

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KEMİK DEFEKTLERİNİN İYİLEŞMESİNDE RİFAMİSİN İLE
ALLOJENİK, ALLOPLASTİK VE HETEROJEN KEMİK
GREFTLERİNİN ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK
İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. ALPER KAYA

DANIŞMAN

PROF. DR. BEYZA KAYA

AĞIZ, DIŞ-ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR 2013

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRLÜĞÜ

“KEMİK DEFEKTLERİNİN İYİLEŞMESİNDE RİFAMİSİN İLE ALLOJENİK, ALLOPLASTİK VE HETEROJEN KEMİK GREFTLERİNİN ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ” isimli Doktora Tezi 25/03/2013 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

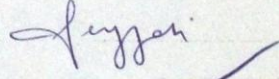
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Beyza KAYA

Tezi Teslim Eden : Dt.Alper KAYA

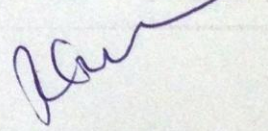
Jüri Üyelerinin

Ünvanı Adı Soyadı

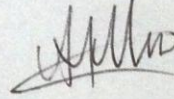
Başkan : Prof. Dr. Beyza KAYA



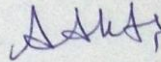
Üye : Prof. Dr. Rezzan GÜNER



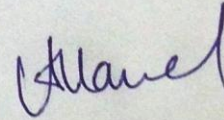
Üye : Doç. Dr. S. Serhat ATILGAN



Üye : Doç. Dr. Ayfer AKTAŞ



Üye : Doç. Dr. Altan VAROL



Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

25/03/2013

Prof. Dr. Salih HOŞOĞLU
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KEMİK DEFEKTLERİNİN İYİLEŞMESİNDE RİFAMİSİN İLE
ALLOJENİK, ALLOPLASTİK VE HETEROJEN KEMİK
GREFTLERİNİN ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK
İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. ALPER KAYA

DANIŞMAN

PROF. DR. BEYZA KAYA

AĞIZ, DIŞ-ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

Bu tez çalışması **Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü** tarafından desteklenmiştir (Proje no: DÜBAP-11-DH-04).

DİYARBAKIR 2013

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimine başladığımdan itibaren hem akademik hem de insani kişiliği ile her zaman saygı duyduğum, hekimin ilk önce merhametli bir insan olması gerektiğini bana öğreterek hekimlik vizyonumu genişleten, alçak gönüllülüğü, bitmek bilmeyen çalışma azmiyle örnek hekim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Beyza KAYA'ya,

Tezimin deneysel aşamasından yazımına kadar, tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen, tezimin histolojik çalışmalarını yapan Yrd. Doç. Dr. Ayfer AKTAŞ'a,

Modern akademik anlayışı, şefkatli ve sevgi dolu kişiliğiyle manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Kamil GÖKER'e,

Tezimin istatistiksel çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Yrd.Doç. Dr. Arif KOYTAK'a,

Doktora eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi bölümü tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Bir yıl boyunca birlikte çalıştığım Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi bölümü hoca ve asistanlarına,

Hayatımın hiç bir aşamasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme,

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	V
RESİMLER.....	VI-VII
GRAFİKLER.....	VIII
KISALTMALAR.....	IX
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	7
GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
BULGULAR.....	51
TARTIŞMA.....	71
SONUÇLAR.....	78
KAYNAKLAR.....	79
ÖZGEÇMİŞ.....	96

TABLO LİSTESİ

- Tablo-1:** Kemik hücrelerinin tanımı
- Tablo-2:** Periost ve endost tanımı
- Tablo-3:** Kemiğin biyokimyasal yapısı
- Tablo-4:** Histopatolojik skorlama sistemi tablosu
- Tablo-5:** Sağ tibiaların histopatolojik değerleri
- Tablo-6:** Sol tibiaların histopatolojik değerleri
- Tablo 7:** Mann Whitney-U testi Sonuçları (p)
- Tablo 8:** Mann Whitney-U testi Sonuçları (u)

RESİMLER

- Resim-1:** Osteoblastlar
- Resim-2:** Osteoklastlar
- Resim-3:** Osteositler
- Resim-4:** Kemik zarlarının histolojik görüntüsü
- Resim-5:** Kemiğin histolojik yapısı
- Resim-6:** Deneysel hayvanlarının anestezisinde kullanılan anestezik maddeler
- Resim-7:** Cerrahi prensiplere göre hazırlanmış operasyon sahası
- Resim-8:** Kemik grefti yerleştirilecek kemik defekti
- Resim-9:** Serum karıştırılmış kemik grefti
- Resim-10:** Rifamisin
- Resim-11:** Rifamisin karıştırılmış kemik grefti
- Resim-12:** Serum ile kemik grefti yerleştirilmiş kemik defekti
- Resim-13:** Rifamisin ile kemik grefti yerleştirilmiş kemik defekti
- Resim-14:** Allojenik kemik grefti
- Resim-15:** Sığırcı kaynaklı heterojen kemik grefti
- Resim-16:** Kalsiyum Sülfat esaslı Alloplastik kemik grefti
- Resim-17:** Ameliyat bölgesinin suture edilmiş postoperatif görüntüsü
- Resim-18:** Sakrifiye edilen ratların çıkartılan tibiası
- Resim-19a:** Grup 1a'ya ait sağ tibianın histopatolojik görünümü
- Resim-19b:** Grup 1a'ya ait sağ tibianın histopatolojik görünümü
- Resim-20a:** Grup 1b'ye ait sol tibianın histopatolojik görünümü
- Resim-20b:** Grup 1b'ye ait sol tibianın histopatolojik görünümü
- Resim-21a:** Grup 2a'ya ait sağ tibianın histopatolojik görünümü
- Resim-21b:** Grup 2a'ya ait sağ tibianın histopatolojik görünümü
- Resim-22a:** Grup 2b'ye ait sol tibianın histopatolojik görünümü
- Resim-22b:** Grup 2b'ye ait sol tibianın histopatolojik görünümü
- Resim-23a:** Grup 3a'ya ait sağ tibianın histopatolojik görünümü
- Resim-23b:** Grup 3a'ya ait sağ tibianın histopatolojik görünümü
- Resim-24a:** Grup 3b'ye ait sol tibianın histopatolojik görünümü
- Resim-24b:** Grup 3b'ye ait sol tibianın histopatolojik görünümü
- Resim-25a:** Grup 4a'ya ait sağ tibianın histopatolojik görünümü

Resim-25b: Grup 4a'ya ait sağ tibiann histopatolojik görünümü

Resim-26a: Grup 4b'ye ait sol tibiann histopatolojik görünümü

Resim-26b: Grup 4b'ye ait sol tibiann histopatolojik görünümü

GRAFİKLER

Grafik 1: Sol tibiaların kaynama, spongioza, korteks ve kemik iliği değerlerinin dağılım grafiği

Grafik 2: Sağ tibiaların kaynama, spongioza, korteks ve kemik iliği değerlerinin dağılım grafiği

KISALTMALAR

HA	Hidroksilapatit
BMP	Bone Morphogenetic Protein (Kemik morfogenetik Proteini)
IL-1	İnterlökin 1
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
TGF	Transforming Growth Factor
TGF	Transforming Growth Factor
IGF	Insulin-like Growth Factor
ATP	Adenozin Trifosfat
GAG	Glikozaminglikan
BGP	Kemik Glaprotein
HIV	Human Immunodeficiency Virus
CJD	Jakob-Creutzfeldt Hastalığı
TCP	Trikalsiyum Fosfat
MIC	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
DNA	Deoksiribonükleik Asit
RNA	Ribonükleik Asit
HE	Hemotoksilen Eozin
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit

ÖZET

KEMİK DEFEKTLERİNİN İYİLEŞMESİNDE RİFAMİSİN İLE ALLOJENİK, ALLOPLASTİK VE HETEROJEN KEMİK GREFTLERİNİN ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ

Dt. ALPER KAYA

Bu tez çalışmasında amacımız; allojenik kemik grefti, heterojen kemik grefti ve alloplastik kemik greftinin rifamisin ile uygulanmasının, kemik defektindeki iyileşme üzerine etkileriyle, defekt bölgesindeki kemiğin birlikte kaynama (kemikleşme), spongioza, korteks ve kemik iliği değerlerinin karşılaştırılmasıdır.

Çalışmada 28 adet erkek Wistar albino cinsi rat kullanıldı. Yirmisekiz rat 7'şerli 4 gruba ayrıldı. Ratlar Ketamin (Ketalar^R, Eczacıbaşı, Türkiye) ve Xylazine HCL (Rompun^R, Bayer, Türkiye) intraperitoneal olarak anestezi edildi. Operasyon sahası; traş edildikten sonra antiseptik solüsyon (%1 İyodin) ile asepsi sağlandı. Cilt ve cilt altı insizyonunu takiben, kas diseksiyonları yapıp tibia açığa çıkarıldı. Serum soğutması altında kemikte 10x3x2 mm boyutlarında defekt oluşturuldu. Birinci grupta hayvanların sağ tibiasındaki defekt rifamisinle (Rif, Koçak Farma, Türkiye), sol tibialarındaki ise serum fizyolojik ile irriga edilip kapatıldı. İkinci gruptaki hayvanların sağ tibiasında oluşturulan defekte Rifamisin ile kombine allojenik kemik grefti (Raptos, Citagenix, Kanada), sol tibiasındaki defekte ise serum fizyolojik ile karıştırılmış allojenik kemik grefti yerleştirildi. Üçüncü grupta sağ tibiada oluşturulan defekte rifamisin ile karıştırılmış kalsiyum sülfat esaslı alloplastik kemik grefti (4Bone, MIS, Fransa), sol tibiadakine ise serum fizyolojik ile karıştırılmış kalsiyum sülfat esaslı alloplastik kemik grefti uygulandı. Dördüncü gruptaki hayvanların sağ tibialarındaki defekte rifamisin, sol tibialarındaki ise serum fizyolojik ile kombine sığır kaynaklı heterojen kemik grefti (Bio-Oss^R, Geistlich Farma AG, İsviçre) yerleştirildi. Postoperatif 21. günde ratlar yüksek doz Ketamin ve Xylazine HCL ile sakrifiye edilerek tibiaları histopatolojik incelemeye alındı. Kemik kaynaması, spongioza, korteks ve kemik iliği oluşumu skorlandı. Sonuçlar Mann-Whitney-U testi ile istatistiksel olarak analiz edildi.

Sonuç olarak histopatolojik değerlendirmeler göstermiştirki; sadece rifamisin uygulanan grup kontrol grubuna göre daha yüksek skorlar vermiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. Allojenik kemik greftiyle rifamisin uygulanan grupta iyileşme görülmemiştir. Heterojen ve alloplastik kemik greftiyle rifamisin kombinasyonu uygulanan gruplarla kontrol grubu kıyaslandığıında ise benzer iyileşme oranları saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark grlmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Kemik grefti, Rifamisin, Osteogenezis, Antibiyotik Katkılı Kemik Grefti

SUMMARY

HISTHOPATHOLOGICAL INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF ALLOGENEIC, ALLOPLASTIC AND HETEROGENOUS BONE GRAFTS WITH RIFAMYCIN ON HEALING OF BONE DEFECTS

Med. Dent. ALPER KAYA

We aimed to evaluate different type of bone grafts (allogeneic, heterogenous, alloplastic) combination with rifamycin on healing of the bone defects and also compare the values of bone union, spongiosa, cortex and bone marrow in this study.

Twenty-eight male Wistar albino rats weighting 250 to 400 gr were used in the treatment. The animals were divided 4 experimental groups. Thr animals were anesthetized with intraperitoneal injection of Ketamine (Ketalar^R, Eczacıbaşı, Turkey) and Xylazine HCL (Rompun^R, Bayer, Turkey). Prior to surgery, the skin was shaved and scrubbed with an antiseptic solution (1% iodine). Then bone cavities which were 10 mm long, 3 mm deep and 2 mm wide were formed by round burs with low rpm, under irrigation with sterile saline solution and standardised with the help of wooden models of the same dimensions on the tibias of the rats. In group 1, the right bone defect was irrigated with rifamycin (Rif, Kocak Farma, Turkey), the left bone defect was irrigated with sterile saline solution. In group 2, the right surgical defect was filled with rifamycin and allogenic bone graft (Raptos, Citagenix, Canada), the left defect was filled with allogenic bone graft saline. In group 3, the right experimental bone defect was treated with rifamycin and alloplastic bone graft (4Bone, MIS, Fransa), the left defect was filled with alloplastic bone graft combined with saline. In group 4, the right bone defect was filled with rifamycin and heterogeneous bone graft (Bio-Oss^R, Geistlich Farma AG, Switzerland), the left bone defect was filled with heterogeneous bone graft with saline. The rats were sacrificed to assess of bone healing response at the postoperatively 21st day. The values of bone union, spongiosa, cortex and bone marrow were investigated in sections. The results were analyzed statically with Mann-Whitney-U test.

In conclusion the histopathological results revealed that the rifamycin only group have shown higher scores than control group and it was found statistically significant. There was no sign of bone healing in the rifamycin+ allogeneic bone graft group. There were similar clinical bone healing scores in the rifamycin+alloplastic group and rifamycin+heterogenous bone graft group when compared with control groups and no significant statistically differences were observed between these groups.

Key Words: Bone graft, Rifamycin, Osteogenesis, Antibiotic Supplemented Bone Graft

GİRİŞ VE AMAC

Çene ve yüz defektlerinin etyolojilerinde; enfeksiyon, kistik ve neoplastik nedenlerle ortaya çıkan patolojiler, travma, gelişimsel ve konjenital deformiteler sayılabilir. Oral cerrahide, tedavi amacıyla yapılan müdahalelerin sonunda da fiziksel yaralanmalar meydana gelebilir. Meydana gelen defekt veya deformiteler sert ve/veya yumuşak dokuları kapsayabilir. Çeşitli etyolojilerle meydana gelen defektlerin onarımı hızlı ve anatomik forma en uygun şekilde yapılmalıdır. Osseöz yapıdaki defektler büyüklüğüne, şekline, lokalizasyonuna ve miktarına göre farklı tedavi planlaması gerektirirler. Defektin tam olarak onarımını sağlayacak uygun tedavi planlamasının ve kullanılacak materyalin seçimi oral cerrah tarafından çok dikkatli yapılmalıdır(1).

Yıllardan beri çeşitli araştırmacılar, oluşan kemik defektinin onarımında yeni kemik yapımını stimüle edebilecek nitelikte olan greftler ve biyomateryaller üzerinde çalışmaktadırlar. İstenmeyen etkilerin oluşmasını engellemek, daha sorunsuz ve hızlı bir iyileşme sağlayabilmek amacı ile greft materyalleri kullanılarak deneysel ve klinik çalışmalar yapılmış ve halen de yapılmaktadır. Günümüzde halen iyileşmeyi olumlu etkileyebileceği düşünülen materyaller, yalın veya kombine halde kullanılarak kıyaslamalı çalışmalar devam etmektedir. Oral cerrahide çeşitli otojen, allojen ve alloplastik kemik greftleri; alveoler kret defektlerinde, dudak-damak yarıklarının greftlenmesinde, fasiyal kemiklerin ogmentasyon işlemlerinde, sinüs tabanı ogmentasyonunda, kist kavitelerinin onarımında kullanılmaktadır. Bu materyallerin kendilerine özgü avantajları ve dezavantajları vardır. Bu materyallerden altın standarta sahip otojen greftler, yüksek biyoyumluluk göstermektedir. Uygulama ve iyileşme sırasında greft materyalinin hücresel yapısının ve moleküler bileşenlerinin bir kısmı varlığını korumaktadır. Otojen greftler immünolojik reaksiyona yol açmazlar. Öte yandan iki farklı operasyon sahası oluşmasından dolayı, operasyon süresi uzamakta ve donör saha morbidite riski oluşmaktadır. Eğer çenelerden alınacaksa istenilen miktarda greft elde edilememesi ise diğer bir dezavantajdır. Otojen kemik greftlerinin bu dezavantajlarından dolayı allojenik, heterojen ve sentetik kemik greft materyallerinin kullanımı gündeme gelmiştir (1,2).

Sentetik greft materyalleri alloplastik materyaller olarak adlandırılırlar. Osteoindüktif özelliği bulunmayan bu tip materyaller büyük kemik defektleri olduğunda, yapısal desteğe ihtiyaç duyulduğunda önem kazanırlar. Osteojenik özelliği olmayan allogreftler ise viral hastalıkların taşınması (Hepatit, HIV) ve donörden donöre değişen kemik kalitesi gibi handikaplara sahip olmalarına karşın osteointegrasyon, osteokondüksiyon potansiyeli gösteren materyallerdir (2-4).

Kemik grefti uygulamalarından sonra en sık karşılaşılan problem lokal enfeksiyondur. Özellikle enfekte kemiğin rekonstrüksiyonunda enfeksiyona karşı sistemik antibiyoterapi yeterli olmamakta, operasyon bölgesinde lokal enfeksiyon gelişebilmektedir. Bu durum kemik grefti uygulamalarında iyileşmeyi olumsuz etkileyecek faktörlerin eliminasyonu ve iyileşmenin hızlanması amacıyla değişik yöntem arayışlarına neden olmuştur. Bunlardan antibiyotik katkılı greft uygulamaları ile yapılan çalışmalar en öne çıkanlardan olmuştur. Pek çok antibiyotik ajan bu amaçla kemik greftleriyle kombine uygulanmış ve alınan sonuçlar yeni çalışmalara ışık tutmuştur.(3,4)

Biz de çalışmamızda; kuvvetli bakterisidal etkinliğinin yanında düşük toksisite ve yan etki özelliklerine sahip rifamisini allojenik, alloplastik ve heterojen kemik greft materyalleriyle kombine uygulayıp kemik iyileşmesi üzerindeki etkinliğini histopatolojik olarak inceleyip, sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KEMİK ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Kemik, yetişkin iskeletin en önemli yapısını oluşturur. Kemik dokusu vücudun en sert dokularından birisidir. Kıkırdak dokusundan sonra en dayanıklı dokudur. Hayati önem taşıyan dokuları korur. Kemikler ve bunları birbirine bağlayan bağ dokusu iskelet sistemini oluşturur. İskelet sistemi canlı yumuşak dokuları koruyan (kraniyum, pelvis ve toraks içinde bulunan yumuşak dokular), kas sistemini destekleyen bir çatı görevi görür ve hareket konusunda temel unsurlardandır (2). Kemik, vücudun iyon dengesinin kontrol edilmesinde rol oynar. Kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların vücut sıvılarındaki konsantrasyonlarını sabit düzeyde tutabilmek için, bu önemli iyonların kontrollü olarak salıverilmelerini ya da depolanabilmelerini sağlar. Çizgili kas kasılmalarının doğurduğu kuvvetleri arttırarak vücutsal hareketlere dönüştürür (3).

Yüz ve kranium osseoz yapılarının dış tabakasını kompakt kemik, kansellöz (trabeküler) kemik ise medulla tabakasını oluşturur. Korteks tabakası dayanıklılık ve rijidite sağlarken alttaki kansellöz kemik stres çizgilerini belirler. Kortikal kemik kansellöz kemikten daha kalındır ve çok yüksek streslere maruz kalır. Kemik yapısının, aksiyal kuvvetler karşısında direnci yüksek, rotasyonel kuvvetler karşısında direnci daha azdır. Kemik, kayıp olan dokuların restorasyonu konusunda spontane rejenerasyon yapabilir (4-7).

Kemiğin dış yüzündeki sert katman büyük oranda kollajen proteinlerden ve hidroksiapatitten (HA) oluşur. Kalsiyum ve diğer minerallerden oluşan HA, vücudun kalsiyum deposudur ve kemiğin sağlamlığından sorumludur. Kemiğin içinde bulunan kemik iliğinin, yumuşak ve gözenekli bir yapısı vardır; yağ, su, alyuvarlar ve akyuvarlardan oluşur. Bazı kemiklerde ise tamamına yakını yağdan meydana gelen "sarı ilik" bulunur. Kırmızı ilikte hem vücudu besleyen hem de enfeksiyonlara karşı vücudun savunmasını yapan kan hücreleri üretilir ve depolanır. Damarlar kemiğin içinden geçer ve etrafı sinirlerle çevrilmiştir. Kemiğin ana dolgu maddesi olan matriksin içinde osteoblastlar vardır ve bunlar kalsiyumun yardımı ile kemiğin

oluşmasını sağlar. Kalsiyumun mevcudiyeti kemiğe gerekli sertliği verir. Aynı zamanda matrikste bulunan kollajen sayesinde kemik bir miktar esneyebilir. Kemiği zar şeklindeki sağlam bir yapı olan periost örter. Kemiği sıkıca saran ve kısmen kemiğe yapışmış olan bu yapı, kemiğe kan sağlar ve birçok duyu siniri ucu içerir. Kemik, damarsal ve biyokimyasal faktörlerden, iç salgı ve beslenme değişikliklerinden, enfeksiyonlardan ve travmadan etkilenen canlı bir dokudur. Kemik yapımı en çok bebeklik çağında başlar, genç erişkin dönemine kadar süratle devam eder. Erişkin dönemde yavaş da olsa kemikleşme mevcuttur. Özellikle eskiyen veya zedelenen kemik bölümleri osteoklastlar tarafından temizlenir. Daha sonra, osteoblastlar kemik dokusunu eski haline getirmeye çalışır (3).

Kemik dokusu mikroskobik olarak incelendiğinde, iki temel yapı ile karşılaşılır. Bunlar; hücreler ve hücreler arasında yer alan kemik matriksidir (8).

1- KEMİK HÜCRELERİ

- Osteoprogenitör Hücreler (Osteojenik Prekürsör Hücreler)
- Kemik sınır hücreleri
- Osteoblastlar
- Osteoklastlar
- Osteositler (Tablo 1)

	Terim Anlamı	Kısaca Tanımı
Osteosit	Osteon+kytos (kemik+Hücre)	Matriksin lakuna adı verilen kavitelere yerleşmiş olan hücreleridir.
Osteoblastlar	Osteon+blastos (kemik+öz)	Matriksin organik kısmının sentezini yapan hücrelerdir.
Osteoklastlar	Osteon+klastos (kemik+bozulmuş)	Kemik dokusunun rezorpsiyonu ve yeniden modellenmesini sağlayan çok çekirdekli dev hücrelerdir.

Tablo 1: Kemik hücrelerinin tanımı

- **Osteoprogenitör Hücreler (Osteojenik Prekürsör Hücreler)**

Osteoprogenitör hücreler kemiğin tüm yüzeylerinde bulunur. Periostun derin tabakasını ve internal medüller yüzeye uzanan endostu yaparlar. Periost; kaba, vasküler konnektif doku tabakasıdır. Kemiğin eklem oluşturmeyen yüzlerinde bulunur. “Fibröz tabaka” olarak adlandırılan kalın dış tabakası, düzensiz, yoğun konnektif dokudan oluşur. Daha ince ve zayıf iç tabakası ise “osteojenik tabaka” olarak adlandırılır ve osteojenik hücreler tarafından oluşturulur. Endostun fibröz içeriği yoktur. Tek tabaka osteojenik hücre içerir. Kemik hücresi olma yönünde koşullanmış mezenkim hücreleridir. İğ şeklinde fibroblastlara benzerler. Mitozla bölünüp çoğalırlar, çoğalan hücrelerin bir bölümü osteoblastlara dönüşür. Kemiklerde yıkılan, kemik dokusunun birim yapısı olarak kabul edilen osteonların yerine yenilerinin yapımı sırasında ya da kırıklarda yeni kemik dokusu şekillenirken aktifleşerek bölünürler. Bölünerek osteoblastları oluştururlar. Periostun iç katında, Havers ve Volkman kanallarındaki bağ dokusunda, endosta bulunurlar (3).

- **Kemik sınır hücreleri**

Kemiklerde inaktif bölgelerde bulunan yassı epitel hücrelerine benzer hücrelerdir.

- **Osteoblastlar**

Osteoblastlar kemik yapıcı hücreler olup, osteoid dokuyu, kemik matriksini oluşturan tip I kollajeni, glikoproteinleri, proteoglikanları ve osteokalsin, osteonektin, osteopontin, osteoprotegerin gibi bazı proteinleri salgırlar. Kemik yapıcı görevleri sona erdiğinde, oluşturdukları matriks içinde kalarak bir kısmı osteositlere dönüşürken, diğer kısmı periost ve endostal yüzeyin örtücü yüzeyi hücrelerine dönüşürler. Ayrıca kemik rejenerasyonundaki görevleri nedeniyle araştırmacıların ilgisini çekmeye devam eden, bone morphogenetic protein (BMP), TGF- β , IGF-I, IGF-II, İL- 1, PDGF gibi sinyal proteinleri de salgırlar. Bu proteinlerden en iyi bilinenleri kemik matriksinden türeyen bir glikoprotein ailesi

olan BMP'lerdir. BMP osteoblastların farklılaşmasını ve hızlı kemik formasyonunu etkilemektedir. BMP'ler mezenşimal hücreleri kemik hücrelerine dönüşmeleri için tetiklerler. Her ne kadar vücutta çok az miktarda da bulunsalar, rekombine DNA teknolojisi kullanılarak pek çok BMP üretilmiştir. Bugüne kadar yapılmış ve halen sürmekte olan pek çok klinik çalışmada bu proteinlerin kemik füzyonu üzerine olan olumlu etkilerinden faydalanılmaya çalışılmaktadır. Osteoblastların yüzeyinde çeşitli hormonlar, vitaminler ve sitokinler bulunur (3).



Resim 1: Osteoblastlar

Osteoblastlar yeni sentez edilmiş matriks ile sarıldığında “osteosit” adını alır. Hücrelerin yüzeyi alkalen fosfataz aktivitesi bakımından oldukça zengindir. Hücrelerin ve sitoplazmik uzantıların etrafında matriksin oluşması, laküna ve kanalları belirgin bir hale getirir. Osteoblastlar ile daha önce meydana gelmiş kemik matriksi arasında “osteoid” adını alan yeni, ancak henüz kalsifiye olmamış matriks oluşur. Bu olaya “kemik apozisyonu” denir (8-21). Bu doku kalsifiye olunca osteoblastlar aktivitelerini azaltır, şekilleri basıklaşır ve birer osteosit olurlar. Osteoblastlar kemik yüzeylerinde epitel hücrelerini andıracak şekilde yan yana dizilirler. Matriks sentezini yapmaya başladıklarında şekilleri kübikten prizmatığe kadar değişebilir. Aktivite durumlarına göre kübik ya da oval şekilli olabilir. Osteoblastların komşu osteoblastlar ile temaslarını sağlayan sitoplazmik uzantıları

vardır. Hücre ve sitoplazmik uzantıların etrafında matriksin oluşması lakuna ve kanalcıkları belirgin hale getirir. Osteoblastlar kutuplaşmış hücrelerdir. Kemik trabeküllerinin ya da lamellerin yüzeyinde tek sıra halinde dizilirler. Matriksin sekresyonu, daha önce yapılmış kemik matriksi ile temas halinde olan osteoblast yüzeylerinden olur. Böylece yeni fakat kalsifiye olmamış matriks, osteoblastlar ile daha önce meydana gelmiş kemik matriksi arasında yer alır. Kemik yapımı süresince kemik trabekül ve lamellerin üzerinde devamlı bir osteoblast sırası bulunur (3).

Özetle Osteoblastların Görevleri: (9,22-34)

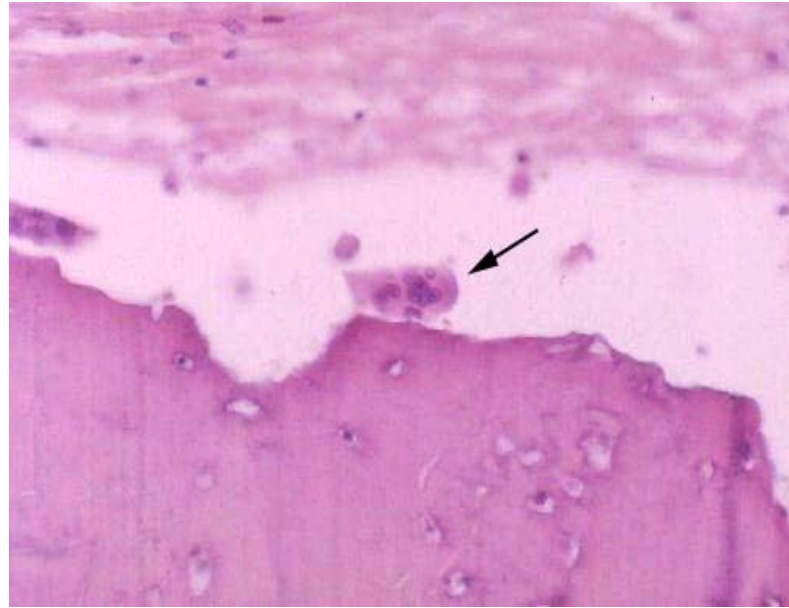
- Salgıladıkları sitokinler, büyüme faktörleri ve hormonların işlev görmesinden sorumludur.
- Kemik matriksinin organik bileşenlerinin sentezinden sorumludurlar.
- Ekstrasellüler kemik matriksi içine matriksmetalloproteinaz salgırlarlar.
- Salgıladıkları sitokinler ve büyüme faktörleriyle osteoklastlar ve çeşitli hematopoetik hücrelerin değişimini sağlarlar.
- Kalsiyum pompası olarak bilinen plazma adenozin trifosfataz (ATPaz) içerirler ve ATP hidrolizinden elde ettikleri enerjiyle ekstrasellüler matrikse Ca iyonu pompalarlar.
- Osteoblastlar paratiroid hormonu, prostoglandinler, D vitamini metabolizmasının yan ürünleri, gonad ve adrenal steroidler gibi moleküllere özel reseptörler içerirler.

Osteoklastlar

Osteoklastlar üç orijinden oluşmaktadır (35-42).

- Osteoprogenitör kök hücre farklılaşmasıyla osteositlere, osteoblastlara ve osteoklastlara dönüşme
- Mononükleer fagosit sistemiyle
- Tanımlanamayan mononükleer hücre sirkulasyonu ile (prosteoklast)

Osteoklastlar, 4 ile 40 arasında değişen sayıda çekirdekleri ve sitoplazmalarında da birkaç adet mitokondrileri bulunan kemik yıkıcı hücrelerdir. Kemik dokusunun rezorbsiyonu ve yeniden şekillenmesini sağlayan, sitoplazmik uzantıları olan çok çekirdekli, dev hücrelerdir. Sitoplazmik uzantıları oldukça düzensizdir. Kandan gelen monositlerin birleşmeleriyle şekillenir ya da kemik iliği prekürsor hücresinden gelişirler. Bu hücreler kemik rezorbsiyonunun başladığı bölgelerde, enzimatik olarak açılmış, Howship lakunalarında bulunurlar. Osteoklastlar kemik matriksine hücum eden asit, kollajenaz, proteolitik ve hidrofilik enzimleri salgırlar. Osteoklastlar kökenini kandan alan monositlerin birleşmesi sonucu oluşturdukları “mononükleer fagositik sistemin” içinde de yer alırlar. Ayrıca interlökin-1,-3,-6 ve -11 tumor necrosis factor- α ve transforming growth factor- α 'nın, osteoklast oluşumunu düzenleyen faktörler olduğu da düşünülmektedir (8-15).



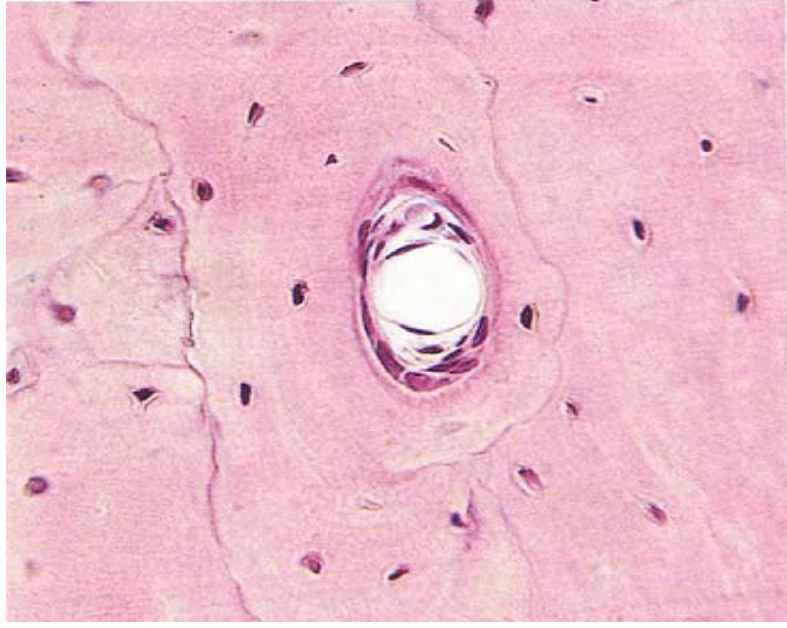
Resim 2: Osteoklastlar

Osteoklastlar salgıladıkları asit fosfataz ile kemiğin mineral matriksini yıkar, lizozomal enzimler aracılığı ile de kollajen ve diğer organik matriks yapıları sindirerek, rezorbsiyonu gerçekleştirirler. Salgıladıkları enzimlerle kemiğin organik, inorganik matriksini ve kalsifiye kartilajı çözüp böylece kalsifiye olmuş temel maddeyi serbest hale getirirler ve bu süreç sonunda Howship Lakünaları olarak

adlandırılan kemik yüzeyi eroziv alanları oluştururlar. Kemik rezorpsiyonu sırasında meydana gelen artıkların da ortadan kaldırılmasında aktif olarak rol alırlar. Kemik yapımı sırasında trabeküllerin yüzeyinde ya da kompakt kısımların iç yüzlerinde yerleşerek bu alanları rezorbe ederler. Böylece kemikler genişleyip uzayabilme olanağına kavuşur. Kemiklerde bu yıkım sırasında açığa çıkan kalsiyum kana geçerek kan kalsiyum düzeyini ayarlar. Böylece osteoklastlar; hormonal ve hücrel mekanizmaların kontrolünde kemik rezorpsiyonunu gerçekleştirirler (17,43).

- **Osteositler**

Osteositler; kemik matriks içerisinde hapsolmuş matür osteoblastlardır. Osteoblastlardan kaynaklanan osteositler, matriks lamelleri arasında bulunan lakunalar içine yerleşmişlerdir. Kalsifiye kemik dokusu içerisinde yer alırlar. Her lakunada sadece bir osteosit vardır. İnsan kemiklerinde milimetreküpdeki osteosit sayısı 20.000-30.000 kadardır. Osteositler osteoblastlara nazaran, elips şeklindedir. Osteositler lakunalara uyacak şekilde yassı, oval biçimdedirler. Lakunalardan her yöne uzanan dar, ince tünellere de kanalikuli denir. Her bir osteositten çıkan sitoplazmik uzantılar kan damarlarına ve diğer osteositlere uzanarak bir ağ oluştururlar. Osteositlerin sitoplazmik uzantıları bu silindirik kanalikulilerle sarılmıştır. Bu arada daha önce kısa olan uzantıları da uzayarak kanalikulilerin uçlarına kadar uzanır ve burada komşu hücrelerin uzantılarıyla bağlanır. Komşu osteositler sitoplazmik uzantılarının birbirleri arasında yaptıkları hücre bağlantıları ile iletişimi oluşturup, besin maddelerinin hücreden hücreye geçişini sağlarlar (8-14,43).



Resim 3: Osteositler

Özetle Osteositlerin Görevleri (27,44-47).

- Osteositler, remodelingi sağlayacak olan fiziksel etkileri kimyasal sinyallere çevirirler.
- Osteositlerin, kemik içinde kalsiyum akışını kontrol ederek kemiğin mineral direncini sağlarlar.
- Kemiğin beslenmesinde oksijen ve kalsiyum gibi metabolitleri geniş kanalcık sistemleriyle kana taşıyarak aktif rol oynarlar.

2- HÜCRELER ARASI DOKU (KEMİK MATRİKSİ)

Kemik matriksinin, % 10- 29'unu su, % 60-70'ini inorganik yapı (kemik tuzları) ve % 30-40'ını da organik yapı oluşturur. Organik yapının % 90-96'sı, bağ dokusunun ana bileşeni olan ve tüm vücut proteinlerinin 1/3'ünü oluşturan kollajendir. Kemik kollajeni diğer bölgelerde görülen kollajenden, mineralize olması ve birbirlerine paralel seyreden lamellae denilen bantlar şeklinde döşenmesi

yönünden farklılık gösterir. Kemiğin organik yapısında kollajen dışında, non-kollajenöz proteinler olarak da adlandırılan proteoglikanlar ve glikoproteinler bulunur. Proteoglikanlara örnek olarak çeşitli glikozaminglikanlardan (GAGs) oluşan, versican, decorin, biglycan, fibromodulin, osteoglisin ve osteoaderin verilebilir. Glikoproteinler arasında ise osteonektin, trombospondins, fibronektin, vitronektin, fibrilin, osteopontin ve kemik sialoproteini sayılabilir. Non-kollajenöz proteinlerin büyüme faktörlerinin salınımında, hücrelerin inorganik matrikse tutunmalarında ve organik matriksin kalsifikasyonunda etkili oldukları ileri sürülmüştür. İnorganik matriks olarak da adlandırılan kemiğin mineralize kısmı, kemiğin kuru ağırlığının % 60-70'ini oluşturmakla birlikte, kemik dokusunun direncinde ve sertliğinde de önemli bir rol oynar. Ayrıca vücuttaki kalsiyumun % 99'u, fosforun %85'i, sodyum ve magnezyumun yaklaşık % 40-60'ı iskelet sistemindedir. Bunların yanı sıra, bikarbonat, sitrat ve potasyum da bulunur (8-11).

Kemiğin mineralize kısmının büyük çoğunluğu kalsiyum, fosfat ve hidroksil iyonlarından oluşmuş kristal yapıdaki hidroksilapatittir $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. Röntgen ışını "difraksiyon yöntemi" ile yapılan çalışmalarda, kalsiyum ve fosforun hidroksilapatit kristallerini meydana getirdiği görülmüştür. Kemik hidroksilapatit kristalleri, kollajen liflerin yanında amorf bir madde ile çevrili halde lokalizedirler. Hidroksilapatitin yüzeyindeki iyonlar suya doyurulduğu için, kristalin etrafı su ve iyonlardan oluşmuş bir tabaka ile kaplanmıştır. Hidrasyon kabuğu adı verilen bu tabaka, vücut sıvıları ile kristal arasındaki iyon alışverişini kolaylaştırır. İnorganik matriks, hemostaz için gerekli mineralleri sağlayarak, fizyolojik bir rol üstlenir. İskelet sistemindeki kalsiyum, fosfat ve magnezyum gibi minerallerin dengesi, D3 vitamini, paratiroid hormon ve kalsitonin tarafından düzenlenir. Hidroksilapatit ile kollajen lifleri arasındaki ilişki, kemiğin özelliği olan sertliğinden ve dayanıklılığından da sorumludur (8-17).

3- KEMİK ZARLARI

Kemiklerin iç ve dış yüzeyleri kemiği oluşturan hücrelerden ve bağ dokusundan oluşan tabakalarla örtülüdür. Bunlardan dış yüzde olanına periost (periosteum), iç yüzde olanına ise endost (endosteum) denir(9)(Tablo 2).

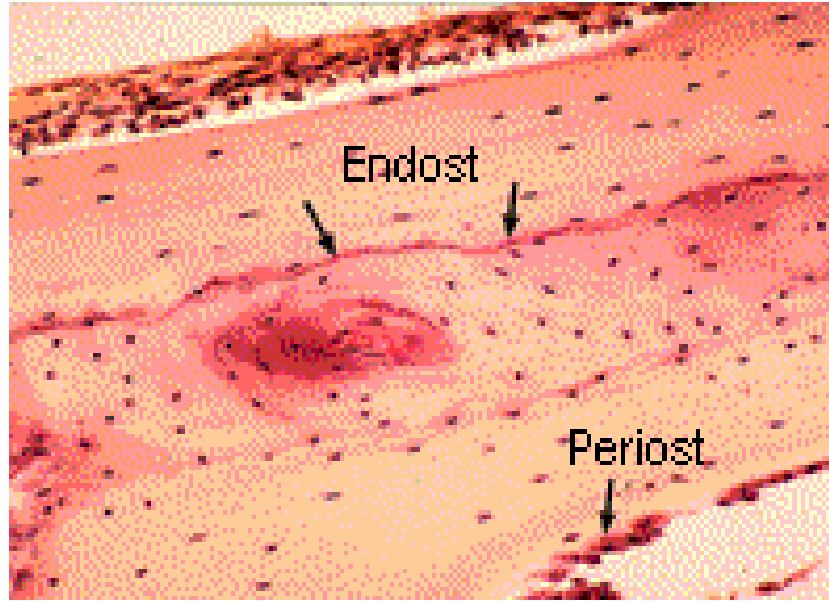
	Tanımı	Yapısı
Periost	* Kortikal kemiklerin dış yüzeyini örten osteojenik bağ dokusu membranıdır.	<p>Dış katman</p> <ul style="list-style-type: none">* Fibröz yapıda* Fibroblastlardan, kollajenden, elastin liflerden ve bir damar-sinir ağından oluşur.* Sharpey lifleri denen elastin lifler, periostun iç kısmından çevresel lamellerin içine uzanır. <p>İç Katman</p> <ul style="list-style-type: none">* Kemik yüzeyi ile direkt temastadır.* Kambiyum adını alır* Mikrovasküler yapıdan, hücreler ve onların öncüleri açısından zengindir.* Bu katmanda mezenkimal ve osteojenik ön hücreler, osteoblastlar, fibroblastlar, kılcak damarlar ve sempatik sinirler bulunur
Endost	Kortikal ve kansellöz kemiğin iç kısmını kaplayan, tek sıra halinde dizilmiş kemik hücrelerinden meydana gelen tabakadır.	<ul style="list-style-type: none">* Endost kemik iliği ile kemik yüzeyi arasındaki sınırı teşkil eder.

Tablo 2: Periost ve endost tanımı (28,30)

Periost (Periosteum)

Gelişme döneminde iki katlıdır. Dış tabaka fibroblast içeren kalsifiye olmayan düzensiz sıkı bağ dokusu yapısındadır ve kollajen lif bakımından zengindir. İç tabakayı ise osteoprogenitör hücreler oluşturur. Bu osteoprogenitör hücreler, konumları ve yassı şekilleri ile tanınırlar. Kemik yapımı ve onarımı sırasında iç kat çok aktiftir. Olgunlaşan kemiklerde ise çok incelik, fakat yine de bir miktar osteoprogenitör hücre yedek olarak saklanır. Periost, damardan zengindir. Bunlardan bir kısmı foramen nutrisyumdan kemik dokusuna girerek kemiği besler (47).

Periost olgun kemiklerde kemik dokusuna sıkı bir şekilde yapışmıştır. Dış kattan ayrılan kollajen lifler (Sharpey lifleri) kemik dokusuna girerek dış sirkumferansiyel lamellerle yüzeye yakın ara lamellerin derinlerine kadar iner ve böylece periostu kemiğe bağlar. Ayrıca periost hücrelerinde bulunan P maddesi (substance P) gibi reseptörlerin kemiğin periostal büyüme ve iyileşmesinde düzenleyici rolü olduğu düşünülmektedir (48).



Resim 4: Kemik zarlarının histolojik görüntüsü

Endost (Endosteum)

Endost, kemiğin içindeki bütün boşlukları örter ve tek katlı yassı osteoprogenitör hücreler ile çok az miktarda bağ dokusundan oluşur. Kompakt kemiklerin iç yüzleri ile spongiyoz kemikleri oluşturan trabeküllerin dış yüzleri endost ile örtülüdür. Kemik iliği dokusunun devamı olan retiküler bağ dokusundan yapılmıştır. Kemik dokusuna dönük kısmında tek sıra halinde osteoprogenitör hücreler bulunur. Endost içinde osteoblastlar ve zaman zaman aralarında osteoklastlar da bulunur. Periost ve endostun temel işlevi; kemik dokusunun beslenebilmesi, büyüebilmesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastları aralıksız olarak sağlamaktır (49). Bu nedenle cerrahi işlemlerde periosteum ve endosteumun korunmasına çok dikkat edilmelidir.

KEMİK TİPLERİ

Kemiğin mikroskobik araştırması, primer ve sekonder olmak üzere 2 farklı tip kemik dokusu olduğunu göstermiştir. Primer kemik embriyolojik gelişim sürecinde, kırık ve diğer onarım olaylarında ilk ortaya çıkan kemik türüdür. Sekonder kemiğin lameller halinde organize olmuş kollajen lif dağılımının aksine, primer kemik, rastgele ve değişik yönlere dağılmış ince kollajen lifleri ile tanınır. Primer kemik geçicidir ve yetişkinlerde yerini sekonder kemiğe bırakır (50).

Primer Kemik Dokusu

Primer kemik dokusu intrauterin hayatta şekillenir. Buna olgunlaşmamış kemik dokusu, nonlameller (Woven, reticulated) kemik de denir. Geçicidir ve yetişkinlerde kafadaki yassı kemik eklemleri, alveol kemiği ve tendonların kemiğe tutunduğu yerler gibi birkaç yer dışında, yerini sekonder kemiğe bırakır. Sekonder kemiğe oranla daha az mineral ve daha fazla osteosit içerir. Primer kemik dokusunda kollajen iplikler dağınık seyrederek ağlar yapar. Kollajen lifler ve osteoblastlar ile dōşeli, düzensiz vasküler boşluklardan oluşur. Mineral komponenti sekonder kemikten azdır. Temel madde yeterince kalsifiye olmamıştır. Doku hücrelerden

oldukça zengindir. Nonlameller kemikte embriyonik dönemde ve kırık iyileşme sürecinde kallus oluşumu vardır. Daha sonra yeniden yapılanma ile kortikal veya kansellöz kemiğe dönüşür (50-54).

Sekonder Kemik Dokusu

Lamelli bir yapı gösterir, bunlara kemik lamelleri denir. Her lamelde bulunan kollagen fibriller birbirlerine paraleldir, ama komşu lamellerdekilere çapraz yönde ve spiraller yaparak seyreder. 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. Sekonder kemik dokusu primer kemik dokusundan daha kalsifiye ve daha güçlüdür. Primer ve sekonder kemik dokularında osteositler bulunur. Bu hücreler primer kemik dokusunda dağınık yerleşmişken sekonder kemik dokusunda sayıları daha azdır ve komşu lamellerin aralarına sıkışmışlardır. Erişkinlerde sadece sekonder kemik dokusu bulunur. Sekonder kemik dokusunun spongiöz (süngerimsi, kansellöz) kemik ve kortikal (kompakt, lameller) kemik olmak üzere iki türü vardır (9).

- **Spongiöz (Süngerimsi, Kansellöz) Kemik**

Kısa ve uzun kemiklerin metafiz ve epifizlerinin iç kısımları ve yassı kemiklerin iç yüzlerinde bulunur. Birbiriyle anastomozlaşan ince kemik trabeküllerinden oluşmuştur. Trabeküllerin araları kemik iliği ile doludur ve düzensiz şekilli boşluklar vardır. Bunlar kemik iliğinde çok sayıdaki kan damarlarından, stoplazma uzantıları aracılığıyla besin maddelerini alırlar (9).

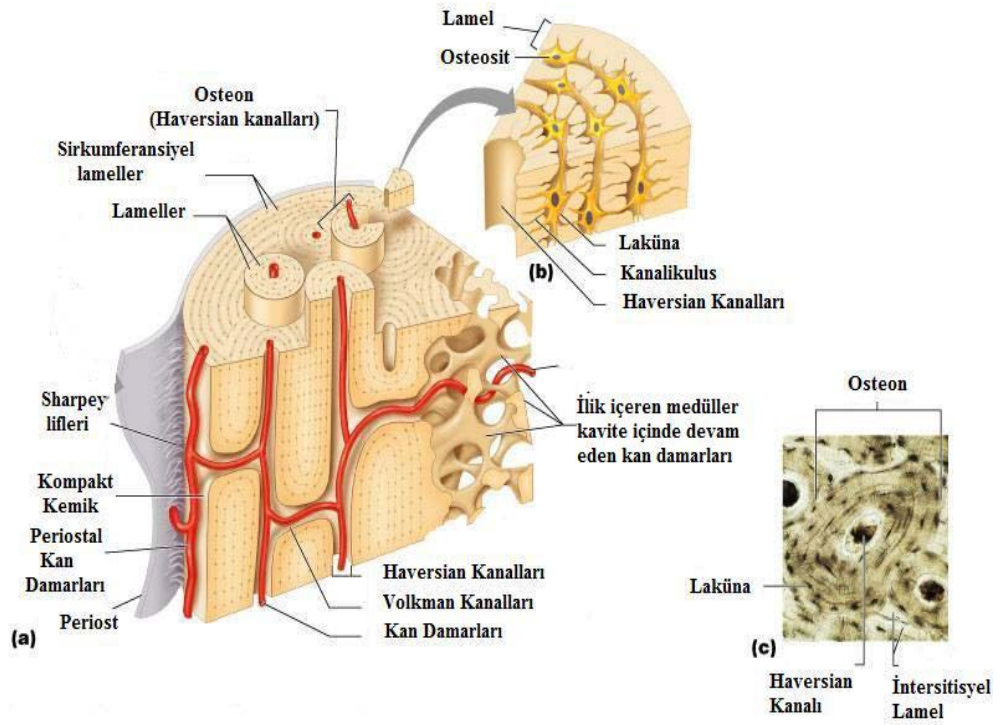
- **Kortikal (Kompakt, Lameller) Kemik**

Tüm kemiklerin dış yüzeylerinde bulunur. Nonlameller kemikten yeniden yapılanma sonucu oluşur. Yassı kemiklerin iç ve dış tabakalarını, uzun kemiklerin dış yüzeylerini oluşturur. Kemik lamelleri üç ayrı biçimde yerleşmişlerdir (Şekil 5).

1) Havers lamelleri: Havers kanallarının çevresinde iç içe yerleşmiş halkalar şeklinde lamellerdir. Ortadaki Havers kanalı ile bunu çevreleyen özel lameller bir sistem olarak kabul edilirler. Bu sisteme Havers sistemi ya da Osteon denilmektedir. Kompakt kemikte dokunun çoğunluğunu osteonlar oluşturur. İnce ve homojen bir yapıştırıcıyla çevrilmişlerdir (10).

2) Ara lameller: Osteonların aralarını dolduran lamellerdir. Ara lamel grupları değişik yönde uzanmaktadır (10).

3) İç ve dış dairesel lameller: Kompakt kemiklerin iç ve dış yüzeylerinde üst üste daireler şeklinde bulunan lamellerdir. İç lameller kemik iliği boşluğuna bakan lamellerdir. Dış lameller ise periosteumun altında bulunan lamellerdir. Dış lamellerin içtekilere göre sayısı daha fazladır (10).



Resim 5: Kemik histolojik yapısı

Kemiklerin foramen nutrisyumlarından giren kan damarları, Volkman kanallarından geçerek Havers kanallarına girer ve dallanarak iki yönde seyrederek. 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 ulaşır. Kemik dokusunun matriksi ve hücreleri bu damarlardan çıkan besin maddelerinin diffüzyonu ile beslenir. Kanallardaki damarlar ince, gevşek bir bağ dokusuyla sarılıdır. İçerisinde sinir telleri ve lenf sıvısı bulunmaktadır (10).

KEMİĞİN BİYOKİMYASAL YAPISI

Kemik dişin minesinden sonraki en sert dokudur. Diğer destek dokulardaki gibi hücreler ve dokunun esasını oluşturan ekstrasellüler matriksten oluşur. Diğer destek dokularda sadece organik ögeler varken kemik dokusunda inorganik maddeler de vardır. Ağırlığının yaklaşık % 2'si sudur. Kuru kemik ağırlığının %60-70'i inorganik kalsiyum fosfat, %30-35'i ise organik fibröz protein ve kollajenden oluşur. Kalsiyum fosfat (CaPO_4), kemikte HA kristalleri ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) formunda bulunur.(Tablo 3) HA iğne biçimli kristallerdir. Bunun dışında; inorganik kısımda bikarbonat, sitrat, magnezyum, sodyum, potasyum, florid bulunmaktadır. Bunlar temel maddenin kuru ağırlığının yarısını oluşturur ve dokuya sertlik kazandırır. Mineral kristaller HA'ı meydana getirir. Osteoid; osteoblastlar tarafından meydana getirilen mineralize olmamış organik matrikstir. %90'ı tip I kollajen; %10'u ise nonkansellöz proteinler, glikoproteinler, proteoglikanlar, peptitler, karbohidratlar ve lipidlerden oluşur. Osteoid mineralizasyonu inorganik mineral tuzlar tarafından oluşturulur, kemiğin gücünü ve sertliğini sağlar. Diğer destek dokularda olduğu gibi fibriller ve şekilsiz temel maddeden meydana gelir. Organik maddelerin %95'ini tip I kollajen lifler oluşturur. Diğer kısmı proteinler ile ilgili glikozaminoglikanları içeren amorf temel maddeden oluşur. Çok sert olmasına karşın kemiklerin kolay kırılmamasını sağlar. HA ile kollajen lifler arasındaki ilişki, kemiğin karakteristik sertliğinden ve dayanıklılığından sorumludur. Kemik dokusunda az miktarda bulunan şekilsiz temel maddeyi oluşturan; proteoglikanlar; kondroitin-4-sülfat, kondroitin-6-sülfat, keratan sülfat ve yine bir glikoprotein olan osteonektin, osteokalsin, osteopontin, kemik sialoproteini meydana getirir (21).

KEMİK DOKUSU			
%65	%33		%2
İnorganik yapı	Organik matriks		Su
Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂ (magnezyum, karbonat flor, stronsiyum, sitrat)	%90	%10	
	Kollajen protein	Kollajen olmayan protein	
	Kemik kollajeni tip 1'dir ve 2 alfa1 zinciri ve 1 alfa 3 zincirinden oluşur (55) En sık rastlanılanları osteokalsin, osteonektin, osteopontindir.(28, 45, 56)		

Tablo 3: Kemğin biyokimyasal yapısı

- **İnorganik İçerikler:**

En sık karşılaşılan inorganik tuz kristali hidroksi apatittir Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂. Mineral kristaller enlemesine 25 ila 75 nm ve 200 nm yaklaşık uzunluğunda çok küçük boyutlardadır. Bu özellik çok fazla yüzey-hacim oranı sağlar. Yüzeydeki kristallerin etrafında sudan oluşan bir kabuk mevcuttur. Buna hidrasyon kabuğu denir ve iyonlar hidrasyon kabuğu ile kristalin yüzeyi arasında serbestçe hareket edebilirler (57).

- **Organik İçerikler:**

Organik materyaller ya da matriks kemiğin formunu verir ve inorganik tuzların şekillenmesini sağlar. Matriksin %90'dan fazlası az miktardaki proteoglikanla birlikte kollajendir. Kemik glaprotein (BGP) olarak da adlandırılan osteokalsin, asit özelliktedir ve sentezi K vitaminine bağlıdır. Osteoblast ve fibroblast tarafından yapılan bir başka non-kollajen protein (NCP) olan osteonektin, kollajen ve hidroksilapatitle etkileşir. Sadece kemikte bulunan bu NCP hücre ve

mineral matriks arasında köprü görevi gördüğünden osteopontin adını da almaktadır (58).

KIRIK İYİLEŞME SAFHALARI

Kemik; bir çatı içerisinde entegre olmuş metabolik olarak hücrelerden oluşmuş dinamik, biyolojik yönden aktif olan bir dokudur. Bu özelliği dikkate alındığında, kırık kemik hattında ve defekt sahasında iyileşme çok sayıda biyokimyasal, biyomekanik, hücrel, hormonal ve patolojik süreçler tarafından etkilenir. Kemik yapıdaki depozisyon, rezorpsiyon ve remodeling (yeniden şekillenme) süreçleri devamlılık arz eder ve iyileşme sürecini kolaylaştırır (20). Kırık iyileşmesi Enflamasyon, Granülasyon dokusu, Kallus ve Remodeling olmak üzere 4 ayrı safhada incelenebilir (59).

A-Enflamasyon

Dokuya gelen kuvvetin oluşturduğu hasarla birlikte periost yırtılır, kortikal kemik yer değiştirmesi ve ayrılması, kırık sahasındaki haversian kanallarındaki damarlarda kesilme ve ilik içeriğinin kırık boşluğuna akması görülür. Damar ve dokulardaki hasar sonucu oluşan kanama ile hematom oluşur. Hematom içerisinde vaskularize olan kemik ve kas parçaları fibrözleşirler. Küçük kemik parçaları periosttan ilerleyen hücreler için yüzeysel depozisyona uygun ortam yaratırlarken, ölü kemik iliği yağlı dejenerasyona uğrar. Enflamatuvar yanıt ve hematom oluşumu, hücrel çoğalmanın başlangıcını oluşturur (59,62-67).

Enflamasyon sahasında ilk görülen hücreler mezenkimal kök hücreleridir. Pıhtı, önce akut inflamasyon hücreleri ile, bir kaç gün içinde de kronik enflamatuvar hücreleri ve makrofajlar ile dolar. Toplanan mezenkimal kök hücreleri pıhtıyı organize eder. Bunun hemen sonrasında içe doğru büyüyen kapillerler ile birlikte pıhtı 3 ya da 4 gün içinde reperatif fibrovasküler granülasyon dokusu ile yer değiştirir (68).

B-Granülasyon Dokusu Safhası

Kırık iyileşmesini başlatan ve sonrasında kontrol eden lokal ve sistemik mediatörler osteoblastların, kondroblastların, kondroklastların ne zaman, nerede, ne kadar yapılacağını; aktivitelerini ne kadar sürdüreceklerini ve bunun için gerekli olan enerji kaynağını belirlerler. Öncü hücrelerin organizasyonu ve farklılaşmasıyla oluşan yumuşak granülasyon dokusu kırık bölgesinde bir miktar stabilite sağlar. Bu devrede kırık bölgesi pH'sı asittir (6,4,6,9-7,1). Enflamasyon safhasında olduğu gibi tamir sürecinde rol oynayan hücrelerinde mezenkimal kaynaklı olduğu, bunların kollajen, kıkırdak ve kemik dokusunu yaptıkları bilinmektedir (5,4, 6,9, 7,2-7,5).

Kırığın ikinci gününden itibaren kallusu oluşturacak hücre proliferasyonu periostun kırık hattına yakın derin tabakasında başlar. Farklılaşarak çoğalan osteoprogenitör hücreler periostla kemik arasında birikerek periostu kemikten bir miktar ayırırlar (3,1,6,4).

Osteojenik hücrelerin çoğalma sürecine paralel olarak kapiller tomurcuklanma başlar. İlk dönemlerinde periostal damarlar, kapiller tomurcuklanmasına yardımcı olur. Fakat kapiller gelişimi osteojenik hücre gelişimi kadar hızlı olmadığından beslenmenin daha iyi olduğu kemiğe yakın derin seviyedeki hücreler osteoblastlara dönüşür. Kemiğe yakın olmayan granülasyon dokusu kuşağının üzerinde yerleşen hücreler dolaşım yönünden fakirdirler. Bu bölgedeki kapiller gelişim hızı hücre çoğalmasına uyum gösteremediğinden hücreler kondrositlere farklılaşır. Kuşağın dış yüzeyinde kıkırdak dokusu meydana gelir (3,1, 6,4, 7,1, 7,6).

Kırık bölgesinde osteoblastların bulunduğu yerde osteoid doku oluşur. Proteoglikanlar, polipeptidler, lipidler ve osteoblastların yüzeyinden salgılanan amorf madde osteoid dokuda özel moleküller halinde yerleşir. Organik matriks mineralizasyonuna uygun olacak şekilde özel yapılanma gösterir (5,4, 5,8, 7,4,7,6).

Osteoprogenitör hücreler ve fibrin matriksten kaynaklanan kıkırdak dokusu hücreleri prekondroblast, kondroblast, kondrosit ve hipertrofiye kondrosit evreleriyle çoğalıp olgunlaşırlar. Kondrositler kıkırdak matriksi yaparlar. Böylece osteoblast ve kondrositler tarafından yapılan osteoid doku ve kıkırdak matriks bir sonraki safhaya mineralizasyon için hazırlanmış olur (3,1,5,8).

C-Kallus safhası

Kallus fazında osteoid doku ve kırıkta matrisin mineralizasyonu gerçekleşir. Osteoblastlar, osteoid dokuda mineralizasyonu başlatıp devam ettirirler. Kalsifiye doku içinde kalan osteoblastlar, osteositlere dönüşerek dağıntık trabeküler kemik ağını yaparlar. Kemik trabeküllerinin sayısı gittikçe artar ve bu trabeküller birbirleriyle birleşerek bir kemik ağı meydana getirirler. Osteoblastlarla başlayıp devam eden kırık iyileşmesi intramembranöz kemik iyileşmesi şeklindedir (77,78).

Kırıkta kallus oluşumu iki yolla olur. Eksternal yolda; kırıkta kalsifiye olmasıyla kondroblastlar kondrositlere dönerler. Osteoblastların sayısı artar ve osteoklastlar görülür. İnternal kallus endosteum kaynaklı osteoblastlar tarafından eksternal kallusla aynı zamanda, kırık uçları arasında oluşur. Bu bölgede fibrokartilaj yoktur ve kanlanma daha fazla olduğu için de nekroz azdır. Bu evrede kondroblastlar kırıkta büyüme faktörü-1'i salgırlar. Mezenkimal hücre farklılaşması sonucu fibrokartilaj kallus oluşur. Kırıkta büyüme faktörü-2 hormonunun salgılanmasıyla kırıkta için spesifik olan tip-2 kollajen ve hyolüranik asit üretilir. Kırıkta kallus içerisinde artan damarlanma sonucu bölgeye daha fazla oksijen ve besin taşınır. Bu da ortamda osteoblastların oluşmasını sağlar. Oluşan osteoblastların osteoid madde salgılamasıyla periferden merkeze doğru kalsifikasyon sonucu kemik oluşur. Kemik kallus fazında oluşan kemik primer kemiktir (59-67).

D-Remodeling

Yapım safhasında fragmanlar arasındaki boşluğun büyük olması yeniden yapılanmanın uzamasına neden olur. Bu süreç tamamlandıktan sonra kallusun büyümesi yavaşlar; olgunlaşması ve remodelingi başlar. (46,79,80) Dokudaki devamlılık olgun kallus tarafından yeniden sağlandığı ve fiziksel kuvvetler ossifiye kallus köprüsünden iletildiği sürece; kallus, stres çizgileri boyunca yeniden şekillenmeye başlar. (81,82). Primer kemik yapısı düzensizdir ve lameller kemik değildir. Primer kemik uzun bir süreç olan yeniden yapılanma fazı sonunda düzgün lameller kemiğe dönüşür. Yeniden yapılanma döneminde salgılanan kemik morfogenetik proteinleri (BMP) gibi faktörler olayları yönlendirirler. Osteoklastlar ise kemiği rezorbe ederek bu sürece katılırlar (61-64).

ÇEKİM YARASI İYİLEŞMESİ

İyileşmesi özelleşmiş sekonder bir yara iyileşme örneğidir. Çekimi takiben açığa çıkan periodontal ligament damarlarında kanama meydana gelmekte ve soket kanla dolmaktadır. Bunu takiben desteksiz dişeti, açılan çekim yarasına çökmektedir. Böylece pıhtının korunması ve mukoza yarasının küçülmesi sağlanmaktadır (83).

İlk 24 saatte pıhtının organizasyonu ile beraber lökosit migrasyonu, kapiller tomurcuklanma ve fibroblastik proliferasyonu gözükmektedir. Pıhtı, iyileşme ile ilişkili olan hücrelerin üzerine göç edebilecekleri bir iskelet olarak işlev görür ve dereceli olarak granülasyon dokusuyla yer değiştirir. Aynı zamanda da epitelyum, organize olan pıhtının yüzeyi üzerindeki mukozal kenarlardan büyür. İkinci haftada pıhtı, merkezine uzanan yeni kapiller damarlarla birlikte oldukça organize dir. Yara yüzeyi üzerindeki epitelyal proliferasyon küçük soketlerde bu süre içerisinde tamamlanabilir. Kemik trabekülleri, alveolar soketin kortikal kemiğindeki yeniden şekillenmenin eşlik ettiği alveol duvarlarından pıhtının içine doğru yavaşça büyümeye başlar. Bu durum radyografilerde lamina duranın azalan radyopasitesi olarak belirlenebilmektedir (83,84).

Dördüncü haftada soket tamamen epitelize olur ve osteoid doku ile dolar. Bununla birlikte az miktarda kalsifiye olan osteoid doku radyografilerde görülememektedir. Kemiğin olgunlaştırıcı şekillenmesine alveolar kemiğin krestal rezopsiyonu eşlik eder. Tüm bu olaylara bağlı olarak çekim bölgesi çekimden 4 ya da 6 ay sonra radyografilerde ayırt edilemez (83).

KEMİK İYİLEŞMESİ KOMPLİKASYONLARI

Ağız kavitesi ve çeneler bölgesi vücudun giriş kapılarından biri olup dış ortamlarla direkt temas halinde olan ve sosyal hayatı etkileyen önemli bir yapıdır. Operasyonlar sonrasında bu bölgede oluşan defektlerle, hastalarda fonksiyon, fonasyon, estetik ve sosyal açılardan problemler oluşabileceği için postoperatif iyileşme çok önemlidir (84).

Ağız bölgesini meydana getiren oral mukozanın, destek dokusu olan kemik yapı ile değişik oranda onarım kapasiteleri vardır. Bu iyileşme oranının farklı

gelişmesi yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Kemik defektlerinin iyileşmesi sırasında karşılaşılan en önemli sorunlardan biri kemik iyileşmesinin istendiği biçimde gerçekleşmemesidir. İyileşme bozukluğuna, özellikle bikortikal kemik defektlerinde sıkça rastlanabilir. Kemik defektlerinin iyileşme sürecini engelleyen faktörlerden biri mevcut kemik boşluğunun yumuşak bağ dokusu hücreleri tarafından doldurulmasıdır. Örneğin bazı vakalarda karşımıza çıkan bu tür defektlerin iyileşmesi sırasında oluşabilecek bağ dokusu migrasyonu kemik morfolojisini olumsuz yönde etkileyebilir. Oluşan bu komplikasyon hastanın daha uzun süre sıkıntı çekmesine sebep olur ve hasarlı bölgenin revizyon amacı ile tekrar operasyon zorunluluğunu getirebilir. Kemik iyileşmesi bağ dokusuna özgü bir olay olup, bu iyileşme osteoblastları içeren hücrel proliferasyonu gerektirir (85-89).

Bir kemik defektindeki iyileşmenin ilk aşaması pıhtı oluşumudur. Oluşan bu pıhtı birkaç haftada osteojenik özelliği olan granülasyon dokusuna, daha sonra da yeni kemik dokusuna dönüşür. İyileşmenin tamamlanması ise endost veya kemik iliğinden differansiye olan osteoblastlarla sağlanır. İyileşme sürecinin tam olmadığı çok geniş defektlerde, boşluğun skatrisyel bağ dokusu ile dolduğu ve kemik iyileşmesinin yıllar sonra bile tam olarak sağlanmadığı, özellikle; hem iç hem de dış korteksin ortadan kalktığı büyük kemik defektlerinde kavitenin fibrotik doku ile dolduğu deneysel olarak gösterilmiştir (89).

Defekt istenmeyen bir şekilde skatrisyel bağ dokusu ile de dolabilmektedir. Defektin dolması iyileşmenin bittiği anlamına gelmemektedir. Spontan olarak iyileşmeye bırakılan kemik defektlerinde, kavitenin fibröz konnektif doku ile dolması ve başlangıçta yeterli yeni kemik formasyonunun meydana gelememesi, ideal greft materyallerine duyulan gereksinimi artırmaktadır. Büyük kemik defektleri söz konusu olduğunda kemik konturlarının normal morfolojisinin korunması ve iyileşmenin bağ dokusu migrasyonu olmadan sağlanması esastır. Patolojik oluşumların çıkartılmasıyla oluşan kemik defektleri ve bunların büyüklükleriyle doğru orantılı olarak ortaya çıkan estetik veya fonksiyonel bozukluklar çeşitli biyomateryallerin ve otojen, allojen ve alloplastik kemik greftlerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur (90).

ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE UYGULANAN GREFT MATERYALLERİ

Greft terimi, doku ve organların kazanılmış veya konjenital defektlerin rekonstrüksiyonunda, yer tutucu özelliğinin yanı sıra, kemik yapımını uyararak tüm materyaller için kullanılır (91). Kemik greft materyalleri dört farklı mekanizma ile kemik oluşumu sağlarlar. Bunlar:

1. Osteointegrasyon
2. Osteogenezis,
3. Osteoindüksiyon,
4. Osteokondüksiyondur (92).

Osteointegrasyon. Osteointegrasyon, kemik grefti ile kemik yüzeyi arasında fibrotik bir tabaka olmadan kimyasal bir bağın meydana gelmesidir. Arada oluşan fibrotik doku, enkapsülasyon cevabını başlatıp greftin başarısını düşürmektedir (93-96).

Osteogenezis. Yara bölgesine transfer olan osteoprogenitör hücrelerin yeni kemik oluşturmasıdır. Osteogenetik greftler hem osteoindüktif hem de osteokondüktif özelliktedirler. Osteogenetik karaktere sahip tek greft materyali, otojen kemiktir (92, 97, 101).

Osteoindüksiyon. Greftteki kemik indükleyici proteinlerin veya kemik morfojenik proteinlerin etkisiyle mezenşimal hücrelerin osteoprogenitör hücrelere değişimidir. Demineralize kemik grefti bu özellikte bir greft materyalidir. (92, 98-100).

Osteokondüksiyon. Greft materyalinin uygulandığı bölgede çatı görevi görmesi ve zamanla rezorpsiyona uğrayarak yerini yeni kemiğe bırakmasıdır. Osteokondüktif greft maddelerine hidroksilapatit greft maddelerini örnek olarak gösterebiliriz (92, 97, 101).

**ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE GREFT
MATERYALLERİNİN SINIFLANDIRILMASI (95,102)**

1-Otogreftler (otojen kemik grefti)

- a. Kortikal kemik
- b. Kansellöz kemik
- c. Kortiko-kansellöz kemik

2-Allogreftler

- a. Taze dondurulmuş kemik
- b. Dondurulmuş kurutulmuş kemik
- c. Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik
- İzogreft: Taze kansellöz kemik iligi

3-Ksenogreftler (Heterojen kemik grefti)

- a. Demineralize edilmiş kemik
- b. Proteini çıkarılmış kemik

4- Biyomateryaller (alloplastlar)

I. Doku kaynaklılar

- a. Dentin
- b. Sement
- c. Kıkırdak
- d. Sklera
- e. Duramater vs.

II. Metaller

III. Jelatin film

IV. Polimerler

- a. Polimetilmetakrilat
- f. Sert doku replasmanı

- b. Proplast
- c. Polyalioxanone
- d. Poliamide Metch
- e. Polyglactin 910
- g. Polietilenler
- h. Polipropilen
- ı. Silikonlar
- j. Politetrafluoroetilen (Teflon)

V. Kalsiyum Sülfat

VI. Kalsiyum Karbonat

VII. Kalsiyum Fosfatlar

- a. Rezorbe olanlar
- b. Rezorbe olmayanlar

Jablanski ve Boyne greft materyallerini immunolojik orijinlerine göre sınıflandırmıştır (49,95). Bu sınıflamaya göre:

1. Otojen Greftler (Otogreftler)

2. Homojen Greftler (Homogreftler)

- a. Allojen Greftler (Allogreftler)
- b. İzojen Greftler (İzogreftler)

3. Heterojen Greftler (Heterogreftler, Ksenogreftler)

Ayrıca yapay yoldan elde edilen, kemiğin inorganik yapısına benzeyen sentetik greft materyalleri (alloplastik greftler) de vardır. Kullanımları kolay olan ve kemiğin inorganik yapısına benzeyen sentetik olarak üretilen alloplastik greft materyalleri diğer greft materyallerine alternatif olarak kullanıma girmiştir. Son yıllarda, greftleme konusunda yapılmış olan çalışmalarla; çene yüz bölgesinde oluşan kemik defektlerinin onarımında başarılı ve hızlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu greftlerin kendilerine özgü avantaj ve dezavantajları vardır (103).

OTOJEN GREFTLER (OTOGREFTLER)

Otogreft, greftin aynı bireyden alınıp yine aynı bireyde kullanılması durumudur. Diğer bir deyişle hem alıcının hem de donörün aynı kişi olmasıdır. Graft tipleri arasında sadece otogreftler, yukarıda bahsedilen dört temel özelliği taşımaktadır. Otojen kemik greftinde transplantasyon sonrası az miktarda canlı matür osteoblast kalmasına karşın, yeterli sayıdaki kök hücrelerinden matür osteoblastlar gelişebilmektedir. Sıklıkla mandibular simfiz, tuber maksilla, kosta, scapula, metatarsus, kalvarium, iliak kemik, fibula, radius, tibia gibi donör bölgelerden elde edilen ve yüksek biyouyumluluğa sahip otojen kemik greftleri kemiğin nonimmunojenik matriksinin kullanımını esasına dayanmaktadır (104-106)

Otojen kemik grefti, intramembranöz orjinli (kalvarial kemik, mandibula) veya endokondral orjinli (iliak, kostalar) olabilir. Intramembranöz tipteki kemik grefti ile defekt direkt olarak kemikle iyileşir. Endokondral tipteki kemik greftinde ise, defekt kartilaj formasyon fazı aracılığıyla iyileşir. İntramembranöz kemik endokondral kemikten daha önce revaskularize olur, rezorpsiyonu ise daha yavaştır (93,107-109).

MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE UYGULANAN OTOJEN KEMİK GREFTLERİNİN FASİYAL İSKELET DIŞINDA EN ÇOK TERCİH EDİLEN DİĞER KAYNAKLARI

KOSTA: Maksillofasiyal cerrahide kaburga greftlerinin kullanıldığı iki primer uygulamadan birincisi, kortikokansellöz greftin ogmentasyonlarda greft gerektiren osteotomi işlemlerinde kullanılmasıdır. İkinci uygulama ise, mandibular gelişimin beklendiği durumlarda kondil replasmanı için kostokondral greft şeklinde kullanılmasıdır. Her iki tip greftin de elde edilmesi için yaklaşım aynıdır ve 5. , 6. veya 7. kaburga verici olarak seçilir. Birden fazla kaburga gerektiğinde, postoperatif rahatsızlığı azaltmak için karşılıklı kaburgalar alınır. Kaburganın çıkartılmasından sonra greftin kansellöz parçasının ortaya çıkması için kaburga ortadan ayrılır. Kortikokansellöz greft şeklinde kullanılacaksa, alıcı bölgenin eğimine uyması, bölgeye uyumlanabilmesi için greft üzerine çentikler açılarak elle şekil verilir.

Çentiklerle zayıflatılmış kaburga, tam bir kırık oluşturmamaya dikkat edilerek bir tel yardımıyla kolayca uyumlanabilir (110).

İLİUM: İlium, üç çeşit kemik grefti sağladığından avantajlıdır fakat verici bölge olarak kullanımını kısıtlayan iki dezavantajı vardır. İlki, iliak krestin, iliumun büyüme merkezlerinden birisi olması ve ikincisi de iliak kemik grefti alırken gluteus maksimus ve gluteus medius kaslarına zarar verilebileceğinden, cerrahi sonrası hasta yürümekte zorlanabilir. Cerrahlar iliak krestin her parçasının greft materyali olarak kullanılabilmesini söyleseler de, en genel kullanım alanları anterior ve posterior iliak krestlerdir. İki bölge arasındaki majör fark, elde edilen kansellöz kemik miktarıdır. Daha fazla kansellöz kemik içeren posterior ilium daha avantajlı olarak düşünülmektedir. Bu miktarda kansellöz kemik geniş mandibular devamsızlık defektlerinde kapama vazifesi görecektir materyallerle, maksilla veya mandibulanın preprostetik sandviç greftlenmelerinde kullanılabilir. Anterior ilium birçok ortognatik cerrahi uygulamada en popüler ve pratik kemik kaynağıdır. Ortognatik cerrahi uygulamalarında osteotomi kesileri arasına yerleştirilecek ince kortikokansellöz kemik greftlerine ihtiyaç vardır. Maksiller ilerletmeler için gereken kortikal veya kortikokansellöz greftler de bu bölgeden elde edilebilir (110,111).

Otojen kansellöz kemik grefti, günümüzde “altın standart” olarak kabul edilmiştir. Bunun en büyük nedeni, kemik iyileşmesine yardım eden asıl komponentleri içermesidir. Bunlar:

- 1- Kemik iliğinde bulunan osteoprogenitör hücreler
- 2- Osteokondüktif hidroksilapatit kollojen matriks
- 3- BMP’lerin en önemli elemanı olduğu birçok osteoindüktif büyüme faktörleri olarak sayılabilir (112,113).

Otojen kemik greftleri maksillofasiyal cerrahide tercih edilirler, çünkü immünolojik olarak uyumlu osteoblast hücrelerini, aynı zamanda kemik morfojenik proteinlerinin varlığında osteoblastlara dönüşebilen mezenkimal hücreleri sağlamaktadırlar (85). Greft materyalinin bir kısım hücresel yapısı ve moleküler komponentleri varlığını korumaktadır. Bunun yanısıra az da olsa osteoklastik

özellikleri vardır ve daha kısa sürede vaskülarize olurlar (114). Hızlı revaskülarize olmaları ve immünolojik reaksiyona yol açmamaları açısından avantaj sağlarken, hastada ikinci bir operasyon sahası oluşturulması ve buna bağlı olarak operasyon süresinin uzaması, donör bölgedeki morbidite, büyük defektlerde yeterli miktarda elde edilememesi, nekroz, sınırlı damarlanma, greftin alıcı bölgesine yerleştirilmesindeki güçlükler, infeksiyon riski, hospitalizasyon zorunluluğu ve en önemlisi iyileşme döneminde ve sonrasında, bazı vakalarda % 60-70 oranına ulaşan rezorbsiyonlar olmak üzere çeşitli dezavantajları vardır. Öyle ki bazı durumlarda postoperatif iyileşme çok ağırlı ve uzun süreli olmaktadır. Bu gibi durumlarda diğer kemik greft materyalleri başarı ile kullanılabilir (115-118).

HOMOJEN GREFTLER (HOMOGREFTLER)

Homojen greftler aynı tür bireyden alınanlardır. Genetik benzerlik gösterip göstermemesine göre homojen greftler ikiye ayrılır. Genetik benzerlik bulunmayan canlılardan alınan greftlere allojen greftler (allogreftler), genetik benzerlik bulunan canlıdan alınan homogreftlere, izojen greftler (izogreftler) denir. Allojenik kemik greftlerinin dondurulmuş, dondurularak kurutulmuş, demineralize (osteoinduktif), deproteinize kemik matrixi, taze dondurulmuş kemik, solventlerle dehidrate edilmiş kemik (osteokondüktif) gibi çeşitleri vardır (119) Allogreftlerin immünolojik komplikasyonlarını ve hastalık taşıma potansiyellerini ortadan kaldırmak için hazırlanmalarındaki son teknikler, dondurma, dondurup kurutma gibi kriyobiolojik metodlar ya da radyasyona tabi tutmadır. (59) Vericiden alıcıya geçebilecek önemli virüsler vardır ki bunlar; HIV, Jakob-Creutzfeldt hastalığı (CJD) ve Hepatit oluşturan virüs serileridir. Literatürde kemik allogrefti ile HIV'in bulaşmış olduğu bir vaka 1984 yılında rapor edilmiştir. Detaylı testlerden geçirilerek hazırlanan allogreftlerin bu tarihten sonra daha geniş HIV araştırması yapılarak bankalanmalarına başlanmıştır (120)

Kriyobiolojik teknikler osseöz dokunun histolojik doğasını korurlar. Kriyobiolojik olarak hazırlanan kemik greft hücreleri canlı olmadığından, greft materyalinin alıcı bölgedeki osseojenik yapılanmaya desteği pasif olur. Hiç bir osseojenik stimülasyon bu greftler tarafından kabul edilemez. Böyle transplant

materyalleri extrasellüler matrikslerini alıcı defekt bölgesinde yeni kemik oluşumunda absorbe olabilen sistem olarak sunarlar (121)

Allogreftlerin avantajları arasında; donör alan cerrahisi ve morbiditesinin olmayışı, geniş kemik defektindeki başarı oranının % 60-90 arasında olması, intraoperatif kan kaybının ve postoperatif ağrının olmaması sayılabilir (93, 122-124). Bununla birlikte allogreftlerin dezavantajları da bulunmaktadır. Bakteriyel enfeksiyon, viral hastalıkların taşınması (hepatitler, HIV), donörden donöre değişen kemik kalitesi, ucuz olmaması, yabancı cisim reaksiyon potansiyeli dezavantajlarından bazılarıdır. Postoperatif dönemde ise allogreftte kırılma, kaynaşma olmaması ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar rapor edilmiştir (124,125).

Allogreftteki bu dezavantajları azaltmak ve yabancı cisim reaksiyonunu indirmek için canlı hücreler uzaklaştırılır. Bu prosedür ile allogreftlerde canlı hücre olmamasından dolayı osteojenik özellikler de zayıflar. Osteojenik özelliklerin durumu, greftin işleme metodu ile direkt ilişkilidir(102).

Günümüzde kemik allogreftlerinin saklanması değişik yollarla sağlanmaktadır;

- 1. Derin dondurma (deep freezing):** Uygun şartlarda alınan greft genellikle -70 °C de derin dondurucularda saklanır. Bu işlem sonunda greft materyali osteoindüktif proteinleri yapısında bulundurmaktadır (126).
- 2. Dondurup kurutma(Lyofilizasyon) (freeze drying):** Uygun şartlarda alınan greft -70°C de dondurulmuş halde iken vakum ile nem oranı %5'e indirilerek oda sıcaklığında saklanabilir. Bu işlem ile greft içindeki hücreler öldürülüp immün reaksiyon riski azaltılmaktadır (126).
- 3. Sıvı azot ile dondurma (cryopreservation):** Dokuların sıvı azot ile -196 °C de dondurularak saklanması yöntemidir (126).
- 4. Kimyasal koruyucular ile saklama:** Bu amaçla gliserin, civalı bileşikler ve formaldehitler kullanılır. (126).
- 5. Çözücüler ile dehidratasyon tekniği (solvent dehydration):** Greftler önce serum fizyolojik ile yıkanır. Hidrojen peroksit ile HIV inaktivasyonu sağlanır. Aseton içinde bekletilen dokuda hücre artıkları uzaklaştırılır. Aseton oda sıcaklığında buharlaşırken dokuda kurumuş olur. Aynı

zamanda dokudaki yağlar da uzaklaştırılmış olur. Hazırlanan greft oda sıcaklığında korunur. Bu işlem sonunda kemikte kalan proteinlerden biri, kemik şekillendirici proteindir (BMP) (126-127).

Klinik uygulamalarda değişen düzeylerde başarı elde edilmesi, demineralizasyon ve sterilizasyon işlemlerinde osteoindüktif proteinlerin korunması ile ilişkilidir. Bazı araştırmacılar, allogreftin zayıflayan osteojenik özelliğini arttırabilmek için otojen greftler ile karıştırmayı önermişlerdir. Hastalık transfer riski ve zayıflayan osteojenik özellikten dolayı allogreftlere de alternatif greftler aranmıştır (128,129).

HETEROJEN GREFTLER (HETEROGREFTLER – KSENOGREFTLER)

Heterojen greftler farklı tür canlılardan alınanlardır. Oral ve maksillofasiyal cerrahide farklı canlılardan elde edilen greftlerde immün reaksiyonun oluşmaması ve antijenitesinin önlenmesi amacıyla, kaynatma, proteinlerden arındırma, dondurma, dondurup-kurutma, kuru ısıtma veya radyasyon gibi yöntemler uygulanmaktadır. İstenen miktarda elde edilebilen ve hastalar için uygulanımı daha kolay olan bu greftlerin de prezervasyon işlemleri sırasında kemikteki osteoindüktif proteinlerin belli oranda kaybına bağlı bazı dezavantajları vardır. Damarlanmaları yavaştır. Dondurup kurutulmaları esnasında hücre ölümüne ve doku hasarına yol açabilirler. Geç dönem vasküler penetrasyon, yavaş kemik iyileşmesi, hızlı kemik rezorpsiyonu, geç ya da tamamlanamayan greft-kemik bütünleşmesi gibi dezavantajları vardır (43).

SENTETİK GREFT MATERYALLERİ (ALLOPLASTLAR)

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

yapılmaktadır. Ancak bu materyallerin kullanımı immün reaksiyon ve antijenite oluşturabilmektedir. Ayrıca hastaya ek bir maliyete sebep olmaktadır. Allojen, heterojen ve alloplastik greftlerin mekanik bariyer teşkil etmeleri, konak doku hücreleri tarafından ortamdaki yok edilmeleri ve periferden ilerleyen konak doku hücreleri için rehberlik teşkil etmeleri nedeniyle geniş kullanım alanları vardır. Ancak, epitelizasyon, adaptasyon ve bağ dokusu iyileşmesi açısından otojen greftlere oranla dezavantajlara sahiptirler. Allojenik greftlerin alloplastlara göre yapılarında biyomekaniksel özellikler bulundurmaları, konnektif doku tarafından alıcı doku yatağı içine kaynaşma meydana getirebilmeleri ve vaskülarizasyon açısından avantajları vardır. Sentetik greft materyalleri içerisinde titanyum, Polimetilmetakrilat, Poliortoester, Silikon, Bioglass, kalsiyumfosfat grubu seramikler [(HA) ve trikalsiyum fosfat (TCP)] sayılabilir (130).

İdeal bir alloplast şu özellikleri taşımalıdır:

- Enfeksiyona dirençli olmalı
- Değişik sistemlerle bozulmadan steril edilebilmeli
- Sitotoksik, karsinojen, iritasyon olmamalı, alerji yapmamalı, spesifik ve non-spesifik immün sistem mekanizmalarını harekete geçirmemeli
- En az düzeyde fibrotik reaksiyon göstermeli
- Mekanik basınçlarla fiziksel değişikliklere uğramamalı, kırılma ve bükülmeye karşı dirençli olmalı
- Uygulandıktan sonra özelliklerinde ve yapısında herhangi bir değişiklik olmamalı
- Kullanımı ve depolanması kolay olmalı
- Ucuz ve elde edilmesi kolay olmalı
- Osteokondüktif ve osteoindüktif özellikte olmalı
- Kolayca şekillendirilmeli
- Hidrofilik yapıda olmalı
- İmplant edildiği dokuya fiziksel olarak benzemelidir (93, 106,131-133).

ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE UYGULANAN GREFT ENDİKASYONLARI

1. Cerrahi operasyon sonrası oluşan defektler (kist, gömük diş, tümör rezeksiyonları sonrası),
2. Travmatik defektler (çene kırığı, travmatik diş çekimi, sinüs açılması),
3. Preprotetik operasyonlar; kret ogmentasyonu ve sinüs tabanı yükseltilmesi operasyonu,
4. Estetik amaçlı,
5. Endosseoz implantların çevresinde oluşan defektler,
6. Ortognatik cerrahi işlemler esnasında gelişen defektler,
7. Trafik kazaları, radikal onkolojik işlemler gibi aşırı derecede doku kayıplarının meydana geldiği vakalar,
8. Enfeksiyonel osteomyelit vakaları,
9. Neoplazmlar, yumuşak doku tümörlerinin çıkartılması ve bu tümörlerin kemiğe invazyonu sonucu kemiğin rezeksiyonu,
10. Mikrognati, retrognati, dudak – damak yarıkları gibi konjenital maksillofasiyal defektler,
11. Geniş kistlerin çıkartılmasından sonra meydana gelen cerrahi defektler,
12. Enklüz dişlerin çıkartılması ile meydana gelebilecek geniş defektler,
13. TME artroplastisi,
14. Lokal skatrisler,
15. Periodontal defektler,
16. Endodontik defektler (114, 118).

İdeal Kemik Greft Materyalinin Özellikleri

Gerek sert doku, gerek yumuşak doku veya kombine defektlerin onarımında kullanılan greft materyallerinin esas görevi, defektlerin en kısa sürede, anatomik forma en uygun şekilde kapatılmasını ve yeni oluşacak dokulara rehberlik etmesini sağlamaktır.

İdeal bir kemik greft materyalinin özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

- 1.Revaskülarizasyonu, osteogenezisi ve osteoindüksiyonu kolaylaştırmalı,
2. Antijenik özellik taşımamalı,
3. Yeterli destek ve stabiliteyi sağlayabilmeli,
4. Alıcı sahaya uyumlu olmalı,
- 5.Geniş defektler oluşturan cerrahi müdahaleler sonucu meydana gelen doku kayıplarını karşılayabilmeli,
6. Cerrahi sahadaki mekanik kuvvetlere karşı dirençli olmalı,
7. İkinci bir cerrahi operasyona ihtiyaç duyulmamalı,
8. Defekt için yeterli miktarda temin edilebilir olmalı,
9. Greftleme sonrası kullanılabilirliği iyi olmalı,
10. Karsinojenik ve toksik etkileri olmamalı,
11. İstenilen forma kolayca getirilebilmeli,
12. Sterilizasyonu etkili ve kolay olmalı,
13. Uzun süre saklanabilmeli,
14. Allerjik olmamalı,
15. Adheziv yeteneği iyi olmalı,
16. Maliyeti ucuz olmalı,
17. Kullanımları için detaylı ekipmana gereksinim duyulmamalı,
18. Uygulanımları kolay olmalı,
19. Osteoindüktif ve osteokondüktif olmalıdır.

Kemik grefti uygularken dikkat edilmesi gereken prensipler;

- 1- Hastanın fiziki durumu iyi olmalı
- 2- Yeterli antibiyotik desteği olmalı
- 3- Grefti alıcı bölgede enfeksiyon, skar, yabancı cisim gibi lokal doku direncini azaltacak hiçbir sebep olmamalı, ayrıca alıcı bölgede iyi bir vaskülarizasyon olmalı
- 4- Defekt primer sütürasyonla gergin olmadan kapatılmalı ve hematom olmamalı

- 5- Greftin yeterli fiksasyonu ve hareketsizliği olmalı
- 6- Sadece kortikal değil yeterli süngerimsi kemik bulunmalı
- 7- Bölgede fonksiyon yeniden değerlendirilmeli, fazla basınç, gerilme ve bunun gibi istenmeyen kuvvetler olmamalıdır (123).

RİFAMİSİN

Rifamisin; günümüzde etkin bir antitüberkülo ajan olarak yaygın bir şekilde kullanılmakta olup, streptomyces mediterranei'den üretilmiş, başta Staphylococcus aureus'a karşı olmak üzere gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalara karşı bakterisidal etkili olan (bakteriyostatik etki de gösterebilir), semisentetik bir antibiyotiktir. Rifamisin DNA direk RNA polimeraz inhibisyonu yolu ile nükleik asit metabolizması üzerinden etkisini gösterir. Son birkaç yıldır metisiline dirençli S.aureus suşlarına etkinliği klinik kullanımdaki önemini arttırmıştır (134).

Clark ve arkadaşları rifamisinin gr(-) ve gr(+) bakterilere etkili olduğunu ancak prensip olarak tüberküloz tedavisinde kullanıldığını bildirmişlerdir (135, 136). Phillips ise tüberküloz tedavisinde etkinliğinin sınırlı olduğunu, daha çok stafilokokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde etkili olduğunu bildirmiştir. Hayvan deneyleri Stafilokokal enfeksiyonlarda rifamisinin etkili olduğunu göstermiştir (137-141).

Rifamisinin minimum inhibitör konsantrasyonları (MIC) ile ilgili yapılan çalışmalar göstermiştir ki; Stafilokoklar MIC: 0.015µg/ml ile en fazla duyarlı olan gruptur. Fakat çoğu streptokok türleri Streptokokus Feasealis hariç MIC: ≤1 µg/ml değerleri vermiştir. Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis ve Listeria monocytogenes sırasıyla 1, 0.25, 0.03 ve ≤0.12µg/ml MIC değerleri ile duyarlıdır. Legionella türleri 0.027 ile 0.25 µg/ml arasında değişen MIC değerlerine sahiptirler. En hızlı üreyen mikobakteriler Mycobacterium chelonae ve Mycobacterium fortuitum >64 µg/ml. Enterobakteria, Acinetobakter türleri ve Pseudomonas türleri 4-64µg/ml MIC değerlerine sahiptir. İn vitro verilerin ışığında ve MIC: ≤2 µg/ml, değerlerinde gr(+) kok (bazı enterokoklar hariç), H.influenza, N.gonorrhoeae, N. Meningitidis, Legionella ve L. Monocytogenes klinik olarak rifamisine duyarlıdır (142).

Hastanelerde izole edilen hem S.aureus hem de S.epidermidis multiresistant suşların öncülük ettiği Stafilokokal enfeksiyonlar rifamisin ile tedavi edilmektedir. Bazı suşlar sadece vankomisin ve rifamisine duyarlıdır. Rifamisin özellikle günlük bakım merkezleri veya çocuk bakım odalarındaki çocuklarda meningokokal taşıyıcıların profilaktik tedavisinde kullanılmaktadır (143).

Rifamisin'in yan etkisi çok azdır. Aralıklı kullanıma bağlı flu-like sendromu bildirilmiştir. Ayrıca İntersitisyel nefritis, trombositopeni ve hemolitik anemi bildirilmiştir. Lokal rifamisin uygulaması sonrası çok nadir alerjik kontakt dermatit bildirilmiştir. Ve gene çok nadir olarak da cerrahi yaraya lokal rifamisin Sv uygulaması sonrasında anaflaktik şok bildirilmiştir (144-146).

GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmamız; Dicle Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kuruluna (DÜHADEK : 2011/18) proje olarak sunulmuş olup, etik kurul onayı alınmıştır. Operasyonlar, Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Ameliyathanesinde, histopatolojik incelemeler ise Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Deney hayvanı olarak, 200-250 gr ağırlığında 4 aylık erkek Wistar cinsi Albino 28 adet rat kullanılmıştır 28 rat 7'şerli 4 gruba ayrıldı. Ratların Ketamin (Ketalar^R, Eczacıbaşı, Türkiye) (35 mg/kg) ve Xylazine HCL (Rompun^R, Bayer, Türkiye) (3 mg/kg) intraperitoneal olarak anestezisi sağlandı.



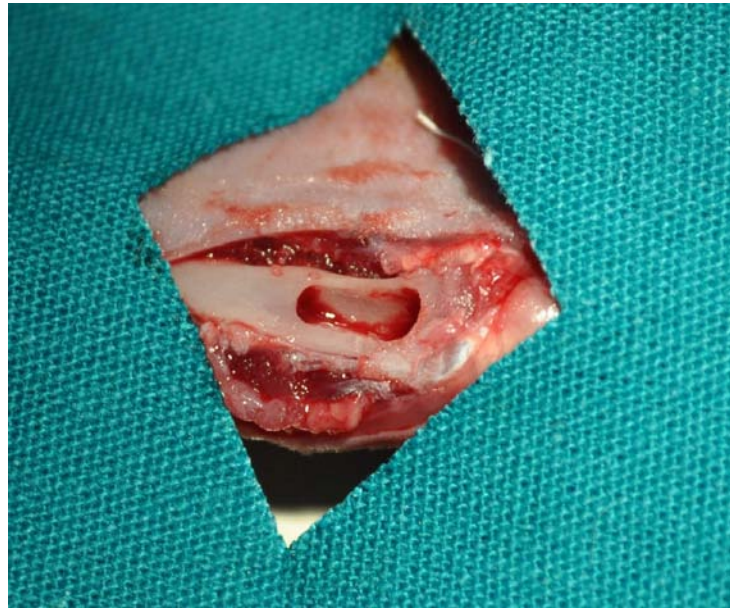
Resim 6: Deney hayvanlarının anestezisinde kullanılan anesteziik maddeler

Operasyon sahası traş edildikten sonra antiseptik solüsyonu (Betadine, Kansuk, Türkiye) ile asepsi sağlandı.



Resim 7: Cerrahi prensiplere göre hazırlanmış operasyon sahası

15 no'lu bistüri ile 3cm cilt insizyonu yapıldı ve kemik açığa çıkarıldı. Birinci gruptaki hayvanların (kontrol grubu) sağ tibiasında serum fizyolojik ile devamlı soğutulmuş olarak açılan 10x3x2mm boyutlarındaki defekt sadece Rifamisin (Rif^R, Koçak Farma, Türkiye) ile irriye edilerek kapatıldı, sol tibialarında açılan defekt ise serum fizyolojik ile irriye edilip kapatıldı.



Resim 8: Kemik grefti yerleştirilecek kemik defekti

İkinci gruptaki hayvanların sağ tibiasında serum fizyolojik ile devamlı soğutularak aynı boyutlarda açılan defekte Rifamisin ile allojenik kemik grefti (Raptos, Citagenix, Kanada) yerleştirildi, aynı büyüklükte sol tibiadaki defekte ise serum fizyolojik ile karıştırılmış allojenik kemik grefti (Raptos, Citagenix, Kanada) yerleştirildi.



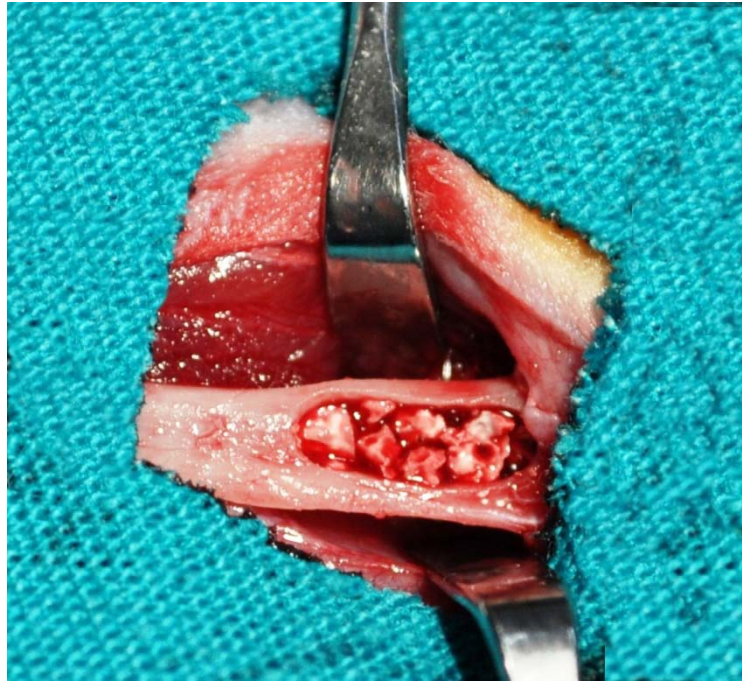
Resim 9: Serum karıştırılmış kemik grefti



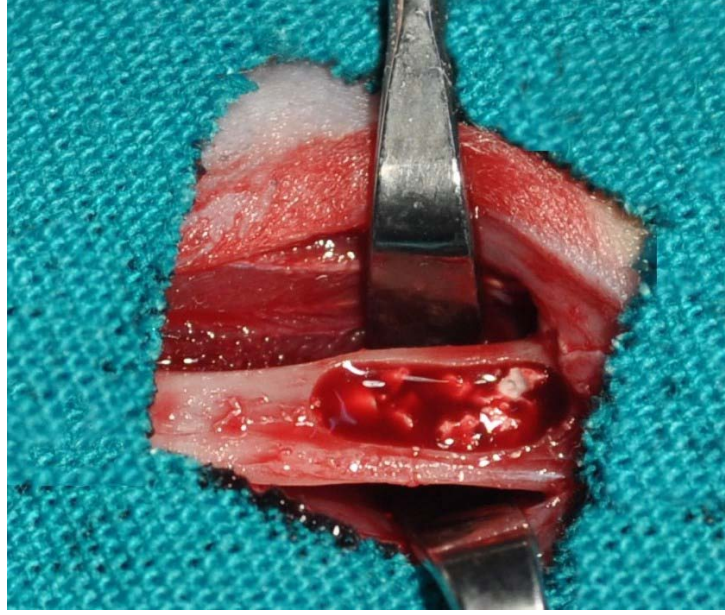
Resim 10: Rifamisin



Resim 11: Rifamisin karıştırılmış kemik grefti



Resim 12: Serum ile kemik grefti yerleştirilmiş kemik defekti



Resim 13: Rifamisin ile kemik grefti yerleştirilmiş kemik defekti



Resim 14: Allojenik kemik grefti

Üçüncü grupta sağ tibiada serum fizyolojik ile devamlı soğutularak açılan defekte Rifamisin ile kalsiyum sülfat esaslı alloplastik kemik grefti (4Bone, MIS, Fransa), sol tibiadaki defekte serum fizyolojik ile kalsiyum sülfat esaslı alloplastik kemik grefti (4Bone, MIS, Fransa) yerleştirildi.

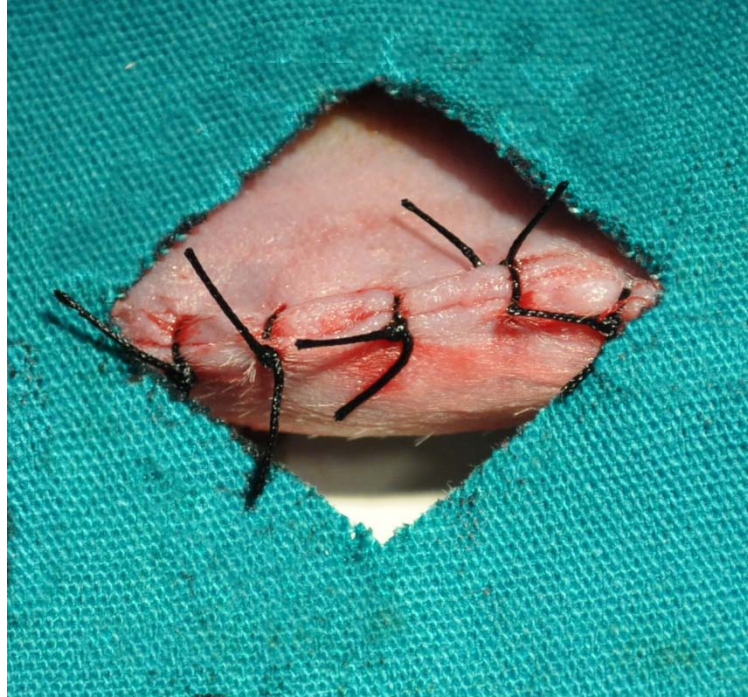


Resim 15: Kalsiyum Sülfat esaslı Alloplastik kemik grefti

Dördüncü gruptaki hayvanların sağ tibialarında serum fizyolojik ile devamlı soğutularak açılan defekte Rifamisin ile sığır kaynaklı heterojen kemik grefti (Bio-Oss^R, Geistlich Farma AG, İsviçre) uygulandı, sol tibiadaki yine aynı boyutta açılan defekte serum fizyolojik ile sığır kaynaklı heterojen kemik grefti (Bio-Oss^R, Geistlich Farma AG, İsviçre) yerleştirildi.



Resim 16: Sığır kaynaklı heterojen kemik grefti



Resim 17: Ameliyat bölgesinin suture edilmiş postoperatif görüntüsü



Resim 18: Sakrifiye edilen ratların çıkartılan tibiası

Periost ve cilt altı dokuları 3.0 poliglaktin suture (Vicryl, Ethicon Limited, Belçika) ile, cilt ise 3.0 ipek suture (Doğsan, Türkiye) ile primer olarak kapatıldı. Profilaksi amaçlı her ratın sağ gluteal kası içerisine operasyondan hemen sonra ve günde bir kere olmak üzere 2 gün boyunca antibiyotik enjeksiyonu (Gentamicin 0.05 ml/kg) yapıldı. Ayrıca 7 gün boyunca deneklerin operasyon bölgesine antiseptik solüsyon uygulandı. Deney hayvanları birbirine zarar vermelerini önlemek amacıyla ayrı kafeslerde barındırıldı. Tüm hayvanlar postoperatif 21. günde yüksek dozda Ketamin ve Xylazine HCL ile sakrifiye edildi. Deney sonunda toplanan tibialar % 10'luk nötral formalinde fiske edildi. Formalin içerisinde bir hafta fikse edilen kemik segmentleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında histopatolojik incelemeye alındı. Fiksasyonu takiben dokular 24 saat süreyle akar suda yıkandı. Kemiklerin dekalsifikasyon işlemi Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) solüsyonunda yapıldıktan sonra kademeli alkollerden geçirilerek dehidrate edildi, rutin histolojik takiplerle parafin blokajı yapıldı. Parafin blokajlarından 5 µm kalınlığında kesitler mikrotom (Leica RM2265) vasıtasıyla alındı. Elde edilen kesitler, Hematoksilen-Eosin (H.E.), Masson trikrom ile boyandı (145). Işık mikroskobu altında incelemeye alınan deneysel kemik defekt bölgelerinin, histolojik değerlendirilmesinde, Heiple ve arkadaşlarının sunduğu, Lane ve Sandhu'nun modifiye ettiği histopatolojik skorlama sistemi kullanıldı(146,147). (Tablo 4) Defekt alanının mikrofotografaları Nikon Eclipse 400 araştırma

mikroskobu ve Nikon Coolpix 4500 dijital fotoğraf makinası ile alındı. Histopatolojik incelemede; defekt bölgesindeki kemiğin kaynama (kemikleşme), spongioza, korteks, kemik iliği değerleri gözden geçirildi. Elde edilen veriler Mann-Whitney-U testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

A- Kaynama (kemikleşme)		B- Spongioza	
Kaynama belirtisi yok	0	Kemikte hücresel aktivite yok	0
Fibröz kaynama	1	Erken yeni kemik oluşum devresi	1
Osteokondral kaynama	2	Aktif yeni kemik oluşum devresi	2
Kemiksel kaynama	3	Reorganize spongioza oluşumu	3
Kemiğin tam reorganizasyonu	4	Tam olarak reorganize spongioza	4
C- Korteks		D- Kemik İliği	
Korteksin yokluğu	0	Hiç bulunmaması	0
Erken görülmesi	1	Görölmeye başlamışsa	1
Şekillenmeye başlamışsa	2	Defektin yarısından fazlasını kaplaması	2
Çoğu yeniden organize	3	Kırmızı kemik iliği ile tam kaplanması	3
Tam şekillenme	4	Olgun yağlı ilik	4

Her kategori için mümkün olan maksimum puanlar:	
Proksimal kaynama	4
Distal kaynama	4
Spongioza	4
Korteks	4
Kemik iliği	4

Tablo 4: Histopatolojik skorum sistemi tablosu

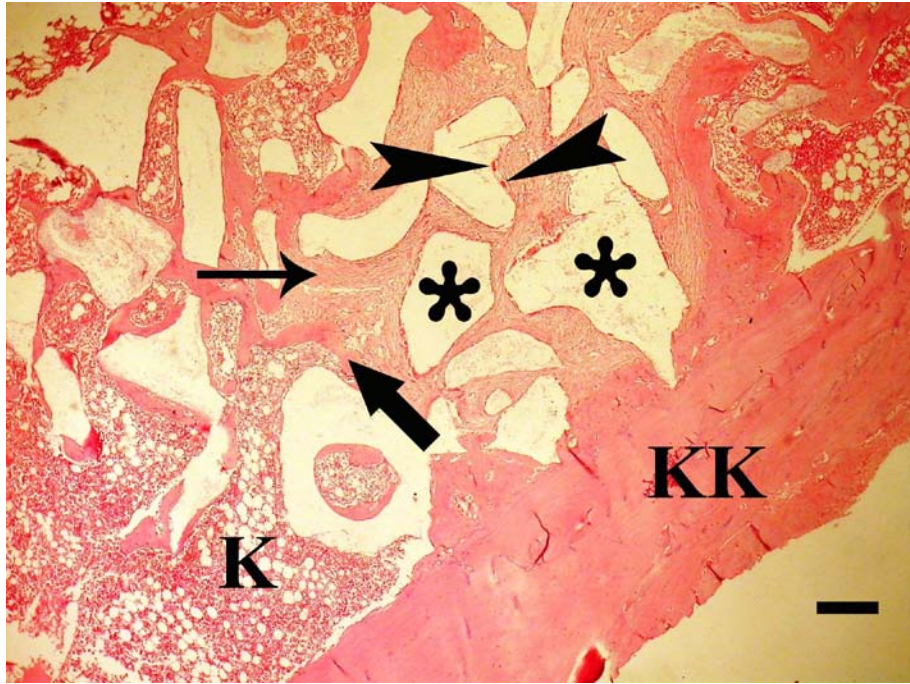
Not: Bu tabloda hem proksimal hem de distal kemikleşme ayrı ayrı alınarak toplam puanlar hesaplanıp maksimum 20 puan üzerinden işlem yapılmıştır. Fakat bizim olgularımız iki uçlu bir kemik uzaması olmayıp tek bir bölgede oluşturulan kemik defekti olmasından dolayı proksimal ve distal değerlerden bir tanesi çıkarılarak maksimum toplam puan 16 üzerinden skorlandırılıp, elde edilen verilerin buna göre istatistikî analizleri yapılmıştır.

BULGULAR

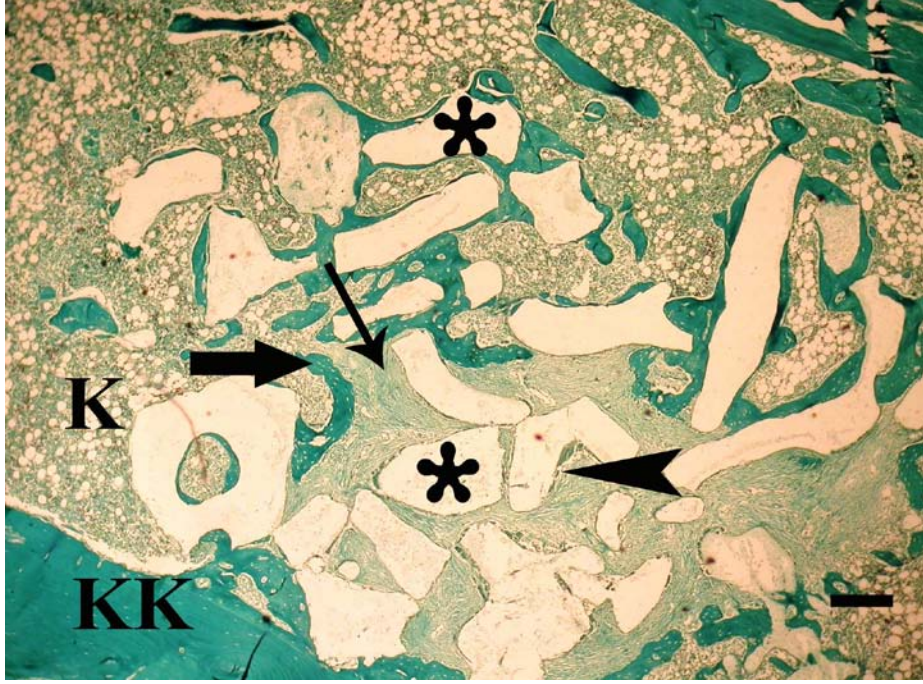
Klinik olarak dört ayrı grupta da operasyon sahasının normal iyileştiği ve postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyon olmadığı görülmüştür.

GRUP 1A KONTROL GRUBU RİFAMİSİN (SAĞ TİBİA)

Defekt oluşturulan alanda osteokondral kaynama belirtisi gözlenmektedir. Kemikleşme alanında kollajen fibril yapımı ve osteoblastik aktivite izlenmesine karşılık yeni kemik iliği yapımı izlenmedi. Kemik yapım bölgesinde genç osteoblastların oluşumu izlendi. Bu grupta korteks izlenmedi. Sadece bir denekte kemik iliği oluşumu vardı (Resim 18a, 18b).



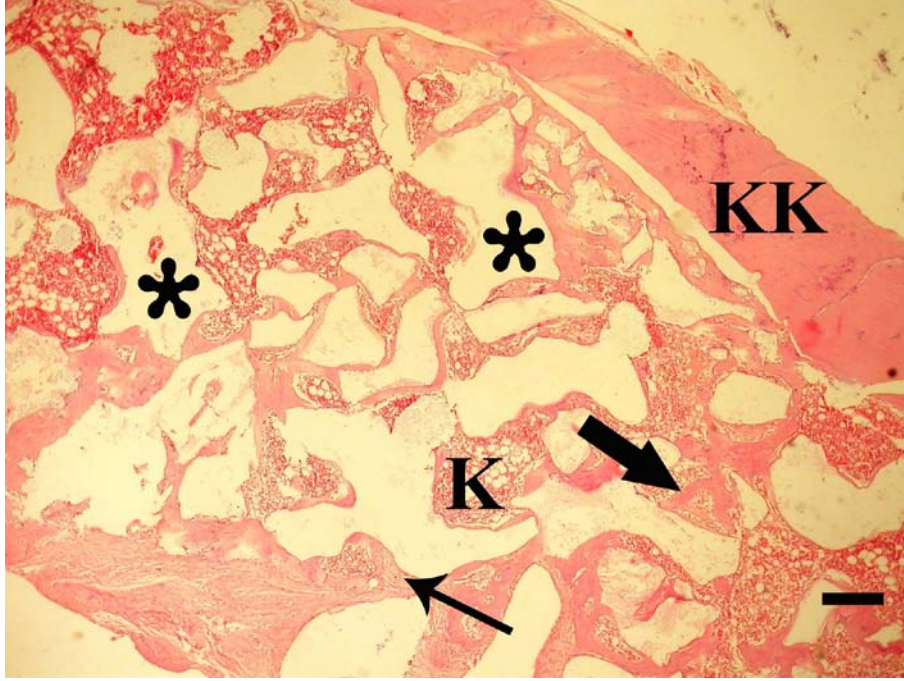
Resim 19a: Grup 1a'ya ait sağ tibianın görünümü. KK: kompakt kemik, K: kemik iliği, kalın ok: spongioz kemik formasyonu, İnce ok: fibril oluşumu, ok başı: osteoblastik aktivite, *: kemik iliğinin şekillenmediği alanlar (Boyama: Hematoksilen Eozin(H.E.), bar: 200 µm).



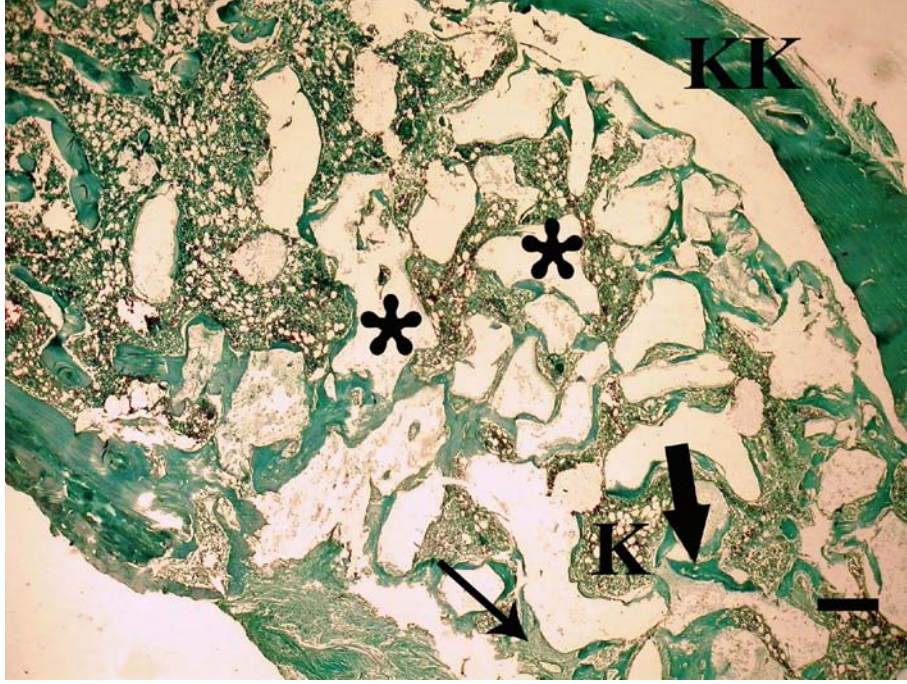
Resim 19b: Grup 1a ait sağ tibiyanın görünümü. KK: kompakt kemik, K: kemik iliği, kalın ok: spongioz kemik formasyonu, İnce ok: fibril oluşumu, ok başı: osteoblastik aktivite, * : kemik iliğinin şekillenmediği alanlar (Boyama: Masson, bar: 200 μ m).

GRUP 1B KONTROL SERUM FİZYOLOJİK (SOL TİBİA)

Bu gruba ait kemik defekt alanlarında fibröz kaynama mevcut olmasına karşın kemik iliği ve korteks oluşumu gözlenmedi. Osteoblastik aktivite zayıf olduğu izlendi. Sadece bir olguda aktif yeni kemik oluşumu gözlendi (Resim 19a, 19b).



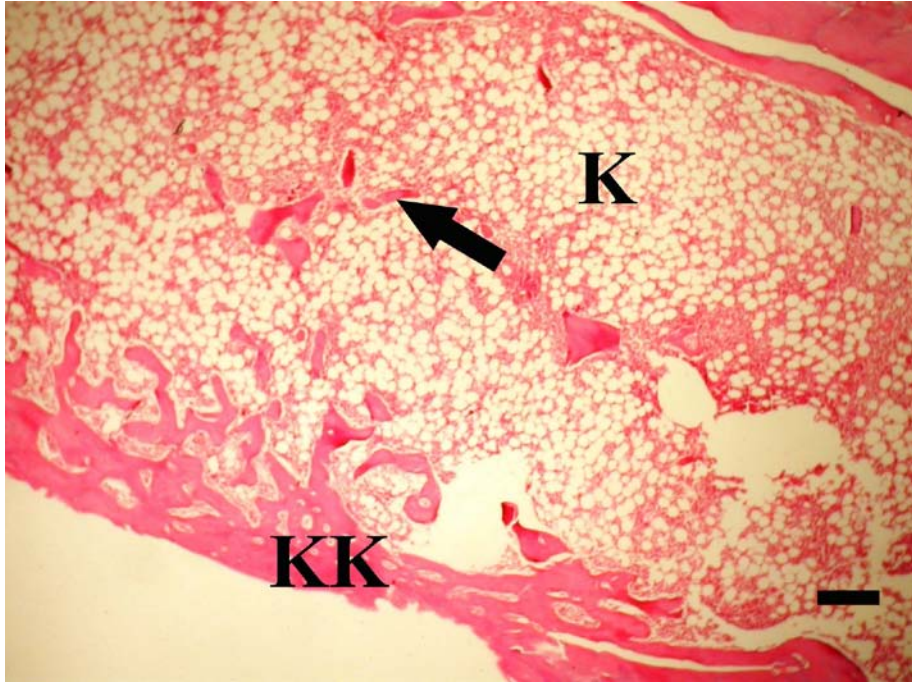
Resim 20a: Grup 1b ait sol tibiannın görünümü.(KK: kompakt kemik, K: kemik iliği, kalın ok: spongioz kemik formasyonu, İnce ok: fibril oluşumu,* :kemik iliğinin şekillenmediği alanlar (Boyama:Hematoksilen-Eozin(H.E.), bar: 200 µm).



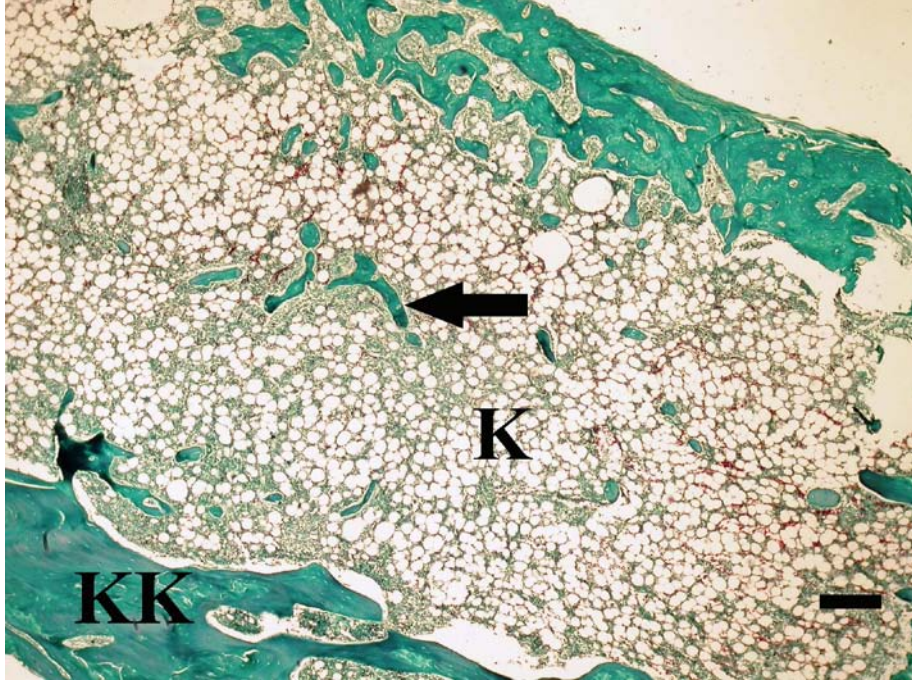
Resim 20b: Grup 1b grubuna ait sol tibianın görünümü. KK: kompakt kemik, K: kemik iliği, kalın ok: spongiöz kemik formasyonu, İnce ok: fibril oluşumu, * : kemik iliğinin şekillenmediği alanlar(Boyama: Masson Trikom, bar: 200 µm).

GRUP 2A ALLOGREFT+RİFAMİSİN (SAĞ TİBİA)

Defekt alanında yaygın olarak yağ hücreleri gözlenmiştir. Fibril yapımı ve spongioz kemik formasyonu belirgin olarak izlenmedi. Kontrol grubunda olduğu gibi bu grupta da korteks görülmedi. Osteoblastik aktivitenin ise zayıf olduğu gözlemlendi (Resim 20a, 20b).



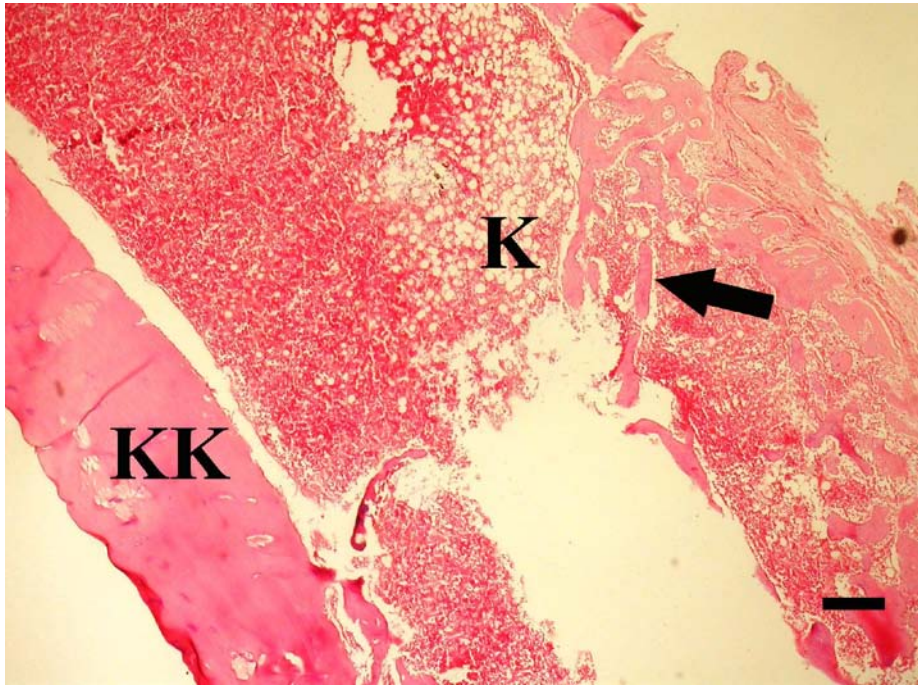
Resim 21a:Grup 2a'ya ait sağ tibianın görünümü. KK: kompakt kemik, K: kemik iliği, kalın ok: spongioz kemik formasyonu (Boyama: Hematoksilen-Eozin (H.E.), bar: 200 µm).



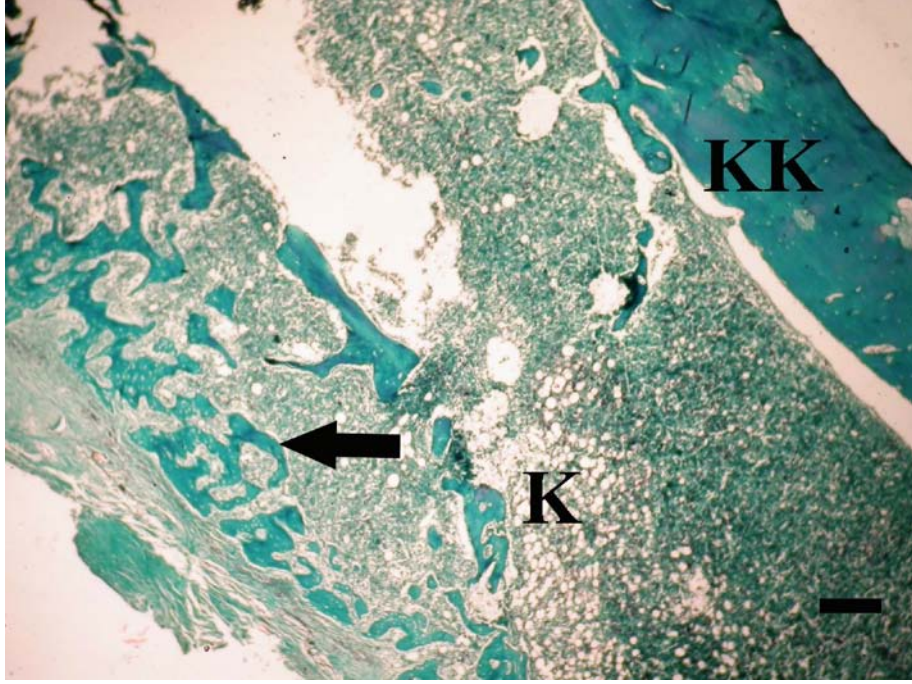
Resim 21b: Grup 2a ait sağ tibiaanın görünümü. KK: kompakt kemik, K: kemik iliği, kalın ok: spongioz kemik formasyonu (Boyama: Masson Trikom,bar: 200 µm)

GRUP 2B ALLOGREFT +SERUM FİZYOLOJİK (SOL TİBİA)

Bu defekt alanında kısmi osteokondral kemikleşme gözlemlendi. Hücresel aktivite az, fibril yapısı zayıftır. Defektin merkezi kısmında kemik iliği hemen hemen hiç yok. Ancak çevre kısımlarında kemik iliği şekillenmeye başlamıştır. Korteks şekillenmemiştir (Resim 21a, 21b).



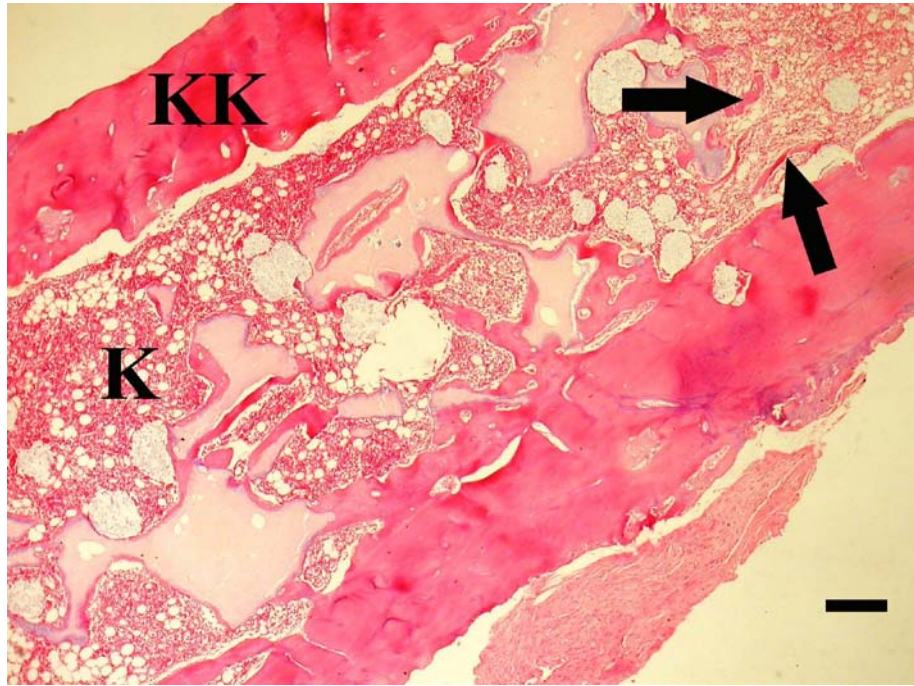
Resim 22a: Grup 2b'ye ait sol tibianın görünümü. KK: kompakt kemik, K: kemik iliği, kalın ok: spongioz kemik formasyonu (Boyama: Hematoksilen- Eozin(H.E.), bar: 200 µm).



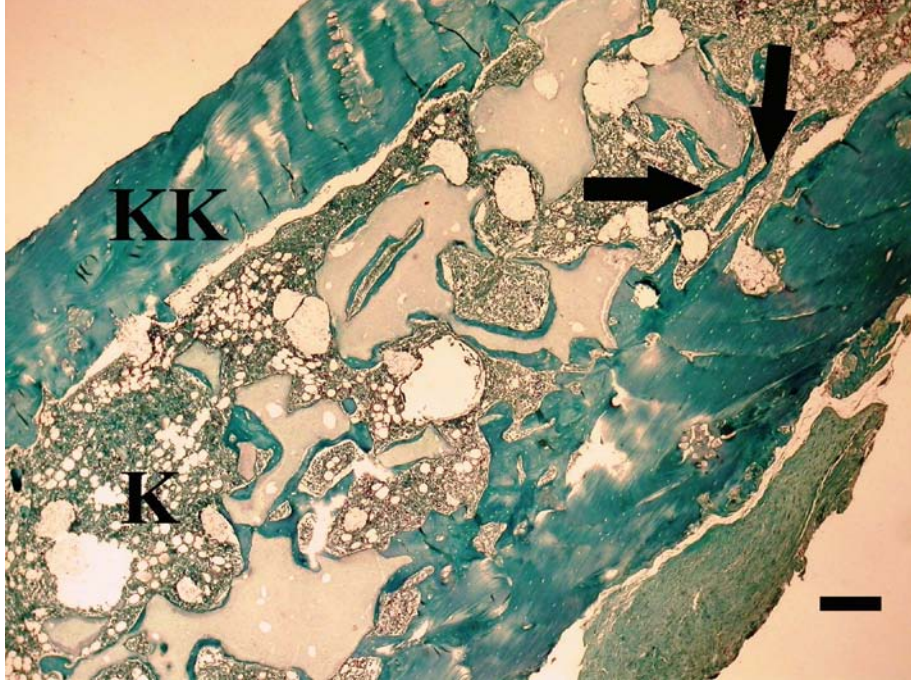
Resim 22b: Grup 2b'ye ait sol tibiannn görünümü. KK: kompakt kemik, K: kemik iliği, kalın ok: spongioz kemik formasyonu (Boyama:Masson Trikom, bar: 200 µm).

GRUP 3A ALLOPLASTİK GREFT +RİFAMİSİN (SAĞ TİBİA)

Defekt alanında osteokondral kemikleşme alanı ve fibril yapımı izlenmektedir. Bu bölgede kemik iliği yapımı söz konusudur. Ancak, korteks oluşumu izlenmemiştir. Osteoblastik aktivitenin varlığı ise gözlenmiştir (Resim 22a, 22b).



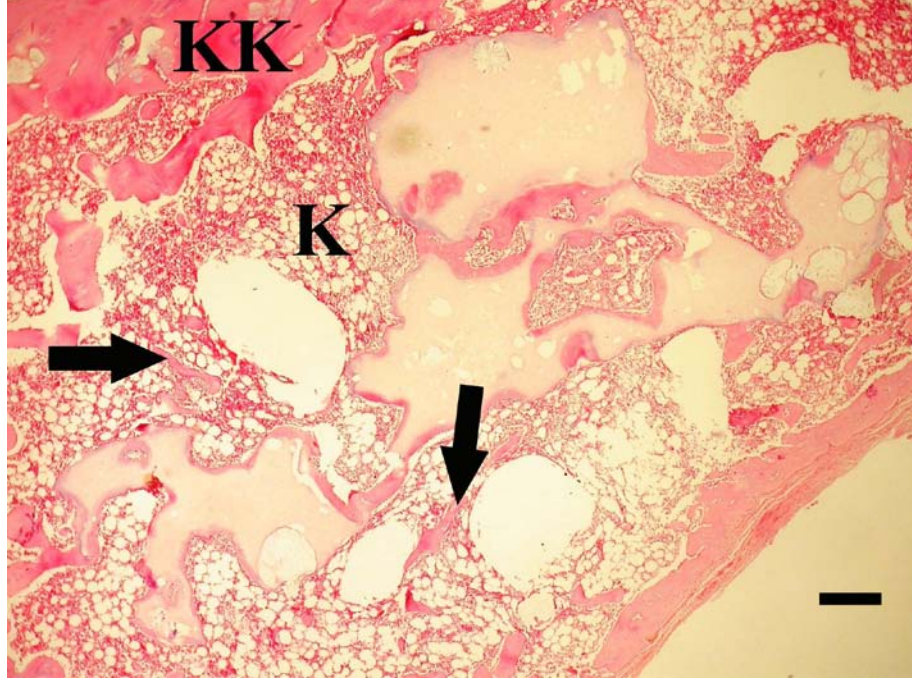
Resim 23a: Grup 3a'ya ait sağ tibianın görünümü. KK: kompakt kemik, K: kemik iliği, kalın ok: spongioz kemik formasyonu (Boyama: Hematoksilen-Eozin(H.E.), bar: 200 µm).



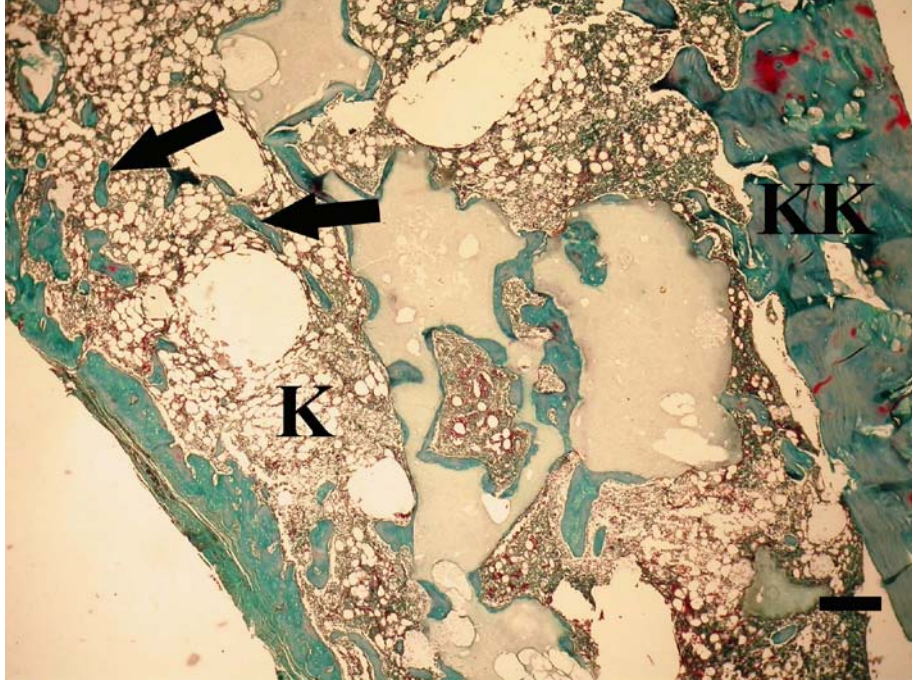
Resim 23b: Grup 3a grubuna ait sağ tibiannın görünümü. KK: kompakt kemik, K: kemik iliği, ok: spongioz kemik formasyonu (Boyama:MassonTrikom, bar: 200 µm).

GRUP 3B ALLOPLASTİK GREFT + SERUM FİZYOLOJİK (SOL TİBİA)

Defekt alanında osteokondral kemikleşme izlenmiştir. Ancak, kompakt kemik alanına yakın bölgede kemik iliği oluşumu dikkati çekmektedir. Zayıf hücresel aktivite izlenmiştir. Korteks oluşumu tespit edilmemiştir (Resim 23a, 23b).



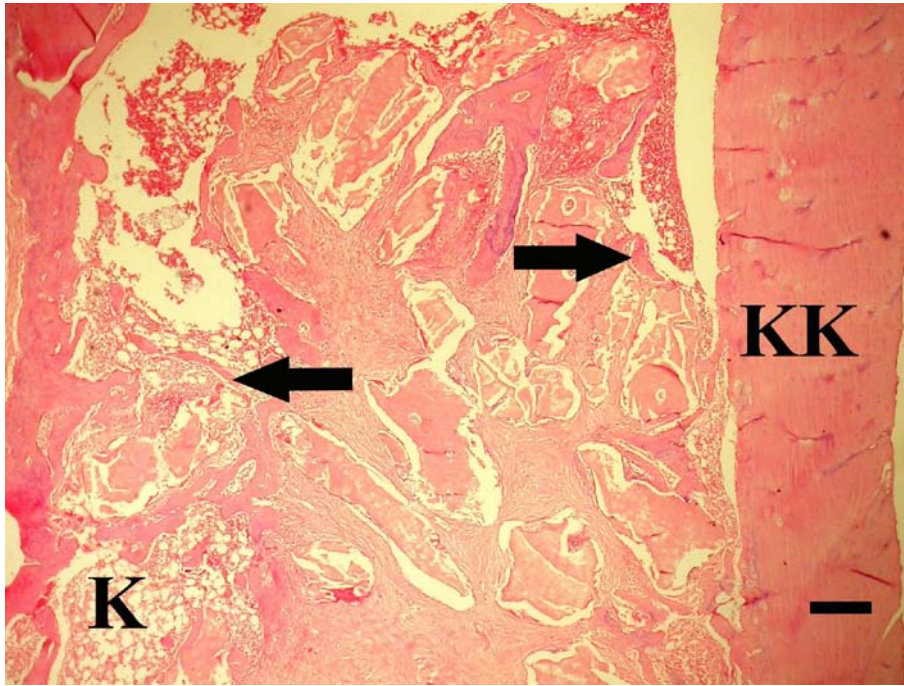
Resim 24a: Grup 3b 'ye ait sol tibianın görünümü. KK: kompakt kemik, K: kemik iliği, kalın ok: spongiöz kemik formasyonu (Boyama: Hematoksilen-Eozin(H.E.), bar: 200 µm).



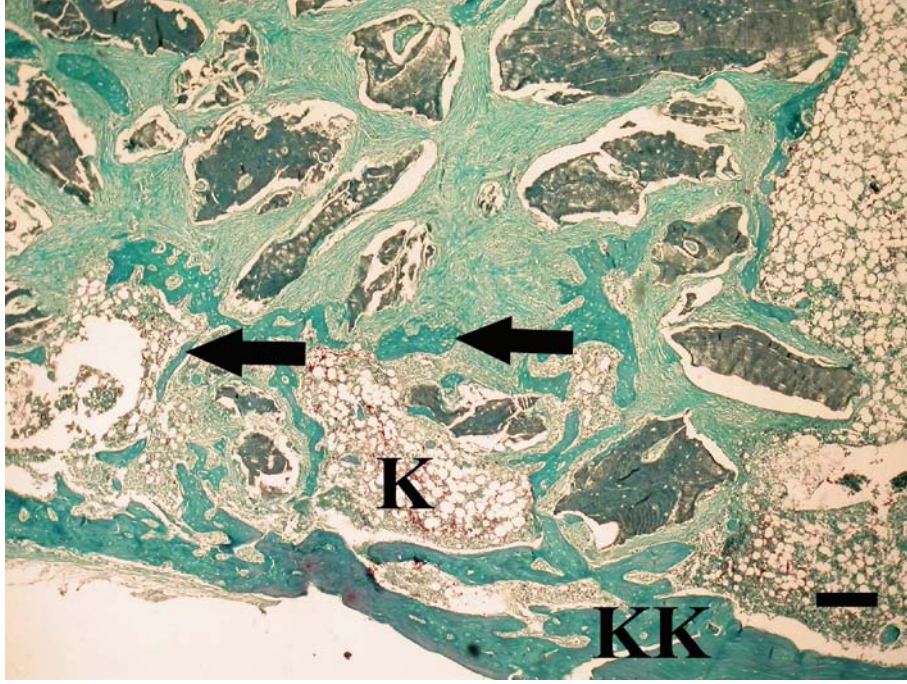
Resim 24b: Grup 3b'ye ait sol tibiannın görünümü. KK: kompakt kemik, K: kemik iliği, kalın ok: spongioz kemik formasyonu(BoyamaMasson Trikom, bar: 200 μ m).

GRUP 4A HETEROGREFT + RİFAMİSİN (SAĞ TİBİA)

Bu grupta en dikkat çekici olarak defekt alanında yaygın fibröz doku gelişimi ve osteokondral kaynama izlenmektedir. Osteoblastik aktivite mevcuttur. Yeni şekillenmeye başlayan kırmızı kemik iliği ve kemikleşme alanları görülmektedir. Korteks izlenmemiştir (Resim 24a,24b).



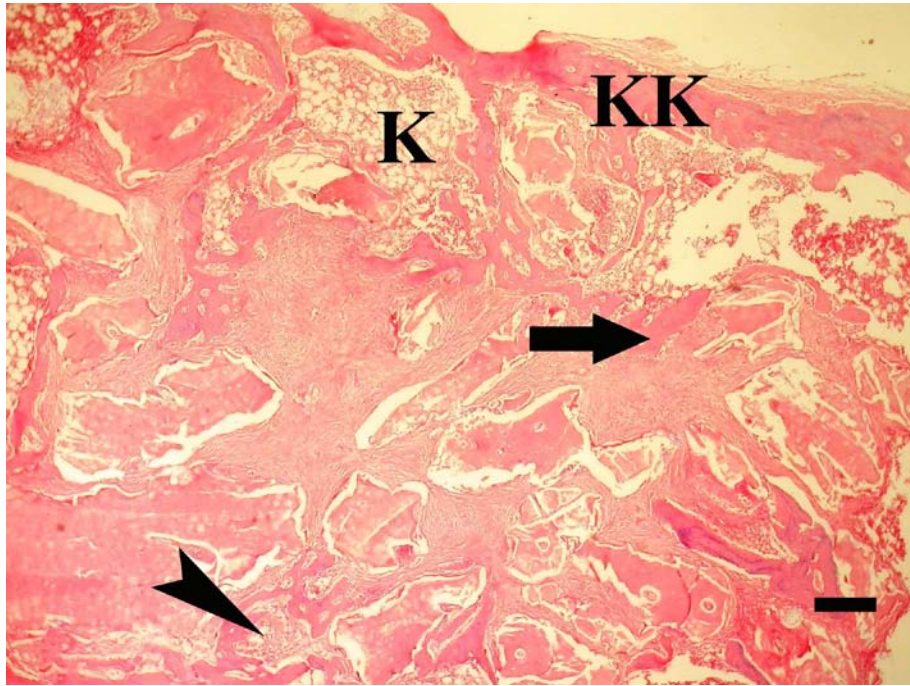
Resim 25a:Grup 4a'ya ait sağ tibianın görünümü. KK: kompakt kemik, K: kemik iliği, kalın ok: spongioz kemik formasyonu (Boyama Hematoksilen- Eozin(H.E.), bar: 200 µm).



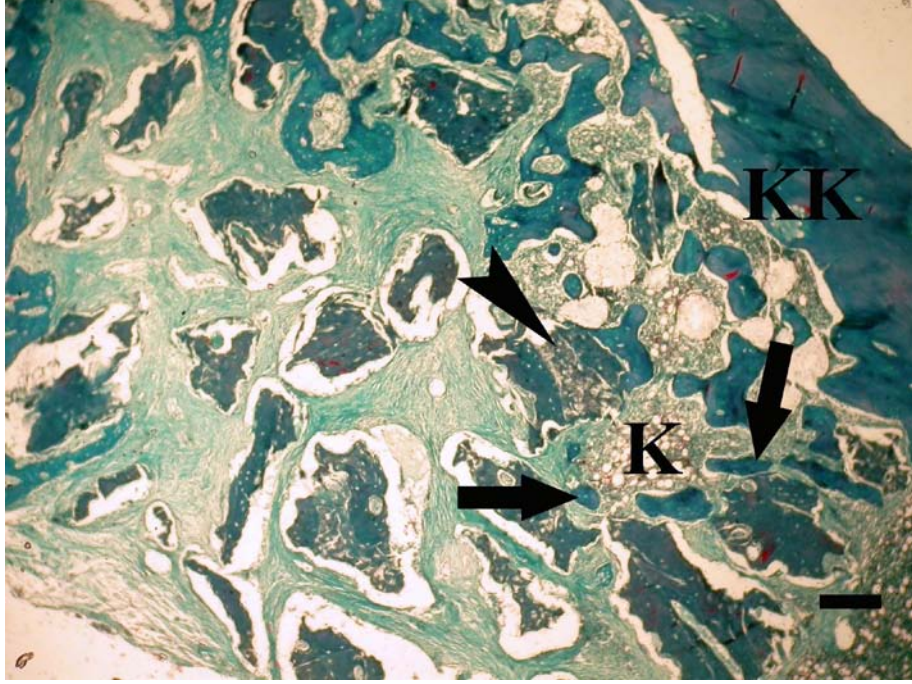
Resim 25b: Grup 4a'ya ait sağ tibiannn görünümü. KK: kompakt kemik, K: kemik iliği, kalın ok: spongioz kemik formasyonu (BoyamaMasson Trikom, bar: 200 μ m).

GRUP 4B HETEROGREFT + SERUM FİZYYOLOJİK (SOL TİBİA)

Defekt bölgesinde kemikleşme alanı zayıf, fibröz doku gelişimi iyi görülmektedir. Kemik iliğinin gelişimi düşük olarak gözlenmiştir. Hücresel aktivite vardır ama sağ tibia defekt bölgesine göre zayıftır. Korteks oluşumu bu grupta izlenmemiştir (Resim 25a,25b).



Resim 26a: Grup 4b'ye ait sol tibianın görünümü. KK: kompakt kemik, K: kemik iliği, kalın ok: spongioz kemik formasyonu (Boyama: Hematoksilen-Eozin(H.E.), bar: 200 μ m).



Resim 26b: Grup 4b'ye ait sol tibiannın görünümü. KK: kompakt kemik, K: kemik iliği, kalın ok: spongioz kemik formasyonu, ok başı: osteoblastik aktivite (Boyama: Masson Trikom, bar: 200 μ m).

	Kaynama	Spongioza	Korteks	Kemik İliği	Toplam
Grup 1A-Denek-1	2	1	0	1	4
Grup 1A-Denek-2	1	1	0	0	2
Grup 1A-Denek-3	1	2	0	0	3
Grup 1A-Denek-4	2	1	0	0	3
Grup 1A-Denek-5	2	2	0	0	4
Grup 1A-Denek-6	1	1	0	0	2
Grup 1A-Denek-7	2	2	0	0	4
Grup 2A-Denek-1	0	0	0	0	0
Grup 2A-Denek-2	0	0	0	0	0
Grup 2A-Denek-3	0	0	0	0	0
Grup 2A-Denek-4	0	0	0	0	0
Grup 2A-Denek-5	0	0	0	0	0
Grup 2A-Denek-6	0	0	0	0	0
Grup 2A-Denek-7	0	0	0	0	0
Grup 3A-Denek-1	1	1	0	1	3
Grup 3A-Denek-2	1	2	0	1	4
Grup 3A-Denek-3	2	1	0	1	4
Grup 3A-Denek-4	1	1	0	1	3
Grup 3A-Denek-5	2	1	0	0	3
Grup 3A-Denek-6	1	2	0	1	4
Grup 3A-Denek-7	2	1	0	0	3
Grup 4A-Denek-1	1	1	0	1	3
Grup 4A-Denek-2	1	1	0	1	3
Grup 4A-Denek-3	2	2	0	0	4
Grup 4A-Denek-4	2	1	0	1	4
Grup 4A-Denek-5	1	1	0	0	2
Grup 4A-Denek-6	1	2	0	1	4
Grup 4A-Denek-7	2	1	0	1	4

Tablo 5: Sağ tibiaların histopatolojik değerleri.

Grup 1A-Denek: Kontrol +Rifamisin (sağ tibia)

Grup 2A-Denek: Allogreft +Rifamisin (sağ tibia)

Grup 3A-Denek: Alloplastik greft +Rifamisin (sağ tibia)

Grup 4A-Denek: Heterogreft +Rifamisin (sağ tibia)

	Kaynama	Spongioza	Korteks	Kemik İliği	Toplam
Grup 1B-Denek-1	1	1	0	0	2
Grup 1B-Denek-2	1	1	0	0	2
Grup 1B-Denek-3	1	0	0	0	1
Grup 1B-Denek-4	1	0	0	0	2
Grup 1B-Denek-5	1	1	0	0	2
Grup 1B-Denek-6	1	1	0	0	2
Grup 1B-Denek-7	1	1	0	0	2
Grup 2B-Denek-1	1	1	0	0	2
Grup 2B-Denek-2	1	1	0	0	2
Grup 2B-Denek-3	1	1	0	1	3
Grup 2B-Denek-4	1	1	0	0	2
Grup 2B-Denek-5	1	1	0	1	3
Grup 2B-Denek-6	1	1	0	0	2
Grup 2B-Denek-7	1	1	0	1	3
Grup 3B-Denek-1	1	1	0	1	3
Grup 3B-Denek-2	1	1	0	1	3
Grup 3B-Denek-3	1	1	0	0	2
Grup 3B-Denek-4	1	1	0	0	2
Grup 3B-Denek-5	1	1	0	1	3
Grup 3B-Denek-6	1	1	0	1	3
Grup 3B-Denek-7	1	1	0	1	3
Grup 4B-Denek-1	1	1	0	1	3
Grup 4B-Denek-2	1	1	0	0	2
Grup 4B-Denek-3	1	1	0	1	3
Grup 4B-Denek-4	1	1	0	0	2
Grup 4B-Denek-5	1	1	0	0	2
Grup 4B-Denek-6	1	1	0	1	3
Grup 4B-Denek-7	1	1	0	1	3

Tablo 6: Sol tibiaların histopatolojik değerleri

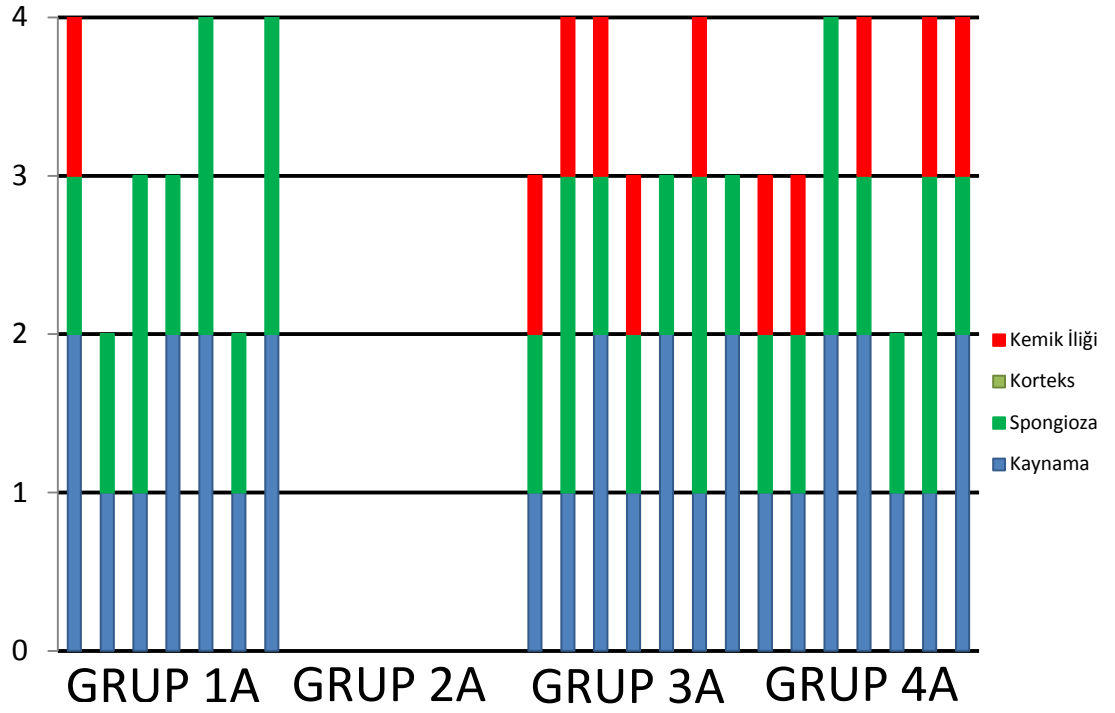
Grup 1B-Denek: Kontrol +Serum Fizyolojik (sol tibia)

Grup 2B-Denek: Allogreft + Serum Fizyolojik (sol tibia)

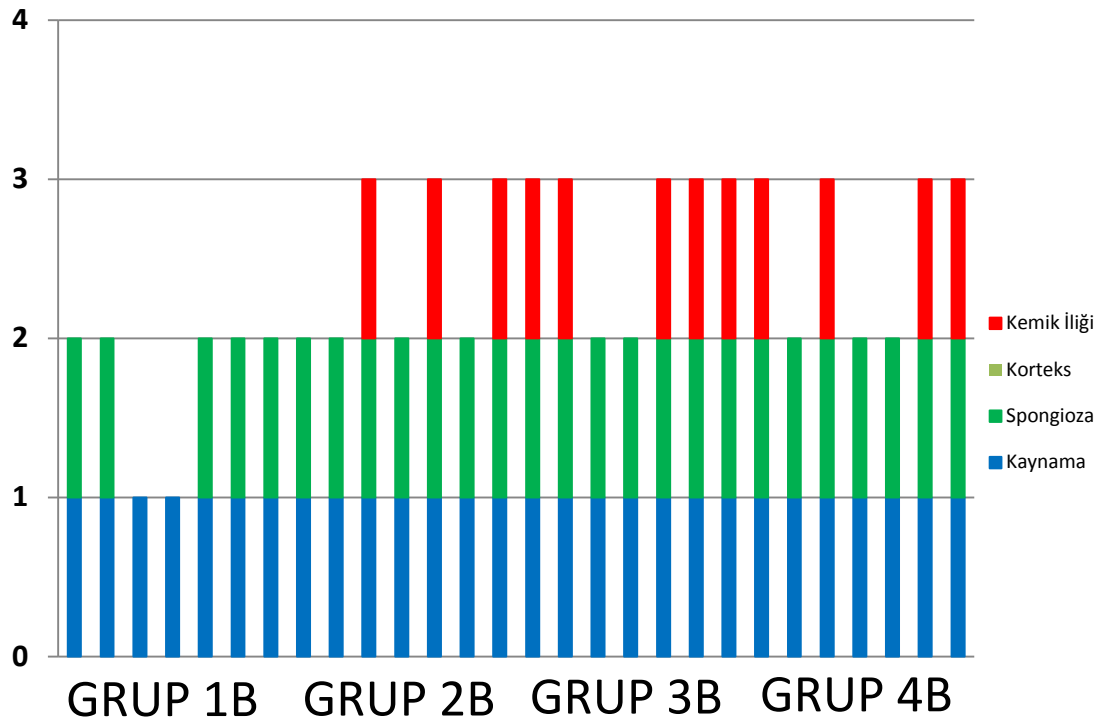
Grup 3B-Denek: Alloplastik greft + Serum Fizyolojik (sol tibia)

Grup 4B-Denek: Heterogreft + Serum Fizyolojik (sol tibia)

Kemik iyileşme skorları arasındaki farkın istatistiksel olarak hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için, Mann-Whitney U testi yapılarak değerlendirildi (Tablo 7-8).



Grafik 1: Sağ tibiaların Kaynama, Spongioza, Korteks ve Kemik iliği değerlerinin dağılım grafiği



Grafik 2: Sol tibiaların Kaynama, Spongioza, Korteks ve Kemik iliği değerlerinin dağılım grafiği

GRUPLAR	Kaynama(p)	Spongioza(p)	Korteks(p)	Kemik İliği(p)	Toplam
GRUP 1A- GRUP 1B	0.023*	0.030*	1.0	0.317	0.008
GRUP 2A- GRUP 2B	<0.001*	<0.001	1.0	0.060	0.001
GRUP 3A- GRUP 3B	0.060	0.141	1.0	1.0	0.030
GRUP 4A- GRUP 4B	0.060	0.141	1.0	0.591	0.041

Tablo 7: Mann Whitney-U testi Sonuçları (p)

* $p < \%5$ (0.05) sonucu anlamlı bulunan değerler için geçerlidir.

$p > \%5$ (0.05) sonucu anlamlı bulunmayan değerler için geçerlidir.

GRUPLAR	Kaynama(u)	Spongioza(u)	Korteks(u)	Kemik İliği(u)	Toplam
GRUP 1A-GRUP 1B	10.5	10	24.5	21	6
GRUP 2A- GRUP 2B	0	0	24.5	14	0
GRUP 3A- GRUP 3B	14	17.5	24.5	24.5	10
GRUP 4A- GRUP 4B	14	17.5	24.5	21	9.5

Tablo 8: Mann Whitney-U testi Sonuçları (u)

Değişkenler kesikli olması nedeniyle istatistiksel değerlendirmede, Mann-Whitney U testi tercih edilmiş olup, analizlerde çift yönlü hipotez ve $P < 0,05$ önemlilik düzeyi dikkate alınmıştır. İstatistiksel değerlendirmede SPSS 12.0 paket programı kullanıldı.

- 1- Sadece rifamisin uygulanan gruptaki kaynama ($p:0.023$) ve spongioza değerlerinin ($p:0.030$) sadece serum uygulanan gruba kıyasla daha iyi olduğu görülmüştür.
- 2- Rifamisinle kombine allojenik kemik grefti uygulanan grup ile sadece allojenik kemik grefti uygulanan grupların kaynama değerleri ($p:<0.001$) ve spongioza değerleri ($p<0.001$) arasında anlamlı farklılık bulunmuş ve rifamisinin allojenik kemik greftiyle uygulandığında iyileşmeyi olumsuz etkilediği görüşüne varılmıştır.

TARTIŞMA

Konjenital veya sonradan kazanılmış kemik defektlerinde ve maksillofasiyal deformiteler nedeniyle gerçekleştirilen operasyon alanlarında sıklıkla kemik grefti ihtiyacı olmaktadır. Spontan iyileşmeye bırakıldığında bu tip defekt bölgelerinde, fibrotik yapının migrasyonunu takiben bölgede matür fibröz doku oluşumu başlar. Fibrotik iyileşmeyle birlikte klinik olarak kaynamama (non-union) ve enkapsülasyon gibi komplikasyonlar da oluşabilmektedir. Bu gibi komplikasyonlardan kaçınmak amacıyla, kemik hücrelerinin bölgede rejenerasyonunu sağlamak amacıyla defektlerin greft materyalleri ile rekonstrüksiyonuna ihtiyaç vardır (147-149).

Yapılan çalışmalarda, greft ile rekonstrükte edilmeyen defektlerde bölgeye bağ dokusu hücrelerinin göç edip fibrotik iyileşme prosedürünü aktif hale getirdiği rapor edilmiştir. Kemik iyileşme prosedürünün bağ dokusuna göre yavaş olması ve osteoblastlar oluşuncaya kadar defektin bağ dokusu ile dolması osteogenezisi olumsuz yönde etkilemektedir. Böyle bir durum sonucu oluşan fibrotik dokunun ise kemik dokusu gibi fonksiyon göstermeyip, kuvvetlere karşı dirençli olmaması en büyük dezavantajdır. Kemik dokusu gibi yapısal olarak sağlam olmayan fibrotik dokunun, defekt alanının fonksiyonunu yerine koyamaması; psödoartroz, enkapsülasyon, kaynamama (non-union) gibi olası problemleri de gündeme getirmektedir (150).

Kliniğimizde de, defektlerin greftlerle rekonstrüksiyonun önemini vurgulamak amacıyla deneysel araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmalardan olan, Gülsün ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada, sentetik kemik grefti ile ksenojenik kemik greftinin osteogenezis üzerine etkileri deneysel olarak kıyaslanmış ve araştırmalarında greft uygulanan kaviterlerde kontrol grubuna göre daha başarılı bir osteogenezisin gerçekleştiğini saptamışlardır (123).

Kaya ve arkadaşları, sentetik alloplast greft materyali ile ksenojenik kemik greftinin osteogenezis üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, greft uyguladıkları kaviterlerde kontrol grubuna göre daha başarılı bir osteogenezisin gerçekleştiğini saptamışlardır. Ayrıca sentetik kemik alloplastlarının daha biouyumlu

özelliğinde olduğunu bildirerek, bu materyallerin kraniomaksillofasial cerrahinin çoğu alanında kullanımları açısından çalışmaların devam etmesi gerektiğini vurgulamışlardır (150).

Tanrikulu ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada, kemik içi defektlerde allojenik kemik grefti ve membran kombinasyonunu kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Rekonstrükte edilen defektlerde tama yakın bir kemik iyileşmesi görülürken, boş bırakılan defektlerin büyük kısmında ise fibrotik iyileşme görüldüğünü rapor etmişlerdir (151).

Kliniğimizde yapılan bir diğer deneysel tez çalışmasında da demineralize kemik matriks partikülleri içeren kalsiyum sülfat esaslı putty ile β -trikalsiyum fosfat granüllerinin kemik içi kavitelerinde iyileşme üzerine etkileri histopatolojik olarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar iki greft materyali arasında istatistiksel olarak fark olmadığını bildirirken, defektlerin greftle rekonstrüksiyonunun önemini rapor etmişlerdir (152).

Kavak ve arkadaşları ise, iki sentetik greft materyalini karşılaştırdıkları çalışmalarında, geniş kemik içi defektlerinde tam bir osteogenezis oluşumu için defektin greft materyalleri ile rekonstrükte edilmesinin gerektiğini bildirmişlerdir (153).

Topikal antibiyotikler tıbbın pek çok alanında yıllardır uygulanmaktadır. Bu amaçla tetrasiklin, tobramisin, sefalotin, vankomisin, nitrofurazon, rifamisin, povidon iyot, klorheksidin gibi bir çok antibiyotik/antibakteriyel ajan kullanılmıştır. Rifamisinle ilk lokal uygulama 1963'te akciğer kavernlerinde yapılmıştır (154). Cerrahi ve travmatik yaralarda enfeksiyonun önlenmesinde topikal antibiyotik uygulamasının çok etkili olduğuna dair pek çok yayın mevcuttur. (155-157).

Mandell ve arkadaşlarının rifamisinin de içinde olduğu 9 farklı antimikrobiyal ajanla yaptıkları bir hayvan çalışmasında, farelere subkütanoz, intraperitonel veya intravenöz stafilokok suşları enjekte edilmiş ve enfeksiyon kontrolünde rifamisinin diğer antistafilokokal antibiyotiklerden daha etkili olduğu görülmüştür (158).

Petri ve arkadaşları 25 Ginea Pig'inde yaptıkları çalışmada, oluşturulan deneysel kalvarial defektlere değişik oranlarda tobramisin ve sefalotinle kombine dondurulmuş kurutulmuş demineralize ve mineralize kemik greftleri uygulamışlardır. Osteojenik aktiviteyi değerlendirmek amacıyla Stronsiyum-85 in mikroskopik analizi yapılmıştır. Demineralize kemik greftinin mineralize grefte kıyasla osteojenik aktivitenin daha fazla olduğu görülmüştür. Antibiyotik katkısının osteojenik aktiviteye katkısı olmadığını ancak yara yerindeki yüksek antibiyotik konsantrasyonunun kontamine kemik defektlerinin iyileşmesinde etkili olduğunu bildirmişlerdir (159).

Petri ve arkadaşları 10 köpekte yaptıkları çalışmada, hayvanların ulnalarında oluşturulan deneysel fraktür hattına Staphylococcus aureus ve Pseudomonas aeruginosa enjekte etmişlerdir. Kontrol grubunda osteomyelit ve iyileşme bozukluğu görülürken, antibiyotik (sefalotin ve tobramisin) katkılı demineralize kemik grefti uygulanan grupta çok iyi bir iyileşme gözlenmiştir. 5 ay sonra yapılan testlerde antibiyotik katkılı kemik grefti ile tedavi edilen fraktüre kemik direncinin %89 oranında daha iyi olduğu görülmüştür (160).

Iselin ve arkadaşları el yaralanmalarında topikal rifamisin kullanımının yararlı olduğunu, rifamisinin hem enfeksiyonu kontrol altına aldığını, hem de yara iyileşmesini kontrol grubuna göre hızlandırdığını bildirmiştir. Çalışmasında el yaralanması sonrası ameliyat edilen hastalarda povidon iyot solüsyonu ile rifamisin topikal uygulamalarının etkinliği karşılaştırılmış, yara iyileşmesi miktarı ve kalitesi değerlendirilmiştir. Rifamisin grubunda enfeksiyon belirtilerinin belirgin şekilde azaldığı ve iyileşmenin daha hızlı olduğu görülmüştür (161).

Petri ve arkadaşlarının 30 Yeni Zellanda tavşanı ile yaptıkları çalışmada, mandibula ramus bölgesinde deneysel kırık hattı oluşturulmuş ve kırık hattı Stafilokokus aureus ve Bakteroides melaninogenikus enjekte edilerek enfekte edilmiştir. Antibiyotik katkılı kemik grefti (tobramisin) uygulanan kırık hattında osteomyelit gelişmeksizin tam birleşme gözlenmiştir. Ayrıca kontrol grubuna kıyasla daha hızlı vaskülarizasyon ve osteogenezis görülmüştür. Petri büyük oranda antibiyotik katkılı kemik grefti uygulamalarında antibiyotiğin seruma geçeceğinin

göz ardı edilmemesini ve parenteral olarak verilen antibiyotikle birlikte doz ayarlamasının iyi yapılması gerektiğini bildirmiştir (162).

Petri ve arkadaşları 25 üçüncü molar gömük operasyonu sonrası çekim soketine antibiyotik (sefalotin ve tobramisin) katkılı allojenik kemik grefti uygulamış, osteitis ve enfeksiyon varlığı ile radyografik muayenede kemik yoğunluğu değerlendirilmiştir. Osteitis görülmezken 4 kontrol grubunda enfeksiyon görülmüştür. Antibiyotik katkılı allojenik greft ile tedavi edilmiş hiçbir vakada enfeksiyon görülmezken 6 aylık radyografik muayenelerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kemik yoğunluğunda belirgin bir artış gözlenmiştir (163).

Marchesoni ve arkadaşları tarafından, rifamisin romatoid artrit için lokal tedavisindeki etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmada, diz sinoviyiti ve romatoid aritri olan 87 hastada rifamisin ile triamsinolon asetonid karşılaştırılmıştır. Haftalık rifamisin intraartiküler enjeksiyon yapılan grupla tek doz triamsinolon asetonid uygulanan grubun tedavi sonucunda değerlendirmeleri yapılmıştır. Rifamisin uygulanan hastalarda beklenmeyen hiçbir yan etki görülmemiştir. Romatoid sinoviyiti'nin tedavisinde rifamisin için lokal tedavide triamsinolon asetonid'den daha az etkili olduğu görülmüştür (164).

Masters ve arkadaşları, 15 hastada kemik içi periodontal defektlere 50mg/ml tetrasiklin hidroklorid ile kombine demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik grefti uygulamışlar, 6 aylık takip sonucunda kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında, cep derinliğinde istatistikî olarak belirgin bir azalma kaydetmemişlerdir. Çalışmadaki hasta sayısının azlığının buna neden olabileceğini vurgulamışlardır (165).

Raad ve arkadaşları tarafından santral venöz kateter uygulanacak 298 vaka ile yapılan bir çalışmada, 147 vakada minosiklin ve rifampin emdirilmiş kateter ve 151 vakada ise standart kateter uygulanmıştır. Alınan kültür ve enfeksiyon kontrolleri sonucunda minosiklin ve rifampin emdirilmiş kateter uygulanan vakalarda enfeksiyonun ve bakteri kolonizasyonunun belirgin şekilde azaldığı görülmüştür (166).

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir invitro çalışmada, nitrofurazon ve rifamisin Stafilokokus aureus, Metisiline dirençli Stafilokokus aureus, Stafilokokus epidermidis, Escherichia coli ve Pseudomonas aeruginosa olmak üzere 5 farklı mikroorganizma türüne etkinliği araştırılmış, Stafilokokus aureus, metisiline dirençli Stafilokokus aureus, Stafilokokus epidermidise nitrofurazon ile rifamisin kombine kullanımının en etkili olduğu görülmüştür (167).

Saydam ve arkadaşlarının yaptığı deneysel bir çalışmada, ratların sırtında oluşturulan tam kalınlıkta dairesel doku defektine nitrofurazon ve rifamisin uygulanmıştır. Sonuçta nitrofurazonun, tek başına uygulandığında, tam kalınlıktaki yaralarda iyileşmeyi geciktirdiği, ancak rifamisin ile kombine edildiğinde yara iyileşmesine olumsuz bir etkisinin bulunmadığı görülmüştür. Rifamisin nitrofurazon ile sinerjistik etki gösterdiği görülmüştür (168).

Sivolella ve arkadaşları tarafından 10 hasta üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, piezo ile yapılan gömük üçüncü molar operasyonu esnasında kaldırılan kemik partikülleri toplanıp, bir grupta rifamisin sv içinde diğer grupta ise serum fizyolojik içerisinde bekletilerek bakteri üremesi karşılaştırılmıştır. Rifamisin sv solüsyonundaki örneklerde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak daha düşük bakteriyel kontaminasyon gözlenmiştir (169).

Buttaro ve arkadaşları, 18 Yorkshire domuzunda deneysel tibial defekt oluşturmuşlardır. Bir gruba antibiyotik katkılı kemik allogrefti (300mg/gr vankomisin) uygulanmış diğer gruba ise antibiyotik içermeyen kemik allogrefti uygulanmışlardır. Postoperatif 1. , 2. ve 3. ayda sakrifiye edilen hayvanlarda radyografik, histolojik ve immünohistokimyasal sonuçlarda belirgin bir fark görmemişlerdir. Yüksek konsantrasyonlarda vankomisin osteoblast replikasyonunu azalttığını ve hücre ölümüne neden olduğunu gözlemişlerdir. Aynı çalışmada, diz artoplastisi yapılacak hastalarda kullanılacak kansellöz kemik grefti antibiyotikle kombine uygulanmışlardır. 10 hastaya vankomisinli kemik grefti, 5 hastaya gentamisinle kombine kemik grefti, 5 hastaya ise tobramisinle kombine kemik grefti uygulanmışlardır. Sonuçta nefrotoksisite görülmesiz 15 güne kadar idrarda vankomisin izlenmiştir. 2 yıllık takip sonucunda greft rezorpsiyonu görülmezken

sadece 1 hastada operasyondan 10 ay sonra enfeksiyon görülmüştür. Vankomisin katkılı greft uygulaması sonrası ilk 48 saat lokal antibiyotik konsantrasyonunun parenteral doz sonrasına göre 30 kat daha fazla olduğu, buna karşın nefrotoksisitenin görülmediği bildirilmiştir (170).

Şahin ve arkadaşları tarafından 84 rat ile yapılan deneysel bir çalışmada, hayvanların damaklarının merkezinde punch biyopsi aletiyle oluşturulan 4 mm çapında eksizyonel yara yüzeyine klorheksidin diglukonat (CHX) %1 jel (Corsodyl®), oktenidin (Oc-tenisept®), poliheksanid solüsyon (Prontoral®), hyaluronik asid %0.8 jel (Gengigel®) ve kontrol grubu olarak da serum fizyolojik her gün 1 dakika olarak uygulanmıştır. Sonuçta deney ve kontrol gruplarında defekt kenarları arasındaki ortalama uzaklığın zamanla anlamlı olarak azaldığı, defekt çaplarındaki en büyük azalmanın istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde poliheksanid solüsyon (Prontoral®) kullanılan grupta olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Çalışmada test edilen oral ajanların eksizyonel bir yara üzerine uygulandıklarında, yara iyileşmesi üzerine herhangi bir negatif etkiye sahip olmadıkları, bunun yanında poliheksanid solüsyon ile en iyi yara iyileşmesi sonucuna ulaşılmıştır. Antimikrobiyal ajanların topikal uygulamalarının donör bölgedeki iyileşme sürecini bozmadığı ve cerrahi bölgenin iyileşmesine katkıda bulunmak için kullanılabileceği düşünülmüştür (171).

Köşüş ve arkadaşlarının yaptığı klinik bir çalışmada, sezeryan yapılan 1272 hasta iki gruba ayrılmış, birinci gruptaki hastalara preoperatif ve postoperatif olarak kesi yerine povidon iyot, ikinci gruptaki hastalara ise povidon iyot antiseptiğine ek olarak sutureasyondan önce cilt altına rifamisin sv uygulamışlardır. Sonuç olarak da cilt altına uygulanan rifamisin svnin kesi yeri enfeksiyonunu önlediği görülmüştür (172).

Kemik grefti uygulamalarından sonra en sık karşılaşılan komplikasyon lokal enfeksiyondur. Özellikle enfekte kemiğin rekonstrüksiyonunda enfeksiyona karşı sistemik antibiyoterapi yeterli olmamakta, operasyon bölgesinde lokal enfeksiyon gelişebilmektedir. Bu durum kemik grefti uygulanmasında iyileşmeyi olumsuz etkileyecek faktörlerin eliminasyonu ve iyileşmenin hızlanması amacıyla değişik

yöntem arayışlarına neden olmuştur. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, kemik defektlerinde kullanılmak üzere hazırlanan kemik greft materyallerinin antibiyotik/antibakteriyal ajanlarla kombinasyonunun kullanılmasını önermektedir. Bu kombinasyonların amacı; greft materyallerinin tek başına kullanıldıklarında ortaya çıkan dezavantajların, antibiyotik/antibakteriyal ajanlar tarafından enfeksiyonun kontrol edilmesi ile ideal iyileşmeye ulaşma isteğidir.

Çalışmamızda kuvvetli bakterisidal etkinliğinin yanında düşük toksisite ve yan etki özelliklerine sahip rifamisini üç farklı tipte kemik greft materyaliyle kombine uygulayıp histopatolojik sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak değerlendirdik. Deneysel çalışmamız sonucunda; rifamisin-kemik grefti kombinasyonunun doku ile uyumlu olduğu ve istenilen miktarda osteogenezis oluşturduğu görüldü. Kemik kavitesi içine uygulanan rifamisinin, osteogenezisi olumlu yönde etkilediği görüşüne varıldı.

SONUÇLAR

Rifamisinin yalın ve kemik greftleriyle kombine kullanılmasının kemik iyileşmesine etkisinin deneysel olarak değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmamızın sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- 1- Tüm defektlerimizde komplikasyonsuz iyileşme gözlenmiştir.
- 2- Sadece rifamisin uygulanan defektlerde kemik iyileşmesinin, sadece serum uygulanmış defektlere kıyasla daha iyi olduğu görülmüştür. Sonuçlar istatistiksel olarak da farklı bulunmuştur.
- 3- Hiçbir gruptaki defektte korteks olumuşu izlenmemiştir.
- 4- Her dört grupta kullanılan greft materyalleri, fibrotik dokunun defekt bölgesine doğru ilerlemesine engel olurken, mikroskopik incelemede ihmal edilebilecek seviyede fibrotik büyüme belirlendi.
- 5- Rifamisinle allogreft uygulanan kemik defektlerinde histopatolojik olarak iyileşme görülmemiştir.
- 6- Rifamisinle kombine greft uygulanan defektlerdeki histopatolojik iyileşme yalın kemik grefti uygulanan defektlerdekine oranla daha iyidir. Ancak istatistiki anlamlı bir fark görülmemiştir.

Sonuç olarak, rifamisinin oral ve maksillofasiyal cerrahide; kemik defektlerine, yalın ya da farklı kemik greftleriyle kombine edilerek uygulanmasının, osteogenezisi olumlu yönde etkileyebileceği kanısına vardık. Kemik defektlerinin onarımında antibiyotik katkılı kemik grefti kullanımlarının kemik iyileşmesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılacak ileri dönem çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın, daha uzun takip süreli, farklı antibiyotik türleri ve enfekte kemik defektleri ile yapılacak ileri deneysel ve klinik çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Aslan M. Kemik İyileşmesinde Trombositten Zengin Plazmanın (Platelet Rich Plasma–PRP) Etkisinin Deneysel Olarak Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri, 2006;12-34.
- 2- Mc Lean FC, Urist MR. Bone: Fundamentals of the Physiology of Skeletal Tissue. 3rd ed. Chicago, University of Chicago Press, 1968.
- 3- Ogino Y, Ayukawa Y, Kukita T, Koyano K. The contribution of platelet-derived growth factor, transforming growth factor- β 1, and insulin-like growth factor-I in platelet-rich plasma to the proliferation of osteoblast-like cells Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101:724- 729.
- 4- Nordin M, Frankel VH. Biomechanics of Whole Bone and Bone Tissue. Philadelphia, Lea and Febiger, 1980; 15-60.
- 5- Mc Lean FC, Urist MR. Bone: Fundamentals of the Physiology of Skeletal Tissue. 3rd ed. Chicago, University of Chicago Press, 1968.
- 6- Simmons DJ. Fracture healing. In Urist MR (ed): Fundamental and Clinical Bone Physiology. Philadelphia, JB Lippincott, 1980;283-330.
- 7- Ham AW, Harris WR. Repair and transplantation. In: Bourne GH (ed): Biochemistry and Physiology of Bone. Vol I. New York, Academic Press, 1971;.338-399.
- 8- Aslan M, Kemik Defektlerinin İyileşmesinde Kemik Greftlerinin ve Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu Yönteminin Etkilerinin İncelenmesi ve Karşılaştırılması, Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2002; 2-10.
- 9- Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO, Basic Histology. AYTEKİN Y, Temel Histoloji, İstanbul, Barış Kitabevi, 1998;132-146.

- 10- Erdoğan D, Hatiboğlu M, Görgün M, Ilgaz C: Genel Histoloji, Ankara,; Hatiboğlu Yayınevi, 1999; 107-117.
- 11- Clara M, Maskar Ü. : Histoloji. Sermet Matbaası, 1961; 274-306.
- 12- Atılğan S, Kalsiyum Sülfat Partikülleri ile β -Trikalsiyumfosfat/Hidroksilapatit Granüllerinin Kemik İçi Kavitelerinde Osteogenezis Üzerine Olan Etkilerinin Deneysel Olarak Karşılaştırılması, Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2006; 6-20.
- 13- Bancroft JD, Stevens A, A Theory and Practice of Histological Techniques. 4th edition, Churchill Livingstone, New York, Chapter 15, Bone, 1996; 309- 339.
- 14- Gartner LP, Hiatt JL., Color Textbook of histology, 2nd Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Chapter 7, Cartilage and Bone, 2001; 129- 153.
- 15- Cormack DH.: Essential Histology, JB Lippincott Company, Philadelphia, Chapter 8, Dense Connective Tissue, Cartilage, Bone and Joints,1993; 159- 190.
- 16- Fawcett DW, Jesh RP: Bloom&Fawcett's Concise Histology, 2nd Ed., A member of the Hodder Headline Group, London, Chapter 6, Bone, 2002; 87- 99.
- 17- Lynch SE, Genco RJ, Marx RE, Tissue Engineering Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics. Quintessence Publishing Co., Coral Stream, Illionis Chapter 2, Biology of Bone Healing: Its Impact on Clinical Therapy,1999; 17-55.
- 18- Huang YH, Polimeni G, Qahash M, Wikesjö UM. Bone morphogenetic proteins and osseointegration: current knowledge - future possibilities. Periodontol 2000. 2008;47: 206-223.
- 19- Alpaslan C, Irie K, Takahashi K, Ohashi N, Sakai H, Nakajima T, Ozawa H. Long-term evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 induced bone formation with a biologic and synthetic delivery system. Br J Oral Maxillofac Surg. 1996; Oct; 34(5):414- 418.

- 20- Irie K, Alpaslan C, Takahashi K, Kondo Y, Izumi N, Sakakura Y, Tsuruga E., Nakajima T ES, Ozawa H, Yajima T. Osteoclast differentiation in ectopic bone formation induced by recombinant human bone morphogenetic protein 2 (rhBMP-2). *J Bone Miner Metab.*2003;21(6):363- 369.
- 21- Kalfas IH. Principles of Bone Healing. *Neurosurg Focus* 2001;10:1-4.
- 22- Bölükbaşı, N. Alveol kemiği implant ilişkisi. İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Oral İmplantoloji Anabilim Dalı. Seminer çalışması. *Med* 2004; 9 :201-223.
- 23- Cowin, S. C. *Bone Mechanics Handbook*. 2nd edn. Boca, Raton, London, New York, Washington: CRC Press. 2001; (1): 1-68, (2): 1-24.
- 24- Donald S. G., Bassam A. M., Andrei A. C. Biology of allografting. *Orthop Clin North Am.*1998; 29: 199-204.
- 25- Ducy, P., Zhang, R., Geoffroy, V., Ridall, A. L., and Karsenty, C., *Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation; Cell*, 1997;89: 747.
- 26- Frost, H. M. *Introduction to a New Skeletal Physiology*, Vol.1 and II, Pajaro Group, Pueblo; 1995.
- 27- Garant, P. R. (2003) *Oral Cells And Tissues*. Quintessence Publishing Co. Inc. Illinois: Chapter 7-8; 442-57.
- 28- Jee WSS. *Integrated Bone Tissue Physiology: Anatomy and Physiology*. In: Cowin SC (ed). *Bone Mechanics Handbook*. 2001;2. ed. CRC Press, Florida; 1- 68.
- 29- Leung, M. C., G. Y. Ng, et al. "Effect of ultrasound on acute inflammation of transected medial collateral ligaments." *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 963-966.
- 30- Meade JB, Cowin SC, Klawitter JJ, Van Buskirk WC, Skinner HB. Bone remodeling due to continuously applied loads. *Calcif Tissue Int*; 1984; 36: 25-30.

- 31- Oral O. L-Dopa'nın (Allojenik greft uygulanan ve uygulanmayan) kemik defektlerinin iyileşmesi üzerine olan etkilerinin deneysel araştırılması Doktora tezi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı. İstanbul; 2000; 4-22.
- 32- Parfitt A.M. Problems in the application of in vitro systems to the study of human bone remodeling. *Calcif. Tissue Int.* 1995; 56 (Suppl.1): 5-7.
- 33- Soydan N. Genel Histoloji. İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul, 1985;100-119.
- 34- Themistocleous GS, Katopodis H, Sourla A, Lembessis P, Doillon CJ, Soucacos PN, Koutsilieris M. Three-dimensional type I collagen cell culture systems for the study of bone pathophysiology. *In Vivo* 2004; 18 : 687-696.
- 35- Escarot-Charrier B, Glorieux FH, Vanderrest M, et al. Osteoblasts isolated from mouse calvaria initiate matrix mineralization in culture. *J Cell Biol* 1983; 96: 639.
- 36- Owen M. Histogenesis of bone cells. *Calcif Tissue Res* 1978; 25: 205.
- 37- Marks SC Jr. The origin of osteoclasts: Evidence, clinical implications and investigate challenges of an extraskeletal source. *J Oral Pathol* 1983; 12: 226.
- 38- Horton MA, Rimmer EF, Moore A, et al. On the origin of the osteoclast: The cell surface phenotype of rodent osteoclasts. *Calcif Tissue Int* 1985; 37: 45-50.
- 39- Kaye M. When is it an osteoclast? *J Clin Pathol* 1984; 37: 398.
- 40- Bonnucci E. New knowledge on the origin, function and fate of osteoclasts. *Clin Orthop Rel Res* 1981; 158: 252.
- 41- Underwood JCE. Editorial: From where comes the osteoclast? *J Pathol* 1984; 144: 225.
- 42- Horton MA, Rimmer EF, Lewis D, et al. Cell surface characterization of the human osteoclast: Phenotypic relationship to other bone marrow-derived cell types. *J Pathol* 1984; 144: 281.

- 43- Aghaloo T.L., Moy P.K., Freymiler E.G. Investigation Of Platelet-Rich Plasma in Rabbit Cranial Defects: A Pilot Study. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2002; 60 (10):1176–1181
- 44- Gehron-Robey, P., Boskey, A. L. (1996) The biochemistry of bone, in *Osteoporosis*. Marcus, E., Feldman, D., Kelsey, J., Eds., Academic Press, San Diego, chap.4. 1996;74-8.
- 45- Gorski JP. Is all bone the same? Distinctive distributions and properties of non-collagenous matrix proteins in lamellar vs. woven bone imply the existence of different underlying osteogenic mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med*; 1998; 9: 201-223.
- 46- Lian, J. B., and Stein, G. S., Osteoblast biology, in *Osteoporosis*, Marcus, R., Feldman, D., and Kelsey, I., Eds., Academic Press, San Diego, chap. 2. 1996; 23-7.
- 47- Lian, J. B., Stein, G. S., Canalis, E., Gehron-Robey, P., and Boskey, A. L., Bone formation: osteoblast lineage cells, growth factors, matrix proteins and the mineralization process, in *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 4th ed., Favus, M. 1., Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, chap. 3. 1999; 79-86.
- 48- Korkusuz F, Korkusuz P, Özkul A. Identification of substance P receptors on fibroblast-like cells derived from the periosteum: an in vitro cell culture study. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi* 2006; 17 :94-100.
- 49- Boyne P.J. Tissue Transplantations. in: *Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery*. Kruger G.O. (ed) 6th ed., C.V. Mosby Co., St. Louis 1984; 296 - 332.
- 50- Şimşek A, Çakmak G, Cila E. Kemik greftleri ve kemik greftlerinin yerini tutabilecek maddeler. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi*. 2004; 3: 3-4.
- 51- Bernard GW. Healing and repair of osseous defects. *Dent Clin North Am* 1991; 35: 469-477.
- 52- Martin, R.B. Burr, D.B. Mechanical adaptation, in *Structure, Function and Adaptation Of Compact Bone*. Raven Press, New York, 1989; chaps.2, 4, 7 and 8.

- 53- The Orthoteers Orthopedic Education Resource, 10 January 2001. Bone & fracture mechanics, Bone-structure & function. Available at : <http://www.orthoteers.co.uk> Giriş tarihi 24 Şubat 2004.
- 54- Türek, S. L. Ortopedi İlkeleri ve Uygulamaları. Florida - Miami: Mount Sina Tıp Merkezi ve Miami Kardiyoloji Enstitüsü; 1980; 32-151.
- 55- Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L, et al. The biosynthesis of collagen and its disorders. N Engl J Med 1979; 301: 13.
- 56- Sikavitsas VI, Temenoff JS, Mikos AG. Biomaterials and bone mechanotransduction. Biomaterials; 2001; 22 : 2581-2593
- 57- Glimcher MJ. Handbook of Physiology: Endocrinology. Vol: 7. Baltimore, The Williams and Wilkins Company, 1976; 25-116.
- 58- Sandy C. Marks, J.R. and Steven N. Popoff: Bone cell biology: The regulation of development, structure and function in the skeleton. The American Journal Of Anatomy; 1988; 183: 1-44.
- 59- Fonseca RJ, Walker RV. Oral and Maxillofacial Trauma. V.1, WB Saunders, Philadelphia, 1991.
- 60- Kabisch, W.T., De Bruyn, P.P., Pabuwal, S. N. Quantitative characteristics of phagocytic organs. Anat Rec. 1968 Jun; 161(2): 197-210.
- 61- Buser D, Dahlin C, Schenk RK. Guided Tissue Regeneration in Implant Dentistry. Quintessence, Chicago, 1994.
- 62- Monoli A. Maxillofacial Trauma, The Williams and Wilkins, Baltimore, 1984.
- 63- Schenk RK. Histophysiology of bone remodeling and bone repair. In: Lin OCC, Chao EVS (eds): Perspectives on Biomaterials. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1986;75-94.

- 64- Ham AW, Cormack DH. Histophysiology of Cartilage, Bones and Joints. J.B. Philadelphia and Toronto: Lippincott Company 1979.
- 65- Paul F. Calcium Metabolism of Bone 2nd ed, Blackwell Scientific, Oxford, Edinburgh, 1968.
- 66- Polson AM, Heijl LC. Osseous Repair in Intrabony Periodontal Defects. J Clin Perio 1978; 5: 3
- 67- Simmons DJ. Fracture healing. In Urist MR (ed): Fundamental and Clinical Bone Physiology. Philadelphia, JB Lippincott,1980; 283-330.
- 68- Parfitt, A. M. The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data, in Bone Histomorphometry: Techniques and Interpretation. Recker, R. R., Ed., CRC Press, Boca Raton, FL,1983; 143.
- 69- Frost, H. M. The biology of fracture healing on over viewfor clinicians part I. Clin Orthop Rel Res; 1989; 248: 283-293.
- 70- Rockwood & Green. Fractures. Lippincot Company, Philadelphia, Toronto; copyright, 1975; 97-105.
- 71- Weber, B. G., Cech,O. Pseudoarthrosen. Verlag Hans Huber, Bern 1973.
- 72- Alturfan, A. K., Akalın, Y. Ortopedik Travmatoloji. İstanbul : Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Sti.,2002; 10- 14.
- 73- Greenberg A.M. Craniomaxillofacial fractures. N York : Springer-Verlag 1993; 33-41.
- 74- Robert, B., Bently, D., Bently, G. Mercer's Orthopaedic Surgery. London, 8th ed. 1983; 27-65.
- 75- Waisman, B. N. W., Sledge, C. B. Orthopaedic radiology. W.B.Saunders Company, Philadelphia 1986.

- 76- Rockwood & Green. Fractures. Lippincot Company, Philadelphia,Toronto. 1975; 97-105.
- 77- Gross, D. , Williams, W. S. Streaming potential and electromechanical response of physiologically-moist bone. J Biomech. 1982; 15: 277-295.
- 78- Vanable, J. Integumentary potentials and wound healing. Electric Fields in Vertebrate Repair. R. Borgens. New York, Alan Liss Inc. 1989; 171-224.
- 79- Simmons DJ. Fracture healing. In Urist MR (ed): Fundamental and Clinical Bone Physiology. Philadelphia, JB Lippincott. 1980; 283-330.
- 80- Paul F. Calcium Metabolism of Bone 2nd ed, Blackwell Scientific, Oxford, Edinburgh. 1968; 2.
- 81- Ericksen, E. F, Axelrod, D. W., Melsen, F. Bone Histomorphology. Raven Press, New York. 1994; 44-46.
- 82- Lanyon, L. E. Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling. Calcif. Tissue Int. 1993; 53.
- 83- Peterson LJ. Principles Of Oral And Maxillofacial Surgery. 1.ed. Philadelphia Lippincott-Raven Publishers; 1997.
- 84- Atay MH Y›lmaz FR. İki Farklı Kemik Greftinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi. Dicle Tıp Dergisi, 2005 Cilt:32, Sayı: 4,:172-178
- 85- Atabek A. Otogreftler Aracılığı ile Elde Edilen Otojen Kemik Partiküllerinin ve İki Farklı Greft Materyalinin Yalın ve Kombine Uygulamalarının Histopatolojik İncelenmesi Sonuçları. Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.2003; 88-95.
- 86- Jaffe HL. Metabolic, Degenerative and Inflammatory Disease of Bone and Joints. Urban and Schwarzenburg, München, Berlin, Wien 1972.

- 87- Altunatmaz K. Kırık İyileşmesinin Biyolojisi ve Biyolojik Osteosentez. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2004; vol 1.
- 88- Aaboe M, Pinholt EM, Hjørting-Hansen E, Solheim E and Prætorius F, Guided tissue regeneration using degradable and nondegradable membranes in rabbit tibia. Clin Oral Impl Res. 1993; 4: 172-176
- 89- Mac Intyre D.R., Speculand B. Autogenous Bone Grafting for Persistent Maxillary Cyst Cavities. Br. Dent. J. 1983; 155: 273-277.
- 90- Wada T., Wu C-H., Sugita H., Sugita N., Katagiri S., Shimizu M., Hara K. Autogenous, Allogenic and β -TCP Grafts: Comparative Effectiveness in Experimental Bone Furcation Defects in Dogs. J. Oral Implantol. 1989; 15: 231 – 236.
- 91- Jablanski S. Illustrated Dictionary of Dentistry. W.B.Saunders Company, Philadelphia.1982.
- 92- Tuskan C, Yalçın M, Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Biyomateryaller. 2002; 66.
- 93- Moore WR, Grave SE, Bain GI. Synthetic bone graft substitutes. Australian and New Zealand Journal of Surgery. 2001;71: 354-61.
- 94- Glowacki J, Mulliken JB. Demineralized bone implants. Clinics in Plastic Surgery. 1985; 12: 233-41.
- 95- Constantino PD, Freidman CD. Synthetic bone graft substitutes. Otolaryngol Clin North Am.1994; 27: 1037-73.
- 96- Cypher TJ, Grossman JP. Biological principles of bone graft healing. J Foot Ankle Surg.1996;35: 413-7.
- 97- Chesmel KD, Branger J, Wertheim H, Scarborough N. Healing response to various forms of human demineralized bone matrix in athymic rat cranial defects. J. Oral Maxillofac Surg. 1998 Jul;56(7) :857-863.

- 98- Zhang M, Powers RM, Wolfinbarger L. Effects of the Demineralized Process on the Osteoinductivity Of Demineralized Bone Matrix. J.Periodontology 1997;68(11):1085-1092.
- 99- Carranza FA, Newman MG. Clinical Periodontology. 9th Edition. W.B.Saunders Company, Los Angeles: 2004.
- 100-Garg AK. Biology, Harvesting, Grafting for Dental Implants. 1.ed. China, Quintessence Publishing. 2004: 21-56.
- 101-Abubaker AO, Benson KJ. Oral and Maxillofacial Surgery Secrets 2.ed. St Louis Missouri Mosby Elsevier. 2007: 389-390.
- 102-Bauer TW, Muschler GF. Bone graft materials. Clinical Orthopedics and Related Research. 2000; 371: 10-27
- 103-Archer WH, Oral and Maxillofacial Surgery Vol II W.B Saunders Company, 1975.
- 104-Pilitsis JG, Lucas DR, Regachary SS, Bone Healing and Spinal Fusion, Neurosurg. Focus 2002; 13(6)
- 105-Stanton DC, Fonseca, Oral and Maxillofacial Surgery Volume:6, W.B. Saunders Company, 2000; 513-521,
- 106-Bloomquist DS, Turvey TA, Modern Practice in Orthognathic and Reconstructive Surgery, Saunders, Volume 2, 1992; 831-851.
- 107- Silva RV, Camili JA, Bertran CA, Moreira NH, The use of hydroxyapatite and autogenous cancellous bone grafts to repair bone defects in rats, Int. J. Of Oral Maxillofac. Surg. 2005; 34(2): 178-184
- 108-İpekoğlu M, Gören S, Gümüşpala S, Altındaş S, Hidroksiapatit üretiminde farklı yöntemlerin karşılaştırılması, Biyoumut; National Meeting on Biomedical Engineering, İstanbul. 2004.

- 109- Park JB, Kim JK, Kang YH, Effect of bone mineral particles on the porosity of bone cement, *Biomedical Materials and Engineering*, 1994; 4(1):37-46.
- 110- Kruger GO. *Text Book of Oral and Maksillofacial Surgery*. The C V Mosby Company, 1984.
- 111- Beumer J, Curtis TA, Firteli DA. *Maxillofacial Rehabilitation*. The CV Mosby Company, 1979.
- 112- Tomin E, Beksaç B, Lane JM, Amerika Birleşik Devletlerinde ortopedik girişimlerde otogreftlerin yerine kullanılan materyallere toplu bakış, *J. Arthroplasty Arthroscopic Surg.* 2002; 13 (2) : 114-129.
- 113- Younger EM, Chapman MP, Morbidity at bone graft donor sites, *J. Orthop. Trauma* 1989; 3: 192-195.
- 114- Aybar B. Gümrü O. Oral Cerrahide Kemik Defektlerinin Onarımı. *İst.Tıp Fak. Mecmuası*. 2000; 63: 3.
- 115- Keller E., Triplett W.W. Iliac Bone Grafting: Review of 160 Consecutive Cases. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1987;45: 114.
- 116- Ripamonti U. The Induction of Bone in Osteogenic Composites of Bone Matrix and Porous HA Replicas. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1991;49: 817 - 30.
- 117- Yazar T. Sürekli Kemik Defektlerinde Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonunun Osteogenesis Üzerine Etkilerinin Histopatolojik Olarak Araştırılması. *Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, 1998; 78-82.
- 118- Çizmeci Şenel F. Solvent Anhidrate Yumuşak Doku Greftlerinin Doku Uyumunun Deneysel İncelenmesi. *Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, 2001.

- 119-Perrot D.H., Smith R.A., Kaban L.B. The Use of Fresh Frozen Allogeneic Bone for Maxillary and Mandibular Reconstruction. *Int. J Oral Maxillofac Surg.* 1988; 46: 589 – 594.
- 120-Marx R E, Carlson E R. Tissue Banking Safety: Caveats and Precautions for the Oral and Maxillofacial Surgen. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 51: 1372-1379.
- 121-Buck BE, Malinin Tl. Human Bone and Tissue Allografts. *Clin.Orthop. Related Research.* 1994; 303: 8 – 17.
- 122-Hardin CK.: Banked Bone. *Otolaryngol.Clin. North Am,* 1994; 27:911 -25.
- 123-Gülsün B, Erol B, Yılmaz F, Atay . Sentetik bir kemik alloplastı ile ksenojenik kemik greftinin osteogenezis üzerine olan etkilerinin deneysel olarak araştırılması. *Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Dergisi.*1997; 1: 1-12.
- 124- Betz RR. Limitations of autograft and allograft. *New synthetic solutions.Orthopedics.* 2002; 25: 561-570.
- 125-Simonds RJ, Holmberg SD, Hurwitz RL, Coleman TR, Bottenfield S, Conley LJ, Kohlenberg SH, Castro KG, Dahan BA, Schable CA. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a sero-negative organ and tissue donor. *N. Engl. J. Med.*1992; 326: 726-32.
- 126-zgrbz M.L..Sert Doku Onarımı için Zenograft retimi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2006.
- 127-Amler MH. Osteogenic potential of nonvital and synthetic implant materials. *J Periodontol.* 1987; 58: 758-63.
- 128-Akal K, Cambazoğlu M. Kistektomi, kronik enfeksiyon bölgelerinin küretajı ve apikal rezeksiyon operasyonu sonucunda olusan kemik defektlerinde solventlerle dehidrate edilmiş spongioz kemik ipslerinin kullanılması. *A Diş Hek Fak Derg.* 1995;22:103-8.
- 129-Gazdağ AR, Lane JM, Glaser D, Forster RA. Alternatives to autogenous bone graft: efficacy and indications. *J Am Acad Orthop Surg.*1995;3: 1-8.

- 130-Timoçin,N., Kaynar,A., Öztürk,S.,Sungur,A. Demiryont,M. Biocoral Uygulanan Kemik Defektlerinde İyileşmenin Radyonüklit ve Histopatolojik Yöntemlerle İncelenmesi . İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi Eylül 1993; 27 3: 173 – 78.
- 131-Türker M, Yücetaş S. Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. Ankara. Atlas Kitapçılık. 1997; 429-30.
- 132-Güven O, Keskin A. Preprotetik cerrahi. Irmak matbaa, Ankara, 1996; 104-108.
- 133-Szpalski M, Günzburg RG. Applications of calcium phosphate-based cancellous bone void fillers in trauma surgery. Orthopedics. 2003; 25: 601-9.
- 134-Konno K, Oizumi K., Oka S. Mode of action of rifampin on mycobacteria. II. Biosynthetic studies on the inhibition of ribonucleic acid polymerase of Mycobacterium bovis BCG by rifampina and uptake of rifampin-C by Mycobacterium phlei. Am Rev Respir Dis. 1973;107: 1006- 1012.
- 135-Clark J, Wallace A. The susceptibility of mycobacteria to rifamide and rifampicin. Tubercule. 1967; 48: 144-8.
- 136-Vesely JJK, Pien FD, Pien BCT. Drugs in perspective: Rifampin, a useful drug for nonmycobacterial infections. Pharmacotherapy. 1998; 18: 344-57.
- 137-Tolhurst J C, Buckle G,WilliamsS W. Chemotherapy with antibiotics and allied drugs. Australian Government Publishing Service, Canberra, Australia. 1972; 90-3.
- 138-Peard M C, Fleck D G, Garrod L P, WaterworthP M. Combined rifampicin and erythromycin for bacterial endocarditis. Br Med J. 1970; 4: 410-411.
- 139-Sande MA, Mandell GL. Effect of rifampin on nasal carriage of Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. 1975; 7: 294-297.
- 140-Lobo MC, Mandell GL. Treatment of experimental staphylococcal infection with rifampin. Antimicrob Agents Chemother. 1972; 2: 195-200.

- 141-Thornsberry C., B. C. Hill, J. M. Swenson, L. K. McDougal, The Use of Rifampin in the Treatment of Nontuberculous Infections *Reviews of Infectious Diseases*. 1983; Vol. 5, Supp 3:412- 417.
- 142-Garcia F, Blanco J, Carretero P, Herrero D, Juste S, Garces M, et al. Anaphylactic reactions to topical rifamycin. *Allergy*. 1999; 54: 527-528.
- 143-Erel F, Karaayvaz M, Deveci M, and Özangüç N. Severe anaphylaxis from rifamycin SV. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998; 81: 257-260.
- 144-Laxenaire MC, Mouton C, Frederic A, Viry-Babel F, Bouchon Y: Anaphylactic shock after tourniquet removal in orthopedic surgery. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1996; 15: 179–184.
- 145-Mallory FB. *Pathological Technique*. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1938; 156-157.
- 146-Lane JM, Sandh HS. Current approaches to experimental bone grafting. *Orthop Clin North Am*. 1987; 18: 213-225.
- 147-Heiple KG, Goldberg UM, Powell AE, Bos GD, Zika JM. Biology of cancellous bone grafts. *Orthop Clin North Am*. 1987; 18: 179-185.
- 148-Sandberg E, Dahlin C, Linde A, Bone regeneration by the osteopromotion technique using bioabsorbable membranes: An experimental study in rats. *J Oral Maxillofac. Surg*. 1993;51:1106-14.
- 149-Mundell RD, Money MP, Siegel MI, Losken A, Osseous guided tissue regeneration using a collagen barrier membrane, *J. Oral Maxillofac. Surg*. 1993; 51: 1004-1012.
- 150-Kaya B., Ünlü G. Kistektomi ve apikal rezeksiyon operasyonlarındaki kemik defektlerinde sentetik alloplastlar ile ksenojenik greftlerin uygulanması *Dicle Tıp Dergisi*.1999; 26 (4):103-116.
- 151-Tanrıkulu R, Erol B, Büyükbayram H. Kemik defektlerinin rejenerasyonunda yalnızca allojenik kemik greftinin ve kollajen membran ile birlikte kullanımının deneysel olarak araştırılması. *Türkiye Klinikleri Dış Hekimliği Bilimleri Dergisi*. 2001; 7: 65-70.

- 152-Öz D. Demineralize kemik matriks partikülleri içeren kalsiyum sülfat esaslı putty ile β -trikalsiyum fosfat granüllerinin kemik içi kavitelerde iyileşme üzerine etkilerinin histopatolojik olarak karşılaştırılması, Doktora Tezi, Dicle Üni. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır, 2005.
- 153-Kavak G, Vural A, Us H. A histopathological comparison of the effects of demineralized bone- powder and natural coral implants on osteogenesis. *Tr J of Medical Sciences*. 1994; 21: 191-5.
- 154-Sisti F, Vaccaro L. Local application of rifamycin SV in caverns treated by endocavitary aspiration. *Arch Tisiol Mal Appar Respir*. 1963; 18: 251-6.
- 155-Moylan JA. The proper use of local antimicrobial agents in wounds. *World J. Surg*. 1980; 4:433-37.
- 156-Benjamin JB, Volz RG. General orthopedics efficacy of a topical antibiotic irrigant in decreasing or eliminating bacterial contamination in surgical wounds. *Bacterial Contamination in Surgery*. 1984; 114-117.
- 157-Leyden JJ, Kligman AM. Rationale for topical antibiotics. *Cutis*. 1978; 22: 515-528.
- 158-Mandell L.G. The Antimicrobial Activity of Rifampin: Emphasis on the Relation to Phagocytes. *Reviews of Infectious Diseases* 1983; 5(3): 463-467.
- 159-Petri WH. Osteogenic Activity of Antibiotic- supplemented Bone Allografts in the Guinea Pig *J Oral Maxillofac Surg*. 1984; 42: 631-636.
- 160-Petri WH, Scharberg SJ: The effects of antibiotic-supplemented bone allograft on contaminated, partially avulsive fractures of the canine ulna. *J Oral Maxillofac Surg*. 1984; 42: 699-704.
- 161-Iselin F, Audren JL, Gounet O et al. Comparative study of the effects of a local antibiotic and a local antiseptic in emergency hand surgery. *Ann Chir Main Memb Super*. 1990; 9: 65-71
- 162-Petri WH. Evaluation of antibiotic-supplemented bone allograft in the rabbit model. *J Oral Maxillofac Surg*. 1991; 49: 392.

- 163-Petri WH, Wilson Therese. Clinical Evaluation of Antibiotic Supplemented Bone Allograft J Oral Maxillofac Surg. 1993; 5: 982-985.
- 164-Marchesoni A, Sinigaglia L, Ranza R, Varenna M, Battafarano N, Tosi S Rifamycin SV versus triamcinolone in local treatment of rheumatoid synovitis. Scand J Rheumatol. 1993; 22(4): 194-198.
- 165-Masters L.B., Mellonig T.J., Brunsvold A. M., Nummikoski P. V. A clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft in combination with tetracycline in the treatment of periodontal osseous defects. Journal of Periodontology. 1996; 67: 770-781.
- 166-Raad I, Darouiche R., Dupuis J., Abi-Said D., Gabrielli A., Hachem R., Wall M., Harris R., Jones J., Buzaid A., Robertson C., Shenaq S., Curling P., Burke T., Ericsson C. Central Venous Catheters Coated with Minocycline and Rifampin for the Prevention of Catheter-Related Colonization and Bloodstream Infections; A Randomized, Double-Blind Trial Annals of Internal Medicine. 1997; 267-274.
- 167-Yılmaz S., Sümer Z., Kaya S., Hasbek M., Erçöçen A.R., Mcturk P. The in vitro efficacy of Nitrofurazone-Rifamycin combination Ann. Microbiol. 2002; 52: 317-321.
- 168-Saydam M.İ., Yılmaz S., Seven E. Topikal Olarak Uygulanan Nitrofurazon Ve Rifamisin'in Tam Kalınlıkta Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2005;27(3): 113 – 120.
- 169-Sivolella S., Berengo M., Scarin M., Mella F., Martinella F. Autogenous particulate bone collected with a piezo-electric surgical device and bone trap: a microbiological and histomorphometric study Archives of Oral Biology. 2006; 51(10): 883–891.
- 170-Buttaro M., Comba F., Piccaluga F. Vancomycin-supplemented Cancellous Bone Allografts in Hip Revision Surgery. Clinical Orthopaedics And Related Research. 2007; 461;74–80.
- 171-Şahin S., Saygun I., Kurt B., Çanakçı C.F., Akyol M., Altuğ A. H., Kurtiş B., Şençimen M. Lokal antimikrobiyal ajanların palatinal bölgeden alınan greft alanındaki doku defektinin iyileşmesi üzerine etkilerinin histomorfometrik yöntemle incelenmesi; Gülhane Tıp Dergisi. 2009; 51: 27-33.

172-Köşüş A., Köşüş N., Güler A., Çapar M. Rifamycin SV Application to Subcutaneous Tissue for Prevention of Post-Cesarean Surgical Site Infection. Eur J Gen Med. 2010; 7(3): 269-276.

ÖZGEÇMİŞ

15.10.1982 yılında İstanbul'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi İstanbul'da tamamladım. 2000 yılında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne girdim ve 2005 yılında mezun oldum. 2008 yılında Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalında doktora öğrenimime başladım. 2011-2012 arasında bir yıl süreyle Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda misafir doktora öğrencisi olarak bulundum. Halen Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalında doktora öğrencisi olarak öğrenimimi sürdürmekteyim.