaksiyon değerleri	46
Tablo 4-8: Grup 1 (28. gün) ve Grup 2 (56. gün) yangısal reaksiyon değerlerinin grafik olarak sunumu	46
Tablo 4-9: Grup 1 (28. gün) ve Grup 2 (56. gün) fibrozis değerleri	47
Tablo 4-10: Grup 1 (28. gün) ve Grup 2 (56. gün) fibrozis değerlerinin grafik olarak sunumu.....	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Zeolitin temel yapısı	23
Şekil 2-2: Klinoptilolit'in şematik görünümü	25
Şekil 3-1: TZP kiti.....	28
Şekil 3-2: Santrifüj cihazı	29
Şekil 3-3: Tibia'nın medial yüzeyinin açığa çıkarılması ve defektlerin açılması.....	30
Şekil 3-4: Açılan kemik defektlerinin görünümü	30
Şekil 3-5: Açılan defektlere zeolitin uygulanması.....	31
Şekil 3-6: Defekt bölgesinin kapatılması.....	31
Şekil 4-1: 28. gün: TZP + zeolit grubunda defekt bölgesinde yeni kemik dokusu gelişimi (H.E.x10).....	35
Şekil 4-2: 28. gün: TZP + zeolit grubunda defekt bölgesinde kemik lamelleri arasında fibröz doku gelişimi (H.E.x10)	36
Şekil 4-3: 28. gün: TZP + zeolit grubunda defekt bölgesinde yangısal hücre gelişimi (H.E.x4)	36
Şekil 4-4: 28. gün: Kontrol grubunda defekt bölgesinde yeni kemik dokusu ve yangısal hücre gelişimi (H.E.x10)	37
Şekil 4-5: 28. gün: Zeolit grubunda defekt bölgesinde zeolit granülleri ile birlikte yeni kemik dokusu gelişimi (H.E.x10)	37
Şekil 4-6: 56. gün: TZP + zeolit grubunda defekt bölgesinde yeni kemik dokusu gelişimi (H.E.x10).....	38
Şekil 4-7: 56. gün: TZP + zeolit grubunda defekt bölgesinde yangısal hücre gelişimi (H.E.x4)	38
Şekil 4-8: 56. gün: TZP + zeolit grubunda defekt bölgesinde yeni kemikleşmiş bölgeler arasında zeolit granülleri (H.E.x4)	39
Şekil 4-9: 56. gün: Kontrol grubunda defekt bölgesinde yeni kemik dokusu gelişimi (H.E.x10)	39
Şekil 4-10: 56. gün: Zeolit grubunda defekt bölgesinde zeolit granülleri ile birlikte yeni kemik dokusu gelişimi (H.E.x4)	40
Şekil 4-11: 56. gün: Zeolit grubunda defekt bölgesinde fibrötik ve yangısal hücre gelişimi (H.E.x10).....	40

SEMBOLLER / kısaltmalar listesi

- TZP** : Trombositten zengin plazma – (Platelet rich plazma-PRP)
- TFP** : Trombositten fakir plazma – (Platelet poor plazma-PPP)
- BF** : Büyüme faktörleri
- OPG-L** : Osteoprotegerin ligand
- ODF** : Osteoclast differentiation factor (Osteoklast farklılaşma faktörü)
- OCIF** : Osteoclastogenesis inhibitory factor (Osteoklast engelleyici faktör)
- PTH** : Parathormon (Paratiroid hormon)
- FDGF** : Fibroblast-derived growth factor (fibroblast kaynaklı büyüme faktörü)
- EGF** : Epidermal growth factor (epidermal büyüme faktörü)
- PDGF** : Platelet-derived Growth factor (trombosit kaynaklı büyüme faktörü)
- VWF** : von Willebrand factor (von Willebrand faktörü)
- ADP** : Adenosine diphosphate (adenozin difosfat)
- ATP** : Adenosine trifosfat (adenozin trifosfat)
- TGF** : Transforming growth Factor (dönüştürücü büyüme faktörü)
- VEGF** : Vascular endothelial growth factor (vasküler endotelyal büyüme faktörü)
- FGF** : Fibroblast Growth Factor (fibroblast büyüme faktörü)
- IGF** : Insuline-like Growth Factor (insüline benzer büyüme faktörü)

ÖZET

Haj Darwish, A. (2011). Zeolit ve trombosit zengin plazma (TZP) uygulamasının deneysel kemik defektleri üzerindeki etkilerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Kemik dokusunun devamlılığı çeşitli nedenlerden dolayı bozulabilir. Günümüzde yeni teknolojilerin gelişmesiyle kemiğin fonksiyon ve estetik rehabilitasyonu için birçok yöntem başarı ile kullanılmaktadır. İdeal bir kemik grefti materyali; dayanıklı, kolay uygulanabilir olmalı, osteokondüktif, osteoindüktif özellikler taşımamalı, allerjik reaksiyon oluşturmamalı, ucuz ve üzerine uygulanacak işlemleri tolere edebilmelidir. Literatürlerde, greftleme işlemlerinde kullanılan TZP'nin kemik formasyonunu arttırdığı, oluşan kemik kalitesini olumlu olarak etkilediği ve greft rezorpsiyonunu azalttığı vurgulanmaktadır.

Zeolitler günümüzde geniş kullanım alanları ve kendilerine has özellikleri ile birçok araştırmada yer almıştır. Literatür taramalarında zeolitin greft materyali olarak kullanımı ile ilgili in vivo çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda zeolitin klinoptilolit formunu tek başına ve trombosit zengin plazma (TZP) ile karıştırarak incelemeyi amaçladık.

Araştırmamızda Yeni Zelanda tavşanı kullandık. Tavşanların arka tibialarına açılan defektlerin ilkinde zeolit ve TZP karışımını yerleştirdik, ikinci defekte kontrol amacı ile boş bıraktık ve üçüncü defekte zeoliti tek başına yerleştirdik. Tavşanları iki ana gruba ayırarak 28. ve 56. günde sakrifiye edip histopatolojik incelemeye aldık. Preparatlar osteogenezis, iltihap, fibröz doku oluşumu ve kalan greft miktarı açısından değerlendirildi.

Sonuç olarak 28. günde osteogenezisin en yüksek zeolit grubunda olduğunu, bunu kontrol grubunun takip ettiğini, 56. günde ise, zeolit grubundaki osteogenezisin kontrol grubu ile hemen hemen eşit olduğunu tespit ettik. Zeolite TZP'nin katılmasının, zeolitin özelliklerini anlamlı yönde etkilemediğini tespit ettik.

Zeolitin ucuz, kolayca steril edilebilir ve saklanabilir olması, kemik defektlerinde kullanıldığında olumlu sonuçlar vermesi nedeniyle, gelecekte diğer greft materyallerine uygun bir alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler : Kemik, Trombosit Zengin Plazma, Zeolit, Greft, Osteogenezis.

ABSTRACT

Haj Darwish A.(2011) Evaluation and comparing of the effects of zeolite and platelet rich plasma treatment on experimental bone defects. Istanbul University Institute Of Health Science , Department Of Oral And Maxillofacial Surgery Ph.D. Thesis 2011.

The continuity of bone tissue maybe impaired because of various reasons. At the present time various methods are being applied successfully for functional and aesthetic rehabilitation of the bone. An optimum bone graft material must be resistant, applicable, osteoconductive , osteoinductive, cheap, non-allergic and tolerant to the procedures. In literatures it's emphasized that platelet rich plasma (PRP) which is being used for grafting, increases the bone formation , reduces the graft resorption and effects quality of the bone positively.

Zeolites get involve in various literatures with their wide application area and specific features. In literatures we couldn't find any in-vivo study about the usage of zeolite as a graft material. In our study, we aimed to examine effects of the zeolite alone and with mixture of PRP.

In our study we used New Zeland rabbits. We applied zeolite , PRP and zeolite mixture into defects of rabbits tibia. We divided rabbits in 2 groups sacrificed in 28th and 56th days and osteogenesis, inflammation, fibrotic tissue formation and residual graft quantity were histopathologically evaluated.

As a result we determined that in 28th day osteogenesis is maximum in zeolite group. Control group is following the zeolite group. In 56th day we examined that osteogenesis of zeolite group and control group is almost same.

Addiction of PRP to zeolite does not effect the properties of zeolite significantly. We consider that zeolite may be an alternative graft material in future because of its cheap, easily can be sterilized and stored and it has positive results in the applications to bone defects.

Key Words : Bone, Platelet Rich Plasma, Zeolite, Graft, Osteogenesis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskelet sistemini oluşturan kemik dokusunun devamlılığı veya direnci çeşitli nedenlerden dolayı bozulabilir. Bozulan bu yapının fonksiyon ve estetik rehabilitasyonu için birçok yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemlerin hepsinin temel amacı; defekt bölgesinde yeni kemik oluşturarak eski fonksiyonun ve estetik yapının sağlanmasıdır. Bu amaçla lokal olarak kemik greftleri ve biyomateryaller, sistemik olarak da osteoid madde yapımını arttıran ilaçlar kullanılmıştır (1,2,3,4,5,6,7,8,9).

Değişik nedenlerle oluşan küçük kemik defektlerinin tedavisi altın standart olarak tanımlanan ve verici bölgeden alınıp defekt bölgesine yerleştirilen otojen greft materyalleri ile mümkün olmaktadır. İkinci bir cerrahi operasyon gerektirmesi ve alınan materyal miktarının sınırlı olması araştırmacıları bu konuda başka alternatifleri bulmaya yönlendirmiştir. Büyük defektlerde ise , immünojenik ve enfeksiyon riskleri düşük olan, donör bölgede ikincil bir cerrahi işlem gerektirmeyen sentetik veya yarı sentetik materyallerin (alloplastlar) kullanımı gerekli olmaktadır (6,10,11,12,13,14,15).

Sentetik veya yarı sentetik materyaller, otojen kemik greftlerinin dezavantajlarından dolayı kendi başlarına veya otojen kemik greftleri ile birlikte kullanılabilirler. Sentetik veya yarı sentetik materyallerin avantajları istenildiği kadar elde edilebilirliği, kolay sterilizasyon ve depolanmalarıdır. Bu materyallerin kullanımı günümüzde yaygın olsa da bugüne kadar tam anlamı ile ideal bir materyal henüz bulunamamıştır (16).

İdeal bir kemik greft materyali : dayanıklı, kolay uygulanabilir olmalı, osteokondüktif ve osteoindüktif özellikler taşımalı, allerjik reaksiyon oluşturmamalı ve ucuz olmalıdır. Bunların yanında materyal, üzerine uygulanacak işlemleri tolere edebilmeli, yerleştirilecek mediatörler ve hücreler için sağlam bir taşıyıcı olmalıdır (1,17).

TZP (trombositten zengin plazma), plazma içinde yoğunlaşmış trombosit içeren bir kan komponentidir. Bir nevi trombosit konsantrasyonu olan TZP, yara iyileşmesini hızlandırması, greft maddesinin yoğunluğunu arttırması ve kemik

greftlerinin rezorbsiyonunu azaltması gibi olumlu özelliklere sahiptir. TZP operasyon sırasında ve sonrasında kanamayı azaltır, yumuşak doku iyileşmesinin hızlanmasını sağlar, greftlenen dokunun başlangıç stabilitesine katkıda bulunur. Ayrıca büyüme faktörleri ortaya çıkararak iyileşme döneminde dokunun hızlı damarlanmasını sağlar, kemik greft materyalleri ile kombine olarak kullanıldığında rejenerasyonu hızlandırır (18,19).

TZP ' nin içerdiği büyüme faktörlerinin (BF) yara iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunu hızlandırması gibi olumlu etkilere sahip olması, kulak burun boğaz, kalp damar cerrahisi, plastik cerrahi, oral ve maksillofasiyal cerrahi alanlarında bu maddenin yaygın bir şekilde kullanılmasını sağlamaktadır (18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26).

Zeolit, silikat grubu minerallerindedir. Çevre kirliliği kontrolü, metalurji, tarım ve hayvancılık, kimya ve elektronik gibi birçok alanda başarı ile kullanılmaktadır (27,28,29,30,31,32,33,34).

Zeolit mineralinin tıp ve diş hekimliğinde kullanımı giderek artmaktadır. Tıp alanında; yanıklarda, kanser ve immün sistem bozukluklarının tedavisinde kullanılır. Diş hekimliğinde ise zeolitin antibakteriyel özelliklerinden ötürü, protez alanında antibakteriyel doku düzenleyicisi olarak, periodontolojide derin dişeti ceplerinde ve endodontide kanal patı olarak başarı ile kullanılmaktadır (27,33,35,36,37).

Literatür taramalarında zeolitin greft materyali olarak kullanımı ile ilgili in vivo çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda, tavşan tibialarında açılan defektlere greft materyali olarak zeolitin bir formu olan klinoptiloliti tek başına ve TZP ile karıştırarak uygulayıp, 28. ve 56. günde kemik iyileşmesini histopatolojik olarak inceleyerek değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu

2.1.1. Kemik Dokusunun Tanımı ve Genel Özellikleri

Kemik dokusu, farklı hücrelerin ve ara maddenin üzerine organik ve inorganik tuzların çökmesi ile sağlamlık ve esneklik kazanmış ve ileri derecede özelleşmiş bir bağ dokusu türüdür. Kemikler ve bunları birbirine bağlayan bağ dokusundan oluşan iskelet sistemi, insan vücudu için büyük bir öneme sahiptir. Vücudun hareketini ve postürünü oluşturacak kas ve tendonlara destek sağlar. Kranial ve torasik boşluklardaki hayati organları koruyarak kemik iliğinde kan yapıcı elementleri de barındırır. Tüm bu mekanik fonksiyonlarının yanında vücutta kalsiyum deposu olarak işlev görür (38,39).

Kemik dokusu vücut ağırlığının %20'sini teşkil eder, güçlü olmakla birlikte esnek ve elastik bir yapıdır. Kemiğe gelen kuvvetler elastisite sınırını aşmadığı sürece kuvvet ortadan kalktıktan sonra kemik eski şekline dönebilir. Kemik ve karaciğer, kayıp olan dokuların restorasyonu konusunda spontan rejenerasyon yapan yegane organlardır (40,41,42,43).

Kemik dokusu yapısal olarak tübüler ve yassı kemikler olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Tübüler kemiklerin yük taşıma ve hareket fonksiyonunu sağlama görevi vardır. Yassı kemikler, vital yumuşak dokuları korurlar. Anatomik olarak, tübüler kemikler merkez (diafiz) ve kemiğin ucu (epifiz) ya da diğer sekonder ossifikasyon merkezlerini içerirler. Diafiz ve epifizin birleşme noktası major büyüme alanıdır ve epifiziyal plak adını alır. Yassı kemiklerin epifiz bölgesi yoktur (44).

2.1.2. Kemik Tipleri

2.1.2.1. Kortikal Kemik

Kompakt kemik adını da alarak mikroskopik boyutta kanalcıklar içerir. Erişkinlerde iskeletin yaklaşık %80'ini oluşturan, kemiklerin dış yüzeyini örterek destek ve koruyucu görevi gören sert ve yoğun bir kitledir. Kemiğin uzun eksenine boyunca Havers kanallarının etrafında konumlanmış olan lamel adı verilen mikroskopik matriks

tabakalarını içerir. Kanallar ve onu çevreleyen lamellerden oluşan sisteme Havers sistemi denir.

Havers sistemleri, dış dairesel lameller, iç dairesel lameller ve interstisyel lamellerden ibaret tipik bir düzenim gösterir. Endost ile örtülü her kanal içinde kan damarları, sinirler, ve gevşek bağ dokusu bulunur. Kemiğin yüzeyine dik olarak konumlanan; iç ve dış yüzey arasında bağlantı kuran diğer bir kanal yapısı ise Volkman kanallarıdır. Volkman kanallarının dairesel lamelleri yoktur, lamelleri delerek geçerler . Bu iki kanal sistemi içindeki damar ağı birbirleriyle bağlantılıdır, böylelikle metabolik alışveriş, hormonlar gibi çözünebilen sinyaller için vasküler-lenfatik kanallar yaparlar. Hiçbir kemik hücresi herhangi bir damardan 300µm'den daha fazla uzakta bulunmaz ve bu da kemiğin damarlanmasını gösterir (45,46,47,48,49,50).

2.1.2.2. Kansellöz Kemik

Spongios veya süngersi kemik adını alır, vücut kemiklerinin %20'sini oluşturur. Yassı kemiklerde kortikal tabakalar arasında ve uzun kemiklerin metafizinde bulunur. Makroskopik olarak gözlenebilen ve trabekül adı verilen gözeneklerden oluşur. Trabeküllerin arası kan ve kemik iliğiyle doludur. Kan damarları kansellöz kemiğin medial kemik kavitesindeki kemik iliğine besin taşırlar (45,47,51,52,53).

2.1.2.3. Woven Kemik

Ağsı kemik, primer kemik ya da embriyonel kemik olarak da adlandırılır. Oldukça hızlı oluşan, hücrece zengin, lameller yapıdan çok; şekillenmiş düzensiz kollajen lifleri içerir. Mineral içeriği azdır ve mekanik direnci düşüktür. Kallus oluşumu gibi fizyolojik olaylarda görülebildiği gibi, osteosarkom, Paget hastalığı ve hiperparatiroidizm gibi patolojik oluşumlarda da görülür. Yetişkinlerde diş alveolleri ve tendonların kemiğe tutunduğu bölgeler gibi birkaç yer dışında yerini 3 yaşından sonra kompakt kemiğe bırakır (53,54,55,56,57,58).

2.1.3. Kemiğin İçeriği

2.1.3.1. Organik İçerik

Organik materyal ya da matriks, inorganik tuzların şekillenmesini sağlar ve kemiğin formunu verir. Matriksin %90'dan fazlasını tip 1 kollajen oluşturur. Non kollajen bileşenler ise, proteoglikan ve glikoprotein olarak ikiye ayrılmıştır (44). Kollajen, dokuların şeklini korumasını sağlayan fibröz bir proteindir ve kemiğin lifli yapısını meydana getirir. Kollajen lifciklerin arası, osteosit boşlukları ve kanalcıklar çevresinde değişik proteinkarbonhidrat bileşimi olan esas madde bulunur (47,49,59).

2.1.3.2. İnorganik İçerik

Kemiğin mineralize kısmıdır. Kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %60 - %70'ini oluşturur. İnorganik maddelerin içeriğinde özellikle kalsiyum ve fosfat oranı yüksektir. Ayrıca bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum da bulunur. Kalsiyum ve fosfor $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ kompozisyonunda birleştiğinde hidroksiapatit kristallerini meydana getirdiği bilinmektedir (60).

Kemiğin inorganik içeriği organik matrikse göre olan oranı kemiğin cinsine ve yaşa bağlı olabildiği gibi; raşitizm veya osteomalaside olduğu gibi bazı patolojik nedenlere bağlı olarak da değişir. Mineral matriks oluşumu organik matriks oluşumundan kısa bir süre sonra %90 oranında gerçekleşir. Kalan %10, dokunun iyonlara geçirgenliğinin azalması nedeniyle yavaş çökeler (47).

2.1.4. Kemik Hücreleri

2.1.4.1. Osteoklastlar

Osteoklastlar 20 ila 100 μm arasında değişen boyutlarıyla diğer kemik hücrelerinden genellikle daha büyüktürler. Osteoklastlar rezorbe olmuş kemiğin bulunduğu bölgede katapsin ve asit fosfataz gibi lizozomal enzimlerle birlikte bulunurlar (61,62).

Osteoklastlar genelde kemik rezorpsiyonunun başladığı bölgelerde Howship lakünleri denilen rezorpsiyon kaviteleri içinde bulunurlar. Sitoplazmalarında asit fosfataz içeren granüller bulunur. Aktive olduklarında kemik matriksine bakan yüzeylerinde kutupsu bir membran yapısı gözlenir. Bu membranın etrafında,

mikroflamanlar açısından zengin ve şeffaf bir sitoplazmik bölge oluşur. Yüzeysel dökülen hücrelerin büzülmesi ve koruyucu osteoid tabakayı çözmesi ile mineral yüzeyin açığa çıktığı öne sürülmektedir (3,63,64,65,66).

Osteoklastların oluşumunda osteoprotegerin ligand (OPG-L)/Osteoklast farklılaşma faktörü (ODF) ve osteoprotegerin (OPG)/Osteoklastogenesis engelleyici faktör (OCIF) önemli rol oynar. Osteoklastların etkinlikleri; tiroksin, paratiroid hormonları ve D vitamini ile artarken, bisfosfonat, kalsitonin ve östrojen hormonlarının etkisiyle azalır (67,68,69).

2.1.4.2. Osteoblastlar

Osteoblastlar periostun iç yüzeyinden, kambium tabakasından ya da komşu osteoprogenitör hücrelerin mezenkimal dokularından farklılaşırlar (70,71).

Osteoblastlar organik matriksin sentezi ve mineralizasyonu gibi kemiğin metabolik faaliyetlerinde önemli görevlere sahip hücrelerdir. Osteoblastlar kollajen olan ve olmayan kemik proteinlerini sentezleyen tek çekirdekli hücrelerdir (38,66). Elektron mikroskopunda osteoblastların çok sayıda girintili çıkıntılı endoplazmik retikulumları olduğu, gelişmiş Golgi bölgesi ve çok sayıda mitokondrileri görülebilir. Geniş ovoid çekirdeklere sahiptirler. Osteoblastların aktif yaşam ömrü 1-10 hafta arasındadır, bazıları kemik yüzeyini dökülen hücrelere, %15 lik bir kısmı ise osteosite dönüşür (64,72).

2.1.4.3. Osteositler

Osteositler osteoblastlardan farklılaşırlar, mineralize kemik matriksinin derinlerinde bulunurlar ve kemik yüzeyinde ya da Haversian kanallarında birbirlerine bağlanırlar (73).

Kemik yapımı sırasında osteoid madde içinde kalan osteoblastlar, osteositlere dönüşürler. Osteositler kemiğin esas hücreleri olup olgun kemik hücresi adını da alır. Osteositlerin en belirgin özelliği sitoplazmik uzantılarının bulunmasıdır. Bu şekilde osteositler hücre lakünası içinde gömülü kalmayıp komşu osteositler, osteoblastlar, kemik yüzeyini dökülen hücreler, periosta ait hücreler ve damarsal yapılarla iletişim halinde olabilirler. İki komşu hücre sitoplazması arasındaki iletişim kalsiyum gibi küçük iyon taşınmasıyla kurulmaktadır (38,74).

Kemik canlılığı ve iç denge için kritik önem taşıyan osteositler, metabolik açıdan osteoblastlarla kıyaslandığında inaktif hücrelerdir. Osteosite dönüşen osteoblastların sayısı kemik oluşum hızına bağlıdır. Oluşum hızı arttıkça bölge hacmi içinde kalan osteosit sayısı da artar (55,75)

2.1.4.4. Kemik Yüzeyini Döşeyen Hücreler

Kemik yüzeyinde yassı, ince ve uzun görünüm arz eden, kemik yapımına katılmayan osteoblastlar, kemik yüzeyini döşeyen hücreler olarak adlandırılırlar. Erişkin iskeletinin büyük bir kısmını örterler . Bu hücreler komşu hücrelerle ve osteositlerle iletişim halindedirler. Yaş ilerledikçe yoğunlukları azalmaktadır. Her zaman aktif osteoblastlara dönüşme kapasitesine sahiptirler. Osteoblast–osteosit kompleksleri aracılığıyla mineral dengesini düzenleyebilmektedirler. Kemik yüzeyini döşeyen hücreler, osteositler ve kanalcık sistemleri arasında bir iyon engeli görevi görürler. Bu hücre engeli kemik içine çevre sıvılardan kalsiyum ve fosfat giriş–çıkışını düzenlemek suretiyle mineral dengenin sağlanmasında rol oynar ve kemik kristallerinin büyümesini kontrol eder (67,76,77).

2.1.4.5. Osteoprogenitör Hücreler

Mezenkim kaynaklı ana hücrelerin bir alt grubudur. Mitoz yeteneğine ve olgun kemik hücrelerine farklılaşma kapasitesine sahiptirler (78). Osteoprogenitör hücreler kemiğin dış ve iç yüzeylerini örten periosteum ve endosteumda bulunur, osteoblastlara dönüşerek kemik yapımını başlatırlar. Yaşamları boyunca çoğalabilme özelliğine sahiptirler. Kemik iliği aspirasyonu ile elde edilen kök hücrelerin sayı ve kalite olarak biyosentetik greftlemeye en uygun materyal olduğu bilinmektedir (47,79).

2.1.5. Periosteum ve Endosteum

2.1.5.1. Periosteum

Eklem yüzeyleri dışında kemiğin dış yüzeyini örten bağ dokusu tabakasıdır. İki tabakadan meydana gelir; iç tabaka (stratum cambium) ve dış tabaka (stratum fibrosum). Dış tabaka kollajen lifler, fibroblastlar, elastin liflerden ve bir damar sinir ağından oluşur. Sharpey lifleri denem elastin lifler periostun iç kısmından çevresel

lamellerin içine uzanır. Kemik yüzeyi ile direkt temas halinde olan iç tabaka ise ; mikrovasküler yapıdan, osteoprogenitör hücreler açısından zengindir. Bu tabakada mezenkimal ve osteojenik ön hücreler, osteoblastlar, fibroblastlar, kılcal damarlar ve sempatik sinirler bulunur (15,54,80,81). Bu tabakada yaşlanma ile birlikte atrofi ve incelmeye olur. Periosttaki fibröz tabakanın kalınlığı, fibroblastların sayısı ve damarların sıklığı yaşla azalır. Fakat fiziksel etkenlerle veya kemik iyileşmesi esnasında yeni damar meydana getirebildiği gözlenmiştir (46,80).

2.1.5.2. Endosteum

Tek kat yassı osteoprogenitör hücreler ile çok az miktarda bağ dokusundan oluşur. Periost tabakasından daha ince olup kemiğin içindeki bütün boşlukları örten tabakadır. Osteojenik ve hemopoetik potansiyeli vardır. Periost ve endost; kemik dokusunun beslenmesi, büyümesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastları aralıksız olarak sağlamaktadır (81,82).

2.1.6. Kemik Dokusunun Gelişimi

2.1.6.1. İntramembranöz Gelişim

Mezenkim kökenli yoğun embriyonel bağ dokusunun içinde gerçekleşir. Frontal, pariyetal, oksipital, temporal kemiklerin tamamı, mandibula ve maksillanın bazı kısımları intramembranöz kemikleşme ile meydana gelir. İntramembranöz kemikleşmenin meydana geleceği bölgelerdeki mezenkim hücreleri fibroblastlara dönüşür, fibroblastlar kollajen fibrilleri yapar ve bağ dokusu alanları meydana gelir. Etraftaki mezenkim hücreleri osteojenik ve osteoprogenitör hücrelere dönüşür. Osteojenik ve osteoprogenitör hücreler de osteoblastlara dönüşür. Kemikleşmenin başladığı ilk noktaya primer kemikleşme merkezi denir.

Yeni kemik matriksinin oluşmasını kalsifikasyon takip eder, bunun sonucunda bazı osteoblastların etrafları sarılır ki bunlara osteosit adı verilir. Hemen hemen aynı zamanlarda ortaya çıkan kemik adacıkları birleşerek süngerimsi yapıyı meydana getirirler. Kemik adacıkları arasındaki bağ dokusuna kan damarları ve kemik iliği hücrelerini oluşturacak olan farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin girmesi ile kemik iliği hücreleri meydana gelir (83,84).

2.1.6.2. Endokondral Gelişim

Embriyojenik yaşamda iskeletin büyük bir kısmı kıkırdaktan oluşur. Bu kıkırdak daha sonra rezorbe olur ve kemik ile yer değiştirir. Bu olaya endokondral kemikleşme adı verilir. Bu olay doğum öncesi başlar ve büyüme tamamlanıncaya kadar devam eder (55,85,86,87).

Endokondral kemik oluşumu uzun kemiklerdeki epifiz bölgesinde ve mandibula kondil başında oluşur ve gelişimde uzunlamasına büyüme sağlar. Enlemesine büyüme ise apozisyonel kemik oluşumuyla olur. Önceden oluşan kıkırdak model kemik kırıklarında olduğu gibi endokondral kemikleşme için de şarttır (47,88,89).

2.1.7. Kemik Dokusunun Büyüme Evreleri

2.1.7.1. Modeling (Şekillenme)

Şekillenme, kemik yüzeylerinde meydana gelen yıkım ve yapım olayları sonucunda yüzeye yeni kemik dokusu eklenmesi veya var olan kemik dokusunun azalması olarak tarif edilebilir. Büyüme aşamasında periostal kemik yapımı endostal yıkımdan daha fazla olmaktadır. Şekillenme aşaması ise, kemiğin şekil, hacim, dayanıklılık gibi temel özelliklerinin belirlendiği aşamadır. Buna bağlı olarak şekillenmede kortikal tabakanın kalınlığı artar ve uzun kemiklerin uç kısımları şekillenir.

2.1.7.2. Remodeling (Yeniden Şekillenme)

Yeniden şekillenme işlemi, kemiğin biyomekanik ve metabolik yapısının korunması açısından çok önemlidir. Rezorbe olan yada yaşla kalitesi azalan olgun kemiğin yeni kemik dokusuyla değiştirilmesi ya da yenilenmesi gerekir. Normal koşullarda bir erişkin kemiğinin kortikal kısmının 20 yıllık, kansellöz kısmının 1-4 yıllık yaşam süresi vardır. Remodeling, kemiğin kalsiyum metabolizmasını düzenlemesini, maruz kaldığı yükleri taşıma kapasitesini koruyabilmesini, hasar görmüş kemik dokusunun onarabilmesini ve kan hücrelerinin üretiminin devamlılığını sağlar. (53,54,80,90).

2.1.8. Kemik Dokusu İyileşmesi

2.1.8.1. Primer Kemik İyileşmesi

Primer kemik iyileşmesi, kırıkların açık repozisyon ve stabil osteosentezinde görülen iyileşme türüdür. Rejenerasyon, fibröz ve kondral safhalar olmadan kemik eksenine paralel osteon oluşumuyla meydana gelir. Primer kemikleşme periost reaksiyonu görülmeyen ve stabil osteosentez gerektiren iyileşme türüdür. Çeşitli mekanizmalarla tespit edilen dokuda stabilitenin sürekliliği kaybolursa instabilite kallus görülür (58).

2.1.8.2. Sekonder Kemik İyileşmesi

Sekonder kemik iyileşmesi endokondral kemik oluşumu ile gerçekleşir. Değişik özelliklere sahip hücre topluluklarının çoğalarak, farklılaşarak ve matriksi oluşturarak birlikte işlev görmelerini gerektirir (91).

Kırık iyileşmesi 3 ayrı safhada incelenebilir (82):

Enflamasyon Safhası:

Tüm doku travmalarında olduğu gibi kırıklarda da ilk verilen yanıt 'enflamasyon' yani 'yangı'dır. Kırık uçları komşuluğundaki periost, çevre yumuşak dokular ve kan damarları yırtılarak kanama meydana gelir. Kırık oluştuktan sonra damarlarda vazokonstriksiyon, bunu takiben vazodilatasyon meydana gelir. Dokudaki mast hücrelerinin kırık bölgesine histamin salgılaması sonucu ayrıca kılcal damarların duvar geçirgenliği artar. Vazodilatasyon ve plazma eksudasyonuna bağlı olarak kırık bölgesinde ilk 24 saat içinde ödem oluşur. Polimorf çekirdekli lökositler, monosit ve lenfositleri içeren akut enflamasyon hücreleri ödemli bölgeye doğru göç eder (92,93).

Kanamamanın pıhtılaşması ile kırık uçları arasında, periost altında ve etrafında hematoma oluşur. Hematom sağlam yumuşak dokular tarafından sarılır. Kırık bölgesindeki hematoma 48 saat içinde organize olup fibrin oluşur. Bu dönemde fibrin matriksi içindeki öncü hücreler, lokal biyolojik etkilerle değişik dokuları oluşturmak için farklılaşmaya hazırdır. Kırık bölgesi pH'ı asitken, daha sonra yavaş yavaş nötrale döner ve uygun alkali bir seviyede kalır (81,93). Enflamasyon safhası günlerce devam eder, bu sürede hematoma organize olur. Fagositler ve lizozomal mekanizma ile nekrotik dokular uzaklaştırılır. Fibroblastların bölgeye gelmesi ile onarım safhası başlar (84).

Onarım Safhası:

Kırık iyileşmesinin en önemli safhasıdır. Kırığı takiben 3. ila 5. günlerde yeni kan damarlarından, kollajen izotiplerinden ve hücrelerden oluşan bir tamir dokusu (granülasyon) gelişir. Yaklaşık 18 tip kollajen vardır; tip I kemikle ve tip II kırıkta, tip III ve V granülasyon dokusu, tip IV ve VI endotelyal matriksle ilgilidir (75,94). Haftalar sonunda ekstrasellüler matriksin olgunlaşması ile kallus oluşur. Kallus bileşenleri vasküler elementler, stromal ürünler, kırıkta ve hücrelerdir. Kırıkta, woven kemik ile yer değiştirir. Woven kemik daha sonra kemik yaprakları gibi tabakalardan oluşan lameller kemiğe dönüşür (6).

Kırık kemik uçları, iç ve dış kallus gelişimiyle çok sağlam bir yapıya kavuşur. Kallus oluşumu yetişkinlerde ve kompakt kemikte daha yavaş meydana gelir. Yaralanmadan sonra kallus oluşması ve mineralizasyon 4-16 hafta arasında zaman gerektirir. Kallus oluşumuyla beraber kaynamanın oluştuğu söylenebilir. Bununla beraber, kaynama henüz son noktasına ulaşmış değildir, kallusun gereksiz kısımlarının geri emilimi ve trabeküler kemiğin stres çizgileri boyunca uzanması ile yeniden şekillenme safhası (remodeling) başlar (93).

Yeniden Şekillenme Safhası (Remodeling):

Güçlü ama düzensiz sert kallusun normal veya normale yakın güçteki daha düzenli lameller kemiğe dönüşümüdür. Onarım evresinin ortasında başlayıp normalde insanlarda 4-16 hafta sürerken yıllar boyunca da devam edebilir (39).

Tüm bu reaksiyonlar aktivasyon-rezorpsiyon-formasyon olarak bilinir. Osteoblastlar parathormon (PTH) ile aktive olurlar ve kemik bölgesini boşaltırlar, osteoklastlar stimule olurlar ve osteoblastların boşalttıkları alana tutunup rezorpsiyona başlarlar. Daha sonra rezorpsiyon durur ve osteoklastlar tutunma yerlerinden ayrılırlar. Osteoklastik rezorpsiyon alanları (Howship's lakünleri) daha sonra osteoblastlar tarafından doldurulur ve daha sonra kalsifiye olup kemik oluşturacak osteoid salgırlar (95,96).

İnsanlarda aktivasyon-rezorpsiyon-formasyon prosesi 3-6 ay sürer ve bu süre sigma olarak bilinir. Bu süre köpeklerde 3 ay, tavşanlarda ise sadece 6 haftadır (50).

2.1.9. Kemik İyileşmesini Etkileyen Faktörler

2.1.9.1. Genel Faktörler

Hastanın yaşı kırık iyileşme hızını doğrudan etkiler. Çocuklarda kemik onarımı için gerekli yeni damarlanma ve mezenkimal hücre farklılaşması çok hızlı olduğu için iyileşme erişkinlere göre daha hızlıdır.

Diyabet, kırık iyileşmesi için olumsuz bir faktördür. Hayvan deneylerinde diyabetin encondral kemikleşme sırasında mezenkimal hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve kırık oluşumunu geciktirdiği görülmüştür. İnsülinin kemikteki kollajen sentezi üzerinde stimulan etkisi vardır. Diyabetteki kırık iyileşmesinin gelişmesinde Tip X kollajen sentezinde bir azalmanın rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Kortikosteroidler, mezenkimal hücrelerden osteoblast gelişimini ve matriks oluşumunu yavaşlatarak kallus oluşumunu azaltırlar. FDGF, EGF ve PDGF üzerine antagonist etki yaparak kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkilerler.

Malign olmayan lezyonlar ve Paget gibi hastalıklarda tutulan kemiğin miktarı ve hastalığın agresifliğine bağlı olarak değişmekle birlikte, mezenkim hücrelerinin farklılaşması ve buna bağlı olarak kapillerin gelişimi yetersiz olduğu için kırık iyileşmesi yetersizdir.

Osteoporozun kırık iyileşmesi üzerine olumsuz bir etkisi yoktur ancak temas eden yüzey miktarı düşük olduğundan kırık bölgesinin sağlanması daha uzun zaman alır.

Radyoterapi uygulanan kemiklerde iyileşme yavaştır veya hiç olmayabilir. Hücre ölümü, damarlarda tromboz , kemik iliğinde fibrozis nedeniyle kemikleşme için gerekli yeni kapillerlerin ilerlemesi olanak dışıdır.

D vitamin, kalsiyumun kemikten kana geçmesini sağlar ve kemik hücrelerinde sitrat üretimini artırır. D vitamini normal dozda kemik iyileşmesini hızlandırırken toksik dozda olumsuz etki eder.

Nonsteroid antiinflamatuvarlar, prostoglandin sentezini inhibe ettikleri için lokal kan akımını yavaşlatarak ve primitif osteoblastların fonksiyonunu engelleyerek ossifikasyonu geciktirebilirler.

Antikuagülanlar, mekanik olarak pıhtı oluşumunu engelleyerek kırık iyileşmesini geciktirirler (3,85,93,97,98,99,100,101,102,103,104).

2.1.9.2. Lokal Faktörler

Karşılıklı gelen spongioz kemik uçları kortikal kemiğe oranla daha süratle kaynar çünkü kan ve hücreden daha zengin ve kemik temas yüzeyi daha fazladır.

Cilt veya mukozanın da yaralanmasıyla kallus ve kemik iyileşmesi için gerekli olan hematoma dışarıya boşalmıştır. Dış ortamdan gelen bakteriler sonucu enfeksiyon gelişmesine bağlı olarak kırık yerindeki granülasyon ve kemikleşme dönemindeki dokular harap olur, fibröz doku ve nedbe dokusu gelişerek kırık iyileşmesi gecikir.

Kırık uçları birbirinden uzak olduğunda, kanla beslenmenin bozulması sonucu iyileşme daha zor gerçekleşir. Kırık uçları arasındaki kallusun beslenmesi kırık bölgesine gelen kan damarlarıyla olur. Dolaşımının bozulması kırık iyileşmesini birinci derecede bozan nedendir.

Kırılan parçaların fiksasyonu uygun bir şekilde yapılmadığı takdirde, kemik fragmanları hareket ederek yeni oluşan damarlar parçalanır veya tıkanır, sonuçta kemik onarımı bozulur. Redüksiyon ve manipulasyon denemelerinin tekrarlanması veya fragmanların zorlanması da kırık iyileşmesini geciktirir.

Günde yaklaşık iki saat, 2-3 atmosfer basınç altında oksijen uygulanmasının kırık iyileşmesinde olumlu sonuçlar verdiği , günde altı saatlik dozda uygulandığında ise, kırık iyileşmesini geciktirdiği izlenmiştir.

İyi redükte edilmiş kırık kemiklere erken fonksiyon ve kontrollü bir şekilde yük verilmesinin kemik gelişimini uyardığı bildirilmiştir.

Düşük kuvvette lazer uygulamasının hayvan deneylerinde morfolojik, biokimyasal ve radyolojik olarak kırık iyileşmesi üzerine hızlandırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (3,6,56,84,97,105,106).

2.2. Kemik Greftleri:

Kemikte meydana gelen defektlerinin rekonstrüksiyonunda destekleyici ve kemik yapımını uyarıcı etkisi olan materyallere greft adı verilir. Kemik greftleri kemik oluşumunu 3 mekanizma ile sağlarlar. Bunlar; osteoblastların aktivasyonundan direkt

olarak kemik oluşumunun meydana gelmesi (Osteogenez), mezenkim hücrelerinin doku içinde farklılaşp osteoblast ve kondroblastlara dönüşmesi (Osteoindüksiyon), apozisyonel kemik oluşumu ve kemik gelişimidir (Osteokondüksiyon) (107,108).

2.2.1. Kemik Greft Materyallerinin Sınıflandırılması:

Greft materyallerini 4 ana grupta toplayabiliriz :

- Otojen greftler
- Allojenik greftler
- Alloplastik greftler
- Ksenogreftler

2.2.1.1. Otojen Greftler:

Bir bireyin vücudunun bir bölgesinden alınıp farklı bir bölgesinin rekonstrüksiyonunda kullanılan dokulara otojen greft adı verilir. Greft materyalleri içinde, sadece otojen greft materyalleri osteojenik özelliğe sahiptir. Bunun dışındaki materyallerin osteokondüktif veya osteoindüktif özellikleri olabilmektedir.

Otojen greftlerin biyolojik uyumluluk, düşük enfeksiyon riski ve damarlanma yeteneği gibi olumlu özelliklerinin yanında, ikinci bir cerrahi operasyon gerektirmesi, elde edilen greftin büyüklüğünün sınırlı olması ve rezorpsiyonun fazla olması gibi olumsuz özellikleri de vardır (109,110).

Oluşan kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda, osteoindüktif ve osteokondüktif potansiyele ve osteojenik hücrelere sahip olan otojen kemik greftleri öncelikli olarak tercih edilip, günümüzde "altın standard" olarak kabul edilmektedir. Canlı hücre kapasitesine sahip olduklarından, alıcı bölgede osteoblastları stimüle ederler. Otojen greft kişinin kendisinden elde edildiği için immün reaksiyon oluşturma olasılığı yoktur (111,112,113).

2.2.1.2. Allojenik Greftler:

İnsanlardan veya kadavralardan elde edilmekte ve kemik bankalarında saklanmaktadır. Bunlar hazırlanma yöntemlerine göre, dondurulmuş, dondurulmuş kurutulmuş, demineralize, deproteinize, taze dondurulmuş ve solventlerle dehidrate

edilmiş olarak gruplandırılabilirler. Allojenik greftlerde en sık karşılaşılan sorunlar, kırılma, dokuya kaynamama ve enfeksiyondur.

Otojen kemik greftlerinin allogreftlerden daha iyi sonuç verdiğini bildiren çalışmalar olsada; allogreftlerin de otojen greftler kadar iyi sonuç verdiğini bildiren çalışmalarda vardır. Allogreftlerin immünojenik olması, maliyetlerinin yüksek olması, damarlanma ve yeni kemik formasyonunun geç olması gibi dezavantajları yanında, verici saha ile ilgili komplikasyonların olmaması, kolayca ve istenildiği kadar temin edilebilmesi, birçok boy ve şekilde bulunması, uzun süre saklanabilmesi gibi avantajları söz konusudur (11,114,115,116,117,118).

2.2.1.3. Alloplastik Greftler:

İdeal bir sentetik greft; kemik yapıcı osteojenik hücrelere dönüşerek progenitör (kök) hücreleri, bu hücreler için uygun ortam sağlayacak osteokondüktif matriks yapıyı ve osteoprojenitör hücreleri etkileyerek kemik oluşturmalarını sağlayacak osteoindüktif proteinleri içermelidir (79).

Bu amaçla, biyoaktif cam, cam iyonmer, alumuniyum oksit, kalsiyum sülfat, kalsiyum fosfat, beta trikalsiyum fosfat ve sentetik hidroksilopatitler kullanılmıştır (119).

İadjoedin ve ark. 2002 yılında, ileri derecede atrofik maksillaya , yüksek konsantrasyonlu biyoaktif cam parçaları yerleştirmişler ve o bölgede yeni kemik oluşumunu bildirmişlerdir (120).

2.2.1.4. Ksenogreftler:

Bir türden başka bir tür canlıya nakledilen greftlere denir. Memeli hayvanların kemiklerinden veya mercan kabuklarından elde edilirler. At, domuz ve sığır ağıllara ait kemikler uygun olmasına karşın, sığır kemikleri daha çok tercih edilmektedir. Ortognatik cerrahi, preprotetik cerrahi operasyonlarında ve sinüs lifting ameliyatlarında başarıyla kullanılırlar. Ancak büyük rezeksiyonlara bağlı olarak meydana gelen defektlerde kullanımları sınırlıdır. Ksenogreftlerin osteokondüktif özellikleri vardır (121,122)

Ksenogreftler, farklı boyut ve şekillerde piyasaya sunulmuştur. Blok formları, onlay greft olarak kullanılırken, granül formları periodontal kemik defektlerinde, çekim

kavitelerinde ve küçük kist operasyonlarında başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Daha güçlü materyallerle birleştirilerek kombine olarak da kullanılabilirler (111,123).

2.2.2. Kemik Greftlerinin Patofizyolojisi

Greft uygulanandıktan sonra dakikalar içinde o alanda trombosit agregasyonu oluşur. 1-18 saat içinde polimorf nüveli lökosit akümülyasyonu, 1-3 gün içinde mezenkim hücrelerin göçü ve çoğalması, 5-9. günlerde kondrosit hücrelerinin farklılaşması, 10-12. günlerde osteoblast hücrelerin farklılaşması ve primer kemik oluşumu, 12-18. günlerde kemik yeniden şekillenir ve 21. günden sonra kemik iliği oluşumu başlar.

Kansellöz kemik greftinin, yeni kemik oluşturma potansiyeli (yüzey alanı genişliğine ve osteoblast göçüne bağlı olarak) kortikal greftten çok daha fazladır. Kemik remodeling sürecinde osteoklastik aktiviteyi osteoblastik aktivite izler. Bütün primer kemik dokusunun yerini sekonder kemik dokusu alır ve bu işlem ömür boyu devam eder.

Travma, kemik tümörü operasyonu gibi kemik kayıplarında yük taşımayan alanlarda kansellöz kemik grefti tercih edilirken, yük taşıyan alanda kortikal veya kortiko-kansellöz kemik greftleri tercih edilir.

Kemik greftinin iyileşmesinde en önemli etken bölgenin kanlanmasıdır. Radyasyona uğramış kemikte damarlanma ve rejenerasyon kabiliyeti önemli ölçüde azaldığı için iyileşme problemleri daha sıktır. Kaynama problemlerine karşı greftler internal fiksasyon ile sabitlenirler.

Greft materyaline osteoblastların kolayca tutunabilmesi, anjiogenezisin rahatlıkla oluşabilmesi ve fibröz doku proliferasyonu ile birlikte yeni kemik oluşumunun gerçekleşmesi ancak poröz bir yapı ile mümkündür (15,114).

Leonetti ve ark. alloplastik maddelerin kimyasal yapılarının da fiziksel özellikleri kadar önemli olduğunu; Partikül yoğunluğu, kristal hacmi ve porözitenin dışında, hazırlama tekniğinin de klinik başarıda etkili olduğunu bildirmişlerdir (124).

2.3. Trombositten Zengin Plazma - TZP (Platelet Rich Plasma - PRP)

2.3.1. Trombositlerin Yapısı ve İçeriği

Trombositler, kemik iliğindeki megakaryositler tarafından üretilen 2–4 µm çapında, çekirdek içermeyen sitoplazma parçacıklarıdır. Dalakta lokalize olarak bulunurlar ve periferik dolaşıma katıldıktan sonra ortalama yaşam süreleri 8-10 gün arasında değişir. Periferik yaymada kümeler halinde gözlenirler, bir trombosit hücrenin, açık mavi boyanan ve perifer de yer alan (hyalomer); mor granüller ve mitokondrilerden oluşan ve merkezde yer alan (granülomer) kısımlarından oluştuğu görülür.

Trombositler, hücre zarlarının sitoplazma içine parmak şeklinde girmesi sonucu, yüzeye açılan (açık kanaliküler sistem) ve hyalomer kısımda trombosit aktivasyonu için gerekli olan Ca iyonlarını depolayan (yoğun tübüler sistem) adı verilen ikinci bir kanalikül sistemine sahiptirler. Trombin ve kollajen gibi moleküllerin uyarılmasıyla aktif hale geçen trombositler, sitoplazmalarındaki aktif molekülleri içeren granülleri (açık kanaliküler sistem) yoluyla dışarı atarlar. Trombositlerde yoğunluk ve içeriklerine göre alfa, delta ve lambda (lizozomal) olarak üç değişik granül tarif edilmiştir.

Alfa Granülleri:

Trombositlerin majör granülleridir. 200-400 nm çapında tek kat membranlı, proteoglikan, vWF ve albumin gibi proteinler ve tübüler içerirler. Alfa granülleri hemostaz, inflamasyon, kemik ve yara iyileşmesinde önemli rol oynayan pek çok protein ve büyüme faktörünü içerirler.

Delta Granülleri (Yoğun Cisimler):

250-300 nm çapında; kalsiyum, pirofosfat, adenzin difosfat (ADP) ve adenzin trifosfat (ATP) gibi molekülleri içerip serotonin deposu olarak görev yapan granüllerdir.

Lambda Granülleri (Lizozomal Granüller):

175-250 nm çapında olan bu granüller, asit hidrolazlar gibi lizozomal enzimler içerdikleri gibi; bakterisit etkisi olan glikozidaz ve proteaz gibi proteinleri de içerirler (125).

2.3.2. Tarihçesi

TZP'nin otojen kemik grefti ile ilk kullanımı 1997 de *Whitman* ve ark. tarafından rapor edilmiştir. Whitman ve ark. TZP'yi fibrin yapışkanına otojen alternatif olarak görmüşlerdir. Fibrin yapışkanı kan bankalarından elde edilip, yıllarca hemostatik faktör ve cerrahi adesiv olarak kullanılmıştır. TZP ile fibrin yapışkanı arasındaki fark, TZP'nin yüksek trombosit ve doğal fibrinojen konsantrasyonu içermesidir. 1998'de *Marx* ve ark. TZP ile ilgili makalelerinin yayınlanması ile TZP, oral ve maksillofasiyal cerrahide oldukça popüler olmaya başlamıştır (126,127).

Günümüzde trombosit konsantrasyon teknolojilerinin gelişmesiyle, fibrin adezivlerin ve konsantre TZP elde edilmesi basitleştirilmiş ve optimize edilmiştir (128).

2.3.3. Trombositten Salınan Büyüme Faktörleri

Anjiogenez, çeşitli anjiogenik faktörler tarafından başlatılıp yönlendirildiği bilinen kompleks bir mekanizmadır. Son yıllarda büyüme faktörlerinin yara iyileşmesini ve anjiogenezi olumlu yönde etkilediği bilinmekte ve etki mekanizmalarının anlaşılması üzerine; araştırmacılar gerek yara, gerek kemik, tendon ve sinir dokusu gibi dokuların iyileşmesine yönelik deneysel ve klinik uygulamalarında bu faktörlerin kullanımını arttırmışlardır (129,130).

Önemli büyüme faktörlerinin bazılarını sıralayacak olursak :

- Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)
- β - Gelişim Büyüme Faktörü (TGF- β)
- Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)
- Epitelial Büyüme Faktörü (EGF)
- Fibroblast Büyüme Faktörleri (FGF)
- İnsülin Büyüme Faktörü-1 (IGF-1)'dir

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF):

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, nötrofil, monosit, makrofaj ve fibroblastlar için kemotaktik olmasının yanısıra, yara iyileşmesinin ileri safhalarında kollajenaz enzimini aktive etmek sureti ile remodelling'e katkıda bulunmaktadır (131,132,133,134).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, kemik iyileşmesine temel olarak osteoblast ve inflamatuvar mediatorlerin kemotaksisi, kemik hücrelerinin proliferasyonu, kollajen ve kemik matriks sentezi ve döngüsünü düzenlemesi ile birlikte; diğer anjiyojenik faktörlerin salınımını uyarması yoluyla yardımcı olur (135,136).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve TGF- β yara iyileşmesinde rol oynayan faktörlerdir. Kollajen miktarını arttıran bu iki proteinin de kemik, periodontium ve deri iyileşmesini stimüle ettikleri gösterilmiştir (133,137,138).

β - Gelişim Büyüme Faktörü (TGF- β)

TGF- β kemik iyileşmesinde kallus formasyonunu ve hacmini artırır, diğer anjiyojenik ve osteojenik faktörlerin salınımını artırır, matriks sentezini artırır. TGF- β ailesinin bir üyesi olan BMP (Bone Morphogenetic Protein) ise mezenkim hücreleri ve osteoblastlar için mitojendir, kallus oluşumu artırır ve kemik iyileşmesini hızlandırır (135,139,140).

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler endotelyal büyüme faktörü 1983 yılında (vascular permeability factor) olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra bu ismi almış bilinen en kuvvetli anjiogenezis uyarıcısıdır. Fibroblast, inflamatuvar ve endotelyal hücrelerin proliferasyon ve göçünün uyarılmasında görevlidir ve vasküler geçirgenliği artırır. Deneysel modellerde, ekstremitelerde iskemisinde egzogen olarak verilen VEGF'in anjiogenez başlattığı, bazı çalışmalarda da vasküler yaralanma sonrası uygulandığında yeniden endotel oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir (141,142,143).

Epitelyal Büyüme Faktörü (EGF)

Epidermal büyüme faktörü, yara iyileşmesinin erken safhalarında epitel hücre göçünü uyarır. **Brown** ve arkadaşları sıçanlarda insizyon bölgelerine biyosentetik EGF uyguladıktan sonra yaptıkları elektron mikroskopik incelemede artmış kollajen oluşumu görmüşler ve 7-14 gün sonra yara gerim kuvvetinin %200 arttığını bildirmişlerdir (144).

Fibroblast Büyüme Faktörleri (FGF)

Granülasyon dokusu oluşumunu başlatmaya yardımcı olur ve anjiogenez için gerekli olan kollajenaz üretimi ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu sağlar. Kemik

seviyesinde ise, kırık bölgesinde anjiyogenezi arttırarak, osteoblast diferansiyasyon ve proliferasyonunu uyararak, yaranın mekanik dayanıklılığı arttırır (140,145).

İnsülin Büyüme Faktörü-1 (IGF-1)

Dolaşımdaki IGF-1'in protein sentezi, periferel glukoz alımı, glikojen ve miyelin sentezi gibi kemik oluşumunu arttıran anabolik etkileri arttırdığı, kaslardaki protein yıkımı gibi katabolik etkileri azalttığı bilinir. Fibroblast, kondrosit, keratinosit, osteoblast gibi pek çok hücre tipinin çoğalmasını arttırarak büyümeyi hızlandırır (146,147).

2.3.4. TZP'nin Kemik Greftleri ile Birlikte Kullanımı

TZP ile ilgili yapılan birçok çalışma, kemik greft materyallerinin başarısını arttırdığını göstermiştir. Kemik greftleri tek başlarına kullanıldıklarında kemik iyileşme süreci yavaş ilerlerken; kemik greftlerine TZP eklenince bu süreç hızlanmaktadır. TZP bir kemik grefti ile beraber kullanıldığında daha kısa zamanda ve daha fazla miktarda yeni kemik oluştuğu gözlemlenmiştir.

Otojen kemik greftlerinin dışındaki diğer greft materyalleri daha az osteoprogenitör hücreler içerdiğinden; osteoprogenitör hücreler TZP yardımı ile buraya eklenebilir ve bu da osteokondüksiyon için matriks formasyonunu sağlar (24,148,149).

Kassolis ve ark. TZP ile dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftini alveol kemiği ve sinüs lift ameliyatlarında kullanmışlar ve implant bölgelerinden kemik biyopsileri alarak sonuçları değerlendirmişlerdir. Yazarlar, TZP + kemik grefti kombinasyonunun yeni kemik oluşumunu desteklediğini, TZP'nin adeziv jel kıvamında olması ise, greftin manipülasyonu ve pıhtının stabilitesini olumlu olarak etkilediğini ifade etmişlerdir. (24).

Petrungaro 2002 yılında yayınladığı vaka çalışmasında, implant etrafında meydana gelen defektlerin tedavisinde greft ile TZP'yi kombine olarak kullanmış ve TZP' nin kullanımı greftin iyileşme ve olgunlaşma sürecini hızlandırdığını bildirmiştir (150).

Cerrahi tedavi gerektiren tüm dişhekimliği uygulamalarında TZP kullanılabilir. Hastanın kendi kanından kolayca elde edilmesi, düşük maliyet,

hastalık transferi ve immünolojik reaksiyon riski taşımaması açısından avantajlıdır (126).

2.3.5. TZP'nin Hazırlanması

TZP hazırlamanın birçok yolu vardır. Hematolojik hücre ayırıcıları gibi komplike yöntemlerden yararlanılsa da, son zamanlarda basit santrifüj makineleri ve hazır kitler kullanımı gündeme gelmiştir. Günümüzde her iki yöntem de kullanım alanı bulmaktadır.

TZP'nin hazırlanmasında kullanılan sistemlerin bazıları:

- Curasan (Curasan, Pharma GmbH AG, Lindigstrab, Germany)
- Platelet Concentrate Collection System-PCCS (3i Implant Inovations, Palm Beach Gardens, Florida)
- Tisseel sistemi
- Harvest Smartprep Platelet Concentrate System (HSPCS) (151,152).

Hastadan kan alınır, antikoagülan içeren tüplere yerleştirilir ve santrifüj işlemine tabi tutulur. İlk santrifüjda, en alta kırmızı kan hücreleri (eritrositler), ortada TZP ve üstte TFP (trombositten fakir plazma) tabakaları meydana gelir. Steril bir şırınga kullanarak TFP ve TZP tabakaları çekilir, antikoagülan içermeyen ikinci bir tüpe yerleştirilir ve ikinci bir santrifüj işleminden geçirilir. İkinci santrifüj işlemi daha uzun ve daha hızlı olup sonucunda yine üç tabaka meydana gelir, en alta bazı kırmızı kan hücreleri çöker, ortada TZP ve en üstte TFP tabakası meydana gelir. Bir şırınga ile TFP tabakası alındıktan sonra, altında kalan TZP dir. Elde edilen TZP daha sonra sığır trombini ve kalsiyum klorür ile karıştırılarak jelleşmesi sağlanır (128).

2.3.6. TZP'nin Aktive Edilmesi

TZP antikoagüle bir şekilde ihtiyaç duyulana kadar saklanabilir, steril ve antikoagüle olarak hazırlanmış TZP'nin içindeki trombositler, oda sıcaklığında 8 saate kadar özelliklerini koruyabilirler. Koagülasyonu sağlamak için CaCl_2 - trombin süspansiyonu kullanılabilir (153).

2.3.7. TZP'nin Uygulama Alanları

TZP, kemik defektlerinde, kret ogmentasyonunda, sinüs lift ve implant çevresi defektlerin cerrahisinde kullanılır. Ayrıca deri ve mukozanın iyileşmesini hızlandırdığı için; mukoza ve bağ dokusu greftlerinde, dermal yağ greftlerinde ve yüz gerdirme cerrahisinde kullanılabilir. TZP'nin uygulandığı alanlarda skar oluşumunun azaldığı ve pigmentasyonun arttığı gözlemlenmiştir (24,148,154,155,156).

Marukawa ve ark. bir sendroma bağlı olmayan yarık dudak/damak ile birlikte alveol yarığı bulunan 20 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, greft maddesi olarak TZP + otojen greft kullanmışlardır. Yazarlar, ameliyat sonrası greft rezorpsiyonunun azaldığı, greftin yüksekliği ve genişliği daha iyi korunduğu ifade etmişlerdir (157).

Gumieiro ve ark. 30 Gy ile ışınladıkları Wistar cinsi farelerin tibialarında açtıkları defektlere TZP doldurarak bunu boş defektlerle kıyaslamışlar ve sonuçta TZP ile doldurulan defektlerin, boş bırakılan defektlerden daha hızlı iyileştiğini, TZP'den salınan büyüme faktörlerinin kemik vaskülarizasyonunu artırıp osteoradyonekroz riskini azaltabileceğini belirtmişlerdir (158).

Gentile ve ark. çene rekonstrüksiyonu, çekim sonrası alveol rejenerasyonu ve implant uygulaması gibi işlemlerde TZP uygulamışlardır. Araştırmacılar, ameliyat sonrası daha az ödem, hematoma ve ağrı gözlemlediklerini belirtmişlerdir (159).

Arora ve ark. yaptıkları literatür derlemesinde; TZP'nin sinüs lift operasyonlarında açıkça üstün bir özelliğinin bulunmamasına rağmen, kullanılan greft materyalinin manipülasyonunu kolaylaştırdığını bildirmişlerdir (160).

M.Hakimi ve ark. yaptıkları çalışmada, domuzların uzun kemiklerinde oluşturulan defektlerin bir kısmında otojen greft kullanmışlar ve diğer kısmında otojen greft + TZP kombinasyonunu kullanmışlardır. 6 hafta sonra otojen greft kullanılan defektlerde kemikleşmenin yetersiz olduğunu, otojen greft ile TZP'nin kullanıldığı defektlerde ise, iyileşmenin tam olduğunu göstermişlerdir (161).

2.4. Zeolitler

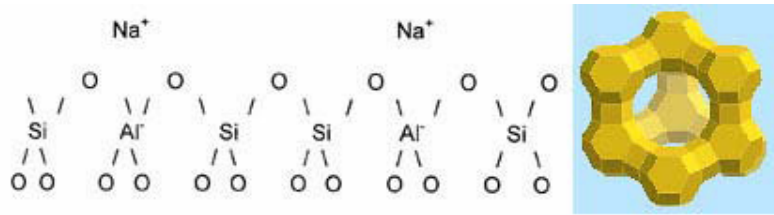
Zeolitler, ilk kez 1756 yılında bir mineral grubu olarak tanımlanmalarına rağmen, kristal yapılarının çözümlenmesi 1930'lu yıllarda yapılmıştır. Zeolitin doğada oldukça az miktarda bulunduğu yönündeki yapılan tahminlerin sonucunda, Birleşmiş

Karbit Anonim Şirketi araştırmalarına başlamış, yapılan bu araştırmalar olumlu sonuçlar verince, 1948 yılında yapay zeolitler üretilmeye başlanmıştır. Zaman içerisinde yapay üretim pahalı olduğunun anlaşılması üzerine, doğal yatakları arama çalışmaları hızlandırılmıştır (162).

2.4.1. Zeolitlerin Tanımı, Yapısı ve Genel zellikleri

Doğal zeolitler doğada yaygın bir şekilde bulunan gözenekli, alkali ve toprak alkali katyonları içeren sulu alüminyum silikat kristalleridir. Düşük maliyeti ve katyon değişimi kapasitesi yüksek olması gibi değerli özellikleri nedeni ile ayrılma ve saflaştırma işlemlerinde elek olarak yıllarca kullanılmıştır. Zeolitler bir kafese benzeyen, alkali katyonlar ve su ihtiva eden, milyonlarca kanal ve boşluk içermektedir. Yapısında bulunan bu boşluklara kolayca girebilen ve yer değiştirebilen sıvı ve gaz molekülleri ile toprak alkali iyonlar içeren bir ‘moleküler elek’ yapısındadır (163,164).

Zeolitlerin genel yapı formülü; $(M^+, M^{++})_d y/d [(Al)_x (Si)_{6-x} O_{2x}] \cdot nH_2O$ şekindedir. Burada M^+ genellikle Na, K, Li, M^{++} ise genellikle Ca, Fe, Mg, Ba, Sr'dir. (165). Zeolitlerin en küçük yapı birimi SiO_4 ya da Al_2O_3 drtyzlsdr (şekil 2.1) (166).



şekil 2-1: Zeolitlerin temel yapısı

Zeolit minerallerinin volkanik taş küllerinde ilk keşiflerinden beri, dünyanın birçok yerinde bulunmuştur. Geçen yıllarda zeolitler, absorban ve katalizör olarak bina endüstrisinde, tarımda ve enerji sektöründe kullanılmıştır. Dünyanın doğal zeolit tüketimi 3.98 megaton ve 2010 yılında 5.5 megaton'a ulaşacağı tahmin edilmektedir (164).

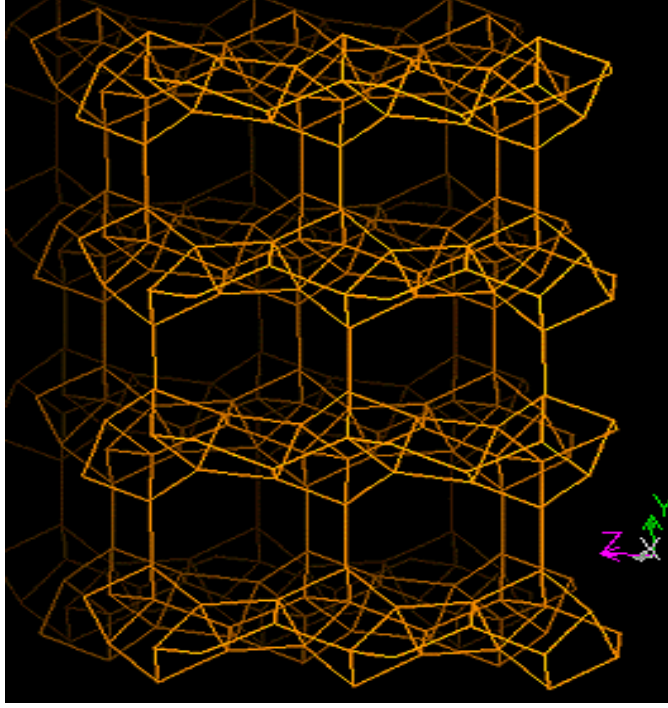
Günümüzde dünyada zeolit üretiminde ilk sırada, 61000 ton ile Japonya yer alırken, zeolit üreten diğer ülkeler arasında ; ABD, Kanada , Avustralya ve Küba yer alır. Türkiye'nin zeolit rezervi 45.8 milyar ton olup, Ankara, İzmir, Manisa, Balıkesir, Kütahya, ve Kapadokyada zeolit rezervleri bulunmaktadır (163,167).

2.4.2. Zeolitlerin Sınıflandırılması

Son 200 yılda 50 çeşit doğal ve 200'den fazla sentetik zeolit tanımlanmıştır. Birçok zeolit mineralinin doğada büyük miktarlarda ve oldukça saf rezervler halinde bulunduğu anlaşılmıştır. Zeolitlerin birçok çeşiti mevcuttur. Klinoptilolit , analsim, lomantit, filipsit, mordenit, şabazit, stilbit, doğada yaygın bir şekilde bulunan çeşitlerindendir. Dünyada rezerv olarak en çok bulunan ve en çok kullanılan klinoptilolittir (163,164).

Klinoptilolit; su,gaz ve metal iyonlarını yapısında değişebilir durumda tutabilen, zararlı element ihtiva etmeyen, 750 °C'ye kadar sıcaklığa, asit ve bazlara (pH:1,5-11) dayanabilen doğal bir mineraldir (168). klinoptilolitinin şematik görünümü Şekil 2.2'de verilmiştir (169).

Lifsi olmayan mineral yapısı ve ve zararlı maddeler içermemesi nedeniyle kümes ve ahır gibi hayvan barınaklarında yem ve dışkı kökenli hayvan atıklardan oluşan kirliliğin kontrolü ve hastalıkların önlenmesi gibi hayvancılık sektöründe yaygın bir şekilde kullanılır. (162,163).



Şekil 2-2: Klinoptilolit'in şematik görünümü

2.4.3. Zeolitlerin Kullanım Alanları

Günümüzde zeolitlerin başlıca kullanım alanları aşağıda özetlenmiştir

- Kağıt-deterjan sanayi
- Madencilik
- İnşaat sektörü
- Sağlık sektörü
- Bitkisel ve hayvansal üretim
- Meyve ve sebzelerin depolanması ve nakli
- Çevre kirliliği kontrolü (162,170).

2.4.4. Zeolitlerin Tıpta ve Dişhekimliğinde Kullanım Alanları

Zeolitlerin bazıları antibakteriyel özelliğe sahiptir. Bazılarının ise, antioksidan ve immün sistemi stimülan etkileri olup, kanser tedavisinde adjuvan olarak kullanılırlar. Değişik kanser tiplerinden etkilenen köpekler ve farelere klinoptilolit ile yapılan tedavi sonucunda, genel sağlık durumlarında iyileşme, yaşam kalitesinde artma ve tümörlerin hacimlerinde küçülme sağlanmıştır. Köpeklerde cilt kanserlerine uygulanan lokal

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmamızda:

- 24 adet 2000-3000 gr ağırlığında beyaz erkek Yeni Zelanda tavşanı
- Ketalar® 50 mg/ml (Ketamin HCl, Parke Davis,Almanya)
- Rompun® 23.32 mg/ml, *Bayer*
- Genta-vet® gentamycin sulfat flakon, *VETAŞ*
- Serum Fizyolojik (NaCl)
- Formaldehit çözeltisi (%10)
- Ameliyat seti
- 3.0 yarım yuvarlak, ipek ve katgüt dikiş ipliği (Doğsan Tibbi Malzeme Sanayi A.S., Türkiye)
- Tur motoru
- 3-4 mm çapında yuvarlak uçlu paslanmaz çelik frez
- Klinoptilolit
- Curasan TZP kiti (Curasan, pharma Gmbh AG, Lindigstrab, Germany) ve santrifüj cihazı kullanılmıştır (Şekil 3.1).



Şekil 3-1: TZP kiti

3.2. Yöntem

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı ameliyathanesi ve İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmada 24 adet (2000 - 3000) gr ağırlığında, beyaz erkek Yeni Zelanda tavşanı denek olarak kullanıldı. Deney hayvanları normal şehir suyu ve %21 protein içeren hazır özel pellet yemi ile yeterli miktarda (ad libitum) beslendi. Çalışmada etik kurallara uygunluk açısından deneye tabi tutulan her tavşan deney süresince 21 ± 1 °C sıcaklığında, %40-60 nem ayarlı, optimize edilmiş küçük hayvan bakım odalarında, tek tavşanlık kafeslerde ayrı ayrı barındırıldı.

Opere edilecek deney hayvanlarının 100mg/kg. ketamin HCl (50mg/ml Ketalar® , Parke Davis) ve 10mg/kg. Xylazin HCl (23.32 mg/ml Rompun®, Bayer) İM enjeksiyonu yapılarak genel anestezileri sağlandı. Ameliyattan yaklaşık 30 dk önce trombositten zengin plazma (TZP) elde etmek için tavşanın kulak arterinden 8-10 ml kan alınarak 0.5 ml sodyum sitrat içeren tüpe konuldu. Tüpler birkaç sefer ters çevrilerek içindeki antikoagülanın kan ile homojen bir şekilde temas etmesi sağlandı. Santrifüje

yerleştirilen tüpler 2400 devirde 10 dk süre ile santrifüj edildi (Şekil 3.2). Bu işlem sonucunda, tüplerde en üstte trombositten fakir plazma TFP, ortada trombositten zengin plazma TZP ve altta kırmızı kan hücreleri olmak üzere 3 tabaka elde edildi. Üst ve orta tabakada yer alan TFP ve TZP başka bir tüpe alınıp, 3600 devirde ve 15 dk süre ile ikinci bir santrifüj işlemine tabi tutuldu. Bu işlemin sonucunda, en üstte yine TFP, ortada TZP ve altta çok az kan hücreleri elde edildi. TFP tabakası uzaklaştırıldı ve kalan TZP zeolit ile karıştırıldıktan sonra, büyüme faktörlerinin salınımını ve pıhtılaşmayı aktive etmek için CaCl₂ ve ameliyat bölgesinden alınan kan ile birlikte yapay olarak oluşturulan üç defektten birinci defekte yerleştirildi.



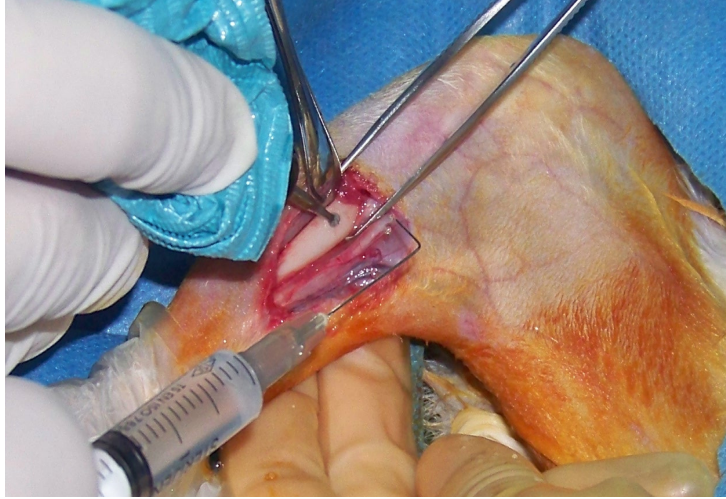
Şekil 3-2: Santrifüj cihazı

3.2.1. Deney Hayvanlarına Uygulanan Cerrahi İşlemler

Hayvanların sağ arka tibia bölgesi traşlanıp iyot solüsyonu (Baticon, ADECA, Samsun) ile dezenfekte edildi. Dış-medial tarafa doğru 4-5 cm uzunluğunda longitudinal yönde cilt, cilt altı ve periost kesisi yapılarak, künt diseksiyonla kaslar ve periost eleve edilip tibiaların medial yüzeyleri açığa çıkartıldı. Tur motoru piyasemenine takılan 3-4 mm çapındaki yuvarlak uçlu paslanmaz çelik frez yardımı ile, steril serum fizyolojik irrigasyonu altında 4-5 mm genişliğinde, kemiğin korteks ve medulla tabakalarını içine alan kemik defektleri oluşturuldu (Şekil 3.3 ve Şekil 3.4).

Birinci kemik defektine TZP + zeolit karışımı yerleştirildi, ikinci kemik defekti kontrol amaçlı boş bırakıldı ve üçüncü kemik defektine zeolit yerleştirildi (Şekil 3.5). Ameliyat sahası 3.0 ipek dikişlerle kapatıldı (Şekil 3.6).

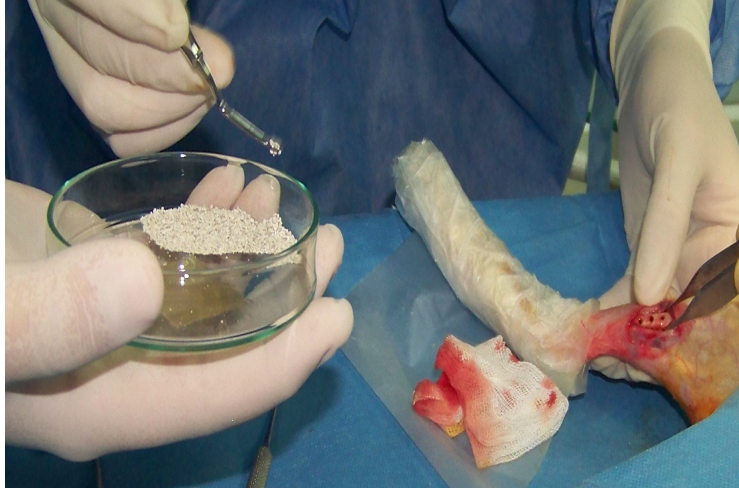
Postoperatif enfeksiyon ve dehidratasyonu önlemek amacı ile tavşanlara 7 gün boyunca 5mg/kg gentamycin sulfat (Genta-vet®, VETAS) i.m. ve 8-10 ml serum fizyolojik (NaCl) cilt altından (subkutan) verildi.



Şekil 3-3: Tibia'nın medial yüzeyinin açığa çıkarılması ve defektlerin açılması



Şekil 3-4: Açılan kemik defektlerinin görünümü



Şekil 3-5: Açılan defektlere zeolitin uygulanması



Şekil 3-6: Defekt bölgesinin kapatılması

3.2.2. Deneş Hayvanlarının Sakrifikasyonu

Ölüm nedeni ile kaybedilen 10 tavşan değerlendirme dışı bırakıldı. Hayvanlar iki ana gruba ayrılarak 28. ve 56. günlerde ketamin HCl ve dietil eter anestizisi kullanarak sakrifiye edildi.

1. Grup : Sağ arka tibialarına üç adet 4-5 mm genişliğinde kemik defekti açılan ve 28 gün sonra sakrifiye edilen gruptur.7 tavşanın yer aldığı bu grup, üç alt gruba ayrılır.

1 a Grubu : Zeolit + TZP karşımı yerleştirilen grup (birinci defekt)

1 b Grubu : Boş bırakılan grup (ikinci defekt)

1 c Grubu : Zeolit yerleştirilen grup (Üçüncü defekt)

2. Grup : Sağ arka tibialarına üç adet 4-5 mm genişliğinde kemik defekti açılan ve 56 gün sonra sakrifiye edilen gruptur.7 tavşanın yer aldığı bu grup, üç alt gruba ayrılır.

2 a Grubu : Zeolit + TZP karşımı yerleştirilen grup (birinci defekt)

2 b Grubu : Boş bırakılan grup (ikinci defekt)

2 c Grubu : Zeolit yerleştirilen grup (Üçüncü defekt)

3.2.3. Histopatolojik İşlemler

Histopatolojik değerlendirme İ.Ü. Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı. 28. ve 56. günlerde sakrifiye edilen deneklerin opere edilen tibiaları alındıktan sonra, %10'luk formol solüsyonunda fikse edildi. %10'luk nitrik asit solüsyonu yardımı ile yapılan dekalsifikasyon işlemi tamamlandıktan sonra her tibiada üç ayrı defekti içeren bölümler separe yardımı ile ayrı ayrı kesilerek, her biri tekrar formol saline içeren kaplara kondu ve 3 gün bekletildi. Deney defektlerini içeren kemik örnekleri numaralandırılmış doku takip kesitlerine yerleştirildi ve Leica marka otomatik doku takip cihazı kullanarak rutin doku takip prosedüründen geçirildi. İşlem sonrasında defekt sahalarını içeren kemik parçaları parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan 4-5µ kalınlığında kesitler alınarak her tavşan numarasının yazıldığı lamaların üzerine yerleştirildi. Deparafinize edilen preparatlar Hematoksilen eosin ile boyandı ve ışık mikroskobunda 4x, 10x, 20x ve 40x büyütmede incelendi.

Elde edilen kesitler aşağıdaki değerlendirme kriterlerine göre sınıflandı;

- Yeni kemik yapımı
- Yangı
- Fibröz doku oluşumu

- Greft materyali miktarı

Buna göre;

Yeni kemik oluşumu

%0-%25 arası alanı kaplıyorsa (+)

%25-%50 arası alanı kaplıyorsa (++)

%50-%75 arası alanı kaplıyorsa (++++)

%75'ten fazla alanı kaplıyorsa (++++)

Yangısal reaksiyon

%0-%25 arası alanı kaplıyorsa (+)

%25-%50 arası alanı kaplıyorsa (++)

%50-%75 arası alanı kaplıyorsa (++++)

%75'ten fazla alanı kaplıyorsa (++++)

Fibröz doku oluşumu

%0-%25 arası alanı kaplıyorsa (+)

%25-%50 arası alanı kaplıyorsa (++)

%50-%75 arası alanı kaplıyorsa (++++)

%75'ten fazla alanı kaplıyorsa (++++)

Greft materyali miktarı

%0-%25 arası alanı kaplıyorsa (+)

%25-%50 arası alanı kaplıyorsa (++)

%50-%75 arası alanı kaplıyorsa (++++)

%75'ten fazla alanı kaplıyorsa (++++)

olarak değerlendirildi

3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme Yöntemleri

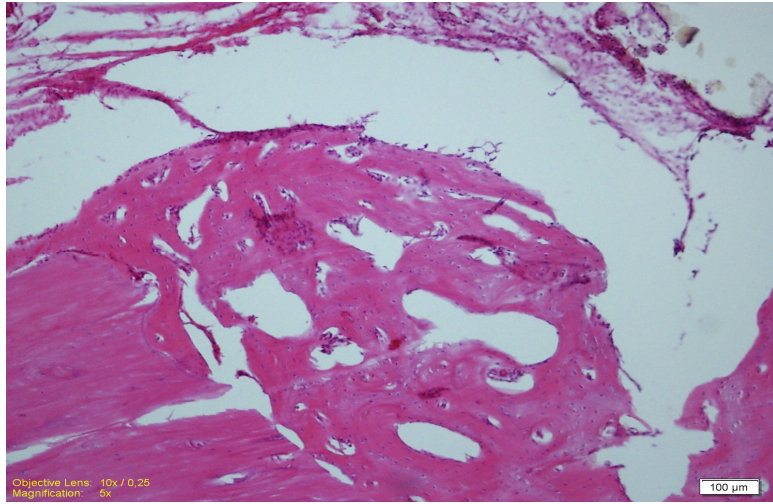
İstatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların yanı sıra nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde ($p < 0,05$) ise anlamlı fark var, ($p > 0,05$) ise anlamlı fark yok olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

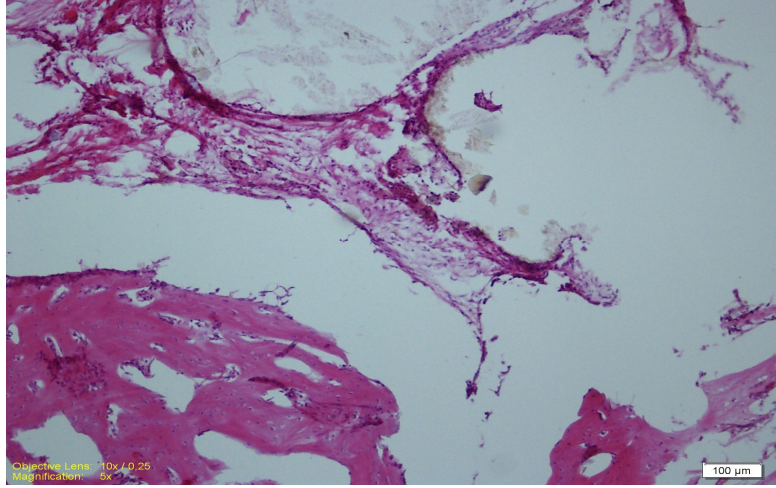
Post operatif 28. ve 56. günlerde tavşanların sakrifikasyon işlemleri tamamlandı. Açılan defektlerdeki osteogenezis, iltihap hücrelerinin varlığı, bulunan greft miktarı ve fibrozis oluşumu mikroskop altında değerlendirildi.

4.1. Histolojik Verilerin Değerlendirilmesi

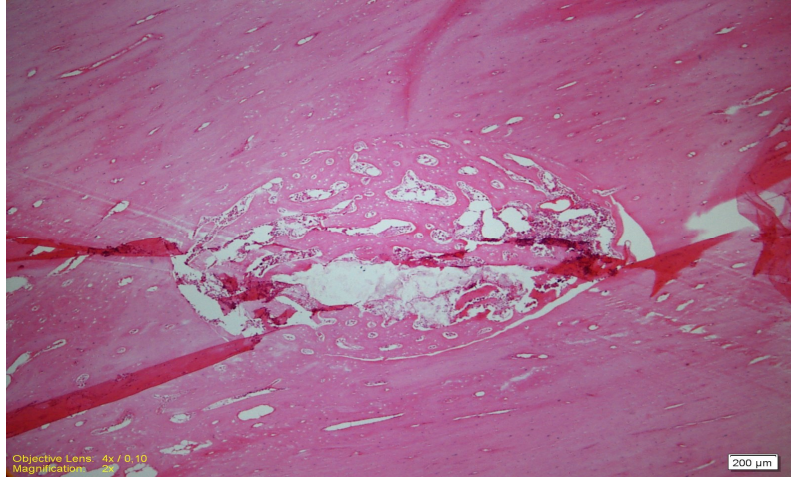
28. günde incelenen defektlerdeki kemik gelişimi değerlendirildiğinde, en yaygın kemikleşmenin zeolit grubunda meydana geldiği, bunu kontrol grubundaki kemikleşmenin izlediği, TZP + zeolit grubundaki kemikleşmenin ise, son sırada yer aldığı görüldü. Kontrol grubunda bazı kesitlerde düşük yoğunlukta mononükleer ağırlıklı yangısal hücre dağılımları izlendi. Zeolit + TZP grubunda ise, kavitasyon içerisinde kemik lamelleri arasında fibröz doku oluşumları ve dağınık durumda yangısal hücre infiltrasyonları görüldü (Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4 ve Şekil 4.5). Tek tek hayvan bazında osteogenezis, kalan greft miktarı, yangı ve fibröz doku oluşumu ile ilgili sonuçlar Tablo 4.1’de özetlenmiştir.



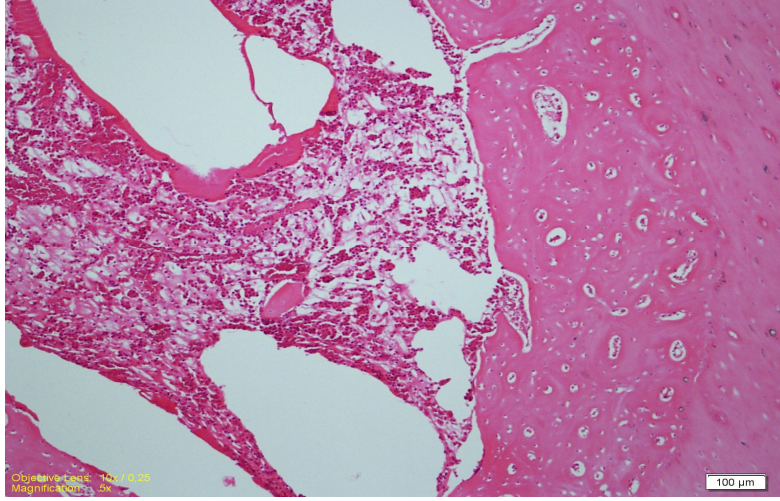
Şekil 4-1: 28. gün: TZP + zeolit grubunda defekt bölgesinde yeni kemik dokusu gelişimi (H.E.x10)



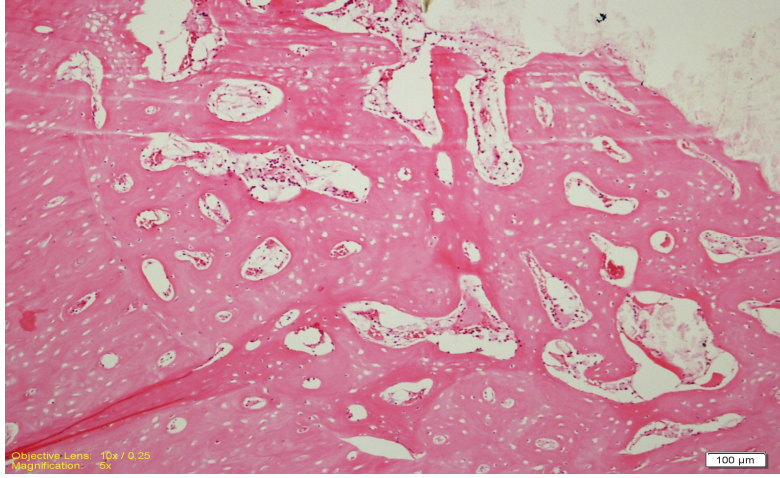
Şekil 4-2: 28. gün: TZP + zeolit grubunda defekt bölgesinde kemik lamelleri arasında fibröz doku gelişimi (H.E.x10)



Şekil 4-3: 28. gün: TZP + zeolit grubunda defekt bölgesinde yangısal hücre gelişimi (H.E.x4)



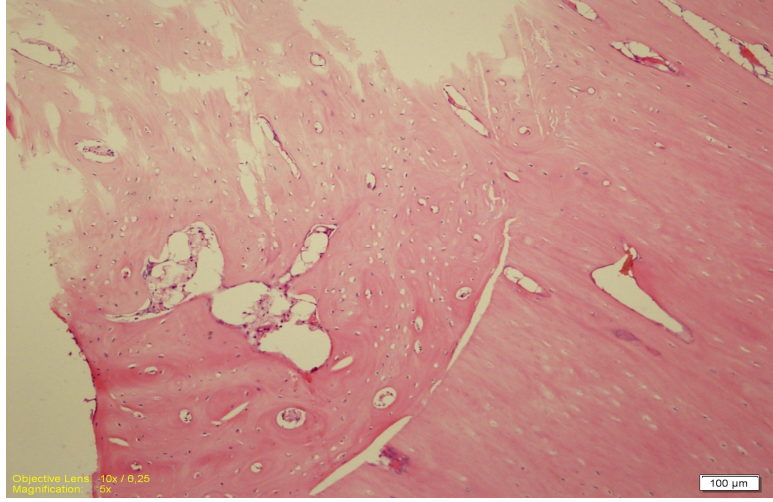
Şekil 4-4: 28. gün: Kontrol grubunda defekt bölgesinde yeni kemik dokusu ve yangısal hücre gelişimi (H.E.x10)



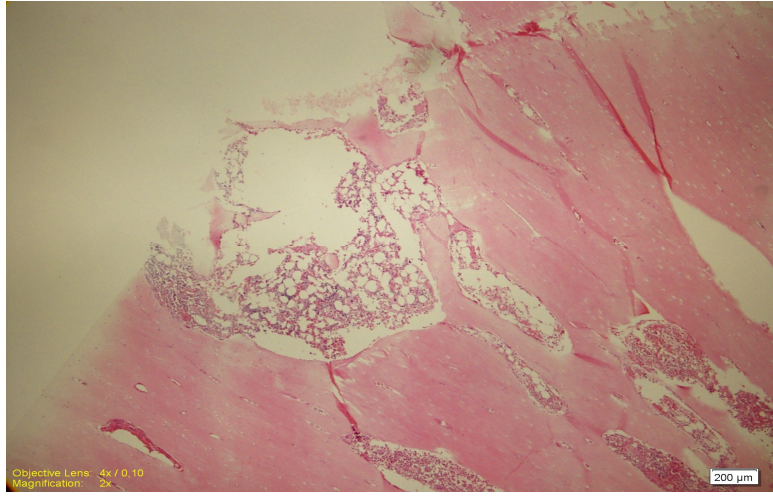
Şekil 4-5: 28. gün: Zeolit grubunda defekt bölgesinde zeolit granülleri ile birlikte yeni kemik dokusu gelişimi (H.E.x10)

56. günde incelenen defektlerdeki kemik gelişimi değerlendirildiğinde ise, kemikleşmenin en fazla zeolit ve kontrol gruplarında meydana geldiği, TZP + zeolit grubundaki kemikleşmenin daha az olduğu görüldü. Her üç grupta da kavite içinde dağınık durumda mononükleer ağırlıklı yangısal hücre infiltrasyonları izlendi. TZP + zeolit grubundaki kavite içinde, greft materyali çevresinde yoğunlaşan ince fibröz doku oluşumları görüldü (Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10 ve

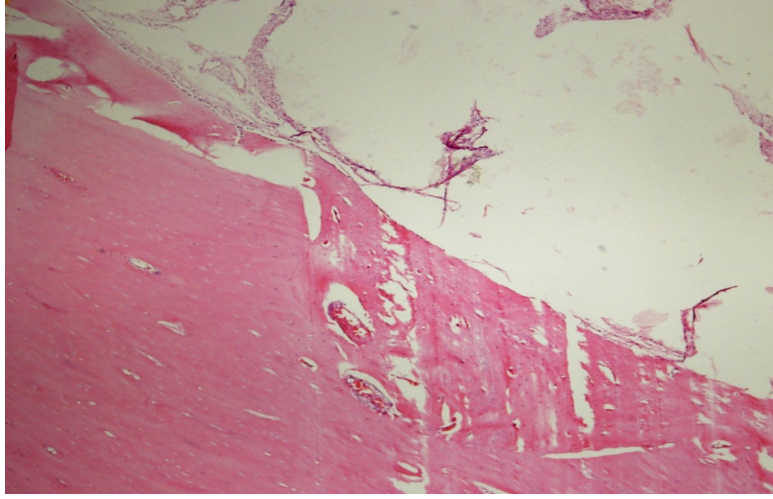
Şekil 4.11). Tek tek hayvan bazında osteogenezis, kalan greft miktarı, yangı ve fibröz doku oluşumu ile ilgili sonuçlar Tablo 4.2’de özetlenmiştir.



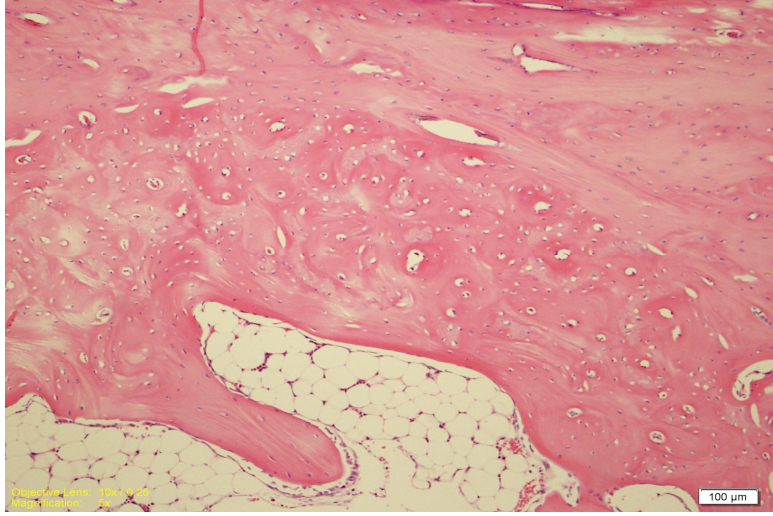
Şekil 4-6: 56. gün: TZP + zeolit grubunda defekt bölgesinde yeni kemik dokusu gelişimi (H.E.x10)



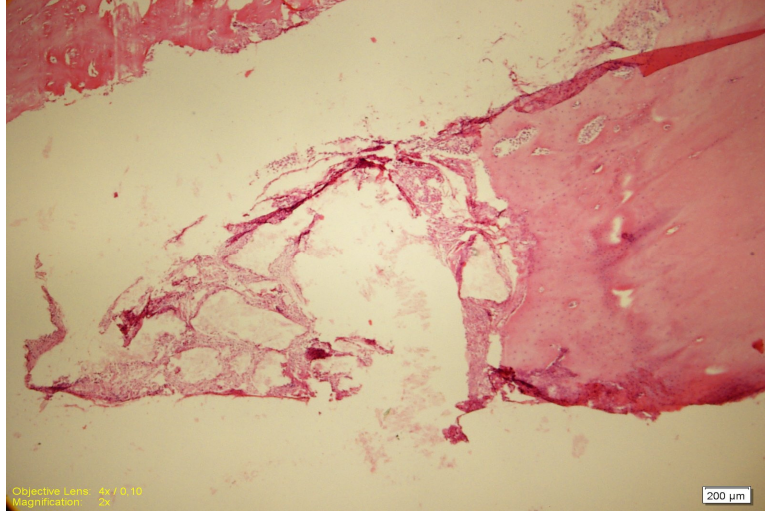
Şekil 4-7: 56. gün: TZP + zeolit grubunda defekt bölgesinde yangısal hücre gelişimi (H.E.x4)



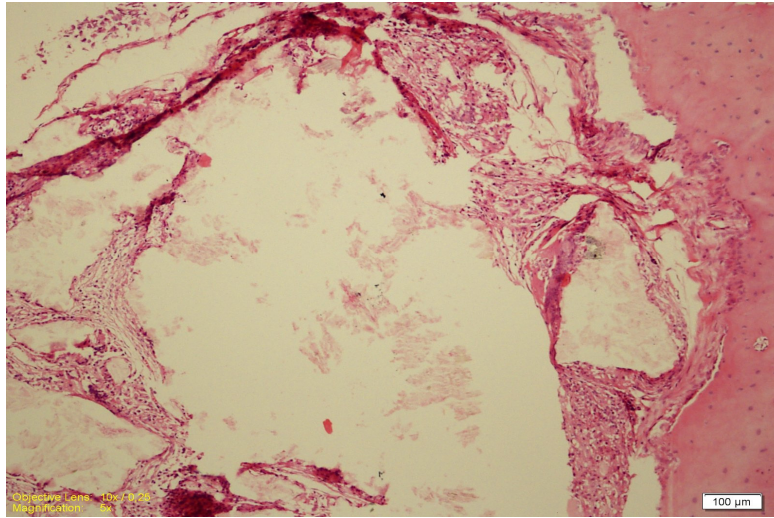
Şekil 4-8: 56. gün: TZP + zeolit grubunda defekt bölgesinde yeni kemikleşmiş bölgeler arasında zeolit granülleri (H.E.x4)



Şekil 4-9: 56. gün: Kontrol grubunda defekt bölgesinde yeni kemik dokusu gelişimi (H.E.x10)



Şekil 4-10: 56. gün: Zeolit grubunda defekt bölgesinde zeolit granülleri ile birlikte yeni kemik dokusu gelişimi (H.E.x4)



Şekil 4-11: 56. gün: Zeolit grubunda defekt bölgesinde fibrötik ve yangısal hücre gelişimi (H.E.x10)

Çıkan sonuçlara göre erken dönemde (28. güne kadar) meydana gelen kemikleşmede zeolitin tek başına kullanımının etkili olduğu, geç dönemde ise etkisi devam etmekle beraber, kontrol grubundaki kemikleşme ile aynı oranda kemikleşme meydana geldiği söylenebilir.

Tablo 4-1: 28. günde zeolit + TZP, kontrol ve zeolit konulan defektlerde görülen osteogenezis, greft, yangı ve fibrozis değerleri

	1. delik (TZP + Zeolit)				2. delik (kontrol)				3. Delik (Zeolit)			
	Osteo- genezis	Greft	Yangı	Fibrozis	Osteo- genezis	Greft	Yangı	Fibrozis	Osteo- genezis	Greft	Yangı	Fibrozis
1.Tavşan	+2	+2	-	+1	+1	-	+1	-	+2	+1	-	-
2.Tavşan	+1	-	-	-	+1	-	-	-	+2	+2	-	+1
3.Tavşan	+1	+2	-	+1	+3	-	+1	-	+4	+1	-	-
4.Tavşan	+3	+1	+1	+1	+2	-	+2	-	+3	+2	+1	-
5.Tavşan	+1	+1	-	-	+2	-	+1	-	+2	+1	-	-
6.Tavşan	+1	+1	+1	+1	+2	-	-	-	+3	+1	-	-
7.Tavşan	+2	+1	-	+1	+3	-	+1	-	+2	+2	+1	-
Toplam	11	8	2	5	14	-	6	-	18	10	2	1

Tablo 4-2: 56. günde zeolit + TZP, kontrol ve zeolit konulan defektlerde görülen osteogenezis, greft, yangı ve fibrozis değerleri

	1. delik (TZP + Zeolit)				2. delik (kontrol)				3. Delik (Zeolit)			
	Osteo- genezis	Greft	Yangı	Fibrozis	Osteo- genezis	Greft	Yangı	Fibrozis	Osteo- genezis	Greft	Yangı	Fibrozis
8.Tavşan	+2	+2	+1	+1	+3	-	-	+1	+1	+2	+3	+1
9.Tavşan	+1	+1	-	-	+4	-	+1	-	+1	+2	+1	-
10.Tavşan	+4	+2	-	+1	+4	-	-	-	+4	+1	-	-
11.Tavşan	+1	+3	+1	+1	+1	-	-	-	+2	+2	+1	+1
12.Tavşan	+2	+2	-	-	+1	-	+2	-	+4	+1	+1	-
13.Tavşan	+1	+1	+2	-	+2	-	+1	-	+2	+2	-	-
14.Tavşan	+2	+1	-	-	+3	-	-	-	+1	+2	-	+1
Toplam	13	12	4	3	16	-	4	1	15	12	6	3

4.2. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların yanı sıra nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde ($p < 0,05$) ise anlamlı fark var, ($p > 0,05$) ise anlamlı fark yok olarak değerlendirildi.

Grup 1 de Kontrol, TZP + Zeolit ve Zeolit gruplarının osteogenezis dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,315).

Grup 2 de Kontrol, TZP + Zeolit ve Zeolit gruplarının osteogenezis dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,464).

Kontrol grubunun Grup 1 ve Grup 2 osteogenezis dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,392).

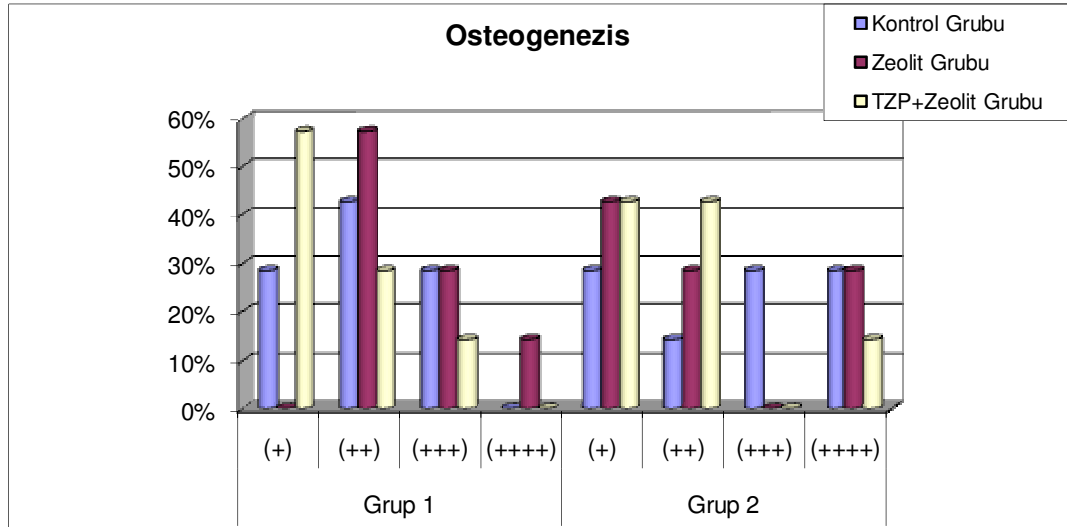
TZP + Zeolit grubunun Grup 1 ve Grup 2 osteogenezis dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,504).

Zeolit grubunun Grup 1 ve Grup 2 osteogenezis dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,112) (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4).

Tablo 4-3: Grup 1 (28. gün) ve Grup 2 (56. gün) osteogenezis değerleri

Osteogenezis	Kontrol		TZP + Zeolit		Zeolit		
	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	
(+)	2	28,6%	4	57,1%	0	0,0%	
(++)	3	42,9%	2	28,6%	4	57,1%	
(+++)	2	28,6%	1	14,3%	2	28,6%	$\chi^2:7,06$
Grup 1 (++++)	0	0,0%	0	0,0%	1	14,3%	p=0,315
(+)	2	28,6%	3	42,9%	3	42,9%	
(++)	1	14,3%	3	42,9%	2	28,6%	
(+++)	2	28,6%	0	0,0%	0	0,0%	$\chi^2:5,65$
Grup 2 (++++)	2	28,6%	1	14,3%	2	28,6%	p=0,464
		$\chi^2:3$		$\chi^2:2,34$		$\chi^2:6$	
		p=0,392		p=0,504		p=0,112	

Tablo 4-4: Grup 1 (28. gün) ve Grup 2 (56. gün) osteogenezis değerlerinin grafik olarak sunumu



Grup 1 de Kontrol, TZP + zeolit ve zeolit gruplarının osteogenezis dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemişse de, nümerik olarak ve tablodan incelendiğinde TZP + Zeolit grubunun osteogenezis açısından zeolit ve kontrol grubuna göre daha az seviyede olduğu görüldü.

Grup 2 de osteogenezisin en fazla zeolit ve kontrol gruplarında meydana geldiği, TZP + zeolit grubundaki osteogenezisin daha az olduğu görüldü.

Grup 1 de Kontrol, TZP + Zeolit ve Zeolit gruplarının greft varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,002).

Grup 2 de Kontrol, TZP + Zeolit ve Zeolit gruplarının greft varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001).

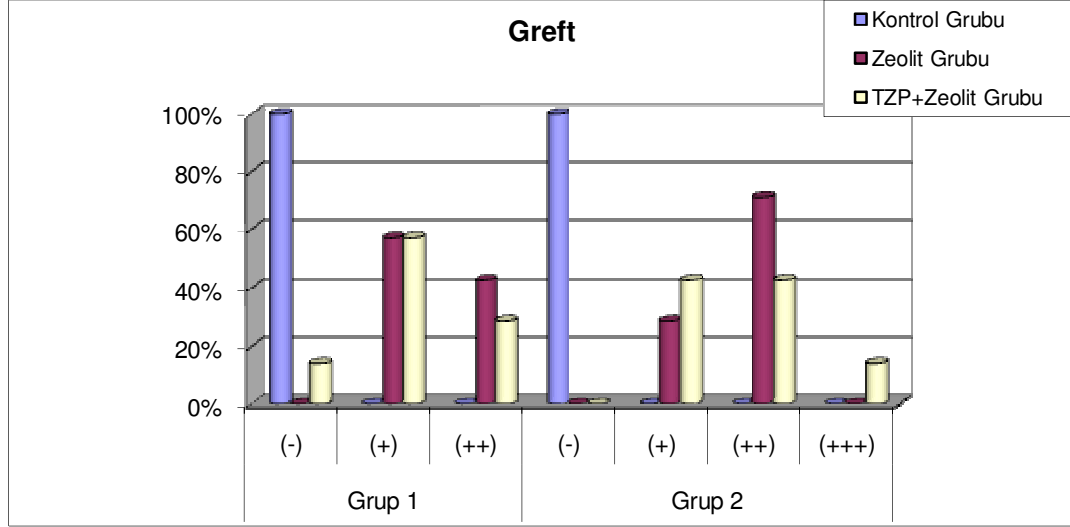
TZP + Zeolit grubunun Grup 1 ve Grup 2 greft dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,504).

Zeolit grubunun Grup 1 ve Grup 2 greft dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,280) (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6).

Tablo 4-5: Grup 1 (28. gün) ve Grup 2 (56. gün) greft materyali değerleri

Graft	Kontrol		TZP + Zeolit					
	Grubu	Grubu	Grubu	Zeolit Grubu	Grubu	Grubu		
Grup 1	(-)	7	100,0%	1	14,3%	0	0,0%	$\chi^2:17,55$ p=0,002
	(+)	0	0,0%	4	57,1%	4	57,1%	
	(++)	0	0,0%	2	28,6%	3	42,9%	
Grup 2	(-)	7	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	$\chi^2:23,5$ p=0,001
	(+)	0	0,0%	3	42,9%	2	28,6%	
	(++)	0	0,0%	3	42,9%	5	71,4%	
	(+++)	0	0,0%	1	14,3%	0	0,0%	
		$\chi^2:0$		$\chi^2:2,34$		$\chi^2:1,16$		
		p=1		p=0,504		p=0,280		

Tablo 4-6: Grup 1 (28. gün) ve Grup 2 (56. gün) greft materyali değerlerinin grafik olarak sunumu



Grup 1 de Kontrol, TZP + Zeolit ve Zeolit gruplarının yangı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,343$).

Grup 2 de Kontrol, TZP + Zeolit ve Zeolit gruplarının yangı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,748$).

Kontrol grubunun Grup 1 ve Grup 2 yangı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,513$).

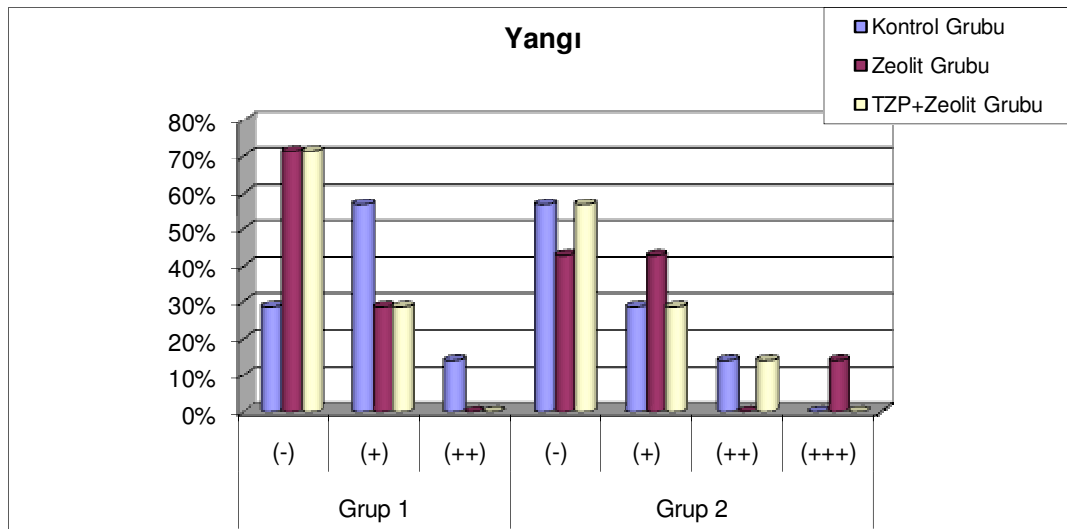
TZP + Zeolit grubunun Grup 1 ve Grup 2 yangı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,574$).

Zeolit grubunun Grup 1 ve Grup 2 yangı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,427$) (Tablo 4.7 ve Tablo 4.8).

Tablo 4-7: Grup 1 (28. gün) ve Grup 2 (56. gün) yangısal reaksiyon değerleri

Yangı	Kontrol		TZP + Zeolit		Zeolit			
	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu		
Grup 1	(-)	2	28,6%	5	71,4%	5	71,4%	
	(+)	4	57,1%	2	28,6%	2	28,6%	$\chi^2:4,5$
	(++)	1	14,3%	0	0,0%	0	0,0%	p=0,343
Grup 2	(-)	4	57,1%	4	57,1%	3	42,9%	
	(+)	2	28,6%	2	28,6%	3	42,9%	
	(++)	1	14,3%	1	14,3%	0	0,0%	$\chi^2:3,46$
Grup 2	(+++)	0	0,0%	0	0,0%	1	14,3%	p=0,748
			$\chi^2:1,33$		$\chi^2:1,11$		$\chi^2:1,7$	
			p=0,513		p=0,574		p=0,427	

Tablo 4-8: Grup 1 (28. gün) ve Grup 2 (56. gün) yangısal reaksiyon değerlerinin grafik olarak sunumu



Grup 1 de Kontrol, TZP + Zeolit ve Zeolit gruplarının fibrozis dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,007). TZP + Zeolit grubunda daha fazla fibrozis meydana gelmiştir.

Grup 2 de Kontrol, TZP + Zeolit ve Zeolit gruplarının fibrozis dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,424$).

Kontrol grubunun Grup 1 ve Grup 2 fibrozis dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,299$).

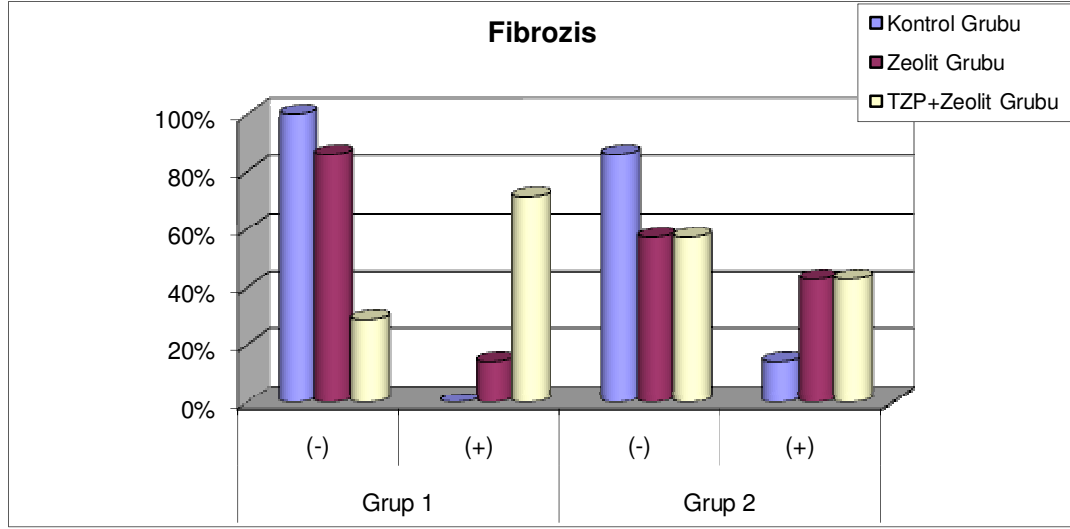
TZP + Zeolit grubunun Grup 1 ve Grup 2 fibrozis dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,280$).

Zeolit grubunun Grup 1 ve Grup 2 fibrozis dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,237$) (Tablo 4.9 ve Tablo 4.10).

Tablo 4-9: Grup 1 (28. gün) ve Grup 2 (56. gün) fibrozis değerleri

Fibrozis	Kontrol		TZP + Zeolit			χ^2	p
	Grubu	Grubu	Grubu	Zeolit Grubu	Grubu		
Grup 1	(-) 7	100,0%	2	28,6%	6	85,7%	$\chi^2:9,8$
	(+) 0	0,0%	5	71,4%	1	14,3%	$p=0,007$
Grup 2	(-) 6	85,7%	4	57,1%	4	57,1%	$\chi^2:1,7$
	(+) 1	14,3%	3	42,9%	3	42,9%	$p=0,424$
		$\chi^2:1,07$		$\chi^2:1,16$		$\chi^2:1,4$	
		$p=0,299$		$p=0,280$		$p=0,237$	

Tablo 4-10: Grup 1 (28. gün) ve Grup 2 (56. gün) fibrozis değerlerinin grafik olarak sunumu



5. TARTIŞMA

Oral ve maksillofasiyal kemiklerde meydana gelen travma, dejenerasyon yada tümör cerrahisi sonucu meydana gelen defektlerin greftlenmesi ile ilgili yöntemlere olan ilgi gittikçe artmaktadır. Bu greftlemenin amacı, hastanın konuşma, yutkunma fonksiyonlarının korunması, yüz estetiğinin geri kazandırılması ve solunum yolları devamlılığının sağlanmasıdır. Otojen kemik greftlerinin kullanımına bağlı olarak, verici sahada ağrı, şişlik ve fonksiyon kaybı ile birlikte, greftin beklenmeyen rezorbisyonu gibi komplikasyonların meydana gelmesi, araştırmacıların başka maddelere yönelmelerine neden olmuştur. Greftleme işlemlerinde TZP kullanılmasının kemik formasyonunu arttırarak, oluşan kemik kalitesini olumlu yönde etkilediği ve greft rezorpsiyonunu azalttığı düşünülmektedir. TZP'nin kullanımı, yüksek konsantrasyonlarda bulunan trombositler tarafından salgılanan büyüme faktörlerinin, greftlenen bölgenin iyileşmesindeki rolüne dayanmaktadır (158,174,175,176).

TZP veya trombosit konsantresi, 1985 yılından bu yana yara iyileşmesinde kullanılmaktadır. Yüksek oranda trombosit içerdiği gibi, pıhtılaşma ve büyüme faktörlerini de içermektedir. Yüksek oranda fibrin içerdiği için yapışkan kıvamlıdır. Fibrin sayesinde, kan pıhtısının ve greft materyalinin stabilizasyonu sağlanmaktadır (177,178).

TZP, Kronik cilt ve yumuşak doku ülserlerinin tedavisinde kullanıldığı gibi, oral, periodontal ve maksillofasiyal cerrahide, ortopedi ve travma cerrahisinde, estetik ve plastik cerrahide, kardiyak bypass ameliyatlarında ve yanıklarda kullanıldığını bildiren yayınlar vardır (177).

TZP, verici ve alıcı sahalarda intraoperatif ve postoperatif kanama insidansını azaltır, daha hızlı yumuşak doku iyileşmesini sağlar. Adeziv özelliğinden dolayı greftlenen dokunun başlangıç stabilitesini sağlayarak, ortama saldıgı büyüme faktörleri sayesinde iyileşme dokusunun damarlanmasını hızlandırır. Kemik greftleri ile birlikte kullanıldığında rejenerasyonu teşvik eder (18).

Araştırmacılar, TZP'yi otojen greftlerle, allogreftlerle, ksenogreftlerle ve sentetik greftlerle birlikte kullandıkları gibi, TZP'nin tek başına kullanıldığı vakaları da rapor etmişlerdir (18,175,178,179,180,181,182,183).

Kanthan ve ark. sağ tibialarında defekt açtıkları 12 tavşanı dört gruba ayırarak, A grubunu kontrol amacı ile boş bırakmışlar, B grubundaki defektlere tek başına TZP, C grubundaki defektlere sadece sentetik kemik grefti ve D grubundaki defektlere sentetik kemik grefti ile birlikte TZP uygulamışlardır. Bu dört grup arasında histolojik ve radyolojik olarak en iyi iyileşmenin kemik grefti ile birlikte TZP'nin uygulandığı grupta meydana geldiğini bildirmişlerdir (182).

Cheng ve ark. tavşanlarda oluşturdukları kritik defektlerde TZP ve kök hücre karışımını kullanmışlar, TZP ve kök hücre karışımının kemik iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğunu bildirmişlerdir (184).

Gandhi ve ark. diyabetik sıçanların femurlarında oluşturdukları defektlere TZP uygulayıp kemik iyileşmesini araştırdıkları çalışmada, TZP kullanımının diyabetik kemik iyileşmesinin erken fazında yer alan hücre proliferasyonu ve kondrogenesis parametrelerini normalleştirdiğini, geç fazda yer alan mekanik direnç kazanma parametrelerini arttırdığını belirtmişlerdir. Yazarlar, TZP'nin diyabetik ve diğer yüksek riskli kırıkların tedavisinde etkin bir rol oynayabileceğini vurgulamışlardır (185).

Pieri ve ark. mandibular alveolar defektleri olan domuzlarda yaptıkları çalışmada, TZP + kök hücreleri kullandıkları grupta, tek başına kök hücreleri kullandıkları gruba oranla daha yüksek kemik formasyonu elde ettiklerini ifade etmişlerdir (186).

Kim ve ark. köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada, demineralize kemik greftinin tek başına ve TZP ile birlikte dental implantların osteointegrasyonuna olan etkisini araştırmışlardır. Yazarlar, 6. ve 12. haftalarda yapılan histomorfometrik incelemelerde, greft ile birlikte TZP'nin kullanıldığı bölgelerde implant - kemik yüzeyi temasının yüzde olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yazarlar, implant çevresi defektlerin başarılı bir şekilde kemik greftleri ile tedavi edilebileceğini ve TZP'nin kemik oluşumunu destekleyebileceği sonucuna varmışlardır (187).

Kitoh ve ark. konjenital psödoartrozisi olan bir hasta ve akonroplazisi olan iki hastada, bacak uzatmak amacı ile distraksiyon uygulamışlar, bu hastalara kemik uzatma

ve konsolidasyon safhalarında TZP + kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre enjekte etmişlerdir. Bacakların istenilen boya major bir komplikasyon olmaksızın ulaştığını, TZP'nin ilik kaynaklı mezenkimal kök hücreleri ile birlikte kullanımının, emniyetli ve minimal invaziv bir yöntem olabileceğini ve distraksiyon osteogenezisi esnasında kemik rejenerasyonunu hızlandırarak, tedavi süresini kısaltabileceğini ifade etmişlerdir (188).

McAleer ve ark. 24 hastada 6 aydan fazla bir süreçte konservatif tedavi uygulanan ve sonuç alınamayan 33 kronik alt ekstremite ülserlerine; 2 haftada bir TZP enjeksiyonu uygulamışlardır. Ortalama 11.5 hafta içerisinde 20 ülserde, yara kapanması ve epitalizasyonda başarılı sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir (189).

TZP kullanımı ile ilgili ilk dental klinik sonuçlar 1998 yılında **Marx** ve ark. yaptıkları çalışmada rapor edilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar, mandibulada tümör cerrahisi sonrası oluşan defektlerin rekonstrüksiyonunda kansellöz kemik iliği greftlerini TZP ile birlikte kullanmışlardır. Yazarlar, TZP nin canlı hücre içeren kemik greftleri ile birlikte kullanımının daha erken kemik olgunlaşması meydana getirdiğini ve kemik yoğunluğunu arttırdığını bildirmişlerdir (126).

Alloplastik greftler hücre içermediği için, greft uygulandıktan sonra damarlanma ve kemik formasyonu otojen kemik greftleri ile kıyaslandığında daha yavaş meydana gelmektedir. TZP'nin angiogenez sürecini hızlandıran faktörler içermesi nedeniyle alloplastik kemik greftleri ile birlikte kullanımı önem kazanmaktadır (190).

Biz de çalışmamızda birçok olumlu özelliğinden dolayı TZP ile zeoliti birlikte kullandık.

Marx, trombosit konsantrasyonunun periodontal ligament hücreleri üzerine olan etkilerini in vitro olarak incelediği çalışmada, hücrelerde bölünme ve sekresyonun arttığını belirtirken, **Karl** ve ark. TZP konsantrasyonunu uyguladıkları kemik hücre kültürlerinde, hücrelerin proliferasyon ve migrasyon oranının arttığını belirtmişlerdir (156,191).

Wojtowicz ve ark. araba kazasında üst santrallerini ve alveol kemiğinin bir kısmını kaybeden 17 yaşındaki hastanın defekt bölgesine inorganik sıgır kemiği ile birlikte TZP uygulayıp membranla kapatmışlardır. Yazarlar, 10 ay sonra yaptıkları klinik ve radyolojik muayene sonucunda, defektin kenarlarında yer alan trabeküller

yapının bir benzerinin defekt bölgesinde oluşan yeni kemiğin içinde de oluştuğunu belirtmişlerdir (181).

Trombositlerde yer alan granüllerin, trombin gibi proteinlerin etkisi ile parçalanması sonucu, bu granüllerde depolanan ve yara iyileşmesi için büyük önem taşıyan maddeler salınır. Bu maddeler: katekolaminler, serotonin, adenozin trifosfat, albumin, fibrinojen, osteokalsin, kalsiyum iyonları, çeşitli pıhtılaşma ve büyüme faktörleridir (192). Makrofajları, mezenkimal kök hücreleri ve osteoblastları çeken bu maddeler, nekrotik dokuları uzaklaştırarak doku iyileşmesini hızlandırmaktadırlar (193).

Doku yenilenmesinde yer alan hücrelerin tümü büyüme faktörlerinden etkilendiği çeşitli in vitro ve in vivo olarak yapılan araştırmalarla kanıtlanmıştır. Fibroblastlar; bFGF, PDGFa, PDGFb, IGF ve EGF'den; endotel hücreleri bFGF ve VEGF'den; mezenkim hücreleri PDGF'den; kondrositler ve periost hücreleri ise, PDGF ve bFGF'den etkilenmektedir (192).

Kemik defektlerinde yüksek konsantrasyonlarda kullanılan TZP, bölgede büyüme faktörlerinin konsantrasyonlarının artmasına neden olarak erken dönemde kemik iyileşmesini olumlu yönde etkilemektedir. Geç dönemlerde TZP etkisinin azaldığı, kemik iyileşmesinin fizyolojik süreci hızlanarak devam ettiği düşünülmektedir (179).

Stenport ve ark. 11 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, maksillada inlay ve onlay greft tekniklerini kullanarak, hastaları TZP grubu ve kontrol grubu olarak iki gruba ayırmışlardır. Yeni kemik hacmi / total kemik hacmi oranlarını TZP grubunda daha yüksek bulmuşlardır. Araştırmacılar, TZP kullanımının yeni kemik oluşumunu desteklediğini fakat bu konuda daha çok araştırma yapılması gerektiği sonucuna varmışlardır (176).

1999 yılında **Anitua** ve ark. tedavi edememe, dikey kırıklar yada periodontal hasar nedeni ile diş çekimi endikasyonu konulan yirmi sağlıklı hastaya diş çekimi yapmışlardır. Çekim sonrası 10 hastaya otojen kemik greftini tek başına, diğer 10 hastaya otojen kemik grefti + TZP uygulamışlardır. Yazarlar, TZP'nin uygulandığı hastalarda epitelizasyonun daha iyi olduğunu ve bu hastalarda olgun kompakt kemik meydana geldiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, çekim soketlerine yerleştirilen TZP'nin yumuşak doku onarımını da olumlu yönde etkilediğini ve greftlenen bölgelerin

gelecekte yerleştirilecek implantlar için uygun bölgeler olabileceklerini bildirmişlerdir (194).

Mancuso ve ark. 170 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada, 20 yaş dişlerinin çekim soketlerine TZP, sütür bölgelerine ise, trombositten fakir plazma (TFP) uygulamışlardır. İşlem sonrası hastalarda daha az ağrı meydana geldiğini ve daha yoğun kemik elde ettiklerini belirtmişlerdir (195).

Simon ve ark. alt çene de 20 yaş dişinin çekim soketlerine TZP uygulamışlar ve TZP'nin kullanıldığı grupta sert ve yumuşak dokularda meydana gelen iyileşmenin kontrol grubu ile kıyaslandığında, daha iyi düzeyde olduğunu belirtmişlerdir (196).

Mazor ve ark. maksilla arka bölgede, alveol kreti ile sinüs tabanı arasındaki mesafenin 5mm'den daha az olduğu 105 hastaya sinüs lift ve implant uygulamışlardır. Bu işlemlerde TZP'yi sinüs yan duvarından aldıkları otojen kemik grefti ve ksenogrefti ile beraber kullanmışlardır. 6 ay sonra implantların çevresinde klinik yada radyolojik olarak kristal kemik kaybına rastlamadıklarını, bütün implantların osteointegre olduğunu görmüşlerdir. Yazarlar, şiddetli atrofi gösteren maksilla arka bölgelerde TZP'nin kullanılması, kemik olgunlaşma süresini azaltarak greft manipülasyonunu kolaylaştırdığını ve yumuşak doku iyileşmesini hızlandırdığını belirtmişlerdir (197).

Oyama ve ark. alveolar yarığı olan 7 hastaya iliyak kemik greftleri ile birlikte TZP uygulamışlar, TZP ile tedavi edilen bireylerde oluşan yeni kemik yüzdesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yazarlar, TZP'nin büyüme faktörleri için güvenli, ucuz ve kolayca hazırlanılabilen bir kaynak olduğunu, yarık vakalarında osteogenezisi olumlu etkileyebileceğini belirtmişlerdir (198).

Merkx ve ark. 8 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, tümör sonucu kısmi mandibulektomi uygulanan hastalara, TZP + kortiko kansellöz kemik grefti uygulamışlardır. 6 ay sonra alınan biopsilerde kemik oluşumunun yeterli seviyede olduğunu ifade etmişler, hastalara bir yıl sonra başarı ile implant yerleştirdiklerini belirtmişlerdir (199).

Robiony ve ark. edante ve ileri derecede mandibula atrofisi olan 5 hastaya distraksiyon uygulayarak distraksiyon aralığına iliyak kemikten elde ettikleri otojen kemik grefti ile beraber TZP doldurmuşlardır. 60 günlük konsolidasyon süresinin sonunda distraktörler çıkarılmış ve implantlar yerleştirilmiştir. Yazarlar, hastaların

tamamında istenilen distraksiyon yüksekliğini elde ettiklerini ve bütün vakalarda implantların planlanan zamanda yerleştirildiğini bildirmişlerdir (200).

Thor ve ark. çift taraflı sinüs greftlemesi yaptıkları 11 hastada otojen greft ile birlikte TZP kullanmışlardır. Üç ay sonra aldıkları kemik biopsilerinde, TZP'nin kullanıldığı tarafta yeni kemik oluşumunun önemli ölçüde daha fazla olduğunu, altı ay sonra aldıkları biopsilerde ise, bu etkinin devam ettiğine dair bir bulguya rastlamadıklarını bildirmişlerdir (175).

Plachokova ve ark. keçiler, ratlar ve insanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, ratlardan ve keçilerden elde ettikleri TZP'nin kemik iyileşmesi üzerine erken yada geç dönemde bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. İnsanlardan elde ettikleri TZP'nin insan kaynaklı greftlerle birlikte kullandıktan 2 hafta sonra yüksek ostejeonik aktivite gösterdiğini, 4 hafta sonra ise, bu aktiviteye rastlamadıklarını ifade etmişlerdir. Araştırmacılar, TZP'nin insan kaynaklı kemik greftleri ile birlikte kullanımının, sentetik kalsiyum fosfat içerikli kemik greftleri ile kullanımına oranla daha etkili sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir (179).

Weibrich ve ark., implant çevresi kemik rejenerasyonu için TZP'nin içindeki trombosit konsantrasyonunun en az 1 000 000/ mikrolitre olması gerektiğini, daha düşük konsantrasyonların yara iyileşmesini optimum düzeylerin altında etkilediğini, daha yüksek konsantrasyonların ise, yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemediğini, hatta inhibe ettiğini bildirmişlerdir (201).

TZP'nin yumuşak ve/veya sert doku iyileşmesini hızlandırdığını belirten çalışmalar bulunmasına karşın (194), TZP kullanımının doku iyileşmesinde olumlu bir katkısı olmadığını yada çok az katkısı olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (202).

Cheng ve ark. kafatasında defekt açtıkları 18 tavşanı 3 gruba ayırmışlardır. Birinci gruba kemik iliği kaynaklı stromal hücreler + TZP, ikinci gruba otojen partiküller kansellöz kemik grefti, üçüncü gruba tek başına TZP uygulamışlardır. En düşük defekt rejenerasyonunun TZP'nin tek başına uygulandığı grupta meydana geldiğini, diğer iki grupta yeni kemik oluşumunun anlamlı düzeyde olduğunu bildirmişlerdir (184).

Aghaloo ve ark. tavşan kafataslarında açılan 8mm'lik defektleri kontrol grubunu boş bırakacak şekilde, otojen greft, TZP, otojen greft + TZP kullanarak greftlemişlerdir. Defektleri; dijital radyografi, histolojik ve histomorfometrik olarak 1., 2. ve 4. aylarda

incelemişlerdir. Otojen greftin tek başına ve TZP ile birlikte kullanıldığı defektlerde; kemik yoğunluğunda histomorfometrik ve radyolojik olarak belirgin bir artış gözlenmesine rağmen TZP'nin otojen greft ile birlikte kullanılmasının kemik oluşması açısından belirgin bir etkisinin olmadığını ifade etmişlerdir. TZP'nin tek başına kullanıldığı grup ile kontrol grubu arasında kemik oluşması açısından belirgin bir fark olmadığını da belirtmişlerdir (203).

Butterfield ve ark. 12 yeni zelandalı tavşanında yaptıkları çalışmada, tavşanların sağ iliyak kemiklerinden otojen kemik grefti elde ettikten sonra, bilateral sinüs ogmentasyon işlemi yapıp, sağ tarafa TZP + otojen greft, sol tarafa otojen grefti tek başına uygulamışlardır. Yazarlar, 2., 4. ve 8. haftalarda tavşanları sakrifiye edip bilgisayarlı tomografi ve histomorfometrik analiz yöntemleri ile inceledikleri örneklerde, TZP'nin sinüs ogmentasyon işlemlerinde, greftlenen bölgenin iyileşmesinde istatistiksel olarak bir etkisinin olmadığını savunmuşlardır (202).

Kanthan, Cheng, Aghaloo ve Butterfield gibi araştırmacılar deney hayvanı olarak tavşanları tercih ettikleri gibi biz de çalışmamızda TZP'nin elde edilmesi için en az 10-12 ml kana ihtiyaç duyulması ve açılacak olan kemik defektlerinin uygun genişlikte ve derinlikte oluşturulabilmesi açısından deney hayvanı olarak tavşanları seçtik.

Choi ve ark. yaptıkları çalışmada 8 adet Mongrel köpeği kullanmışlardır. Köpeklerin sağda ve solda olmak üzere küçük azı dişlerini çekmişler ve çekim bölgelerini üç ay süresince iyileşmeye bırakmışlardır. Üç ay sonunda iki tarafa mandibulaya miniplak koyduktan sonra, 15 mm'lik defektler oluşturacak şekilde rezeksiyon işlemi yapıp alınan kemik blokları ezerek, bir tarafa TZP ile birlikte, diğer tarafa TZP'siz olarak defekt yerlerine yerleştirmişlerdir. 6 hafta sonra alınan kemik biopsilerinin histopatolojik incelemesinde, TZP grubundaki kemik oluşumunun %37, diğer grupta %57 civarında olduğunu, hatta TZP'nin uygulandığı taraftaki greftin yeniden şekillenmesinde bir gecikmenin söz konusu olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar, bu sonucun TZP'nin greft içerisindeki konsantrasyonuna bağlı olabileceğini düşünürken, greftin içerisindeki ideal TZP konsantrasyonunu belirlemek için daha çok in vivo ve in vitro çalışmanın yapılması gerektiğini savunmuşlardır (174).

Casati ve ark. 10 köpeğin çenelerine 20 adet implant yerleştirip, implantların çevresinde oluşan dehiscens ve fenestrasyon defektlerini TZP jeli kullanarak kapatmaya

çalışmışlardır. Araştırmacılar, TZP'nin tek başına dental implantların çevresinde meydana gelen defektlerde yeni kemik oluşumunu arttırmadığını belirtmişlerdir (183).

Carvalho ve ark. köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada, alt birinci büyük azı dişlerinin mezialinde ve distalinde olmak üzere, 3 duvarlı kemik içi defekt oluşturmuşlardır. Birinci defekt kontrol amacı ile boş bırakılırken, ikinci defekte biyoaktif cam, üçüncü defekte TZP, dördüncü defekte TZP + biyoaktif cam uygulamışlardır. Araştırmacılar, bu tür defektlerin periodontal rejenerasyonunda TZP kullanımının istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını, bu maddelerin periodontal defektlerin tedavisindeki avantajları ve dezavantajlarını incelemek için daha çok araştırmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (178).

Sanchez ve ark. 9 köpek üzerinde oluşturdukları implant çevresi defektlerde, birinci gruba demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik grefti + TZP, ikinci gruba demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik greftini uygulamışlardır. Üçüncü gruba ise tedavi uygulamamışlardır. TZP'nin ksenojenik greftler ile birlikte kullanımının iyileşme döneminde kemik oluşumunu hızlandıran bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (204).

Gerard ve ark. 12 köpek mandibulasında bilateral olarak açtıkları defektlere, sağ tarafa otojen iliyak kortikokansellöz kemik grefti + TZP ve sol tarafa otojen iliyak kortikokansellöz kemik greftini tek başına uygulamışlar, 13'üncü köpekte bilateral olarak açtıkları defektlere ise, sağ tarafa sadece TZP uygularken, sol tarafı boş bırakmışlardır. Araştırmacılar, TZP'nin otojen olarak greftlenen bölgenin iyileşmesini 1.ve 2. aylarda arttırdığını, 2 ay sonra bu etkinin kaybolduğunu, bununla birlikte, TZP kullanımının kemik oluşma oranını ve trabeküler yoğunluğu etkilemediğini belirtmişlerdir (205).

Froum ve ark. 3 hastaya bilateral sinüs lift yapıp, bir tarafa bio-oss (deproteinize sığır kemiği) + TZP, diğer tarafa bio-oss'u tek başına uygulayıp, implant yerleştirmişlerdir. Araştırmacılar, inceledikleri kemik örneklerinde yeni oluşan kemik açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (180).

Çalışmamızda, 28. ve 56. günlerde, zeolit grubunda oluşan kemiğin yüzde olarak daha fazla olmasına rağmen, zeolit + TZP ile zeolit grubunda oluşan kemik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gözlemledik. Bu sonuçlar TZP'nin

olumlu etkilerinin görülmediği Butterfield, Choi, Carvalho, Sanchez ve Forum gibi yazarların çalışmalarıyla uyum sağlamaktadır.

TZP ile ilgili olarak yapılan çalışmaların birbirleriyle çelişen sonuçlar vermesi, çalışmaların insan yada hayvan üzerinde yapılmasına, oluşturulan defektlerin büyüklüğüne, TZP'nin biyolojik etkilerinin farklılık göstermesine, TZP'nin hazırlanış biçimine , TZP ile birlikte kullanılan greft materyalinin tipine ve incelenen zaman dilimlerinin farklılıklarına bağlanabilir (179).

Doğal zeolitler, benzersiz özelliklere sahip volkanik minerallerdir. Kimyasal yapıları itibarı ile, sulu alüminyum silikat grubuna dahil edilirler. Birbirine bağlantılı ve bir kafesi andıran, hidrojen, oksijen, alüminyum ve silikon içermektedirler. Zeolit grubunda yer alan 48 mineral arasında, yer yüzünde en çok bulunan klinoptilolit mineralidir. Klinoptilolit, radyoaktif atıkların arıtmasında yıllardır kullanılmaktadır. Zeolitler düşük maliyetli olmaları, Sezyum (Cs) , stronsiyum (Sr) gibi elementleri ve radyoaktif izotopları absorbe edip, üç boyutlu kristal yapısında tutabilmeleri, yüksek iyon alışveriş kapasiteleri ve ağır metal katyonlara afiniteleri nedeni ile çeşitli su arıtma işlemlerinde kullanılmaktadırlar (206).

1991 yılında **Tillan** ve ark. yaptıkları çalışmada, 12 haftalık farelerde doğal zeolit'in toksisitesini araştırarak hayvanlarda biyolojik hasar oluşturmadığını ve toksik etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışma Kübalı ilaç kontrol kurumunda doğal zeolit'in toksikoloji çalışmalarında temel bir çalışma olarak kabul görmüştür (207).

Jung ve ark. yaptıkları çalışmada, farelerin alüminyum silikat içeren yemler ile beslenmeleri sonucu hayvanların hücresel ve hümorale immün sistemlerinin kuvvetlendiğini ifade etmişlerdir. Araştırmacılar, Porcine circovirus tip 2 ile enfekte olan ve aynı yem ile beslenen domuzlardan aldıkları burun salgı kültürleri, serum ve akciğer örneklerinin ise, kontrol grubuna oranla daha az virüs içerdiğini belirtmişlerdir (208).

Katsoulos ve ark. 52 ineği 3 gruba ayırıp, birinci gruba %1.25 klinoptilolit içeren, ikinci gruba %2.5 klinoptilolit içeren ve üçüncü gruba kontrol amacı ile klinoptilolit içermeyen yem vermişlerdir. Uzun süreli %2.5 klinoptilolit içeren yem ile beslenen ineklerde, laktasyon döneminin ilk aylarında meydana gelen ketozis oranının azaldığını ve süt verimliliğinin arttığını belirtmişlerdir. Yazarlar ayrıca, klinoptilolit kullanımının, ineklerde protein metabolizmasına yada karaciğer fonksiyonlarına herhangi bir yan etkisinin olmadığını vurgulamışlardır (209).

Katsoulos ve ark. keçi yemlerine katılan %2.5 klinoptilolit'in uzun süreli kullanımının, doğan yavruların kilosuna, süt verimliliği ve içeriğine olan etkilerini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada, klinoptilolit katkılı yem ile beslenen keçilerin yavrularının daha kilolu doğduğunu, sütün verimliliği ve yağ oranını arttığını belirtmişlerdir. Yazarlar, uzun süreli klinoptilolit destekli yemlerle beslenmenin karaciğer ve safra salgısı üzerine herhangi bir yan etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (210).

Pond ve ark. 500 veya 1000 ppm kurşun içeren domuz besinlerine %1 klinoptilolit katarak, domuzların karaciğer ve böbreklerindeki kurşun oranlarını belirgin bir şekilde düşürmeyi başarmışlardır (211).

Zeolit gibi alüminyum silikat içeren minerallerin, özellikle domuz, dana ve ratlarda barsak hastalıklarına bağlı olarak gelişen diyareyi azaltmaları gibi birçok biyolojik özelliğe sahip oldukları bilinmektedir (212).

Barrios, ishal kesici olarak kullanılan enterex, antiasit olarak kullanılan neutacid gibi doğal zeolit içeren tablet formundaki ilaçların fiziksel, kimyasal ve teknolojik özelliklerini incelemiştir. Doğal zeolitin etkisinin barsaklarda başladığını ve diyarenin ana etkenleri olan maddeleri absorbe ettiğini belirtmiştir (213).

Pavelic ve ark. melanom hücrelerini enjekte ettikleri farelerin bir bölümünün yemlerine mikron zeoliti oral ve gastrik tüplerle, diğer bölümüne periton içine enjekte etmişlerdir. Bu beslenme sonucunda her iki grupta da melanom metastazında azalma gördüklerini ifade ederek bu maddenin farelerde periton makrofajlarının sayılarını arttırdıklarını belirtmiş, antimetastatik ve immünoestimulan etkisine dikkat çekmişlerdir (214).

Gümüş zeolit, gümüş iyonlarını içeren ve hemen hemen bütün mikroorganizmalara antimikrobiyal etki gösteren kristalize alüminyum silikat materyalidir. **Matsuura** ve ark. yaptıkları in vitro çalışmada, gümüş zeolit içeren doku düzenleyicilerinin, *Candida albicans* ve hastane enfeksiyonu etkenleri olan *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerine uzun süreli ve olumlu antimikrobiyal etki gösterdiklerini belirtmişlerdir (215).

Abe ve ark. salivanın, %2 oranında gümüş zeolit içeren antimikrobiyal doku düzenleyicileri üzerine etkisini araştırmak amacı ile yaptıkları çalışmada, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Streptococcus milleri* gibi mikroorganizmaları incelemiştir. Gümüş zeolitin, özgün bir antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu, *Streptococcus milleri* ve *Pseudomonas aeruginosa* dışındaki tüm mikroorganizmalarda bu etkinin korunduğunu ve 28 gün boyunca salivadan etkilenmediğini belirtmişlerdir (216).

Çınar ve ark. cam iyonmer kanal patlarına %0.2 ve %2 oranlarında gümüş zeolit katmışlardır. Yazarlar, gümüş zeolitin katılmasının cam iyonmer patların *Streptococcus milleri*, *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecalis* türleri üzerine antibakteriyal etkisini arttırdığını belirtmişlerdir (35).

Patel ve ark., yaptıkları in vitro çalışmada, antimikrobiyal zeolit ile cam iyonmer karışımının kanal patı olarak kullanıldığında, 90 güne varan antiseptik etki gösterdiğini belirtmişlerdir (217).

Casemiro ve ark. üç çeşit akrilik resini kullanarak yaptıkları çalışmada, her resinden 50 adet dikdörtgen örnek oluşturup, her 50 örneği 5 gruba ayırmışlardır. Birinci gruba %0, ikinci gruba %2.5, üçüncü gruba %5, dördüncü gruba %7.5 ve beşinci gruba %10 gümüş-çinko zeolit katmışlardır. Yazarlar, zeolit katmadıkları örneklerde antimikrobiyal aktiviteye rastlamamışlardır. Araştırmacılara göre, akrilik resinlere gümüş-çinko zeolitlerin katılması, doz ile doğru orantılı olarak resinlere antimikrobiyal özellik kazandırmasına rağmen resinlerin mekanik özelliklerini olumsuz olarak etkilemektedir (36).

Kawahara ve ark. periodontal hastalıklarda etkili olan, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ve *Prevotella intermedia*, diş çürüklerine yol açan *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis* ve *Actinomyces viscosus*, solunum yolları enfeksiyonlarına yol açan *Staphylococcus aureus* gibi mikroorganizmalar üzerine gümüş zeolitin antibakteriyal özelliğini araştırmışlardır. Yazarlar, Gümüş zeolitin anaerobik şartlarda deneye dahil edilen tüm mikroorganizmaların büyümesini engellediğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar, gümüş zeolitin aerobik ortamlarda etkinliğini gösteren çalışmalarında gözönünde bulunduklarında, bu maddenin aerobik ve anaerobik ortamlarda bulunan

mikroorganizmaları baskılayabileceğini ve dental materyallere antibakteriyal özellik katmak açısından uygun bir seçenek olabileceğini söylemişlerdir (37).

Biz de çalışmamızda absorban özelliğinin yanında birçok önemli özelliği olan zeolitin klinoptilolit formunu greft materyali olarak kullandık. Çalışmamızın sonucunda 28. günde zeolit uygulanan defektlerde kemik iyileşmesinin, kontrol ve TZP + zeolit uygulanan defektlere göre istatistiksel olmasada daha fazla olduğunu gördük. Zeolitin serum düzeyindeki değişiklikler ve uygulandığı dokularda herhangi bir patoloji meydana getirip getirmediği konusunda ise, değişik ve kapsamlı birçok çalışmaya ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Sonuç ;

Günümüzde oral ve maksillofasiyal kemiklerde meydana gelen defektlerin rehabilitasyonu için birçok yöntem başarı ile kullanılmaktadır. Tıp ve diş hekimliğinde değişik alanlarda kullanım olanağı bulan zeolitin greft maddesi olarak in vivo kullanımına rastlamadık. Zeolitin antimikrobiyal etkisi, düşük toksisitesi, viskoelastik ve biyolojik uyumluluğu, kolaylıkla steril edilebilir ve steril şartlarda saklanabilir olması, mezoporoz ve çözünmeyen yapısıyla, kaybolan kemik dokusunun telafisinde etkin rol oynayarak, osteoklastik aktiviteyi tetikleyebileceği ve osteoblastların yerleşmesine olanak sağlayacak yapıda olmasından dolayı zeoliti greft materyali olarak kullandık.

TZP yada plazma konsantresi, sınırlı bir hacimde yoğun trombosit içeren bir kan komponentidir. TZP ile ilgili yapılan birçok araştırma, kemik greftlerinin başarısını arttırdığını göstermektedir. Çalışmamızda TZP'yi birçok önemli özelliği yanında zeolite osteoindüktif özellik kazandırmak amacıyla kullandık.

28. günde zeolit grubu osteogenezis değerlerinin, TZP + zeolit ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasada, yüzde olarak daha iyi olduğu görüldü. 56. günde kontrol grubu ile zeolit grubu arasında istatistiksel anlamda fark görülmedi. 28. ve 56. günde defektler arasında ciddi yangı ve fibrozis olayları görülmedi.

Çalışmamızda zeolite TZP katılmasının, zeolite olumlu bir özellik katmadığını gördük. Bu sonucu, TZP'nin hazırlanış biçimine, biyolojik etkilerinin farklılık göstermesine, defektin büyüklüğüne, kullanılan greft materyalinin tipine ya da incelenen zaman dilimlerinin farklılığına bağlayabiliriz.

TZP hazırlanmasındaki zorluklar göz önüne alındığında, saf zeolitin greft malzemesi olarak kullanılmasının daha başarılı olacağı, sonuç olarak vaka sayısının arttırılarak daha geniş kapsamlı ve farklı çalışmaların yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1) Aichelmann-Reidy M.E., Yukna R.A. Bone replacement grafts. The bone substitutes. *Dent Clin North Am* 1998; **42**: 491-503.
- 2) Archer W.H. *Oral and Maxillofacial Surgery*. Philadelphia: W.B.Saunders; 1975, pp. 1512-26.
- 3) Ballı B. Kemik iyileşmesi ve iyileşmeyi etkileyen faktörler. Bitirme tezi. İ. Ü. Dişhekimliği Fakültesi. İstanbul; 2004.
- 4) Buckwalter J.A., Einhorn T.A., Simon S.R., Eds., *Orthopaedic Basic Science: The Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System*. 2nd Edition. Rosemont, Illinois; 2000, chap. 8.
- 5) Carranza F.A. Bone loss and patterns of bone destruction in: Newman M.G., Takei H.H., Carranza F.A.(eds). *Carranza's Clinical Periodontology*. 9. ed. W.B. Saunders Publishing, Philadelphia; 2002, pp. 354-58.
- 6) Cowin S. C. *Bone Mechanics Handbook*. 2nd ed. Boca, Raton, London, New York, Washington CRC Press 2001; Bölüm 1: pp. 1-68, Bölüm 2: pp. 1-24.
- 7) Dorfman H.D., Czerniak B. Bone cancers. *Cancer* 1995; **5**: 203-10.
- 8) Gupta M.C., Maitra S. Bone graft substitutes; Past, present, future. *J Postgrad Med* 2002; **48** : 142-48.
- 9) Spector M. *Basic Principles of Tissue Engineering*. In "Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics". Lynch S.E., Genco R.J., Marx, R.E. 1st edition Quintessence Publishing, 1999, chap 1.

- 10) Wang X., Ma J., Wang J., He B. Bone repair in radii and tibias of rabbits with phosphorylated chitosan reinforced calcium phosphate cements. *Biomaterials* 2002; **23**: 4167-176.
- 11) Loty B, Courpied JP, Tomeno B, Postel M, Forest M, Abelanet R. Bone allografts sterilised by irradiation. Biological properties, procurement and results of 150 massive allografts. *Int Orthop* 1990;**14**:237-42.
- 12) Declercq H.A., Verbeeck R.M.H., De Ridder L.I.F.J.M., Schacht E.H and Cornelissen M.J. Calcification as an indicator of osteoinductive capacity of biomaterials in osteoblastic cell cultures. *Biomaterials* 2005; **26**: 4964-974.
- 13) Vaccaro A.R. The role of the osteoconductive scaffold in synthetic bone graft. *Orthopedics* 2002; **25**: 571-78.
- 14) Ouhayoun J.P et al. Influence of biomaterials on the healing pattern of bony defects in miniature pig mandible. *J Dent Res* 1989; **68**:1244.
- 15) Yukna R.A., Mayer E.T., Amos S.M. 5-year evaluation of durapatite ceramic . alloplastic implants in periodontal osseous defects. *J. Periodont* 1989; **60**: 544-51.
- 16) Thorwarth M., Rupprecht S., Falk S., Felszeghy E., Wiltfang J and Schlegel, K.A. Expression of bone matrix proteins during de novo bone formation using a bovine collagen and platelet-rich plasma (prp)—an immunohistochemical analysis. *Biomaterials* May 2005; **26**:2575-584.
- 17) Stevenson S., Emery S.E., Goldberg V.M. Factors affecting bone graft incorporation. *Clin Orthop Relat Res* 1996; **324**: 66-74.
- 18) Tözüm T.F., Demiralp B. Platelet - rich plasma: A promising innovation in dentistry. *Journal of the Canadian Dental Association*. 2003; **69**: no:10.

- 19) Shlegel K.A., Donath K., Rupprecht S., Falk Zimmermann, R. Felszeghy., Wiltfang J. De novo bone formation using bovine collagen and platelet-rich plasma. *Biomaterials* 2004; **25**:5387-393.
- 20) Ferreira C.F.,Gomes M.C.C., Filho J.S., Granjeiro J.M., Simoes C.M.O., Magini R.S. Platelet-rich plasma influence on human osteoblasts growth. *Clin. Oral. Impl. Res.* 2005; **16**; 456-60.
- 21) Fennis J.P.M., Stoelinga P.J.W., Jansen J.A. Mandibular reconstruction: A clinical and radiographic animal study on the use of autogenous scaffolds and platelet-rich plasma. *Int.J. Oral Maxillofac. Surg.* 2002; **31**: 281-86
- 22) Choi B.H., Zhu S.J., Kim B.Y., Huh J.Y., Lee S.H and Jung J.H. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an *invitro* study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2005; **34**: 420-24.
- 23) Kawase, T., Okuda, K., Saito, Y., Amizuka, N., Suzuki, H., Yoshie, H. Platelet-rich plasma provides nucleus for mineralization in cultures of partially differentiated periodontal ligament cells. *In Vitro Cellular & Development-Animal:* 2005; **41**:171-76.
- 24) Kassolis, J.D., Rosen, P.S., Reynolds, M.A. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series. *J. Periodontol.* 2000; **71**: 1654-661.
- 25) Rodriguez, A., Anastassov, G.E., Lee, H., Buchbinder, D., Wettan, H. Maxillary sinus augmentation with deproteinated bovine bone and platelet rich plasma with simultaneous insertion of endosseus implants. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2003; **61**: 157-63.
- 26) Sammartino, G., Tia, M., Marenzi, G., Lauro, A.E., D'Agostino, E., Claudio, P.P. Use of autologus platelet-rich plasma (PRP) in periodontal

- treatment after extraction of impacted mandibular third molars. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2005; **63**: 766-770.
- 27) Ivkovic, S., Deutsch, U., Silberbach, A., Walraph, E., Mannel, M. Dietary supplementation with the tribomechanically activated zeolite clinoptilolite in immunodeficiency: Effects on the immune system. *Advances in Therapy*, 2004; **21**: 135-47.
- 28) Farkas, A., Rozic, M., Barbaric-Mikocevic, Z. Ammonium Exchange in leakage waters of waste dumps using natural zeolite from the Krapina region, Croatia. *Journal of Hazardous Materials*; 2005; B117: 25-33.
- 29) Ören, A.H., Kaya, A. Factors affecting adsorption characteristics of Zn^{2+} on two natural zeolites. *Journal of Hazardous Materials*; 2006; B131: 59-65.
- 30) Zorpas, A.A., Vassilis, I., Loizidou, M., Grigoropoulou, H. Particle size effects on uptake of heavy metals from sewage sludge compost using natural zeolite clinoptilolite. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2002; 250: 1-4
- 31) Doula, M.K. Simultaneous removal of Cu, Mn and Zn from drinking water with the use of clinoptilolite and its Fe-modified form. *Journal of Water Research*, 2009; **43**: 3659-72
- 32) Leonard Oste, A., Theo Lexmond, M., Willem Van Riemsdijk, H. Metal immobilization in soils using synthetic zeolites. *J. Environ. Qual*, 2002; **31**: 813-821.
- 33) Pavelic, K., Hadzija, M., Bedrica, L., Pavelic, J., Dikic, I., Katic, M., Kralj, M., Bosnar, M. H., Kapitanovic, S., Poljak-Blazi, M., Krizanac, S., Stojkovic, R., Jurin, M., Subotic, B., Colic, M. Natural zeolite clinoptilolite: new adjuvan in anticancer therapy. *J. Mol Med*, 2001; **78**: 708-720.

- 34) Kyriakis, S.C., Papaioannou, D.S., Alexopoulos, C., Polizopoulou, Z., Tzika, E.D., Kyriakis, C.S. Experimental studies on safety and efficacy of the dietary use of a clinoptilolite-rich tuff in sows: a review of recent research in Greece. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2002; **51**: 65-74.
- 35) Çınar Ç., Ulusu, T., Özçelik, B., Karamüftüoğlu, N., Yücel, H. Antibacterial effect of silver-zeolite containing root-canal filling material. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials in Wiley InterScience*(www.interscience.wiley.com), 2009
- 36) Casemiro, L.A., Martins, C.H.G., Pires-de-Souza, F.C.P., Panzeri, H. Antimicrobial and mechanical properties of acrylic resins with incorporated silver-zinc zeolite-part I. *Gerodontology*, 2008; **25**: 187-194.
- 37) Kawahara, K., Tsuruda, K., Morishita, M., Uchida, M. Antibacterial effect of silver-zeolite on oral bacteria under anaerobic conditions. *Dental Materials*, 2000; **16**: 452-455.
- 38) Fawcett DW, Bloom W. *A textbook of histology*. WB Saunders Comp. 10th ed. Philadelphia, London, Toronto 1975; 244-82.
- 39) Baron, R. *Anatomy and ultrastructure of bone, in Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism*. 4.ed. Favus, M.1., Ed. Lippincottwilliams & Wilkins, 1999, chap.1.
- 40) Mc Lean FC, Urist MR. *Bone: Fundamentals of the Physiology of Skeletal Tissue*. 3rd ed. Chicago, University of Chicago Press, 1968.
- 41) Nordin M, Frankel VH. *Biomechanics of Whole Bone and Bone Tissue*. Philadelphia, Lea and Febiger, 1980, pp 15-60.
- 42) Simmons DJ. Fracture healing. In Urist MR (ed): *Fundamental and Clinical Bone Physiology*. Philadelphia, JB Lippincott, 1980, pp.283-330.

- 43) Ham AW, Harris WR. Repair and transplantation. In: Bourne GH (ed): *Biochemistry and Physiology of Bone*. Vol I. New York, Academic Press, 1971, pp.338-399.
- 44) Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L, et al. The biosynthesis of collagen and its disorders. *N Engl J Med* 1979; 301: 13.
- 45) Duthie RB. *Bone and Joint Tissues*. In : Kyle J, Karey LC (eds). (1989) *Scientific Foundations of Surgery* 4.ed. Heinemann Medical Books, London, 1989: 150 – 166.
- 46) Hollinshead HW, Rosse C. (1985) *Textbook of Anatomy*. 4.ed. Harper & Row Publishing, Philadelphia, 24-30.
- 47) Soydan N. (1985) Genel Histoloji. İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul, 100-119.
- 48) Young B, Heath JW. (2000) *Wheather's Functional Histology* 4.ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 142-151.
- 49) Hollinger J.O., Buck C.D., Bruder P.S. *Biology of Bone Healing: Its Impact on Clinical Therapy*. In “Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics”. Lynch S.E., Genco R.J., Marx, R.E. 1st edition Quintessence Publishing, 1999, chap 1.
- 50) Langer R., Vacanti J.P. Tissue engineering. *Science*. 1993; 260: 920-926.
- 51) Alturfan, A. K., Akalın, Y. (2002). *Ortopedik Travmatoloji*. İstanbul : Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Sti. 10-14.
- 52) Gehron-Robey, P., Boskey, A. L. (1996) The biochemistry of bone, in *Osteoporosis*. Marcus, E., Feldman, D., Kelsey, J., Eds., Academic Pres, San Diego, chap.4. page 74-8

- 53) Gorski JP. (1998) Is all bone the same? Distinctive distributions and properties of non-collagenous matrix proteins in lamellar vs. woven bone imply the existence of different underlying osteogenic mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med*; 9 :201-223.
- 54) Jee WSS. (2001) *Integrated Bone Tissue Physiology: Anatomy and Physiology*. In: Cowin SC (ed). *Bone Mechanics Handbook*. 2. ed. CRC Press, Florida; 1-68.
- 55) Bernard GW. Healing and repair of osseous defects. (1991) *Dent Clin North Am*; **35** :469-477
- 56) Martin, R.B. Burr, D.B., (1989) *Mechanical adaptation, in Structure, Function and Adaptation Of Compact Bone*. Raven Press, New York, chaps.2,4,7 and 8.
- 57) The Orthoteers Orthopedic Education Resource, 10 January 2001. Bone & fracture mechanics, Bone-structure & function. Available at :<http://www.orthoteers.co.uk> Giriş tarihi 24 Subat 2004.
- 58) Türek, S. L. (1980) *Ortopedi İlkeleri ve Uygulamaları*. Florida - Miami: Mount Sina Tıp Merkezi ve Miami Kardiyoloji Enstitüsü; 32-151.
- 59) Dietz, G., Bartholmes, P. *Calcium Hydroxide and Bone Regeneration. Odontological Aspects of Induced Osteogenesis in Experimet and Clinical Practice*. München: ISNB 3-924943-07-9.
- 60) Jee, W~ S. S., *Structure and function of bone tissue, in Orthopaedics, Principles of Basic and Clinical Science*, Bronner, F. and Worrell, R. V., Eds., CRC Press, Boca Raton, FL, 1999, chap. 1.
- 61) Addison WC. Enzyme histochemical properties of kitten osteoclasts in bone imprint preparations. *Histochem J* 1978; 10: 645.
- 62) Kaye M. When is it an osteoclast? *J Clin Pathol* 1984; 37: 398.

- 63) Clara M, Maskar Ü. (1972) *Histoloji I*. 2.Baskı. İstanbul : Sermet Matbaası.; 274-306.
- 64) Junguiera, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O. (1998) *Temel Histoloji*. 8.Baskı. İstanbul : Barış Kitabevi Ltd. Sti. 132-151.
- 65) Leeson, T. S., Leeson, C. R. (1976) *Histology*. 4th edn. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company; 144-164.
- 66) Price JS, Oyajobi BO, Russel RGG. The cell biology of bone growth. İnternette web sayfası, Erişim 01.10.2006, Department of human metabolism and clinical biochemistry, Sheffield University Medical School UK: <http://www.unu.edu/Unupress/food2/UID06E/uid06e0u.htm>
- 67) Cowin SC. *Bone mechanics*. Webster SSJ. Sec I;1,1-1,27. Majeska RJ. Sec I;2. Hart RT.Sec V;31. Prendergast PJ, Meulen MCH. Sec V;32. CRC Pres LLC. 2nd ed.Boca Raton London New York Washington DC, 2001.
- 68) Wozney, J. M. (1998) The bone morphogenetic protein family: multifunctional cellular regulators in the embryo and adult. *Eur J Oral Sci*; 106 (Suppl 1): 160- 166.
- 69) Yang, N.N., Byrant, H.U., Hardikar, S., Sato, M., Galvin,R.J.S., Glasebrook, A.L., Termine, J.D. (1996) Estrogen and raloxifene stimulate transforming growth factor -3 gene expression in rat bone: A potential mechanism forestrogen- or raloxifene- mediated bone maintenance. *Endocrinology*; 137, 2075- 2084.
- 70) Young RW. Nucleic acids, protein synthesis and bone. *Clin Orthop Rel Res* 1963; 26: 147.
- 71) Marks SC Jr. The origin of osteoclasts: Evidence, clinical implications and investigate challenges of an extraskeletal source. *J Oral Pathol* 1983; 12: 226.

- 72) Puzas, F. J. and Lewis, G. D., *Biology of osteoclasts and osteoblasts, in Orthopaedics. Principles of Basic and Clinical Science*, Bronner, F., and Worrell, R. V., Eds., CRC Press, Boca Raton, FL, 1999, chap. 3.
- 73) Owen M. Histogenesis of bone cells. *Calcif Tissue Res* 1978; 25: 205.
- 74) Baron R., *Anatomy and ultrastructure of bone, in Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism*, 4th ed., Favus, M. 1., Ed., Lippincottwilliams & Wilkins, 1999, chap. 1.
- 75) Sandy C. Marks, J.R. and Steven N. Popoff: Bone cell biology: The regulation of development, structure and function in the skeleton. *The American Journal Of Anatomy* 1988; 1 83: 1-44.
- 76) Erickson EF, Axelrod DW, Melsen F. *Bone Histomorphology*, Raven Press, New York, 1994.
- 77) Kalfas H.I. Principles of Bone Healing. *Neurosurg Focus*. 2001; **10**; 1-4.
- 78) Garant, P. R. *Oral Cells And Tissues*. Quintessence Publishing Co. Inc. Illinois: 2003 Chapter 7-8.
- 79) Tomin, E., Beksaç , B., Lane , M.L. Amerika Bileşik Devletlerinde ortopedik girişimlerinde otogreftlerin yerine kullanılan materyallere toplu bakış. Derleme. *Journal of arthroplasty & arthroscopic surgery*. Vol. 13, No. 2, (114-129 129), 200 2002.
- 80) Meade JB, Cowin SC, Klawitter JJ, Van Buskirk WC, Skinner HB. (1984) Bone remodeling due to continuously applied loads. *Calcif Tissue Int*; 36, 25-30.
- 81) Ozaki A. Role of fracture hematoma and periosteum during fracture healing in rats. Interaction of fracture hematoma and the periosteum in the initial step of the healing process. *J Orthop Sci* 2000; **5**: 64-70.

- 82) Cruess RL. *Healing of bone, tendon and ligament Fractures* 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Co, 1984; **1**: 147-167.
- 83) Caplan A.I., Pechak D. *The cellular and molecular biology of bone formation*. In: Peck W.A.(Ed). *Bone and Mineral Research*. New York: Elsevier, 1987:117.
- 84) Marks S.C., Popoff S.N. *Bone cell biology: The regulation of development, structure, and function in the skeleton*. *The American Journal of Anatomy* 1988; **183**: 1-44.
- 85) Buckwalter J.A., Einhorn A.T., Bolander E.M., Cruess L.R. *Healing of the musculoskeletal tissues*. In “*Rockwood and Green’s Fractures in Adults*. 4th edition.” Rockwood A.C., Green P.D., Buchholz W.R., Heckman D.J. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996, chap. 5.
- 86) Campbell J.T., Kaplan F. The role of morphogens in endochondral ossification. *Calcif Tissue Int.* 1992; **50**: 283.
- 87) Hall B.K. The embryonic development of bone. *Am Sci* 1988; **76**: 174.
- 88) Gürsoy N. *Ortodontinin biyolojik temelleri: Kafa, yüz, çene büyüme ve gelişimi*. Doyuran Matbaası, İstanbul, 1988.
- 89) Güven Y. Kıkırdak Kemik ve Diş Biyokimyası. İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Biyokimya ders notları, Mart 1988.
- 90) Tanyel RC. (2005) Ksenogreft kemik esaslı greft materyalinin deneysel kemik defektlerine kemik iliği ve mononükleer hücre ile birlikte uygulanmasının iyileşme üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması olarak değerlendirilmesi Doktora tezi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı. İstanbul
- 91) Fonseca RJ, Walker RV. (1991). *Oral and Maxillofacial Trauma*. V.1, WB Saunders, Philadelphia.

- 92) Brond AR, Rubin TC. *Fracture healing. Surgery of the musculoskeletal system*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990; **1**: 93-114.
- 93) Kılıçoğlu SS. *Mikroskopi düzeyinde kırık iyileşmesi*. Ankara Üniv. Tıp Fakültesi Mecmuası 2002; **55**: 143-150.
- 94) Treueta J. A theory of bone formation. *Acta Orth Scand* 1962; **32**: 190.
- 95) Baron T, Tran Van P, Vignery A. Local control of bone remodelling: a suggested role for receptor mediated endocytosis. New York, Excerpta Medica 1982; 123-127. 8-6.
- 96) Isogai Y, Akatsu T, Ishizuya T, Yamaguchi A, et al. Parathyroid hormone regulates osteoblast differentiation positively or negatively depending on the differentiation stages. *J Bone Miner Res* 1996; **11**:1384-1393.
- 97) Bassett CAL, et al. Biophysical principles of affecting bone structures. *The Biochemistry and Physiology of Bone*. G. H. Bourne (Ed.), Acad. Press, Inc. New York. 1971: 1-76.
- 98) Boden SD, Hair G, Titus L, et al. Glucocorticoid-induced differentiation of fetal rat calvarial osteoblasts is mediated by bone morphogenetic protein-6. *Endocrinology* 1997; **138**: 2820-28.
- 99) Frost H.M. The biology of fracture healing and over view for clinicians part I. *Clin. Orthop Rel Res* 1979; **248**: 283-93.
- 100) Gerstenfeld, L. C. and Einhorn, T. A.: COX Inhibitors and Their Effects on Bone Healing. *Expert Opin. Drug Saf.* 2004; **2**:131-136.
- 101) Gronowicz GA, McCarthy MB. Glucocorticoids inhibit the attachment of osteoblasts to bone extracellular matrix proteins and decrease integrin levels. *Endocrinology* 1995; **136**: 598-608.

- 102) Lukert BP, Kream BE. *Clinical and basic aspects of glucocorticoids on bone, in Principles of Bone Biology*, Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, Eds. Academic Press, San Diego, 1996, chap. 38.
- 103) Persson BM, Ekelund L, Lovdahl R, Gunterberg B. Favourable results of acrylic cementation for giant cell tumors Acta Orthop Scand. 1984; **55**:209-14.
- 104) Scaglietti O., Marchetti P.G., Bartolozzi P. Final results obtained in the treatment of bone cysts with methylprednisolone acetate (depo-medrol) and a discussion of results achieved in other bone lesions. *Clin Orthop*. 1982; **165**: 33-42.
- 105) Oral O. Laser'in Ağız Cerrahisi Girişimlerinde İyileşme Üzerine Etkilerinin Deneysel Araştırılması, Doktora, 1987.
- 106) Özyuvacı, H., Fırat, D., Soydan, N., Aktaş, S., Oğuz, N., Doğan, Ö., Yalıtırık, M., Ilıcalı, A. Deneysel kemik defektlerine yerleştirilen iki farklı kemik greft materyalinin radyoterapi ve radyoterapi+hiperbarik oksijen uygulaması sonrası dokuda meydana getirdiği reaksiyonların histopatolojik yönden incelenmesi (deneysel çalışma) *Oral İmp Der* 1997; **2**: 60-64.
- 107) O'brien WJ. (2002). *Dental Materials And Their Selection. 3rd edn.* Michigan: Quintessence Publishing Co, Inc. 305-306.
- 108) Shah M. Bone Graft Substitutes: A Review Of Literature. Available at: http://www.goa.org.in/articles/bone_graft_substitute.htm. Giriş tarihi: 28 Kasım 2004.
- 109) Klokkevold PR, Jovanovic SA. *Advanced Implant Surgery and Bone grafting techniques*. In: Newman MG, Takei HH, Corranza FA (eds) *Carranza'' Clinical Periodontology*. WB Saunders Company, Philadelphia, London, New York, St.Louis, Sydney Toronto.
- 110) Mankin HJ, Gebhardt McLong Term results of allograft replacement in the management of bone tumors. *Clin Orthop* 1996; **324**: 86-97.

- 111) Kökden, A., Türker , M. *Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan kemik greftleri ve biyomateryaller. Cumhuriyet Üniversitesi Dishekimligi Fakültesi Dergisi* 1999. Cilt 2, Sayı 2.
- 112) Tomak, Y., Dabak , N., Kökçü , C., Gülman , B., Karaismailoğlu , T.N., Andaç , A. Allogreft kullanımı ve kemik bankası üzerinde deneyimlerimiz. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 2000; **34**: 139-146.
- 113) Atay , M.H., Yılmaz , F.R. İki farklı kemik greftinin histopatolojik olarak incelenmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 2005. Cilt:32, Sayı:4, (172-178).
- 114) Kekilli, E., Yagmur, C., Ertem, K., Türkbilen, B. Kemik greftlerinde nükleer tıp uygulamaları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;**25**:261-79.
- 115) Bafiarır, S., Selek , H., Yıldız., Salık , Y. Ortopedik onkolojide kemik defektlerinin onarımında vaskülarize olmıyan fibula greftleri. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 2005; **39(4)**: 300-306
- 116) Güven, O., Saraçoğlu, U. Solventlerle dehidrate olmuş kortikal kemik plakalar kullanarak osteopromotion tekniği ile kemik defektlerinin iyileşmesi: Pilot çalışma. *T Klin Diş Hek Bil* 2003;**9**:36-41
- 117) Laurencin, C.T., Khan, Y. Bone graft substitute materials. Medicine. Instant Access to the minds of medicine. www.emedicine.com/orthopedic. Last Updated: March 15, 2005.
- 118) Cheng EY, Gebhardt MC. Allograft reconstructions of the shoulder after bone tumor resections. *Orthop Clin North Am* 1991; **22**: 37-48.
- 119) Moore WR, Graves SE, Bain GI. Synthetic bone graft substitutes. *Aust NZ J Surg* 2001; **71**: 6.
- 120) Tadjedin ES, et al. (2002). High Concentrations Of Bioactive Glass Material (Biogran®) vs. Autogenous Bone For Sinus Floor Elevation. *Clin Oral Impl Res*; 13: 428-436.

- 121) Revell, P.A. Pathology of Bone. Great Britain: Springer - Verlag. Berlin Heidelberg: 1986; **1-30**, 203-231.
- 122) The minimalization of morbidity in cranio-maxillofacial osseous reconstruction. 2003. bone graft harvesting asnd coral-derived granules as a bone graft substitute. Available at. <http://www.herkules.Oulu.fi/isbn951429640>. Giriş tarihi: 19 Ocak 2006.
- 123) Tofe, A.J., Watson, B.A., Bowerman, M.A. Solution and cell mediated reserption of grafting materials. *J.Oral İmplantol.* 1991; **17**: 345. Abstract.
- 124) Leonetti, J.A., Rambo, H.M., Thronson, R.R. Osteotome sinus elevation and implant placement with narrow size bioactive glass, 2000, *İmplant Dentistry*, 9, 177- 181.
- 125) Rendu F, Brohard-Bohn B: The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets* 2001; **12**: 261-273.
- 126) Marx, R.E., Carlos, E.R., Eichstaedt, R.M, Schimmele, S.R., Strauss, J.E., Georgeff, K.R. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1998; **85**: 638-46.
- 127) Whitman, D.B., Berry, R.L., Gren, D.M. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997; **55**: 1294-1299.
- 128) Doha, D.M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S.L., Dohan, A.J.J., Mouhyi, J., and Bruno, G. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part: tehnological concepts and evolution. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* March 2006; volume101, number 3: E37-44.
- 129) Roesel JF, Nanney LB: Assessment of differential cytokine effects on angiogenesis using an in vivo model of cutaneous wound repair. *J Surg Res* 58: 449-459, 1995

- 130) Weiler A, Förster C, Hunt P, Falk R, Jung T, Unterhauser FN, Bergmann V, Schmidmeier G, Haas NP: The influence of locally applied Platelet-Derived Growth Factor-BB on free tendon graft remodelling after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 2004; **32(4)**: 881-891.
- 131) Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT: Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004; **91**: 4-15.
- 132) Brissett AE, Hom DB: The effects of tissue sealants, platelet gels, and growth factors on wound healing. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; **11**: 245-250.
- 133) Green DM, Klink B: Platelet gel as an intraoperatively procured platelet-based alternative to fibrin glue. *Plast Reconstr Surg* 1998; **101**: 1161-1162.
- 134) Spindler KP, Nanney LB, Davidson JM: Proliferative responses to Platelet-Derived Growth Factor in young and old rat patellar tendon. *Connect Tissue Res* 1995; **31**: 171- 77.
- 135) Mathes SJ: *Repair and grafting of bone. In: Plastic surgery.* 2nd ed. Saunders Elsevier Inc, Philadelphia, 639-718, 2006
- 136) Vikjær D, Blom S, Hjørting-Hansen E, Pinholt EM: Effect of platelet-derived growth factor-BB on bone formation in calvarial defects: an experimental study in rabbits. *Eur J Oral Sci* 1997; **105**: 59-66.
- 137) Altmeppen J, Hansen E, Bonnländer GL, Horch RE, Jeschke MG: Composition and characteristics of an autologous thrombocyte gel. *J Surg Res* 2004; **117**: 202-207
- 138) Zimmermann R, Jakubietz R, Jakubietz M, Strasser E, Schlegel A, Wiltfang J, Eckstein R: Different preparation methods to obtain platelet components as a source of growth factors for local application. *Transfusion* 2001; **41**: 1217-24.

- 139) Beck LS, Amento EP, Xu Y, Deguzman L, Lee WP, Nguyen T, Gillett NA: TGF-beta 1 induces bone closure of skull defects: temporal dynamics of bone formation in defects exposed to rhTGF-beta 1. *J Bone Miner Res.* 1993; **8**: 753-61.
- 140) Boden SD: Bioactive factors for the bone tissue engineering. *Clin Orthop.* 1999; 367: 84-94.
- 141) Becker JC, Beckbauer M, Domschke W, Herbst H, Pohle T: Fibrin glue, healing of gastric mucosal injury and expression of growth factors: results from a human in vivo study. *Gastrointest Endosc* 2005; **61(4)**: 560-66
- 142) Currie LJ, Sharpe JR, Martin R: The use of fibrin glue in skin grafts and tissue engineered skin replacements: A Review. *Plast Reconstr Surg* 2001; **108**: 1713-26.
- 143) Zhang F, Richards L, Angel MF, Zhang J, Liu H, Dorsett-Martin W, Lineaweaver WC: Accelerating flap maturation by vascular endothelium growth factor in a rat tube flap model. *Br J Plast Surg* 2002; **55**: 59-63.
- 144) Brown GL, Curtsinger LJ, White M, Mitchell RO, Pietsch J, Nordquist R, von Fraunhofer A, Schultz GS: Acceleration of tensile strength of incisions treated with EGF and TGF- β . *Ann Surg* 1988; **208**: 788-94.
- 145) McGee GS, Davidson JM, Buckley A, Sommer A, Woodward SC, Aquino AM, Barbour R, Demetriou AA: Recombinant Basic Fibroblast Growth Factor accelerates wound healing. *J Surg Res* 1988; **45**: 145-153.
- 146) Linkhart TA, Mohan S, Baylink DJ: Growth factors for bone growth and repair: IGF, TGF beta and BMP. *Bone.* 19(1 Suppl): 1S-12S, 1996
- 147) Mochizuki H, Hakeda Y, Wakatsuki N, Usui N, Akashi S, Sato T, Tanaka K, Kumegawa M: Insulin-like growth factor-I supports formation and activation of osteoclasts. *Endocrinology.* 1992; **131**: 1075-80.

- 148) Wiltfang, J., Kloss, F.R., Kessler, P., Nkenke, E., Schultze-Mosgau, S., Zimmermann, R., Schlegel, K.A. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. An animal experiment. *Clin. Oral Impl. Res.* 2004; **15**: 187–193.
- 149) Mannai, C. Early implant loading in severely resorbed maxilla using xenograft, autograft and platelet-rich plasma in 97 patients. *J Oral Mxillofac Surg.* 2006; **64**: 1420- 26.
- 150) Petrunaro PS. Treatment of the infected implant site using platelet– rich plazma. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* 2002; **23**: 363-76.
- 151) Appel, T.R., Pöttsch, B., Müller, J., von Lindern, J.J., Berge, S.J., Reich, R.H. Comparison of three different preparations of platelet concentrates for growth factor enrichment. *Clin Oral Implants Res* 2002; **13**:522–8.
- 152) Weibrich, G., Kleis, W. K. Curasan PRP kit vs. PCCS PRP system. Collection efficiency and platelet counts of 2 different methods for the preparation of platelet-rich plasma. *Clin Oral Implants Res* 2002; **13**:437–43.
- 153) Marx, E.R., Garg, A.K. Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma. *Oral and maxillofacial surgery Miller school of medicine University of Miami*. ISBN 0-86715-432-2.
- 154) Kim, SG., Chung, C.H., Kim, Y.K., Park, J.C., Lim, S.C. Use of particulate dentin-plaster of Paris combination with/without platelet-rich plasma in the treatment of bone defects around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2002; **17**: 86–94.
- 155) de Obarrio, JJ., Aruz-Dutari, JJ., Chamberlain, TM., Croston, A. The use of autologous growth factors in periodontal surgical therapy: platelet gel biotechnology-case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2000; **20**:487–97.
- 156) Marx, E.R. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Volume 62, Issue 4, April 2004, pp 489-496.

- 157) Marukawa E, Oshina H, Iino G, Morita K, Omura K. Reduction of bone resorption by the application of platelet-rich plasma (PRP) in bone grafting of the alveolar cleft. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011; **39**: 278-83.
- 158) Gumieiro EH, Abrahão M, Jahn RS, Segretto H, Alves MT, Nannmark U, Granström G, Dib LL. Platelet-rich plasma in bone repair of irradiated tibiae of Wistar rats. *Acta Cir Bras.* 2010; **25**: 257-63
- 159) Gentile P, Bottini DJ, Spallone D, Curcio BC, Cervelli V. Application of platelet-rich plasma in maxillofacial surgery: clinical evaluation. *J Craniofac Surg.* 2010; **21**: 900-4.
- 160) Arora NS, Ramanayake T, Ren YF, Romanos GE. Platelet-rich plasma in sinus augmentation procedures: a systematic literature review: Part II. *Implant Dent.* 2010; **19**: 145-57.
- 161) M. Hakimi, P. Jungbluth, M. Sager, M. Betsch, M. Hertel, J. Becker, J. Windolf, M. Wild. Combined use of platelet-rich plasma and autologous bone grafts in the treatment of long bone defects in mini-pigs. *Injury, Int. J. Care Injured* 2010; **41**: 717-23
- 162) Danabaş D. (2009) Farklı oranlardaki zeolit (Klinoptilolit)'in bazı su parametreleri ile gökkuşağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss* WALBAUM, 1792)'nin gelişimi ve vücut kompozisyonuna etkileri. Doktora tezi. Çukurova Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Su Ürünleri ABD. Adana
- 163) Şentürk Demirel D, Demirel R, Doran İ. Doğal Zeolitlerin Hayvancılıkta Kullanım Olanakları. *HR.Ü.Z.F. Dergisi*, 2010, **14**: 13-20
- 164) S. Wang, Y. Peng. Natural zeolites as effective adsorbents in water and wastewater treatment. *Chemical Engineering Journal* 2010; **156**: 11-24
- 165) Kocakuşak, S., Savaşçı, Ö.T. ve Ayok, T., “Doğal Zeolitler ve Uygulama Alanları”, M.A.M. Raporu, (2001), No: KM362, Kocaeli

- 166) Dyer, A., “*An Introduction To Zeolite Molecular Sieves*”, (1988), John Willey
- 167) Sarioğlu, M., 2005. Removal of Ammonium From Municipal Wastewater using Natural Turkish (Dogantepe) Zeolite. *Separation and Purification Technology*, 41: 1-11.
- 168) Melenova L., Ciahotny K., Jirglova H., Kusa H., Ruzek P. Removal of ammonia from waste gas by means of adsorption on zeolites and their subsequent use in agriculture (in Czech). *Chem. Listy* 2003; **97**: 562–68.
- 169) İ. Özkırım, E. Yörükoğulları. Manisa-Gördes Doğal Zeolitinin (Klinoptilolit) Bet İzoterm Karakteristikleri. D.P.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü. 9. Sayı Aralık 2005
- 170) Kibaroglu, U., 2008. *Zeolitlerin Endüstriyel Kullanımı*. Karaelmas Üniversitesi Maden Mühendisliği Bölümü, Zonguldak, 44s.
- 171) M. Grce, K. Pavelic´. Antiviral properties of clinoptilolite. *Microporous and Mesoporous Materials* 2005; **79**: 165–69
- 172) G. Rodri´guez-Fuentes et al. Antacid drug based on purified natural clinoptilolite. *Microporous and Mesoporous Materials* 2006; **94**: 200–207
- 173) David C. Thom, John E. Davies, J. Paul Santerre, Shimon Friedman. The hemolytic and cytotoxic properties of a zeolite-containing root filling material in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; **95**: 101-8
- 174) Choi BH, Im CJ, Huh JY, Suh JJ, Lee SH. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in autogenous bone graft. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004; **33**:56-9.
- 175) Thor A, Franke-Stenport V, Johansson CB, Rasmusson L. Early bone formation in human bone grafts treated with platelet-rich plasma: preliminary histomorphometric results. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007; **36**: 1164-71. Epub 2007 Sep 12.

- 176) Stenport VF, Örtorp A, Thor A. Onlay and inlay bone grafts with platelet-rich plasma: histologic evaluations from human biopsies. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; **69**:1079-85
- 177) Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med.* 2010; **83**:1-9.
- 178) Carvalho MD, Suaid FF, Santamaria MP, Casati MZ, Nociti FH Jr, Sallum AW, Sallum EA. Platelet-rich plasma plus bioactive glass in the treatment of intra-bony defects: a study in dogs. *J Appl Oral Sci.* 2011; **19**: 82-9.
- 179) Plachokova AS, van den Dolder J, van den Beucken JJ, Jansen JA. Bone regenerative properties of rat, goat and human platelet-rich plasma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009; **38**:861-9. Epub 2009 May 13.
- 180) Froum, S.J., Thaler, R., Tarnow, D.P, Cho, S.C. Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2002; **22**(1): 45-53.
- 181) Wojtowicz, A., Chaberek, S., Kryst, L., Urbanowska, E Ciechowicz, Ostrowski, K. Fourier and fractal analysis of maxillary alveolar ridge repair using platelet-rich plasma and inorganic bovine bone. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2003; **32**: 84-86.
- 182) Kanthan SR, Kavitha G, Addi S, Choon DS, Kamarul T Platelet-rich plasma (PRP) enhances bone healing in non-united critical-sized defects: A preliminary study involving rabbit models. *Injury.* 2011 Feb 15.
- 183) Casati, M.Z., de Vasconcelos Gurgel., Gonçalves., P.F., Pimentel, S.P., da Rocha Nogueira Filho, G., Nociti Jr, F.H., Sallum, E.A. Platelet-rich plasma does not improve bone regeneration around peri-implant bone defects-A pilot study in dogs. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2006; YIJOM-976; No of Pages 5.
- 184) Cheng X, Lei D, Mao T, Yang S, Chen F, Wu W. Repair of critical bone defects with injectable platelet rich plasma/bone marrow-derived stromal cells

- composite: experimental study in rabbits. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2008; **14(2)**:87-95.
- 185) Gandhi, A., Doumas, C., O'Connor, J.P., Parsons, J.R., Lin, S.S. The effects of local platelet rich plasma delivery on diabetic fracture healing. *Bone* 2006; **38**: 540- 46.
- 186) Pieri F, Lucarelli E, Corinaldesi G, Fini M, Aldini NN, Giardino R, Donati D, Marchetti C. Effect of mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on the healing of standardized bone defects in the alveolar ridge: a comparative histomorphometric study in minipigs. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; **67(2)**: 265-72.
- 187) Kim SG, Kim WK, Park JC, Kim HJ. A comparative study of osseointegration of Avana implants in a demineralized freeze-dried bone alone or with platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002; **60**:1018-25.
- 188) Kitoh H, Kitakoji T, Tsuchiya H, Mitsuyama H, Nakamura H, Katoh M, Ishiguro N. Transplantation of marrow-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma during distraction osteogenesis--a preliminary result of three cases. *Bone.* 2004;**35(4)**: 892-8.
- 189) McAleer JP, Kaplan E, Persich G. Efficacy of concentrated autologous platelet-derived growth factors in chronic lower-extremity wounds. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2006; **96(6)**:482-8.
- 190) Kim ES, Kim JJ, Park EJ. Angiogenic factor-enriched platelet-rich plasma enhances in vivo bone formation around alloplastic graft material. *J Adv Prosthodont.* 2010; **2(1)**:7-13. Epub 2010 Mar 31.
- 191) Kark LR, Karp JM, Davies JE. Platelet releasate increases the proliferation and migration of bone marrow-derived cells cultured under osteogenic conditions. *Clin Oral Implants Res.* 2006; **17**: 321-7

- 192) Kazakos K, Lyras DN, Verettas D, Tilkeridis K, Tryfonidis M. The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds. *Injury*. 2009; **40(8)**: 801-5. Epub 2008 Aug 13.
- 193) Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008; **1(3-4)**:165-74.
- 194) Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999; **14(4)**: 529-35.
- 195) Mancuso JD, Bennion JW, Hull MJ, Winterholler BW. Platelet-rich plasma: A preliminary report in routine impacted mandibular third molar surgery and the prevention of alveolar osteitis. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:40.
- 196) Simon D, Manuel S, Geetha V, Naik BR. Poetential for osseous regeneration of platelet-rich plasma a comparative study in mandibular third molar sockets. *Indian J Dent Res* 2004; **15**: 133-136.
- 197) Mazor Z, Peleg M, Garg AK, Luboshitz J. Platelet-rich plasma for bone graft enhancement in sinus floor augmentation with simultaneous implant placement: patient series study. *Implant Dent*. 2004; **13(1)**: 65-72.
- 198) Oyama T, Nishimoto S, Tsugawa T, Shimizu F. Efficacy of platelet-rich plasma in alveolar bone grafting. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; **62(5)**: 555-8.
- 199) Merckx MA, Fennis JP, Verhagen CM, Stoelinga PJ. Reconstruction of the mandible using preshaped 2.3 mm titanium plates, autogenous particulate cortico-cancellous bone grafts and platelet rich plasma: a report on eight patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004; **33(8)**: 733-9.
- 200) Robiony M, Polini F, Costa F, Politi M. Osteogenesis distraction and platelet-rich plasma for bone restoration of the severely atrophic mandible: preliminary results. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002; **60(6)**: 630-5.

- 201) Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R, Hitzler WE. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone* 2004; **34**: 665-671.
- 202) Butterfield, K.J., Bennett, Jeffrey., Gronowicz, G., Adams, D. Effect of platelet-rich plasma with autogenous bone graft for maxillary sinus augmentation in a rabbit model. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Volume 63, Issue 3, March 2005, Pages 370-376.
- 203) Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; **60** (10): 1176-81.
- 204) Sanchez AR, Sheridan PJ, Eckert SE, Weaver AL. Influence of platelet-rich plasma added to xenogeneic bone grafts in periimplant defects: a vital fluorescence study in dogs. *Clin Implant Dent Relat Res* 2005; **7**: 61-69
- 205) Gerard, D., Carlson, E.R., Gotcher, J.E and Jacobs, M. Effects of platelet-rich plasma on the healing of autologous bone grafted mandibular defects in dogs. *Maxillofac Surg*. 2006; **64**: 443-451.
- 206) A.E. Osmanlioglu. Treatment of radioactive liquid waste by sorption on natural zeolite in Turkey. *Journal of Hazardous Materials*. B173 (2006) 332-35.
- 207) J. Tillaín, V. Bueno, R. Simón, J. Iturria, Y. Cabrera, M. Ortiz, M.; Report to Cuban Drug Quality Control Agency, 1991.
- 208) Jung BG, Toan NT, Cho SJ, Ko JH, Jung YK, Lee BJ. Dietary aluminosilicate supplement enhances immune activity in mice and reinforces clearance of porcine circovirus type 2 in experimentally infected pigs. *Vet Microbiol*. 2010 ;**143**(2-4):117-25. Epub 2009 Dec 22.
- 209) Katsoulos PD, Panousis N, Roubies N, Christaki E, Arsenos G, Karatzias H. Effects of long-term feeding of a diet supplemented with clinoptilolite to

- dairy cows on the incidence of ketosis, milk yield and liver function. *Vet Rec.* 2006 ;**159(13)**: 415-8
- 210) Katsoulos, P.D., Zarogiannis, S., Roubies, N., Christodouloupoulos, G. Effect of long term dietary supplementation with clinoptilolite on performance and selected serum biochemical values in diary goats. *AJVR.* 2009; **70(3)**: 346-352.
- 211) Pond WG, Ellis KJ, Krook LP, Schoknecht PA (1993) Modulation of dietary lead toxicity in pigs by clinoptilolite. In: Zeolite'93, 4th International Conference on the Occurrence, Properties, and Utilization of Natural Zeolites. International Committee on Natural Zeolites, SUNY-College at Brockport, Brockport, NY. Pp 170-172
- 212) Rodriguez-Fuentes, G., Barrios, M.A., Perdomo, I., Cedre, B., 1997. Enterex: anti-diarrheic drug based on purified natural clinoptilolite. *Zeolites* 19, 441-48.
- 213) M.A. Barrios-Alvarez, Ph.D. Thesis, Faculty of Pharmacy and Foods, University of Havana, 1997.
- 214) Pavelic, K., Katic, M., Sverko, V., Marotti, T., Bosnjak, B., Balog, T., Stojkovic, R., Radacic, M., Colic, M., Poljak-Blazi, M. Immunostimulatory effect of natural clinoptilolite as a possible mechanism of its antimetastatic ability. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2002; **128**: 37-44.
- 215) Matsuura T et al. Prolonged antimicrobial effect of tissue conditioners containing silver-zeolite. *J Dent* 1997;**25**: 337-77.
- 216) Abe, Y., Ishii, M., Takeuchi, M., Ueshige, M., Tanaka, S., Akagawa, Y. Effect of saliva on an antimicrobial tissue conditioner containing silver-zeolite. *J. Oral Rehab.* 2004; **31**: 568-573.
- 217) Patel V, Santerre JP, Friedman S. Suppression of bacterial adherence by experimental root canal sealers. *J Endod* 2000; **26**: 20-4.

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 149

27.10.2008


Sn. Prof. Dr. Nevin Büyükakyüz
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Karar No: 116
Başvuru Tarihi: 06.10.2008

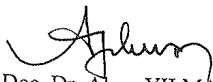
Sorumluluğunu üstlendiğiniz, Doktora Öğrencisi Ammar Haj Darwish'e ait "Zeolit klinopitolitin ve trombositin zengin plazma (PRP) yönteminin kemik iyileşmesi üzerine etkisinin deneysel olarak değerlendirilmesi" isimli proje Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul İlkelerine uygun bulunmuştur.


Prof. Dr. Mehmet KAY
İ. Ü. HADYЕК Başkanı


Prof. Dr. Müjdat UYSAL
Üye



Prof. Dr. Nuriye AKEV
Üye

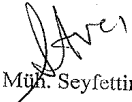
Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN
Üye


Doç. Dr. Alper YILMAZ
Üye

Doç. Dr. Mehmet YALTIRIK
Üye


Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye


Avukat Safiye ALTUN
Üye


Mak. Mük. Seyfettin AVCI
Üye



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 49

09./06/2011

Prof. Dr. Nevin BÜYÜKAKYÜZ
İ.Ü.Dış Hekimliği Fakültesi
Ağız,Dış,Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.D.

Sorumluluğunu üstlendiğiniz "Zeolit Klinopitolitin ve Trombositten Zengin Plazma (PRP) Yöntemin Kemik İyileşmesi Üzerine Etkisinin Deneysel Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı projeniz 06.10.2008 tarih ve 116 Karar Numarası ile Etik Kurulumuzun onayını almıştır. Ancak 02.06.2011 sayılı dilekçeniz ve İ.Ü.Rektörlüğü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'nün 12.10.2010 tarih ve 6197 sayılı yazısına göre çalışma başlığınızın "Zeolit ve Trombositten Zengin Plazma (TZP) Uygulamasının Deneysel Kemik Defektleri Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi" olarak değiştirildiği öğrenilmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda, çalışma içeriğine dokunulmaksızın sadece başlığın değiştirildiği tespit edilmiştir. Bu nedenle eski Etik Kurul onayınızın geçerli olduğu hususunda;

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. Aley AKDOĞAN KAYMAZ
İ. Ü. HADYEK Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ammar	Soyadı	Haj Darwish
Doğ.Yeri	Kuveyt	Doğ.Tar.	27.12.1974
Uyruğu	Ürdün	TC Kim No	
Email	dtammar74@hotmail.com	Tel	0533 216 73 15

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	2011
Yük.Lis.	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	1999
Lisans		
Lise		

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Doktora öğrencisi	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi	2005-2011
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
Arapça	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		
İngilizce	İyi	Orta	Orta	67	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft office word	Orta
Microsoft office excel	Orta
Microsoft office powerpoint	Orta

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Yüzme, bilardo ve bowling