



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN KRİTİK BOYUTLU KEMİK
DEFEKTLERİNE UYGULANAN SIĞIR KAYNAKLI DEMİNERALİZE KEMİK GREFTİNİN
KEMİK İYİLEŞMESİNE OLAN ETKİSİNİN OTOJEN, ALLOJENİK VE SENTETİK
GREFTLERLE KARŞILAŞTIRILMASININ HİSTOMORFOMETRİK OLARAK
İNCELENMESİ

SADIK GENÇOĞLAN

DOKTORA TEZİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

SİVAS

2014

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN KRİTİK BOYUTLU KEMİK
DEFEKTLERİNE UYGULANAN SIĞIR KAYNAKLI DEMİNERALİZE KEMİK GREFTİNİN
KEMİK İYİLEŞMESİNE OLAN ETKİSİNİN OTOJEN, ALLOJENİK VE SENTETİK
GREFTLERLE KARŞILAŞTIRILMASININ HİSTOMORFOMETRİK OLARAK
İNCELENMESİ

SADIK GENÇOĞLAN

DOKTORA TEZİ

AĞIZ DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. TURGAY PEYAMİ HOCAOĞLU

SİVAS

2014

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan	Prof. Dr. Hasan YELER	_____
Üye	Prof. Dr. Mehmet KÜRKCÜ	_____
Üye	Doç. Dr. H. Hüseyin KÖŞGER	_____
Üye	Doç. Dr. İlker ÖZEÇ	_____
Üye (Danışman)	Yrd. Doç. Dr. Turgay Peyami HOCAOĞLU	_____

ONAY

Bu tez çalışması, 25/03/2014 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali ÇELİKSÖZ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 24.09.2008 tarihli ve 007 sayılı toplantısında kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

ÖZET

RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN KRİTİK BOYUTLU KEMİK DEFEKTLERİNE UYGULANAN SIĞIR KAYNAKLI DEMİNERALİZE KEMİK GREFTİNİN KEMİK İYİLEŞMESİNE OLAN ETKİSİNİN OTOJEN, ALLOJENİK VE SENTETİK GREFTLERLE KARŞILAŞTIRILMASININ HİSTOMORFOMETRİK OLARAK İNCELENMESİ

Sadık GENÇOĞLAN

Doktora Tezi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Turgay Peyami HOCAOĞLU

2014, 93 sayfa

Kemik dokusu rejenerasyon özelliğine sahip bir dokudur. İskelet sisteminin diğer elemanlarında olduğu gibi maksillofasial bölgede de kist, tümör operasyonları, onkolojik rezeksiyonlar, gelişimsel anomaliler, travma veya çoklu diş kaybından sonra oluşan geniş kemik defektlerinin iyileşme süreci fibröz doku dolumu ile sonuçlanabilmekte ve bu durum defektin rekonstrüksiyonunu engelleyebilmektedir. Yapılan çalışmalarda çeşitli greft materyalleri kullanılarak kritik boyutlu kemik defektlerinin iyileşmesi değerlendirilmiştir. Bu nedenle araştırmacılar greft materyallerinin karşılaştırılması üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Yaptığımız çalışmada Doç. Dr. Mehmet Kürkcü (Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi) tarafından geliştirilen sığır kaynaklı demineralize kemik greftinin, kritik boyutlu kemik defektlerinde kemik iyileşmesine etkisi incelendi. Literatürde çeşitli greft materyallerinin kritik boyutlu kemik defektlerinde iyileşmeye etkisi ile ilgili birçok çalışma bulunmasına rağmen Türkiye’de geliştirilen bu greft materyali ile ilgili literatürde böyle bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı 5mm çapında kritik boyutlu kemik defektlerinde sığır kaynaklı demineralize kemik grefti uygulamasının kemik iyileşmesine etkisi ile aynı çaptaki defektlere

otojenik, allojenik ve sentetik greft materyali uygulandığı zaman elde edilen iyileşmelerin histomorfometrik olarak incelenmesidir.

Defekt alanına kontrol grubunda sığır kaynaklı demineralize kemik grefti, deney gruplarında 1. gruba otojen kemik grefti, 2.gruba allojenik kemik grefti ve 3. gruba sentetik kemik grefti uygulanmıştır. Deney hayvanları laboratuvar ortamında 28 gün yaşatılmış ve 28. günde 200 mg/kg i.p. sodyum pentobarbital kullanılarak sakrifiye edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Sığır kaynaklı demineralize kemik grefti, otojenik, allojenik, sentetik greft materyali, histomorfometri.

ABSTRACT

HISTOMORPHOMETRIC INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF BONE GRAFT OF BOVINE ORIGIN WHICH APPLIED ON CRITICAL SIZED EXPERIMENTAL DEFECTS CREATED ON RATS ON HEALING COMPARED TO AUTOGEN, ALLOGENIC AND SYNTHETIC BONE GRAFT MATERIALS

Sadık GENÇOĞLAN

Doctorate Thesis, Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Supervisor: Assis. Prof. Turgay Peyami HOCAOĞLU

2014, 93 pages

Bone tissue is a tissue capable of regeneration. Healing process of the cyst and tumor operations, wide bone defects after multiple teeth extraction, oncologic resections, developmental abnormalities and trauma could result with the filling of fibrous scar tissue and this could prevent the reconstruction of the defect on maxillofacial region as well as other components of the skeletal system. In studies, healing of critical sized bone defects was evaluated using various graft materials. Hence researchers are focusing on the comparison of graft materials.

In our study, the effect of bone graft of bovine origin which developed by Assoc. Prof. Mehmet Kürkçü (Çukurova University, Department of Oral and Maxillofacial Surgery) on healing process on critical sized bone defects was investigated. Even though there are many studies investigating the effect of various bone grafts on healing, there hasn't been a study investigating the effects of this graft which was developed in Turkey.

Purpose of this study is to investigate the healing after applying autogenic, allogenic and synthetic graft material on critical sized bone defects with 5mm diameter and effect of bovine originated bone graft on healing process with histomorphometric analysis.

In the control group, bovine originated demineralized bone graft, in the first experimental group autogen bone graft, in the second group allogenic bone graft and in the third group synthetic bone graft was applied on the defect region. All test animals were kept alive for 28 days and on the 28th day sacrificed using 200/mg/kg i.p. sodium pentobarbital each.

Key Words: Demineralized bone graft of bovine origin, autogenic, allogenic, synthetic bone graft material, histomorphometry

TEŞEKKÜR

Bu proje, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından DİŞ-120 No'lu proje olarak desteklenmiŐtir. Maddi desteğinden dolayı CÜBAP'a,

ÇalıŐmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Turgay Peyami HOCAOğLU'na,

Laboratuvar çalıŐmalarındaki yardımlarından dolayı Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Mehmet KÜRKÇÜ ve değerli öğretim üyesi Doç. Dr. M. Emre BENLİDAYI'ya,

Çalışmanın istatistiksel analizini yapan, istatistik bilgisi ve deneyimini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a,

Çalışmanın hiçbir aşamasında yardımını esirgemeyen Dt. Koray ÖZER'e, Dt. Dila ÇELİKKOL'a ve katkılarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma,

Deney aŐamasındaki yardımlarından dolayı, deney hayvanları laboratuvar sorumlusu Seyfettin ŐENER'e ve katkılarından dolayı veteriner hekim Yücel YALMAN'a teşekkür ederim.

Her konuda sabır gösterip, yardımlarını esirgemeyen ve benim bu günlere gelmemi sağlayan aileme sonsuz Őükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER DİZİNİ.....	xv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xvi
1 GİRİŞ.....	1
2 GENEL BİLGİLER	4
2.1 Kemik dokusu.....	4
2.1.1 Kemik Hücreleri.....	6
2.1.1.1 Osteoblastlar.....	6
2.1.1.2 Osteositler.....	10
2.1.1.3 Osteoklastlar.....	11
2.1.1.4 Osteoprogenitör Hücreler.....	13
2.1.2 Kemik Matriksi.....	13
2.1.2.1 Organik Matriks.....	13

2.1.2.2 İnorganik Matriks.....	14
2.1.3 Kemik Zarları.....	14
2.1.4 Kemik Türleri.....	15
2.1.4.1 Primer Kemik Dokusu (Birincil Kemik Dokusu).....	15
2.1.4.2 Sekonder Kemik Dokusu (İkincil Kemik Dokusu).....	16
2.1.5 Kemik Oluşumu ve Gelişimi.....	17
2.1.5.1 Intramembranöz Kemikleşme.....	17
2.1.5.2 Endokondral Kemikleşme.....	19
2.1.6 Kemik İyileşmesinin Fizyopatolojisi.....	21
2.1.6.1 Pıhtılaşımı.....	22
2.1.6.2 Yaranın Temizlenmesi.....	22
2.1.6.3 Doku Oluşumu.....	23
2.1.6.4 Oluşan Yeni Dokuda Şekillenme ve Yeniden Şekillenme.....	24
2.1.6.5 Kritik Boyutlu Kemik Defekti.....	24
2.2 Kemik Greftleri.....	24
2.2.1 Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Uygulanan Greft Endikasyonları.....	25
2.2.2 İdeal Greft Materyalinin Özellikleri.....	25
2.2.3 Kemik Greft Materyallerinin Etki Şekline Göre Sınıflandırılması.....	26
2.2.4 Kemik Greft Materyallerinin Sınıflandırılması.....	27
2.2.4.1 Otojen Kemik Grefti.....	30
2.2.4.2 Allojenik Kemik Greftleri.....	31
2.2.4.3 Ksenogreftler.....	32

2.2.4.4 Kemik Esası Olmayan Greft Materyalleri (Alloplastik Materyaller).....	33
2.2.4.4.1 Seramikler.....	34
2.2.4.4.1.1 Sentetik Hidroksiapatit.....	34
2.2.4.4.1.2 Trikalsiyum Fosfat.....	34
3 MATERYAL ve METOD.....	35
3.1 Deneysel Hayvanlarının Gruplandırılması.....	35
3.2 Cerrahi Teknik.....	36
3.3 Ratların Bakımı ve Deneysel Sonlandırılması.....	43
3.4 Histomorfometrik Yöntem.....	43
3.5 İstatistiksel Analiz.....	47
4 BULGULAR.....	49
4.1 Klinik Bulgular	49
4.2 Histomorfometrik Bulgular.....	49
4.2.1 Yeni Oluşan Kemik Alanının Değerlendirilmesi	54
4.2.2 Kemikleşmeden Kalan Greft Miktarının Değerlendirilmesi	54
5 TARTIŞMA.....	56
6 SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	69
KAYNAKLAR.....	70
ÖZGEÇMİŞ.....	93

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Kortikal kemiğin morfolojik yapısı

Şekil 2.2: Kansellöz kemiğin morfolojik yapısı

Şekil 2.3: Yassı kemikte iç ve dış yüzeylerdeki kompakt kemik ve arasındaki süngerimsi kemiğin şematik görünümü

Şekil 2.4: Kemik hücrelerinin farklılaşma yollarının şematik gösterimi

Şekil 2.5: Osteositin kanalikül içerisindeki sitoplazmik uzantısının uzunlamasına kesiti

Şekil 2.6: Rezorbsiyon alanındaki bir osteoklastın şematik görüntüsü

Şekil 2.7: İntramembranöz kemikleşme

Şekil 2.8: Enkondral kemikleşme

Şekil 2.9: Kortikal kemiklerde kemik iyileşme süreci

Şekil 3.1: Rat mandibulasında oluşturulan defektin şematik gösterimi

Şekil 3.2: Operasyon sahasının traş edilmesi

Şekil 3.3: Operasyon sahasının Betadine kullanılarak boyanması

Şekil 3.4: Operasyon sahasının örtülmesi ve cilt insizyonu

Şekil 3.5: Denek mandibulasında defekt oluşturulacak kemiğin görüntüsü

Şekil 3.6: Deney aşamasında kemik defekti oluşturmak için kullanılan trefin frez

Şekil 3.7: 5 mm. çapında kemik osteotomisi

Şekil 3.8: Osteotomi sonrası oluşan kritik boyutta kemik defekti

Şekil 3.9: Kritik boyutta kemik defektine uygulanan insan kaynaklı kemik grefti

Şekil 3.10: kritik boyutlu kemik defektine uygulanan sığır kaynaklı kemik grefti

Şekil 3.11: Kritik boyutlu kemik defektine uygulanan sentetik biyomateryal

Şekil 3.12: Operasyon sonrası kasların suture edilmesi

Şekil 3.13: Operasyon sonrası cildin suture edilmesi

Şekil 3.14: Vakumlu dehidratasyon ve infiltrasyon ünitesi

Şekil 3.15: Işıklı polimerizasyon ünitesi

Şekil 3.16: Örnekleri lama yapıştırma ünitesi

Şekil 3.17: Hassas kesme cihazı

Şekil 3.18: Mikro aşındırma ünitesi

Şekil 3.19: Histomorfometrik analiz cihazları

Şekil 4.1: Kontrol grubundaki defektin histolojik görüntüsü

Şekil 4.2: Birinci deney grubuna ait defektin histolojik görüntüsü

Şekil 4.3: İkinci deney grubuna ait defektin histolojik görüntüsü

Şekil 4.4: Üçüncü deney grubuna ait defektin histolojik görüntüsü

Şekil 4.5: Gruplara ait kemik ölçümlerinin dağılımı

Şekil 4.6: Gruplara ait greft dağılımı

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1: Tüm gruplara ait ölçümlerin karşılaştırılması

SİMGELER DİZİNİ

ph : Bir sıvının ya da ortamın asit veya bazlık derecesini gösteren değer

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: Hidroksiapatit kristalinin kimyasal yapısı

$^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece

α : Alfa

β : Beta

KISALTMALAR DİZİNİ

BMP	: Bone Morphogenetic Protein
rhBMP	: Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein
VEGF	: Vaskular Endotelial Growth Factor
DBM	: Demineralize Bone Matriks
TGF- β	: Transforming Growth Factor Beta
cAMP	: Siklik adenosine monofosfat
IGF-I	: Insulin Growth Factor 1
IGF-II	: Insulin Growth Factor 2
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
DDH	: Deli Dana Hastalığı
HA	: Hidroksiapatit
TCP	: Trikalsiyum Fosfat
TNF- α	: Tumor nekrosis factor alfa
RNA	: Ribonükleik asit
FDBA	: Dondurulmuşkurutulmuşkemik allogrefti
DFDBA	: Demineralize dondurulmuşkurutulmuşkemik allogrefti
DBM	: Demineralize bone matriks
KBB	: Korea Bone Bank
KFDA	: Kore Gıda ve İlaçİdaresi
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaçİdaresi
CT	: Komputerize tomografi
mm	: Milimetre
μ m	: Mikrometre

µg	: Mikrogram
mg	: Miligram
kg	: Kilogram
ml	: Mililitre
cm	: Santimetre
i.p.	: Intraperitoneal
IM	: Intramuscular

1. GİRİŞ

Kemik dokusu iyileşme özelliğine sahiptir ve yaralanan kemik dokusu şekil ve fonksiyonunu yeniden kazanabilmektedir (Murugan ve Ramakrishna 2005). Fakat yaralanmanın boyutu büyük olduğu zaman iyileşme sınırlı kalabilmektedir. Kritik boyutlu kemik defekti; kemik dokusunda, canlının yaşamı boyunca, şekil ve fonksiyon olarak, kendiliğinden tamamen iyileşmesinin mümkün olmayacağı boyuttaki defekt anlamına gelir. Kritik kemik defektlerinde iyileşme fibröz bağ dokusu şeklinde olabilmektedir (Clokie ve ark. 2002; Mokbel ve ark. 2008).

Pepijn F. ve arkadaşları 192 erkek Sprague-Dawley ratının sağ mandibulasında 5mm çapında sirküler defekt oluşturmuşlardır. Kontrol grubunda defekt alanını boş bırakmışlar ve 2, 4 ve 12. haftalarda kemik iyileşmesine baktıklarında fibröz iyileşme gözlemlemişlerdir (Pepijn ve ark. 2008).

Kemik defektlerinin tamiri ve restorasyonunun çok eski bir tarihi vardır. MÖ 3000’li yıllarda cerrahlar rekonstrüksiyon amacıyla altın ve gümüş tabakaları greft materyali gibi kullanıyorlardı. Özellikle 20. yüzyılda, çalışmalar greft materyalleri üzerinde iyice yoğunlaşmış, altın standart olarak kabul edilen otojen greftlere alternatif olması amacıyla geliştirilen allogreftler, ksenogreftler ve alloplastik materyaller geniş kullanım alanı bulmuştur (Jensen ve ark. 2008).

Kritik kemik defektlerinde tedavi için otojen greft uygulaması altın standart olarak kabul edilir. Bunun nedeni otojen kemik greftinin osteoindüktif ve osteojenik potansiyele sahip olmasıdır. Ancak otojen kemik greftlerinde verici sahanın sınırlı olması, ikinci bir cerrahi alan oluşturulması ve enfeksiyon riski bulunması gibi dezavantajlar, bu greft türünün kullanımını kısıtlayabilmektedir (Clokie ve ark. 2002; Rokn ve ark. 2011; Shand ve ark. 2002; Calori ve ark. 2011; Murugan ve Ramakrishna 2005; Thuaksuban ve ark. 2010; Konttinen ve ark. 1998; Inoda ve ark. 2007; Mokbel ve ark. 2008).

Otojen kemik greftinin bu dezavantajları nedeniyle araştırmacılar çalışmalarını farklı greft materyalleri üzerinde yoğunlaştırmışlardır. Otojen kemik greftlerine alternatif olarak kullanılan kemik greftlerinin başında allojenik (insan kaynaklı) kemik greftleri yer almaktadır. Allojenik kemik greftlerinin otojen kemik greftlerine alternatif olarak kullanılmasında en önemli faktörlerden biri, allojenik kemik greftlerinin tıpkı otojen kemik greftleri gibi osteoindüktif potansiyele sahip olmasıdır (Clokie ve ark. 2002; Shand ve ark. 2002; Calori ve ark. 2011; Konttinen ve ark. 1998; Inoda ve ark. 2007; Mokbel ve ark. 2008).

Osteoindüktif potansiyel kısaca, mezenşimal hücrelerin osteoblastlara dönüşmesi ve bu dönüşüm sonrasında kemik oluşturucu potansiyel meydana getirmesi olarak tanımlanabilir (Calori ve ark. 2011; Murugan ve Ramakrishna 2005; Yuan ve ark. 2010). Allojenik kemik greftinin osteoindüktif potansiyele sahip olması ve otojen greftlere göre daha kolay elde edilmesi gibi avantajları olmasına rağmen; hastalık transmisyonu, potansiyel reddedilme ve hızlı rezorbsiyon gibi dezavantajları bulunmaktadır (Clokie ve ark. 2002 ; Rokn ve ark. 2011; Shand ve ark. 2002; Calori ve ark. 2011; Konttinen ve ark. 1998; Inoda ve ark. 2007).

Allojenik kemik greftlerinin yukarıda saydığımız dezavantajları nedeniyle, araştırmacılar çalışmalarını, ksenogreft (hayvan kaynaklı greft materyali) kullanımı üzerinde yoğunlaştırmışlardır. Ksenogreftler, otojen ve allojen greftlerin aksine osteoindüktif değil, osteokondüktif özelliğe sahiptir (Rokn ve ark. 2011; Pripatnanont ve ark. 2009; Murugan ve Ramakrishna 2005; Konttinen ve ark. 1998; Mokbel ve ark. 2008; Cordaro ve ark. 2008; Jensen ve ark. 2008). Osteokondüktif özellik kısaca, kemik defektine yerleştirilen materyalin scaffold (yapı iskeleti) olarak görev yapması ve bu iskeletin etrafına yerleşen osteoprogenitör hücrelerin yeni kemik oluşumunu sağlaması olarak tanımlanabilir (Calori ve ark. 2011; Mokbel ve ark. 2008). Ksenogreftlerin avantajı hastalık transmisyon riski taşımaması ve rezorbsiyonun otojen ve allojen greftler kadar hızlı olmamasıdır.

Sentetik materyallerin kullanımı 1980'den sonra belirgin oranda artış göstermiştir (Calori ve ark. 2011). Sentetik olarak kullanılan materyaller; hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat ve kalsiyum fosfat şeklinde sıralanabilir. Çalışmacılar bu materyalleri, optimal şartlara getirmek için, çeşitli oranlarda karıştırarak kullanabilmektedirler (Zwetyenga ve ark. 2009). Sentetik materyallerin kullanımındaki artışın nedenleri; sentetik materyallerin elde edililişindeki kolaylık, kullanıma hazır olması, kolay uygulanabilmesi ve istenilen oran ve boyutta elde edilebilmesidir. Sentetik materyallerin dezavantajları ise, kemikleşmenin uzun

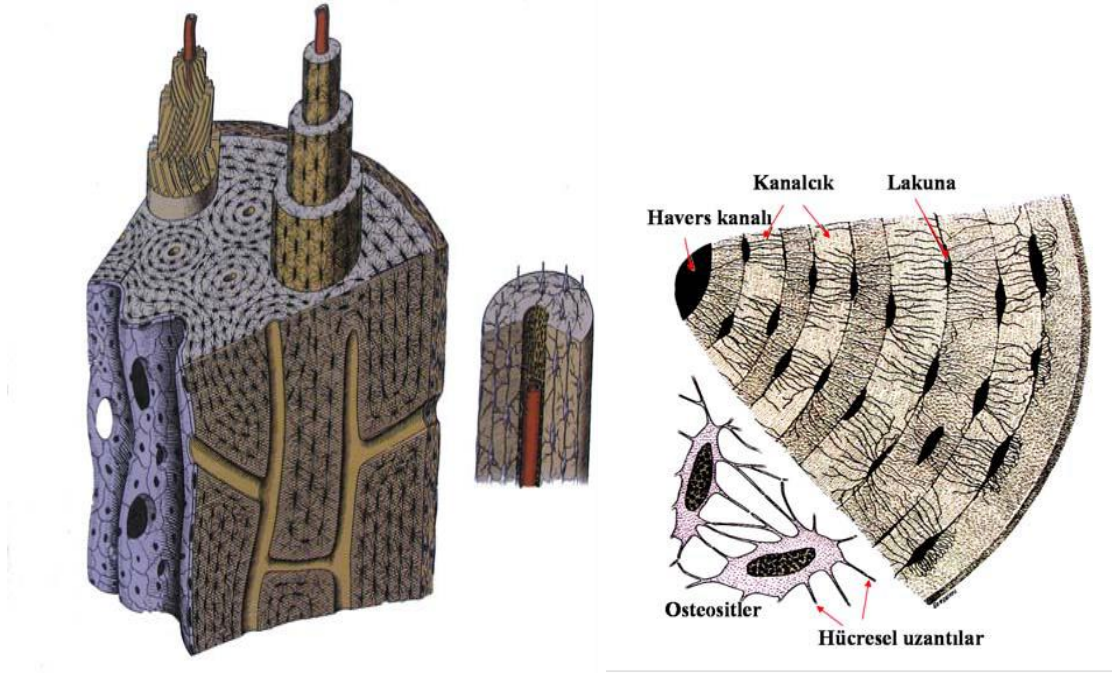
sürmesi, kırılma direncinin düşük olması, yorulma rezistansının düşük olması ve alerjik reaksiyon oluşturabilmesidir (Zhang ve ark. 2010; Zwetyenga ve ark. 2009; Sanchez de Val ve ark. 2012; Calori ve ark. 2011).

2. GENEL BİLGİLER

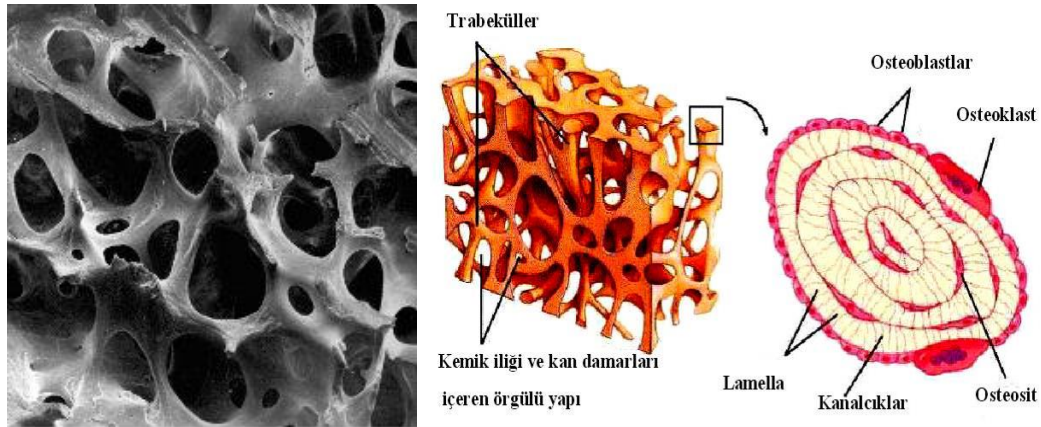
2.1 Kemik

Kemik mineralize organik matriks ile karakterize ve vücuttaki birçok fonksiyonu yerine getirebilmek için ileri derecede özelleşmiş bir bağ dokusudur. Yetişkin iskeletinin en önemli yapısını kemik dokusu oluşturmaktadır. Kemik, yumuşak dokudan meydana gelen yapıları destekler, kafatası ve göğüs kafesi şeklinde hayati önem taşıyan organları korur ve kan hücrelerinin üretildiği kemik iliğini barındırır (Junguiera ve ark. 1998). Kemik dokusu mekanik özelliklerinin dışında kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların deposu olarak metabolizmada önemli rol oynar (Taşdemir 2011; Parker 1994). Bu saydığımız özellikler kemik dokusunun yüklere karşı direnç göstermesini ve hayati öneme sahip organ ve yapıların dışarıdan gelen kuvvetlere karşı korunmasını sağlar. Ayrıca kemik dokusu kalsiyum, fosfat ve diğer minerallerin vücuttaki konsantrasyonlarını sabit tutarak vücut homeostazının devamlılığını sağlamaktadır (Lindhe ve ark. 2003).

Kemik dokusu, kompakt (lamellar veya kortikal) ve spongiöz (kansellöz veya süngerimsi) olmak üzere ikiye ayrılır. Bu yapısal elementlerin oranı kemik tipine göre değişmektedir. Kompakt kemik; solid, aralıkları olmayan, fildişi görünümünde bir doku olmasına rağmen, mikroskopla bakıldığında doku içinde aralıkların bulunduğu görülür. Spongiöz kemikte, dal şeklindeki trabeküllerin birbiriyle birleşmesi ağ şeklindeki yapıyı oluşturmuştur. Bu nedenle gözenekli, süngerimsi bir doku olarak görülmektedir. Kortikal kemik; kompakt, yüksek yoğunlukta, %10 kadar gözeneklidir. Buna karşın spongiöz kemik süngerimsi yapısı ile %50 gözeneklidir. Lameller yapı kortikal kemikte dairesel, spongiöz kemikte trabeküler tarzdadır (Sarban ve ark. 2009). Kortikal kemik oldukça sert bir yapıya sahip olup dış kuvvetlere karşı oldukça dayanıklıdır. Buna karşılık kansellöz kemik daha zayıf bir yapıya sahiptir ancak içerisindeki lameller dizilimine bağlı olarak, stres ve gerilime karşı kortikal kemiğe göre daha dayanıklıdır (Tanaka ve ark. 2000; Alturfan ve Akalın, 2002; Altay, 2006; Taşdemir, 2011). Kansellöz kemik hemopoetik yapıları oluşturan kemik iliğini içindebarındırır.



Şekil 2.1: Kortikal kemiğin morfolojik yapısı (A) Havers ve Volkmann kanallarının kemik yapı içerisindeki yerleşimleri. Sağda içerisinden kapiller arter geçen bir havers sistemi ve etrafındaki lameller yapı görülmekte. (B) Birden fazla paralel ve farklı yönlerde dizilmiş kollajen liflerinden oluşmuş lameller yapılar izlenmektedir. Lakünadan uzanan birden fazla sayıdaki kanalikül yapılarla Havers kanalları arasındaki bağlantı sağlanmaktadır (Junqueira L. C. ve Carneiro J. Basic Histology, 10th ed., McGraw-Hill, New York, Chapter eight, page: 144-146, 2003).



Şekil 2.2: Kansellöz kemiğin morfolojik yapısı (A) Kansellöz kemiğin gevşek trabeküler yapısının görünümü. (B) Kansellöz kemiğin trabeküler yapısının ve kemik iliği ile kan damarı içeren örgülü yapının şematik görünümü.

Kemik; özel bir bağ dokusudur. Hücreler arası kalsifiye olan maddeye kemik matriksi denir. Bu matriksin içerisinde bazı kemik hücreleri bulunmaktadır. Bu hücreler matriksin laküna (osteoplast) adı verilen kavitelerinde yerleşmiş olan osteositler, matriksin organik kısımlarının sentezini sağlayan osteoblastlar ve kemik dokusunun rezorpsiyonu ve yeniden şekillenmesini sağlayan çok çekirdekli dev hücreler olan osteoklastlardır .

Kemiğin organik matriksine osteoid madde denir. Osteoid madde erişkinlerde kemik dokunun ağırlık olarak % 25'ini, hacim olarak da % 38'ini oluşturur. Organik maddelerin %95'i kollajen, proteoglikanlar ve glikoproteinlerden oluşur. Organik maddeler arasında en çok osteokalsin bulunmaktadır. Bu protein (kollajen) kemiğin lifsel çatısını oluşturur. Kemik dokusu kollajeni, üzerine mineral matriks çökeldiğinden, diğer kollajenler arasında özgün bir yer tutar ve osteokollajen adını alır (Röcher ve ark.1995; Soydan 1985). Kollajen; dokularda mekanik stabiliteyi sağlayan lifli bir proteindir. Transkripsiyondan (kopyalama) sonra, kollajen molekülleri çeşitli intrasellüler ve ekstrasellüler işlemlerden geçer, bu da kollajenin özgün yapısını ve stabilitesini sağlar. Kemik kollajeni diğer kollajenlerden farklılık gösterir, %90 tip I kollajenden oluşur (Sarban ve ark. 2009).

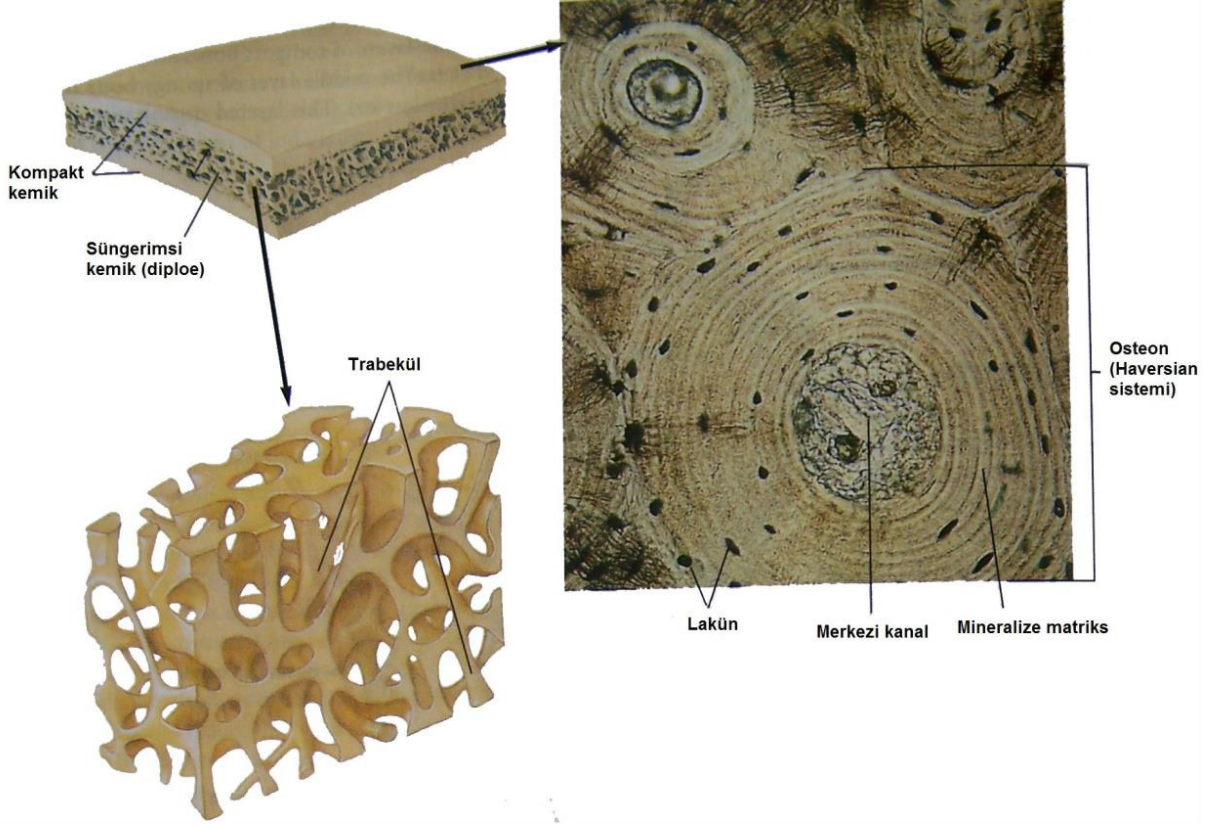
Kemiğin organik yapısını büyük oranda oluşturan kollajen liflerin sentezini, mezenkimal orijinli osteoblastlar meydana getirir. Osteoblastlar bir süre sonra, kendi oluşturdukları kemik matriksi tarafından sarılarak osteosit adını alırlar. Bu hücreler artık devamlı kemik oluşturma yeteneklerini kaybetmişlerdir. Kemikte bulunan diğer büyük tip hücreler, çok çekirdekli osteoklastlardır. Bu hücreler, kemiğin sürekli şekil değiştirme (remodelling) işleminin bir parçası olan, kemik rezorpsiyonu ile ilgilidirler. Kollajen lifleri arasında bulunan kemiğin esas maddesi çeşitli glikozaminoglikanlar, glikoproteinler ve mukoproteinlerden oluşmuştur. Ayrıca, bağ dokusunun hücre dışı ve lifler arası komponentlerini kapsar (Güven ve Kaymak. 2010).

İnorganik maddeler, kemiğin kuru ağırlığının %65'ini oluşturmaktadır. İçeriğinde özellikle kalsiyum ve fosfat oranı yüksektir. Ayrıca bikarbonat, sitrat, mangnezyum, potasyum ve sodyum da bulunur. Röntgen ışını difraksiyon yöntemi ile yapılan çalışmalarda; kalsiyum ve fosforun, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ kompozisyonunda birleşerek hidroksiapatit kristallerini meydana getirdiği görülmüştür (Junguiera ve Carneiro, 2006).

Bütün kemiklerin iç ve dış yüzeyleri, kemik yapan ve tamir eden hücreleri içeren, iç yüzeylerde endosteumun, dış yüzeylerde ise periosteumun oluşturduğu doku tabakaları ile örtülüdür (Junqueira ve Carneiro, 2006; Taşdemir 2011).

Periosteum; vasküler bir bağ doku tabakasıdır ve eklem yüzeyleri hariç tüm kemiği dıştan çevreler. Periosteumun kemiğe destek sağlamada, beslenmesinde, gelişiminde ve tamir olaylarında önemli rolleri vardır. Yapısında temel olarak kollajen ve elastik lifler bulunur. Periosteum “Sharpey lifleri” adı verilen dik ve oblik yönde uzanan kollajen uzantılar ile kemiğe bağlanmaktadır. Perikondrium bol damar içeren, iki tabakalı bir zardır. Kalın dış tabaka “fibröz tabaka” olarak da adlandırılır ve düzensiz, yoğun konnektif dokudan oluşur. Daha ince ve zayıf iç tabaka ise “osteojenik tabaka” olarak bilinir ve gevşek bağ doku yapısında olup, hücreden zengindir. Tabakaların her birinin ayrı fonksiyonu vardır. Dış kat metabolizmada rol alan damarları ve lenfatikleri içerir. İç tabakanın hücreleri ise kemik hasarında osteoblast haline dönüşerek yeni kemik oluşumunu sağlar. Kemik onarımına katılan bu hücreler normal koşullarda aktif değildir (Bancroft ve Stevens, 1996; Junquera ve Carneiro, 2003; Kierszanbaum, 2002).

Endosteum tabakası, kemik iliği kavitesini ve kompakt kemiğin kanal sistemlerini çevreleyen ince bir retiküler bağ dokusudur. Periosteumdan daha incedir ve tek tabaka osteojenik hücre içerir. Bu tabakanın kemik doku yanında, hemopoetik hücreler yapabilme özelliği vardır (Bancroft ve Stevens, 1996; Junquera ve Carneiro, 2003; Kierszanbaum, 2002; Durmuş, 1995).



Şekil 2.3: Yassı kemikte iç ve dış yüzeylerdeki kompakt kemik ve arasındaki süngerimsi kemiğin şematik görünümü (Thibodeau, G.A. and Patton, K.T. (2003). Anatomy and Physiology, 5 ed. Mosby Inc. China, p.190–202)

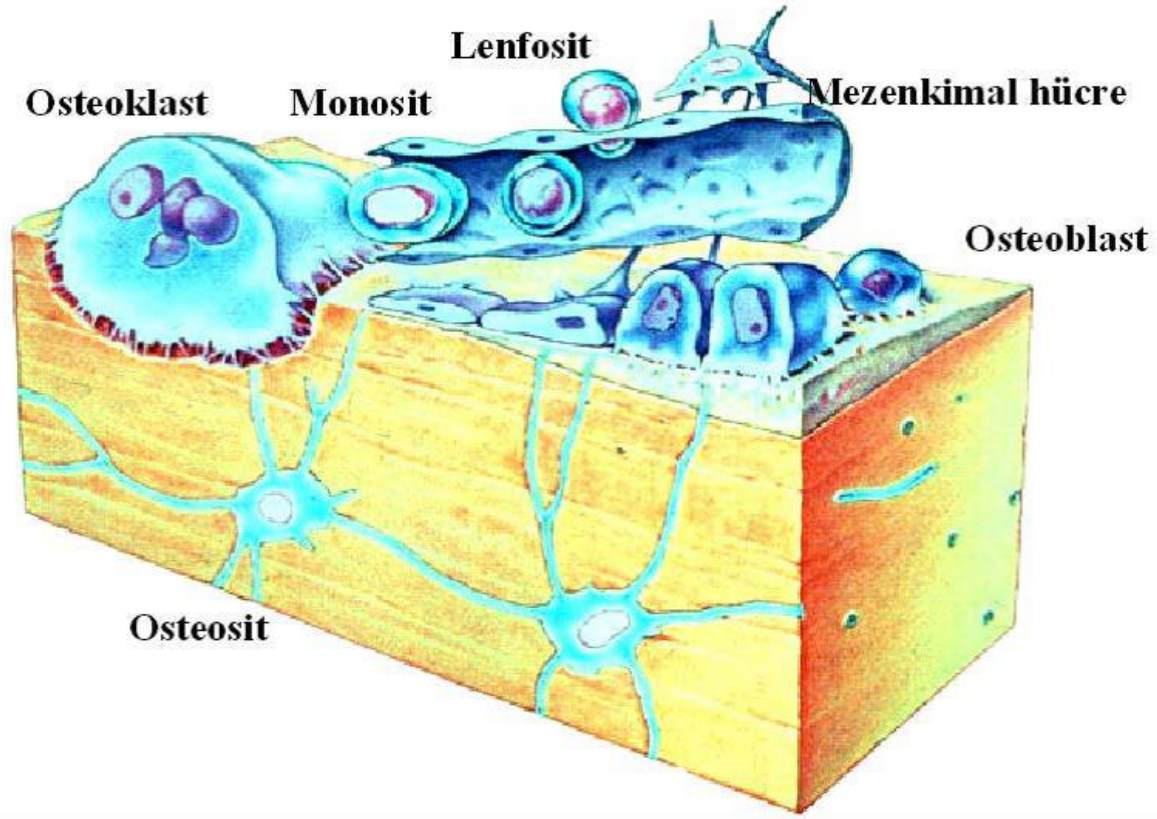
2.1.1 Kemik Hücreleri

2.1.1.1 Osteoblastlar

Osteoblastlar kemik matriksinin organik bileşenlerinin (Tip I kollajen, proteoglikanlar ve glikoproteinler) sentezinden sorumludurlar. Organik matriksin komponentlerinin sentezlenmesi ve matriks mineralizasyonunun kontrol edilmesi öncelikli görevleri arasındadır. Osteoblastlar kemik yüzeylerine yerleşerek aktif matriks depozisyonu yaparlar. Ayrıca osteoblastlar inorganik bileşenlerin organik matriks içerisine çökmesini de sağlarlar. Osteoblastlar aktif olarak matriks sentezi ile uğraşırken kübik şekilden prizmatığe kadar değişen farklı şekillere sahip olabilirler. Osteoblastlar bazofilik özellikte sitoplazmaya sahiptirler. Üretim işlevleri azaldığında, yassılaşırlar ve bazofilik özellikleri azalmaya başlar (Junquera ve Carneiro, 2003; Kierszanbaum, 2002).

Osteoblastlar tarafından oluşturulan, tip I kollajen, proteoglikanlar ve glikoproteinlerden zengin, henüz kalsifiye olmamış matriks tabakasına osteoid denir. Osteoblastlar meydana getirdikleri bu osteoid dokunun içerisinde gömülü kalırlar. Osteoid dokunun içerisine osteoblastların sitoplazmasında bolca bulunan alkalen fosfataz enziminin girmesi ile kalsiyum fosfat çökmesi olur. Meydana gelen kalsifiye doku osteoblastların aktivitesini azaltıp şekillerini basıklaştırır ve bunun sonucunda osteoblastlardan osteositler oluşur (Junquera ve Carneiro, 2003; Paker, 1994; Sarban ve ark. 2009; Soydan, 1985; Yıldız, 2006; Kierszanbaum, 2002).

Osteoblastlar; tip I kollajen, glikoprotein, proteoglikan, osteonektin, osteokalsin, osteopontin, osteoprotegerin gibi proteinleri ve kemik rejenerasyonunda önemli rol aldıkları düşünülen, BMP (bone morphogenic protein), TGF- β , IGF-I, IGF-II, IL-1, PDGF gibi sinyal proteinlerini salgılar. Osteoblastların yüzeyinde ayrıca çeşitli vitaminler, hormonlar ve sitokinler için reseptörler de bulunur. Kemik yapım aktivitesi sonlanmaya başladığında, osteoblastların bir kısmı oluşturdukları matriks içinde hapsolarak osteositlere dönüşürken, diğer kısmı periost ve endosteal örtücü yüzey hücrelerine dönüşürler (Bancroft ve Stevens, 1996; Cormack, 1993; Fawcett ve Jensch, 2002; Lynch, 1999; Gartner, 2001; Junquera ve Carneiro, 2003; Kierszanbaum, 2002).



Şekil 2.4: Kemik hücrelerinin farklılaşma yollarının şematik gösterimi (Kierszenbaum, A.L. (2006). Histoloji ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş, Palme Yayıncılık (Çeviri Ed.: Prof. Dr. Ramazan Demir), İstanbul)

2.1.1.2 Osteositler

Osteoblastlardan gelişen osteositler osteoblastlardan daha küçüktür ve matriks lamelleri arasında bulunan lakünalar içine yerleşirler. Lakünlerde bulunan kanaliküller yardımıyla da kan damarlarına ve diğer lakünlere bağlanırlar. Lokal çevre faktörlerinden etkilenirler ve kemiğe etki eden kuvvetler karşısında siklik adenosin monofosfat (cAMP), osteokalsin ve IGF salgırlar. Bu faktörlerin salgılanmasını takiben, öncül osteoblastların sayısı artarak kemikte remodeling ve kemik apozisyonu görülür. Ayrıca osteositler ekstrasellüler kalsiyum ve fosfor konsantrasyonunun düzenlenmesinde de önemli rol alırlar (Bancroft ve Stevens, 1996; Gartner ve Hiatt, 2001; Kierszenbaum, 2002).

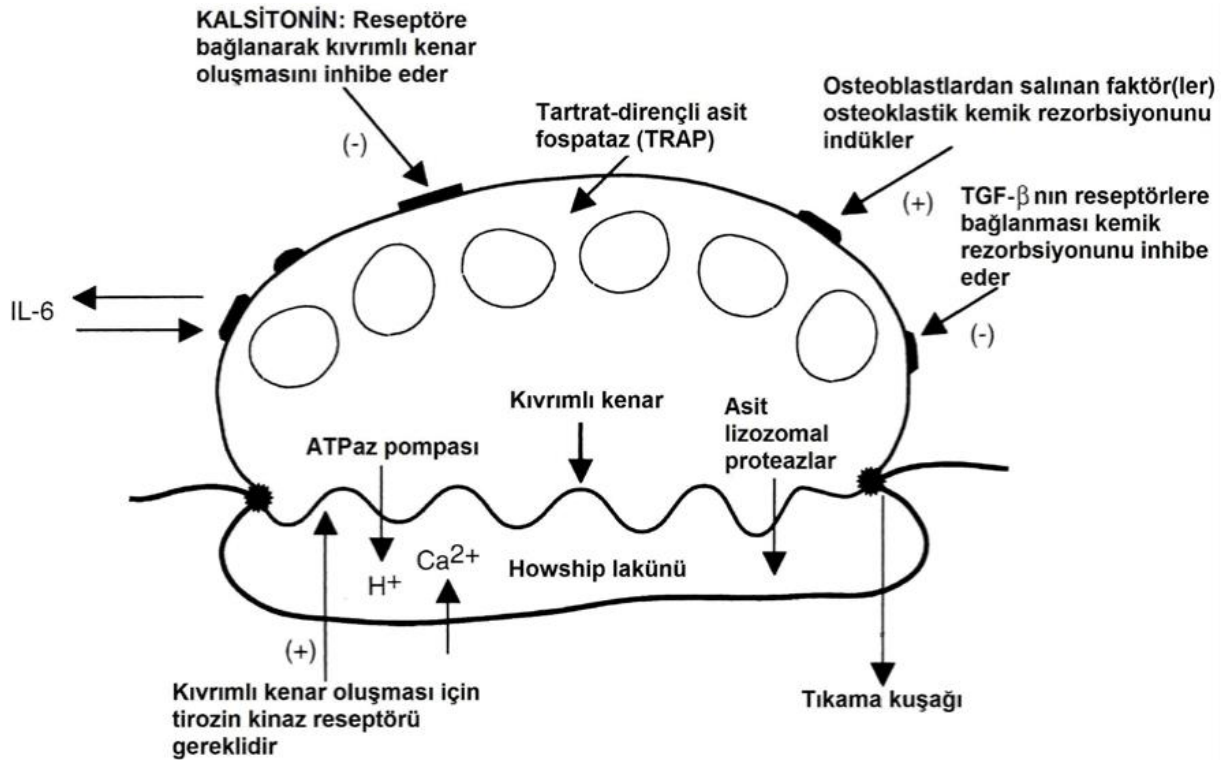


Şekil 2.5: Osteositin kanalikül içerisindeki sitoplazmik uzantısının uzunlamasına kesiti (Fonseca, R.J., Walker, R.V., Betts, N.J., Barber, H.D., Powers, M.P. (2005). Oral and Maxillofacial Trauma, 3 rd edition, Elsevier Saunders, China, Vol. 1)

2.1.1.3 Osteoklastlar

Osteoklastlar hormonal ve hücrel mekanizmaların kontrolünde rol alan, çok çekirdekli, çok büyük ve hareket edebilen hücrelerdir. Osteoklastlar granülositik makrofaj öncülerinden köken alan monositlerin füzyonu ile oluşurlar ve osteoprogenitör hücrelerden köken alırlar. İnterlökin-1, 3, 6 ve 11, TNF- α ve TGF- β 'nın osteoklast oluşumunu etkileyen faktörler olduğu düşünülmektedir. Osteoklastlar "Howship lakünaları" adı verilen kemik yüzeyindeki eroziv alanlarda bulunurlar (Janqueria ve Carneiro, 2006).

Osteoklastlar, kollajen sindirimi ve kalsiyum tuz kristallerinin eritilerek emilmesini başlatan kollajenazı ve diğer enzimleri salgılar ve bunun sonucunda oluşan protonları hücre altındaki ceplere pompalar. Osteoklastlar hormonlar ve yerel protein olan sitokinlere karşı oldukça duyarlıdır. Osteoklastların etkinliği, kalsitonin ve östrojen hormonlarının etkisiyle azalırken, paratiroid, tiroksin ve D vitamininin etkisiyle artar. Osteoklastların tiroitten salgılanan kalsitonin için reseptörleri vardır, bununla birlikte osteoblastlarda ise paratiroid hormon reseptörleri vardır. Paratiroid hormonu hücrede RNA sentezini arttırmada etkili olurken, kalsitonun hormonu bunun tersi etki yapmaktadır. Kemik yıkımı, kemiğin şekillenmesinde önemli rol oynar. Bu olay osteoklast ve osteoblastların uyumlu çalışması neticesinde gerçekleşmektedir (Janqueria ve Carneiro, 2006; Kierszenbaum, 2002; Bancroft ve Stevens, 1996).



Şekil 2.6: Rezorpsiyon alanındaki bir osteoklastın şematik görüntüsü (Fonseca, R.J., Walker, R.V., Betts, N.J., Barber, H.D., Powers, M.P. (2005). Oral and Maxillofacial Trauma, 3 rd edition, Elsevier Saunders, China, Vol. 1)

2.1.1.4 Osteoprogenitör hücreler

Mitozla çoğalabilen, soluk boyanan, oval şekilli, mezenşimden kaynaklanan, periostun iç tabakasında, havers kanallarında ve endosteumda bulunan kemik yapıcı öncül hücreler olup, osteoblastlara ve düşük konsantrasyonlarda kondrojenik hücrelere de dönüşebilirler (Fawcett ve Jensch, 2002; Gartner ve Hiatt, 2001; Duthie, Kyle ve Karey, 1989). Bu hücrelerin yağ hücresi, fibroblast ve kemik iliğindeki kan yapıcı hücrelere dönüşebildiği de gösterilmiştir (Paker, 1994).

Bu hücre grubu henüz spesifik bir doku hücresine farklılaşmamış bir grup olup, yaşamları boyunca çoğalabilme özelliğine sahiptir. Farklılaşmamış kök hücre klonları oluşturdukları gibi, geçiş hücrelerine farklılaşıp gelişerek; kemik, kıkırdak, ligament, tendon ve yağ gibi bağ dokusu hücreleri de oluşturabilirler. Osteoprogenitör hücrelerin, periost ve peritrabeküler yumuşak doku dahil bir çok kaynağı olabilir ama kemik iliği aspirasyonu ile elde edilen kök hücrelerin; sayı ve kalite olarak biyosentetik greftlemeye en uygun materyal olduğu bilinmektedir. Kemik iliğinden alınan bu plüripotent hücrelere çeşitli araştırmacılar çeşitli isimler vermişlerdir: stromal ilik hücresi, progenitör bağ dokusu hücresi ve mezenkimal kök hücresi vb (Soydan, 1985; Tomin ve ark. 2002).

2.1.2 Kemik Matrisi

Kemik matrisi; organik ve inorganik elemanlardan oluşur. Kemiğin işlevini yerine getirmesi organik ve inorganik elemanların birbiri ile uyumlu olmasına bağlıdır. Kemiğin toplan ağırlığının yaklaşık %20'sini su oluşturur. Kemiğin hacminin büyük çoğunluğunu ise kollajen oluşturur. Kuru kemik ağırlığının %60-70'ini inorganik kalsiyum fosfat, %30-35'ini ise organik fibröz protein ve kollajen oluşturur (Janqueria ve Carneiro, 2006; Kierszenbaum, 2002; Bancroft ve Stevens, 1996).

2.1.2.1 Organik Matris

Kemik organik matrisi osteoid adı verilen, osteoblastlar tarafından salgılanan mineralize olmamış organik yapıdan oluşur ve inorganik tuzların kristalleşmesi için kemiğe şeklini verir. Organik matrisin %90'ı kollajen; %10'u ise nonkollajenöz proteinler, peptitler, karbonhidratlar ve lipitlerden oluşur. Bu proteinler genellikle osteonektin, osteopontin, osteokalsin ve osteoprotegerinlerdir. Fonksiyonları tam olarak bilinmeyen bu proteinlerin mineralizasyonda, büyüme faktörlerinin salınımında, hücrelerin organik matrisle tutunmasında ve organik matrisin kalsifikasyonunda görev aldığı düşünülmektedir.

Minerallerin kollajen liflerle olan ilişkisi kemik dokusunun direncini ve sertliğini sağlar. Kemik dokudan organik matriks kısmı çıkarıldığında kemik yine şeklini korur ancak kırılmaya ve ufalanmaya açık hale gelir (Janqueria ve Carneiro, 2006; Kierszenbaum, 2002; Bancroft ve Stevens, 1996).

2.1.2.2 İnorganik Matriks

İnorganik madde kemik matriksinin kuru ağırlığının %50'sini oluşturur. Kemik inorganik elemanlarının başında kalsiyum, fosfat, sitrat, bikarbonat, magnezyum ve sodyum gibi maddeler gelir. Ayrıca vücuttaki kalsiyumun %99'u, fosforun %85'i, magnezyum ve sodyumun %40-60'ı iskelet sistemindedir. Röntgen ışını difraksiyon yöntemi ile yapılan çalışmalarda; kalsiyum ve fosforun, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ kompozisyonunda birleşerek hidroksiapatit kristallerini meydana getirdiği görülmüştür. Kalsiyum ve fosfat hidroksiapatit kristalleri şeklindedir ve kemik kollajenlerinin yanında amorf madde ile birlikte iç içe organize olmuştur (Janqueria ve Carneiro, 2006; Kierszenbaum, 2002; Bancroft ve Stevens, 1996). Hidroksiapatit kristallerinin önemi kollajen lifler ile özel dizilim oluşturması ve osteoid mineralizasyonu sayesinde kemik dokusunun sertliğini ve dayanıklılığını sağlamasıdır (Özyigit, 2007).

2.1.3 Kemik Zarları

Bütün kemikler iç yüzeylerde endosteum ve dış yüzeylerde de periosteum adı verilen osteojenik hücrelere sahip zarlar ile örtülüdür.

Periosteum, kemikleri saran (eklem kıkırdağı ile örtülü yüzeyde, tendon ve kasların yapışma yerlerinde bulunmaz) kaba, vasküler ve sıkı bir bağ doku tabakasıdır. Dış tabaka fibröz bağ dokusu görünümündedir ve sıkı bir damar ağı içerir, hücreden zengindir. İç tabakanın lifleri periostal lamellere giren demetler oluşturur (Sharpey lifleri). Periosteum kemiğin beslenmesinde, gelişmesinde, tamirinde ve kemik dokuya destek sağlanmasında önemli rol oynar. Periosteum'un dış tabakası fibröz tabaka olarak adlandırılır ve kollajen lifler ile fibroblastlardan oluşmuştur. Demetler halinde periosteal kollajen liflerden oluşan Sharpey lifleri matriks içine girerek periosteum kemiğe bağlar. Hücreden daha zengin olan periosteum'un iç tabakası ise osteojenik tabaka olarak adlandırılır ve bölünüp farklılaşarak osteoblastları oluşturabilme potansiyeline sahip yassı hücrelerden (osteprogenitör hücreler) zengindir. Bu hücreler kemiğin büyümesi ve onarımında başlıca rolü oynamaktadır. Sharpey liflerinin çevresindeki matriks kalsifiye olmamıştır ya da az kalsifiyedir. Bu liflerin sayısı buldukları

anatomik bölgeye göre farklılık göstermektedir. Kafatası kemiklerinde, tendon ve kasların yapışma yerlerinde fazladır (Soydan, 1985; Janqueria ve Carneiro, 2006).

Endosteum kemiğin içindeki bütün boşlukları örter ve tek kat yassı osteoprogenitör hücreler ile çok az miktarda bağ dokusundan oluşur. Endosteum periosteuma göre oldukça incedir ve tek tabaka osteojenik hücre içerir. İnce retiküler bağ dokusundan oluşmuştur ve hem osteojenik, hem hemopoetik özellik göstermektedir. Gelişim sona erdikten sonra da osteojenik etkinliğini sürdürmektedir (Soydan, 1985; Janqueria ve Carneiro, 2006).

2.1.4 Kemik Türleri

Kemikte yapılan mikroskobik incelemelerin sonucunda iki farklı kemik türü olduğu ortaya çıkmıştır. Kemik, primer (birincil, wowed, olgunlaşmamış, yada örgün kemik) ve sekonder (ikincil, olgun, yetişkin yada örgün kemik) olmak üzere iki kısımda incelenir. Primer kemik embriyolojik gelişim sürecinde, kırık ve diğer onarım olaylarında ilk ortaya çıkan kemik türüdür. Sekonder kemiğin lameller halinde organize olmuş kollajen lif dağılımının tersine, primer kemik, rastgele ve değişik yönlere dağılmış ince kollajen lifleri ile tanınır. Primer kemik geçicidir ve yetişkinlerde yerini sekonder kemiğe bırakır (Revel,1986; Ballı, 2004; Aslan, 2002).

2.1.4.1 Primer Kemik Dokusu (Birincil Kemik Dokusu)

Primer kemik dokusu intrauterin hayatta şekillenir ve embriyolojik gelişim sürecinde kırık veya diğer onarım işlemlerinde ortaya çıkan ilk kemik dokusudur (Aslan, 2002). Primer kemik dokusunda kollajen iplikler dağınık seyrederek ağlar yapar. Düzensiz kollajen demetler halindedirler. Primer kemik, kollajen lifler ve osteoblastlar ile dōşeli düzensiz vasküler boşluklardan oluşur. Mineral komponenti sekonder kemikten azdır, lamel içermez ve sekonder kemiğe göre daha fazla osteosit içerir (Janqueria ve Carneiro, 2006; Aslan, 2002; Martin ve Burr, 1989). Temel maddesi yeterince kalsifiye olmamıştır. Doku hücrelerden oldukça zengindir. Nonlameller kemikte, embriyonik dönemde ve kırık iyileşme sürecinde kallus oluşumu vardır. Primer kemik yetişkinde kafatasındaki yassı kemik eklemlerinde, dış alveollerinde ve tendonların kemiğe tutunduğu bölgeler gibi birkaç bölge dışında, yerini 3-4 yaşından sonra lamellar kemiğe bırakır, yeniden yapılanma ile kortikal veya kansellöz kemiğe dönüşür (Janqueria ve Carneiro, 2006).

2.1.4.2 Sekonder Kemik Dokusu (İkincil Kemik Dokusu)

Sekonder kemik yetişkinlerde bulunan kemik dokusudur. Lamelli bir yapı gösterir, bunlara kemik lamelleri denir. Her lamelde bulunan kollajen fibriller birbirine paraleldir, ama komşu lamellerdekilere çapraz yönde ve spiraller yaparak seyredir. Fibrillerin bu özel seyirleri sekonder kemiğe dayanıklılık kazandırır. Primer ve sekonder kemik dokularında HA kristalleri çoğunlukla kollajen fibrillerin üzerlerine oturmuştur böylece kemik dokusu son derecede sert olur. İç içe geçmiş bu lameller, kemiğin uzun eksenine paralel olarak dizilen Haversian kanallarının etrafında bulunurlar. İçerisinde damar sinir paketi bulunan bu kanallar ve onları çevreleyen lamellere “Havers Sistemi” veya “Osteon” adı verilir. Kemik yüzeyine dik olarak konumlanan ve kemiğin iç ve dış yüzeylerinin birbiriyle iletişimini sağlayan diğer kanal sistemine “Volkman Kanalları” adı verilir (Duthie, Kyle ve Karey, 1989; Soydan, 1985; Hollinshead, 1985; Ballı, 2004; Altay, 2006).

Erişkinlerde sadece sekonder kemik dokusu bulunur. Sekonder kemik dokusunun spongioz (süngerimsi, kansellöz) kemik ve kortikal (kompakt, lameller) kemik olmak üzere iki türü vardır (Müftüoğlu, 1993).

Spongioz kemik kısa ve uzun kemiklerin metafiz ve epifizlerinin iç kısımları ve yassı kemiklerin iç yüzlerinde bulunur. Birbiriyle anastomozlaşan ince kemik trabeküllerinden oluşmuştur. Trabeküllerin aralarında kemik iliği ile dolu, düzensiz şekilli boşluklar vardır. Bunlar kemik iliğinde bol olarak bulunan kan damarlarından, sitoplazma uzantıları aracılığıyla besin maddelerini alırlar (Yıldız, 2006).

Kortikal kemik tüm kemiklerin dış yüzlerinde bulunur. Nonlameller kemikten yeniden yapılanma sonucu oluşur. Yassı kemiklerin iç ve dış tabakalarını, uzun kemiklerin dış yüzünü oluşturur. Kortikal kemiğin ana yapısı “Haversian sistem” olarak da adlandırılan osteondur. Osteon; uzunlamasına dizili vasküler Haversian kanalları saran silindirik şekilli vasküler kemikten oluşur. Horizontal dizilimli Volkman kanalları komşu osteonları birleştirir. Kortikal kemiğin mekanik gücü osteonların sıkı dizilimine bağlıdır. Kemiklerin foramen nutrisyumlarından giren kan damarları, Volkman kanallarından geçerek Havers kanallarına girer ve dallanarak iki yönde seyredirler. Buradan ayrılan yan kollar da daha içteki Volkman kanallarından geçerek daha derinlerdeki Havers kanallarına girerler ve en son içteki kemik iliği boşluğuna ulaşırlar. Böylece kompakt kemiğin tüm kısımlarına kan damarları ulaşmış olur (Yıldız, 2006).

2.1.5 Kemik Oluşumu ve Gelişimi

Kemik oluşumu iki şekilde meydana gelmektedir. Bunlar intramembranöz ve endokondral kemikleşmedir. İntramembranöz kemikleşme mezenşimal bağ dokusunun, endokondral kemikleşme ise kıkırdak dokunun katılımıyla oluşmaktadır. Yassı kemiklerin çoğunda intramembranöz kemikleşme, uzun ve kısa kemiklerde ise genellikle endokondral kemikleşme görülür. Her iki kemikleşme çeşidinde de ortaya çıkan ilk kemik primer kemiktir ve daha sonra yerini sekonder kemiğe bırakır. Kemik büyümesi esnasında primer kemik alanları, rezorbsiyon alanları ve sekonder kemik alanları yanyana görülürler bu sayede kemik yapımı ve yeniden şekillenme meydana gelir. Yeniden şekillenme ve kemik yapımı büyüyen kemiklerde daha hızlı, yetişkinlerde daha yavaş olarak hayat boyu devam eder (Janqueria ve Carneiro, 2006; Kırtay, 2012; Müftüoğlu, 1993).

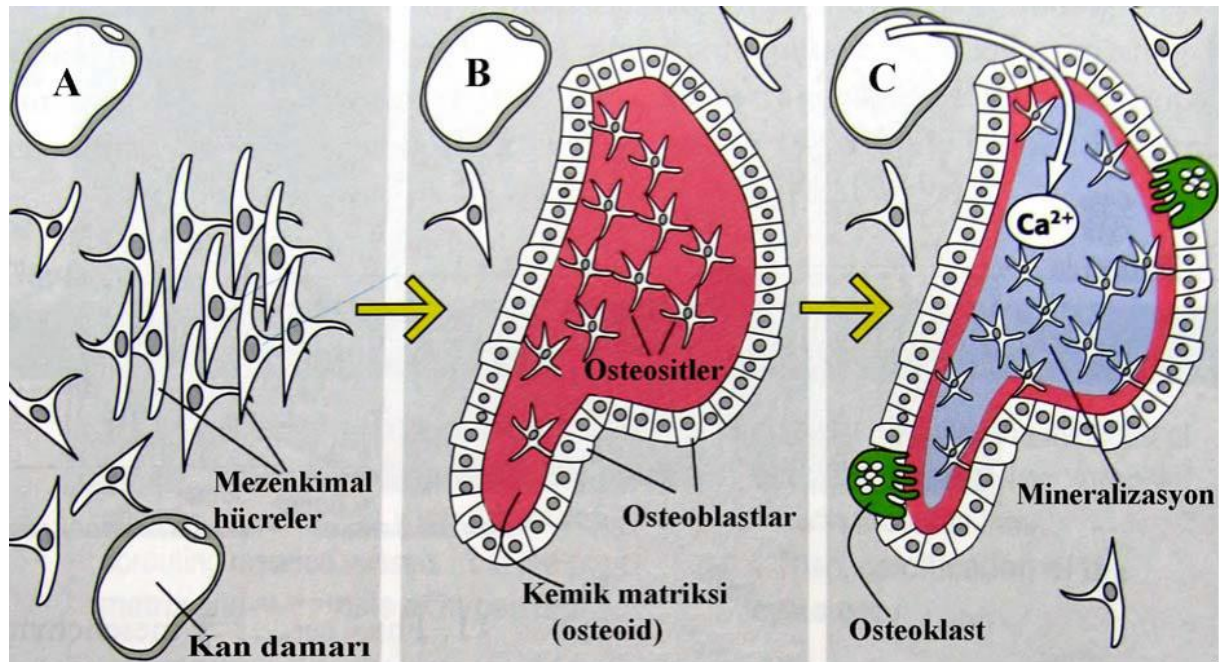
2.1.5.1 Intramembranöz Kemikleşme

İntramembranöz kemikleşme, mezenşimal bağ dokusundan direkt olarak kemik şekillenmesidir. Frontal ve pariyetal kemiklerin tamamı ile oksipital ve temporal kemikler, mandibula ve maksillanın bazı kısımları intramembranöz kemikleşme ile meydana gelir. İntramembranöz kemikleşmenin kısa kemiklerin büyümesinde ve uzun kemikleri kalınlaşmasında da rolü vardır (Janqueria ve Carneiro, 2006).

Mezenşim hücreleri önce hızlı bölünme gösterir ve osteoprogenitör hücreye farklılaşırlar, daha sonra da osteoblastlara dönüşerek kemik matriksini şekillendirirler. Bu dokuda bol kılcal damar gözlenir. Bu damarlar osteoid dokuya kalsiyum ve fosfor iyonlarını taşır. İyonlar, osteoblastların salgıladığı alkalin fosfataz aracılığıyla kalsiyum fosfat moleküllerine dönüşerek kalsifikasyonu sağlar. Oluşan dokuya kemik trabekülleri denir. Trabeküller içinde kalan osteoblastlar aktivitesi azalmış osteositlere dönüşür. Şekillenen trabeküllerin yüzeyine osteoprogenitör hücrelerden farklılaşan osteoblastlar tek sıra halinde dizilirler ve kemik lamelleri yaparlar. Bu olayın art arda tekrarlanması sonucu birincil kemik trabeküllerinin yüzeyinde ve kenarında lamelli ikincil kemik yapısında katmanlar meydana gelir ve trabeküller kalınlaşıp uzar. Bu sırada osteoklastlar kemikleri iç yüzlerinden rezorbe ederken, osteoblastlar da bir taraftan yeni kemik lamelleri ekler. Böylece birincil kemik dokusu içeren trabeküller tamamen ortadan kalkar, geriye sadece ikincil kemik yapısındaki trabeküller kalır. Komşu trabeküller birbirleriyle kaynaşarak spongiyoz kemiği şekillendirirler. Bu kemiklerin iç ve dış yüzlerinde yine intramembranöz yolla bir miktar kompakt kemik eklenir ve kemikleşme sona erer. Trabeküllerin aralarında kalan mezenşim

dokusundan da kemik iliği şekillenir (Bancroft ve Stevens, 1996; Cotran, Kumar ve Robbins, 1999; Gartner ve James, 2000; Janqueria ve Carneiro, 2006; Kierszenbaum, 2002).

Doğumdan sonra kafatasının yassı kemiklerinin gerek iç gerekse dış yüzeylerindeki intramembranöz kemik yapımının kemik yıkımına nazaran belirgin bir üstünlüğü vardır. Kafatası gelişmelere paralel olarak genişlemek zorundadır. Bu nedenle kafatası kemikleri devamlı olarak iç yüzeylerinde osteoklastlar tarafından yıkılırken aynı anda dış yüzeylerine osteoblastlar tarafından yeni kemik lamelleri eklenmekte ve böylece gelişme sona erdiğinde kompakt kemik şekillenmektedir. Böylece iki tabaka kompakt kemik (iç ve dış tabakalar) ortaya çıkar ama merkezi kısım süngerimsi yapısını korur (Ün, 2013).



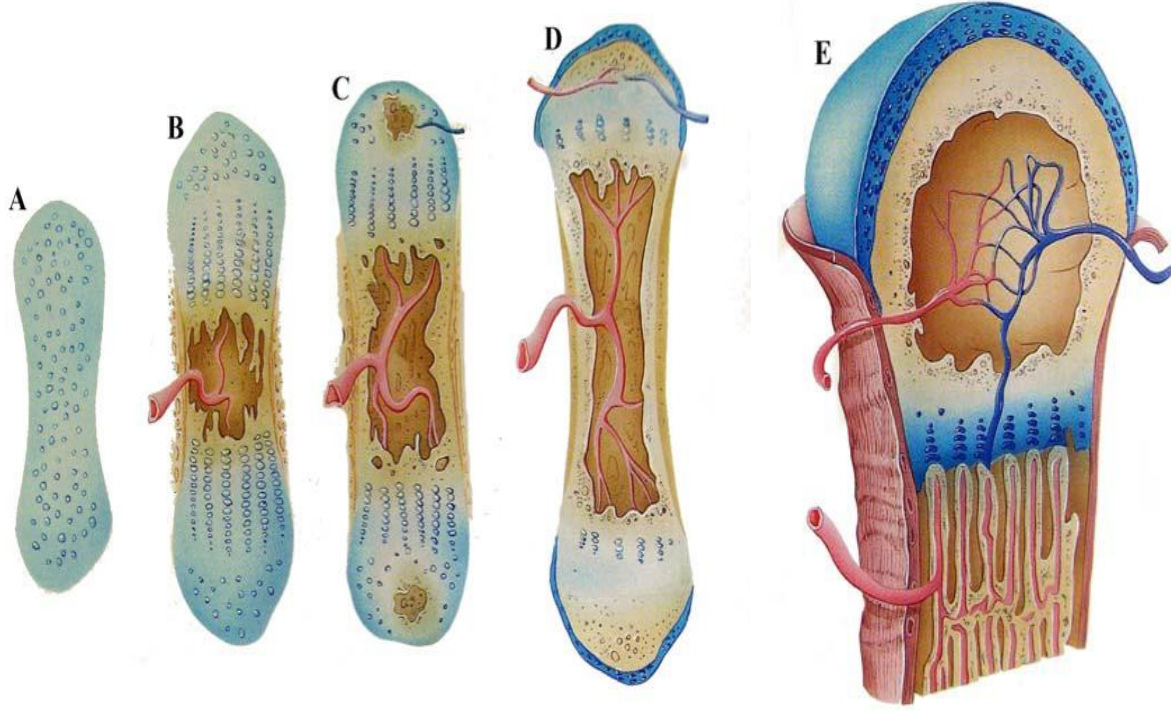
Şekil 2.7: İntramembranöz kemikleşme. (A) Mezenkimal bağ dokusundan direkt olarak kemikleşmesidir. (B) Mezenşim hücreleri hızlı bölünme gösterir ve osteoprogenitör hücreye farklılık, sonra da osteoblastlara dönüşerek kemik matriksini şekillendirirler. (C) Kılcal damarlardan osteoid dokuya kalsiyum ve fosfor iyonları taşınır, osteoblastların salgıladığı alkalin fosfataz aracılığıyla kalsiyum fosfat moleküllerine dönüşerek kalsifikasyonu sağlarlar. Osteoklastlar kemikleri iç yüzlerinden rezorbe ederken osteoblastlar da bir taraftan yeni kemik lamelleri eklerler. Birincil kemik dokusu içeren trabeküller tamamen ortadan kalkar, geriye sadece ikincil kemik yapısındaki trabeküller kalır (Kierszenbaum A.L. Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, 1st ed. Mosby Inc., St. Louis, Chapter 5, page 131, 2002).

2.1.5.2 Endokondral Kemikleşme

Temel olarak endokondral kemikleşme iki aşamadan ibarettir. İlk aşama kemik modelindeki kondrositlerin hipertrofisi ve harabiyetidir. İkinci aşama ise, farklılaşmamış mezenkim hücrelerinin kırıkdağı rezorbe etmeleri ve osteoblastların oluşmasıdır (Paker 1994).

Endokondral kemikleşme uzun ve kısa kemiklerde görülür ancak bu tür kemikleşme karakteristik olarak en belirgin uzun kemiklerde görülür. Kemikleşme hiyalin kırıkdan ufak bir modelle başlayıp, kemik dokusu oluşumuyla sonlanır. Modelin diyafiz kırıkdağını örten perikondriumun iç katında bulunan mezenkim hücreleri osteoprogenitör hücrelere, onlar da osteoblastlara farklılaşır. Osteoblastlar üst üste yerleşen kemik lamellerini yapar. Böylece yeni kemiğin periosteumu ile kırıkdağı dokusu arasında silindirik biçimde bir kemik manşet ortaya çıkar. Kemik manşet, kondrositlerin beslenmesine engel olur. Oluşan iskemi, kondrositlerin önce hipertrofisine, ardından diyafizin orta kısmından başlayarak tahrip olup, ölmelerine neden olur. Kırıkdağı modelin ortasında birbiri ile devamlı yapıda boş kavite oluşur (kemik iliği kavitesi). Periosteumdaki osteoklastlar kemik manşeti yer yer delerek foramen nutrisyumlara açarlar. Periosteumdaki kan damarları bu deliklerden girerek, osteoprogenitör ve hematopoetik hücreleri taşırlar. Damarlarla gelen kalsiyum ve fosfor iyonları, alkalen fosfataz aracılığıyla birleşerek kırıkdağı matrikse çöker ve böylece diyafizde bir kemikleşme merkezi ortaya çıkar. Diyafizde şekillenen boşluklara, kan damarları ile gelen mezenşim hücrelerinden farklılaşan osteoblastlar, kalsifiye kırıkdağı matriksi üzerine tek sıra halinde dizilerek kemik dokusu yapmaya başlarlar. Böylece ortaları kalsifiye kırıkdağı, yüzeyleri ise kemik dokusundan meydana gelen kemik trabekülleri ortaya çıkar. Kemik trabekülleri ile kan damarlarının aralarında kalan boşluklarda kemik iliği şekillenir. Bu arada kırıkdağı modelin epifiz ve diyafizi arasında kondrositler mitoz ile çoğalarak alt alta dizilen gruplar yaparlar. Böylece modelin boyu da devamlı olarak uzar. Kemik manşet de kalınlaşıp, epifizlere doğru uzanır ve kondrositlerin bulunduğu bölgeyi dıştan sarar. Kemikleşme merkezinde olduğu gibi önce kırıkdağı matriks, ardından da ilk şekillenenlerin devamı halinde kemik trabekülleri oluşur. Endokondral kemikleşme epifizlere yaklaşıncaya, epifizlerin içinde ikincil kemikleşme merkezleri belirir. Eski ve yeni kemikleşme bölgeleri arasında sadece kırıkdağı bir disk kalır ki buna epifiz plağı denir. Kemikleşme sona erinceye kadar epifiz plaklarındaki kırıkdağı hücreleri diyafiz yönüne doğru bölünüp çoğalarak devamlı kırıkdağı dokusu yapar, bu kırıkdağı da devamlı olarak yerini kemik dokusuna bırakır. Böylelikle kemikler belli bir yaşa kadar

uzamaya devam eder. En sonunda epifiz plakları da kemikleşir ve kemik büyümesi sonlanır (Bancroft ve Stevens, 1996; Cotran, Kumar ve Robbins, 1999; Gartner ve James, 2000; Janqueria ve Carneiro, 2006; Kierszenbaum, 2002).



Şekil 2.8: Endokondral kemikleşme. (A) Hyalin kıkırdak model (B) Diyafiz kıkırdağını örten perikondriyumun iç katındaki mezenkim hücreleri osteoprogenitör hücrelere, onlar da osteoblastlara farklılaşır. Osteoblastlar üst üste yerleşen kemik lamellerini yapar. Böylece yeni kemiğin periosteumu ile kıkırdak dokusu arasında kemik manşet oluşur. (C) Kemik manşet, kondrositlerin beslenmesini bozarak, kondrositlerde hipertrofiye, ardından ölümlerine neden olur. Kıkırdak modelin ortasında kemik iliği kavitesi oluşur. (D) Kıkırdak modelin epifizleri ile diyafizi arasında kondrositler çoğalarak alt alta dizilen gruplar yaparlar. (E) Eski ve yeni kemikleşme bölgeleri arasında sadece epifiz plağı kalır (Gartner LP, James LH. Color Atlas of Histology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Chapter 4, page 73, 2000).

2.1.6 Kemik İyileşmesinin Fizyopatolojisi

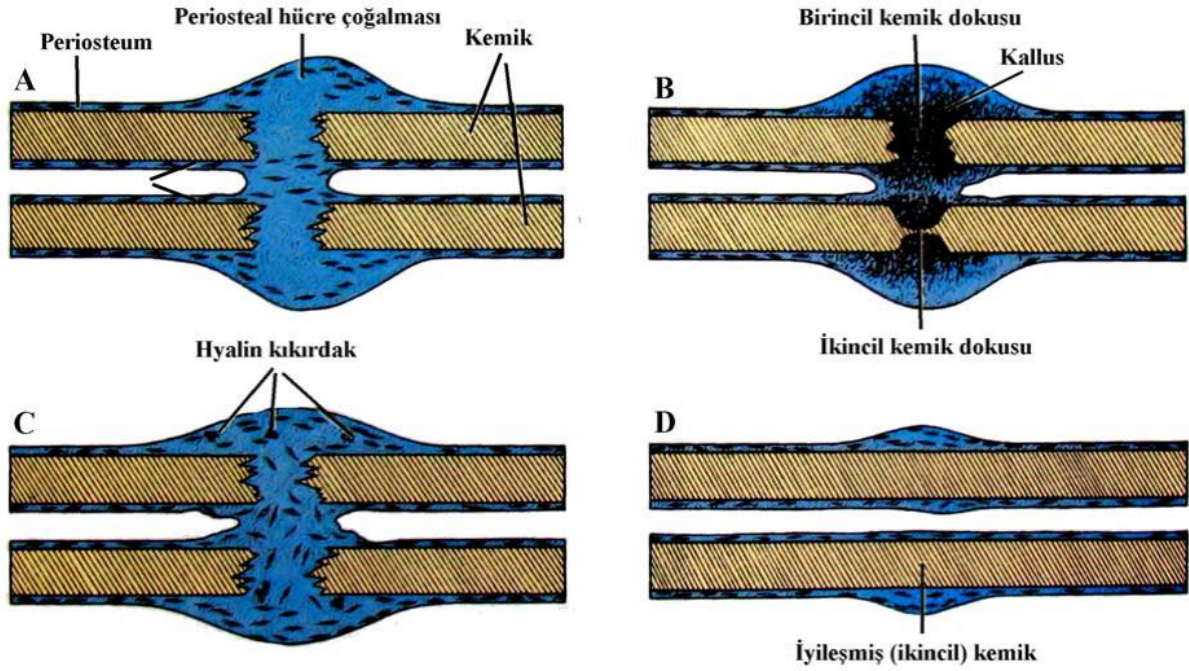
Dıştan veya içten gelen zorlamalarla kemiğin anatomik bütünlüğünün bozulmasına kırık denir. Fizyolojik reaksiyonlar, bozulan kemik bütünlüğünün yeniden sağlanmasına yöneliktir. Kemik, skar dokusu oluşturmaz ve yeniden yapılanmayla iyileşir. Kırık iyileşmesi, kırık olduğu anda başlar, düzenli kemik doku ile kırık uçları birleşinceye kadar devam eder (Kılıçoğlu, 2002).

Kemikte kırık iyileşmesi ve dolayısıyla yeni kemik oluşumu oldukça karmaşık bir sistem ile kontrol edilmektedir. Sistemin bu denli detaylı organizasyonu, dolaylı olarak birçok araştırmaya konu olmasına rağmen, henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bu bir bakıma normaldir, çünkü iki kırık ve arasında yeni bir kemik köprü oluşmasının, matriks oluşumu, mineralizasyon ve remodeling gibi evreleri birbirlerine karşı çalışıyormuş gibi görünen farklı hücrelerin ve farklı hormonlardan oluşan bir sistemin bütün halinde çalışması sonucunda gerçekleşmektedir (Çetinus ve ark. 2000).

Kemik iyileşmesi, temelde bir bağ dokusu iyileşmesi seklindedir. Yumuşak dokudan farklılığı, osteoblast ve osteoklastların aktiviteleri ile özelleşmiş kalsifiye kemik dokusu oluşumudur (Altunatmaz, 2004). Kemikte kırık meydana gelir veya herhangi bir nedenle bütünlük bozulursa, ayrılan parçanın dolaşımı da bozulmaktadır (Kekilli ve ark, 2005).

Kemik dokudaki yara iyileşmesi 4 fazdan oluşur (Atabek, 2004).

1. Pıhtı oluşumu
2. Yaranın temizlenmesi
3. Doku oluşumu
4. Doku şekillenmesi ve yeniden şekillenme



Şekil 2.9: Kortikal kemiklerde kemik iyileşme süreci (Junqueira L. C. ve Carneiro J. Basic Histology, 10th ed., McGraw-Hill, New York, Chapter eight, page 144 , 2003).

2.1.6.1 Pıhtı Oluşumu

Bu fazda yaralanmadan hemen sonra kesilmiş olan damarlardan gelen kan, defekt bölgesinde hematoma meydana getirir. Bu hematoma sayesinde proteinler ve hasar görmüş hücreler fibrini meydana getirir ve iyileşme için çok önemli bir rezarvuvar özelliği taşır. Daha sonra meydana gelen bu pıhtı hasar görmüş damarları tıkar ve kanamayı durdurur.

Hematoma kemik iyileşmesi için gerekli iki önemli faktörü sağlar. Birincisi oluşan hematoma kemik ile yumuşak doku arasını doldurarak mekanik bir stabilite sağlar. Hematomun ikinci özelliği ise; kırık bölgesine matriks oluşumunu başlatan, osteoblastlara ve kondroblastlara dönüşen, olgunlaşmamış osteoblast ve kondrosit hücrelerini getirmesidir. Yara bölgesindeki hematomdan IL-1(interleukin-1), IL-6(interleukin-6), PDGF, TGF- β ve VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) gibi büyüme faktörleri salgılanmaktadır (Janqueria ve Carneiro, 2006; Kılıçoğlu, 2002; Altunatmaz, 2004; Barnes ve ark. 1999).

2.1.6.2 Yararın Temizlenmesi

Doku yaralanmalarını takiben yara bölgesine ilk olarak nötrofiller ve makrofajlar göç ederler. Doku formasyonu başlamadan önce yara bölgesi temizlenmeye başlar. Enflamasyon alanında

serbestleşen lökosit indükleyici faktör öncelikle kana sonra da kemik iliğine geçerek burada daha önce yapılmış olan lökosit ve nötrofilleri mobilize eder. Bunun sonucunda sahneye ilk olarak nötrofiller çıkar ve daha sonra yerlerini makrofajlara bırakır. Makrofajlar sadece yaranın temizlenmesinde rol oynamazlar aynı zamanda pek çok büyüme faktörü ve sitokinler makrofajlar tarafından ortama salınırlar. Ortama salınan büyüme faktörleri ve sitokinler daha sonra mezenşimal hücrelerin migrasyonu ve proliferasyonunu tetikler. Yara bölgesindeki debrisler uzaklaştırıldıktan sonra nötrofiller programlı hücre ölümüne uğrar ve sonrasında makrofajların fagositik aktiviteleri ile ortamdan uzaklaştırılırlar. Daha sonra makrofajlar ortamdan uzaklaşırlar (Görmez, 2008; Özyiğit, 2007; Lindhe ve ark. 2003).

2.1.6.3 Doku Oluşumu

Kemik iliğinden yara yerine göç eden mezenşimal ve fibroblast benzeri hücreler ekstrasellüler alanda çoğalmaya ve matriks komponentlerini depo etmeye başlarlar bunun sonucunda kan pıhtısı ile yer değiştiren yeni bir doku oluşur. Oluşan bu dokuya “granülasyon dokusu” denir. Granülasyon dokusu iki evreye ayrılır: (1) erken granülasyon dokusu, (2) geç granülasyon dokusu. Erken oluşan granülasyon dokusu çok sayıda makrofaj, daha az sayıda mezenşimal hücre, kollajen lifler ve yeni kılcıl damar tomurcukları içerir. Geç granülasyon dokusunda ise makrofaj sayısı giderek azalır, fibroblast benzeri hücreler ve matriks içi kan damarların sayısı ise gittikçe artar. Fibroblast benzeri hücreler büyüme faktörleri salmaya, prolifer olmaya, çoğalmaya ve yeni hücre dışı matriks depolamaya devam eder. Oluşan yeni matriks hücrelerin büyümesini ve dokunun farklılaşmasını sağlamaya devam eder. Yeni oluşan kan damarları, dokuda sayısı gittikçe artan hücrelerin besin ve oksijen ihtiyacını karşılar. Mezenşimal hücreler tarafından oluşturulan yoğun matriks komponenti sentezine fibroplazi, bol miktarda kan damarları oluşumuna da anjiogenezis adı verilir. Fibroplazi ve anjiogenezis ile geçici bağ dokusu oluşmuş olur (Thibodeau ve Patton, 2003; Özyiğit, 2007; Görmez, 2008).

Geçici bağ dokusunun kemik dokusuna dönüşmesi vasküler yapılar sayesinde olur. Osteoprogenitör hücreler kılcalların çevresine göç ederek burada toplanırlar. Osteoblastlara farklılaştıktan sonra kollajen lif matriksi oluştururlar. Bu süreç sonunda örgü kemik oluşur. Osteoidler oluştuktan sonra matriksin merkezinde mineralizasyon süreci başlar. Osteoblastlar osteoidler üzerinde sıralanmaya devam ederler. Matrikse gömülen hücreler osteositlere dönüşür. Bu noktada yeni oluşan kemiğe “woven (örgü) kemik” denir (Görmez, 2008).

2.1.6.4 Oluşan Yeni Dokuda Şekillenme ve Yeniden Şekillenme

Birincil kemik oluşum süreci hızla gelişen bir süreçtir. Kısa zaman içinde tüm defekt ağı kemik ile dolar. Birincil kemik, defekt için stabil bir iskelet oluşturmuş olur. Ayrıca bu yapı bol miktarda osteoprogenitör hücre kaynağıdır ve hücrel olarak matriks mineralizasyonu için de kan desteği sağlar (Fonseca ve ark, 2005; Ün, 2013).

Osteoklastik aktivite ile birincil kemik yıkılmaya başlar ve oluşan primer osteonlar kademeli bir şekilde yerini lamellar kemiğe ve kemik iliğine bırakır, böylece sekonder osteonlar oluşmuş olur. Primer kemik oluşumu birkaç hafta gibi kısa bir süreçtir ancak bu kemiğin yerini lamellar kemiğe bırakması aylar alır (Fonseca ve ark, 2005; Ün, 2013).

2.1.6.5 Kritik Boyutlu Kemik Defekti

Kemik dokusu rejenerasyon özelliğine sahip bir dokudur ve yaralandığı zaman şekil ve fonksiyonunu geri kazanabilmektedir (Murugan ve Ramakrishna, 2005). Ancak yaralanma boyutu büyük olduğu zaman iyileşme sınırlı kalabilir. “Kritik boyutlu defekti” kemik dokuda canlılığın yaşamı boyunca şekil ve fonksiyon olarak kendiliğinden kapanma şansı olmayan boyuttaki defekt anlamına gelir (Özeç ve ark, 2007; Donos ve ark, 2011). Kritik boyutlu kemik defektlerinde iyileşme kemikte fibröz bağ dokusu dolumu ile olmaktadır (Develioğlu, 2003; Özeç ve ark. 2007; Clokie ve ark. 2002; Mokbel ve ark. 2008).

Kemik defektinde gerçekleşen kemik iyileşmesi, defektin büyüklüğüne ve hayvanın türüne bağlı olarak farklılık göstermektedir. Çeşitli kaynaklarda değişik rakamlar verilse de, kraniyumda kritik boyutta kemik defekti çapı sıçan için 8 mm, tavşan için 15 mm, köpek ve maymun için 20 mm olarak genel geçerlilik kazanmıştır (Aybar ve ark. 2005; Bosch ve ark. 1998; Dodde ve ark. 2000; Frame, 1980; Gosain ve ark. 2000; Hollinger ve Kleinschmidt, 1990; Schmitz ve Hollinger, 1986). Mandibulada yapılan çalışmalarda ise sıçanlarda kritik boyutta kemik defektinin 5mm olduğu genel geçerlilik kazanmıştır (Schortinghuis ve ark. 2003; Pepijn ve ark. 2008; Cooper ve ark. 2010).

2.2 Kemik Greftleri

Kemik rejenerasyonu oral ve maksillofasiyal cerrahide en temel amaçlardan biri olmasına rağmen kritik boyutlu kemik defektlerinde iyileşme kendiliğinden olmaz ve bu yüzden iyileşmeyi tetiklemek için birçok alternatif kullanılır. En ideal yöntem defektin büyüklük,

şekil ve antijenik olarak benzer özelliklere sahip başka bir kemik dokusu ile doldurulmasıdır (Tomlin ve ark. 2002; Başarır ve ark. 2005).

Greft terimi, canlı dokunun transplantasyonu ve organların kazanılmış veya konjenital defektlerin rekonstrüksiyonunda yer tutucu özelliğinin yanı sıra kemik yapımını uyaran tüm materyaller için kullanılır (Jablonski, 2005). İmplant terimi ise cansız dokuların transplantasyonunda kullanılmaktadır. Bu anlamda implant materyali olarak, canlılığını yitirmiş allojenik greft, ksenojenik greft ve sentetik materyaller kullanılmaktadır.

Transplantasyon, sağlıklı bir insandan (donör, verici) alınan organ, doku ve hücrelerin hasta bir insana (resipient, alıcı) verilmesi işlemidir.

Biyomateryallerin kimyasal ve biyolojik bozulmalarına karşı dirençli olanlarına biyoinert, hafifçe etkileşime girenlere biyoaktif adı verilir. Bunların in vivo çözünen ve absorbe olanlarına biodegradable denir.

2.2.1 Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Uygulanan Greft Endikasyonları

Oral ve maksillofasiyal cerrahide en çok kullanılan greft endikasyonlarını şu şekilde sıralanabilir.

1. Kist, gömük diş ve tümör rezeksiyonları gibi operasyonlardan sonra oluşan defektler
2. Preprotetik operasyonlar
3. Çene kırığı, oro-antral fistül gibi travmatik defektler
4. Kemik içi implantların etrafında oluşan defektler
5. Trafik kazaları ve onkolojik rezeksiyonlar gibi aşırı doku kaybı olan vakalar
6. Bazı osteomyelit vakaları
7. Dudak-damak yarığı gibi konjenital maksillofasiyal defektler
8. Periodontal defektler

2.2.2 İdeal Greft Materyalinin Özellikleri

İdeal greft materyalinin özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Osteogenezisi, osteoindüksiyonu ve revaskülarizasyonu kolaylaştırmalı
2. Antijenik özellik taşımamalı
3. Yeterli stabilite ve desteği sağlamalı
4. Alıcı sahaya uyumlu olmalı
5. Cerrahi sahadaki mekanik kuvvetlere karşı dirençli olmalı
6. Defekt için yeterli miktarda temin edilebilir olmalı
7. Karsinojenik ve toksik olmamalı
8. İstenilen forma getirilebilmeli
9. Sterilizasyonu kolay ve etkili olmalı
10. Uzun saklama süresine sahip olmalı
11. Alerjik reaksiyon oluşturmamalı
12. Uygulaması kolay ve ucuz olmalı
13. Osteoindüktif ve osteokondüktif olmalı

2.2.3 Kemik Greft Materyallerinin Etki Şekline Göre Sınıflandırılması

Kemik greft materyalleri, kemiğin patolojik, travmatik veya fizyolojik nedenler ile yok olduğu alanlarda yeni kemik oluşumunu sağlarlar. Greftleri etki şekline göre sınıflandırmak mümkündür (Benlidayı, 2008).

1. Osteokondüksiyon
2. Osteoindüksiyon
3. Osteogenezis

Osteoindüksiyon greft materyalinin, plüripotent hücrelerin çevre dokuda osteoblastik fenotipe dönmelerini uyabilmesidir. Otojen greftler, allogreftler ve demineralize kemikler osteoindüktif etkiye sahiptir. Osteoindüksiyon mezenkimal hücrelerin ve fibroblastların

kemik yapan hücrelere dönüşmesi ile oluşur (Aybar ve ark. 2003; Bauer ve Muschler 2000; Mokbel ve ark. 2008).

Osteokondüksiyon alıcı kemikteki vasküler ve perivasküler yapıların ve osteoprogenitör hücrelerin grefte doğru ilerlemesi için greft materyalinin scaffold (çatı) görevi üstlenerek yüzeyinde yeni kemik oluşumunu desteklemesidir. Osteokondüktif materyaller biyouyumludur. Herhangi bir toksik reaksiyon olmadan kemik veya yumuşak dokuda apozisyon meydana gelir (Benlidayı, 2008).

Osteogenezis greft materyali içinde var olan osteoblastik hücreler ile yeni kemiğin şekillenmesidir. Greftin içinde hazır olarak bulunan osteoblast ve diğer kemik hücreleri yeni kemik yapımına katılır. Sıklıkla otojen greftlerde bulunan bir özelliktir (Moore ve ark. 2001; Glowacki ve Mulliken, 1985; Constantino ve Freidman, 1994; Cypher ve Grossman, 1996; Balshi ve Wolfinger, 2000; Peng ve ark. 2013).

2.2.4 Kemik Greft Materyallerinin Sınıflandırılması

1. Kemik Esaslı Greft Materyalleri
2. Kemik Esaslı Olmayan Greft Materyalleri
3. Doğal Materyaller

Kemik Esaslı Greft Materyalleri

A. Otojen Kemik Grefti

1. Kortikal kemik
2. Kansellöz kemik
 - a) Ağız içi kaynaklı
 - b) Ağız dışı kaynaklı
3. Kortikal ve kansellöz kemik

B. Homojen Kemik Grefti

1. İzogreft: taze kansellöz kemik
2. Allogreft

- a) Dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (FDBA)
- b) Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (DFDBA)
- c) Işınlanmış (sterilize) kansellöz kemik allogrefti
- d) Demineralize kemik matriksi

C. Heterojen Kemik Grefti

1. Sığır kaynaklı kemik grefti
2. Mercan kaynaklı kemik grefti
3. At kaynaklı kemik grefti
4. Domuz kaynaklı kemik grefti

Kemik Esaslı Olmayan Greft Materyalleri

A. Doku Kaynaklılar

1. Dentin
2. Sement
3. Kıkırdak
4. Sklera
5. Duramater

B. Metaller

C. Jelatin Filmler

D. Polimerler

1. Polimetilmetakrilat
2. Proplast
3. Polyalioksanone

4. Poliamide mesh
5. Poliglaktin 910
6. Polietilen
7. Polipropilen
8. Silikonlar
9. Teflon (Politetrafluoroetilen)

E. Seramikler

1. Kalsiyum sülfat (Paris Alçısı)
2. Kalsiyum aluminat
3. Bioaktif cam ve cam seramikler
4. Kalsiyum karbonat
5. Kalsiyum fosfat
 - a) Rezorbe olanlar
 - Trikalsiyum Fosfat
 - Hidroksiapatit
 - b) Rezorbe olmayanlar
 - Yoğun hidroksiapatit
 - Pöroz hidroksiapatit
6. Yağlı kalsiyum hidroksit süspansiyonu (rezorbe olan)

F. Doğal materyaller

1. Kollajen

2. Demineralize kemik matriks (DBM)
3. Kemik morfojenik proteinler (BMP)
4. Trombositten zengin plazma (PRP-platelet rich plazma)

2.2.4.1 Otojen Kemik Grefti

Otojen kemik greftleri hastanın kendisinden alınan ve tüm kemik greftleri arasında osteojenik olarak etkili olan tek greft materyalidir. Otojen kemik grefti osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon süreçlerinde iyileşir. Otojen kemik grefti yerleştirildikten 2 hafta sonra osteojenik etki gösterir, 2-6 hafta arasında osteoindüktif etki başlar ve 6 aya kadar sürer. En son aşamada ise osteokondüktif etki ile kemik oluşumu gerçekleşir (Görmez, 2008). Oral ve maksillofasial cerrahide kist ve tümör operasyonları, konjenital damak yarıklarında, dental implant uygulamalarında ve alveolar yetersizlik durumlarında en sık otojen kemik greftleri kullanılmaktadır. Otojen kemik greftleri “altın standart” olarak kabul edilen kemik greftleridir (Tezulaş ve Özkan, 2008; Alfaro, 2006; Kahnberg, 2005; Becker ve ark. 1998 ; Rokn ve ark. 2011).

Otojen kemik greftleri içeriklerine göre kansellöz, kortikal, kortikokansellöz olmak üzere üç tiptir. Yapılacak operasyona göre otojen kemik greft tipi önemlilik arz eder. Sağlamlık ve sert bir temel yapı istendiğinde kortikal tip kullanılırken, osteogenezisin daha çok arandığı ve sağlamlığın ikinci planda olduğu durumlarda kansellöz tip kullanılır. Kortikal tip otojen kemik greftinin osteogenezisi arttırıcı yeteneği bulunmazken, kansellöz tip kemik iliği içerdiğinden dolayı osteogenezisi arttırma yeteneğine sahiptir (Aktaş, 2010). Kortikal tipte önce osteoklastik aktivite sonrasında osteoblastik aktivite meydana gelirken kansellöz tipte durum bunun tam tersidir (Taşdemir, 2011).

Otojen kemik greftlerinin avantajları canlı osteoblastlar ve ilikteki osteoprogenitör hücreler ile direkt osteogenez, kollajen matriks ile osteokondüksiyon, BMP'ler ile osteoindüksiyon yapabilmeleridir (Wolfe ve ark. 1998). Ayrıca otojen kemik greftleri kısa sürede mükemmel damarlaşma gösterir, kişinin kendisinden alındığı için çapraz enfeksiyon ve immün reaksiyon riski yoktur (Tomin ve ark. 2002; Bafiarır ve ark. 2005).

Diğer bir yandan otojen greft kullanımının bazı önemli dezavantajları vardır; greftin elde edilmesi hastanın postoperatif dönemdeki rahatsızlığını arttıran ikinci bir cerrahi işlem

gerektirir, donör alanda, enfeksiyon veya morbidite riskini arttıran başka bir defekt oluşturulur. Özellikle iliak greftler intraoral bölgeye taşındığında, aşırı rezorbsiyon gözlenebilir. Mandibuler greftler, alıcı bölge ile aynı embriyojenik kökenden olduğundan daha az rezorbsiyon gözlenir. İntraoral donör alanlardan sadece kısıtlı miktarda greft materyali elde edilebilir. Çene ucu greftlerinde, apikal kök yaralanması ve duyusal sinir yaralanması riski vardır. Genel anestezi gerektirebilir (Benlidayı, 2008; Peterson, 1998; Mokbel ve ark. 2008).

Otojen kemik greftlerinin elde edildiği bölgeler ağız içi ve ağız dışı olmak üzere ikiye ayrılır. Ağız içinde otojen kemik grefti elde edilen bölgeler; mandibular simfizis, ramusun ön yüzü, tüber maksilla ve torus bölgeleri olarak sıralanabilir (Alfaro, 2006; Güven ve Keskin, 2001; Kahnberg, 2005). Kısıtlı miktarda otojen kemik grefti elde edilmek istendiğinde zigomatik destek alanlarının kullanılabilmesi belirtilmiştir (Gellrich ve ark. 2007). Ağız dışından elde edilen otojen kemik greft bölgeleri; kranium, kaburgalar, iliak kemik, tibia, fibula olarak sıralanabilir. Ağız dışı otojen kemik elde edilmek istendiğinde hastane şartları gerekir (Alfaro, 2006; Güven ve Keskin, 2001; Kahnberg, 2005).

2.2.4.2 Allojenik Kemik Greftleri

Allogreftler farklı genotipe sahip aynı türden bireyler elde edilen otojen greftlere alternatif olarak en sık kullanılan kemik greftleridir. Allogreftler, otojen greftlerin donör saha zararı ve sınırlı elde edilme gibi dezavantajlarını içermezler. Allogreftler yaşayan insanlardan veya kadavralardan elde edilmekte ve kemik bankalarında saklanmaktadır.

Literatürde allogreftlerin uzun kemik ve travmatik kemik defektlerinde uzun yıllardır kullanıldığı belirtilmektedir (Kohler ve ark. 1990; Loty ve ark. 1990; Salkeld ve ark. 2001). Kraniofasial ve maksillofasial cerrahide allojenik greftler önceleri küçük kist kavitelerini doldurmak ve küçük augmentasyon işlemlerinde kullanılmıştır (Epker ve ark. 1976; Marx ve ark. 1981; Perrott ve ark. 1992).

Sınıflandırmada bahsettiğimiz gibi farklı şekillerde allogreftler mevcuttur (Delloye ve ark. 1992; Glowacki ve ark. 1981; Klinge ve ark. 1992; Kübler ve ark. 1993; Paul ve ark. 2001).

Dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftinde (FDBA) greft sıvı faz olmaksızın kurutulur. Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftinde (DFDBA) FDBA'nın mineralize fazı uzaklaştırılır ve böylece kollajen ve BMP'ler çıkarılmış olur (Görmez, 2008).

DFDBA mezenşimal hücreler üzerine etki ederek osteoindüksiyon, konak kemik için matriks fonksiyonu görecelik osteokondüksiyon sağlayabilir.

Işınlanmış kansellöz kemik allogreftinde GAMA radyasyonu ile sterilizasyon mevcuttur. Bu işlem esnasında BMP'lerin büyük çoğunluğu yok olmaktadır. Işınlanmış kansellöz kemik allogreftinin yapılan çalışmada otojen kemik greftine yakın sonuçlar verdiği belirtilmiştir (Tatum, 1996).

Son yıllarda üzerinde en çok durulan tip demineralize kemik matriksidir. Bu greftte antijenik etkiyi ortadan kaldırmak için uygulanan dondurma ve kurutma gibi işlemler uygulanmaz, bunun yerine kemik bankasından greft alındıktan sonra aseptik şartlarda antiviral işlemlere tabi tutulur. Bu kemik greftinde sterilizasyon işlemi uygulanmadığından BMP'ler korunmuş olur ve böylece osteoindüktif etki korunmuş olur (Coulson ve ark. 1999). DBM'de greft materyalinin kemik dokusu ile yer değiştirilmesi 3-4 ay gibi bir sürede gerçekleşir (Callan ve ark. 2000). Tavşanlarda yapılan bir çalışmada kritik kemik defektlerinde DBM kullanıldığında 12 haftada %50-75 oranında kemik iyileşmesi olduğu belirtilmiştir (Lindholm ve ark. 1993). Yine köpeklerin kalvaryalarında yapılan bir çalışmada kritik boyutlu kemik defektlerinde otojen kemik grefti kullanıldığında %99 iyileşme sağlanırken DBM kullanıldığında bu oran %77 bulunmuş ve oldukça kabul edilebilir bir sonuç olduğu belirtilmiştir (Oklund ve ark. 1986).

2.2.4.3 Ksenogreftler

Heterojen kemik greftlerinde alıcı ile verici türü birbirinden farklıdır. At, sığır, mercan ve domuz sıklıkla greft kaynağı olarak kullanılırlar. Doğal hidroksiapatit, mercanın kalsiyum karbonat iskeletinden sentezlenir ve bu materyal yüksek derecede biyouyumludur. Son yıllarda özellikle sığır kaynaklı greftler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır (Tuskan ve Yaltrık, 2002).

Organize olmayan sığır kemiği inorganiktir ve organik komponentleri uzaklaştırmak için greft materyali ısı süreci ile kimyasal işlemlerden (etilen, diamin vs.) geçirilir. Daha sonra geride kalan inorganik matriks sterilize edilerek kullanıma hazırlanır ve böylelikle greft materyalinin immün cevap meydana getirmesi engellenmiş olunur. İnorganik ve proteinsiz olan bu yapı doymamış kalsiyum apatit kristallerinden oluşur (Sandor ve ark. 2003; Garg 1999; Fulmer ve ark. 1998).

Sığır kaynaklı kemik grefti biyouyumlu ve osteokondüktif bir materyaldir (Berglundh ve Lindhe, 1997; Peetz, 1997). Sığır kaynaklı kemik grefti uygulamaları, son yıllarda sağlık konusunda önemli bir yer tutan, prionlarla bulaşan Deli Dana Hastalığını (DDH) ve bunun insanlardaki varyasyonu olan Creutzfeldt-Jacob hastalığını gündeme getirmektedir. Bazı yazarlar, heterogreft uygulamalarında bu riski sifira indirmek veya mümkün olan en düşük seviyede tutmak için DDH'nın bulunmadığı ülkelerdeki (örn: A.B.D) firmalar tarafından üretilen heterogreftlerin kullanılmasını önerirler. Aynı zamanda, Dünya Sağlık Örgütü'nde kemik dokusunu prion hastalıkları için güvenilir ilan etmiştir (Rekow, 2003).

Sığır kaynaklı kemik greftinin başarısını etkileyen bir diğer faktör de greft materyalinin rezorbsiyonudur. Literatürde bu greft materyalinin rezorbsiyonu ile ilgili değişik sonuçlar yer almaktadır. Bazı çalışmalarda bu materyalin tamamen rezorbe olduğu belirtilmiştir (Klinge ve ark. 1992). Bazı çalışmalarda ise rezorbsiyonun çok yavaş ve geç olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada insanların mandibulalarında oluşan defektlere sığır kaynaklı kemik grefti konulduğunda uzun yıllar sonra bile greft materyalinin defekte rezorbe olmadan kaldığı görülmüştür (Schlegel ve Donath, 1998).

2.2.4.4 Kemik Esaslı Olmayan Greft Materyalleri (Alloplastik Materyaller)

Allogreftler ve ksenogreftlerin dezavantajlarından kaçınmak için son yıllarda biyouyumlu sentetik materyaller üretilmiştir (Timoçin ve ark. 1993). Sentetik materyaller geniş ürün yelpazesine sahiptir. Bu materyaller sıralamada belirttiğimiz şekilde rezorbe olan ya da olmayan, mikropöröz, makropöröz veya pöröz olmayan yapıda olabilirler.

Maksillofasiyal cerrahi alanında meydana gelen defektlerin tedavisi için farklı greftlerin kombinasyonu araştırmacılar tarafından son yıllarda kullanılmaktadır. Sentetik materyaller bu nedenle osteoindüktif özelliklere sahip otojen ve/veya allojenik kemik greftleri ile karıştırılarak kullanılabilir (Rabie ve ark. 2000; Redondo ve ark. 1997; Block ve ark. 1987).

Alloplastik materyallerin avantajları; çapraz enfeksiyon riskini ortadan kaldırması, kolay elde edilmesi, steril edilebilmesi, biyouyumlu olması ve saklanabilmesi olarak sıralanabilirken bilinen en büyük dezavantajı osteojenik ve osteoindüktif yeteneklerinin olmamasıdır (Bauer ve Muschler 2000).

2.2.4.4.1 Seramikler

2.2.4.4.1.1 Sentetik Hidroksiapatit

Hidroksiapatit, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ kemiğin primer inorganik doğal komponentidir. Kalsifiye iskeletin % 60-70'ini ve minerin % 98'ini oluşturur. Biyouyumludur, komşu sert ve yumuşak dokuya kolayca yapışır. Bu materyalin klinik kullanımı, greft tipinin fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır. Fiziksel özellikler olarak kastedilen; pöröz (mikro veya makro) ve pöröz olmayan form, rezorbe olan ve olmayan form, blok ve partiküler formdur. Kimyasal özellikler; kalsiyum fosfat oranına, çevreleyen alanın pH'ına ve iyon değişimine bağlıdır. Geniş kristal partiküllerin rezorbe olması çok uzun zaman alır ve rezorbe olmayan olarak adlandırılır. Küçük boyutlu kristal HA ve amorf HA daha çabuk yıkıma uğrar. Bu sebeple materyalin kristal yapısı, rezorbsiyon derecesini belirler. Diğer yandan pörözite, grefte olan kan geçişi ve vasküler infiltrasyonu belirler. 250-350 μm 'lik delikler kemik büyümesi için ideal olarak kabul edilmiştir. Fakat ne yazık ki pörözite artışı ile dayanıklılık azalmaktadır ve büyük bir dezavantaj oluşturmaktadır. Solid, dens, blok greftler yüksek sıkışma dayanıklılığına sahiptir; diğer yandan kırılma yapıdadır ve iyileşme periyodu sırasında stres altında yer değiştirir.

2.2.4.4.1.2 Trikalsiyum Fosfat

Trikalsiyum fosfat, kimyasal olarak HA'ya benzer, fakat doğal kemiğe benzer kimyasal kompozisyona sahip değildir. Kalsiyum/fosfat oranı 3/2'dir. Rezorbsiyon hızı materyalin kimyasal yapısına bağlıdır. TCP'nin α ve β fazları mevcuttur. Sinterizasyon sıcaklığındaki varyasyonlar, farklı kristal fazların oluşmasına neden olur. 900°C'lik sıcaklıkta β -TCP oluşur. Sıcaklıktaki artış (1180°C'den fazla) α -TCP'nin oluşmasına neden olur. α veya β terimleri, TCP kristallerinin partikül oryantasyonunu ifade eder. α -TCP çok yavaş rezorbe olur ve yıllar sonra dahi kemikte saptanabilir. Diğer yandan β -TCP tamamen rezorbe olur ve 8-12 ay sonra tamamen doğal kemikle yer değiştirir. Bu sebeple α -TCP'nin klinik kullanımı önerilmemektedir.

TCP, yeni kemik oluşumu için fiziksel bir matriks oluşturur ve β -TCP'nin rezorbsiyon hızı kemik remodelasyon hızıyla eş zamanlı olduğu için defekt alanında tam kemik rejenerasyonu oluşması beklenebilir. Manipülasyon kolaylığı sağlaması ve osteoindüktif özellik sağlaması için TCP'nin tercihen otojen kemik greftleri veya allogreftler ile kombine kullanılması önerilmektedir.

3. MATERYAL ve METOD

Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından desteklenen Diş 120 kodlu bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda ve Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi A.B.D araştırma laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmaya başlamadan önce, 04/06/2009 tarih ve 170 sayılı Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu onayı alındı ve çalışma sırasında Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurulu yönergelerinin 13. maddesinde belirtilen "Etik kurallara uygunluk esası" kararına uyuldu. Çalışmanın deneysel kısmı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu 04/06/2009 tarih ve 170 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma veteriner kontrolü ile sağlıklı olduğu belirlenen ağırlıkları yaklaşık 250-300 gram olan, ortalama 12 haftalık yetişkin 32 adet Wistar cinsi albino rat üzerinde yapıldı.

Bu çalışma için kullanılacak olan ratlar, Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi. Denekler, 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık siklusu sağlanacak şekilde tutularak, serbest diyet ve içme suyu ile beslenmeleri sağlandı. Oda sıcaklığı 22 ± 2 °C' de sabit tutuldu. Buldukları odanın nispi nem oranı % 30-45 arasında tutularak, odanın havalandırması filtre edilerek, kontaminasyon riski önendi. Ratlar kafeslerde tek olarak ve altlarında talaş olacak şekilde barındırıldı.

3.1 Deneysel Hayvanlarının Gruplandırılması

Deneysel hayvanları her grup 8 deneysel hayvanından oluşan 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubunda mandibulada defekt oluşturulduktan sonra defekt sığır kaynaklı kemik grefti (Integros Bone Plus XS Adana/Türkiye) ile dolduruldu. Daha sonraki deneysel gruplarında; I. grupta oluşturulan kritik boyutlu defekte trefin frezle çıkartılan otojen kemik tekrar konuldu. II. grupta oluşturulan kritik boyutlu defekte insan kaynaklı kemik grefti (Korea Bone Bank (KBB) Gasandong Keumcheongu Seoul/Korea) uygulandı. KBB kullanmamızın nedeni Kore ve dünyada birçok bilimsel çalışmada kullanılması ve KFDA'nın (Kore Gıda ve İlaç İdaresi) ve FDA'nın (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi) güvenilirlik ve etkinlik sertifikalarına sahip olmasıdır. III. grupta oluşturulan kritik boyutlu kemik defektine ise sentetik kemik grefti grubunda yer alan β -trikalsiyum fosfat (Cerasorb North Caroline/USA) uygulandı. Cerasorb kullanmamızın nedeni, üzerinde bir çok bilimsel çalışma yapılmış olması ve bunun sonucunda

güvenilirliğini ve etkinliğini kanıtlamış olmasıdır. (Merten ve ark. 2003, Zijderveld ve ark. 2005). Operasyon sırasında steril şartlar oluşturulmuştur. Deney hayvanlarının anestezisi intraperitoneal enjeksiyon yöntemi ile 3 mg/kg xylazine (Rompun 2%, Bayer, İstanbul, Turkey) ve 90 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar, Eczacıbaşı-Warner Lambert, İstanbul, Turkey) kullanılarak sağlanmıştır. Deney hayvanları 28. günde sakrifiye edilmiştir.



Şekil 3.1 Rat mandibulasında oluşturulan defektin şematik gösterimi

3.2 Cerrahi Teknik

Deneklerin yiyecek ve içecek alımı operasyondan 24 saat önce kesildi. Deney hayvanlarının anestezisi intramusküler enjeksiyon yöntemi ile 3 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer, İstanbul, Turkey) ve 90 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar, Eczacıbaşı- Warner Lambert, İstanbul, Turkey) kullanılarak sağlandı. Yeterli bir anestezi derinliği için göz kapağı refleksinin kaybolması beklendi ve çift taraflı olarak mandibula angulus bölgesindeki deri traş edildi (Bkz Şekil 3.2). Betadin kullanılarak mandibula çevresi boyandı (Bkz Şekil 3.3). Steril örtüler kullanılarak deneğin üstü ve yüzü örtülerek operasyona hazır hale getirildi (Bkz Şekil 3.4). Kullanılacak

olan el aletleri dahil olmak üzere bütün malzemeler otoklavda sterilize edildi. Operasyonda asepsi ve antisepsi kurallarına dikkat edilerek steril olarak çalışıldı.

Mandibula angulus bölgesinde bazis mandibulanın 1 cm altından olacak şekilde ve 1 cm uzunluğunda deri, subkutan doku ve periostu içine alacak şekilde insizyon yapıldı. Kemik yüzeyi açığa çıkacak şekilde flap kaldırıldı. Standart kritik boyutta 5 mm çapında bikortikal kemik fragmanı trefin frez kullanılarak irrigasyon altında çıkarıldı.



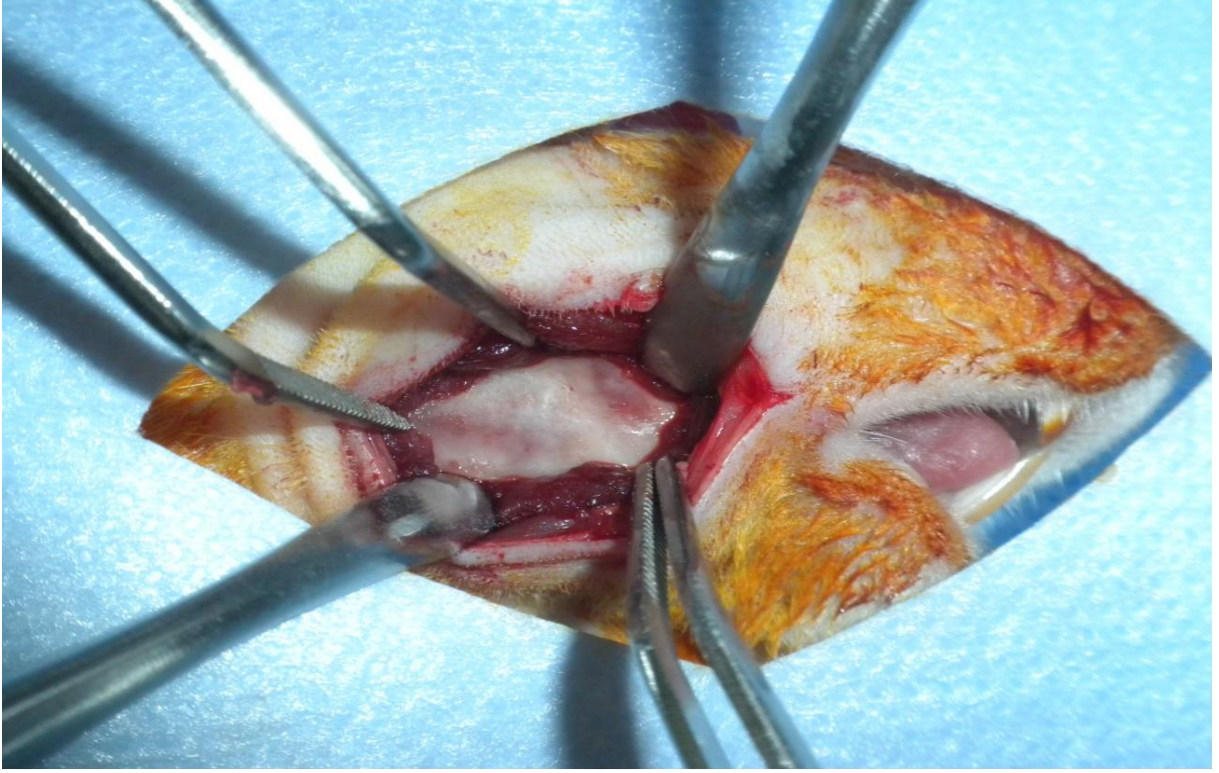
Şekil 3.2 Operasyon sahasının traş edilmesi



Şekil 3.3 Operasyon sahasının Betadine kullanılarak boyanması



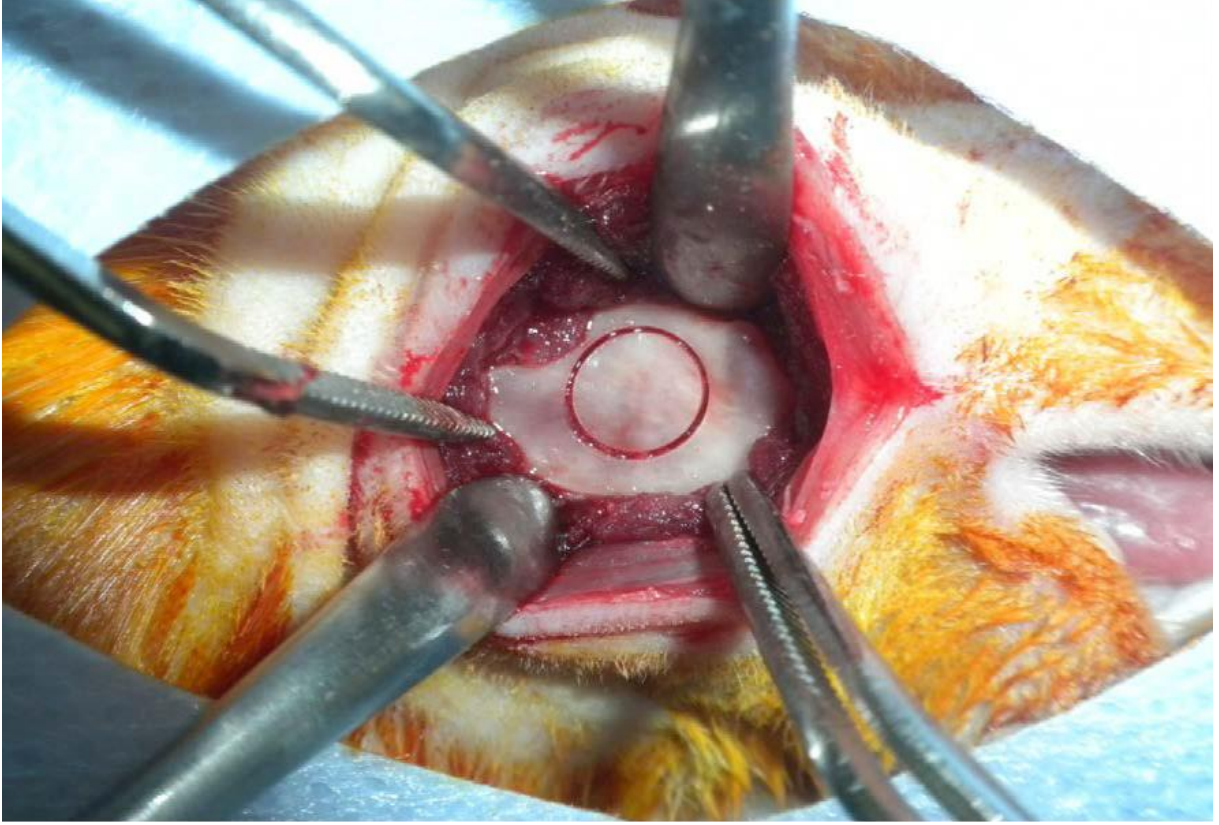
Şekil 3.4 Operasyon sahasının örtülmesi ve cilt insizyonu



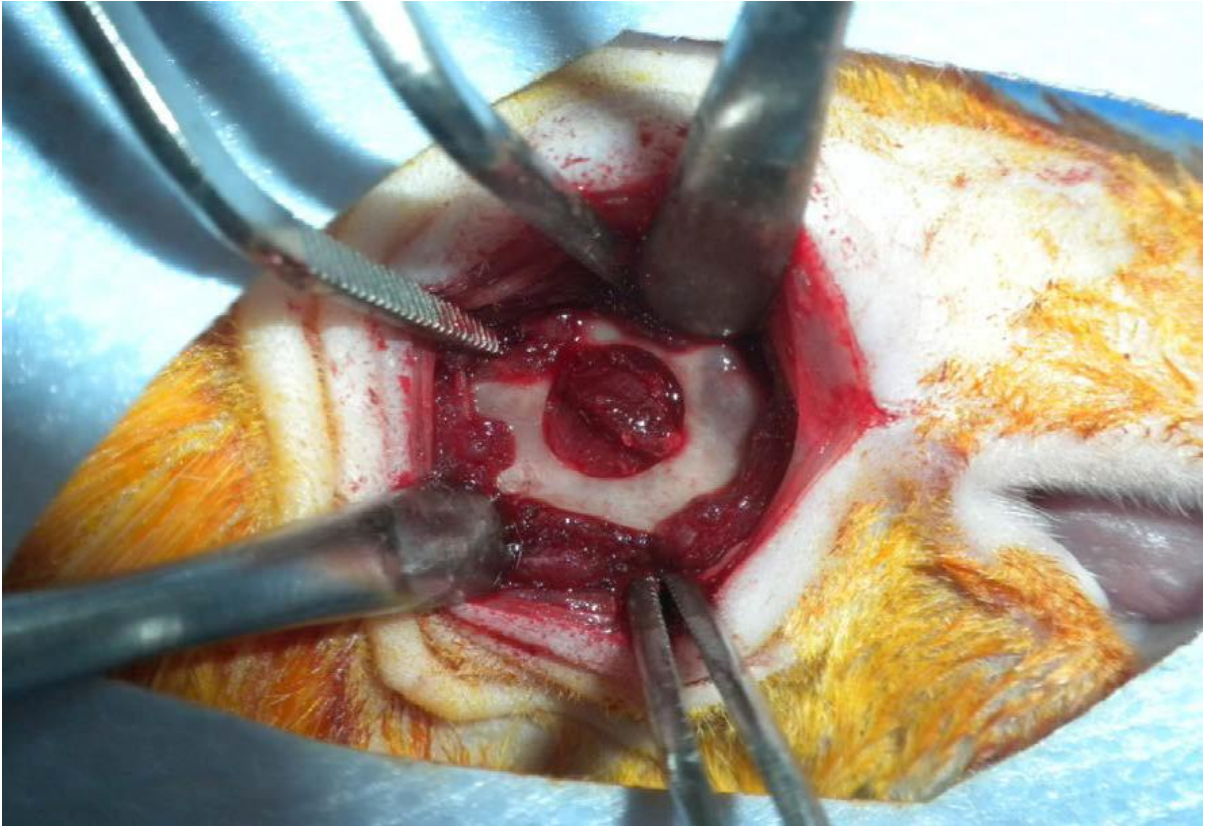
Şekil 3.5 Denek mandibulasında defekt oluşturulacak kemiğin görüntüsü



Şekil 3.6 Deney aşamasında kemik defekti oluşturmak için kullanılan trefin frez



Şekil 3.7 5 mm. çapında kemik osteotomisi



Şekil 3.8 Osteotomi sonrası oluşan kritik boyutta kemik defekti



Şekil 3.9 Kritik boyutta kemik defektine uygulanan insan kaynaklı kemik grefti



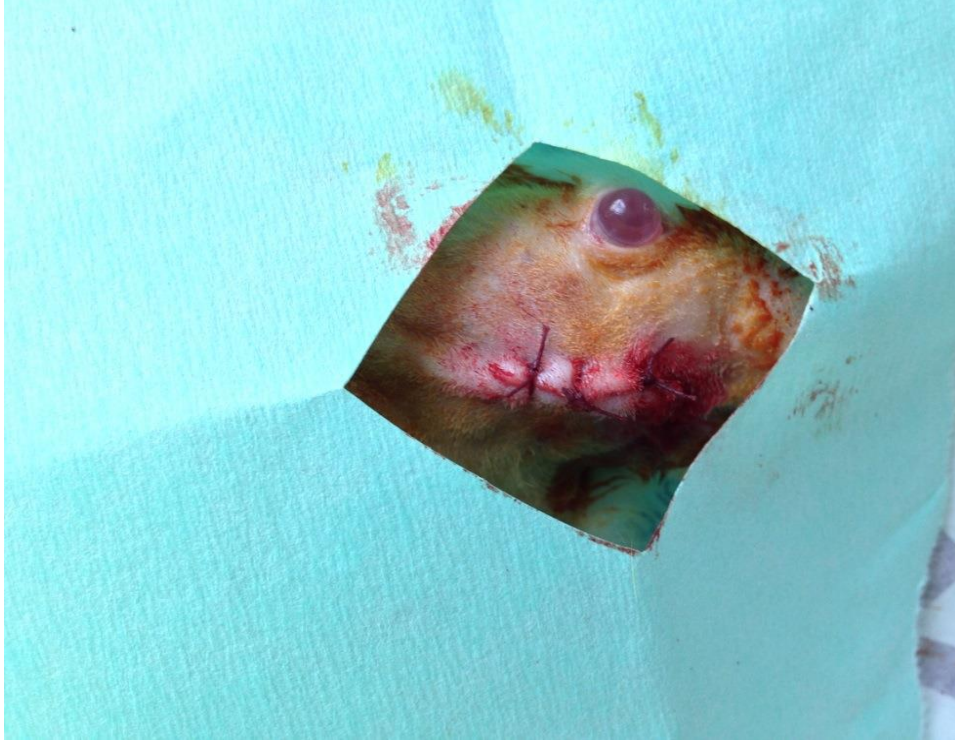
Şekil 3.10 Kritik boyutlu kemik defektine uygulanan sığır kaynaklı kemik grefti



Şekil 3.11 Kritik boyutlu kemik defektine uygulanan sentetik biyomateryal



Şekil 3.12 Operasyon sonrası kasların suture edilmesi



Şekil 3.13 Operasyon sonrası cildin suture edilmesi

3.3 Ratların Bakımı ve Deneyin Sonlandırılması

Postoperatif olarak deney hayvanlarına analjezik olarak Carprofen 4mg/kg (Rimadyl, Pfizer) ve antibakteriyel olarak Ceftriaxon 25 mg/kg (Rocephin, Roche) 5 gün süre ile intramusküler yöntemle uygulandı. Tüm deney hayvanları işlem sonrası 28. günde 200mg/kg sodyum pentobarbital (Petotal, Abbot, ABD) kullanılarak sakrifiye edildi. Defekt bölgesini içine alacak şekilde rat mandibulaları diseksiyon yapılarak çevresindeki yumuşak dokuyla birlikte çıkarılarak %10'luk formol içine konuldu.

3.4 Histomorfometrik Yöntem

Greft ve çevresindeki kemik dokusunu içeren dekalsifiye edilmemiş kesitler Donath ve Breuner'ın (1982) tanımladığı yönteme göre hazırlandı. Histomorfometrik değerlendirme için greft konulan bölge ve çevresindeki sağlam kemik dokusu blok halinde çıkarıldı ve % 4 nötral tamponlanmış formalin içeren solüsyonların içerisine yerleştirildi. En az 24 saatlik fiksasyon süresinin ardından örnekler, %70, 80, 90, 96 ve 99 oranlarında etanol içeren alkol havuzlarında birer gün süre ile tutularak dehidrate edildi (Şekil 3.14). Dehidrate edilen örnekler, metil metakrilat rezin (Technovit 7200 VLC, Kulzer & Co, Wehrheim, Almanya)

içeren havuzda en az 24 saat bekletilerek vakum altında infiltre edildi. Daha sonra, örnekler metil metakrilat (Technovit 7200 VLC, Kulzer & Co, Wehrheim, Almanya) içeren plastik kalıplar içerisine vakum altında hava kabarcığı kalmayacak şekilde gömüldü. Örnekleri içeren bu kutucuklar 40°C’de, dalga boyu 450 nm olan ışık altında 8 saat süre ile polimerize edildi (Şekil 3.15). Tamamen sertleşmiş olan bloklar, ilk kesime hazırlamak ve paralel yüzey hazırlığını yapmak için şeffaf kutucuklardan çıkartıldı. Düz olan alt yüzey bir pleksiglas lam üzerine, Technovit 7210 VLC (Kulzer & CO. GmbH, Friedrichsdorf, Almanya) kullanılarak vakum altında yapıştırıldı (Şekil 3.16).



Şekil 3.14 Vakumlu dehidratasyon ve infiltrasyon ünitesi



Şekil 3.15 Işıklı polimerizasyon ünitesi



Şekil 3.16 Örnekleri lama yapıştırma ünitesi

Lam üzerine yapıştırılmış bu örneklerden hassas kesme cihazına bağlı elmas testere (Exakt 300 CL, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya) ile 300 µm kalınlığında kesitler elde edildi (Şekil 3.17). Bu kesitler, mikro aşındırma sistemine (Exakt 400 CS, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya) bağlı zımparalar ile 40 µm kalınlığına kadar inceltildi (Şekil 3.18). Her bir örnekten ikişer adet kesit elde edildi. Bu kesitler toluidine mavisi ile boyandıktan sonra kuruması için bir gece beklendi. Daha sonra, metil metakrilat kullanılarak üzerleri lamel ile kapatıldı.



Şekil 3.17 Hassas kesme cihazı



Şekil 3.18 Mikro aşındırma ünitesi

Tüm kesitler histomorfometrik değerlendirme için kullanıldı. Işık mikroskobuna (Olympus® BX50, Tokyo, Japan) bağlı dijital kamera (Olympus® DP 70, Tokyo, Japan) yardımı ile kesitlerin dijital görüntüleri 4x büyütmede elde edildi. Görüntüler kişisel bilgisayara aktarıldı. WinTas görüntü analiz programı (WinTas Trabecular Analyze System, version 1.2.9) kullanılarak histomorfometrik analiz yapıldı (Şekil 3.19).

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri SPSS (Ver; 14.0 for Windows) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinden (Kolmoyorof-Simirnov) Varyans analizi ve Tukey testi kullanıldı. Veriler tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.



Şekil 3.19 Histomorfometrik analiz cihazları

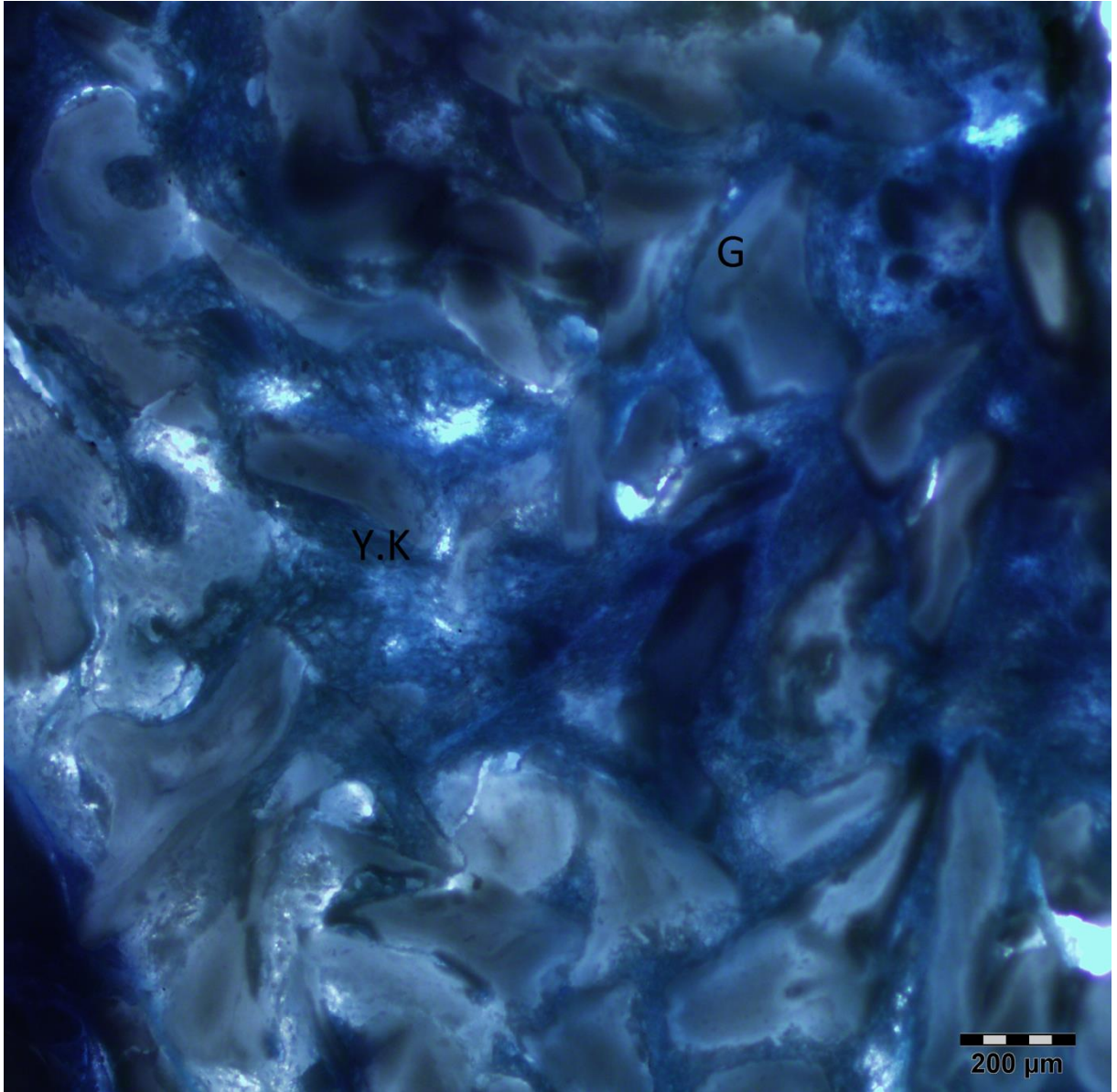
4. BULGULAR

4.1 Klinik Bulgular

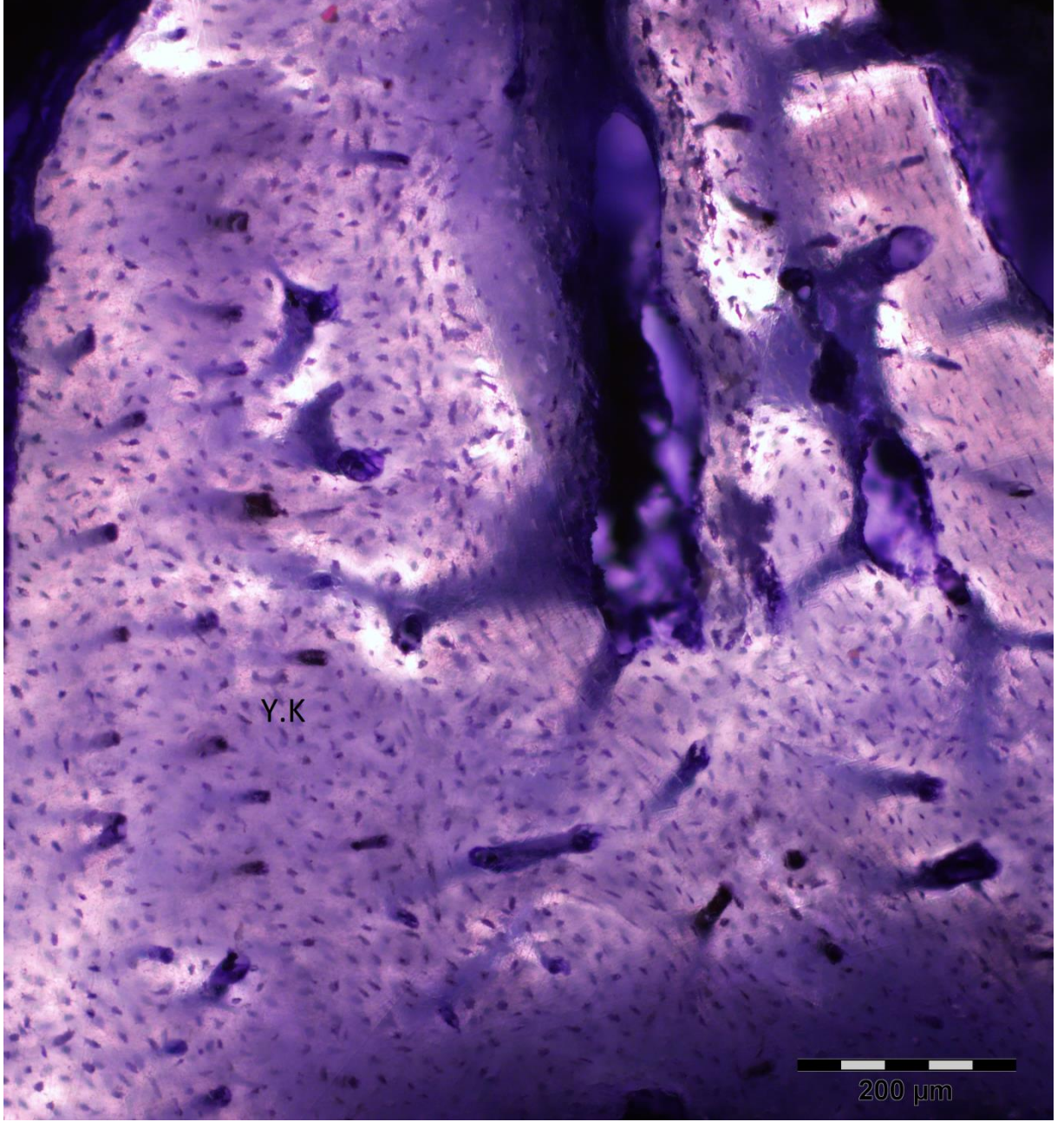
Deneysel çalışma süresince ratların uygulanan cerrahi işlemi iyi tolere ettiği, beslenmeleri açısından herhangi bir olumsuzluk gelişmediği, operasyona bağlı herhangi bir enfeksiyon oluşmadığı ve deneklerin genel sağlık durumlarının iyi olduğu gözlemlendi.

4.2 Histomorfometrik Bulgular

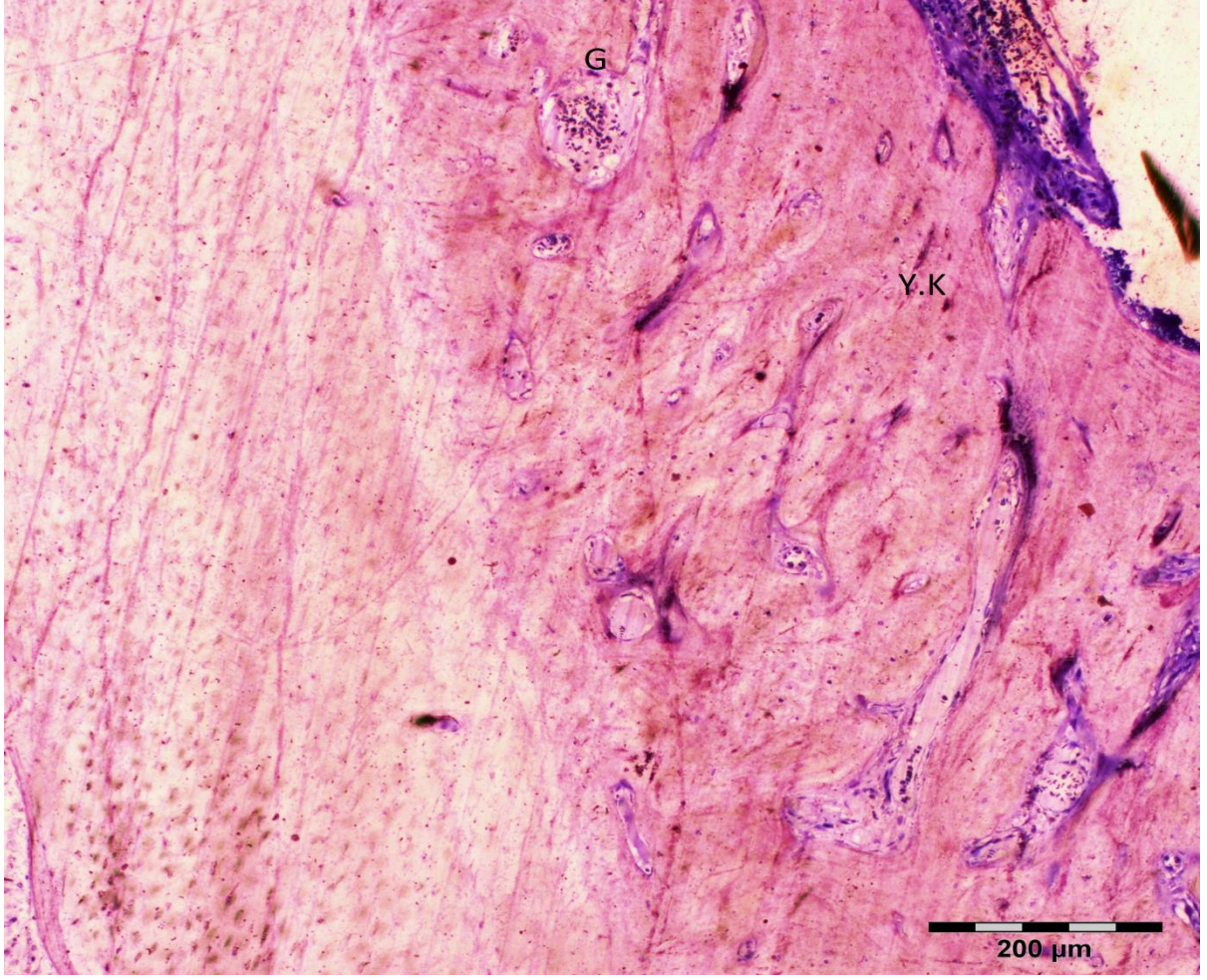
Histolojik olarak kesitlerde her bir gruba ait yeni oluşan kemik hacmine ve kemikleşmeden kalan greft miktarına bakıldı.



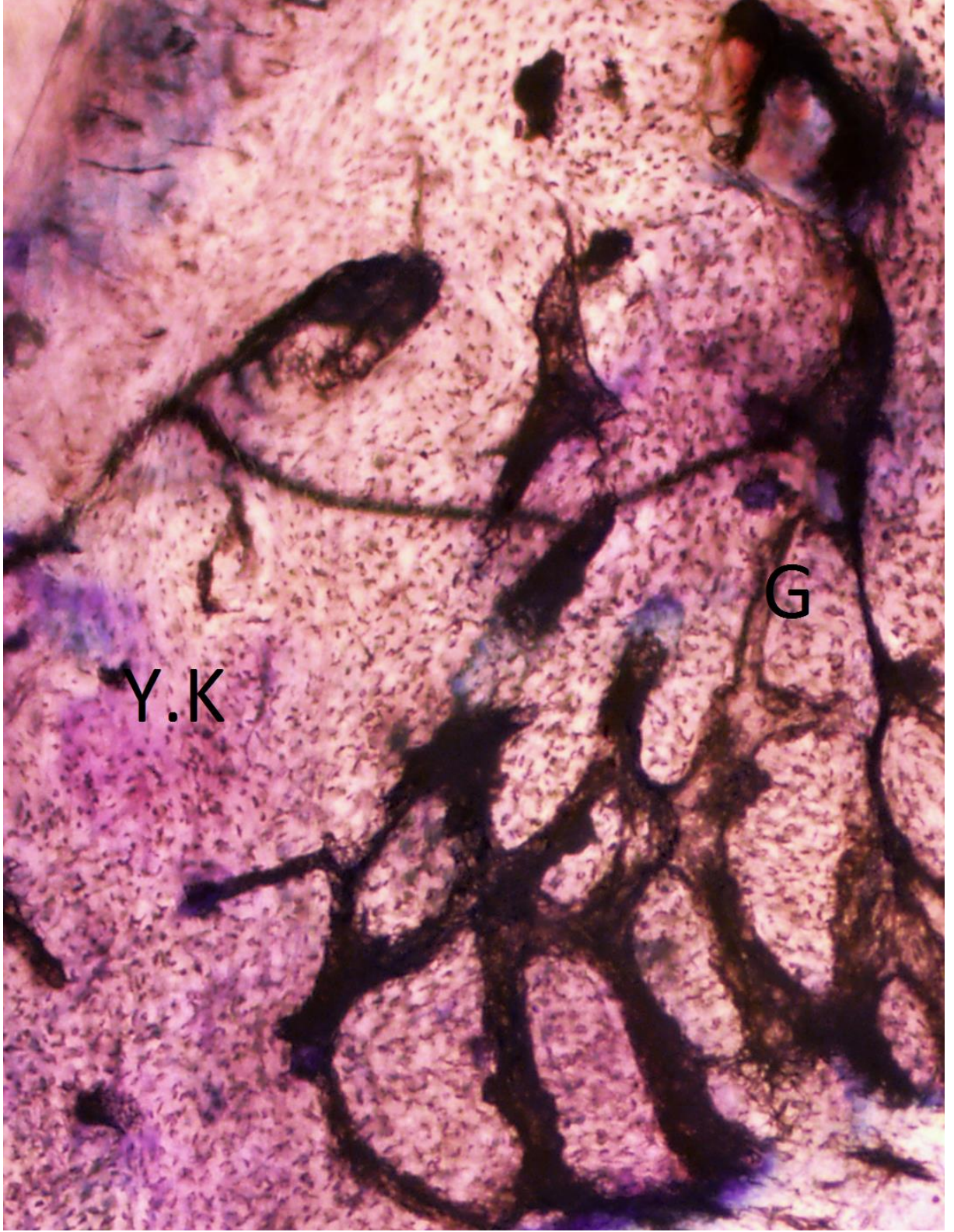
Şekil 4.1 Kontrol grubundaki defektin histolojik görüntüsü. Y.K: Yeni oluşan kemik. G: Rezorbe olmayan greft partikülü. Toulidine mavisi



Şekil 4.2 Birinci deney grubuna ait defektin histolojik görüntüsü. Y.K: Yeni oluşan kemik



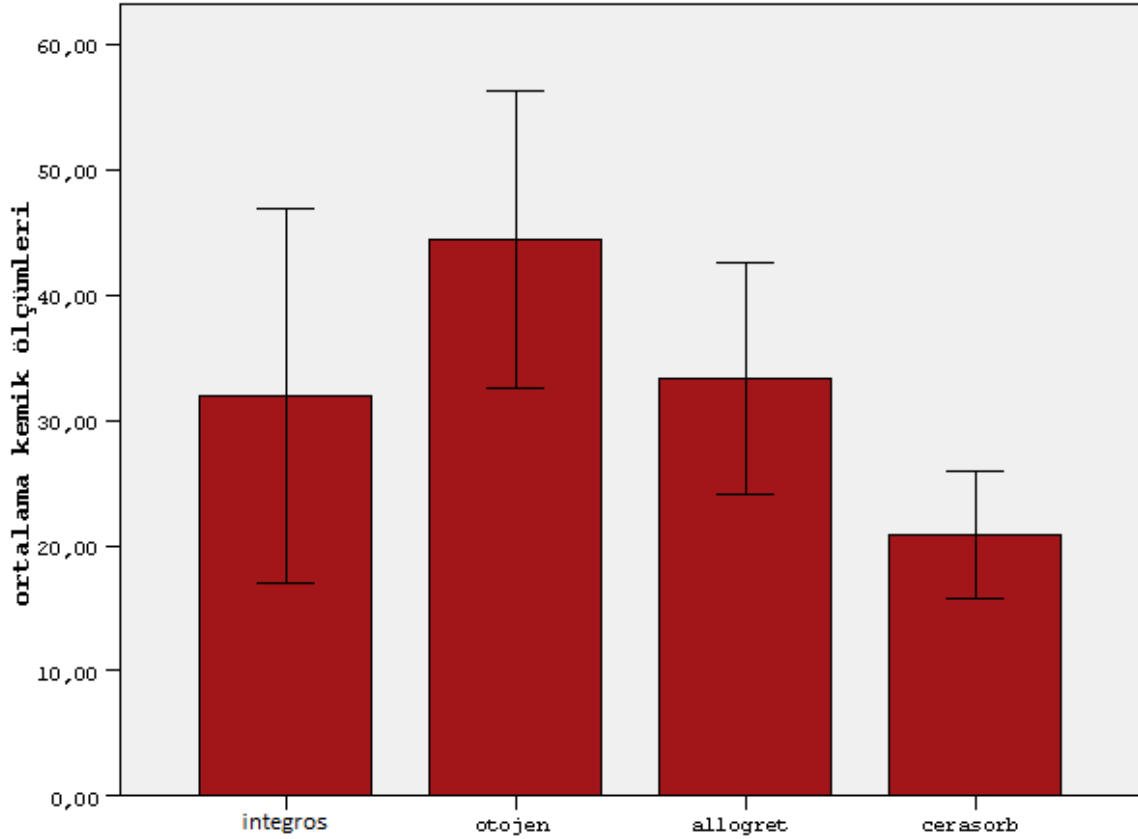
Şekil 4.3 İkinci deney grubuna ait defektin histolojik görüntüsü. Y.K: Yeni oluşan kemik G: Rezorbe olmadan kalan greft



Şekil 4.4: üçüncü deney grubuna ait defektin histolojik görüntüsü. Y.K: Yeni oluşan kemik
G: Rezorbe olmadan kalan greft

4.2.1 Yeni Oluşan Kemik Hacminin Değerlendirilmesi

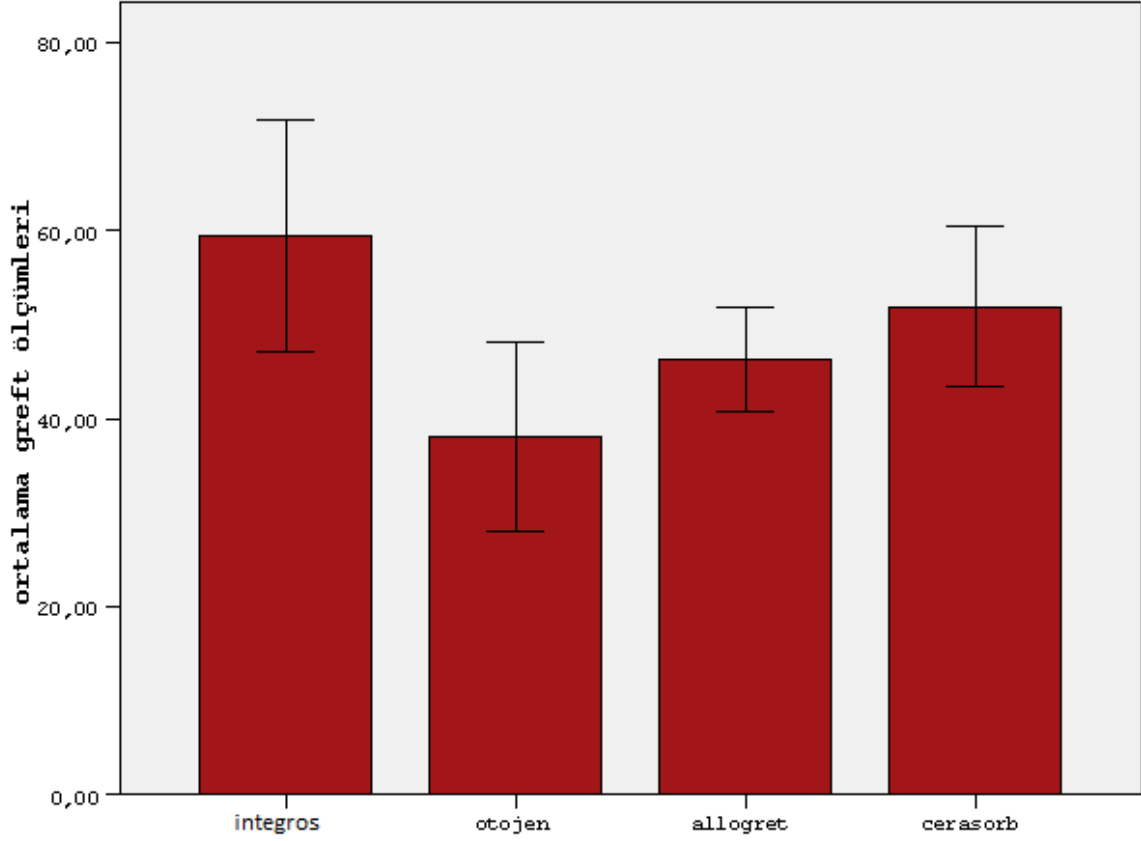
Gruplara ilişkin yeni oluşan kemik hacimleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında otojen grubu ile cerasorb grubu arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).



Şekil 4.5 Gruplara ait kemik ölçümlerinin dağılımı

4.2.2 Kemikleşmeden Kalan Greft Miktarının Değerlendirilmesi

Gruplara ilişkin kemikleşmeden kalan greft miktarları karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ait değerler ikişerli karşılaştırıldığında integros grubu ile otojen grubu, integros grubu ile allogret grubu ve otojen grubu ile cerasorb grubu arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).



Şekil 4.6 Gruplara ait greft dağılımı

Çizelge 4.1 Tüm gruplara ait ölçümlerin karşılaştırılması

Gruplar	Yeni Kemik Hacmi $\bar{X} \pm Ss$	Greft Hacmi $\bar{X} \pm Ss$
İntegros	31,94 ± 14,94	59,45 ± 12,35
Otojen	44,38 ± 11,87	38,09 ± 10,12
Allogreft	33,28 ± 9,26	46,30 ± 5,51
Cerasorb	20,82 ± 5,12	51,87 ± 8,50
Sonuç	F = 6,23 p = 0,002	F = 7,29 p = 0,001

\bar{X} : Ortalama değer, Ss: Standart sapma, Varyans analizi: Tukey testi p<0,05

5. TARTIŞMA

Maksillofasiyal alanda kemik bütünlüğünün bozulduğu durumların başında malign ve benign kemik lezyonları, akut ya da kronik travmalar ile dişlerin çoklu çekimlerine bağlı alveolar kayıplar gelir. Bu lezyonların tedavisinde intralezyonel cerrahiden marjinal rezeksiyona kadar değişebilen tedaviler uygulanmaktadır. Bu tedavilerde lezyonun kontrolünü sağlamak ile birlikte fonksiyonun korunması amaçlanır (Çankaya, 2006; Ün, 2013).

Kemik dokuda yapılan cerrahi işlemler sonrasında oluşan kayıplarda kemik dokusu her zaman kendiliğinden iyileşmeyebilir.

Kritik boyutlu defekt kemik dokuda canlının yaşamı boyunca şekil ve fonksiyon olarak kendiliğinden kapanma şansı olmayan boyuttaki defekt anlamına gelir. Bu boyuttaki bir defekt spontan olarak kemik dokusu ile değil bağ dokusu dolumu ile iyileşebilir. Kemik dokudaki bir yaralanmanın kritik boyutta olmasını; canlının türü, yaşı, sistemik durumu, cinsiyeti, defektin derinliği ve lokalizasyonu gibi etkenler belirler (Develioğlu, 2003; Özeç ve ark. 2007; Donos ve ark. 2011). Araştırmacılar çeşitli hayvan türlerinde farklı görüşler bildirmişlerdir. Kritik boyuttaki defektin boyutu literatürde, köpeklerde 20 mm, maymunlarda 25 mm, tavşanlarda 15 mm olarak belirlenmiştir (Urist 1984; Ripamonti, 1992; Aybar ve ark. 2005; Bosch ve ark. 1998; Dodde ve ark. 2000; Frame 1980; Gosain ve ark. 2000; Hollinger ve Kleinschmidt; 1990). Takagi ve Urist (1982) ratlarda 8mm çapında oluşturulan kemik defektini 6 ay sonra incelediklerinde fibröz iyileşme gösterdiğini rapor etmiştir. Hollinger ve Kleinschmidt (1990) ratlarda 8 mm çapında defekt oluşturmuşlar ve 13. ayın sonunda defekti incelediklerinde defektin kendiliğinden iyileşme göstermediğini rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada Mulliken (1980) ve Glowacki (1981) ratların pariyetal kemiklerinde 2 mm çaplı defekt oluşturmuşlardır ve 6. ayın sonunda ideal bir kemik dolumu bulamamışlardır. Yapılan çalışmalarda yukarıda açıklandığı gibi farklılıklar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalardaki bu farklılıkların ameliyat sırasındaki travma, enfeksiyon, yetersiz kan desteği ve kemik iliği yetersizliği gibi nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Prolo ve ark. 1982; Develioğlu, 2003). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda ratlarda maksillofasiyal bölgede 5 mm çapında oluşturulan defekt boyutunun kritik boyutlu defekt için yeterli olduğu kabul görmektedir (Ün, 2013; Taşdemir, 2011; Baldık ve ark. 2000). Biz de bu çalışmamızda rat mandibulalarında 5 mm çapında defekt oluşturduk.

Yapılacak olan çalışmalarda kullanılacak olan deney hayvanının immünitesi ile insan immünitesinin benzerlik göstermesi gerekmektedir. Deney hayvanlarından köpek, tavşan,

domuz ve ratların immünitesi insanla benzerlik göstermektedir. Etik olarak ülkemizde köpekler üzerinde son 6 yıldır çalışma yapılmamaktadır. Domuzlarda ise temin işleminin zor olması, kemik iyileşmesinin uzun sürmesi ve domuzların bakımının zor olması nedeniyle kullanımı tercih edilmemiştir. Kolay bulunması, barınma ve beslenmesinin kolay olması ve ucuz olması nedeniyle çalışmamızda ratların kullanılmasına karar verilmiştir.

Yapılan çalışmalarda yeni kemik oluşumu ve anjiogenezin gözlemlenmesi için 4 haftalık sürenin yeterli bir zaman dilimi olduğu görüşü hakimdir (Schmid ve ark. 1997; Boo ve ark. 2002; Herron ve ark. 2003; Kerem 2007; Alberius ve ark. 1991; Guglielmotti 1990). Bizde çalışmamızı sonlandırmak için 28. günü tercih ettik.

İskelet sisteminin diğer bölgelerinde olduğu gibi oral ve maksillofasiyal bölgede de enfeksiyöz, dejeneratif, kistik, travmatik ve neoplastik lezyonlar gibi çeşitli durumlarda oluşan kemik defektlerinin onarımları maksillofasiyal cerrahinin en önde gelen uğraş alanlarından biridir. Bu nedenle araştırmacılar bu defektlerin onarımına katkı sağlayacak çeşitli çalışmalar yapmışlardır. Yapılan çalışmaların en başında defektlerin onarımında kemik greftlerinin kullanımı yer almıştır (Al Ruhaimi, 2001).

Kemik greftlerinde kullanılan materyaller kemik iyileşmesine olan etkisine göre sınıflandırılırlar. Kemik dokusu oluşturma kapasitesine sahip hücrelerin kemik yapımını gerçekleştirmesine osteogenez denir. Osteogenetik karaktere sahip tek greft materyali otojen kemiktir (Younger, 1989). Osteoindüksiyon doku içerisindeki farklılaşmamış mezenşimal hücrelerin kemik yapıcı osteoblastik hücrelere dönüştürülmesiyle meydana gelen bir tür kemik oluşturma mekanizmasıdır. Osteokondüksiyon ise greft materyalinin bir çatı oluşturması ve bu çatının yer tutucu olarak etrafındaki kemik yapıcı hücreler ile kemik büyümesine olanak sağlaması olarak tanımlanır (Efeoğlu ve Sandallı 1996). İdeal kemik grefti materyalinin hem osteoindüktif, hem de osteokondüktif özelliği olmalıdır (Colnot ve ark. 2005; Eryılmaz 2008; Ün, 2013).

Otojen kemik greftleri maksillofasiyal cerrahide en çok kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen kemik greftidir (Lee ve ark. 1995; Becker ve ark. 1998; Kruyt ve ark. 2004; Fellah ve ark. 2008; Gerressen ve ark. 2009). Ancak ikincil bir cerrahi alan gerektirmesi, sınırlı miktarda bulunabilmesi, travmatik olması, postoperatif morbiditenin yüksek olması, enfeksiyon ve postoperatif dönemde rezorbsiyon gibi risklerin bulunması otojen greftin dezavantajlarıdır (Younger ve Chapman, 1989; Banwart ve ark. 1995; Goulet ve ark. 1997; Gupta ve ark. 2001; Hutmacher, 2001; Einhorn ve Lee 2001; St John ve ark.

2003). Otojen kemik grefti, yerleştirilmesini takiben ilk iki hafta içerisinde osteojenik etki gösterir. Graft yerleştirildikten 2-6 hafta sonrasında osteoindüktif etki başlar ve 6 ay kadar bu etki devam eder. Son aşamada ise osteokondüktif etki ile apozisyonel kemik oluşumu gerçekleşir (Al Ruhaimi, 2001).

Mokbel ve ark. (2008) yılında ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, ratlarda oluşturdukları kritik boyutlu kemik defektlerine; sığır kaynaklı kemik grefti, sığır kaynaklı kemik grefti ve rezorbe olabilen membran, dekalsifiye dondurulmuş kurutulmuş allograft, sığır ve kollajen kaynaklı kompozit kemik grefti ve otojen kemik grefti uygulamışlar ve 2 ay sonunda yaptıkları histomorfometrik incelemede ortalama kemik oluşumunun 2.97 mm^2 ile en çok otojen kemik grefti uygulanan alanda olduğunu göstermişlerdir.

Buser ve ark. (1998) yılında minyatür domuzlar üzerindeki yaptıkları çalışmada, domuzlarda oluşturdukları kritik boyutlu kemik defektlerine; dekalsifiye dondurulmuş kurutulmuş allograft, trikalsiyum fosfat, mercan kaynaklı hidroksiapatit ve otojen kemik grefti uygulamışlardır. 1. ayın sonunda yaptıkları histomorfometrik incelemede otojen kemik grefti uygulanan grupta osteoindüktif etki ve osteojenik hücrelerin varlığına bağlı olarak %39 yeni kemik oluşumu gözlemlenmiştir.

Pripatanont ve ark. (2009) yılında tavşanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, tavşanlarda oluşturdukları kalvaryal defektlere; otojen kemik grefti, deproteinize sığır kaynaklı kemik grefti ve iki grefti farklı oranlarda karıştırarak uygulamışlardır. 2. ayın sonunda yaptıkları histomorfometrik incelemede otojen kemik grefti uygulanan grupta %30.223 oranında yeni kemik oluşumu gözlemlemiş ve en yüksek kemik oluşumunun otojen kemik grefti uygulanan alanda oluştuğunu gözlemlemişlerdir.

Allograftlar günümüzde otojen kemik greftlerine alternatif olarak kullanılabilen greft materyallerinden biridir. Allojenik kemik greftlerinin erken dönemde travma ve onkolojik cerrahilerden sonra kullanımı literatürde bulunmaktadır (Kohler ve ark. 1990; Loty ve ark. 1990; Salkeld ve ark. 2001). Allojenik kemik greftlerinin maksillofasial cerrahide kullanımı geçmiş yıllarda oldukça kısıtlıydı ve allojenik greftler sadece küçük defektlerin tamirinde ve interpozisyonel greftleme gibi cerrahi işlemlerde kullanılmaktaydı (Epker ve ark. 1976; Marx ve ark. 1981; Perrott ve ark. 1992). Zaman içerisinde teknolojik ilerlemelere bağlı olarak çok çeşitli allojenik kemik greftleri üretilmiştir (Prolo ve ark. 1985; Oklund ve ark. 1986; Salyer ve ark. 1995; Rabie ve Lie Ken Jie 1996; Paul ve ark. 2001). Bunlardan en çok

bilinen ve kullanılanları; taze dondurulmuş, dondurulmuş kurutulmuş, demineralize kemik greftleridir.

Taze dondurulmuş kemik grefti osteoindüktif potansiyele sahip olmakla birlikte aynı zamanda güçlü bir immün cevaba neden olmaktadır (Ekelund ve Nilson 1996). Dondurulup kurutulmuş kemik greftleri tip I kollajen kaynağı olup, aynı zamanda grefte karşı oluşan inflamatuvar cevabı önemli oranda azaltmasına rağmen, bunun yanında greftin mekanik özellikleri de azalmaktadır (Goldberg ve Stevenson 1993). Demineralize kemik greftlerinde iyileşme ise osteoindüksiyon ile olmaktadır ve önemli derecede immün cevap oluşmamaktadır (Yamamoto ve ark. 1992; Feighan ve ark. 1995; Hu ve ark. 1997).

Fleckenstein ve ark. (2006) ratlarda oluşturdukları kritik kemik defektlerine; dekalsifiye dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti ile hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat karışımı kemik greftleri uygulamışlardır ve 10. haftanın sonunda yaptıkları histomorfometrik incelemede %47 oranında yeni kemik oluşumu olduğunu ve bu farkın önemli olduğunu belirlemişlerdir.

Shand ve ark. (2002) tavşanlarda yaptıkları çalışmada oluşturdukları kritik boyutlu kemik defektlerine allogreft ve otojen kemik greftleri uygulamışlardır. Tavşanlar 9. ve 12. aylarda sakrifiye edilmiştir ve elde edilen örnekler histomorfometrik olarak incelenmiştir. Sonuç olarak allogreft uygulanan defektlerde tam olarak iyileşme sağlanmış ve otojen kemik uygulanan defektlerle arasında önemli bir fark bulunmamıştır.

Tiedeman ve ark. (1991) köpeklerde deneysel olarak oluşturdukları kaynaşmamış tibia fraktürlerinde DBM allogrefti uygulamışlardır. Postoperatif 12 hafta sonra yapılan histolojik değerlendirmede, bol miktarda yeni kemik formasyonu tespit edilmiştir. Boş bırakılan kontrol grubunda ise minimal yeni kemik formasyonu ile fibröz doku gözlemlenmiştir.

Yamamoto ve ark. (1993) erkek Wistar ratların premaksillalarında oluşturdukları kritik boyuttaki defektleri DBM allogrefti ile doldurmuşlar ve kontrol grubundaki defektleri boş bırakmışlardır. Çalışmanın sonunda, greftlenmemiş grubun fibröz doku ile iyileştiğini ve periferde az miktarda yeni kemik formasyonunun oluştuğunu, DBM ile greftlenen grupta ise 35 günde osseöz köprü ile yeni kemik oluştuğunu bildirmişlerdir.

Son yıllarda otojen ve allojenik greftlerin dezavantajlarından dolayı ksenogreft kullanımı ile ilgili çalışmalar oldukça yaygınlaşmıştır. Ksenogreftler çeşitli hayvanlardan elde edilebilir. Bu greftlerin bütün organik komponentleri uzaklaştırılmıştır, literatürde üzerinde en

çok çalışma yapılan ve en geçerli olan ksenogreft türü sığır kaynaklı kemik greftidir (Pinholt ve ark. 1991; Valentini ve ark. 1997; Piatelli ve ark. 1999; Yıldırım ve ark. 2000; Hallman ve ark. 2002; Sartori ve ark. 2003; Mangano ve ark. 2007). Sığır kaynaklı kemik grefti, insan kansellöz kemiğine yapısal olarak çok benzer ve osteokondüksiyon ve biyouyumluluk özelliklerine sahiptir (Fukuta ve ark. 1992; Boyne 1997; Piattelli ve ark. 1999).

Sığır kaynaklı kemik greftinin; kemik defektlerinin doldurulmasında, sinüs lifting gibi operasyonlarda başarılı bir şekilde kullanıldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Artzi ve ark. 2002; Froum ve ark. 2006; Iezzi ve ark. 2007). Ancak yavaş rezorbsiyon oranına sahip olduğu ve bu yüzden kemik oluşumun yavaş olduğu gösterilmiştir (Arrington ve ark. 1996; Haas ve ark. 1998; Carmagnola ve ark. 2002; Schlegel ve ark. 2003).

Literatür derlemesi yapılan çalışmalarda sığır kaynaklı kemik grefti kullanılarak yapılan maksiller sinüs lifting ve otojen kemik kullanılarak yapılan sinüs lifting karşılaştırılmış ve sığır kaynaklı kemik grefti kullanılan maksiller sinüslerde implant başarı oranı %96.2 çıkarken otojen kemik grefti kullanılan maksiller sinüslerde implant başarı oranı %87.7 bulunmuştur (Del Fabbro ve ark. 2004).

Cestari ve ark.(2009) yaptıkları bir çalışmada 40 adet guinea domuzlarının frontal kemiklerinde 9.5 mm çapında kritik kemik defekti oluşturmuşlar ve test grubuna anorganik sığır kaynaklı blok kemik grefti uygulamışlar, kontrol grubunda ise herhangi bir greft materyali kullanmamış ve defekti boş bırakmışlardır. Kafatasları operasyondan 30, 60 ve 180 gün sonra kontrol edilmiştir. 90. günde kemik grefti kullanılan grupta defekt sınırlarında kemik grefti osteointegrasyonunu tamamlamıştır. 90 ve 180. günlerde kemik grefti kullanılan gruptaki toplam kemik augmentasyon hacmi boş bırakılan gruptaki kemik hacminden %78.8 ve %148.5 oranında daha fazla olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda anorganik sığır kaynaklı kemik greftinin kritik kemik defektlerinde güvenli ve başarılı bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Athanasiou ve ark. (2010) yaptıkları bir çalışmada farklı greft materyallerinin kritik kemik defektlerine uygulandığı zaman sağladıkları iyileşmeyi histolojik olarak incelemiştir. 90 adet Yeni Zelanda tavşanı 6 gruba ayrılmıştır. Gruplarda oluşturdukları 4.5 mm kritik boyutlu kemik defektlerine sırası ile otojen kemik grefti, insan kaynaklı kemik grefti, sığır kaynaklı kansellöz kemik grefti, kalsiyum fosfat hidroksiapatit, ve kalsiyum sülfat greftleri uygulamışlardır. Son gruptaki defektler ise boş bırakılmıştır. Tavşanlar operasyon sonrası 1, 3 ve 6 ay sonrasında sakrifiye edilmiş ve alınan örnekler histolojik olarak

incelenmiştir. Yapılan histolojik incelemeler sonucunda en başarılı kemik greftinin otojen kemik grefti olduğu belirlenmiş, otojen kemik greftinden sonra en başarılı kemik greftinin sığır kaynaklı kemik grefti olduğu belirtilmiştir. Diğer kemik greft materyallerinin hemen hemen aynı derecede iyileşme sağladığı gözlemlenmiştir. Sonuç olarak otojen kemik grefti dışında sığır kaynaklı kemik greftinin diğer kemik greft materyallerinden daha başarılı olduğu belirtilmiştir.

De Santis ve ark. (2011) yaptıkları bir çalışmada 12 adet laboratuvar köpeğine 2. kesici dişlerin çekimini takiben dental implant yerleştirmişler ve çekim soketinin bukkal bölgesinde kritik kemik defekti oluşturmuşlardır. Oluşturdukları defektlere otojen kemik grefti ve anorganik sığır kaynaklı kemik grefti uygulamışlar ve hayvanların yarısını 2 ay sonra diğer yarısını da 4 ay sonra sakrifiye etmişlerdir. 2 ay sonrasında bütün defektlerin kapandığı gözlemlenmiştir. Sonuç olarak hem otojen hem de sığır kaynaklı kemik greftlerinin 4 ay sonunda yüksek derecede kemik rejenerasyonu gösterdiği ve bu sonuca bağlı olarak sığır kaynaklı kemik greftinin kritik kemik defektlerine uygulandığında tatmin edici sonuçları olduğu belirtilmiştir.

Tovar ve ark. (2013) yaptıkları bir çalışmada tavşanların kalvaryalarında oluşturdukları kritik boyutlu kemik defektlerine farklı özelliklere sahip sığır kaynaklı kemik greftleri uygulamışlar ve kontrol grubundaki hayvanların defektlerini boş bırakmışlardır. 4 ve 8 hafta sonrasında örnekleri histomorfometrik olarak değerlendirmişler ve mikro-CT taraması yapmışlardır. Elde ettikleri sonuçlarda özellikle 8 haftanın sonunda greft konulan defektlerin oldukça iyi kemikleşme gösterdiği, boş bırakılan defektlerin ise yumuşak doku ile iyileştiği ve kemikleşmenin deney grubuna göre oldukça az olduğu belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlarda farklı özelliklere sahip ksenogreftler arasında elde edilen kemik iyileşmesi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sonuç olarak bu çalışmada ksenogreftlerin oldukça iyi osteokondüktif özelliklere sahip olduğu ve kemik defektlerinde güvenilir bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Kluppel ve ark. (2013) yaptıkları bir çalışmada değişik partikül boyutlarındaki anorganik sığır kaynaklı kemik greftinin, kritik boyutlu kemik defektlerine uygulandığında oluşturduğu kemik iyileşmesinin histomorfometrik ve radyolojik analizini değerlendirmişlerdir. Bu amaçla 18 Yeni Zelanda tavşanının kalvaryasında 8 mm çapında 4 adet kritik kemik defekti oluşturmuşlardır. Kontrol grubuna otojen kemik grefti, deney gruplarına ise sırası ile geniş, orta ve küçük partikül boyutlu kemik greftleri uygulamışlardır

ve hayvanları 15, 30 ve 60. günlerde sakrifiye etmişlerdir. Elde edilen histomorfometrik sonuçlarda, 15 ve 30. günlerde bütün sığır kaynaklı kemik grefti kullanılan defektlerde hala enflamasyonun devam ettiği ve greftlerin rezorbe olmadığı gözlemlenmiştir. 60. günde sadece küçük partikül boyutlu sığır kaynaklı kemik greftinin tamamen rezorbe olduğu ve bu greft tipinde diğer deney gruplarına göre daha fazla osteoid doku geliştiği gözlemlenmiştir. Sonuç olarak 60. gün sonunda en iyi kemik iyileşmesi otojen kemik grefti kullanılan kontrol grubunda gözlemlenmiş, deney gruplarından ise küçük partiküllü ksenogreft kullanılan grupta greftte tamamen rezorbsiyon olduğu ve kemik formasyonunun diğer deney gruplarına göre daha belirgin olduğu belirtilmiş, buna göre küçük partikül boyutuna sahip ksenogreftin kritik kemik defektlerinde kullanıldığında oldukça iyi kemik yapımı sağladığı belirtilmiştir.

Shankar ve Dwarakanath, (2012) yaptıkları bir çalışmada sistemik rahatsızlığı bulunmayan, 5mm ve daha fazla cep derinliği olan periodontitisli 20 hastada bulunan 24 tane kemik içi periodontal defektin tedavisinde, hastalarda açık debridman tedavisi ve sığır kaynaklı kemik grefti kullanarak tedavi yapmışlardır. Açık debridman tedavisi yapılan grup kontrol grubu, sığır kaynaklı kemik grefti kullanılan grup ise deney grubu olarak adlandırılmıştır. Yumuşak doku ve sert dokudaki ölçümler operasyon sırasında ve operasyondan 6 ay sonra kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlarda deney grubu ve kontrol grubu arasında önemli farklar bulunmuştur. Sonuçlarda deney grubunda cep derinliğinde ortalama 4,33 mm azalma ve ortalama 2.92 mm ataçman kazanımı sağlanmıştır. Kontrol grubunda ise cep derinliğinde ortalama 2.92 mm azalma ve ortalama 0.583 mm ataçman kazanımı sağlanmıştır. Deney grubunda ortalama 1.936 mm kemik kazanımı oluşurken, deney grubunda sadece 0.02 mm kemik kazanımı elde edilmiştir, aynı şekilde deney grubunda defekt tamiri ortalama % 50.75 olurken kontrol grubunda ise % 5.45 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonunda anorganik sığır kaynaklı kemik greftinin kemik defektlerinde güvenilir ve başarılı sonuçlar oluşturduğu gösterilmiştir.

Gupta ve ark. (2007) yaptıkları çalışmada kemik içi defektlerde kullanılan demineralize kemik matriksi içeren sığır kaynaklı kemik greftinin sağladığı klinik ve radyolojik iyileşmeyi değerlendirmişlerdir. Buna göre 30 hastada 40 kemik içi defekti; deney grubunda sığır kaynaklı kemik grefti kullanarak, kontrol grubunda ise açık debridman tedavisi yaparak tedavi etmişlerdir. Operasyondan 3 ve 6 ay sonra yapılan ölçümlerde deney ve kontrol grubunda önemli farklılıklar bulmuşlardır. Sonuçlarda deney grubunda 3 ayın sonunda cep derinliğinde ortalama 2.80 mm, 6 ayın sonunda ise ortalama 4.05 mm; kontrol grubunda 3 ayın sonunda 1.75 mm, 6 ayın sonunda ise ortalama 2.65 mm azalma meydana gelmiştir.

Deney grubunda operasyondan 3 ay sonra ortalama 2.80 mm, 6 ay sonra ortalama 4.00 mm ataçman kazanımı sağlanırken, kontrol grubunda 3 ayın sonunda ortalama 1.75 mm, 6 ayın sonunda ise ortalama 2.60 mm ataçman kazanımı elde edilmiştir. Deney grubunda operasyondan 3 ay sonra ortalama 2.02 mm (%37.1) kemik tamiri, 6. ayın sonunda ortalama 3.27 mm (%56.5) kemik tamiri sağlanırken; kontrol grubunda 3 ayın sonunda 0.82 mm (%20.5), 6. ayın sonunda 1.17 mm (%28.6) kemik tamiri sağlanmıştır. Tüm bu elde edilen sonuçlar ışığında kemik içi defektlerin iyileşmesinde ve tamirinde sığır kaynaklı kemik greftinin güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Marins ve ark. (2004) yaptıkları bir çalışmada 25 adet ratın kalvaryalarında oluşturdukları 8mm çapındaki kritik boyutlu kemik defektinin 15 tanesine sığır kaynaklı organik blok kemik grefti uygulamışlar, geriye kalan 10 ratın kritik kemik defektini ise boş bırakmışlardır. Kemik grefti uygulanan grup deney grubu, defektin boş bırakıldığı grup ise kontrol grubu olarak adlandırılmıştır. Hayvanlardan alınan örnekler operasyon sonrası sırası ile 1, 3 ve 6 ay sonrasında incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda kullanılan greftin oldukça yavaş rezorbe olduğu, anjiogenezis, hücre migrasyonu ve adhezyonuna öncülük ettiği gösterilmiştir. Sonuçlarda 1. ve 3. aylarda defekt bölgesinde hala enflamasyon olduğu ancak 6. ayın sonunda kemik iyileşmesinin oldukça başarılı olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışmada organik sığır kaynaklı blok kemik greftinin yüksek osteokondüktif kapasitesine bağlı olarak maksillofasiyal bölgede oluşan kemik defektlerinin tamirinde iyi bir alternatif olacağı belirtilmiştir.

Oltramari ve ark. (2007) domuzlarda yaptıkları bir çalışmada sığır kaynaklı kemik greftleri ile doldurulan kemik defektlerine doğru yönlendirilen ortodontik diş hareketlerini incelemişlerdir. Bu amaçla 6 adet domuzun maksilla ve mandibularındaki birinci premolarlar çekilmiş ve sağ taraftaki defektlere sığır kaynaklı kemik grefti uygulanmış, sol taraftaki bölgede ise oluşan kemik defektleri boş bırakılmıştır. Kemik grefti kullanılan grup deney grubu, boş bırakılan grup ise kontrol grubu olarak adlandırılmıştır. Operasyondan 3 ay sonra ortodontik uygulama yapılarak daimi 1. molar dişler defekt bölgesine doğru hareket ettirilmiş ve molar dişler defektin orta hattına geldiğinde hayvanlar sakrifiye edilmiş ve incelenmek üzere örnekler alınmıştır. Birinci molarların mezial kökleri ve yapışık dokular histomorfometrik olarak incelenmiştir. Kemik dokusunun dansitesi hacmi, kök rezorbsiyon oranı ve kemik yüksekliği bilgisayar programı kullanılarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlarda; deney grubunda kök rezorbsiyon oranı %4.16, kontrol grubunda %6.52 olarak bulunmuştur. Yeni oluşan kemik dokusunun dansiteleri arasında gruplar arasında anlamlı bir

fark bulunmamıştır. Deney grubunda kemik yükseklik kaybı 2.18 mm, kontrol grubunda ise 3.26 mm olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak sığır kaynaklı kemik grefti kullanılan defekte greft materyali tedavi sonunda tamamen rezorbe olmuş, greftin kök rezorbiyonunu ve kemik yüksekliğindeki kaybı azalttığı belirlenmiş ve buna bağlı olarak kemik defektlerinde ksenogreftlerin rahatlıkla kullanılabileceği belirtilmiştir.

Yapay yoldan elde edilen, buna karşılık kemiğin inorganik yapısına benzeyen çeşitli sentetik greft materyalleri, kullanım kolaylıkları ve otojen greftlerin neden olduğu riskleri taşımamaları nedeniyle mantıklı bir alternatif olarak karşımıza çıkarlar (Timoçin ve ark. 1993). Kolay elde edilebilirlik gibi avantajlarının yanında yabancı cisim reaksiyonu göstermek gibi dezavantajları vardır. Son yıllarda oral ve maksillofasiyal cerrahide bu konuda sıkça çalışmalar yapılmaktadır.

TCP ilk kez 1920 yılında Albee ve Morrison tarafından sentetik kemik greft materyali olarak kullanılmıştır. O günden bu yana seramiklerle ilgili yapılan araştırmalarda kalsiyumfosfat grubu seramikler içerisinde HA ve TCP öne çıkmaktadır (İçten, 1987).

Mevcut kalsiyum fosfat biyomateryalleri orijinleri (doğal, yapay), kompozisyonları (HA, TCP) veya fiziksel formları (partiküler, blok) ve fizikokimyasal özelliklerine göre farklılıklar gösterir (Develioğlu, 2002). Küçük veya orta boyuttaki kemik defektlerinde çoğunlukla toz ya da granül şeklinde TCP kullanılmaktadır. Partiküllerin şekli yuvarlak ve düzgün olabildiği gibi şekilsiz çok yüzlü, keskin kenarlı da olabilirler (Karaca, 1990).

1920–1975 arası yapılan sınırlı çalışmalarda, TCP olarak tanımlanmış kalsiyum fosfat materyallerinin kemik defektlerinde onarımı başarılı olarak hızlandırdığı vurgulanmıştır (Develioğlu, 2002).

Snyder ve ark. (1984), 17 hastada; Stahl ve Froum, (1986) 4 hastada; Saffar ve ark. (1990), 4 hastada periodontal defektlerde TCP kullanmışlar, başarılı sonuçlar elde etmişler ve TCP'nin osteojenik kapasitesinin olduğunu bildirmişlerdir.

Küçük kistik defektlerde, dondurulmuş kurutulmuş kemik, solventlerle dehidrate edilmiş kemik ve TCP kullanılabilir. TCP ve HA greft materyali kret augmentasyonunda da tercih edilir (Curtis ve ark. 1987; Tiwari ve ark. 1994).

Zerbo ve ark. (2001); yaptıkları çalışmada, mandibulanın posteriorunda oluşan kist defekti onarımı ve sinüs lift operasyonunda greft olarak saf β -TCP kullanıldığında defektin

osteokondüksiyon teorisiyle kemikleştiğini öne sürmüşlerdir. Bu teoride, komşu kemik dokusundaki osteojenik hücrelere β -TCP'nin rehberlik ettiği düşünülmektedir.

Szabo ve ark. (2001), 4 hastada bilateral sinüs lift operasyonu yapmışlar; bir tarafa β -TCP diğer tarafa da otojen greft kullanmışlardır. 6 ay sonra implant yerleştirilmesi sırasında biyopsiler alınmıştır. Her iki tarafta da kemik iyileşmesi açısından bir fark izlenmemiştir. İyileşme hızı her iki tarafta da eşit izlenmiştir. Kemik iyileşmesinin hastanın kişisel cevabına bağlı olduğunu görmüşlerdir. β -TCP'nin otojen greft kullanılmadan yalın olarak da memnun edici sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir.

Neamat ve ark. (2009), yaptıkları bir çalışmada köpeklerde kemik içi defektlerde β -TCP uygulandığında ortaya çıkan kemik iyileşmesini, hücre farklılaşmasını ve osteogenezisi incelemişlerdir. Bu amaçla 8 adet, 18 ile 24 ay arasında değişen yaşlarda, erkek mongrel köpeklerde mandibular sağ premolar bölgede yaklaşık 5mm'lik kemik içi defektler oluşturup defektlere β -TCP uygulamışlar sol taraftaki defekt bölgesini ise boş bırakmışlardır. Greft kullanılan grup deney grubu, defektin boş bırakıldığı grup ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Hayvanların 4 tanesini 12 hafta sonra, kalan 4 tanesini de 24 hafta sonrasında sakrifiye etmişlerdir. Elde edilen sonuçlarda operasyondan 3 ay sonra kontrol grubunda çok düşük osteoid aktivite ve defektlerde fibröz doku iyileşmesi gözlemlenmiştir. Deney grubunda 3 ay sonra defekt kavitesinde osteoid doku adacıkları arasında köprüler, osteojenik mezenşimal hücre farklılaşması ve kan damarları gözlemlenmiştir ve bu da sentetik greftin osteokondüktif etkisini doğrulamıştır. Operasyondan 6 ay sonra deney grubunda greft materyali tamamen rezorbe olarak yeni kemik dokusu ile yer değiştirmiştir.

Yuan ve ark. (2007) yaptıkları bir çalışmada 16 adet 18 aylık sağlıklı mongrel köpeklerinde mandibular rezeksiyon planlanmışlar ve bu amaçla köpeklerin üst ve alt çenedeki premolarlar ve 1. molar dişlerini çekmişler ve 8 hafta iyileşmesini beklemişlerdir. 8 haftalık bekleme süresinden sonra hayvanlar genel anestezi altında operasyona alınmış ve mandibulalarında 30 mm çapında parsiyel rezeksiyon yapılmıştır. Hayvanlardan 6 tanesine kemik iliği dokusu hücrelerini içeren β -TCP blok kemik grefti, 4 tanesine otojen kemik grefti ve kalan 6 tanesinde sadece β -TCP blok kemik grefti uygulanmıştır. 32 haftanın sonunda yapılan histolojik incelemede otojen kemik grefti uygulanan grupta en iyi iyileşme elde edilirken, sadece β -TCP blok kemik grefti uygulanan grupta en az iyileşme gözlemlenmiştir. Kemik iliği dokusu hücreleri içeren β -TCP blok kemik grefti uygulanan grup ile otojen kemik grefti uygulanan grupta elde edilen iyileşmede normal çene formuna çok yakın sonuçlar elde

edilmiştir. Bu sonuçlara göre kemik iliği dokusu hücreleri içeren β -TCP'in büyük defektlerde rahatlıkla kullanılabileceği gösterilmiştir.

Nolff ve ark. (2009) yaptıkları bir çalışmada 12 adet ortalama ağırlığı 72.5 kg olan Alman siyah başlı ineklerin sağ mandibulalarının yarısında segmental rezeksiyon yapmışlar ve 6 hayvanı β -TCP silindir greftlerle rekonstrükte ederken diğer 6 hayvanı ise β -TCP silindir greftler + kansellöz kemik + kemik iliği ile rekonstrükte etmişlerdir. Yaptıkları histomorfometrik analizler sonucunda kansellöz kemik ve kemik iliği kullanılan grupta normal çene kemiği formuna çok yakın bir iyileşme ve greftlerin tamamına yakınında rezorbsiyon gözlenerek normal kemik dokusu ile yer değiştirdiği saptanmıştır. Elde edilen sonuca göre gerek insanlarda gerekse hayvanlarda β -TCP materyalinin kemik iliği yada çeşitli materyallerle karıştırılarak kemik defektlerinin tamirinde otojen kemik greftine alternatif olarak kullanılabileceği belirlenmiştir.

Calvo-Guirado ve ark. (2013) yaptıkları bir çalışmada 20 adet Yeni Zelanda tavşanının her birinin tibiasında 3 tane 6 mm'lik kritik boyutlu kemik defektleri oluşturmuşlardır ve hayvanları 3 gruba ayırmışlardır. Gruplara sırası ile β -TCP (grup A) ve β -TCP + rezorbe olabilen kollajen koruyucu membran (grup B) uygulamışlar ve son gruptaki defektleri (grup C) ise boş bırakmışlardır. Her gruptan 5 hayvanı sırası ile 15, 30, 45 ve 60. günlerde sakrifiye etmişlerdir. Örnekleri histomorfometrik ve radyografik olarak incelemişlerdir. Tedavinin sonunda radyolojik incelemeler sonucunda defektlerde B grubunda A grubuna göre daha iyi bir kemik dolumu olduğu, radyoopasite bakımından da durumun tersi olduğu belirlenmiştir. Histomorfometrik incelemeler sonucunda en çok yeni kemikleşme B grubunda daha sonra A grubunda ve en son olarak da C grubunda gözlemlenmiştir. A ve B grubunda kemik defektleri tamamen kemik ile dolarken C grubunda defekt fibröz iyileşme göstermiştir. Tüm bu sonuçlara göre β -TCP materyalinin kritik kemik defektlerinde kullanıldığında scaffold olarak görev yapıp ve kemik iyileşmesini geliştirdiği gösterilmiş ve buna ek olarak rezorbe olabilen membran kullanıldığında iyileşmenin daha hızlı olduğu belirlenmiştir.

Chatterjea ve ark. (2013) yaptıkları bir çalışmada ratlarda oluşturdukları kritik boyutlu kortikal kemik defektlerine kalsiyum fosfat kemik greftleri olan HA ve β -TCP uygulamışlar ve bu iki greft materyalinin sağladığı iyileşme ve inflamasyon cevabını incelemişlerdir. Bu amaçla ratların femurlarında kritik boyutlu kemik defektleri oluşturmuşlar, ilk gruba β -TCP diğer gruba da HA koymuşlardır. Daha önce köpeklerde yapılan çalışmalarda spinal füzyonda ve intramuskuler enjeksiyonlarda β -TCP'nin HA'dan önemli ölçüde daha fazla osteoindüktif

potansiyel taşıdığı bildirilmiştir. Bu yapılan çalışmanın sonucunda β -TCP'nin HA'ya göre önemli ölçüde daha fazla yeni kemik oluşumu sağladığı belirlenmiş bununla birlikte her iki greft materyalinin de osteoindüktif özelliğe sahip olmadığı belirlenmiştir. Bunlara ek olarak her iki greft materyali de operasyondan 12 gün sonra enflamasyon açısından incelenmiş ve aralarında bir fark bulunamamış, operasyondan 4 hafta sonra her iki greft materyalinde de yeni kemik oluşumuna dair işaretler görülmüş, 8 hafta sonunda yeni kemik oluşumu yönünden her iki greft materyali de yeni kemik oluşumunu sağlamış ancak aralarında enflamasyon açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Kato ve ark. (2012) yaptıkları bir çalışmada β -TCP ve sığır kaynaklı kemik greftinin kritik boyutlu kemik defektlerine konulduğunda oluşan osteokondüktiviteyi ve çözünürlüğü araştırmışlardır. Bu amaçla ratların kalvaryalarında 5mm çapında kritik boyutlu kemik defekti uygulamışlar, birinci gruba %75'lik β -TCP blok greft, ikinci gruba ise sığır kaynaklı kemik blok kemik grefti uygulamışlardır. Defektler operasyondan 6 ve 10 hafta sonra histolojik ve histomorfometrik olarak incelenmiştir. Operasyondan 6 hafta sonra birinci grupta yeni oluşan olgunlaşmamış kemik dokusu ve yoğun miktarda konnektif doku gözlemlenirken, ikinci grupta herhangi bir trabeküler yapıya rastlanmamıştır. Operasyondan 10 hafta sonra; birinci grupta yoğun, devamlı ve olgunlaşmış yeni kemik dokusu olduğu ve β -TCP greft materyalinin tamamen rezorbe olarak kemik dokusu ile yer değiştirdiği gözlemlenmiştir, ikinci grupta ise yoğun konnektif doku varlığı, az miktarda yeni kemik oluşumu ve hala rezorbe olmayan greft materyali gözlemlenmiştir. Tüm bu elde edilen sonuçlar doğrultusunda β -TCP materyalinin sığır kaynaklı kemik greftine göre daha iyi osteokondüktif ve daha hızlı çözünür özellikte olduğu ve kemik defektlerinde güvenilir bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Zheng ve ark. (2013) yaptıkları bir çalışmada 18 adet tavşanın distal femoral kondillerinde 6 mm genişliğinde ve 10 mm derinliğinde kritik kemik defekti oluşturmuşlar, deney grubundaki defektlere β -TCP blok kemik grefti uygulamışlar, kontrol grubunu ise boş bırakmışlardır. Hayvanlar 1, 3 ve 6 ay sonra sakrifiye edilmiş, elde edilen sonuçlar histolojik, histomorfometrik ve biyomekanik açıdan değerlendirilmiş ve sonuçlarda deney grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde fazla ve daha kaliteli yeni kemik oluşumu gözlemlenmiştir. Bunlara ek olarak operasyon sonrası hayvanlarda herhangi bir enflamasyon, alerjik reaksiyon veya vücut reaksiyonu gelişmemiştir. Sonuç olarak β -TCP kemik greftinin yüksek derecede biyokompatibilite ve osteokondüktif etki gösterdiği ve kritik kemik defektlerinde güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir.

Kemik hücrelerini, aktivitelerini ve kemik matriksini in situ olarak direkt değerlendirebilen tek yöntem histomorfometri olduğu için, histomorfometri kemiği değerlendirmede altın standart olarak kabul edilir (Humadi ve ark. 2010; Iwaniec ve ark. 2008). Bu çalışmada da, hücresel bazda oluşan değişiklikleri incelemek amacıyla örnekler histomorfometrik olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızın histomorfometrik bulgularına göre kontrol grubu, otojen kemik grefti ve allojenik kemik grefti uygulanan gruplar arasında yeni oluşan kemik hacmi bakımından anlamlı bir fark bulunmazken, otojen kemik grefti ve sentetik kemik grefti uygulanan gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre kontrol grubunda kullandığımız sığır kaynaklı kemik greftinin kritik boyutlu kemik defektlerinde güvenli ve etkin olarak kullanılabilmesi görülmüştür, bu bakımdan çalışmamızın sonucu literatürde yapılan birçok çalışma ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre; kontrol grubu, otojen ve allojenik kemik grefti kullanılan deney grupları arasında anlamlı bir fark bulunmaması Türkiye’de üretilen bu greft materyalinin maksillofasial cerrahide kullanılan greft materyalleri arasında iyi alternatif olarak yer alabileceğini göstermektedir.

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Ratlarda deneysel olarak oluşturulan kemik defektlerine uygulanan farklı greft materyallerinin 28. günde yeni kemik oluşumuna olan etkisinin histomorfometrik olarak incelendiği bu çalışmada bulguların değerlendirilmesinde şu sonuçlara varılmıştır:

1. Ratlar yapılan cerrahi işlemi iyi tolere etmiştir ve greft uygulanan hiçbir grupta enfeksiyon meydana gelmemiştir.
2. Otojen kemik grefti, allogreft ve sığır kaynaklı kemik grefti uygulanan gruplar arasında yeni oluşan kemik hacmi bakımından anlamlı bir fark bulunmazken, sentetik kemik grefti uygulanan grupla aralarındaki fark anlamlı bulunmuştur.
3. Kemikleşmeden kalan greft hacimleri incelendiğinde sığır kaynaklı kemik grefti uygulanan grup ile otojen kemik grefti uygulanan grup, sığır kaynaklı kemik grefti uygulanan grup ile allogreft uygulanan grup ve otojen kemik grefti ile sentetik kemik grefti uygulanan grup arasındaki farklar önemli bulunmuştur.
4. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda otojen kemik grefti günümüzde hala altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, elde edilmesi ve uygulanmasındaki zorluklar nedeniyle çalışmamızda kullandığımız sığır kaynaklı kemik greftinin otojen kemik greftine alternatif olarak güvenilir ve etkili biçimde kullanılabilmesi belirlenmiştir.
5. Yaptığımız çalışmada elde edilen sonuçlara göre kullandığımız sığır kaynaklı kemik greftinin bilinen tek dezavantajı uzun rezorbsiyon süresidir buna karşın kritik boyutlu kemik defektlerinde uzun vadede güvenli bir şekilde kullanılabilmesi belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Aktaş ÜKA. (2010): Dental İmplantlarda Greft Kullanımı. Türkiye Klinikleri Dergisi İmplantoloji Sayısı. 1: p.23-30.
- Alberius P, Johnell O. (1991): Repair of membranous bone fractures and defects in rats: J Cranio Maxillofacial Surgery. 19: p.15-20.
- Alfaro FH. (2006): Bone Grafting in Oral Implantology Techniques and Clinical Applications. Quintessence Publishing Co Ltd. UK.
- Al Ruhaimi KA. (2001): Bone graft substitutes: A comparative qualitative histologic review of current osteoconductive grafting materials. Int J Oral Maxillofac Implants. 16(1): p.105-114.
- Altay A. (2006): Düşük yoğunluklu, atımlı ultrasonun deney hayvanlarında kemik iyileşmesi üzerine etkisinin biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelenmesi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, p.83.
- Altunatmaz K. (2004): Kırık İyileşmesinin Biyolojisi ve Biyolojik Osteosentez. İstanbul Univ. Vet. Fak. Derg. 30(1): p.141-147.
- Alturfan A.K ve Akalım Y. (2002): Ortopedik Travmatoloji, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti, İstanbul, p.10-14.
- Archer WH. (1985): Oral and Maxillofacial Surgery. Philediphia: W.B. Sanders Publishing.
- Arrington ED, Smith WJ, Chambers HG, Bucknell AL, Davino NA. (1996): Complications of iliac crest bone graft harvesting. Clin Orthop Relat Res. 329: p.300-309.
- Artzi Z, Tal H, Dayan D. (2000): Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets. Part 1: Histomorphometric evaluations at 9 months. J. of Periodontology. 71: p.1015-1023.
- Artzi Z, Nemcovsky CE, Dayan D. (2002): Bovine-HA spongiosa blocks and immediate implant placement in sinus augmentation procedures. Histopathological and

histomorphometric observations on different histological stainings in 10 consecutive patients. Clin Oral Implants Res. 13(4): p.420-427.

Aslan M. (2002): Kemik defektlerinin iyileşmesinde heterojen kemik greftinin ve yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu yönteminin etkilerinin incelenmesi ve karşılaştırılması. Doktora Tezi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.

Atabek M. (2004): İnstabil Distal Radius Kırıklarında Cerrahi ve Konservatif Tedavi Edilen 60 Yaş Üstü Olguların Radyolojik ve Fonksiyonel Olarak Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara

Athanasίου VT, Papachristou DJ, Panagopoulos A, Saridis A, Scopa CD, Megas P (2010): Histological comparison of autograft, allograft-DBM, xenograft, and synthetic grafts in a trabecular bone defect: an experimental study in rabbits. Med Sci Monit. 16(1): p.24-31.

Aybar B, Günhan O, Bilgiç L, Emes Y. (2003): Guided osteogenesis using synthetic membranes and alloplastic materials: a pilot study. Quintessence Int. 34(2): p.117-122.

Aybar Odstrcil A, Territoriale E, Missana L. (2005): An experimental model in calvaria to evaluate bone therapies. Acta Odontol Latinoam; 18: p.63-67.

Baldık Y. (2000): Nitrik oksidin kemik iyileşmesinde rolü. Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul.

Ballı B. (2004): Kemik iyileşmesi ve iyileşmeyi etkileyen faktörler. Bitirme tezi, İ.Ü Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul.

Balshi TJ, Wolfinger GJ. (2000): Management of the posterior maxilla in the compromised patient: historical, current, and future perspectives. Periodontology 2000, Vol 33: p.67-81.

Bancroft JD, Stevens A. (1996): Theory and Practice of Histological Techniques. 4. Edition Churchill Livingstone, New York, Chapter 15; p.309-339.

Banwart JC, Asher MA, Hassanein RS. (1995): Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity. A statistical evaluation Spine (Phila Pa 1976). 20(9): p.1055-1060.

Barnes GL, Kostenuik PJ, Gerstenfeld C, Einhorn TA. (1999): Growth Factor Regulation of Fracture Repair. Journal of Bone and Mineral Research Volume 14(11): p. 1805–1815.

Başarır K, Selek H, Yıldız Y, Sağlık Y. (2005): [Nonvascularized fibular grafts in the reconstruction of bone defects in orthopedic oncology. *Acta Orthop Traumatol Turc* 39(4): p.300-306.

Bauer TW, Muschler GF. (2000): Bone graft materials. An overview of the basic science. *Clin Orthop Relat Res.* (371): p.10-27.

Becker W, Urist M, Becker BE. (1998): Clinical and histological observation of sites implanted with intraoral autologous bone grafts or allografts. 15 human case reports. *J Periodontol.* 67: p.1025-1033.

Benlidayı ME. (2008): Sinüs Tabanı Greftlemesi ve Eş Zamanlı İmplant Yerleştirme İşlemlerinde Sığır Kaynaklı Spongioz Hidroksiapatit Blok ve Granül Hidroksiapatit Greft Materyallerinin Deneysel Olarak Karşılaştırılması. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız-Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana.

Berglundh T, Lindhe J. (1997): Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 8(2): p.117-124

Bernard GW. (1991): Healing and repair of osseous defects. *Dent Clin North America* 35: p.469-477.

Block MS, Kent JN, Ardoin RC, Davenport W. (1987): Mandibular augmentation in dogs with hydroxylapatite combined with demineralized bone. *J Oral Maxillofac Surg.* 45(5): p.414-420.

Boo JS, Yamada Y, Okazaki Y, Hibino Y, Okada K, Hata K, Yoshikawa T, Sugiura Y, Ueda M. (2002): Tissue-Engineered Bone Using Mesenchymal Stem Cells and a Biodegradable Scaffold. *J Craniofacial Surg.* 13: p.231-239.

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

Boyd JB, Mulholland RS. (1993): Fixation of the vascularized bone graft in mandibular reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 91: p.274-282.

Boyne PJ. (1997): Osseous reconstruction of the maxilla and mandible. Chicago Quintessence: p.25-74.

- Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, Triplett G, Lazaro E, Lilly LC, Alder M, Nummikoski P. (1997): A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dentistry* 17(1): p.11-25.
- Brond AR, Rubin TC. (1990): Fracture Healing. *Surgery of the Musculoskeletal System* 2. Edition Churchill Livingstone, New York: p.93-114.
- Burchardt H. (1983): The Biology of bone graft repair. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 174: p.28-42.
- Buser D, Hoffmann B, Bernard JP, Lussi A, Mettler D, Schenk RK. (1998): Evaluation of filling materials in membrane--protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs. *Clin Oral Implants Res.* 9(3): p.137-150.
- Callan DP, Salkeld SL, Scarborough N. (2000): Histologic analysis of implant sites after grafting with demineralized bone matrix putty and sheets. *Implant Dent.* 9(1): p.36-44.
- Calori GM, Mazza E, Colombo M, Ripamonti C. (2011): The use of bone-graft substitutes in large bone defects: any specific needs? *Injury*.42 Suppl 2: p.56-63.
- Calvo-Guirado JL, Ramirez-Fernandez MP, Delgado-Ruiz RA, Mate-Sanchez JE, Velasquez P, de Aza PN (2013): Influence of Biphasic β -TCP with and without the use of collagen membranes on bone healing of surgically critical size defects. A radiological, histological and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res.*
- Carmagnola D, Berglundh T, Lindhe J. (2002): The effect of a fibrin glue on the integration of Bio-Oss with bone tissue. A experimental study in labrador dogs. *J Clin Periodontology* 29(5): p.377-383.
- Centeno RF, Ankit RD, Marla EW. (2008): Management of Contaminated Autologous Grafts in Plastic Surgery. *Eplasty* 8: p.23.
- Cestari TM, Granjeiro JM, De Assis GF, Garlet GP, Taga R (2009): Bone repair and augmentation using block of sintered bovine-derived anorganic bone graft in cranial bone defect model. *Clin Oral Implants Res.* p. 340-350.
- Chatterjea A, Van Der Stok J, Danoux CB, Yuan H, Habibovic P, Van Blitterswijk CA, Weinans H, De Boer J. (2013): Inflammatory response and bone healing capacity of two

porous calcium phosphate ceramics in critical size cortical bone defects. *J Biomed Mater Res A*.

Clokie CM, Moghadam H, Jackson MT, Sandor GK. (2002): Closure of critical sized defects with allogenic and alloplastic bone substitutes. *J Craniofac Surg*. 13(1): p.111-121.

Colnot C, Romero DM, Huang S, Helms JA. (2005): Mechanisms of action of demineralized bone matrix in the repair of cortical bone defects. *Clin Orthop Relat Res*. (435): p.69-78.

Constantino PD, Friedman CD. (1994): Soft-Tissue Augmentation and Replacement in the Head and Neck. *Otolaryngol Clin North Am*. 27: p.1-12.

Cooper GM, Mooney MP, Gosain AK, Campbell PG, Losee JE, Huard J. (2010): Testing the critical size in calvarial bone defects: revisiting the concept of a critical-size defect. *Plast Reconstr Surg*. 125(6): p.1685-1692

Cormack DH. (1993): *Essential Histology*. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, Chapter 8, Dense Connective Tissue, Cartilage, Bone and Joints: p.159-190.

Cordaro L, Bosshardt DD, Palattella P, Rao W, Serino G, Chiapasco M. (2008): Maxillary sinus grafting with Bio-Oss or Straumann Bone Ceramic: histomorphometric results from a randomized controlled multicenter clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 19(8): p.796-803

Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. (1999): *Robbin's pathologic basis of disease*. 6. Edition WB Saunders Co, London.

Coulson R, Clokie CML, Peel S. (1999): Collagen and a Thermally Reversible Poloxamer deliver Demineralized Bone Matrix (DBM) and Biologically Active Proteins to Sites of Bone Regeneration. *Proceedings of the Portland Bone Symposium*: p.619-637.

Cruess RL. (1984): *Healing of bone, tendon and ligament*. Fractures 2. Edition Lippincott Co, Philadelphia: p.147-167.

Currey JD. (1988): The Effect of Porosity and Mineral Content on the Young's Modulus of Elasticity of Compact Bone. *J Biomechanic* 21: p.131-139.

Curtis TA, Ware WH, Beirne OR, Frankel ME. (1987): Autogenous Bone Graft for Atrophic Edentulous Mandibles: A Final Report *J Prosthet Dentistry* 57: p.73.

Cypher TJ, Grossman JP. (1996): Biological principles of bone graft healing. J Foot Ankle Surg. 35(5): p.413-417.

Çankaya AB. (2006): Deneysel olarak oluşturulan kemik defektlerinde iki farklı kriyojen madde olan sıvı nitrojen ve karbondioksit gazı uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine olan etkilerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dişhekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, p.138.

Çetinus E, Akgümüş M, Cever İ, Atay ÖF, Bakariş S. (2000): Kırık İyileşmesi Üzerine Kalsitonin Hormonunun Etkisi. Joint Dis Rel Surg 11(2): p.179-183

Dayangaç E. (2008): Mandibular onlay greft uygulamalarında kortikal perforasyonun kemik iyileşmesine olan etkisinin histolojik ve radyolojik olarak incelenmesi. Doktora Tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Del Fabbro M, Testori T, Francetti L, Weinstein R. (2004): Systematic review of survival rates for implants placed in the grafted maxillary sinus. Int J Periodontics Restorative Dent. 24(6): p.565-577.

Delloye C, Verhelpen M, d'Hemricourt J, Govaerts B, Bourgois R. (1992): Morphometric and physical investigations of segmental cortical bone autografts and allografts in canine ulnar defects. Clin Orthop Relat Res. (282): p.273-292.

De Santis E, Botticelli D, Pantani F, Pereira FP, Beolchini M, Lang NP (2011): Bone regeneration at implants placed into extraction sockets of maxillary incisors in dogs. Clin Oral Implants Res: p.430-437.

Develioğlu H. (2002): Günümüzde Bifazik Kalsiyum Fosfat Seramikler. Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi Cilt 5, Sayı 1.

Develioğlu H. (2003): Kritik boyutlu ve kritik boyutlu olmayan defektler. Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hek. Fak. Derg. 6(1): p.60-63.

Dodde R, Yavuzer R, Bier UC, Alkadri A, Jackson IT. (2000): Spontaneous bone healing in the rabbit. Journal Craniofacial Surgery 11: p.346-349.

Donos N, Graziani F, Mardas N, Kostopoulos L. (2011): The use of human hypertrophic chondrocytes-derived extracellular matrix for the treatment of critical-size calvarial defects. *Clin Oral Implants Res.* 22(12): p.1346-1353.

Durmuş E. (1995): Deneysel olarak oluşturulan kafatası kemik defektlerine yerleştirilen doğal mercan dens ve pöröz hidroksiapatitin histopatolojik ve radyolojik olarak değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, p.76.

Duthie RB, Kyle J, Karey LC. (1989): *Scientific Foundations of Surgery.* 4. ed. Heinemann Medikal Books, Londra, p.150-156.

Efeoğlu E, Sandallı P. (1996): A 14-year follow-up study of localized juvenile periodontitis treated by scaling and root planing, systemic metronidazole, and subgingival curettage: a case report. *Periodontal Clin Investig.* 18(2): p. 6-12.

Einhorn TA. (1995): Current concept review. Enhancement of fracture healing, *J Bone Joint Surg.* 77: p.940-950.

Einhorn TA, Lee CA. (2001): Bone regeneration: new findings and potential clinical applications. *J Am Acad Orthop Surg.* 9(3): p.157-165.

Ekelund AL, Nilsson O. (1996): Effects of cyclosporin A on bone turnover and on resorption of demineralized bone matrix. *Clin Orthop Relat Res.* (326): p.127-134.

Epker BN, Friedlaender G, Wolford LM, West RA. (1976): The use of freeze-dried bone in middle-third face advancements. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 42(3): p.278-289.

Erdoğan D, Hatipoğlu M, Görgün M, Ilgaz C. (1999): *Genel Histoloji.* Hatipoğlu Yayın Evi, Ankara, p.107-117.

Eryılmaz AT. (2008): Demineralize kemik matriksinin farklı doku planlarında histolojik davranışının değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi ABD, Ankara, p.79.

Fawcett DW, Jensch RP. (2002): *Bloom and Fawcett's Concise Histology.* Second Edition, Arnold, a member of the Hodder Headline Group, London, Chapter 6, Bone: p.87-89.

Feighan JE, Davy D, Prewett AB, Stevenson S. (1995): Induction of bone by a demineralized bone matrix gel: a study in a rat femoral defect model. *J Orthop Res.* 13(6): p.881-891.

- Fellah BH, Gauthier O, Weiss P, Chappard D, Layrolle P. (2008): Osteogenicity of biphasic calcium phosphate ceramics and bone autograft in a goat model. *Biomaterials* 29(9):p.1177-1188.
- Fleckenstein KB, Cuenin MF, Peacock ME, Billman MA, Swiec GD, Buxton TB, Singh BB, McPherson JC. (2006): Effect of a hydroxyapatite tricalcium phosphate alloplast on osseous repair in the rat calvarium. *J Periodontology* 77(1): p.39-45.
- Fonseca RJ, Walker RV, Betts NJ, Barber HD, Powers MP. (2005): *Oral and Maxillofacial Trauma* 3rd edition. Elsevier Saunders, China, Vol. 1: p.42-55.
- Frame JW. (1980): A convenient animal model for testing bone substitute materials. *Journal Oral Surgery* 38: p.176-180.
- Froum SJ, Wallace SS, Elian N, Cho SC, Tarnow DP. (2006): Comparison of mineralized cancellous bone allograft (Puros) and anorganic bovine bone matrix (Bio-Oss) for sinus augmentation: histomorphometry at 26 to 32 weeks after grafting. *Int J Periodontics Restorative Dentistry* 26(6): p.543-551.
- Fukuta K, Har-Shai Y, Collares MV, Lichten JB, Jackson IT. (1992): Comparison of inorganic bovine bone mineral particles with porous hydroxyapatite granules and cranial bone dust in the reconstruction of full-thickness skull defect. *J Craniofac Surg.* 3(1): p.25-29.
- Fulmer NL, Bussard GM, Gampper TJ, Edlich RF. (1998): Anorganic bovine bone and analogs of bone mineral as implants for craniofacial surgery: A literature review. *J Long Term Eff Med Implants*; 8: p.69-78.
- Garg AK. (1999): Grafting Materials in Repair and Restoration. In: Lynch SE, Genco RJ, Marx RE (eds). *Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics*. Quintessence Publishing, Illinois, 83: p.83-102.
- Gartner LP, Hiatt JL. (2001): *Color Textbook of Histology*. Second edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Chapter 7, Cartilage and Bone: p.129-153.
- Gartner LP, James LH. (2000): *Color Atlas of Hitology*, 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Chapter 4, p. 73.
- Gau CH, Hsieh YD, Shen EC, Lee S, Chiang CY, Fu E. (2005): Healing following tooth extraction in cyclosporine-fed rats. *Int J Oral and Maxillofacial Surg.* 34(7): p.782-788.

Gehron RP, Boskey AL.(1996): The Biochemistry of Bone in Osteoporosis. Academic Press, San Diego, chap 4.

Gellrich NC, Held U, Schoen R, Pailing T, Schramm A, Bormann KH. (2007): Alveolar zygomatic buttress: A new donor site for limited preimplant augmentation procedures. J Oral Maxillofac Surg. 65(2): p.275-280.

Gerhart TN, Kirker CA, Kriz MJ, Holtrop ME, Hennig GE, Hipp J. (1993): Healing segmental femoral defects in sheep using recombinant human bone morphogenetic protein. Clin Orthop, 293: p.317-326.

Gerressen M, Hermanns-Sachweh B, Riediger D, Hilgers RD, Spiekermann H, Ghassemi A. (2009): Purely cancellous vs. corticocancellous bone in sinus floor augmentation with autogenous iliac crest: a prospective clinical trial. Clinical Oral Implants Research 20(2): p.109-115.

Glowacki J, Altobelli D, Mulliken JB. (1981): Fate of mineralized and demineralized osseous implants in cranial defects. Calcif Tissue Int. 33(1): p.71-76.

Glowacki J, Mulliken JB. (1985): Demineralized bone implants. Clin Plast Surg. 12(2): p.233-241.

Goldberg VM, Stevenson S. (1993): The biology of bone grafts. Semin Arthroplasty 4(2): p.58-63.

Gonzales PJ, Bartolome VE, Grana GL, Villanova JF. (2004): Free vascularized fibular grafts have a high union rate in atrophic non unions. Clin Orthop. 419: p.38-45.

Gosain AK, Song L, Yu P, Mehrara BJ, Maeda CY, Gold LI, Longaker MT. (2000): Osteogenesis in cranial defects: reassessment of the concept of critical size and the expression of TGF-beta isoforms. Plast Reconstr Surg. 106: p. 360-371.

Goulet JA, Senunas LE, DeSilva GL, Greenfield ML. (1997): Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment.Clin Orthop Relat Res. (339): p.76-81.

Görmez U. (2008): Dental İmplant Çevresinde Cerrahi Olarak Oluşturulan Kemik Defektlerinde Sığır Kaynaklı Laktoferrinin Kemik Rejenerasyonuna Etkisi. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız-Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana.

- Guglielmotti MB. (1990): Increased osteogenesis in alveolar wound healing elicited by demineralized bone powder. *J Oral and Maxillofacial Surgery*; 48: p.487-491.
- Gupta AR, Shah NR, Patel TC, Grauer JN. (2001): Perioperative and long-term complications of iliac crest bone graft harvesting for spinal surgery: a quantitative review of the literature. *Int Med Journal* Vol. 8(3): p.163–166.
- Gupta R, Pandit N, Malik R, Sood S (2007): Clinical and radiological evaluation of an osseous xenograft for the treatment of infrabony defects. *J Can Dent Assoc.* 73(6): p.513.
- Gürdal F, Ademoğlu E. (2006): *Biyokimya. Bağ Dokusu.* İstanbul, Güven Yayınevi.
- Güven O, Kaymak TE. (2010): Sinüs Lifting İşlemi. *Türkiye Klinikleri Dergisi İmplantoloji Sayısı*, 1: p.31-39.
- Güven O, Keskin A. (2001): *Çağdaş Preprotetik Cerrahi.* Ankara, p.88-89.
- Haas R, Mailath G, Dörtbudak O, Watzek G. (1998): Bovine hydroxyapatite for maxillary sinus augmentation: analysis of interfacial bond strength of dental implants using pull-out tests. *Clin Oral Implants Res.* 9(2): p.117-122.
- Hallman M, Sennerby L, Lundgren S. (2002): A clinical and histologic evaluation of implant integration in the posterior maxilla after sinus floor augmentation with autogenous bone, bovine hydroxyapatite, or a 20:80 mixture. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 17(5): p.635-643.
- Herron S, Thordarson DB, Winet H, Luk A, Bao JY. (2003): Ingrowth of Bone in to Absorbable Bone Cement. An in vivo Microscopic Evaluation, *American J Orthop*, 32: p. 581-584.
- Hollinger JO, Kleinschmidt JC. (1990): The critical size defect as an experimental model to test bone repair materials. *J Craniofacial Surgery* 1: p.60-68.
- Hollinshead HW, Rosse C. (1985): *Textbook of Anatomy.* 4th ed. Harper and Row Publishing Philadelphia, p.24-30.
- Humadi A, Alhadithi RH, Alkudiyari SI. (2010): Validity of the DEXA Diagnosis of Involutional Osteoporosis in Patients with Femoral Neck Fractures. *Indian J Orthop.* 44: p.73-78.

Hutmacher DW. (2001): Scaffold design and fabrication technologies for engineering tissues--state of the art and future perspectives. *J Biomater Sci Polym Ed.* 12(1): p.107-124.

Hu Y, Wang J, Lu S. (1997): The effects of microwave heating on osteoinduction of demineralized bone matrix in rabbits. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 35(9): p.564-567.

Iezzi G, Degidi M, Scarano A, Petrone G, Piattelli A. (2007): Anorganic bone matrix retrieved 14 years after a sinus augmentation procedure: a histologic and histomorphometric evaluation. *J Periodontol.* 78(10): p.2057-2061.

Inoda H, Yamamoto G, Hattori T. (2007): rh-BMP2-induced ectopic bone for grafting critical size defects: a preliminary histological evaluation in rat calvariae. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 36(1): p.39-44

Iwaniec UT, Wronski TJ, Turner RT. (2008): Histological Analysis of Bone. *Methods Mol. Biol.* 447: p.325-341.

İçten O. (1987): Trikalsiyumfosfatın Yeni Kemik Yapımına Etkisinin Deneysel İncelenmesi. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi. Ankara.

Jardini MA, Carvalho DM, Lima LA. (2005): Early healing pattern of autogenous bone grafts with and without e-PTFE membranes. A histomorphometric study in rats, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 100: p.666-673.

Jee VSS. (2001): Integrated Bone Tissue Physiology. *Anatomy and Physiology*, In: Cowin SC (ed), *Bone Mechanics Handbook*, 2 ed CRC Press, Florida, p.1-68.

Jensen SS, Bornstein MM, Dard M, Bosshardt DD, Buser D. (2008): Comparative study of biphasic calcium phosphates with different HA/TCP ratios in mandibular bone defects. A Long-term histomorphometric study in minipigs. *J. Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 90(1): p.171-181

Jablonski P, Goh BL, Maguire J, Glogowski I, Howden BO, Thomson NM, Stein AN. (2005): Apoptosis and the expression of genes of the Bcl-2 family and TGF-beta1 in rat renal allografts transplanted after donor-specific blood transfusion. *Transplant Proc.* 37(1): p.93-95

Junguera LC, Carneiro J, Kelly RO. (1998): *Temel Histoloji* 8. Baskı İstanbul: Barış Kitapevi Ltd. Şti: p.132-151.

Junqueira LC, Carneiro J. (2003): Basic Histology, 10th ed., McGraw-Hill, New York, Chapter 8, p.144-146.

Junqueira LC, Carneiro J. (2006): Temel Histoloji. Nobel Tıp Kitapevleri (Çeviri: Aytakin Y, Solakoğlu S), İstanbul, p.141-151.

Kadler KE, Holmes DF, Trotter JA, Chapman JA. (1996): Collagen fibril formation. Biochem. J; 316: p.1-11.

Kahnberg KE. (2005): Bone grafting Techniques for Maxillary Implants. Blackwell Munksgaard, Blackwell Publishing. Sweeden, p.2-11.

Kalfas IH. (2001): Principles of Bone Healing. Neurosurg Focus; 10(4): p.1-4.

Kang L, Leonard AM, Peter GT. (2008): What Happens When Autogenous Bone Drops out of the Sterile Field During Orthopaedic Trauma Surgery. Ortop Trauma: p.22-26.

Karaca, İ.R. (1990): Trikalsiyumfosfat, Hidroksilapatit ve Pyrostun Yeni Kemik Yapımına Etkilerinin Deneysel Olarak İncelenmesi. Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi. Ankara.

Kato E, Lemler J, Sakurai K, Yamada M (2012): Biodegradation Property of Beta-Tricalcium Phosphate-Collagen Composite in Accordance with Bone Formation: A Comparative Study with Bio-Oss Collagen® in a Rat Critical-Size Defect Model. Clin Implant Dent Relat Res.

Kawakami H, Shino K, Hamada M, Nakata K, Nakagawa S, Nakamura N. (2004): Graft healing in a bone tunnel: bone-attached graft with screw fixation versus bone-free graft with extraarticular suture fixation. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 12: p.384-390.

Kerem BA. (2007): Pentoksifilin kullanımının kırık iyileşmesi üzerine etkisinin ratlarda incelenmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Kekilli E, Yağmur C, Ertem K, Türkbilen B. (2005): Kemik Greftlerinde Nükleer Tıp Uygulamaları. Türkiye Klinikleri J Med Sci 25(2): p.261-279

Kılıçoğlu SS. (2002): Mikroskopi düzeyinde kırık iyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Vol. 55(2), p.143-150.

Kierszenbaum AL. (2002): Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, 1st ed. Mosby Inc., St.Louis, Chapter 5, p.131.

Kierszenbaum AL. (2006): Histoloji ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş. Palme Yayıncılık (Çeviri Ed.: Prof. Dr. Ramazan Demir), İstanbul, p.118-140.

Klinge B, Alberius P, Isaksson S, Jönsson J. (1992): Osseous response to implanted natural bone mineral and synthetic hydroxylapatite ceramic in the repair of experimental skull bone defects. *J Oral Maxillofac Surg.* 50(3): p.241-249.

Klüppel LE, Antonini F, Olate S, Nascimento FF, Albergaria-Barbosa JR, Mazzonetto R (2013): Bone repair is influenced by different particle sizes of anorganic bovine bone matrix: a histologic and radiographic study in vivo. *J Craniofac Surg.* 24(4): p.1074-1077.

Kohler R, Lorge F, Brunat-Mentigny M, Noyer D, Patricot L. (1990): Massive bone allografts in children. *Int Orthop.* 14(3): p.249-253.

Kontinen YT, Waris E, Xu JW, Lassus J, Salo J, Nevalainen J, Santavirta S. (1998): Bone Grafting. *Current Orthopedics.* 12: p.209-215.

Kökden A, Türker M. (1999): Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide kullanılan kemik greftleri ve biyomateryaller, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hek Fak Derg. 2: p.134-140.

Kream BE, Petersen DN, Raisz LG. (1990): Cortisol enhances the anabolic effects of insulin-like growth factor I on collagen synthesis and procollagen Messenger ribonucleic acid levels in cultured 21 day fetal rat calvariae, *Endocrinology*; 126, p.1576-1583.

Kruyt MC, Dhert WJ, Oner C. (2004): Osteogenicity of autologous bone transplants in the goat. *Transplantation* 77: p.504-509.

Kübler N, Reuther J, Kirchner T, Priessnitz B, Sebald W. (1993): Osteoinductive, morphologic, and biomechanical properties of autolyzed, antigen-extracted, allogeneic human bone. *J Oral Maxillofac Surg.* 51(12): p.1346-1357.

Kürkçü M, Öz İA, Köksal F, Benlidayı ME, Güneşli A. (2005): Microbial Analysis of the Autogenous Bone Collected by Bone Fitler During Oral Surgery. A Clinical Study, *J Oral Maxillofacial Surg*, 63: p.1593-1598.

Lee C, Antonyshyn OM, Forrest CR. (1995): Cranioplasty: indications, technique, and early results of autogenous split skull cranial vault reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg.* 23(3): p.133-142.

Lee KS, Park JW. (1999): Free vascularized osteocutaneous fibular graft to the tibia. *Microsurgery*, 19: p.141-147.

Lindhe O, Brandt I, Christiansen JS, Ingebrigtsen K. (2003): Irreversible binding of o,p'-DDD in interrenal cells of Atlantic cod (*Gadus morhua*). *Chemosphere*. 50(9): p.1249-1253.

Lindholm TC, Gao TJ, Lindholm TS. (1993): Granular hydroxyapatite and allogeneic demineralized bone matrix in rabbit skull defect augmentation. *Ann Chir Gynaecol Suppl*. 207: p.91-98.

Loty B, Courpied JP, Tomeno B, Postel M, Forest M, Abelanet R. (1990): Bone allografts sterilised by irradiation. Biological properties, procurement and results of 150 massive allografts. *Int Orthop*. 14(3): p.237-242.

Lynch SE, Genco RJ, Marx RE. (1999): *Tissue Engineering, Applications In Maxillofacial Surgery and Periodontics*. Quintessence Publishing Co, Carol Stream, Illionis, Chapter 2, *Biology of Bone Healing: Its Impact on Clinical Therapy*, p.17-55.

Mangano C, Scarano A, Perrotti V, Iezzi G, Piattelli A. (2007): Maxillary sinus augmentation with a porous synthetic hydroxyapatite and bovine-derived hydroxyapatite: a comparative clinical and histologic study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 22: p.980-986.

Mardas N, Kostopoulos L, Karring T. (2002): Bone and suture regeneration in calvarial defects by e-PTFE-membranes and demineralized bone matrix and the impact on calvarial growth: an experimental study in the rat. *J Craniofac Surg*. 13(3): p.453-462.

Marins LV, Cestari TM, Sottovia AD, Granjeiro JM, Taga R (2004): Radiographic and histological study of perennial bone defect repair in rat calvaria after treatment with blocks of porous bovine organic graft material. *J Appl Oral Sci*. 12(1): p.62-69.

Martin RB, Burr DB. (1989): *Mechanical adaptation, in structure, Function and Adaption of compact bone*. Raven Press, New York, chaps 2, 4, 7 and 8.

Marx RE, Kline SN, Johnson RP, Malinin TI, Matthews JG 2nd, Gambill V. (1981): The use of freeze-dried allogeneic bone in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Surg*. 39(4): p.264-274.

Meade JB, Cowin SC, Klawiter JJ, Van Buskirk WC, Skinner HB. (1984): Bone remodeling do to continously applied loads. *Calcif Tissue Int*; 36: p.25-30.

- Merkx MAW, Maltha J.C., Stoelting PJW. (2003): Assessment of the value of anorganic bone additives in sinus floor augmentation: A review of clinical reports. *J Oral Maxillofacial Surg.* 32: p.1-6.
- Misch CE. (2008): *Contemporary Implant Dentistry*. Third Edition, Mosby, USA, p.597.
- Mokbel N, Bou Serhal C, Matni G, Naaman N. (2008): Healing patterns of critical size bony defects in rat following bone graft. *Oral Maxillofac Surg.* (2): p.73-78.
- Moore WR, Graves SE, Bain GI. (2001): Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J Surg.* 71(6): p.354-361.
- Mulliken JB, Glowacki J. (1980): Induced osteogenesis for repair and construction in the craniofacial region. *Plast Reconstr Surg.* 65(5): p.553-560.
- Murugan R, Ramakrishna S. (2005): *Acta Biomater.* (2): p.201-206
- Müftüoğlu S. (1993): Kemik nasıl oluşur. *Bilim ve Teknik Dergisi*, Vol. 26(313): p.907.
- Neamat A, Gawish A, Gamal-Eldeen AM. (2009): Beta-Tricalcium phosphate promotes cell proliferation, osteogenesis and bone regeneration in intrabony defects in dogs. *Arch Oral Biol.* 54(12): p.1083-1090.
- Nolff MC, Gellrich NC, Hauschild G, Fehr M, Bormann KH, Rohn K, Spalthoff S, Rücker M, Kokemüller H (2009): Comparison of two beta-tricalcium phosphate composite grafts used for reconstruction of mandibular critical size bone defects. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 22(2): p.96-102.
- Oikarinen J, Korhonen LK. (1979): Repair of bone defect by bone inductive material. *Acta Orthop Scan*, 50: p.21-26.
- Oklund SA, Prolo DJ, Gutierrez RV, King SE. (1986): Quantitative comparisons of healing in cranial fresh autografts, frozen autografts and processed autografts, and allografts in canine skull defects. *Clin Orthop Relat Res.* (205): p.269-291.
- Okubo Y, Bessho K, Fujimera K, Kusumoto K, Ogawa Y, Tani Y, Lizuka T. (1999): Comparative study of intramuscular and intraskeletal osteogenesis by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 87: p.34-38.

Özeç İ. (2003): Lokal olarak uygulanan Recombinant Human Bone Protein-2'nin distraksiyon osteogenezisi üzerine etkisinin deneysel olarak incelenmesi. Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas.

Özeç İ, Kılıç E, Gümüş C, Göze F. (2007): Lokal olarak üç farklı dozda simvastatin uygulamasının kemik defekti iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hek. Fak. Dergisi, 10(2): p.82-86.

Özyiğit HA. (2007): Deneysel olarak oluşturulan defektlere titanyum partikülleri ve değişik greft materyallerinin kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. Doktora Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, p.89.

Paker M, Özmen E, Taşdemir Ö, Şahin D. (1994): Factors Related to Long-term Traumatic Stress Responses in Survivors of Torture in Turkey. JAMA.272(5): p.357-363

Paul BF, Horning GM, Hellstein JW, Schafer DR. (2001): The osteoinductive potential of demineralized freeze-dried bone allograft in human non-orthotopic sites: a pilot study. J Periodontology 72(8): p.1064-1068.

Oltramari PVD, Navarro RL, Henriques JFC, Taga R, Cestari TM, Ceolin DS, Janson G, Granjeiro JM. (2007): Orthodontic movement in bone defects filled with xenogenic graft: An experimental study in minipigs, American Journal of Orthodontics & Dentofacial Orthopedics Volume 131, Issue 3: p.302.

Petz M. (1997): Characterization of xenogenic bone material. In: Boyne PJ, Evensen L. Eds. Osseous reconstruction of the maxilla and the mandible: surgical techniques using titanium mesh and bone mineral, Carol Stream: Quintessence Publishing: p.87-100.

Peng W, Kim IK, Cho HY, Pae SP, Jung BS, Cho HW, Seo JH. (2013): Assessment of the autogenous bone graft for sinus elevation. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 39(6): p.274-282

Pepijn F, Gielkens PF, Schortinghuis J, De Jong JR, Raghoobar GM, Stegenga B, Bos RR. (2008): Vivosorb, Bio-Gide, and Gore-Tex as barrier membranes in rat mandibular defects: an evaluation by microradiography and micro-CT. Clin Oral Implants Res.19(5): p.516-521.

Perrott DH, Smith RA, Kaban LB. (1992): The use of fresh frozen allogeneic bone for maxillary and mandibular reconstruction. Int J Oral Maxillofac Surg. 21(5): p.260-265.

Peterson LJ, Ellis E. (1998): Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery: Surgical Reconstruction of Defects of the Jaws, chapter 28, 3rd ed. Mosby, USA.

Piattelli M, Favero GA, Scarano A, Orsini G, Piattelli A. (1999): Bone reactions to anorganic bovine bone (Bio-Oss) used in sinus augmentation procedures: a histologic long-term report of 20 cases in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 14(6): p.835-840.

Pinholt EM, Bang G, Haanaes HR. (1991): Alveolar ridge augmentation in rats by Bio-Oss. *Scand J Dent Res.* 99(2): p.154-161.

Presnal BP, Kimbrough EE. (1993): What to do about a dropped bone graft. *Clin Orthop.* p.296-310.

Pripatnanont P, Nuntanaranont T, Vongvatcharanon S. (2009): Proportion of deproteinized bovine bone and autogenous bone affects bone formation in the treatment of calvarial defects in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 38(4): p.356-362.

Prolo DJ, Pedrotti PW, Burres KP, Oklund S. (1982): Superior osteogenesis in transplanted allogeneic canine skull following chemical sterilization. *Clin Orthop Relat Res.* (168): p.230-242.

Prolo DJ, Rodrigo JJ. (1985): Contemporary bone graft physiology and surgery. *Clin Orthop Relat Res.* (200): p.322-342.

Rabie AB, Lie Ken Jie RK. (1996): Integration of endochondral bone grafts in the presence of demineralized bone matrix. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 25(4): p.311-318.

Rabie AB, Wong RW, Hagg U. (2000): Composite autogenous bone and demineralized bone matrices used to repair defects in the parietal bone of rabbits. *British J Oral Maxillofac Surg.* 38(5): p.565-570.

Redondo LM, Verrier Hernández A, García Cantera JM, Torres Nieto MA, Vaquero Puerta C. (1997): Repair of experimental mandibular defects in rats with autogenous, demineralised, frozen and fresh bone. *British J Oral Maxillofac Surg.* 35(3): p.166-169.

Rekow D. (2003): Informatics challenges in tissue engineering and biomaterials. *Adv Dent Res.* 17: p.49-54.

Revell PA. (1986): Pathology of Bone. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 30: p.203-231.

Ripamonti U. (1992): Calvarial regeneration in primates with autolyzed antigen-extracted allogeneic bone. *Clin Orthop Relat Res.* (282): p.293-303.

Robert EM. (2007): Bone and Bone Graft Healing. *Oral and Maxillofacial Surg Clin N Am* 19: p.455-456.

Rokn AR, Khodadoostan MA, Ghahroudi AAR, Motahhary P, Fard MJK, Bruyn HD, Afzalifar R, Soolar E, Soolari A. (2011): Bone formation with two types of grafting materials: a histologic and histomorphometric study. *Open Dent J.* (5): p.96-104

Röcher W, Hostert E, Dietz G, Bartholmes P. (1995): De novo synthesis of type-I collagen in bone biopsy material. *J Orthop Res.* 13(5): p.649-654.

Saffar JL, Colombier ML, Detienville R. (1990): Bone formation in tricalcium phosphate-filled periodontal intrabony lesions. Histological observations in humans. *J Periodontology* 61(4): p.209-216.

Salkeld SL, Patron LP, Barrack RL, Cook SD. (2001): The effect of osteogenic protein-1 on the healing of segmental bone defects treated with autograft or allograft bone. *J Bone Joint Surg Am.*83-A (6):p.803-816.

Sanchez de Val JE, Calvo-Guirado JL, Delgado-Ruiz RA, Ramírez-Fernández MP, Negri B, Abboud M, Martínez IM, de Aza PN. (2012): Physical properties, mechanical behavior, and electron microscopy study of a new α -TCP block graft with silicon in an animal model. *J Biomed Mater Res A.* 100(12): p.3446-3454

Sandor GKB, Lindholm TC, Clokie CML. (2003): Bone regeneration of the cranimaxillofacial and dento-alveolar skeletons in the framework of tissue engineering. In Ashammakhi N, Ferretti P (eds). *Topics in Tissue Engineering*: p.1-46.

Salzer KE, Bardach J, Squier CA, Gendler E, Kelly KM. (1995): Cranioplasty in the growing canine skull using demineralized perforated bone. *Plast Reconstr Surg.* 96(4): p.770-779.

Sarban S, Senkoylu A, Isikan UE, Korkusuz P, Korkusuz F. (2009): Can rhBMP-2 containing collagen sponges enhance bone repair in ovariectomized rats? A preliminary study. *Clin Orthop Relat Res.* 467(12): p.3113-3120

Sartori S, Silvestri M, Forni F, Icaro Cornaglia A, Tesei P, Cattaneo V. (2003): Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation. *Clin Oral Implants Res.* 14(3): p.369-372.

Schlegel AK, Donath K. (1998): BIO-OSS--a resorbable bone substitute? *J Long Term Eff Med Implants.* 8(3-4): p.201-209

Schlegel KA, Fichtner G, Schultze-Mosgau S, Wiltfang J. (2003): Histologic findings in sinus augmentation with autogenous bone chips versus a bovine bone substitute. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 18(1): p.53-58.

Schmitz JP, Hollinger JO. (1986): The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions. *Clin Orthop Relat Res.* 205: p. 299-308.

Schmid J, Wallkamm B, Hammerle CH, Gogolewski S, Lang NP. (1997): The Significance of Angiogenesis in Guided Bone Regeneration. A Case Report of a Rabbit Experiment, *Clin Oral Implants Res.* 8: p.244-248.

Schortinghuis J, Ruben JL, Meijer HJ, Bronckers AL, Raghoobar GM, Stegenga B. (2003): Microradiography to evaluate bone growth into a rat mandibular defect. *Arch Oral Biol.* 48(2): p.155-160.

Shand JM, Heggie AA, Holmes AD, Holmes W. (2002): Allogeneic bone grafting of calvarial defects: an experimental study in the rabbit. *Int J Oral Maxillofac Surg.* (5): p.525-531.

Gokhale ST, Dwarakanath CD. (2012): The use of a natural osteoconductive porous bone mineral (Bio-Oss™) in infrabony periodontal defects. *J Indian Soc Periodontol.*, p.247–252.

Sikavitsas VI, Temenoff JS, Mikos AG. (2001): Biomaterials and bone mechanotransduction. *Biomaterials* 22: p.2581-2593.

Slotte C, Asklöw B, Sultan J, Norderyd O (2012): A randomized study of open-flap surgery of 32 intrabony defects with and without adjunct bovine bone mineral treatment. *J Periodontology* 83(8): p.999-1007.

Snyder AJ, Levin MP, Cutright DE. (1984): Alloplastic Implants of Tricalcium Phosphate Ceramic in Human Periodontal Osseous Defects. *J Periodontology* 55(5): p.273 -277.

Soydan N. (1985): Genel Histoloji. İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul, p.100-119.

St John TA, Vaccaro AR, Sah AP, Schaefer M, Berta SC, Albert T, Hilibrand A. (2003): Physical and monetary costs associated with autogenous bone graft harvesting. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 32(1): p.18-23.

Stahl SS, Froum S. (1986): Histological Evaluation of Human Intraosseous Healing Responses to the Placement of Tricalcium Phosphate Ceramic Implants. I. Three To Eight Months *J Periodontol* Apr 57(4): p. 211–217.

Szabo G, Suba Z, Hrabak K, Barabas J, Nemeth Z. (2001): Autogenous bone versus beta-tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevations (2- and 3-dimensional computed tomographic, histologic, and histomorphometric evaluations): preliminary results. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 16(5): p.681-692.

Takano-Yamamoto T, Kawakami M, Sakuda M. (1992): Effect of a pulsing electromagnetic field on demineralized bone-matrix-induced bone formation in a bony defect in the premaxilla of rats. *J Dent Res.* 71(12): p.1920-1925.

Takano-Yamamoto T, Kawakami M, Sakuda M. (1993): Defects of the rat premaxilla as a model of alveolar clefts for testing bone-inductive agents. *J Oral Maxillofac Surg.* 51(8): p.887-891.

Takagi K, Urist MR. (1982): The role of bone marrow in bone morphogenetic protein-induced repair of femoral massive diaphyseal defects. *Clin Orthop Relat Res.* (171): p.224-231.

Tanaka E, Miyawaki Y, Del Pozo R, Tanne K. (2000): Changes in the Biomechanical Properties of the Rat Interparietal Suture Incident to Continuous Tensile Force Application. *Archives of Oral Biology,* 45: p.1059-1064.

Taşdemir OU. (2011): Rifamisin ile dekontamine edilen otojen blok kemiğin onley greft olarak kullanımının deneysel olarak incelenmesi. Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas.

Tatum OH Jr. (1996): Osseous grafts in intra-oral sites. *J Oral Implantol.* 22(1): p.51-52.

Teker AM, Korkut AY, Kahya V, Gedikli O. (2010) Prostective, randomized, controlled clinical trial of Ankaferd Blood Stopper in patients with acute anterior epistaxis. *Eur Arch Otorhinolaryngology;* 73: p.1742-1745.

Telci A. (2006): Bağ Dokusu. Biyokimya, (Editörler) Gürdal F, Ademoğlu E. Güven Yayınevi, İstanbul.

Tezulaş E, Özkan CD. (2008): Decontamination of autogenous bone grafts collected from dental implant sites via osteotomy: review, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 106: p.679-684.

Thibodeau GA and Patton KT. (2003): Anatomy and Physiology. 5. Ed., Mosby Inc., China, p.190-202.

Thuaksuban N, Nuntanaranont T, Pripatnanont P. (2010): A comparison of autogenous bone graft combined with deproteinized bovine bone and autogenous bone graft alone for treatment of alveolar cleft. Int J Oral Maxillofac Surg. 39(12): p.1175-1180

Tiedeman JJ, Connolly JF, Strates BS, Lippiello L. (1991): Treatment of nonunion by percutaneous injection of bone marrow and demineralized bone matrix. An experimental study in dogs. Clin Orthop Relat Res. (268): p.294-302.

Timoçin N, Kaynar A, Öztürk S, Sungur A, Demiryont M. (1993): Biocoral Uygulanan Kemik Defektlerinde İyileşmenin Radyonüklit ve Histopatolojik Yöntemlerle İncelenmesi. İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 3: p.173-178.

Tiwari R, Show GB, van der Waal. (1994): Reconstruction of the Mandible with Conventional Bone Graft: An Evaluation. J Laryngol Otol. 108: p.369.

Tomin E, Beksaç B, Joseph M, Lane MJ. (2002): Amerika Birleşik Devletlerinde Ortopedik Girişimleri Ototreftlerin yerine kullanılan materyallere toplu bakış. Journal of Arthroplasty and Arthroscopic Surgery, 13: p.114-129.

Tovar N, Jimbo R, Gangolli R, Perez L, Manne L, Yoo D, Lorenzoni F, Witek L, Coelho PG (2013): Evaluation of bone response to various anorganic bovine bone xenografts: an experimental calvaria defect study. Int J Oral Maxillofac Surg. 43(2):p.251-60

Tuskan C, Yaltırık M. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Biyomateryaller. İ.Ü. Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, İstanbul. 2002; p.19-26.

Urist MR, Amstutz HC, Johnson EE, Finerman GA, Meals RA, Moreland JR, Kim WC. (1984): New advances in bone research. West J. Med. 141(1): p.71-87.

Ün EC (2013): Lokal olarak uygulanan rifamisininin bone morfogenetik protein salınımı ve yeni kemik oluşumu üzerine etkilerinin deneysel olarak incelenmesi. Doktora Tezi Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Sivas.

Valentini P, Abensur D. (1997): Maxillary sinus floor elevation for implant placement with demineralized freeze-dried bone and bovine bone (Bio-Oss): a clinical study of 20 patients. *Int J Periodontics Restorative Dentistry* 17(3): p.232-241.

Webb JCJ, Tricker J. (2000): A Review of Fracture Healing. *Current Orthopaedics*, 14: p. 457-463.

Wolfe MW, Salkeld SL, Cook SD. (1998): Bone Morphogenetic Proteins in the treatment of non unions and bone defects: historical perspective and current knowledge. *J Orthop Trauma* 12(6): p.407-412

Yıldız M. (2006): Kemik İyileşmesinde Trombositten Zengin Plazma (Platelet Rich Plasma-PCR)'nin Etkisinin Deneysel Olarak Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S, Edelhoff D. (2000): Maxillary sinus augmentation using xenogenic bone substitute material Bio-Oss in combination with venous blood. A histologic and histomorphometric study in humans. *Clin Oral Implants Res.* 11(3): p.217-229.

Younger EM, Chapman MW. (1989): Morbidity at bone graft donor sites. *J. Orthop. Trauma.* 3(3): p.192-195.

Yuan J, Cuia L, Zhanga WJ, Liua W, Caoa Y. (2007): Repair of canine mandibular bone defects with bone marrow stromal cells and porous β -tricalcium phosphate, *Biomaterials* Volume 28, Issue 6: p.1005–1013.

Yuan H, Fernandes H, Habibovic P, de Boer J, Barradas AM, de Ruitter A, Walsh WR, van Blitterswijk CA, de Bruijn JD. (2010): Osteoinductive ceramics as a synthetic alternative to autologous bone grafting. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(31): p.13614-13619.

Yudell RM, Block MS. (2000): Bone gap healing in the dog using recombinant human bone morphogenetic proteins-2. *Journal Oral Maxillo Fac Surg.* 58: p.761-766.

Zerbo IR, Bronckers AL, de Lange G, Burger EH. (2001): Localisation of osteogenic and osteoclastic cells in porous beta-tricalcium phosphate particles used for human maxillary sinus floor elevation. *Biomaterials* 26(12): p.1445-1451.

Zhang JC, Lu HY, Lv GY, Mo AC, Yan YG, Huang C. (2010): The repair of critical-size defects with porous hydroxyapatite/polyamide nanocomposite: an experimental study in rabbit mandibles. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 39(5): p.469-477.

Zheng H, Bai Y, Shih MS, Hoffmann C, Peters F, Waldner C, Hübner WD (2013). Effect of a β -TCP collagen composite bone substitute on healing of drilled bone voids in the distal femoral condyle of rabbits. *J Biomed Mater Res B Appl Biomaterials.*

Zwetyenga N, Catros S, Emparanza A, Deminiere C, Siberchicot F, Fricain JC. (2009): Mandibular reconstruction using induced membranes with autologous cancellous bone graft and HA-betaTCP: animal model study and preliminary results in patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 38(12): p.1289-1297.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Sadık GENÇOĞLAN
Doğum Yeri ve Tarihi	Adana, 02.11.1984
Medeni Hali	Bekar
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 58140-Sivas
E-posta Adresi	sadik_genc@hotmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Adana Anadolu Lisesi, 1999-2002
Yüksek Lisans	Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2002-2008
Doktora	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 2010-2014

İş Tecrübesi

Adanada	Özel muayenehanede çalıştım 2008-2010
Cumhuriyet Üniversitesi	Araştırma Görevlisi, 2010-