

T.C
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DIŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA KULLANIMININ MONOBLOK
İNLEY OTOGREFT İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

HAKAN KAHRAMAN

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. M. ŞENOL TÜZÜM

2010-İSPARTA

T.C
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DIŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA KULLANIMININ MONOBLOK
İNLEY OTOGREFT İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

HAKAN KAHRAMAN
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. M. ŞENOL TÜZÜM

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
tarafından 1744 – D - 08 Proje numarası ile desteklenmiştir**

2010-İSPARTA

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi **Anabilim Dalı** Doktora **Programı** Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora **Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 29 / 01 / 2010

Tez Danışmanı : Prof. Dr. M. Şenol Tüzüm
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi


Üye : Prof. Dr. Tülin Oygür
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Üye : Prof. Dr. Sina Uçkan
Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Üye : Prof. Dr. M. Üstün Güldağ
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Üye : Doç. Dr. Timuçin Baykul
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

ONAY : Bu Doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.


Doç. Dr. Serpil Demirci
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim boyunca her konuda desteğini gördüğüm ve göreceğim, yurtdışı ve yurtiçi eğitimimde beni her zaman destekleyen değerli hocam sayın Prof. Dr. M. Şenol TÜZÜM'e teşekkür ve minnetlerimi sunuyorum. Cerrahi yeteneğimin ve görgümün var olmasında ve gelişmesinde desteğini aldığım, hayvan deneyleri sırasında bilgi ve deneyiminden her an yararlandığım sayın Doç. Dr. Timuçin BAYKUL'a yine teşekkür ve minnetlerimi sunuyorum. Tez izleme komitemde, tez çalışmalarımda takip ve desteğini esirgemeyen hocam sayın Prof. Dr. Üstün GÜLDAĞ'a teşekkür ediyorum. Tez çalışmalarımı derin bilgisiyle yönlendiren, değerli vaktini bana ayıran, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Patoloji Bilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nın tüm olanaklarından yararlanmamı sağlayan, aynı zamanda yüksek lisans programı sırasında çok şey öğrendiğim hocam sayın Prof.Dr. Tülin OYGÜR'e teşekkür ediyorum. Yoğun çalışmaları arasında, tezimin histolojik değerlendirilmesi için bana vakit ayıran, sabır ve anlayışıyla tezimin sonuçlanmasında çok değerli katkıları olan arkadaşım Dr. Emre BARIŞ'a teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum. Sevgili annem ve babama sonsuz teşekkürler ediyorum. Tezime maddi destek sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'ne teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
Resimler Dizini	vii
Tablolar Dizini	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kemik Dokusu	3
2.1.1 Kemik Anatomisi ve Histolojisi	3
2.1.1.1. Kemik Hücreleri	3
2.1.1.1.1. Osteoprogenitör Hücreler	3
2.1.1.1.2. Osteoblastlar	3
2.1.1.1.3. Osteoklastlar	3
2.1.1.1.4. Osteositler	4
2.1.1.2. Kemik Zarları	4
2.1.1.2.1. Periost	5
2.1.1.2.2. Endosteum	5
2.1.1.3. Kemik Tipleri	6
2.1.1.3.1. Primer Kemik Dokusu	6
2.1.1.3.2. Sekonder Kemik Dokusu	6
2.1.2 Kemik İyileşmesinin Özellikleri	6
2.1.2.1. Kemik İyileşmesinin Temelleri	8
2.1.2.1.1. Kemik Onarımı	8
2.1.2.1.2. Kemik İyileşmesini Etkileyen Faktörler	11
2.1.2.1.2.1. Sistemik Faktörler	11
2.1.2.1.2.2. Lokal Faktörler	11
2.2. Oral Ve Maksillofasiyal Cerrahide Uygulanan Greft Materyalleri	12
2.2.1.Oral Ve Maksillofasiyal Cerrahide Uygulanan Greft Endikasyonları	12
2.2.2. İdeal Greft Malzemesinin Özellikleri	13
2.2.3. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Greft Materyallerinin Sınıflandırılması ve Doku İyileşmesine Etkileri	14
2.2.3.1. Otogreft	15
2.2.3.1.1. Otogreftin Elde Edildiği Sahalar	17
2.2.3.1.2. Otogreft Malzemenin Uygulama Şeklinin Seçimi.	
Monoblok / Partikülize Kullanım	17
2.2.3.2. Allogreftler	19
2.2.3.2.1. Allogreft Malzemeleri Hazırlanmış Yöntemleri	20
2.2.3.3. Heterogreftler ve Alloplastlar	21
2.2.3.3.1. Heterogreftler	21
2.2.3.3.1.1. Sığır Kaynaklı Hidroksiapatitler	21

2.2.3.3.1.2. Mercan Kaynaklı Kalsiyum Karbonatlar	23
2.2.3.3.1.3. Kalsifiye Alg	23
2.2.3.3.2. Alloplastlar	23
2.2.3.3.2.1. Trikalsiyum fosfat	24
2.2.3.3.2.2. Sert Dokuyla Yer Değiştiren Polimerler	24
2.2.3.3.2.3. Bioaktif Cam Seramikler	25
2.2.3.3.2.4. Kalsiyum Sülfat	25
2.2.4. Otolog Kemik Greftlerinin Elde Etme ve Uygulama Yöntemleri	26
2.3. Trombositten Zengin Plazma	28
2.3.1 Trombositlerin İçeriğindeki Büyüme Faktörleri	29
2.3.1.1. PDGF (Platelet-Derived Growth Factor = Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü)	29
2.3.1.2. TGF- β (Transforming Growth Factor- β =Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta)	30
2.3.1.3. IGF-I (Insulin-like Growth Factor-I=İnsülin benzeri Büyüme Faktörü)	30
2.3.2 TZP'nin Temin Edilmesi	31
2.3.2.1. TZP Ayrıştırılması, Hazırlanması ve Taşınması	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Gereç	35
3.2. Yöntem	36
3.2.1. TZP'nin Hazırlanması	36
3.2.2. Ameliyat Safhası	43
3.2.3. Histopatolojik Çalışmalar	45
3.2.3.1. Histomorfometrik Değerlendirme	47
4. BULGULAR	48
4.1 Histopatolojik Bulgular	48
4.2. Histomorfometrik Bulgular	55
5. TARTIŞMA	80
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	92
ÖZET	93
ABSTRACT	94
KAYNAKLAR	95
ÖZGEÇMİŞ	100

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ASDA	: Sitrat dekstroz-A
BMPs	: Kemik morfojenik proteinleri
IGFI	: Insulin-like growth factor-I=İnsülin benzeri büyüme faktörü
Kg	: Kilogram
Mg	: Miligram
Mm	: milimetre
µL	: Nanolitre
µm	: Nanomilimetre
PDEGF	: Platelet-derived epidermal growth factor = Trombosit kaynaklı epidermal büyüme faktörü
PDAF	:Platelet-derived angiogenesis factor = Trombosit büyüme faktörü kaynaklı anjiogenezis faktör
PF-4	: Platelet factor 4 = trombosit faktör 4
SFD	: Sitrat fosfat dekstroz
TGF-β	: Transforming growth factor- beta = Transforme edici büyüme faktörü-beta
TZP	: Trombositen zengin plazma
UV	:Ultraviyole

RESİMLER

Resim 1: Curasan kit.

Resim 2: Tavşanın kulak veninden kan alınması.

Resim 3: Kırmızı tüpteki kan.

Resim 4: Kırmızı tüpün santrifüj cihazına yerleştirilmesi.

Resim 5: İlk santrifüj işlemi sırasındaki dijital gösterge.

Resim 6: Kırmızı tüpteki kanın ilk santrifüj işleminden sonraki görüntüsü; üstte hücresiz plazma ve trombosit konsantrasyonu izlenmekte iken altta kanın şekilli elemanları çökmüş olarak izlenmektedir.

Resim 7: Kırmızı tüpün üst kısmındaki trombositten fakir plazmanın ve trombositten zengin plazmanın sarı tüp yardımı ile çekilerek toplanması. Kırmızı tüpten plazmanın çekilmesi sırasında oluşacak negatif basıncı ortadan kaldırması için kalın kanül iğnesi kullanılmıştır.

Resim 8: Sarı tüpün santrifüj cihazı içerisine yerleştirilmesi.

Resim 9: İkinci santrifüj işlemi sırasındaki dijital gösterge.

Resim 10: Sarı tüpün üst kısmında biriken trombositten fakir plazmanın mavi tüp yardımı ile uzaklaştırılması.

Resim 11: Sarı tüp içerisinde kalan trombositten zengin plazmanın vorteksmikser yardımı ile karıştırılması.

Resim 12: Sarı tüpten trombositten zengin plazmanın toplanması.

Resim 13: Trombositten zengin plazma.

Resim 14: Tavşan sol tibiasında oluşturulan defektlerin görüntüsü.

Resim 15: Monoblok kemik greftinin oluşturulmuş defekt içerisine yerleştirilmiş ve sabitlenmiş halinin görüntüsü.

Resim 16: Nikon Eclypse E-600 mikroskop ve bilgisayar sistemi.

Resim 17: Nikon Eclypse E-600 mikroskop.

Resim 18: Yd; yumuşak doku, K; kemik doku, Ki; kemik iliği.

Resim 19: Yd; yumuşak doku, K; kemik doku, Ki; kemik iliği YK; yeni oluşan kemik.

Resim 20: iltahabi granülasyon dokusu; kemik doku igd ; iltahabi granülasyon dokusu.

Resim 21: g; greft malzemesi k ; kemik doku yk; yeni oluşan kemik.

Resim 22: g; greft malzemesi k ; kemik doku yk; yeni oluşan kemik.

Resim 23: yk ; yeni oluşan kemik k; kemik dokusu.

Resim 24: 1. ay yalın greft uygulanan örnek g; greft malzemesi yk; yeni oluşan kemik k; kemik doku.

Resim 25: 2. ay boş bırakılan defekt yk; yeni kemik dokusu k; kemik doku.

Resim 26: g; greft malzemesi yk; yeni kemik dokusu k; kemik doku ki ; kemik ilği.

Resim 27: 2. ay TZP+greft uygulanan grup g; greft yk; yeni kemik dokusu k ; kemik doku.

Resim 28: 2. ay yalın greft uygulanan defekt bölgesi greft g; greft yk; yeni kemik dokusu k; kemik doku.

Resim 29: yalın greft uygulanan defektin panoramik görüntüsü panoramik g; greft yk; yeni kemik dokusu k ; kemik doku.

TABLolar

Tablo 1: boş bırakılan defektlerin histomorfometrik değerlendirilmesi.14'den 93'e kadar 1. ay grubu, o'dan 99'a kadar tavşanlar ise 2. ay grubudur.

Tablo 2: yalın greft uygulanan defektlerin histomorfometrik değerlendirilmesi. 14'den 93'e kadar 1. ay grubu, o'dan 99'a kadar tavşanlar ise 2. ay grubudur.

Tablo 3: greft ile birlikte TZP uygulanan defektlerin histomorfometrik değerlendirilmesi. 14'den 93'e kadar 1. ay grubu, o'dan 99'a kadar tavşanlar ise 2. ay grubudur.

Tablo 4: 1. ay için kruskal wallis testi

Tablo 5: 1. ay için kruskal wallis testi

Tablo 6: 2. ay için kruskal wallis testi

Tablo 7: 2.ay için kruskal wallis testi

Tablo 8: 1. ay için mann-whitney testi. Greft alanının tzp uygulanan ve uygulanmayan defektler arasında karşılaştırılması.

Tablo 9: 1. ay için mann-whitney testi Greft alanının tzp uygulanan ve uygulanmayan defektler arasında karşılaştırılması.

Tablo 10: 2. ay için mann-whitney testi. Greft alanının tzp uygulanan ve uygulanmayan defektler arasında karşılaştırılması.

Tablo 11: 2. ay için mann-whitney testi. Greft alanının tzp uygulanan ve uygulanmayan defektler arasında karşılaştırılması.

Tablo 12: 1. ay için mann-whitney testi. Boş bırakılan defekt ve yalın greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 13: 1. ay için mann-whitney testi. Boş bırakılan defekt ve yalın greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 14: 2. ay için mann-whitney testi. Boş bırakılan defekt ve yalın greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 15: 2. ay için mann-whitney testi. Boş bırakılan defekt ve yalın greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 16: 1. ay için mann-whitney testi. Boş bırakılan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 17: 1. ay için mann-whitney testi. Boş bırakılan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 18: 2. ay için mann-whitney testi. Boş bırakılan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 19: 2. ay için mann-whitney testi. Boş bırakılan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 20: 1. ay için mann-whitney testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 21: 1. ay için mann-whitney testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 22: 2. ay için mann-whitney testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 23: 2. ay için mann-whitney testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 24: 1. ay için mann-whitney testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında greft ile yenioluşan kemik miktarının toplamının değerlendirilmesi.

Tablo 25: 1. ay için mann-whitney testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında greft ile yenioluşan kemik miktarının toplamının değerlendirilmesi.

Tablo 26: 2. ay için mann-whitney testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile greft uygulanan defekt arasında greft ile yenioluşan kemik miktarının toplamının değerlendirilmesi.

Tablo 27: 2. ay için mann-whitney testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında greft ile yenioluşan kemik miktarının toplamının değerlendirilmesi.

Tablo 28: 1. ay için mann-whitney testi. Boş bırakılan defekt ve yalın greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 29: 1. ay için mann-whitney testi. Boş bırakılan defekt ve yalın greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 30: 2. ay için mann-whitney testi. Boş bırakılan defekt ve yalın greft uygulanan defekt arasında yumuşakdoku miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 31: 2. ay için mann-whitney testi. Boş bırakılan defekt ve yalın greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 32: 1. ay için mann-whitney testi. Boş bırakılan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 33: 1. ay için mann-whitney testi. Boş bırakılan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 34: 2. ay için mann-whitney testi. Boş bırakılan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 35: 2. ay için mann-whitney testi. Boş bırakılan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 36: 1. ay için mann-whitney testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 37: 1. ay için mann-whitney testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 38: 2. ay için mann-whitney testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 39: 2. ay için mann-whitney testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

Tablo 40: Boş bırakılan defektte için yeni oluşan kemik ve yumuşak doku miktarının aylara göre değişimi.

Tablo 41: Boş bırakılan defekt için yeni oluşan kemik ve yumuşak doku miktarının aylara göre değişimi.

Tablo 42: Yalın greft ile doldurulan defekt için yeni oluşan kemik, greft miktarı, greft ile yeni oluşan kemik miktarının toplamı ve yumuşak doku miktarının aylara göre değişimi.

Tablo 43: TZP ile birlikte greft doldurulan defektler için yeni oluşan kemik, greft miktarı, greft ile yeni oluşan kemik miktarının toplamı ve yumuşak doku miktarının aylara göre değişimi.

Tablo 44: TZP ile birlikte greft doldurulan defektler için yeni oluşan kemik, greft miktarı, greft ile yeni oluşan kemik miktarının toplamı ve yumuşak doku miktarının aylara göre değişimi.

1.GİRİŞ

Deri, bağ dokusu, mukoza gibi yumuşak dokulardan ve dişler, kemikler gibi sert dokulardan meydana gelen ağız ve çeneler bölgesi, vücudumuzun en önemli sistemlerinden biri olan sindirim sisteminin başlangıcını oluşturmaktadır. Bu sert ve yumuşak dokularda meydana gelebilecek eksiklikler hastanın fonksiyonunu ve estetiğini etkileyebilir. Oral ve maksillofasiyal cerrahinin ilgi alanı içerisinde yer alan sert dokunun kistik ve tümöral oluşumları, kemik kayıplarıyla sonuçlanan travmaların cerrahi tedavileri ve bazı ortognatik cerrahi işlemler sonrasında çeşitli büyüklükte kemik eksiklikleri ile karşı karşıya kalınabilmektedir.

Kemik iyileşmesi tıbbın çeşitli alanlarında önemle üzerinde durulan bir konudur. Kemik yapının tamirinde uygun malzemenin seçimi tedavi sürecinin başarısını derinden etkilemektedir. Temel amaç hızlı, kayıpsız iyileşmenin sağlanması olmalıdır. Kemik eksikliğinin oluştuğu bölgeye ve eksikliğin büyüklüğüne göre hekim bu defektleri greft denilen malzemeler ile tedavi edebilme olanağına sahiptir. Ağız ve çeneler bölgesinde kullanılabilecek greft eşitleri; otogreftler, alloplastlar ve allojenik greftler olarak sıralanabilir.

Otogreft uygulamasının; ikinci bir yara yeri oluşturması, ameliyat süresinin ve kanama süresinin uzaması, uzun süre fikse edilmesi gerekliliği gibi dezavantajlarının yanında, yüksek biyoyumluluğu, immünolojik reaksiyona yol amaması, çapraz enfeksiyon kaynağı olmaması gibi avantajları bulunmaktadır. Otogreftler; alveol kret augmentasyonu, alveol yarıklarının düzeltilmesi, yüz deformitelerinin düzeltilmesi, implant ve periodontal cerrahide kemik eksikliklerinin tedavisi, maksiller sinüs taban ykseltimesi gibi tedavi işlemlerinde sıklıkla kullanılmaktadırlar.

Son yıllarda otolog kemik kullanımının dezavantajlarını ve karşılaşılan komplikasyonları azaltmak için; trombositten zengin plazma (TZP) ile birlikte kullanımı gündeme gelmiştir.

Çalışmamızda; kemik eksikliklerinin tedavisinde, daha önce literatürde incelenmeyen; TZP'nin monoblok inley otogreft kemik iyileşmesi üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu

Embriyolojik kökenine göre intramembranöz ve endokondral olmak üzere iki tip kemik gelişimi mevcuttur. İntramembranöz kemik gelişiminde kemik; içinde yer aldığı membrandan oluşmaktadır. Kranial kemiklerden; frontal, parietal ve oksipital kemiklerin kemikleşmesi intramembranöz tiptedir.

Endokondral kemikleşmede ise membranöz matriks kıkırdağa dönüşmekte ve daha sonra kıkırdak kaybolarak yerini kemiğe bırakmaktadır. Uzun kemikler endokondral olarak kemikleşmektedirler. Her iki şekilde de oluşan ilk kemik; immatür kemik olarak adlandırılır ve histolojik olarak birbirine benzemektedir. İmmatür kemik geçici bir doku olup daha sonra matür lameller kemik ile yer değiştirecektir. (Tüzüm 1982)

Kemik; yetişkin iskeletinin en önemli yapıtaşını oluşturur. Yumuşak dokuları destekler. Kafatası ve toraks boşluklarında yer alan hayati organları korur. Ayrıca kemik dokusu; kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların vücut sıvılarındaki konsantrasyonlarını sabit düzeyde tutabilmek için, bu önemli iyonların kontrollü olarak dolaşıma salıverilmelerini ya da depolanabilmelerini sağlar. Bu işlevlerine ek olarak, bir kaldıraç sistemi oluşturup, iskeletsel kas kasılmalarının doğurduğu kuvvetleri artırarak bunları bedensel hareketlere dönüştürür. (Carlos 1998)

Kemik doku içerisindeki kemik iliği ise kan hücrelerinin yapıldığı yerdir. Kemik kesidi incelenirse dışta kortikal kemik, içte kansellöz kemik görülür. Kortikal kemik iskeletin % 80'ini oluşturur ve içteki kansellöz kemiği sarar. Yoğunluk ve organizasyon farklılıklarından dolayı eşit ölçülerdeki kortikal ve kansellöz bloklar farklı mekanik özellikler gösterirler. Benzer hacimdeki iki kemikten kortikal olanı daha yoğundur. Kortikal kemiğin yoğunluğu daha fazla olduğu için kansellöz kemiğe göre dayanıklılığı daha fazladır (Weinstein 2009).

2.1.1 Kemik Anatomisi ve Histolojisi

2.1.1.1. Kemik Hücreleri

Kemik hüceleri morfoloji, fonksiyon ve karakteristik özelliklerine göre 4 gruba ayrılabilirler. Bunlar; farklılaşmamış (osteoprogenitör) hücreler, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır (Weinstein 2009).

2.1.1.1.1. Osteoprogenitör Hücreler

Küçük, tek nukleuslu, birkaç organelli ve düzensiz şekillidirler. Osteoblastlar; farklılaşma veya çoğalma uyarısı alana kadar osteoprogenitör hücre durumunda bulunurlar (Weinstein 2009).

2.1.1.1.2. Osteoblastlar

Kemiği oluştururlar. Farklılaşmamış mezenşimal hücrelerden türerler. Osteoblastlar kemik matriksinin organik bileşenlerinin sentezinden (tip 1 kollajen, proteoglikanlar ve glikoproteinlerin sentezinden) sorumludurlar. Kemiğin inorganik kısımlarının oluşturulabilmesi canlı osteoblastların varlığına bağlıdır. Osteoblastları birbirlerine sitoplazmik uzantıları bağlar. Bu uzantılar, hücre kendi etrafını matriks ile sarmaya başladığında daha da belirgin hale gelir. Osteoblastlar yeni sentez edilmiş matriks ile sarıldığında, osteosit adını alırlar. Kalsiyum tuzlarında çökmesi ile kemik apozisyonu denilen kemikleşme tamamlanır (Carlos 1998).

2.1.1.1.3. Osteoklastlar

Osteoklastlar; kemik rezorbsiyonundan sorumlu, büyük nukleuslu, düzensiz şekilli hücrelerdir. Osteositlerden farklı olarak; bir kemik rezorbsiyon alanından diğerine hareket edebilirler. (Weinstein 2009)

Osteoklastlar içlerinde; çok sayıda lizozoma ek olarak granüllü endoplasmik retikulumu, çok miktarda mitokondri ve iyi gelişmiş bir golgi kompleksi bulundururlar. Osteoklastlar kemik matriksini etkileyen, asit, kollajenaz ve diğer proteolitik enzimleri salgılar ve böylece kalsifiye olmuş temel maddeyi serbest hale getirir, kemik rezorpsiyonu sırasında meydana gelen artıkların ortadan kaldırmasını sağlarlar (Carlos 1998).

2.1.1.1.4. Osteositler

Osteoblastlardan köken alan osteositler, matriks lamelleri arasında bulunan lakünalar içinde yerleşmişlerdir. Olgun kemiğin %90'dan fazla hücresi osteositlerdir. Osteositlerin; yüksek nukleus / sitoplazma oranları ve uzun bağlayıcı sitoplazmik uzantıları bulunmaktadır (Jungueira 1998).

Osteositler; tüm matriksten yüzeylere kadar uzanan bir hücre ağı oluştururlar. Bu yapılanma şekli osteositlerin tüm mineralize matriks yüzeyine ulaşabilmelerini sağlar ve bu durum kemik sıvılarıyla kan arasındaki hücre kontrollü mineral alışverişine imkan verir. Organizmanın mineral balansı ve kemik sıvı kompozisyonunu dengede tutmak için bu mineral alışverişi gereklidir (Weinstein 2009).

Osteositler, osteoblastlarla kıyaslandığında, yassı elips şeklindedirler. Endoplazmik retikulumları ve golgi kompleksleri dikkati çekecek kadar küçülmüştür. Çekirdek kromatinleri daha yoğundur. Bu hücreler kemik matriksin devamlılığı için aktif rol oynarlar. Osteositlerin ölümünün ardından matriks rezorpsiyonu başlar (Carlos 1998).

2.1.1.2. Kemik Zarları

Kemiğin iç yüzeyini örten tabakaya endosteum, dış yüzeyini örten tabakaya ise periosteum denir.

2.1.1.2.1. Periost

Periost; eklem, kırıkta yüzeyleri, tendon, ligament, eklem kapsülü hariç kemiklerin dış yüzeylerini kaplar. Periostun 2 tabakası vardır. Dışta fibröz tabaka ve içte hücreden ve damardan zengin iç tabaka. Dış tabaka yoğun fibröz doku matriksi ve fibroblast benzeri hücreler içerir. Tendon, ligament ve eklem kapsülü yapışmaları kemiğe tutunmak için bu tabakadan direkt geçemezler. Bazı bölgelerde yoğun fibröz doku yapışıklıkları periost ile devamlılık yapan membranlar, uzantılar yapar. İç taraftaki osteojenik tabaka kemik ve kırıkta yapabilecek kapasitede hücreler içerir.

Periostun dış fibröz tabakasında, birçok alanlarda, küçük damar pleksusları bulunur. Bu periosteal kan damarları üzerindeki kaslarda bulunan damarlarla anastomoz yaparlar. Periostun yüzeyindeki kan damarlarının dalları fibröz tabakaya girerek, periostun derin tabakasının dallanmasına katkıda bulunur, buradan kemiğe geçerek medullar vasküler sisteme karışırlar. Sinirler bu kan damarlarına eşlik eder ve dış yüzeyde yayılırlar (Weinstein 2009).

2.1.1.2.2. Endosteum

Endosteum, kemiğin içindeki bütün boşlukları örten ve tek kat yassı osteoprogenitör hücreler ile çok az miktarda bağ dokusundan oluşur. Bu yüzden endosteum periosteumdan oldukça incedir.

Periosteum ve endosteumun temel işlevleri, kemik dokusunun beslenebilmesi, büyüebilmesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastları aralıksız olarak sağlamaktır. Bu nedenle kemik cerrahisinde periosteum ve endosteumun korunmasına çok dikkat edilir (Carlos 1998). Periost ayrıca bazı ligament, tendon ve eklem kapsüllerinin kemiğe tutunmasına yardımcı olur (Weinstein 2009).

2.1.1.3. Kemik Tipleri

2.1.1.3.1. Primer Kemik Dokusu

Kemiğin mikroskopik incelenmesinde 2 farklı tip kemik dokusu bulunduğu anlaşılır. Bunlar; primer, olgunlaşmamış yada kaba lifli kemik ve sekonder, olgun(matür), ya da lameller kemiktir. Primer kemik kırık ve diğer nedenler ile ilişkili ilk ortaya çıkan kemik türüdür. Primer kemikte kollajen lifler ince ve değişik yönlerde dağılmış durumdadır. Bu kemik daha az mineral içerir bu nedenle röntgende primer kemik fark edilmez.

2.1.1.3.2. Sekonder Kemik Dokusu

Sekonder kemik dokusu ise genellikle yetişkinlerde bulunan kemik dokusudur. Bu kemik dokusunda havers sistemi denilen dairesel lamellerin meydana getirdiği ve kan damarlarını, sinirleri ve gevşek bağ dokunu içeren bir kanal sistemi bulunur. Havers kanalları, yatay ya da oblik seyreden volkman kanalları aracılığı ile kemik iliği boşlukları ve periosteum arasında bağlantı kurmaktadır (Carlos 1998).

2.1.2 Kemiğin Biyokimyasal Özellikleri

Kemikler vücut ağırlığını taşıyan iskeleti oluştururlar. Kemikler, merkezi sinir sistemini, kemik iliğini, kafa ve göğüs kafesi içinde yer alan organları korurlar.

Sertliğine karşın kemik karşılaştığı değişik kuvvetlerin etkisi ile iç yapısını yeniden şekillendirebilir. Örnek olarak; ortodontik apareyler, dişler ve çene kemiğine uyguladıkları kuvvetler ile kemik iç yapısını değiştirirler.

İskelet, vücudun kalsiyum miktarının %99'unu içermekte ve kalsiyum deposu olarak da görev yapmaktadır. Kan ve dokulardaki kalsiyum miktarı çok iyi dengelenmiştir. Kan ve kemik arasında sürekli bir kalsiyum alışverişi vardır.

Besinlerden emilen kalsiyum, süratle kemiklerde depo edilir. Kalsiyumun fazlası dışkı ve idrarla atılarak kan kalsiyum seviyesindeki yükselmelere engel olunur. Kan kalsiyum miktarı azaldığında ise kemikteki kalsiyum serbest hale geçer (Jungueira 1998).

Kemik matriksi; organik moleküller, inorganik mineral ve matriks sıvılarından ibarettir. İnorganik matriks; kemiğin yaş ağırlığının yaklaşık %70'idir. Mineral içeriği; kemiğin baskıya karşı dayanıklılığını artırır (Weinstein 2009). Organik bileşenler; kollajen, proteoglikanlar, matriks proteinleri, büyüme faktörleri ve sitokinler olarak sıralanabilir (Jungueira 1998). Kemik içeriğindeki kollajen daha çok tip 1 kollajenden oluşur ve gerilim gücü sağlar. Kollajen dışındaki matriks proteinleri; mineralizasyon ve kemik formasyonunu artırmaktan sorumludurlar. Büyüme faktörleri ve sitokinler; kemik içindeki hücrelerin farklılaşmaya başlamasına, büyümesine ve dönüşümlerine yardım ederler (Jungueira 1998).

İnorganik kısmın kemikten uzaklaştırılması ile kemiğin orijinal formu ve şekli aynen kalır ancak demineralize kemik tendon veya ligament gibi aşırı esnek bir yapı gösterir. Demineralize olmuş fibula gibi uzun kemikler kırılmadan bükülebilir veya kıvrılabilir. Buna karşın organik matriksi uzaklaştırılmış olan kemik kırılmandır. Hafif bir darbe inorganik matriksi çatlatır ve keskin bir darbe onu parçalar.

Organik matriks; kemiğin organik matriksi, tendon, ligament, annulus fibrosis, meniskus ve eklem kapsülü gibi sıkı fibröz dokuya benzer. Tip 1 kollajen organik matriksin %90'ından fazlasını oluşturur, diğer %10'u, küçük proteoglikanlar, osteonektin ve az miktar tip5 kollajenler ve diğer proteinler oluşturur.

Mineralizasyon ile kemiğin organik matriks kompozisyonu değişir. Bu kompozisyon değişimi kemiği güçlendirir. Kemik organik matriksi osteoid ile karşılaştırıldığında; osteoidin daha fazla kollajen olmayan protein ve su içerdiği görülür. Organik matriksteki anormallikler kemiği zayıflatırlar.

İnorganik matriks; Osteoid yapımının hemen sonrasında tip1 kollajen içinde mineraller çökmeye başlar ve kollajen fibriller organize olur. Bu mineralizasyon olayı; osteoidleri, mineralize kemik matriksine dönüştürmektedir.

Kemik matriksinin mineralizasyonu sadece kemiğin sertlik ve dayanıklılığını artırmakla kalmaz, aynı zamanda organ sistemlerinin ve diğer dokuların normal

işlevleri için gerekli olan mineralleri depo etme görevi görür. Kemik matriksi vücut kalsiyumunun %99'unu, fosfatın %88'ini ve büyük miktarda sodyum, magnezyum ve karbonatı içerir.

Yeni mineralize olmuş kemik matriksi, çeşitli kalsiyum fosfat türleri içerir. Kemik olgunlaştığında inorganik matriks primer olarak kristal hidroksiapatit şeklindedir. İnorganik matrikste ayrıca; sodyum, magnezyum sitrat ve florid bulunur. Olgunlaşma ile birlikte mineralizasyon derecesi arttığı için kemiğin malzeme özellikleri değişir. Mineralizasyonun artması ile kemik sertliği de artacaktır (Weinstein 2009).

2.1.2.1. Kemik İyileşmesinin Temelleri

Dokuya gelen kuvvetin dokunun karşılama gücünü aşması ile 'kırık' oluşur. Kemik üzerine gelen kuvvetin yoğunluğu, yaralanmanın derecesini belirler. Yaralanma sonrasında kırık kemiği orijinal duruma getirmek için; enflamasyon, tamir ve yeniden şekillenme (remodelasyon) gibi bir dizi olaylar zinciri başlar. Başarılı tamir döneminin sonunda kemik yapısı ve fonksiyonu genellikle eski haline gelir (Weinstein 2009).

Kırık iyileşmesi çeşitli biyolojik ve mekanik faktörlerden etkilenir. Kemik kan akımı kırık iyileşmesinin ana belirleyicisidir. Kemik kan akımı; besinleri kemik yaralanması olan yere getirir. Kırık bölgesinde oluşan damar yaralanmasına bağlı olarak gelişen ilk tepki kemik kan akımında bir azalmanın oluşmasıdır. Saatler ya da günler içinde kemik kan akımı artar. İkinci haftada kan akımı miktarı zirve yapar ve 3-5 ayda normale döner (Jungueira 1998).

2.1.2.1.1. Kemik Onarımı

Kırık tamiri, bozulmuş dokuyu orijinal haline döndürmeye çalışır. Kırık tamirinin üç evresi vardır; enflamasyon, tamir, remodelizasyon.

Enflamasyon fazında, kırık hattında ve çevresindeki yumuşak dokularda bir hematoma oluşur (Jungueira 1998). Hematomun oluşmasına kırık bölgesindeki kemiğin, kemik iliğinin, periostun ve çevre dokuların kan damarlarının yaralanması

ve kanın damar dışına çıkması neden olur. Hematomun organizasyonu genellikle kırık tamirinde birinci basamak olarak kabul edilir. Hematomun oluşmaması kırık iyileşmesini zayıflatır ve yavaşlatır. Zarar görmemiş periosteal yumuşak doku kılıfı ve hematom varlığı; başlangıç tamir dönemini kolaylaştırmaktadır (Weinstein 2009). Hematom ayrıca, büyüme faktörleri salgılayabilen hematopoetik hücreler içerir (Jungueira 1998).

İyileşme bölgesinde çeşitli büyüme faktörleri etkinlik gösterirler. Bunlar; enflamatuvar hücreleri kırık hattına çeker ve mezenşimal hücreleri kollajen üretimi için teşvik ederler.

Kırık bölgesinde, hematom ve büyüme faktörleri dışında; fibroblastlar, mezenşimal hücreler ve osteoprogenitör hücreler bulunmaktadır. Tüm bu hücreler granülasyon dokusunu oluştururlar. Bu granülasyon dokusu kemik yapımının başlangıcını teşkil etmesi açısından önemlidir (Jungueira 1998).

Kırık bölgesinde başlayan iltahabi olaylar; kan damarlarını genişletir ve akut ödem oluşmasını sağlar, kırık bölgesine polimorfonükleer lökositler, makrofajlar, lenfositler göç ederler. Bu hücreler ayrıca sitokinleri serbest bırakarak anjiogenezi uyarırlar. Enflamatuvar yanıt yatıştığında nekrotik doku ve eksuda ortadan kaldırılır, fibroblastlar ve kondrositler ortaya çıkar ve kırık kallusu denilen yeni bir matriks oluşmaya başlar (Weinstein 2009).

Makrofajlar, kemik onarımı sırasında kan pıhtısını, ölü hücreleri ve harap olmuş kemik matriksini ortadan kaldırır. Kırık bölgesindeki periosteumun ve endosteumun osteoprogenitör hücreleri, hızla proliferasyon olarak kırığı saran, kırık uçları arasına giren ve hücreden zengin bir dokuyu oluştururlar.

Kırığın bağ dokusunda ortaya çıkan küçük kırık parçalarının endokondral kemikleşmesi yoluyla primer kemik (primer kallus) oluşur. Ayrıca kemik intramembranöz kemikleşme ile de oluşmaktadır. Böylece kırık bölgesindeki kırık alanları ile intramembranöz ve endokondral kemikleşmenin görülmesi aşağı yukarı aynı zamana rastlar (Carlos 1998).

Tamir safhasında primer kallus 2 hafta içerisinde oluşacaktır. Eğer kemik uçlarının devamlılığı yoksa köprüleşen (yumuşak) kallus oluşur. Yumuşak kallus endokondral kemikleşme süreci sonunda sert kallus ile yer değiştirir (Jungueira 1998).

Kemik onarımı sırasında ve hastanın normal aktiviteye kademeli olarak dönüşüyle, kemik üzerine etki eden kuvvetler kallus yeniden şekillenmesine yardım eder. Bu güçler kemik büyümesinde etkili olan kuvvetlere benzedikleri ve kemik yapılanmasında da rol oynadıkları için kallusun yeniden şekillenmesini ve kemiğin kırılmadan önceki haline gelmesini sağlayacaklardır. Kallus dokusu zamanla rezorbe olur ve yerini sekonder kemiğe bırakır ve böylece kemiğin özgün yapısı yeniden oluşur (Carlos 1998). Remodelizasyon süreci onarım aşamasının ortasında başlar ve kırık klinik olarak iyileştikten uzun süre sonra bile devam eder. Remodelizasyon maruz kaldığı yüke göre kemiğin normal konfügurasyon ve şeklini almasını sağlar. Remodelasyonda kemiğe yapışan kaslarında fonksiyonları da rol oynayacaktır. Süreç boyunca onarım evresinde oluşan örgülü kemik, lameller kemikle yer değiştirir. Kemik iliği boşluğunun tekrar oluşması ile kırık iyileşmesi sona erer (Jungueira 1998).

Primer iyileşme ve sekonder iyileşme kemik iyileşmesini tanımlamada uygun terimlerdir. Kemik kırıldığında ve serbest uçlar arasında bir milimetreden daha fazla boşluk bulunduğunda gerçekleşecek iyileşme sekonder iyileşmedir. Sekonder iyileşme tipinde; fibroblastik safhada fazla miktarda kollajen, kemik boşlukları arasında birikerek bir köprü oluşturur. Kemiğin primer iyileşmesi kırık parçaları birbirinden ayrılmadığı lineer kırık durumlarında ve yeşil ağaç kırığı gibi devamlılığı bozulmayan kırıklarda gerçekleşir. Cerrahi girişim ile kırık parçalarının uçları tekrar yaklaştırılarak rijit fiksasyon sağlandığında da bu tip kemikleşme izlenir. Rijit fiksasyon kullanılarak yapılan tedavilerde; iki kemik parçası arasındaki mesafenin azaltılması sonucunda kırık boşluğu az miktarda fibröz doku ile dolar ve sonrasında yerini kemik dokuya bırakır. Osteoblastik kemik oluşumunu stimüle etmek için kemik bir miktar baskı altında yerleştirilmelidir. Eğer fiksasyon yeteri kadar yapılmaz ise kırık parçaları arasında hareketlilik olacak ve kırık parçaları arasında fibröz doku ve kartilaj dokusu gelişecektir. Bu durumda meydana gelen kallus; yalancı kallus olup, bir kemik iyileşmesi komplikasyondur (Hupp 2008).

2.1.2.1.2. Kemik İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Bu faktörler; sistemik ve lokal faktörler olarak ayrılabilirler.

2.1.2.1.2.1. Sistemik Faktörler

Sistemik olarak kemik yapımına göre kemik yıkımını artıran sık görülen klinik nedenler; beslenme bozuklukları, fizik aktivite yokluğu ve bazı hormonal balans bozuklukları sayılabilir. Kemik büyüme ve remodelasyonu sırasındaki protein alım yetersizliği kemik formasyonunu bozabilir. Kemik rezorpsiyon ve formasyon balansını etkileyen beslenme, egzersiz ve hormonal aktivite, özellikle paratiroid hormon kemik iyileşmesini etkileyen sistemik faktörler arasında sayılabilir. İlave faktörler olarak vitamin D, tiroid hormon, büyüme hormonu, insülin, östrojen, testesteron ve kalsitonin sayılabilir (Weinstein 2009, Tüzüm 1979).

Kemik iyileşmesini etkileyen diğer bazı faktörler; hasta yaşı, yumuşak doku örtüsünün sağlığı, enfeksiyon varlığı, sigara kullanımı, lokal patolojik durumlar, etkilenen kemik tipi, kemik kaybı miktarı olarak sıralanabilir.

2.1.2.1.2.2. Lokal faktörler

Kanlanmanın yeterli olmaması ve kırık parçalarının birbirine sabitlenememesi; doğru kemik iyileşmesini etkileyen 2 önemli lokal faktördür. Nihai kemikleşme için kırık bölgesinde oluşan fibröz bağ dokunun fazla miktarda damarlanmaya ihtiyacı vardır. Damarlanma ile bölgeye gerekli kan ve oksijen taşınır. Eğer damarlanma ya da oksijen desteği gereğinden fazla olursa; kemik oluşmadan kartilaj doku oluşur. Damarlanma ve oksijen desteği yetersiz olursa fibröz doku ne kemikleşebilir nede kartilaj haline gelebilir, fibröz doku olarak kalır. Ayrıca; pH, lokal iyon konsantrasyonları; kemik yapım ve yıkım arasındaki dengeyi etkileyen diğer lokal faktörlerdendir (Weinstein 2009, Hupp 2008).

2.2. Oral Ve Maksillofasiyal Cerrahide Uygulanan Kemik Greft Materyalleri

Oral ve maksillofasiyal cerrahlar tarafından rekonstrükte edilen defektlerin boyutları küçük alveolar yarıklardan mandibulektomi, maksillektomi defektlerine kadar çeşitlilik göstermektedir. Yapılacak tedaviler ile fonksiyonun ve görüntünün düzeltilmesi genellikle mümkündür. Kemikteki defekt, cerrahi tedavi yardımı ile çeşitli greft materyalleri kullanılarak kapatılabilir. Kemik greftleme yıllardır denenmesine rağmen bu konuda elde edilen yeni ilerlemeler sayesinde, kemik fizyolojisini, immünolojik kavramı, doku bankası problemlerini ve cerrahi prensiplerini anlamının önü açılmış ve çene yüz bölgesindeki kemik eksikliklerinin tamiri başarılı ile sağlanabilir hale gelmiştir.

2.2.1.Oral Ve Maksillofasiyal Cerrahide Uygulanan Kemik Greft Endikasyonları

Oral ve maksillofasiyal cerrahide en sık rastlanan greft uygulama endikasyonları şu şekilde sıralanabilir;

1. Cerrahi işlem sonrası oluşan defektler (kist, gömülü kalmış diş, tümör rezeksiyonları sonrası),
2. Travmatik defektler (trafik ve ev kazaları, spor ve endüstri yaralanmaları sonucu ortaya çıkan çene kırığı ve çene defektleri),
3. Estetik amaçlı işlemler,
4. Preprotetik operasyonlar; kreterlerin ögumentasyonu ve sinus tabanı yükseltilmesi gibi operasyonlar,
5. Endosseoz implantların çevresinde ortaya çıkan defektlerin tedavisi,
6. Ortognatik cerrahi işlemler esnasında gelişen defektlerin tedavisi,
7. Radikal onkolojik cerrahi işlemler gibi aşırı derecede doku kayıplarının meydana geldiği defektlerin onarımı,

8. Neoplazmlar, yumuşak doku tümörlerinin doku içerisinden çıkartılması işlemlerinde ve bu tümörlerin kemiğe invazyonu sonucu kemiğin rezeksiyonu gereken işlemlerde,
9. Osteomyelitis vakalarının onarımı,
10. Mikrognati, retrognati, dudak – damak yarıkları gibi konjenital maksillofasiyal defektlerin tedavilerinde,
11. Endodontik defektlerde,
12. Periodontal defektlerin tedavisinde endikasyona sahiptirler (Yıldız 2006).

2.2.2. İdeal Greft Malzemesinin Özellikleri

İdeal greft materyalinin özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Bulunabilmesi ve elde edilebilmesi kolay olmalı,
2. Antijenik özellik taşınamalı,
3. Yeterli desteğe sahip olmalı ve stabiliteyi sağlayabilmeli,
4. Alıcı sahaya uyumlu olmalı,
5. Geniş defektlerin cerrahi müdahaleleri sonucu meydana gelen doku kayıplarını karşılayabilmeli,
6. Cerrahi sahadaki mekanik kuvvetlere karşı yeterli direnci gösterebilmeli,
7. İkinci bir cerrahi operasyona ve sahaya ihtiyaç duyulmamalı,
8. Defekt için yeterli miktarda temin edilebilir olmalı,
9. Karsinojenik ve immün reaktif etkileri olmamalı,
10. Kolayca istenilen forma getirilebilmeli,
11. Sterilizasyonu etkili olmalı,
12. Uzun süre raf ömrüne sahip olmalı,
13. Ucuz olmalı,
14. Kullanımları için pahalı ve ayrıntılı ekipmana gereksinim duyulmamalı,
15. Uygulaması kolay olmalı,

16. Toksik ve eroziv etkileri olmamalıdır (Yıldız 2006, Block et al. 2006, Hupp 2008).

Hiçbir greft malzemesi ideal greftin tüm özelliklerini karşılamamasına rağmen istenilen özellikte malzeme geliştirme çalışmaları ve mevcut malzemelerin iyileştirme çalışmaları devam etmektedir.

2.2.3. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Greft Materyallerinin Sınıflandırılması ve Doku İyileşmesine Etkileri

Yeniden onarımı gerektiren cerrahi işlemlerde kullanılmak üzere pek çok greft tipi denenmektedir. Kemik greftlerinin kullanışlı bir sınıflandırması; kökenlerine ve teşvik ettikleri immünolojik cevaba göre yapılabilir. Greft tipleri otolog greftler, allojenik greftler, heterogreftler ve alloplastik malzemeler olarak sıralanabilir (Hupp 2008, Efeoğlu ve ark. 2002).

Greft transplante edildiğinde alıcının bir parçası olması beklenir (Hupp 2008). Bir greft malzemesi vücut içine uygulandığında alıcı saha ile greft malzemesi arasında başlıca üç mekanizma rol oynar. Bunlar; osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyondur.

Osteogenezis; kemiğin oluşturulması ve gelişmesi safhalarını içerir. Osteojenik hücreler yumuşak dokuda kemik yapımını teşvik edebilirler ya da kemik bölgesinde daha hızlı kemik gelişimini aktive ederler.

Osteoindüksiyon; osteogenezisin uyarılmasını sağlar. Böylece kemik büyür ya da daha önce olmadığı sahalara yayılır.

Osteokondüksiyon; gelişecek kemik için greft malzemesi fiziksel bir matriks sağlar ve iskelet oluşturur. Osteokondüktif greftler kemik büyümesine yardım ederler ve mevcut kemik apozisyonunu mümkün kılarlar. Ancak bu osteokondüktif greftler yumuşak dokuya yerleştirildiklerinde kemik oluşumunu sağlayamazlar. Kemik gelişimi greftin uygulandığı kemik yüzeyinde olur. Osteokondüktif özellikte greft

mevcut kemiğe ya da farklılaşmış mezenşimal hücelere ihtiyaç duyar. Tüm kemik greft malzemeleri bu 3 etkiden en az birine sahiptir (Lynch 1999).

2.2.3.1. Otogreft

Otogreft canlının kendisinden elde edilen bir dokudur. Canlı hücreler içeren tek greft malzemesi olması nedeni ile tüm diğer kemik greftlerinden farklıdır. Greft malzemesi içeriğindeki canlı hücre sayısının fazla olması gelişecek yeni kemik miktarını artıracaktır. Beraberinde taşıdığı hayatta kalmış bu hücre içeriği; otogreftin halihazırda altın standart olarak kabul edilmesinin ve ideale yakın bir greft malzemesi olarak görülmesinin sebebidir (Hupp 2008).

Otolog kemik greftleri kansellöz ve kortikal olarak ikiye ayrılabilir. Kansellöz otogreftler mükemmel osteokondüksiyona, iyi osteoindüksiyona, mükemmel osteojenik hücre varlığına, zayıf yapısal bütünlüğe ve hızlı kaynama özelliklerine sahiptirler. Kortikal otogreftler ise orta düzeyde osteokondüksiyon, osteoindüksiyon ve osteojenik hücre varlığına, mükemmel yapısal bütünlüğe sahiptir ancak yavaş kaynarlar (Jungueira 1998).

Greft materyallerinin iyileşme mekanizmalarını anlamak için otolog kemik greftlerinin nasıl iyileştiklerinin anlaşılması gerekir. Otolog kemik greftlerinin iyileşme süreci iki safhalı olarak gerçekleşir. İyileşmenin ilk safhasında; greft vücuttan ayrıldığında kan akımı kesilir. Vücuttaki orijinal yerinden ayrılan bu malzemenin yerleştirildiği alıcı alandaki beslenmesi diffüzyon yolu ile olacaktır. Greftleme işlemi sırasında anlamlı miktarda hücre ölür ve kemik yenilenme sürecinin ilk safhasında tam yenilenme gerçekleşemez. Yinede yeni kemiğin çoğunluğunun formasyonunda bu safha gereklidir. Greft malzemesi içeriğinde canlı olarak taşınan hücrelerin proliferasyonu ile osteoidler oluşurlar. Ne kadar çok canlı hücre başarı ile taşınırsa işlem sonucunda oluşacak kemik miktarıda o oranda fazla olacaktır. İyileşmenin ikinci safhası; kemik yenilenmesinin ikinci haftasının başında başlar ve greft yatağında çeşitli değişiklikler ile kendini gösterir. Yoğun bir anjiogenezis ve fibroblastik proliferasyon greftlemeden sonra greftin yerleştirildiği sahada gerçekleşir. Alıcı saha osteogenezisi bağ doku oluşumundan sonra gerçekleşecektir. Mezenşimal

hücrelerden osteoblastların ve fibroblastların farklılaşması ile yeni kemik oluşumu başlar.

Aynı örnek üzerinde bir bölgeden diğer bir bölgeye doku transfer edildiğinde immünolojik komplikasyonlar genellikle görülmez. İmmün sistem tetiklenmez çünkü greft olarak kullanılan doku vücudun bir parçası olarak algılanır. Ancak doku bir canlıdan diğerine transfer edildiğinde, immün sistem kuvvetli bir engel oluşturarak başarılı bir greftleme sürecinin oluşmasını engelleyebilir. Eğer greft, alıcı vücut tarafından yabancı madde olarak algılanırsa grefti yok etmek için kuvvetli bir cevap oluşturulur. Gelişecek immün sistem cevabının tipi, t-lenfositlerin hücre aracılı cevabına bağlıdır. İmmün cevap hızlı bir şekilde gelişmez ise greftin erken dönem iyileşmesi normal gözükebilir. Bu latent periodun uzunluğu; alıcı ve verici arasındaki genetik benzerliğe bağlıdır.

Greftin reddini engellemede oral ve maksillofacial cerrahide pek çok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında; kaynatma, deproteinizasyon, bakterisid etkili thimerosal benzeri kimyasalların kullanımı, dondurma, dondurup kurutma, radyasyon ve kuru ısıtma sayılabilir. Tüm bu metodlar heterojen kemik greftlerinin hazırlanmasında kullanılabilirken, organ transplantasyonlarında yararsızdırlar (Hupp 2008).

İmmünolojik cevabın oluşmasını engellemek için greft malzemeleri önce demineralize edilir, sonrasında yıkanır ve düşük basınçta içeriğindeki su uzaklaştırılarak liyofilize edilir. Çoğu vak’ada bu süreç immün cevabın klinik olarak önemsiz değerlere inmesine neden olur. Bu tedaviye ek olarak kemik bankalarındaki allojenik örneklerin hazırlanmasında, sterilizasyonu sağlamak ve olası antijenik reaksiyonları engellemek için gama ışınları ile radyasyona tabi tutma kullanılır. Fakat ne yazık ki 2-3 Mrad radyasyon dozu proteinleri yıkmakta ve bu da greft materyalinin osteoindüktif yeteneğini ortadan kaldırmaktadır (Hupp 2008).

Kemik doku eksikliği bulunan bir bölgenin mevcut kemik eksikliğinin tamirinde çeşitli tip greft malzemelerinden yararlanılabilir. Herbir malzeme kendisine has avantaj ve dezavantajlar içermektedir. İhtiyaç olan greft miktarı, greftin uygulanacağı alan, maliyet greft tipinin ve uygulama şeklinin seçilmesini belirlemektedir.

2.2.3.1.1. Otogreftin Elde Edildiği Sahalar

Otogreft; maksillofasiyal cerahide en sık kullanılan greft malzemesidir. Çeşitli formlarda elde edilen otogreftler farklı endikasyonlarda kullanım alanı bulmuşlardır. Vücudun çeşitli bölgelerinden pek çok formda alınabilir.

Otojen greftler genellikle şu donör sahalardan elde edilirler;

1. İliyak krest,
2. Kaburga,
3. Kafatası,
4. Anterior tibia,
5. İntraoral bölge (Boyne 1996).

Verici saha seçilirken; kemik eksikliğinin doldurulması için ihtiyaç olan kemik hacmi ve kemiğin tipi göz önüne alınmalıdır. Büyük miktarlarda kansellöz kemik ve kemik iliği elde edilmesi için sırasıyla; posterior iliak kemik, anterior iliak kemik, kafatası ve kaburgalar tercih edilebilir. Posterior iliak krestten 60 – 80 cm³, anterior iliak krestten 30 – 50 cm³, kalvariumdan 20 – 25 cm³, tek kaburgadan 10 – 15 cm³ elde edilebilmektedir (Boyne 1996).

İntraoral verici sahalara, ağız dışı greft alınan sahalara göre daha az greft elde edilmesine izin vermektedir. Ancak hastahane yatma süresi azalmakta, ağız dışı yara yeri açma ihtiyacı ortadan kalkmaktadır.

Otolog greft malzemesi için hangi verici sahanın kullanılacağı kararı verilirken elde edilecek greftin iyileşme sonrasındaki rezorbsiyon miktarında göz önünde tutulmalıdır (Marx 1998).

2.2.3.1.2. Otogreft Malzemenin Uygulama Şeklinin Seçimi. Monoblok / Partikülize Kullanım

Uygulanacak otolog kemik greftinin fiziki özellikleri; uygulama endikasyonuna ve elde edildiği sahaya göre farklılıklar göstermektedir. Kullanılabilir greft tipleri; monoblok kortikal greftler, monoblok kansellöz greftler, monoblok kortikokansellöz greftler ve partiküllü greftlerdir.

Monoblok greftler katı bir parça kortikal kemiktir ve altında kansellöz kemik barındırabilirler. Bu tip greftleri elde etmek için; intraoral saha, kalvarium, kaburgalar ve iliak krest kullanılabilir. Greft intraoral olarak alınacaksa; mandibular simfiz ve maksiller tüber bölgeleri uygundur. Monoblok greftler tek başlarına ya da çeşitli tip parçacıklı greftler ile beraber uygulanabilirler. Monoblok greftler partikülize kemiğin etrafına duvar gibi yerleştirilerek istenilen formda iyileşmeyi sağlayabilirler. Monoblok greft inley olarak çekim kavitelerini doldurmada alveolar genişlik yetersizliklerini düzeltmede kullanılabilirler. Ayrıca monoblok greftler alveol yükseklik ve genişliğinin düzeltilmesi gereken durumlarda alveol sırtı üzerine onley olarakda yerleştirilebilmektedirler (Raghoobar et al. 2001, Nkenke et al. 2001, Brener et al. 2006, Dörtbudak et al. 2002, Felice et al. 2002).

Parçacıklı otogreftler; sinüs yükseltme operasyonlarında, alveol yükseklik artırma işlemlerinde, implant ve diş çevresi kemik eksikliklerinin greft malzemesi ile doldurulması işlemlerinde, kemik içi tümöral ve kistik oluşumların uzaklaştırılmasından sonra eksiklik olan bölgenin doldurulmasında kullanılabilirler. Bu amaç ile kranium, iliyak kemik, kaburgalar, intraoral bölgeler verici saha olarak kullanılabilirler. Greft malzemesi blok olarak alındıktan sonra parçalanabileceği gibi anterior iliyak kemiğin içeriğinin küretler yardımı ile boşaltılması sayesinde parçacıklı olarakta elde edilebilirler.

Parçacıklı ilik ve kansellöz kemik grefti en fazla konsantrasyonda osteojenik hücre içerir. Partiküllü doğası daha fazla sayıda hücrenin hayatta kalmasına neden olur çünkü besinler alıcı sahadan greft içine rahatça difüzyon yolu ile ulaşabilmektedirler (Hupp 2008).

Otolog greft intraoral bölge greftleme ihtiyaçlarına en iyi cevap veren yüksek kemik yapıcı etkileri olan ve en iyi doldurucu yapı iskeleti özelliği gösteren malzemedir. Buna rağmen greft malzemesi elde etmek için ikinci cerrahi alan gerekliliği, özellikle introral sahadan gerekli miktarda greft malzemesinin alınamaması sorunları nedeni ile otogreft kemiğe alternatif olarak alloplast ve allogreftler üretilmişlerdir (Lynch 1999).

2.2.3.2. Allogreftler

Aynı türün aralarında genetik benzerlik bulunmayan bireyleri arasında örneğin; insandan insana yapılan greft uygulamalarıdır (Efeoğlu 2002).

Allogreftler üretildiklerinde American Association of Tissue Bank tarafından uygunlukları kontrol edilir. Malzemenin steril şartlarda üretildiğini ve saklandığına böylelikle emin olunmaktadır. Allogreft malzemeleri Human İmmünodeficiency Virus (HİV) bulaşına çok nadirde olsa, neden olabilmektedir. Yıkama ve dondurup kurutma gibi bildik doku bankası işlemleri kemikte HIV’i inaktive edememektedir. Buna rağmen dondurmanın bazı vak’alarda HIV virüsünü inaktive ettiği gösterilmiştir. Demineralizasyonun ve virüsidal ajanların da HIV’i inaktive ettiği gösterilmiştir. Uygun labaratuvar çalışmaları ve dikkatli incelemelerle fark edilmeyen erken HIV enfekte donörlerden bulaşma riski yaklaşık 1:1,600,000 olarak bildirilmektedir (Lynch1999).

Allogreftlerin oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanım yerleri otogreftlerin kullanım yerlerine benzemektedir. Maksiller sinüs yükseltme ameliyatlarında greft malzemesi olarak, kistik ve tümöral lezyonların uzaklaştırılması ile ortaya çıkan kemik eksikliklerinin tamirinde, diş ve implant çevresi kemik eksikliklerinin tamirinde, alveol yüksekliğinin artırılması gereken durumlarda kullanılabilirler (Lynch 1999).

Allogreftlerin hazırlanması safhasında içeriklerindeki insan embriyonik kök hücrelerinin ortadan kalkması nedeni ile kemik eksikliğinin tedavisinde ancak bir iskelet görevi üstlenmektedirler. Alıcı sahanın yeterli miktarda çok potansiyelli kök hücre sağlayabilmesi durumunda, allogreft malzemesi iskelet görevini yerine getirebilecektir. Bu kök hücrelerden yararlanabilmek için 2 ya da 3 duvarlı defektlerde allogreftlerin kullanılması önerilmektedir. Alveol sırtların yükseltilmesi gibi alıcı sahanın tek duvarlı olduğu durumlarda allogreft malzeme içerisine otolog kemik karıştırılması önerilmektedir (Boyne 1996).

Kullanılması planlanan yere göre pekçok formda allogreft üretilmiştir. Herbirinin üretim aşamaları nedeni ile kendilerine has endikasyonları ve dezavantajları bulunmaktadır. Kortikal parçalar halinde, toz formunda ve kansellöz küpler şeklinde bulunabilmektedirler. Blok formu greftlerin içerisine kollateral kan

damarlarının ulaşabilmesi sınırlı olmaktadır. Parçacıklı olan formun içine yeni kan damarlarının ulaşabilmesi daha kolay olmaktadır. Ancak blok formlu allogreftlerin yapısal bütünlüklerinin parçacıklı olanlara göre daha iyi olduğu bilinmektedir. Allogreftlerin fiziksel formları olduğu gibi hazırlanış yöntemleri de kullanım yerlerini belirlemektedir.

2.2.3.2.1. Allogreft Malzemelerin Hazırlanış Yöntemleri

Başta gelen allogreft hazırlama yöntemleri şu şekilde sıralanabilir;

1. Dondurulmuş,
2. Dondurulup kurutulmuş,
3. Demineralize edilip dondurulup kurutulmuş,
4. Radyasyona tabi tutularak hazırlananlar.

Allogreftler osteojenik olmadıkları için otogreftlere göre kemik formasyonları daha uzun sürer ve oluşan kemik hacmi daha azdır. Allogreftler orta düzeyde osteokondüksiyon ve osteoindüksiyona sahipken osteojenik hücre ihtiva etmezler ancak iyi yapısal bir bütünlüğe sahiptirler (Jungueira 1998).

Dondurulup kurutulmuş kemik allogreftleri; kemik oluşturmada osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon'dan yararlanmaktadırlar. Mineralize olması nedeni ile dondurulup kurutulmuş kemik allogreftleri (DKKA); demineralize edilip dondurulup kurutulan kemik allogreftlerine (DDKKA) göre daha hızlı kemikleşirler. DKKA 6-15 ay sonunda rezorbe olurken DDKKA'leri 2-4 ay sonunda rezorbe olmaktadır.

Demineralize dondurulup kurutulmuş kemik allogreftlerin parçacık boyutları değişkenlik göstermektedir. Kullanılan greftin parçacık boyutu 200 µm ile 1000 µm arasında ise benzer iyileşme sonuçlarının alınabileceği bildirilmektedir. Buna rağmen çalışmalar; DDKKA'nin osteokondüktif aktivitesinin alındığı doku bankasına göre değişiklik gösterebildiğini ortaya koymuştur. Aynı doku bankasının farklı örnekleri arasında da osteokondüktif aktivite farklılıkları izlenebilmektedir.

Allogreft kullanımının avantajları arasında; malzemenin kolay elde edilişi, verici saha gerekliliğinin ortadan kaldırılması, greft alınması için ek anesteziye gerek olmaması böylelikle; toplam cerrahi süresinin kısılması ve kan kaybının otogreft

kullanımına göre daha az olması sayılabilir. Başka bir bireyden alınması ise öncelikli dezavantajı olarak karşımıza çıkmaktadır. Greftin kalitesi ve alıcı bireyin sağlık durumu;verici bireyin tıbbi hikayesine bağlıdır (Lynch 1999).

2.2.3.3. Heterogreftler ve Alloplastlar

En sık kullanılanları; seramik materyaller, deproteinize sığır kemiği, sentetik kalsiyum fosfat seramikler ve kalsiyum karbonattır. Çeşitli nedenlerle oluşmuş kemik eksikliklerinin tedavisinde otolog greftler yerine yada otolog kemikler ile beraber kullanılmaktadırlar. Allo greftlerden farklı olarak hastalıkları bulaştırma riski taşımazlar. Osteokondüksiyon mekanizması ile işlev görürler. Kemik eksikliklerinin tedavisinde ve rezorbe olan alveolar sırtların kemik doku iyileşmesi ve büyümesi için iskelet görevi görmektedirler. Genel olarak bu materyallerin baskıya karşı dirençleri iyi iken, gerilme dirençleri zayıftır (Garg 2004).

Heterogreft ve alloplastlar çeşitli doku, büyüklük ve biçimde bulunabilirler. Pöröz özelliklerine göre yoğun , makropöröz ve mikropöröz olarak sınıflandırılabilirler. Granüllü ya da kalıp şeklinde olabilirler. Kullanım amaçlarına göre bu özel şekilleri değişebilmektedir. Bu amaçla pekçok alloplastik materyal geliştirilmiştir (Efeoğlu 2002, Garg 2004).

2.2.3.3.1. Heterogreftler

Ksenogreft olarak da adlandırılırlar. Farklı türlerden elde edilen greft malzemeleridirler. Günümüzde kullanılmakta olan iki tip heterogreft vardır.

2.2.3.3.1.1. Sığır Kaynaklı Hidroksiapatitler

Hidroksiapatit; inorganik, doğal bir kemik komponentidir. Biyouyumluluğu üst düzeyde olan, yumuşak ve sert dokulara yapışmaya hazır bir materyaldir. Sığır kemiğinin tam olarak deproteinize edilmesi ile elde edilir. Sığırdan elde edilen anorganik kemik matriks malzemeleri üretilirken; sığır kemiğindeki organik bileşikler uzaklaştırmak için kimyasal işlemler uygulanır. Sterilizasyon işleminden

geçirildikten sonra alıcı bireyde immün cevap oluşturmazlar. Deproteinizasyondan sonra geri kalan inorganik bölüm, pöröz hidroksiapatit parçacıklarıdır ve yapısal olarak insan kansellöz kemiğine benzer. Fiziksel ve kimyasal özellikleri greftin rezorbsiyon oranını ve klinik kullanımını belirlemektedir. Kimyasal özellikler; kalsiyum-fosfor oranı, içerik saflığı ve iyonik özelliklerdir. Hidroksiapatit parçacıklarının büyük olması durumunda rezorbsiyonları vakit alır ve greft bölgesinde daha uzun süre varlıklarını korurlar. Materyalin pörözitesinin fazla olması daha hızlı rezorbe olması ve içerisindeki kemik oluşumunun daha hızlanmasına neden olur. Greft parçacıklarının kristalizasyonu arttıkça rezorbsiyon yavaşlayacaktır. Amorf şekilli greft parçacıkları kristalize olanlara göre daha hızlı rezorbe olurlar. Poröz greft malzemesinin genel bir dezavantajı; pörözitenin artması ile direncin azalmasıdır. Yaklaşık 1mm çaplı hidroksiapatit partiküllü greftler genellikle alveolar sırt agumentasyonunda kullanılmakta ve kemik içine uygulanabilmektedirler. Çok yoğun blok hidroksiapatit greftlerin baskıya karşı dayanıklılığı yüksektir, ancak makaslama kuvveti sonucu kırılma özelliği gösterirler. Dolayısı ile bu tür greftler yükleme yapılacak durumlara uygun değildir. Az yoğun blok greftler hidroksiapatitin kırılma problemi minimalize etmektedirler. Atrofik alveolar kretlerin tedavilerinde blok hidroksiapatit malzeme kullanıldığında mobilize olabildikleri ve sinir hasarlarına neden olabildikleri gösterilmiştir. Pöröz hidroksiapatit blokların, hidroksiapatit partikülleri için alternatif olabileceği düşünülmektedir.

Hidroksiapatit malzemeler alıcı doku tarafından iyi tolere edilebilen ve iyileşme üzerine osteokondüktif etkili malzemelerdir. Fizyolojik remodelasyona uğrar ve kemik ile birleşirler. Anorganik kemik; kemik içi ve implant çevresindeki kemik defektlerinin tedavisinde, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu uygulamalarında ve maksiller sinüs yükseltme işlemlerinde kullanılabilirler. İmplant çevresi kemik eksikliklerinin tamirinde, küçük sinüs yükseltme işlemlerinde tek başlarına kullanılabilirlerken; aşırı alveoler yükseklik yetersizliklerinin düzeltilmesinde başarılı sonuçlar elde edilmesi için otolog kemik grefti ile karıştırılmalıdır. Otolog kemik ve trombosit zengin plazma ile karıştırılarak sağlam kemik duvarı sayısı ikiden az olan kemik defektlerinin tedavisinde kullanılmaktadırlar (Garg 2004).

2.2.3.3.1.2. Mercan Kaynaklı Kalsiyum Karbonatlar

Mercanın kalsiyum karbonat içerikli iskeletinden elde edilirler. Fiziksel yapısı porludur. Por çapları iltahabi reaksiyonlara ve yabancı cisim reaksiyonuna neden olmaz. Osteokondüktif etki gösterirler, osteoindüktif etkileri yoktur. Mercan; kemiğe yapısal olarak yakınlığı ve biyouyumlu bir madde olması nedeni ile sıklıkla kullanılan greft materyallerinden biridir. Kolay hazırlanabilen, kolay şekillenebilen ve düşük maliyetli greftlerdir.

Kemik eksikliklerinin tedavisinde ve rezorbe olan alveolar kretlerin tedavisinde iskelet görevi görerek kemik doku tamirini ve kemik büyümesini sağlayabilirler. Genel olarak bu materyal baskıya karşı iyi dayanıklılık gösterir, fakat gerilmeye karşı dayanıklılığı düşüktür. Blok formları; plastik ve rekonstrüktif cerrahi ile maksillofasiyal cerrahide onlay greft olarak kullanılırken, granül formları; periodontal kemik defektlerinde, çekim kavitelerinde ve küçük kist ameliyatlarından sonra kemik eksikliklerinin tedavisinde kullanılmaktadır (Adem 2007, Lynch 1999).

2.2.3.3.1.3. Kalsifiye Alg

Kalsifiye alger; kemik greft malzemesi olarak 1990'ların ortalarından beri kullanılmaktadırlar. Kemiğe benzer şekilde; kristalize yapılı, pöröz yüzeylidirler. Hidroksiapatit yüzeyleri hekzagonaldır ve bioaktif geniş yüzey alanına sahiptirler. Kemik defektlerinde ve çekim yaralarında greft malzemesi olarak kullanılmaktadırlar. Kalsiyum ile kaplı deniz algerlerinden elde edilmiş inorganik, biyouyumlu kalsiyum fosfat materyalleridir (Garg 2004).

2.2.3.3.2. Alloplastlar

Alloplastik malzemeler; inorganik, sentetik, biyouyumlu kemik greft ürünleridir (Garg 2004).

Otojen ve allojen kemik greftlerinin dezavantajları sentetik kemik greftlerinin üretilmesini gündeme getirmiştir. Beta trikalsiyum fosfat, polimerler ve bioaktif camlar alloplastlara örnek malzemelerdir. Bu gruba dahil greftler osteokondüktif

özelliik gösterirler. Doldurma malzemesi olarak kullanılırlar ve kemik ile bütünleşirler. Kemiğin üzerlerinde ve içlerinde birikmesine izin verecek bir iskelet oluştururlar. Sentetik kemik greftlerinin allogreftlere karşı olan bir diğeri avantajı ise bu greftlerde hastalık bulaştırma riskinin bulunmamasıdır. Yabancı cisim reaksiyonu göstermek en önemli dezavantajlarından (Demir 2005, Yıldız 2006, Efeoğlu 2002, Kökden 1999, Adem 2007, Lynch 1999).

2.2.3.3.2.1. Trikalsiyum Fosfat (TKF)

Hidroksiapatite benzer özelliiktir, ancak doğal bir kemik materyali değildir. TKF'nin rezorbsiyon oranı materyalin kimyasal yapısına, pörözitesine ve partikül boyutuna yoğun olarak bağılıdır. Trikalsiyum fosfat osteokondüktiftir. Yeni kemik depozisyonu için uygun bir fiziksel matris görevi görür. Yerini doğal kemiğe bırakarak tam rezorbsiyonu 3-24 ay arasında gerçekleşmektedir. TKF kırılığandır, direkt pöröz bağlantıdan yoksundur. Mekanik özelliklerini artırarak başarılı bir sonuç elde etmek için büyüme faktörlerine ve osteojenik hürelere ihtiyaç duyan bir greft materyalidir (Garg 2004).

2.2.3.3.2.2. Sert Dokuyla Yer Değiştiren Polimerler

Mikropöröz yapıda kalsiyum hidroksit yüzeyle greft malzemeleridirler. 4-5 sene içerisinde yavaş bir şekilde rezorbe olarak yerlerini kemiğe bırakırlar.

Endikasyonları;

1. Alveolar kret yüksekliğinin ve genişliğinin azalmasını önlemek için, diğeri çekiminden sonra greft malzemesi olarak kullanılabilir.
2. Çeşitli nedenlerle azalan alveolar kret yükseklik ve genişliğini artırmak için greft malzemesi olarak,
3. Periodontal ve diğeri kemik içi defektlerin tamirinde kullanılmaktadırlar.

2.2.3.3.2.3. Bioaktif Cam Seramikler

Bioaktif camlar; dişler ve kemiklerde de bulunan fosfat, kalsiyum tuzları, sodyum tuzları ve silikondan oluşmuşlardır. Doku sıvılarının malzemeyi parçalayarak bütünlüğünü bozacağı düşünüldüğünden kristal formunda üretilmemektedirler. Malzeme pöröz yapıda olmadığından kan damarları greft içerisinde ilerleyememektedir.

Bioaktif cam seramiklerin avantajları;

1. Alıcı hücreler ile hızla reaksiyona girmektedirler,
2. Greft malzemesi bağ doku içeriğindeki kollajen ile bağlantı kurup yapışabilmektedir. Kemik yapımını desteklemek için bu yüksek dereceli bioaktivitenin onarım süreci üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bioaktif camlar; parçacıklı formda ya da monoblok silindirler halinde üretilmektedir. Monoblok formdaki bioaktif camların çekim kavitelerinin doldurulmasında kullanımı önerilmektedir.

Kalsiyum, fosfor, silikon ve sodyumdan üretilen parçacıklı bioaktif camların kemik içi doku eksikliklerinin tedavisinde kullanılmaları önerilmektedir. Hayvan deneylerinde malzemenin hemostazisi desteklediği görülmüştür. Kemik içi defekte uygun formda yerleştirildiğinde; güçlü bir yapıştırıcı etkiye sahip olduğu ve doku defekt içerisinde sertleştiği izlenmiştir. Greftin yerleştirilmesini takiben birkaç saniye içinde kanama kesilmektedir. Ayrıca otogreft malzemelerle kolaylıkla karıştırılmakta, hızlı bir kimyasal yapıştırıcı görevi görmektedir.

Malzeme 18-24 ay sonunda rezorbe olmaktadır. Parçacıkların büyüklüğünün iyileşme cevabı üzerine etkisi bulunmamaktadır. Serum fizyolojik ya da kan ile karıştırılarak uygulanmalıdır (Garg 2004).

2.2.3.3.2.4. Kalsiyum Sülfat

Paris alçısı olarak bilinen tıbbi kalsiyum sülfattan üretilen greft malzemeleri; acil implant yerleştirilmesi ameliyatlarından sonra implant çevresi kemik eksikliklerinin tedavisinde kullanılabilirler. Malzeme 30 gün sonunda iltahabi cevap oluşturmadan rezorbe olmaktadır. Bakteriler için uygun bir besi yeri olmadığı

gibi enfeksiyon oluşmasında izin vermemektedir. Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftleri ile karıştırılarak da uygulanabilmektedir (Garg 2004).

2.2.4. Otolog Kemik Greftlerinin Elde Etme ve Uygulama Yöntemleri

Kemik grefti malzemeleri çenelerde mevcut kemik üzerine onley ya da kemik içerisindeki boşluğa inley olarak uygulanabilmektedirler. Başlıca kullanım alanları;

1. Diş çekimi sonrasında alveolar kreterin rezorbsiyonlarına engel olmak için; monoblok ya da parçacıklı formda çekim kavitesi içine inley olarak,
2. Maksiller sinüslerin yükseltilmesi ameliyatlarında parçacıklı formda sinüs membranı altına inley olarak,
3. Burun tabanı yükseltme ameliyatlarında parçacıklı formda burun mukozası altına inley olarak,
4. Kemik içerisindeki kist ve tümörlerin çıkartılmalarından sonra geride kalan kemiğin rekonstrüksiyonu için inley olarak parçacıklı ya da monoblok formda,
5. Periodontal hastalıklar nedeni ile dişler çevresinde gelişen kemik kayıplarının tedavisinde parçalı formda inley olarak,
6. Alveol genişliklerinin ve yüksekliklerinin artırılması istenilen durumlarda monoblok formda onley olarak,
7. Alveollerin genişliğinin ya da yüksekliğinin arttırılması istenilen durumlarda parçacıklı formda titanyum meşlerin altına yerleştirilerek,
8. Diş eksikliği tedavisinde kullanılan dental titanyum implantların etrafındaki kemik yetersizliklerini düzeltmek amacı ile parçacıklı formda inley ve onley olarak,
9. Dişlerin furkasyonlarındaki kemik eksikliklerinin tedavilerinde parçacıklı formda inley ve onley olarak uygulanabilmektedirler.

Kemik içi defektlerin tamirinde inley greft kullanımı; çekim kavitelerinin tedavisi, damak yarıklarının tedavisi ve periodontal ceplerin ortadan kaldırılması gibi pekçok endikasyonda sıklıkla kullanılan bir tekniktir. Mevcut sağlam durumdaki kemik duvarlarının fazlalığı greftleme işleminin başarısını etkileyebilecektir. Greft

malzemesinin inley kullanımı ile daha hızlı ve az rezorbsiyon ile sonuçlanan iyileşmenin elde edilmesi mümkün gözükmektedir.

Otogreftler ağız içerisindeki çeşitli verici sahalardan toplanabilmektedirler;

1. Trefin frezler, yuvarlak ve fissür frezler yardımı ile mandibular simfiz, mandibuler ramus ve maksiller tüber bölgelerinden,
2. Kemik kazıyıcılar yardımı ile alveol kemiklerinden,
3. Kemik içi titanyum implant uygulamalarında implant frezlerinden toplanarak,
4. Cerrahi işlemler sırasında aspiratör ucuna takılan kemik toplayıcılar yardımı ile,
5. Çekim kavitelerinin etrafındaki kemiğin kemik kesikleri ve kemik eyeleri ile kırılması ile toplanabilmektedirler.

Kemik eksikliklerinin tedavisinde doğru greft malzemesini seçmek için; alıcı bölgedeki kemiğin osteojenik potansiyelinin ve uygulanması planlanan greft malzemesinin osteojenik potansiyelinin değerlendirilmesi şarttır. Bu değerlendirmeyi yaparken hasta ile ilgili çeşitli soruların cevapları araştırılmalıdır;

Hastanın sistemik durum değerlendirilmesi; yaşlılık, diabet gibi durumların varlığı, otoimmün hastalıklar, cerrahi bölgesinin geçmişte maruz kaldığı radyasyon ve kemoterapi tedavileri uygulanacak greft tipini ve uygulama şeklini belirlemektedir.

Lokal osteojenik potansiyeli etkileyen durumlar olup olmadığı; sağlam durumdaki kemik duvar miktarı, yumuşak doku yatağının sağlıklı olup olmaması, greft uygulanacak bölgedeki mevcut skar dokusu, greft malzemesini örtecek periostun sağlığı, greft stabilitesinin sağlanabilmesi, yumuşak dokunun greft malzemesini uygun şekilde kapatabilmesi için yeterli miktarda olup olmaması greft malzemesinin seçiminde göz önünde tutulması gereken bilgilerdir. Kemik defektinin sahip olduğu duvar sayısı arttıkça osteojenik potansiyelinde artacağı bilinmelidir.

Cerrahın sahip olduğu yetenek ve greft malzemesinin yükleme için gerekli olgunluğa ulaşabilme süresi; malzemenin seçimindeki diğer kriterlerdir.

Otolog kemik grefti malzemeleri, osteojenik potansiyelleri en yüksek malzemelerdir. Hastanın çeşitli bölgelerinden farklı hacimlerde alınabilmelerine rağmen elde edilen greft miktarının sınırlı olması bir dezavantajdır. Bir diğer dezavantajı, verici sahada ikinci bir cerrahi işlemin gerekliliği ve toplam işlem süresinin uzamasıdır. Bu olumsuzlukları ortadan kaldırmak için üretilen vücut dışı

kemik greftleri, otogreftin sahip olduğu osteojenik potansiyele henüz ulaşamamışlardır. Bu yüzden otogreft halen altın standart olarak görölmektedir. Alıcı sahanın osteojenik potansiyelinin sınırlı olması durumunda uygulanacak vücut dışı greft malzemesinin bir miktar otogreft ile karıştırılması istenilen iyileşmenin elde edilebilmesi için önerilmektedir. Kemik eksikliği olan sahanın greft ile tedavisi düşünüldüğünde; greftlenecek sahanın osteojenik potansiyeli yüksek ise allogreft ve alloplastların karıştırılarak uygulanması uygundur. Greft uygulanacak sahanın osteojenik potansiyeli orta seviyede ise otolog kemik greftinin allogreftler ve heterogreftler ile karıştırılması, greft uygulanacak sahanın osteojenik potansiyeli düşük ise çoğunluğu otogreft olan malzemenin yavaş rezorbe olan alloplastlar ve trombositten zengin plazma gibi ürünlerle beraber uygulanması önerilmektedir (Garg 2004).

2.3. Trombositten Zengin Plazma

Son yıllarda hematolojide gerçekleşen ilerlemeler; trombositten zengin plazmaya (TZP) ilginin artması sonucunu doğurmuştur. Trombositten zengin plazma; otolog plazma hacmi olup trombosit konsantrasyonu normalden daha yüksektir. Genel olarak TZP 10^6 trombosit/ μ lt.(nanolitre) trombosit içerir. Klinik kullanımda; trombositlerden gelen yüksek konsantrasyonlu büyüme faktörleri, kemik grefti bölgesine uygulanmaktadır. TZP'nin içeriğinde yüksek konsantrasyondaki fibrinojen ile trombositler, trombin ve kalsiyum ile karıştırıldığında; elde edilen jeldeki trombositlerin alfa granüllerinden büyüme faktörleri salınmaya başlar. İlk 10 dakikada trombositler içeriklerindeki büyüme faktörlerinin %70'ini salgırlar ve birinci saatin sonunda %100'ü salgılanmış olur. Sonrasında trombositler tükenene ya da ölene kadar 8 gün müddetince büyüme faktörlerini sentezler ve salgırlar (Hupp 2008, Garg 2004).

2.3.1 Trombositlerin İÇeriğindeki Büyüme Faktörleri

Trombositlerin alfa granüllerinden 7 büyüme faktörü salgılanmaktadır. Bunlardan bazıları; PDEGF (Platelet-Derived Epidermal Growth Factor=Trombosit Kaynaklı Epidermal Büyüme Faktörü), PDAF (Platelet-Derived Angiogenesis Factor =Trombosit Büyüme Faktörü Kaynaklı Anjiogenezis Faktör), IGF-I (Insulin-like Growth Factor-I=İnsülin benzeri büyüme Faktörü), TGF- β (Transforming Growth Factor- β =Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta), PF-4 (Platelet Factor 4=Trombosit faktör 4)'dür. TZIP içeriğindeki büyüme faktörleri birbirleri ve çevrelerindeki moleküller ile etkileşime geçerek tek bir büyüme faktörü kullanımına göre daha avantajlı olmaktadır (Hupp 2008, Özkaynak 2007).

2.3.1.1. PDGF (Platelet-Derived Growth Factor = Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü)

PDGF; trombositlerin etkili olduğu neredeyse tüm yara iyileşmelerinde izlenir. Trombositlerin rolü; büyüme faktör rezervuarı olmak ve bir hemostaz faktörü işlevi görmektir. Yaralanma bölgesinde hızlıca oluşan kan pıhtısı içerisindeki büyüme faktörleri; daha hızlı doku tamiri gelişmesini ve dolayısıyla daha başarılı bir iyileşmenin gerçekleşmesini sağlarlar. Yara iyileşmesi üzerinde PDGF'nin pek çok pozitif etkisi bulunmaktadır. Mitogenezisi (iyileştirici hücre sayısının artmasını), anjiogenezisi (yeni damar oluşumunu) düzenler. Ayrıca PDGF; diğer büyüme faktörlerinin ve iyileşme üzerinde etkili hücrelerin işlevlerinin düzenlenmesinden sorumludur.

PDGF bir glikoproteindir. Trombositlerdeki primer büyüme faktörü olmasına rağmen makrofajlar ve endotel hücreler gibi hücreler tarafından da sentez edilir ve salgılanır. PDGF trombositlerin degranülasyonu sonucu yara bölgesine dağılır. Her bir trombositte yaklaşık 1,200 PDGF molekülü vardır. Bu miktar PDGF'nin potansiyelinin vurgulanması açısından önemlidir. PDGF, moleküllerin membran reseptörlerine bağlandıklarında etkinliğine başlar. İyileşen hücrelerin

popülasyonlarının artması, anjiogenezisin ve makrofaj aktivasyonunun başlaması bu bağlanmanın gerçekleşmesine bağlıdır (Lynch 1999, Hupp 2008).

2.3.1.2. TGF- β (Transforming Growth Factor- β =Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta)

Büyüme ve farklılaştırma faktör süper ailesinin genel adıdır. Kemik morfojenik proteinleri bu ailenin bir üyesidir. TGF-beta'nın, TSP içeriğinde var olduğu bilinmektedir. TGF-beta 1 ve TGF-beta 2; TGF-beta süperailisinin elemanları olup bağ doku iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunda büyüme faktörü olarak ve hücre farklılaşmasına neden olan faktör olarak görev yaparlar. Hem TGF beta 1 hem de TGF beta 2; PDGF gibi trombositlerden sentezlenirler ve dolayısıyla TSP'de bulunurlar. Ayrıca makrofajlarda ve osteoblastlarda sentez edilmektedirler.

Trombositlerin degranülasyonu ile salındıklarında ya da makrofajlardan salındıklarında büyüme faktörü olarak işlev görürler. Fibroblastlar, kemik iliği kök hücreleri ve preosteoblastlar etkiledikleri hücrelerden bazılarıdır. Buna rağmen bu hedef hücrelerden her biri kendine ait TGF-beta sentez ve sekresyonunu yapabilir. TGF-beta'nın ortaya koyduğu büyüme faktör mekanizması sadece kemik rejenerasyonunu etkilemekle kalmaz ayrıca; olgunlaşan kemik greftinin remodelasyonunu da destekler. TGF-beta 1 ve TGF beta 2'nin en önemli fonksiyonu osteoblast öncüllerinin kemotaksisi ve mitogenezisini sağlaması ayrıca kollajen matriks uyarılmasını, bağ doku yara iyileşmesini ve kemik oluşmasını sağlamasıdır. TGF-beta osteoklast formasyonunu ve kemik rezorpsiyonunu kısıtlar dolayısıyla kemik yapımının kemik rezorpsiyonundan fazla olmasını sağlar (Lynch 1999, Hupp 2004, Garg 2004).

2.3.1.3. IGF-I (Insulin-like Growth Factor-I=İnsülin benzeri Büyüme Faktörü)

IGF-I ve IGF-II kemik formasyonu sırasında osteoblastlarca salgılanan, osteoblast sayısını artıran dolayısıyla kemik depozisyonunu hızlandırdığı düşünülen büyüme faktörleridirler. IGF ayrıca kemik matrikste bulunur; kemik matriks rezorbe olduğunda IGF salınarak kemik rezorpsiyonuna göre kemik yapımını ikiye

katlar. Trombositler içeriğindeki IGF osteoblastlar için öncü olabileceği düşünülmektedir.

IGF osteoblastlar için mitojeniktir ve aynı zamanda osteoblast değişimini sağlayarak kemik yapımını artırıcı etki gösterirler. Hem IGF-1 ve hem de IGF-2 küçük proteinler olup molekül hacimleri 77 kd ve 7.5 kd kadardır. IGF'nin hücre membranına bağlanmasının sonucunda kemik yapıcı hücrelerin mitogenezi gerçekleşir (Lynch 1999).

Büyüme faktörleri tüm yara iyileşmelerini başlatmaktadırlar. Doğal yenilenme ve tamir süreçlerinde çeşitli avantajları vardır. Trombositler içerisindeki büyüme faktörleri bu süreçleri desteklemektedirler. Otolog TZP toksik değildir, immünoreaktif değildir, yara iyileşmesi süreçlerinin oluşmasını hızlandırır.

TZP bir büyüme faktörünün fonksiyonunu ikinci ve üçüncü büyüme faktörlerinin varlığında hızlandırır ve düzenler. Bu özelliği TZP büyüme faktörlerinin rekombinant büyüme faktörlerinden ayrıldığı yerdur. Tek büyüme faktörü sadece tek bir rejenerasyon süreci üzerine odaklanır. Yara bölgesinde rekombinant büyüme faktörleri fonksiyon gösteremez çünkü bölgedeki büyüme faktörlerini regüle etme özellikleri sınırlıdır (Lynch 1999).

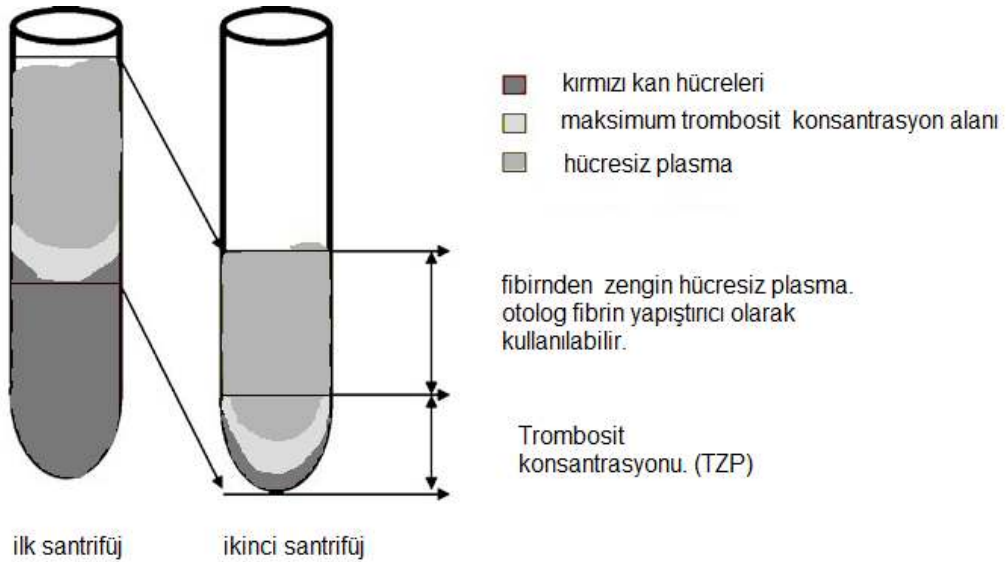
2.3.2 TZP'nin Temin Edilmesi

Trombositten zengin plazma bir hücre ayırıcı yardımı ile otolog kandan elde edilir. Kan santrifüj edildiğinde 3 basit elemana ayrılmaktadır. En az yoğunundan en çok yoğununa doğru (tüpün üst kısmından alt kısmına doğru); trombositten fakir plazma (TFP) ilk sırada gelir, trombositten zengin plazma ikinci sırada ve daha yoğun olan kanın şekilli elemanları son sırada gelir. TFP hücresiz plazmadır. TZP ve TFP bol miktarda fibrinojen ve pıhtılaşma faktörleri içerirler. Fibrinin kendisi büyüme faktörü olmamasına rağmen kemik rejenerasyonu için gerekli doğal osteokondüktif matriks temin eder. TZP içeriğindeki fibrin nedeni ile yapıştırıcı gibi etki gösterir ve kemik greftinin bir arada tutulmasını, cerrah tarafından heykel gibi

şekillendirilmesini sağlar. Bu fibrin ağı greftin osteokondüksyonu için yapı iskeleti görevi yaparken, trombositlerde osteogenezise yardımcı olur (Lynch 1999).

2.3.2.1. TZP Ayırıştırılması, Hazırlanması ve Taşınması

TZP elde etmenin birçok değişik yolu vardır. Fakat en çok iki yol kullanılmaktadır. Birincisi hematolojik hücre ayırıştırıcıları ile yapılan kompleks teknikler, diğeri ise kullanılmaya hazır kitlerle yapılan basitleştirilmiş tekniklerdir. Bu basitleştirilmiş teknikte iki basamaklı santrifüj ile trombosit konsantrasyonu elde edilmektedir.



Şekil 1: TZP hazırlanma işlemleri. Dohan et al. (2006)'dan modifiye edilmiştir.

TZP bir kez üretildiğinde antikoagüle durumda, stabil ve steril olarak 8 saat kalır. Buna rağmen TZP veTFP birbirinden ayrılarak saklanmalıdır çünkü konsantre TZP yavaşça TFP içine dağılır ve TZP içeriğindeki trombosit miktarı düşer.

TZP çeşitli şekillerde uygulanabilir. Örneğin; kemik grefti ile muamele edilebilir, bir tabaka olarak tek başına greft gibi yerleştirilebilir, yumuşak doku yüzeyine sprej gibi sıkılabilir, greftin en üstüne uygulanabilir ya da biyolojik bir membran gibi kullanılabilir (Garg 2004).

Pıhtılaşma ile trombositler aktive olur, hızlı bir şekilde büyüme faktörlerini salgılamaya başlarlar. 10 dakika içerisinde sahip oldukları güçlü büyüme faktörlerinin %70'ini salgırlar ve yaklaşık %100'ünü ilk saatte salgırlar. Sonrasında ilave miktarda büyüme faktörlerini 8 gün boyunca tüketip ölene kadar sentezlerler. Dolayısıyla hekim TZP'yi uygulamaya hazır olduğunda pıhtıyı oluşturup TZP'yi aktive etmelidir. Hekimin kullanabileceği pek çok antikoagülan seçeneği vardır. Ancak trombositlerin metabolik ihtiyaçlarını karşılayan ve ayrılmaları sırasında zarar görmelerini engelleyen sadece 2 antikoagülan bulunmaktadır. Bunlar; antikoagülan sitrat dekstroz-A (ASD-A) ve sitrat fosfat dekstroz (SFD)'dur. SFD %10 daha az etkilidir.

Büyüme faktörlerinin hücrel proliferasyonu teşvik ettiklerinden; rekombinant BMP'lerin ve TZP'nin kanser oluşumunu teşvik edebileceği düşünülebilir. Aslında hiçbir büyüme faktörü kansere neden olmaz. Büyüme faktörleri içsel sitoplazmik sinyal proteinlerini aktive eder ki bunlar normal gen ürünlerine neden olurlar. Radyasyon, tütün kullanımı ve Ultraviyole (UV) ışıktan farklı olarak büyüme faktörleri mutasyon oluşturucu değildir. Büyüme faktörleri normal vücut proteinleridirler. TZP konusundaki güvenilirlik herhangi bir normal yarada izlenecek kan pıhtısına eşdeğerdir sadece daha fazla miktarda platelet içermektedirler.

Pek çok cihaz TZP hazırlamada kullanılmaktadır. Kullanıcı TZP cihazının hazırladığı konsantrasyonun hasar görmemiş en az 1,000,000 trombosit/ μ L içermesi, steril olması ve cerahat oluşturan mikroorganizma içermemesi gerektiğini akılda tutmalıdır. Sorumluluk, ruhsat ve uygunluk mutlaka tartışılmalıdır çünkü hem hasta hem de çalışan güvenliği önemlidir. Otolog kandan trombositlerin doğru olarak konsantre edilmesi için cihazın çift santrifüj tekniğini kullanması gerekir. İlk santrifüjde plazmadan az sayıda kırmızı kan hücresi ile birlikte trombositler ve beyaz kan hücreleri uygun şekilde ayrılır. İkinci santrifüjde ise yüksek sayıdaki kırmızı kan hücreleri trombositten fakir plazmadan ayrılır. TZP tek bir santrifüj ile üretilemez. Bu şekilde ancak TZP ve TFP karışımı üretilir ve sonuçta düşük miktarda trombosit elde edilir. Eğer tek santrifüj tekniği kullanılırsa; kırmızı kan hücreleri trombositlerin arasına girerek, uygun şekilde trombosit ayrıştırılmasına engel olacaktırlar (Marx 2001).

Dışhekimlerinin klinik kullanımı için günümüzde birçok TZP hazırlama sistemi sunulmuştur. Bunlardan bazıları; Platelet Concentrate Collection System-PCCS (3i Implant Inovations, Palm Beach Gardens, Florida) ve Curasan (Curasan, Pharma Gmbh AG, Lindigstrab, Germany) PRP kiti olarak sayılabilir. Ofis şartlarındaki oral cerrahi işlemlerde 8-10 ml arası tam kandan hazırlanmış TZP'nin yeterli olduğunu belirtilmektedir. Ne var ki, oral ve maksillofasiyal rekonstrüksiyonlarda daha büyük cerrahi defektler için daha fazla TZP gerektiğinden 8-500 ml arası tam kan alınması gerekebilmektedir. Curasan kit genel kullanım için yeterli olan hacimdeki TZP'yi 8-10 ml kandan üretebilmektedir. Biz çalışmamızda kolay kullanımı ve uygun miktarda trombosit ayırabilmesi nedeni ile Curasan (Curasan, Pharma Gmbh AG, Lindigstrab, Germany) kiti kullandık (Tözüm 2003).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmamız; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul raporu alındıktan sonra Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deney Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmamızın canlı materyali olarak tümü sağlıklı erişkin erkek ve ağırlıkları ortalama 2500 gr. – 3000 gr. olan 50 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Tavşanlar stressiz koşullar temin edilecek şekilde bakıldılar. Refahlarının sağlanabilmesi için ayrı kafeslerde beslendiler. Veteriner hekim gözetiminde fizyolojik gereksinimleri karşılandı; sağlıklarını devam ettirecek yeterlilikte hareket alanı, yiyecek, su, çevresel şartlar ve bakımları sağlandı.

Sağlık durumları sıklıkla kontrol edildi. Hayvanlar preoperatif dönemde aynı besinlerle ve aynı miktarlarda beslendiler.

Deneye dahil edilen 50 tavşandan 27'si farklı sebeplerden dolayı patolojik inceleme yapılmadan önce ölüm nedeni ile ya da bacaklarında gelişen fiksasyon ile ilgili sorunlar sonucu çalışma dışı bırakıldılar. Kalan 23 adet tavşanın 11'i 1. ay sonunda ve 12'si ise 2. ay sonunda histopatolojik inceleme amacı ile kurban edildi.

Sakrifiye edilen hayvanlardan 1. ay grubunda 1 adet, 2. ay grubunda 3 adet örnek dekalsifikasyonları yeterli olmadığından ve kesit alınamadığından çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamızda; histomorfometrik ve histopatolojik değerlendirme için 1. ay grubunda 10 adet ve 2. ay grubunda 9 adet hayvandan elde edilen örnek kullanıldı.

TZP hazırlanmasında temel donanım; Heraeus Labofuge 300 (Kendro Laboratory Products, Osterode, Germany) santrifüj cihazı, vorteksmikser (Vortex-Genie), monovet rafı ve Curasan TZP kitini (Curasan, Klenostheim, Germany) içermektedir.

Deneklere uygulanan cerrahi müdahale sırasında Ketamin (Ketalar/Pfizer, Parke–Davis, New York, NY), Xylazine (Rompun®, Lloyd Pharmaceuticals, Shenandoah, Iowa), % 10'luk povidine iyot solüsyonu (Betadine), 4.0 poliglikolikasit rezorbe olabilen stür materyali (Buriil Alfap LTİ.ŞTİ./Bursa/Türkiye) ve prokain penisilin G (İecilline flakon 800.000 İ.E. Ulagay) kullanılmıştır.

Örneklerin histopatolojik incelemesi sırasında; Shandon Citadel 1000 marka otomatik doku takip cihazı, mikrotom (LeicaSM-2000R, Leica Microsystems, Germany), ışık mikroskopunda (Nikon Eclypse E-600, Nikon Corp, Japan), motorize ışık mikroskobu (Leica DM-4000B, Leica Microsystems,Germany) ve Leica Q-Win V3-Plus (Leica Microsystems, Germany) görüntü analizi programı kullanıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. TZP'nin Hazırlanması

TZP; hazırlama tekniğini bilen ve teknik donanım açısından deneyimli bir hekim tarafından hazırlandı. TZP hazırlanmasında, Curasan PRP sistem (PRP kit, Curasan, Klenostheim, Germany) kullanıldı. Her bir hayvan için bir adet Curasan kit kullanıldı (resim 1).

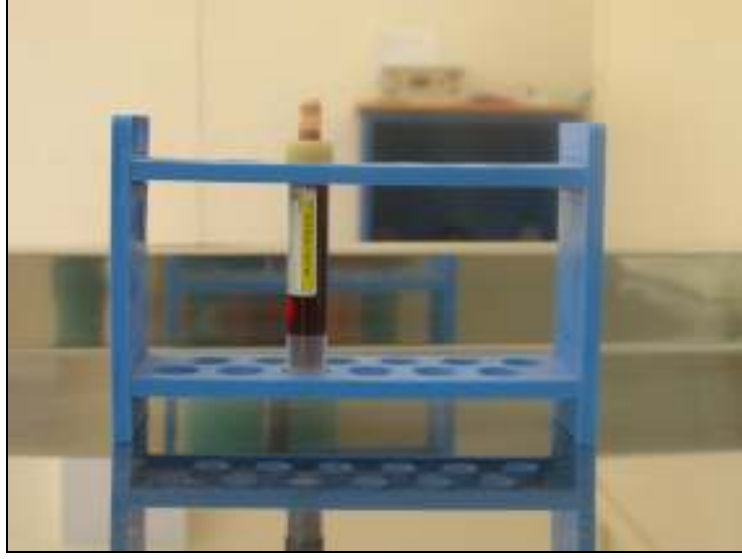


Resim 1: Curasan kit

Anestezi uygulanmadan önce tavşanın kulak veninden 9ml. kan, Curasan kitin vakumlu tüpü (8.5 ml. CPDA monovetler, Sarstedt, Nümbrecht, Germany) kullanılarak alındı. Kan alırken koruyucu eldiven ve maske kullanıldı. Monovetlerden alınan kanın tavşanın dolaşım sistemine geri verilmemesine dikkat edildi ve kan monovetlerinin vidalı kapakları kesinlikle açılmadı ve tüpün çalkalanmasından kaçınıldı (resim 2, resim 3).



Resim 2: Tavşan kulak veninden kan alınması



Resim 3: Kırmızı tüpteki kan

Santrifüj cihazına sadece bir tavşanın kanını taşıyan tüp yerleştirildi. Kan 10 dk. süre ile 2400 devir/dk. Heraeus Labofuge 300 marka cihaz ile santrifüj edildi. Santrifüj edilmiş kırmızı monovet santrifüj cihazından dikey konumda dikkatlice çıkartılarak monovet rafına dik olarak yerleştirildi (resim 4, resim 5, resim 6).



Resim 4: Kırmızı tüpün santrifüj cihazına yerleştirilmesi.



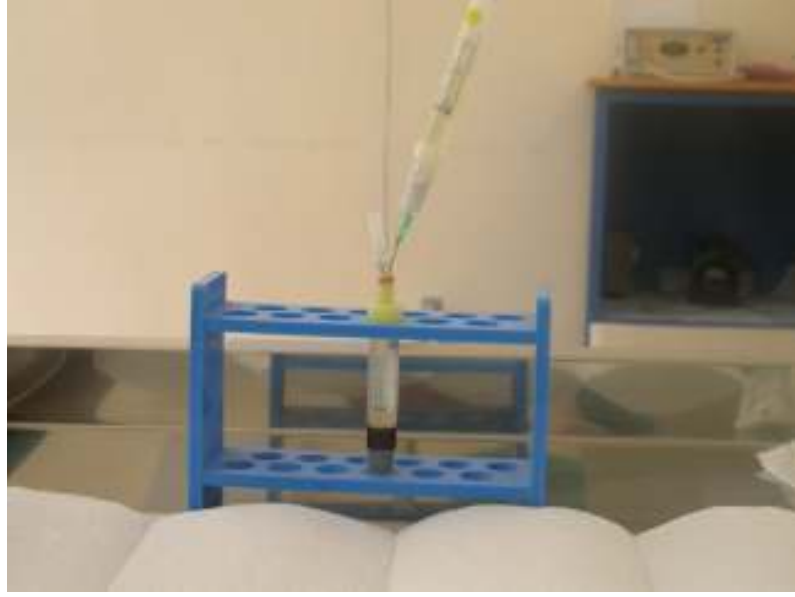
Resim 5: İlk santrifüj işlemi sırasındaki dijital gösterge.



Resim 6: Kırmızı tüpteki kanın ilk santrifüj işleminden sonraki görüntüsü.

Sarı monovet kullanılarak trombosit içeren plazma, kırmızı tüpün üst kısmından alındı, plazmanın çekilmesi sırasında negatif basınç oluşmaması için kırmızı tüp ağzına kalın hava çıkartma iğnesi yerleştirildi.

Plazma içeren sarı monovet santrifüj cihazına yerleştirildi, 15 dk. süre ile 3600 devir/dk. santrifüj edildi (resim 7).



Resim 7: Kırmızı tüpün üst kısmındaki trombositten fakir plazmanın ve trombositten zengin plazmanın sarı tüp yardımı ile çekilerek toplanması.

Santrifüje edilmiş monovet aynı şekilde dikey konumda dikkatlice çıkartılarak monovet rafına dik olarak yerleştirildi. Santrifüj işleminden sonra sarı tüpün üst bölümünde toplanan trombositten fakir plazma (TFP) mavi monovet yardımıyla alınıp atıldı (resim 8, resim9, resim 10).



Resim 8: Sarı tüpün santrifüj cihazı içerisine yerleştirilmesi.



Resim 9: İkinci santrifüj işlemi sırasındaki dijital gösterge.



Resim 10: Sarı tüpün üst kısmında biriken trombositten fakir plazmanın mavi tüp yardımı ile uzaklaştırılması.

Sarı tüpün alt bölümde kalan trombositten zengin plazma vorteksmikser kullanılarak karıştırıldı. Sarı tüpün içerisindeki TZP enjektör ile çekilerek dikkatli bir şekilde alındı (resim 11, resim 12, resim 13).



Resim 11: Sarı tüp içerisinde kalan trombositten zengin plazmanın vorteksmikser yardımı ile karıştırılması.



Resim 12: Sarı tüpten trombositten zengin plazmanın toplanması.



Resim 13: Trombositten zengin plazma.

Kullanılacak greft malzemesi hazır olduğunda TZP'yi aktive etmek için %10'luk kalsiyum klorid ve sığır trombini kullandı. TZP hazırlığı ameliyat sırasında yapıldığı için zaman kaybı yaşanmadı. Bir tavşanın kanından TZP üretimi tamamlandıktan sonra santrifüj cihazı bir dezenfektan ile dikkatlice temizlendi.

3.2.2. Ameliyat Safhası

Tavşanlar 50 mg/kg IM Ketamin (Ketalar/Pfizer® , Parke–Davis, New York, NY)+5mg/kg IM Xylazine (Rompun, Lloyd Pharmaceuticals, Shenandoah, Iowa) ile uyutuldu. Yeterli anestezi derinliği sağlandı. Tavşanlar ameliyat masasına sabitlendi ve operasyon bölgesi cerrahi müdahalelere hazırlandı.

Tüm tavşanların sol bacaklarının distal yüzü % 10'luk povidine iyot solüsyonu (Betadine) ile dezenfekte edilerek traşlandı. Ameliyat bölgesi delikli yeşil ameliyat örtüsü ile kapatıldı ve cilt insizyonu yapıldı. Tibia kemiğinin distal yüzünde mikromotor yardımı ile iki adet 3 mm. ve iki adet 4.mm çaplı trefin frezler

kullanılarak dört adet standart monokortikal kemik defekti serum fizyolojik irrigasyonu altında oluşturuldu (resim 14).



Resim 14: Tavşan sol tibiasında oluşturulan defektlerin görüntüsü.

Büyük trefin frez ile elde edilen greft materyalleri küçük trefin frez ile oluşturulan kemik içi defekt bölgelerine yerleştirildi. Yerleştirilen monoblok inley greftlerin biri trombosit zengin plazma ile muamele edilirken diğeri yalın olarak yerleştirildi. Greft materyalleri 4.0 poliglikolikasit rezorbe olabilen stür (buril alfatıp LTİ.ŞTİ./Bursa/Türkiye) materyali ile kemiğe fikse edildi (resim 15).



Resim 15: Monoblok kemik greftinin oluşturulmuş defekt içerisine yerleştirilmiş ve sabitlenmiş halinin görüntüsü.

Kemikler üzerindeki cerrahi uygulamalar tamamlandıktan sonra cilt 3-0 atravmatik ipek dikiş materyali ile yara dudakları tam karşılıklı gelecek şekilde kapatıldı. Sütür bölgesi tekrar %10'luk povidine iyot solüsyonu ile silinerek temizlenerek operasyon tamamlandı. Tüm deneklere operasyondan sonra 5 gün prokain penisilin G (İecilline flakon 800.000 İ.E. Ulagay) intramuskuler olarak verildi. Ameliyat bölgesinde kalan dikişler 7 gün sonunda alındı. Tüm cerrahi işlemler; aynı cerrah tarafından uygulandı.

3.2.3. Histopatolojik Çalışmalar

Denekler 4. ve 8. haftalarda etik kurallara uygun şekilde sakrifiye edildi. Örneklerin histopatolojik değerlendirmesi Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Oral Patoloji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Elde edilen materyaller

deneyimli tek bir patolog tarafından önceden belirlenen kriterlerle uygun olarak incelendi ve yorumlandı.

Tavşan tibiaları %10'luk tamponlu formol içerisinde 48-72 saat bekletilerek tespit edildi. Tespit olan dokular % 10'luk formik asit ile, asit solüsyonu 3-4 günde bir yenilenmek üzere, dekalsifikasyonu sağlandı. Akan suda 24 saat kadar yıkanan örnekler Shandon Citadel 1000 marka otomatik doku takip cihazına alınarak rutin doku takip protokolü (dokular sırasıyla birer kez 80°, 90°; 3 kez 96° alkollerden, izopropilalkolden, 2 kez ksilolden ve 2 kez sıcak parafinden geçirildi) uygulandı. Örnekler rutin doku takip işlemlerinin ardından parafin bloklara gömüldü. Her bir parafin bloktan mikrotomda (LeicaSM-2000R, Leica Microsystems, Germany) 5-6 µm kalınlığında kademeli seri kesitler elde edildi. Kesitler hematoxilen-eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskobunda değerlendirmeye alındı.

Histolojik değerlendirme ışık mikroskopunda (Nikon Eclipse E-600, Nikon Corp, Japan) x20, x40 x100, x200 ve x400 büyütme altında gerçekleştirildi. Tüm örneklerde defekt bölgelerindeki histolojik değişiklikler kaydedildi (resim 16, resim 17).



Resim 16: Nikon Eclipse E-600 mikroskop ve bilgisayar sistemi.



Resim 17: Nikon Eclipse E-600 mikroskop.

3.2.3.1. Histomorfometrik Değerlendirme

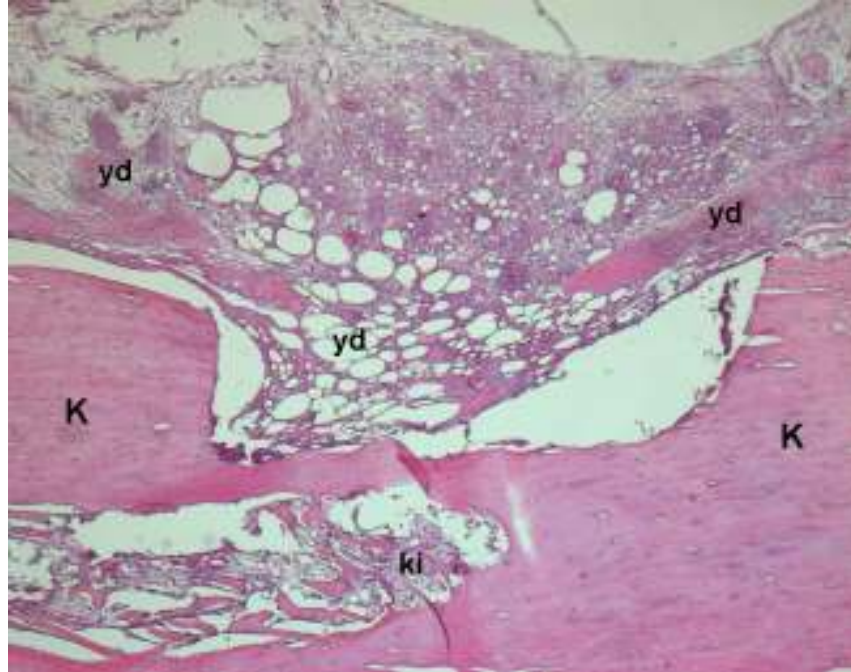
Greft uygulanan, Greft+TZP uygulanan ve boş bırakılan defektlerdeki her bir örnekten motorize ışık mikroskopunda (Leica DM-4000B, Leica Microsystems, Germany) defekt kenarlarına ait x100 büyütmede 2 farklı alandan elde edilen fotoğraflar Leica Q-Win V3-Plus (Leica Microsystems, Germany) görüntü analizi programı aracılığıyla değerlendirildi. Defekt bölgelerindeki yumuşak dokular, yeni kemik trabekülleri ve konak kemiğe ait yapıların miktarı μm^2 cinsinden hesaplanarak kaydedildi. Kesit yüzeyinde histomorfometrik olarak değerlendirilemeyecek olan (fotoğrafi çekilemeyecek) defekt alanları değerlendirme dışı bırakıldı.

4. BULGULAR

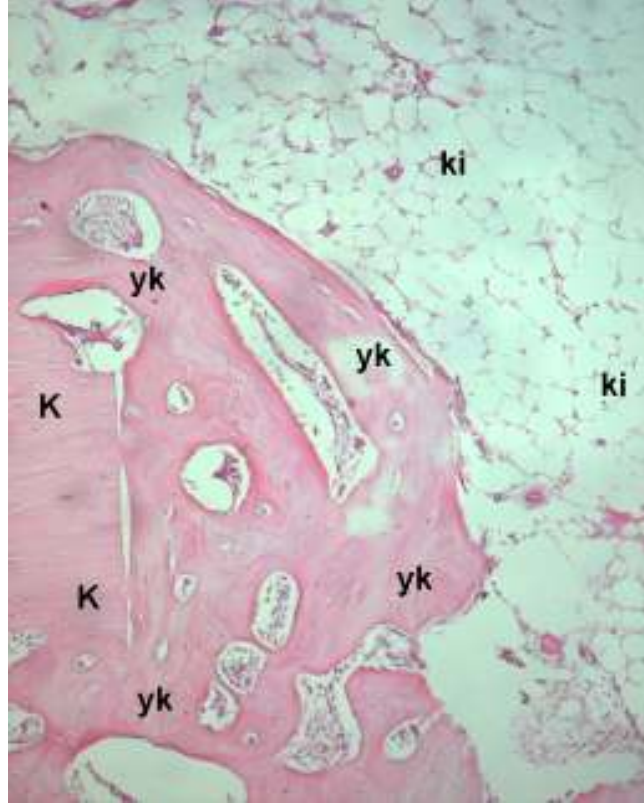
4.1 Histopatolojik Bulgular

Birinci ay sonunda histopatolojik olarak boş bırakılan defekt bölgesinde defekt boşluğunun genellikle gevşek kollajenize bağ dokusu ile dolu olduğu izlendi (resim 18). Konak kemiğin periostunun kalınlaştığı ve defekt kenarlarından başlayarak yeni kemik trabeküllerinin oluştuğu görüldü (resim 19). Örneklerin birinde boş defekt bölgesinde iltahabi granülasyon dokusu mevcut olduğu görüldü.

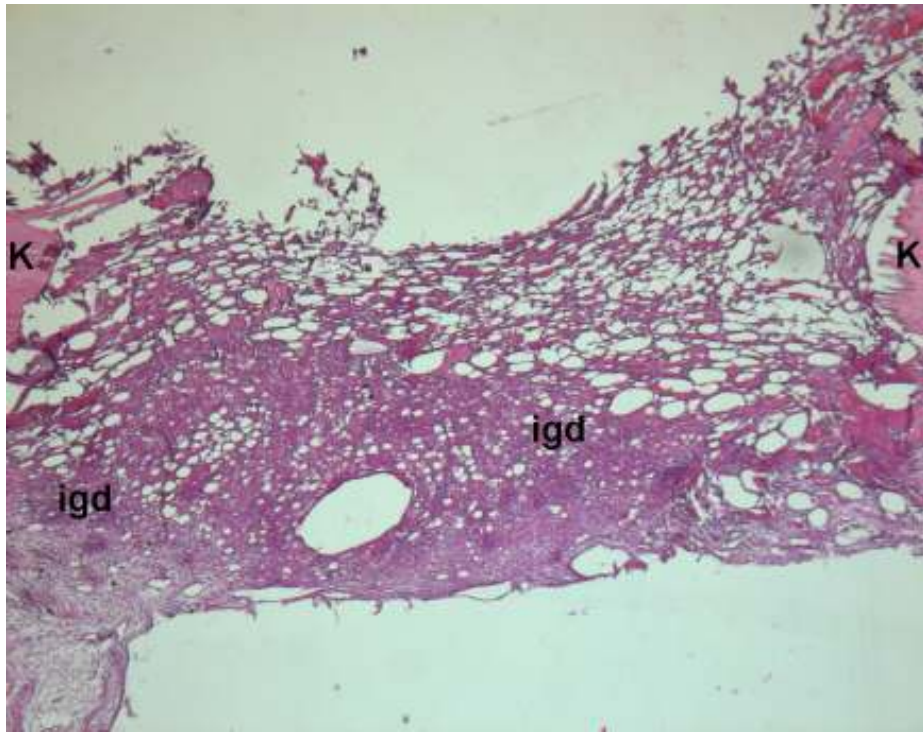
Greft ya da greft+TZP uygulanan defekt bölgelerinde ise otogreftlerin canlı ve sağlam olarak buldukları izlendi. Konak kemiğin periostunun kalınlaşarak periost altından başlayan yeni kemik trabeküllerinin oluştuğu görüldü (resim 20). Birkaç örnekte greft-konak kemik ara yüzünde kıkırdak formasyonu dikkati çekti (resim 21).



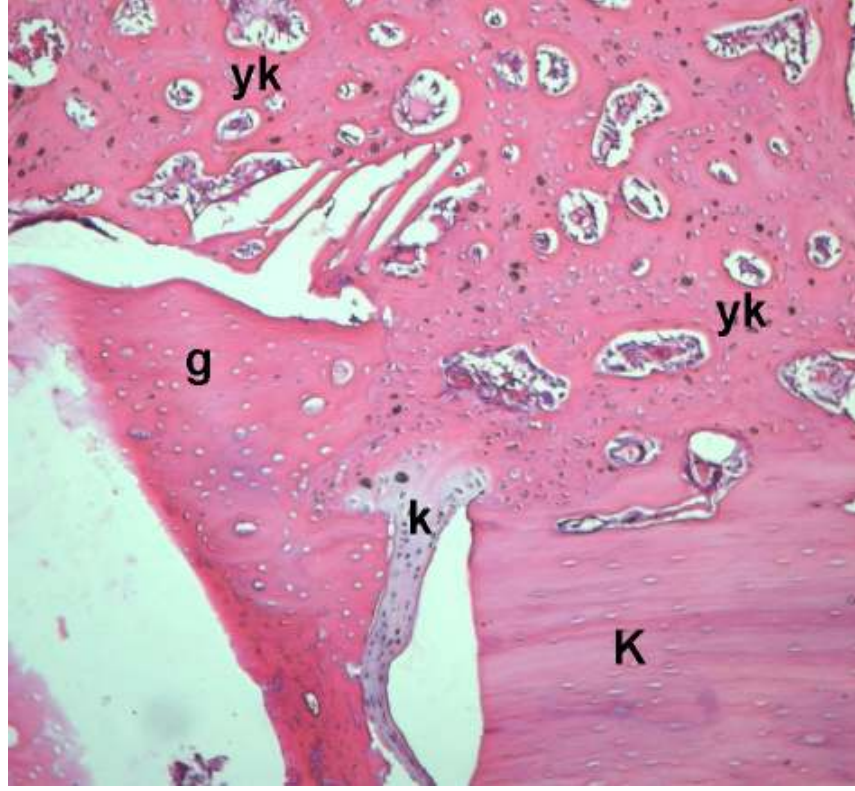
Resim 18: Yd; yumuşak doku, K; kemik doku, Ki; kemik iliği.



Resim 19: Yd; yumuşak doku, K; kemik doku, Ki; kemik iliği YK; yeni oluşan kemik.

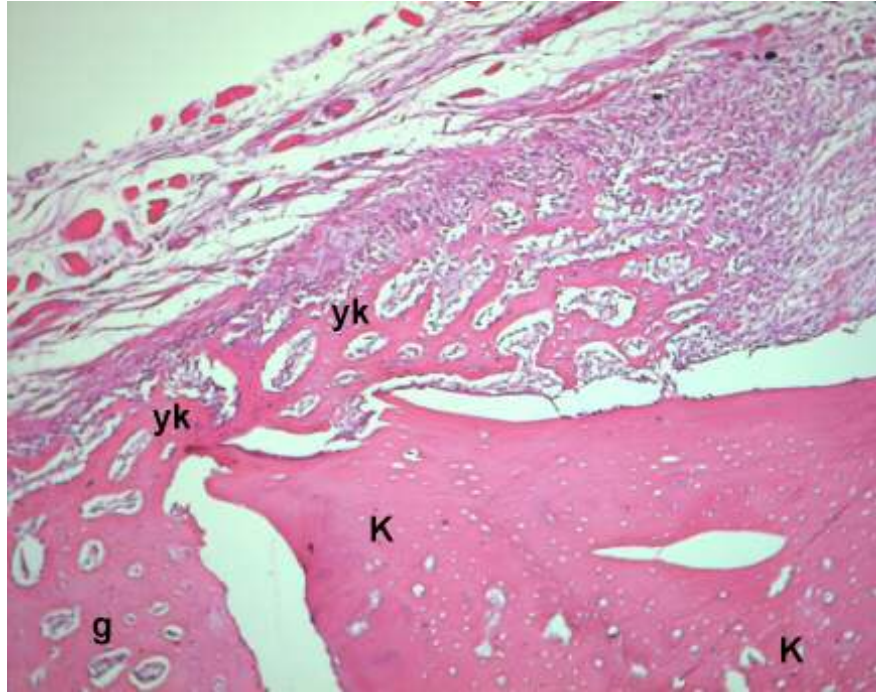


Resim 20: iltahabi granülasyon dokusu; kemik doku igd; iltahabi granülasyon dokusu.

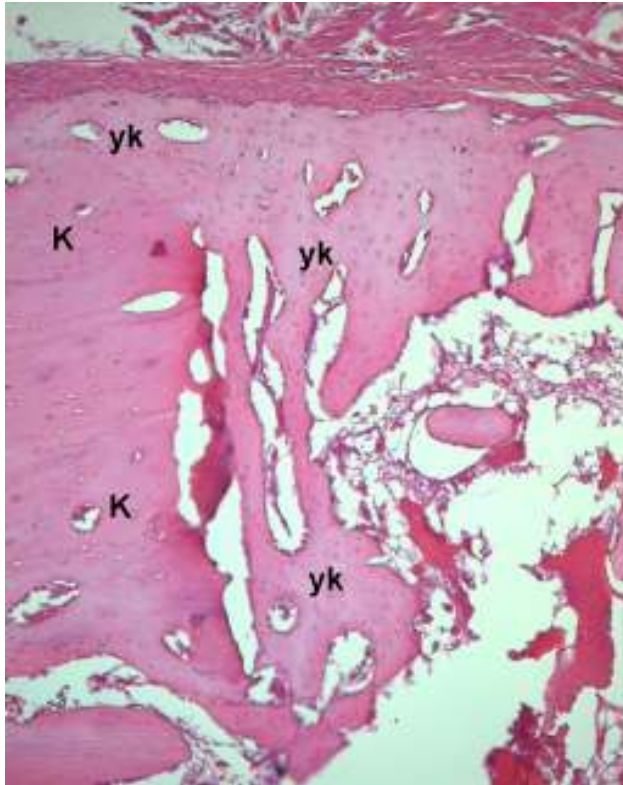


Resim 21: g; greft malzemesi k ; kemik doku yk; yeni oluşan kemik.

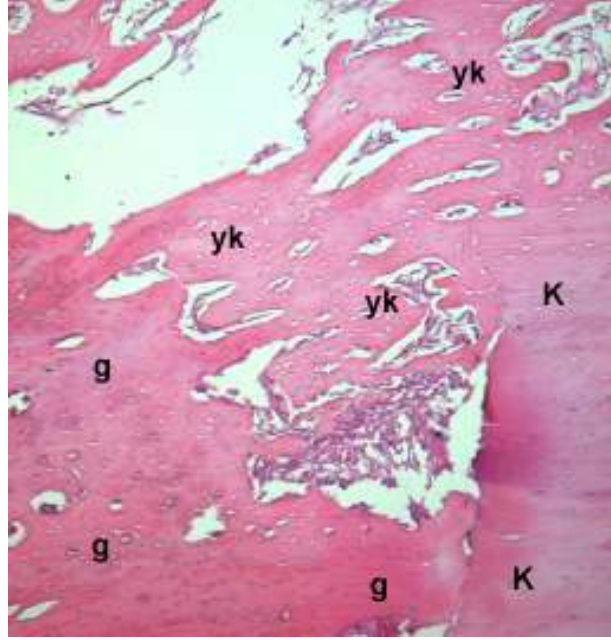
Etrafında belirgin osteoblast dizilimi gösteren yeni kemik trabeküllerinin greft materyalini çevrelediği, aynı zamanda konak kemikle de ince anastomozlar yaptığı dikkati çekti. (resim 22, resim 23, resim 24). Konak kemik ile greft materyali arasında hücreden zengin bağ doku mevcuttu. Greft uygulaması yapılan defektlerin hiç birinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptanmadı. 3 gruba ait defekt bölgelerinin hiç birinde osteoklastik aktivite mevcut değildi.



Resim 22: g; greft malzemesi k ; kemik doku yk; yeni oluşan kemik.



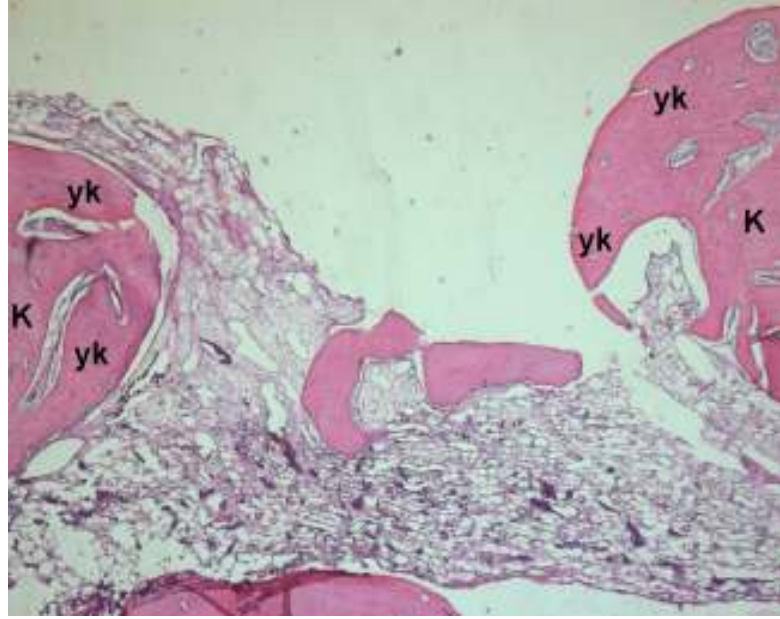
Resim 23: yk ; yeni oluşan kemik. k; kemik dokusu.



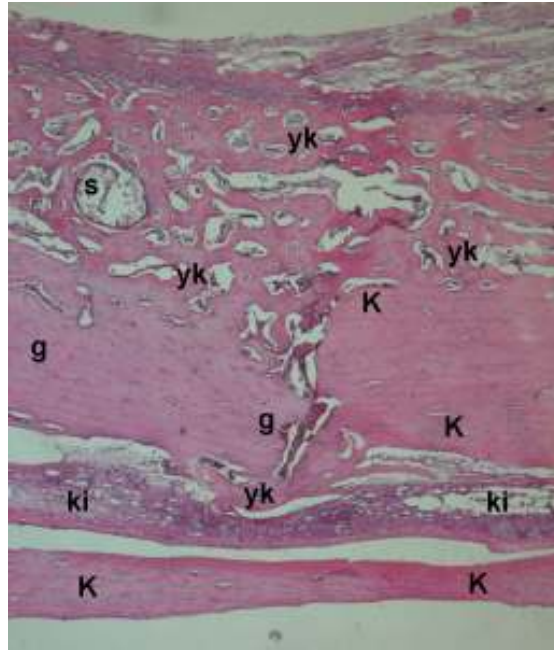
Resim 24: 1. ay yalın greft uygulanan defekt g; greft malzemesi yk; yeni oluşan kemik k; kemik doku.

İkinci ay sonunda boş bırakılan defekt bölgesinin genellikle defekt kenarlarından başlayarak yeni kemik trabeküllerinin oluştuğu, defekt merkezininse bağ dokusu içerdiği izlendi (resim 25). Boş bırakılan defekt bölgesinin tamamen yeni kemik trabekülleri ile dolmuş olduğu örnek mevcut değildi.

Greft ya da greft+TZP uygulanan defektlerde ise otojen greftin canlı ve sağlam olarak yer aldığı görüldü. Konak kemik periostunun gerek kemik iliğine bakan, gerekse yüzeysel bölümünün kalınlaştığı, greft materyalini sarmalayacak şekilde yeni kemik trabeküllerinin oluştuğu izlendi (resim 26). 1.ay grubundaki örneklere nazaran greft materyallerini çevreleyen yeni kemik trabeküllerinin konak kemikle de yüzey oluşturur tarzda birleştikleri görüldü. Greft materyali, konak kemik ve yeni kemik trabekülleri arasında oldukça sınırlı bağ dokusu mevcuttu.



Resim 25: 2. ay boş bırakılan defekt yk; yeni kemik dokusu k; kemik doku.



Resim 26: g; greft malzemesi yk; yeni kemik dokusu k; kemik doku ki ; kemik iliği.

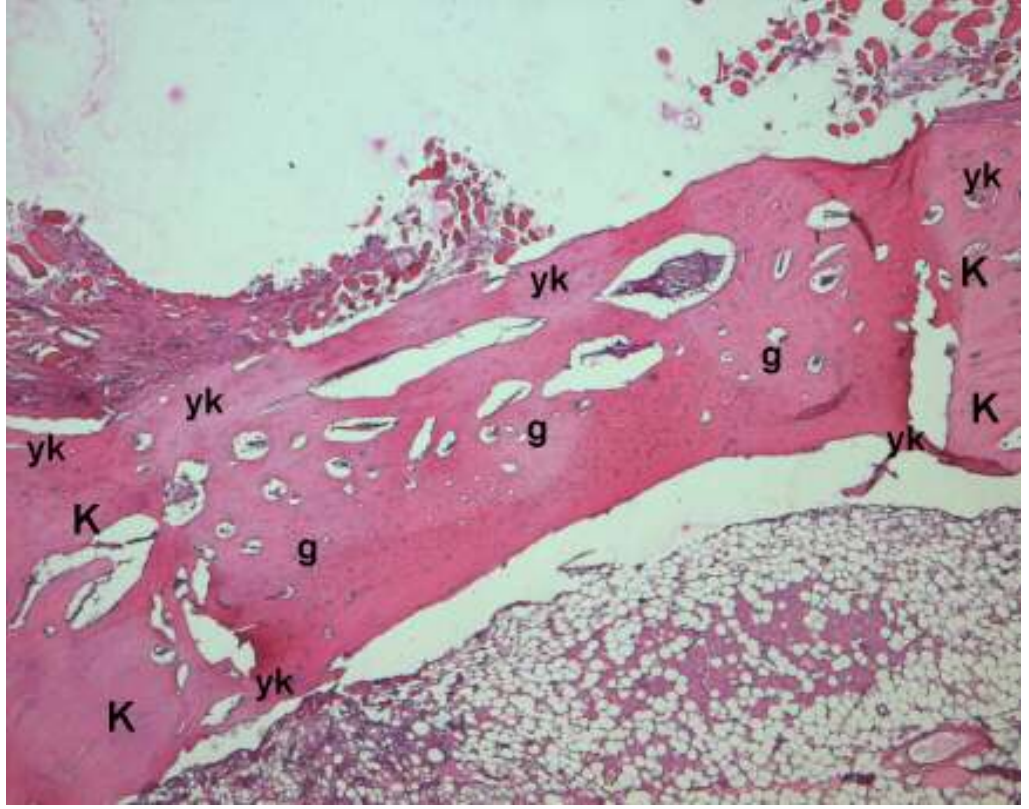
3 gruba ait hiçbir defekt bölgesinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmedi. Defekt bölgelerinin hiç birinde osteoklastik aktivite mevcut değildi (resim 27, resim 28, resim 29).



Resim 27: 2. ay TZP+greft uygulanan grup g; greft yk; yeni kemik dokusu k ; kemik doku.



Resim 28: 2. ay yalın greft uygulanan defekt bölgesi greft g; greft yk; yeni kemik dokusu k ; kemik doku.



Resim 29: yalın greft ugulanan defektin panoramik görüntüsü panoramik g; greft yk; yeni kemik dokusu k ; kemik doku.

4.2. Histomorfometrik Bulgular

Örneklere ait histomorfometrik bulgular tablo 1, tablo 2 ve tablo 3'te yer almaktadır. Histomorfometrik çalışmalar Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji Bilim Dalı laboratuvarlarında, uzman oral patalog tarafından gerçekleştirilmiştir. Her bir örnek için bilgisayar yardımı ile ölçülen alanlar gerçekleştirilecek istatistiksel analiz için not edilmiştir. Tüm örneklerin değerlendirilmesi aynı patalog tarafından tek seferde gerçekleştirilmiştir.

Tablo 1: Boş bırakılan defektlerin histomorfometrik değerlendirilmesi. 14'den 93'e kadar 1.ay grubu, 0'dan 99'a kadar tavşanlar ise 2. ay grubudur.

Tavşan numarası	Boş bırakılan defekt için sonuçlar		
	Alıcı-kemik alanı(μm^2)	yeni oluşan kemik alanı(μm^2)	Yumuşak-doku alanı(μm^2)
14	178027	343991	458550
20	189713	334359	821708
21	196031	147564	392147
23	266701	322103	386018
25	393947	348829	381649
82	294907	268650	598251
83			
87	342169	158810	797964
88	215065	202517	606801
93			
0	327156	722703	229815
2	182509	550697	530426
6	345820	207153	677408
11	302992	466955	441390
12			
13	419880	518950	45852
18	485402	347552	238095
98	331207	474126	567335
99	316081	356785	405740

Tablo 2: Yalın greft uygulanan defektlerin histomorfometrik değerlendirilmesi. 14'den 93'e kadar 1. ay grubu, 0'dan 99'a kadar tavşanlar ise 2. ay grubudur.

Tavşan numarası	Yalın greft uygulanan defekt için sonuçlar	Alıcı-kemik alanı (μm^2)	greft kemik alanı (μm^2)	yeni oluşan kemik alanı (μm^2)	Greft alanı ile yeni oluşan kemik alanı toplamı (μm^2)	yumuşak doku alanı (μm^2)
14		245234	119780	348149	467929	367163
20		186277	95666	235790	331456	734907
21		330037	183463	206014	389477	273940
23		221352	279375	581876	861251	310100
25		371707	256237	273824	530061	279027
82		377454	107859	144918	252777	500539
83		182371	237922	405198	643120	466202
87		233808	278762	177345	456107	479428
88		100257	153021	278926	431947	372249
93		105696	183298	312712	496010	498260
0		281908	346599	388985	735584	184385
2		321784	265639	350486	616125	205644
6		327473		711550	711550	203277
11		220905	310090	482496	792586	325439
12		197104	207611	544330	751941	299404
13		301282	261020	298657	559677	330375
18		476081		342832	342832	218958
98		426982		622780	622780	238497
99		261935	392999	280469	673468	241053

Tablo 3: greft ile birlikte TZP uygulanan defektlerin histomorfometrik değerlendirilmesi. 14'den 93'e kadar 1.ay grubu, 0'dan 99'a kadar tavşanlar ise 2. ay grubudur.

Tavşan numarası	TZP+ greft uygulanan defekt için sonuçlar				
	alıcı kemik alanı(μm^2)	greft kemik alanı(μm^2)	yeni oluşan kemik alanı(μm^2)	greft+yeni oluşan kemik alanı(μm^2)	yumuşak doku alanı(μm^2)
14	159194	157718	665371	823089	241142
20	112306	209064	543966	753030	405329
21	275910	273943	368608	642551	266701
23	224358		374345	374345	388137
25	214401	249357	481460	730817	266079
82	229707	327349	418511	745860	381255
83	254300		535938	535938	405626
87	296285	429094	316998	746092	247677
88	348239	470098	284737	754835	105893
93	104969	346908	364318	711226	314127
0	408914	255834	338468	594302	166926
2	288867	101657	504742	606399	361012
6	327253		605918	605918	303524
11	223398	296959	637553	934512	185389
12	244982	182545	506086	688631	336449
13	318349	464704	199418	664122	157351
18	372723	375917	407486	783403	179137
98	259030	266691	394805	661496	372133
99	364034		618048	618048	152347

Yapılan histomorfometrik analiz sonuçları; SPSS 15.0 programında değerlendirildi. Değerlendirmede nonparametrik testlerden Kruskal – Wallis ve Mann-Whitney-U kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık; $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Nonparametrik testlerden Kruskal Wallis test 1. ay için uygulandığında; boş bırakılan defekt, yalın greft ile doldurulan defekt ve greft materyali ile beraber trombosit zengin plazma ile doldurulan defekt incelendiğinde; konak kemik ($p=0.796$) için istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı ancak greft olarak kullanılan kemik ($p=0.026$), yeni oluşan kemik ($p=0.07$), greft + yeni oluşan kemik ($p=0.019$) ve yumuşak dokuda ($p= 0.07$) istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu görüldü. Bu veri ışığında histomorfometri için alınan fotoğraflarda konak kemik miktarının birbirine uygun seçildiği izlendi (tablo 4, tablo 5). Boş bırakılan defekte greft materyali konulmadığı için bu grupta greft ve greft+yeni oluşan kemik miktarı ile ilgili veriler bulunmamaktadır. 1. ay için tüm veriler ayrıca Mann-Whitney-U ikili testinde tabii tutuldu.

Tablo 4: 1. ay için Kruskal Wallis testi.

	yuvalar	sayı	Ortalama
Alıcı kemik alanı	1,00	8	16,13
	2,00	10	14,10
	3,00	10	13,60
	Total	28	
Graft alanı	2,00	10	7,00
	3,00	8	12,63
	Total	18	
Yeni oluşan kemik alanı	1,00	8	10,13
	2,00	10	11,50
	3,00	10	21,00
	Total	28	
Graft ile yeni oluşan	2,00	10	7,40
	3,00	10	13,60
	Total	20	
Kemik alanı	1,00	8	20,75
	2,00	10	15,40
	3,00	10	8,60
	Total	28	

ay = 1,00

Tablo 5: 1. ay için Kruskal Wallis testi.

Test Statistics ^{a,b,c}					
	Alıcı kemik	Greft kemik	yenioluşan kemik	Greft ile yenioluşankemik	yumuşak doku
Chi-Square	,456	4,934	9,837	5,491	9,882
df	2	1	2	1	2
Asymp. Sig.	,796	,026	,007	,019	,007

a. Kruskal Wallis Test

b. yuvalar

c. ay = 1,00

Nonparametrik testlerden Kruskal Wallis test 2. ay için uygulandığında; boş bırakılan defekt, sadece greft ile doldurulan defekt ve greft materyali ile beraber trombosit zengin plazma ile doldurulan defekt incelendiğinde; alıcı kemikte (p=0.629), greft olarak kullanılan kemikte (p=0.688), yeni oluşan kemikte (p=0.884), greft+yeni oluşan kemikte (p=0.895) ve yumuşak dokudaki (p= 0.125) farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Yine 2. ay grubunda da histomorfometri için alınan fotoğraflarda alıcı kemik miktarının birbirine uygun seçildiği izlendi (tablo 6, tablo 7). 2.ay için tüm veriler ayrıca Mann-Whitney-U ikili testinde tabii tutudu.

Tablo 6: 2. ay için Kruskal Wallis testi.

Ranks ^a			
	yuvalar	N	Mean Rank
Alıcı kemik	1,00	8	15,63
	2,00	9	12,22
	3,00	9	12,89
	Total	26	
Greft kemik	2,00	6	7,50
	3,00	7	6,57
	Total	13	
Yeni oluşan kemik	1,00	8	13,63
	2,00	9	12,56
	3,00	9	14,33
	Total	26	
Greft kemik ile yeni oluşan	2,00	9	9,67
	3,00	9	9,33
	Total	18	
Kemik toplamı	1,00	8	18,00
	2,00	9	12,22
	3,00	9	10,78
	Total	26	

a. ay = 2,00

Tablo 7: 2.ay için Kruskal Wallis testi.

Test Statistics ^{a,b,c}					
	Alıcı kemik	Gref kemik	yeniolusan kemik	Greft ile yeni Olusan kemik	Yumusak doku
Chi-Square	,926	,184	,246	,018	4,160
df	2	1	2	1	2
Asymp. Sig.	,629	,668	,884	,895	,125

a. Kruskal Wallis Test
b. yuvalar
c. ay = 2,00

1. Ay için nonparametrik testlerden Mann-Whitney-U testi kullanarak yalnız greft ile doldurulan defekt ve greft+TZP ile doldurulan defekt arasındaki greft olarak uygulanan kemiğin μ^2 olarak alanlarını karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğu ($p=0.026$) ve bunun greft + TZP uygulanan defekt lehine olduğu görüldü (tablo 8, tablo 9).

Tablo 8: 1. ay için Mann-Whitney-U testi. Greft alanının TZP uygulanan ve uygulanmayan defektler arasında karşılaştırılması.

Ranks ^a				
	yuvalar	sayı	ortalama	toplam
Greft	2,00	10	7,00	70,00
	3,00	8	12,63	101,00
alanı	Total	18		

a. ay = 1,00

Tablo 9: 1. ay için Mann-Whitney-U testi Greft alanının TZP uygulanan ve uygulanmayan defektler arasında karşılaştırılması.

Test Statistics ^{b,c}	
	greft
Mann-Whitney U	15,000
Wilcoxon W	70,000
Z	-2,221
Asymp. Sig. (2-tailed)	,026
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,027 ^a

a. .
b. yuvalar
c. ay = 1,00

2. ay için nonparametrik testlerden Mann-Whitney-U testi kullanarak yalın greft ile doldurulan defekt ve greft+TZP ile doldurulan defekt arasındaki greft olarak uygulanan kemiğin µmkare olarak alanlarını karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı (p=0.668) görüldü (tablo 10, tablo 11).

Tablo 10: 2. ay için Mann-Whitney-U testi. Greft alanının TZP uygulanan ve uygulanmayan defektler arasında karşılaştırılması.

Ranks ^a				
	yuvalar	sayı	ortalama	toplam
Greft	2,00	6	7,50	45,00
alanı	3,00	7	6,57	46,00
	Total	13		

a. ay = 2,00

Tablo 11: 2. ay için Mann-Whitney-U testi. Greft alanının tzp uygulanan ve uygulanmayan defektler arasında karşılaştırılması.

Test Statistics ^{b,c}	
	greft
Mann-Whitney U	18,000
Wilcoxon W	46,000
Z	-,429
Asymp. Sig. (2-tailed)	,668
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,731 ^a

a. .

b. yuvalar

c. ay = 2,00

1. ay için nonparametrik testlerden Mann-whitney-U testi kullanarak boş bırakılan defekt ile yalın greft doldurulan defekt arasındaki yeni oluşan kemiğin µmkare olarak alanlarını karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı (p=0.790) görüldü (tablo 12, tablo 13).

Tablo 12: 1. ay için Mann-Whitney-U testi. Boş bırakılan defekt ve yalnız greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Ranks^a				
	yuvalar	sayı	ortalama	toplam
Yeni oluşan	1,00	8	9,13	73,00
kemik	2,00	10	9,80	98,00
	Total	18		

a. ay = 1,00

Tablo 13: 1. ay için Mann-Whitney-U testi. Boş bırakılan defekt ve yalnız greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Test Statistics^{b,c}	
	Yeni oluşan kemik
Mann-Whitney U	37,000
Wilcoxon W	73,000
Z	-,267
Asymp. Sig. (2-tailed)	,790
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,829 ^a

a. .
b. yuvalar
c. ay = 1,00

2. ay için nonparametrik testlerden Mann-Whitney-U testi kullanarak boş bırakılan defekt ile yalnız greft ile doldurulan defekt arasındaki yeni oluşan kemiğin μm^2 olarak alanlarını karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı ($p=0.773$) görüldü (tablo 14, tablo 15).

Tablo 14: 2. ay için Mann-Whitney-U testi. Boş bırakılan defekt ve yalnız greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Ranks^a				
	yuvalar	sayı	ortalama	toplam
Yeni oluşan	1,00	8	9,38	75,00
Kemik alanı	2,00	9	8,67	78,00
	toplam	17		

a. ay = 2,00

Tablo 15: 2. ay için Mann-Whitney-U testi. Boş bırakılan defekt ve yalnız greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Test Statistics^{b,c}	
	Yeni oluşan kemik
Mann-Whitney U	33,000
Wilcoxon W	78,000
Z	-,289
Asymp. Sig. (2-tailed)	,773
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,815 ^a

a. .
b. yuvalar
c. ay = 2,00

1. ay için nonparametrik testlerden mann-whitney testi kullanarak boş bırakılan defekt ile greft+TZP ile doldurulan defekt arasındaki yeni oluşan kemiğin μm^2 olarak alanlarını karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğu ($p=0.004$) görüldü (tablo 16, tablo 17).

Tablo 16: 1. ay için Mann-Whitney-U testi. Boş bırakılan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Ranks^a				
	yuvalar	sayı	ortalama	toplam
Yeni oluşan	1,00	8	5,50	44,00
Kemik alanı	3,00	10	12,70	127,00
	Total	18		

a. ay = 1,00

Tablo 17: 1. ay için Mann-Whitney-U testi. Boş bırakılan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Test Statistics ^{b,c}	
	Yeni oluşan kemik
Mann-Whitney U	8,000
Wilcoxon W	44,000
Z	-2,843
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,003 ^a

a. .
b. yuvalar
c. ay = 1,00

2. ay için nonparametrik testlerden Mann-Whitney-U testi kullanarak boş bırakılan defekt ile greft+TZP ile doldurulan defekt arasındaki yeni oluşan kemiğin μm^2 olarak alanlarını karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı ($p=0.847$) görüldü (tablo 18, tablo 19).

Tablo 18: 2. ay için Mann-Whitney-U testi. Boş bırakılan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Ranks ^a				
	yuvalar	sayı	ortalama	toplam
Yeni oluşan	1,00	8	8,75	70,00
Kemik alanı	3,00	9	9,22	83,00
	Total	17		

a. ay = 2,00

Tablo 19: 2. ay için Mann-Whitney-U testi. Boş bırakılan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Test Statistics^{b,c}	
	Yeni oluşan kemik
Mann-Whitney U	34,000
Wilcoxon W	70,000
Z	-,192
Asymp. Sig. (2-tailed)	,847
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,888 ^a

a.
b. yuvalar
c. ay = 2,00

1. ay için nonparametrik testlerden mann-whitney testi kullanarak yalın greft ile doldurulan defekt ile greft+TZP ile doldurulan defekt arasındaki yeni oluşan kemiğin μm^2 olarak alanlarını karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğu ($p=0.013$) ve anlamlı farkın greft+TZP uygulanan defekt grubu için olduğu görüldü (tablo 20, tablo 21).

Tablo 20: 1. ay için Mann-Whitney-U testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Ranks^a				
	yuvalar	sayı	ortalama	toplam
Yeni oluşan	2,00	10	7,20	72,00
Kemik alanı	3,00	10	13,80	138,00
	Total	20		

a. ay = 1,00

Tablo 21: 1. ay için Mann-Whitney-U testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Test Statistics^{b,c}	
	Yeni oluşan kemik
Mann-Whitney U	17,000
Wilcoxon W	72,000
Z	-2,495
Asymp. Sig. (2-tailed)	,013
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,011 ^a

a.

b. yuvalar

c. ay = 1,00

2. ay için nonparametrik testlerden Mann-Whitney-U testi kullanarak yalın greft ile doldurulan defekt ile greft+TZP ile doldurulan defekt arasındaki yeni oluşan kemiğin μm^2 olarak alanlarını karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı ($p=0.627$) görüldü (tablo 22, tablo 23).

Tablo 22: 2. ay için Mann-Whitney-U testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Ranks^a				
	yuvalar	sayı	ortalama	toplam
Yeni oluşan kemik	2,00	9	8,89	80,00
	3,00	9	10,11	91,00
Total		18		

a. ay = 2,00

Tablo 23: 2. ay için Mann-Whitney-U testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yeni kemik oluşumu miktarının değerlendirilmesi.

Test Statistics^{b,c}	
	Yeni oluşan kemik
Mann-Whitney U	35,000
Wilcoxon W	80,000
Z	-,486
Asymp. Sig. (2-tailed)	,627
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,666 ^a

a.
b. yuvalar
c. ay = 2,00

1. ay için nonparametrik testlerden Mann-Whitney-U testi kullanarak yalın greft ile doldurulan defekt ile greft+TZP ile doldurulan defekt arasındaki greft materyali ve yeni oluşan kemiğin toplamının μ^2 olarak alanlarını karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğu ($p=0.019$) görüldü (tablo 24, tablo 25).

Tablo 24: 1. ay için Mann-Whitney-U testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında greft ile yenioluşan kemik miktarının toplamının değerlendirilmesi.

Ranks^a				
	yuvalar	sayı	ortalama	toplam
Greft ile yeni oluşan	2,00	10	7,40	74,00
Kemik toplamı	3,00	10	13,60	136,00
	Total	20		

a. ay = 1,00

Tablo 25: 1. ay için Mann-Whitney-U testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında greft ile yeni oluşan kemik miktarının toplamının değerlendirilmesi.

test istatistiği ^{b,c}	
	Greft ile yeni Olusan kemik
Mann-Whitney U	19,000
Wilcoxon W	74,000
Z	-2,343
Asymp. Sig. (2-tailed)	,019
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,019 ^a

a. .

b. yuvalar

c. ay = 1,00

2. ay için nonparametrik testlerden Mann-Whitney-U testi kullanarak yalın greft ile doldurulan defekt ile greft+TZP ile doldurulan defekt arasındaki greft materyali ve yeni oluşan kemiğin toplamının µmkare olarak alanlarını karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı (p=0.895) görüldü (tablo 26, tablo 27).

Tablo 26: 2. ay için Mann-Whitney-U testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında greft ile yeni oluşan kemik miktarının toplamının değerlendirilmesi.

Ranks ^a				
	yuvalar	sayı	ortalama	toplam
Greft ile yeni olusan	2,00	9	9,67	87,00
kemik alanı	3,00	9	9,33	84,00
	Total	18		

a. ay = 2,00

Tablo 27: 2. ay için Mann-Whitney-U testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında greft ile yenioluşan kemik miktarının toplamının değerlendirilmesi.

test istatistiği	
	Greft ile yeni Olusan kemik
Mann-Whitney U	39,000
Wilcoxon W	84,000
Z	-,132
Asymp. Sig. (2-tailed)	,895
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,931 ^a

a.

b. yuvalar

c. ay = 2,00

p= 0.895

1. ay için nonparametrik testlerden Mann-Whitney-U testi kullanarak boş bırakılan defekt ile yalın greft ile doldurulan defekt arasında yumuşak doku alanını mukare olarak karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı ($p=0.110$) görüldü (tablo 28, tablo 29).

Tablo 28: 1. ay için Mann-Whitney-U testi. Boş bırakılan defekt ve yalın greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

	yuvalar	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Yumusak doku	1,00	8	11,75	94,00
	2,00	10	7,70	77,00
	Total	18		

a. ay = 1,00

Tablo 29: 1. ay için Mann-Whitney-U testi. Boş bırakılan defekt ve yalın greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

	Yumusak doku
Mann-Whitney U	22,000
Wilcoxon W	77,000
Z	-1,599
Asymp. Sig. (2-tailed)	,110
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,122 ^a

- a.
- b. yuvalar
- c. ay = 1,00

2. ay için nonparametrik testlerden Mann-Whitney-U testi kullanarak boş bırakılan defekt ile yalın greft ile doldurulan defekt arasında yumuşak doku alanını μm^2 olarak karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı ($p=0.102$) görüldü (tablo 30, tablo 31).

Tablo 30: 2. ay için Mann-Whitney-U testi. Boş bırakılan defekt ve yalın greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

	yuvalar	sayı	ortalama	toplam
Yumusak doku	1,00	8	11,13	89,00
	2,00	9	7,11	64,00
Total		17		

- a. ay = 2,00

Tablo 31: 2. ay için Mann-Whitney-U testi. Boş bırakılan defekt ve yalnız greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

	yumusakdoku
Mann-Whitney U	19,000
Wilcoxon W	64,000
Z	-1,636
Asymp. Sig. (2-tailed)	,102
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,114 ^a

a.

b. yuvalar

c. ay = 2,00

1. ay için nonparametrik testlerden Mann-Whitney-U testi kullanarak boş bırakılan defekt ile greft+TZP ile doldurulan defekt arasında yumuşak doku alanını mukare olarak karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğu ($p=0.004$) görüldü (tablo 32, tablo 33).

Tablo 32: 1. ay için mann-whitney testi. Boş bırakılan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

Ranks ^a				
	yuvalar	sayı	ortalama	toplam
Yumuşak doku	1,00	8	13,50	108,00
	3,00	10	6,30	63,00
	Total	18		

a. ay = 1,00

Tablo 33: 1. ay için Mann-Whitney-U testi. Boş bırakılan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

	yumusakdoku
Mann-Whitney U	8,000
Wilcoxon W	63,000
Z	-2,843
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,003 ^a

- a.
- b. yuvalar
- c. ay = 1,00

2. ay için nonparametrik testlerden mann-whitney testi kullanarak boş bırakılan defekt ile greft+TZP ile doldurulan defekt arasında yumuşak doku alanını mukare olarak karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı ($p=0.68$) görüldü (tablo 34, tablo 35).

Tablo 34: 2. ay için Mann-Whitney-U testi. Boş bırakılan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

Ranks ^a				
	yuvalar	sayı	ortalama	toplam
Yumusak doku	1,00	8	11,38	91,00
	3,00	9	6,89	62,00
Total		17		

- a. ay = 2,00

Tablo 35: 2. ay için Mann-Whitney-U testi. Boş bırakılan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

	yumusakdoku
Mann-Whitney U	17,000
Wilcoxon W	62,000
Z	-1,828
Asymp. Sig. (2-tailed)	,068
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,074 ^a

- a.
- b. yuvalar
- c. ay = 2,00

1. ay için nonparametrik testlerden Mann-Whitney-U testi kullanarak yalnız greft materyali ile doldurulan defekt ile greft+TZP ile doldurulan defekt arasında yumuşak doku alanını μm^2 olarak karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı ($p=0.041$) görüldü (tablo 36, tablo 37).

Tablo 36: 1. ay için Mann-Whitney-U testi. Yalnız greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

Ranks ^a				
	yuvalar	sayı	ortalama	toplam
Yumusak doku	2,00	10	13,20	132,00
	3,00	10	7,80	78,00
Total		20		

- a. ay = 1,00

Tablo 37: 1. ay için Mann-Whitney-U testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

	Yumusak doku
Mann-Whitney U	23,000
Wilcoxon W	78,000
Z	-2,041
Asymp. Sig. (2-tailed)	,041
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,043 ^a

a. .

b. : yuvalar

c. ay = 1,00

2. ay için nonparametrik testlerden Mann-Whitney-U testi kullanarak yalın greft materyali ile doldurulan defekt ile greft+TZP ile doldurulan defekt arasında yumuşak doku alanını μm^2 olarak karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı ($p=0.627$) görüldü (tablo 38, tablo 39).

Tablo 38: 2. ay için Mann-Whitney-U testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

Ranks ^a				
	Defekt	sayı	ortalama	toplam
Yumusak doku	2,00	9	10,11	91,00
	3,00	9	8,89	80,00
	Total	18		

a. ay = 2,00

Tablo 39: 2. ay için Mann-Whitney-U testi. Yalın greft uygulanan defekt ve TZP ile birlikte greft uygulanan defekt arasında yumuşak doku miktarının değerlendirilmesi.

	Yumuşak doku
Mann-Whitney U	35,000
	80,000
	-,486
	,627
	,666 ^a

Her bir defekt grubunun kendi içerisinde 1. ve 2. aya göre değerlendirmesinde nonparametrik testlerden Mann-Whitney testi kullanılarak yapıldı.

Boş bırakılan defekt için 1. ay ile 2. ay arasındaki yeni oluşan kemik miktarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.006$) alıcı kemik alanı miktarındaki değişim ($p=0.093$) ve yumuşak dokudaki değişim ($p=0.208$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (tablo 40, tablo 41).

Tablo 40: Boş bırakılan defekt için yeni oluşan kemik ve yumuşak doku miktarının aylara göre değişimi.

	ay	sayı	Ortalama	Toplam
Alıcı kemik alanı	1,00	8	6,50	52,00
	2,00	8	10,50	84,00
	Toplam	16		
Yeni oluşan Kemik alanı	1,00	8	5,25	42,00
	2,00	8	11,75	94,00
	Toplam	16		
Yumuşak doku alanı	1,00	8	10,00	80,00
	2,00	8	7,00	56,00
	Toplam	16		

Tablo 41: Boş bırakılan defekt için yeni oluşan kemik ve yumuşak doku miktarının aylara göre değişimi.

	Alıcı kemik	Yeni oluşar kemik	Yumuşak doku
Mann-Whitney U	16,000	6,000	20,000
Wilcoxon W	52,000	42,000	56,000
	-1,680	-2,731	-1,260
	,093	,006	,208
	,105 ^a	,005 ^a	,234 ^a

b. yuvalar

c. ay = aylara göre

Yalın greft ile doldurulan defekt için 1. ay ile 2. ay arasındaki alıcı kemik alanı miktarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.142$). Greft kemiğin miktarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.017$). Yeni oluşan kemiğin miktarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.022$). Greft+yeni oluşan kemik miktarlarının toplamındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (0.034). Yumuşak doku miktarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.003$) (tablo 42).

Tablo 42: Yalın greft ile doldurulan defekt için yeni oluşan kemik, greft miktarı, greft ile yeni oluşan kemik miktarının toplamı ve yumuşak doku miktarının aylara göre değişimi.

	Alıcı kemik	Greft kemik	Yeni oluşan Kemik alanı	Greft ile yeni Oluşan kemik alan	Yumuşak doku
Mann-Whitney U	27,000	8,000	17,000	19,000	8,000
	82,000	63,000	72,000	74,000	53,000
	-1,470	-2,386	-2,286	-2,123	-3,021
	,142	,017	,022	,034	,003
	,156 ^a	,016 ^a	,022 ^a	,035 ^a	,001 ^a

b. yuvalar

Greft +TZP ile doldurulan defekt için 1. ay ile 2. ay arasındaki alıcı kemik miktarı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.022). Greft kemiğin miktarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.643). Yeni oluşan kemiğin miktarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.514). Greft+yeni oluşan kemik alanı miktarlarının toplamındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (0.462). Yumuşak doku miktarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.165) (tablo 43).

Tablo 43: TZP ile birlikte greft doldurulan defektler için yeni oluşan kemik, greft miktarı, greft ile yeni oluşan kemik miktarının toplamı ve yumuşak doku miktarının aylara göre değişimi.

	ay	sayı	ortalama alan	Toplam alan
Alıcı kemik alanı miktarı	1,00	10	7,20	72,00
	2,00	9	13,11	118,00
	Total	19		
Greft kemik alanı	1,00	8	8,50	68,00
	2,00	7	7,43	52,00
	Total	15		
Yeni oluşan kemik alanı	1,00	10	9,20	92,00
	2,00	9	10,89	98,00
	Total	19		
Greft ile yeni oluşan kemik alanı toplamı	1,00	10	10,90	109,00
	2,00	9	9,00	81,00
	Total	19		
Yumuşak doku alanı	1,00	10	11,70	117,00
	2,00	9	8,11	73,00
	Total	19		

Tablo 44: TZP ile birlikte greft doldurulan defektler için yeni oluşan kemik, greft miktarı, greft ile yeni oluşan kemik miktarının toplamı ve yumuşak doku miktarının aylara göre değişimi.

	Alıcı kemik	Greft kemik	Yeni oluşar kemik	Greft ve yeni Oluşan kemik	Yumuşak doku
Mann-Whitney U	17,000	24,000	37,000	36,000	28,000
	72,000	52,000	92,000	81,000	73,000
	-2,286	-,463	-,653	-,735	-1,388
	,022	,643	,514	,462	,165
	,022 ^a	,694 ^a	,549 ^a	,497 ^a	,182 ^a

5. TARTIŞMA

Çene ve yüz bölgesine gelen travmalar, bu bölgedeki gelişimsel anomaliler, tümör rezeksiyonları, osteomyelitis gibi enfeksiyonlar ve çeşitli patolojiler kemik dokusunda defektlere neden olmaktadır. Çene kemiklerindeki bu geniş defektler; çiğneme, konuşma gibi motor fonksiyonların bozulmasına ve hastanın estetik görüntüsünün değişmesine sebep olabilmektedir. Fonksiyon bozuklukları ve estetik kayıplar, hastanın sosyal yaşantısını ve hayat kalitesini derinden etkilemektedir. Kaybedilen fonksiyonların ve estetiğin orjinaline yakın hali ile yerine konması modern tıp biliminin üzerinde dikkatle durduğu bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ağız ve çeneler bölgesinde, çeşitli nedenlerle oluşan sert ve yumuşak doku kayıplarının rekonstrüksiyonu için insan üzerinde kullanılacak materyallerin öncelikle deney hayvanlarında denenmesi gerektiği bilinmektedir. Kullanılması planlanan malzeme ya da kullanım tekniği; hayvan çalışmalarında denenmeli, geçerli sonuçlar alınması halinde insan çalışmalarına geçilmelidir. Oral ve maksillofasiyal cerrahi ile ilgilenen araştırmacılar sürekli olarak kemik greftleme tekniklerini iyileştirmeye uğraşmakta, daha hızlı olgunlaşan ve daha yoğun kemik ile iyileşmeyi sağlayacak yöntemlerin geliştirilmesine çalışmaktadırlar (Raghoobar 2005). Bu amaçla trombositten zengin plazma kullanımı; yara iyileşmesini ve kemik rejenerasyonunu arttırmak için cerrahinin birçok alanında kullanılmaktadır.

Oral ve maksillofasiyal cerrahide, kemik defektlerinin tedavisinde iyileşmenin hızlı ve kayıpsız sağlanabilmesi için çeşitli greft malzemeleri kullanılmaktadır. Otolog kemik grefti, allogreft ve alloplastlar kullanılacak greft tiplerinden bazılarıdır. Otolog kemik greftinin elde edilip uygulanabilmesi için ikinci bir ameliyat sahasına ihtiyaç duyulmakta buna rağmen sınırlı miktarda greft elde edilebilmekte ve ameliyat süresi uzamaktadır. Bu dezavantajları nedeni ile otolog kemik greftine alternatif olarak; allogreft, heterogreft ve alloplast greftler geliştirilmiştir. Bu greftlerin ortak avantajları; ihtiyaç olduğu an hazır olmaları, miktar sınırının olmaması ve verici saha gerektirmemeleri iken ortak dezavantajları ise; canlı hücre içermemeleri dolayısı ile osteojenik potansiyele sahip olmamalarıdır.

Değişik ölçülerde osteoindüktif ve osteokondüktif özellik gösteren bu vücut dışı kemik greftleri; iyileşmelerinin tamamlanabilmesi için alıcı sahadan gelecek osteojenik hücrelere ihtiyaç duymaktadırlar. Alloplastik malzemeler yukarıda bahsi geçen dezavantajlarının yanında hastalık bulaştırabilme potansiyeli de taşımaktadırlar. Hangi tip greft malzemesinin seçileceği; alıcı kemik yatağı özellikleri, greft malzemesinin osteojenik, osteokondüktif, osteoindüktif potansiyelleri ve hastanın genel sağlık durumu gibi pekçok faktöre bağlıdır. Otojen kemik grefti; kemik defektlerin rekonstrüksiyonunda osteoindüktif, osteokondüktif ve osteojenik potansiyelleri nedeni ile öncelikli olarak tercih edilmektedir. (Boyne 1997, Lundgren et al. 1997, Dörtbudak et al. 2002, Garg 2004)

Otolog kemik greftleri; mandibula, maksilla, iliyak kemik, tibia ve kostalar gibi sahalardan kansellöz ya da kortikal olarak alınabilmektedir. Verici saha seçimi alınması istenilen greft miktarına ve greftin kortikokansellöz yapısına göre belirlenmektedir. Kemik grefti, uygulanacağı bölgeye monoblok ya da partikülize formda yerleştirilebilmektedir. Monoblok formdaki kemik greftleri yapısal bütünlüklerinin iyi olması, stabilize etme avantajları ve kortekslerinin greftleme sonrası gelişecek rezorbsiyona karşı koymaları ile öne çıkmaktadırlar (Lundgren et al. 1997). Bu avantajlarına rağmen monoblok greftlerin içerisinde, partikülize formdaki greftlere göre yeni kan damarı oluşumu hızı daha yavaştır. Partikülize formdaki otolog kemik greftleri monoblok otolog kemik greftlerine göre daha hızlı olgunlaşmaktadır, ancak monoblok greftler partikülize kullanıma göre yapısal bütünlüklerini korumaları ile öne çıkmaktadır (Garg 2004, Felice et al. 2009). Monoblok kemik grefti kullanımı ile ilgili yaptığımız literatür taramasında monoblok otolog kemik greftlerinin inley uygulamaları konusunda sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmüştür. İçerdiği büyüme faktörleri sayesinde kemik iyileşmesi üzerinde hızlandırıcı etkileri olduğu bilinen trombosit zengin plazma ile birlikte monoblok kemik greftin inley olarak kullanımı konusuna hiç değinilmediği görülmektedir. Bu konuyu aydınlatılmak için çalışmamızda; monoblok kemik otogreftlerinin olgunlaşma hızını arttırmak konusunda TZP'nin etkinliğini ölçmeyi amaçladık. Bu amaçla; deneysel olarak tavşan tibialarında oluşturduğumuz kritik büyüklükteki kemik içi defektlere monoblok inley otogreft malzemesini yalın ve TZP ile birlikte

yerleştirdiğimizde oluşan iyileşmeyi histopatolojik ve histomorfometrik olarak inceledik.

Monoblok otolog greftler; trefin, fissür, ront frezler ve kemik keskileri ile verici sahadan alınabilmektedirler. Monoblok greft elde edilmesinde trefin frezler; kullanım kolaylığı ve az komplikasyon oluşturmaları nedeni ile öne çıkmaktadır. Trefin frez kullanılarak; mandibular simfiz, mandibular ramus, maksiller tüber bölgesi ve iliak kemikten otogreft toplanabildiği bilinmektedir. Çeşitli çalışmalar sonucunda; greft materyalinin trefin frez kullanılarak kolaylıkla elde edildiği ve verici sahada az hasar oluşturduğu bildirilmiştir (Ilankovan et al. 1998, Dörtbudak et al. 2002, Raghoobar et al. 2001, Nkenke et al. 2002, Alfaro et al. 2005). Bizde çalışmamızda kullandığımız tavşan tibialarında deneysel olarak kritik büyüklükte defektleri oluştururken ve monoblok greft elde etmek için trefin frez kullandık. Çalışmamız sonucunda; trefin frez kullanılarak monoblok otogreft alınmasının; kolay uygulanabilen, düşük verici saha rahatsızlıklarına neden olan ve 3 boyutlu kemik rekonstrüksiyonu sağlayan bir yöntem olduğu sonucuna vardık. Bu konudaki bulgularımız Alfaro et al. (2005) çalışmaları ile uyumludur.

Uzun yıllardır tıp bilimi, kemik greftlerinin osteojenik potansiyellerini arttırmaya çalışmaktadır. Çeşitli sentetik ve otolog büyüme faktörlerinden bu amaçla yararlanılmaktadır. Osteojenik potansiyelin artırılması için kullanılan trombosit zengin plazma; otolog bir ürün olması nedeni ile öne çıkmaktadır. Trombosit zengin plazma; otolog plazma hacmi olup trombosit konsantrasyonu tam kandan daha yüksektir. Genel olarak TZP 10^6 trombosit/µlitre trombosit içerir. Klinik kullanımında; trombositlerden gelen yüksek konsantrasyonlu büyüme faktörleri, kemik grefti bölgesine uygulanmaktadır. Peterson Trombosit zengin plazma; greft materyalleri ile birlikte çeşitli endikasyonlarda kullanılabilir. Alveol yarıklarının tedavisinde, sinüs yükseltme ameliyatlarında, implant tedavisi planlanan kemik eksikliği bölgelerinin hazırlanmasında, tümör eksizyonları sonucu oluşan defektlerin tedavisinde otolog greftler ile karıştırılarak kullanılmaktadır. Ayrıca TZP; oroantral fistüllerin ve dişlerin klas 3 furkasyon defektlerinin tedavisinde greft malzemeleri ile birlikte kullanılabilir (Rullo et al. 2007, Raghoobar et al. 2005, Boyapati et al. 2006, Anitua 1999). TZP'nin ilk dental klinik kullanımı 1998 yılında Marx(1998) tarafından ortaya konmuştur. Marx; tümör rezeksiyonu sonucu

mandibular rekonstrüksiyon yaptığı hastalarda kansellöz kemik iliği grefti içerisine TZP uygulamış, yeni kemik oluşumu miktarının ve oranının TZP kullanılmayan tarafa göre arttığını rapor etmiştir. Sonraki yıl Anitua(1999) 20 sağlıklı hasta üzerinde yaptığı çalışmada vertikal kırıklar ya da çeşitli periodontal hastalıklar sonucu çekimi gereken ve yerine implant uygulanması planlanan çekim soketlerinin; 10 tanesine TZP+otogreft uygulamış, 10 tanesine ise sadece otogreft uygulamıştır. TZP uygulamasının yumuşak doku iyileşmesini ve kemik rejenerasyonunu arttırdığını bildirmiştir. Rullo et al. (2007) yayınladıkları vaka raporunda; TZP ile çene ucundan elde ettikleri otogrefti karıştırarak 18 yaşındaki alveol yarık hastasını tedavi etmişler, kemik ve yumuşak doku iyileşmesinin sorunsuz olduğunu bildirmişlerdir. Bu olumlu sonuçların yanında, Schaaf et al. (2008) 34 hasta üzerinde yaptıkları iliyak krestten alınmış otolog kemik ile yapılan sinüs yükseltme ameliyatlarında yalın otogreft kullanımı ile TZP+otogreft kullanımı arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığını bildirilmiştir. Raghoobar et al. (2005) 5 dişsiz hasta üzerinde yaptıkları çalışmada iliak kemik grefti kullanarak yaptıkları sinüs yükseltme işlemlerinde bir tarafa TZP ile karıştırdıkları otogrefti, diğer tarafa ise yalın olarak otogrefti kullanmışlardır. Tedaviden 3 ay sonra alınan biyopsilerin histopatolojik ve radyografik incelenmesi sonucu iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirilmiştir. İlgili literatürde görüldüğü üzere TZP'nin kemik iyileşmesi üzerine etkisi konusunda ortak bir kanı oluşmamıştır. Bizde yaptığımız çalışma sonucunda; TZP kullanımının monoblok inley otogreftin olgunlaşma hızını arttırdığını ancak nihai kemikleşme üzerine etkisinin olmadığını gözlemledik. Literatürde elde edilen farklı sonuçların; TZP'nin hazırlanma şekline, uygulandığı bölgeye ve değerlendirme kriterlerinin farklılığına bağlanabileceği kanaatindeyiz.

Trombositten zengin plazma; laboratuvar ya da ofis şartlarında preoperatif olarak hazırlanabilmektedir. (Marx et al. 1998, Man et al. 2001, Tözüm et al. 2003) TZP'nin kan bankasından elde edilmesi; yüksek maliyet ve kardiovasküler stres oluşturma potansiyeli gibi dezavantajlar içermektedir. Buna karşılık ofis şartlarında çalışan sistemler; ucuz olmaları, kardiovasküler stres oluşturmamaları, dakikalar içerisinde malzemeyi hazır hale getirmeleri gibi avantajlara sahiptirler (Tözüm et al. 2003). Genel kullanımda laboratuvar şartlarında trombositten fakir plazma (doku yapıştırıcı; fibrin glue) oluşturmak için; SmartPREP (Harvest Autologous

Hemobiologics, Norwell, Massachusetts) ve Tisseel (Baxter Heath Corp, Deerfield, Illinois) adlı 2 sistem kullanılmaktadır. Tisseel allojenik malzeme üreten bir sistem iken SmartPReP otolog olarak hazırlanmaktadır. SmartPReP trombositten fakir plazma yanında trombositten zengin plazma da üretebilmektedir. SmartPReP sistem ile 90 ml – 180 ml tam kandan büyük maksillofasial defektlerde ve plastik cerrahi işlemlerde kullanmak üzere gerekli TZP üretilmektedir (Man et al. 2001, Tözüm et al. 2003). Ofis şartlarında yapılan ameliyatlarda ise çok daha az miktarda TZP yeterli olmaktadır. TZP'nin dental kullanım için ofis şartlarına uygun geliştirilen pekçok sistem bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; Platelet Concentrate Collection System (PCCS, 3i Implant Innovations, Palm Beach Gardens, Florida), Curasan TZP kit (Curasan, Pharma GmbH AG, Lindigstrab, Germany), Rriadent Schütze Platelet Rich Plasma Kit, Trima Gambro BCT Device, Vivostar PRP Preperation kit, Fibrinet, Regen olarak sıralanabilir. Ofis sistemleri kolay kullanımları, hızlı TZP üretmeleri ve ucuz olmaları ile öne çıkmaktadırlar. Bu TZP hazırlama sistemlerinin ayırdıkları trombosit sayısı ve büyüme faktörü miktarı konusunda pek çok çalışma yapılmıştır. (Weibrich et al. 2002, Appel et al. 2002, Leitner et al. 2006, Weibrich et al. 2004, Roussy et al. 2007, Weibrich et al. 2003, Mazzucco et al. 2008). Appel et al. (2002) 12 sağlıklı erkek gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada laboratuvar sistemi, Curasan sistem ve PCCS sistemlerinin trombosit toplama etkinliklerini, lökosit, PDGF ve TGF-beta ayırma oranlarını karşılaştırmıştır. Curasan sistem; nanolitre başına en fazla trombosit toplayan sistem olarak bildirilmiştir. Weibrich et al. (2002) 47 hastadan aldıkları tam kanda PCCS sistem ve Curasan sistemi kullanarak trombositlerini ayırmışlardır. PCCS sistem ile daha fazla miktarda trombosit ayrıldığı bildirilmiştir. Weibrich et al. (2003) 115 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, kan bankası trombosit ayırma sistemi ile Curasan TZP sistemin, trombosit ayırma kapasitelerini karşılaştırmışlardır. Sistemlerin ayırdıkları TGF-beta, PDGF ve IGF-I'nin miktarları incelemiştir. TGF-beta ve PDGF miktarının Curasan TZP sisteminde daha fazla olduğu, IGF-I miktarının her iki sistemde de istatistiksel olarak benzer olduğunu bildirilmiştir. Appel et al. (2002) 12 sağlıklı verici üzerinde yaptıkları çalışmada, Curasan sistem, PCCS sistem ve rutin laboratuvar ayırma sistemlerinin trombosit ayırma kapasitelerini karşılaştırmıştır. Büyüme faktörü miktarı ile trombosit konsantrasyonu arasında ilişki olduğu ve Curasan sistemin

nanolitre başına en fazla miktarda trombosit topladığı bildirilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız Curasan sistem hakkındaki çalışmaların fazlalığı, fiyat avantajı ve kullanılabilirliği ile öne çıkmaktadır. TZP hazırlamada kullandığımız Curasan sistemin içeriğindeki tüplerin renk kodlarının, kitin öğrenilmesini ve kullanılmasını kolaylaştırdığı düşüncesindeyiz.

TZP içerdiği büyüme faktörleri ve greft malzemesini bir arada tutan doku yapıştırıcı etkisi ile pek çok durumda kullanım alanı bulmaktadır. Yapılan çalışmalarda; TZP kullanımının iyileşme üzerindeki etkinliğine dair pek çok farklı sonuç alınmış, konu hakkında genel bir kanı oluşmamıştır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda; defekt büyüklüğünün, TZP hazırlama sisteminin, iyileşme süresinin ve değerlendirme tekniğinin standardize edilmemesi alınan bu farklı sonuçların nedeni olarak gösterilebilir. Bu amaçla deneylerin standardizasyonunu sağlamak için hayvan çalışmalarından yararlanılması düşünülebilir. TZP ile ilgili yapılan hayvan deneylerinde rat, tavşan, minipig ve köpek gibi pek çok hayvannın kullanıldığı görülmektedir. TZP hazırlamak için 6ml. ile 10 ml. arası kan alınması gerekmektedir. Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda bu miktarda kanın alınması mümkün olmamaktadır. Yeterli kan alınabilmesi, kan alındıktan sonra hayati tehlike oluşmaması ve sıvı transfüzyonuna gerek olmaması nedeni ile tavşan, köpek ve minipig üzerindeki çalışmalara ağırlık verilmiştir. Bizde çalışmamızda kullanmak üzere yenezelanda tavşanlarını; yeterli miktarda kanı hayati tehlike oluşturmadan alabilmemiz, bakımlarının ucuz olması ve yaşamları için az yere ihtiyaç duymaları nedeni ile seçtik. Literatür incelendiğinde bazı hayvan deneylerinde; özellikle ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda, bir örneğin tüm kanı alınarak üretilen TZP'nin, diğer hayvanlarda kullanıldığı görülmektedir. Bazı çalışmalarda ise hayvandan alınan kan yerine serum ilavesi yapılarak toplam kan hacmi korunmaya çalışılmaktadır. Bu kullanımlar iki dezavantajı beraberlerinde getirmektedirler. İlk dezavantaj; TZP'nin taze olarak uygulanamamasıdır. TZP aktive edildiğinde İlk 10 dakikada trombositler içeriklerindeki büyüme faktörlerinin %70'ini salgırlar ve ilk saat sonunda %100'ünü salgılanmış olurlar. Sonrasında trombositler tükenene ya da ölene kadar 8 gün süresince büyüme faktörlerini sentezler ve salgırlar. Peterson. TZP antikoagüle durumda 8 saat stabil ve steril kalmasına rağmen önerilen, olabildiğince taze hazırlanmasıdır. Bir örnekten alınan kan ile hazırlanan TZP'nin diğer

hayvanlarda yapılacak cerrahi işlemlerde kullanıldığında her hayvan için farklı tazelikte TZP kullanılacağı öngörülmektedir. Marx (2001), İkinci dezavantaj oluşturulan ürünün otolog olmamasıdır. Marx trombositten zengin plazmanın bir hücre ayırıcı yardımı ile otolog kandan elde edilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur (Lynch 1999). Uygulanacak heterojen TZP; kan ürünü olması nedeni ile düşük düzeyde dahi olsa immün reaksiyon oluşturabilecek ve bu da iyileşme üzerine önceden tahmin edilemeyecek etkilerin oluşmasına neden olacaktır. Hupp et al.(2008) 32 rat üzerinde yaptıkları çalışmada TZP hazırlamak için 3.15 ml otolog kan almış aynı miktarda serum jugular vene eklenerek sistemik kan hacmini düzenlenmeye çalışmıştır. Pryor et al.(2005) 30 erkek sprague-dawley rat üzerinde yaptıkları çalışmada deneklerden birinin 10 ml.'lik tüm kanı alarak TZP hazırlamışlar, TZP uygulayacakları deneklere malzemeyi bölüştürerek kullanmışlardır. Plachokova et al. (2007) 45 rat üzerinde yaptıkları çalışmada TZP hazırlanırken 4 ratın tüm kanı alınarak TZP hazırlanmasında kullanılmış, diğer hayvanlara elde ettikleri malzemeyi kullanmışlardır. TZP'nin Marx'a göre bu yanlış kullanımı yanında önerilen şekilde TZP hazırlayan ve kullanan pek çok çalışmada bulunmaktadır. Miranda et al. (2006), Nagata et al. (2009), Ohya et al (2005), Yıldız (2006), Aghaloo et al. (2005), Vasconcelos et al. (2007), Ito et al. (2006) ve You et al. (2007) çalışmalarında kullandıkları her bir hayvan için ayrı ayrı TZP hazırlamış ve otolog olarak kullanmışlardır. Biz de çalışmamıza dahil ettiğimiz 50 yenzelanda erkek tavşanı için 50 adet Curasan TZP kiti kullandık. TZP'yi işlemde hemen önce taze olarak hazırladık ve en kısa sürede uygulamaya özen gösterdik. Yeterli kan hacminin hayati tehlike oluşturmadan alınabilmesi için hayvan deneyinde seçtiğimiz tavşanların; kulak venlerinden kan alınmasının kolay bir işlem olduğu, yeterli miktarda kan alınabildiği ve alınan kanın hayvanlarda herhangi bir sistemik sorun oluşturmadığı sonucuna vardık.

Toplam 50 erkek yenzelanda tavşanını dahil ettiğimiz çalışmamızda tavşanların 23 tanesi patolojik inceleme için yeterli süre yaşamıştır. 27 tanesi ise bacak kırığı ya da yemden kesilmeleri nedeni ile insani ötanaziye tabii tutularak öldürülmüştür. Kaybedilen 27 tavşanın 18'i ameliyat sonrası iyileşme döneminde tibianın kırılması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Oluşan kırıkların 6'sı tavşanlar anesteziden uyanırken 12'si ameliyattan sonraki ilk üç hafta içerisinde gelişmiştir. 3.

haftadan sonra tibia kırığı izlenmemiştir. Ameliyat sonrası tibia kırıklarının önüne geçilmesi için tavşanların ayak tırnakları kesilmiş, kafeslerinin tabanı yumuşak plastik malzeme ile kaplanmıştır.

Çalışmamızda kemik greftlerinin tibiaya uygulanması sırasında ligatür teli ile sabitleme yoluna gidilmiş ancak bu şekilde yapılan fiksasyonun hayvanlarda ağrı oluşturduğu; yemden kesilmeye ve kendine zarar vermeye neden olduğu görülmüştür. 9 adet tavşanın kendine zarar vermesi ve yemden kesilmesi sonucu fiksasyonda telden vazgeçilmiş yerine rezorbe olabilen sütün malzemesi kullanımı tercih edilmiştir. Histopatolojik ve histomorfometrik inceleme yapılan hayvanların tümünde greft sabitlemek için sütün materyali kullanılmıştır. Standardizasyonu sağlamak için tel ile sabitlenen örnekler çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda kullandığımız greft malzemesinin ligatür teli ile sabitlenmesi sırasında; periost altında kalan tel uçlarının hayvanın hareketleri sırasında ağrıya neden olduğu, fiksasyon için uygun olmadığı sonucuna varılmıştır. Yapılacak tavşan tibiası çalışmalarda; greft malzemesinin sabitlenmesi sırasında periostu zedelemeyecek yumuşak malzemelerin kullanılması gerektiği öne sürülebilir.

Tavşan tibiasındaki kemik iyileşmesini incelemek için literatürde çeşitli sürelerde beklendiği görülmektedir. Miranda et al.(2006) tavşanlar ile yaptıkları çalışmada 7,15,30,60. günlerde, Ohya et al.(2005) tavşanlar ile yaptıkları çalışmada 2,4,8. haftalarda, Aghaloo (2005) tavşanlar ile yaptıkları çalışmada 1,2,4. aylarda, Yıldız (2006) tavşanlar ile yaptığı çalışmada 14,30,60. günlerde, Butterfield (2005) tavşanlar ile yaptıkları çalışmada 2,4,8. haftalarda, Jung et al. (2005) 16 yenzelanda tavşanı üzerinde yaptıkları çalışmada 4. hafta sonunda, Nagata et al. (2009) tavşan üzerinde yaptıkları çalışmada 4. ve 12. hafta sonunda, Hatakeyama et al. (2008) ise tavşan üzerinde yaptıkları çalışmada 2. hafta sonunda hayvanları sakrifiye etmişlerdir. Çalışmamızda tavşan tibialarındaki kemik iyileşmesini değerlendirmek için 30. ve 60. gün sonundaki iyileşmeler esas alınmış ve bu süreler sonunda hayvanlar sakrifiye edilmiştir.

Çalışmamızda 30. ve 60. günlerde sakrifiye edilen örnekler yeni kemik oluşumu açısından histopatolojik ve histomorfometrik analiz ile değerlendirmeye tabi tutulmuşlardır. Histomorfometrik analiz sırasında yeni oluşan kemik ile uygulanan

greft materyalinin mikroskobik olarak ayırtdilmesinde zorlukla karşılaşıldığı için greft ile yeni oluşan kemiğin alanı toplanılarak değerlendirilmiştir.

TZP kullanımının otolog kemik grefti iyileşmesi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Yüceer (2006) yenezelanda tavşanları üzerinde yaptığı çalışmada; TZP kullanımının ilk 6 haftada reaktif kemik miktarını arttırdığını, 12. hafta sonunda ise etkisinin olmadığını göstermiştir. Miranda et al. (2006) yenezelanda tavşanları üzerinde yaptıkları çalışmada; TZP kullanımının kemik iyileşmesi üzerinde etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Nagata et al. (2009) yenezelanda tavşanları üzerinde yaptıkları çalışmada; TZP ile birlikte uygulanan otogreftin yalın otogreft uygulanan tarafa göre, 4. hafta sonunda daha fazla kemik oluştuğu. 12. hafta sonunda ise gruplar arasında fark olmadığı sonucuna varmıştır. Ohya et al (2005) 18 japon beyaz tavşanı üzerinde yaptığı çalışmada; sinüs yükseltme ameliyatında iliyak kemik grefti ile birlikte TZP kullanımının 4. ve 8. haftalarda iyileşme üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varmıştır. Butterfield et al. (2005) yenezelanda tavşanı üzerinde yaptıkları çalışmada; sinüs yükseltme ameliyatında bir tarafta yalın iliyak kemik gerfti diğer tarafta iliyak greft ile beraber TZP kullanmışlardır. TZP kullanımının iyileşme üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır. Schaaf et al. (2008) implant cerrahisi öncesi sinüs yükseltme ameliyatı yapılan 34 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; greftlemeden 4 ay sonra yalın otogreft ve otogreft+TZP grupları arasında fark olmadığını bildirmiştir. Schlegel et al. (2004) domuzlar üzerinde yaptıkları çalışmada; kemik içinde oluşturdukları kritik büyüklükteki defektler içerisine otolog kemik ve sıgır kollajenini trombositten zengin plazma ile karıştırarak ve yalın olarak uygulamışlardır. 2,4 ve 12. haftalarda sakrifiye edilen örnekler üzerinde yapılan mikroradyografik ve mikroskobik inceleme sonucunda; otolog kemik ile birlikte TZP kullanımının 2. hafta sonunda erken dönem kemik iyileşmesini belirgin olarak hızlandıracak şekilde etki gösterdiğini ancak 12. hafta sonunda TZP kullanımının herhangi bir etkisinin izlenmediği sonucuna varmışlardır. Drwal et al. tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, femurda oluşturulan kritik büyüklükteki defektlerde bio-oss kollajen greftin iyileşmesini, bio gide membran ve TZP ile birlikte uygulayarak karşılaştırmışlardır. 1. ve 3. ay sonunda sakrifiye edilen örnekler histopatolojik incelemeye tabi tutulmuş, 1. ay sonunda TZP ile birlikte bio-oss

kollajen greft malzemesi kullanılan grubun, membran kullanılan gruba göre daha fazla miktarda biomateryal rezorbsiyonu izlendiği ve daha fazla osteojenik potansiyel gösterdiği ancak 3. ay sonunda gruplar arasında fark olmadığı rapor edilmiştir. Gerard et al köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada, mandibulada bilateral olarak oluşturdukları defektlerden birine partikülize otolog kemik greftini yalnız olarak diğerine ise TZP ile karıştırarak uygulamışlar, 1.2.3 ve 6. aylarda sakrifiye etmişlerdir. Osteoblast ve osteoklast sayılarının 1. ayda TZP uygulanan tarafta daha yüksek olduğunu, sonraki aylarda ise TZP uygulanan ve uygulanmayan taraf arasında istatistiksel olarak fark olmadığını bildirmişlerdir. TZP kullanımının greft iyileşme sürecinin erken dönemlerinde etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Shi et al. (2007) mongrel köpekleri üzerinde yaptıkları çalışmada greft uyguladıkları defektlerden 2. hafta sonunda aldıkları kemik sintigrafisi sonuçlarını değerlendirmişler; kalsiyum sülfat ile birlikte TZP kullanımının, yalnız kalsiyum sülfat kullanımına kemik iyileşmesinin erken döneminde istatistiksel olarak daha fazla iyileşmeyi sağladığını rapor etmişlerdir.

Mazor et al. (2004) 105 hastaya, zenogreft, otogreft ve TZP kullanarak maksiller sinüs yükseltme işlemi yapmışlar, TZP kullanımının kemik oluşumunu artırdığını ve hızlandığını rapor etmişler ve TZP kullanımı ile implantın üzerinin açılma süresinin kısaldığını belirtmişlerdir. Thor et al. (2007) 11 hastada bilateral sinüs yükseltme ameliyatı yapmışlardır. Greft malzemesi olarak bir taraf sinüste otolog partikülize kemik, diğer tarafta ise otolog partikülize kemik ile beraber TZP kullanmışlardır. 3. ay sonunda yapılan biyopsiler TZP kullanılan grupta yeni kemik oluşumunun daha fazla olduğunu ancak 6. ay sonunda TZP kullanılan ve kullanılmayan gruplar arasında istatistiksel bir fark olmadığını rapor etmişlerdir.

Bizde yaptığımız çalışmada; 1 ay sonunda, monoblok inley otogreft ile birlikte TZP kullanımının yalnız monoblok inley otogreft kullanımına göre daha fazla miktarda yeni kemik oluşumuna neden olduğunu gördük. Elde ettiğimiz bu sonuç Yüceer (2006) ve Nagata et al. (2009)'nın çalışmaları ile benzerlik göstermektedir. TZP kullanımının erken dönem kemik grefti iyileşmesi üzerindeki bu etkisinin trombositlerin sahip oldukları büyüme faktörlerinin tümünü yara bölgesine yerleştirildikten sonraki ilk 8 günde açığa çıkarmaları ile açıklanabileceği kanaatindeyiz.

Yüceer (2006), Miranda et al. (2006), Nagata et al. (2009), Ohya et al (2005), Butterfield et al. (2005) ve Schaaf et al. (2008)'in çalışmaları sonucunda bildirdikleri gibi bizde 2. ay grubunda yaptığımız histomorfometrik çalışmalar sonucu; monoblok greftin yalın ve TZP ile birlikte kullanımları arasında yeni kemik oluşumu açısından bir fark olmadığını gördük. TZP kullanımının geç dönem nihai inley otolog kemik grefti iyileşmesi üzerinde bir etkisinin olmadığını sonucuna vardık.

Yalın greft ile doldurulan defektlerde greft+yeni oluşan kemik miktarı incelendiğinde; 1. ay ile 2. ay arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Greft+TZP ile doldurulan defektlerde ise bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. 1. aydan 2. aya kemik iyileşmesinin değişimini ortaya koyan bu sonuçlar; 1. ay sonunda TZP uygulanan grubun uygulanmayan gruba göre daha fazla miktarda yeni kemik oluşturduğu ve 2. ay sonunda TZP uygulanan ve uygulanmayan grup arasında yeni kemik oluşumu açısından fark olmadığı sonuçları ile uyumludur.

Maksilla ve mandibulaya uygulanan dental implantlara erken dönem yükleme yapılmasına dair ilgi artmaktadır. Ancak bu uygulamaların olası enfeksiyonlara neden olabileceği, yumuşak doku kapanması ile ilgili sorunlarla karşılaşılabilmesi ve kemik ile implant yüzeyi arasında defektlerin oluşabileceği görülmektedir. Bu bilgiler ışığında iyileşmiş kemik yapı içerisine implant uygulaması halen klinisyenler için genel kabul gören bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak diş çekimlerinden sonra geride kalan kemiğin rezorbsiyona eğilimi kemik greftlerinin ya da yönlendirilmiş doku rejenerasyonu gibi tekniklerin kullanılmasını gerektirebilmektedir Shi et al. (2007). Kemik grefti uygulanan sahanın erken olgunluğa ulaşması klinisyenin daha erken bir zamanda implant uygulamasını ve hastanın estetik ve fonksiyonel ihtiyaçlarını karşılayacak protezlerine daha erken bir zamanda kavuşmasını sağlayacaktır. Bu bilgiler ışığında yaptığımız çalışmada trombositten zengin plazma kullanımının; monoblok inley otogreftin olgunlaşma hızını arttırdığını; implant uygulanması planlanan bölgelerinde greft olgunlaşmasına daha hızlı ulaşılarak implant uygulanması için gerekli bekleme zamanının kısaltılabileceği sonucuna vardık.

TZP kullanımının, monoblok inley otogreftlerin olgunlaşmasını arttırdığını ancak nihai yeni kemik oluşumu miktarını değiştirmediğini gözlemlediğimiz

çalışmamızda, bu erken olgunlaşma sayesinde kemik dokunun üzerinde yapılacak işlemlere daha erken dönemde hazır hale gelebileceği düşünülebilir. Bu sonuç implant cerrahisi sırasında TZP kullanımının; implant osteointegrasyonunu ve kemik rejenerasyonunu arttıracak etki gösterdiğine dair bulgular ile uyumludur. (Lee et al. 2008, Marx 2001).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Trefin frez kullanılarak monoblok otogreft alınması; kolay uygulanabilen, düşük verici saha rahatsızlığına neden olan ve 3 boyutlu kemik rekonstrüksiyonunu sağlayan bir yöntem olduğu,
2. Yenizelanda tavşanlarının; hayati tehlike oluşmadan TZP elde etmek için yeterli miktarda kan alınmasına uygun olduğu,
3. Monoblok inley otogreft materyalinin ligatür teli ile sabitlenmesinin hayvanda ağrı oluşturduğu, fiksasyon için uygun olmadığı, rezorbe olabilen poliglaktik asit sütün gibi yumuşak materyallerin monoblok inley otogreftin tibiaya fiksasyonunda daha uygun olduğu,
4. TZP kullanımının erken dönem kemik iyileşmesi üzerine etkili olduğu, fakat geç dönem iyileşme üzerine etkili olmadığı, greftin olgunlaşma hızını arttırdığı sonucuna varılmıştır.

Trombositten zengin plazma kullanımının; monoblok inley otogreft iyileşmesi üzerindeki etkisini incelediğimiz çalışmamızın, farklı hayvanlarda ve farklı kemik bölgelerinde denenerek geçerliliğinin doğrulanması, çalışmamızı destekleyecek sonuçlar alınması halinde insanda planlanacak çalışmalara geçilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

ÖZET

Trombositten Zengin Plazma Kullanımının Monoblok İnley Otogreft İyileşmesi Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Çalışmada, kemik iyileşmesi üzerine TZP'nin etkisi deneysel olarak değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Bu deneysel çalışmaya 50 adet beyaz Yeni Zelanda tavşanı dahil edilmiştir. TZP, Curasan PRP sistem (Curasan, Germany) ile hazırlanmıştır.

Her bir tavşanın sol tibiaları üzerinde 2 adet 3 mm. ve 2 adet 4 mm çapında standart kemik defektleri oluşturulmuştur. Küçük çaplı defektlerden biri monoblok otolog kemik greft ile diğeri monoblok greft ve TZP ile birlikte doldurulmuştur. Monoblok greftler büyük defektlerden trefin frez ile alınmıştır. Yeni Zelanda tavşanları sakrifiye edilme zamanlarına göre 2 gruba ayrılmışlardır. 30. ve 60. günlerde tavşanlar sakrifiye edilmişlerdir. Tibialar histolojik ve histomorfometrik değerlendirme için çıkarılmıştır.

Yeni oluşan kemiğin miktarı ve TZP'nin etkisi histolojik metodlarla değerlendirilmiştir. Sonuçlar 30. Gün sonunda TZP uygulanan tarafta daha fazla yeni kemik oluşumu izlenmiş, ancak 60. Gün sonunda TZP uygulanan ve uygulanmayan defektler arasında istatistiksel olarak fark izlenmemiştir.

Histomorfometrik analiz sonucunda; TZP'nin monoblok kemik otogreft ile birlikte kullanıldığı zaman kemik oluşumunu hızlandırdığı gösterilmiştir. Tavşan tibia modelinde, kemik iyileşmesinde TZP'nin olumlu etkisi olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Büyüme faktörleri, kemik greftleri, kemik iyileşmesi, trombositten zengin plazma.

ABSTRACT

Influence Of The Application Of Platelet Rich Plasma On Monoblock Inlay Autograft Healing

The effect of PRP on bone healing had been evaluated experimentally in the study. Fifty New Zealand white rabbits were included in this experimental study. PRP was prepared via Curasan PRP system(Curasan, Germany)

Two standart in diameter of 3 mm. and two standart in diameter of 4mm bone defects were created on the left tibiaes of each rabbit. One of the small defect grafted with monoblock autolog bone graft alone. Other small defect grafted with monoblock autolog bone graft with PRP. Monoblock grafts harvest from large defects with trephine bur. Twelve New Zealand white rabbits were divided into 2 groups based on their times of sacrifice. The rabbits were sacrificed in 30. and 60.days. Tibiaes were removed for histological and histomorphometric evaluation.

The quality of newly formed bone and the effect of PRP were evaluated by histological methods. The results showed that graft with PRP side had much more new bone formation than only graft side after 30. day. There is no istatistically significant difference in new bone formation was seen between the graft with PRP side and graft side on 60 day.

The histomorphometric study revealed that the new bone formation was accelerated when PRP was used with monoblock bone autograft. As a result PRP had positive effect on bone healing in rabbit tibiae models.

Key Words: Bone graft materials, bone healing, growth factors, platelet rich plasma.

KAYNAKLAR

- Adem A. Yağlı kalsiyum hidroksit süspansiyon, ksenogreft ve TZP karışımının deneysel olarak kemik defektlerinde uygulanmasının kemik iyileşmesi üzerine etkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, (Prof Dr. Nevin Büyükakyüz), 2006.
- Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Evaluation of platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone in the rabbit cranium: a pilot study. *Clin Oral Imp Res* 2005; 16: 250–257.
- Alfaro FH, Pages CM, Garcia E, Palatal core graft for alveolar reconstruction: a new donor site. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005; 20: 777-783.
- Anitua E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:529–535.
- Appel TR, Pöttsch B, Müller J, Lindern JJ, Berge SJ, Reich RH. Comparison of three different preparations of platelet concentrates for growth factor enrichment. *Clin Oral Impl Res* 2002; 13: 522–528 .
- Block MS, Kent JN. Simultaneous Placement of Hydroxyapatite Coated Implants and Autogenous Bone Grafts. In: *The Sinus Bone Graft*. Jensen OT, Ed., Chicago: Quintessence Books, 1998: p. 129-141.
- Boyapati L, Wang HL. The role of platelet-rich plasma in sinus augmentation: a critical review. *Implant Dentistry* 2006; 15: 160-170.
- Boyne PJ, Peetz M. *Osseous reconstruction of the maxilla and mandible surgical techniques using titanium mesh and bone mineral* 1st ed. Hong Kong: Quintessence Books, 1997.
- Butterfield KJ, Bennett J, Gronowicz G, Adams D. Effect of platelet-rich plasma with autogenous bone graft for maxillary sinus augmentation in a rabbit model. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 370-376.
- Browaeys H, Bouvry P, Bruyn H. A literature review on biomaterials in sinus augmentation procedures. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2007; 9: 166-177.
- Brener D. The mandibular ramus donor site, *Australian Dental Journal* 2006; 51: 187-190.
- Dutra CEA, Pereira MM, Serakides R, Rezende CMF. In vivo evaluation of bioactive glass foams associated with platelet-rich plasma in bone defects. *J Tissue Eng Regen Med* 2008; 2: 221–227.
- Carlos N, Roach R. Platelet-rich plasma Clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc* 2002; 133: 1383-1386.
- Carlos L, Carneiro J. Çev: Yener Aytekin *Temel Histoloji*. İstanbul: Nobel Kitapevi, 1998. Casati MZ, Gurgel VB, Gonçalves PF, Pimentel SP, Sallum NEA. Platelet-rich plasma may not provide any additional effect when associated with guided bone regeneration around dental implants in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36: 132–136.
- Demir B. Kemikiçi defektlerin tedavisinde trombosit zengin plazmanın sentetik greft materyali ile beraber kullanımının klinik olarak incelenmesi. Hacettepe

Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, (Prof. Dr. Dilek Şengün), 2005.

Dohan DM, Joseph C, Diss A. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 37-44.

Dörtbudak O, Bernhart RHT, Mailath G. Inlay autograft of intra-membranous bone for lateral alveolar ridge augmentation: A new surgical technique. *Journal of Oral Rehabilitation* 2002; 29: 835-841.

Efeoğlu A. Periodontal tedavide kemik greftleri. *Akademik Dental Dişhekimliği Dergisi* 2002; 4: 1-13.

Felice P, Lezzi G, Giuseppe L, Piattelli A, Marchetti C. Reconstruction of atrophied posterior mandible with inlay technique and mandibular ramus block graft for implant prosthetic rehabilitation. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 372-380.

Findikcioglu K, Findikcioglu F, Yavuzer R, Elmas C, Atabay K. Effect of platelet-rich plasma and fibrin glue on healing of critical size calvarial bone defects. *J Craniofac Surg* 2009;20: 34-40.

Garg AK. *Bone Biology, Harvesting, Grafting For Dental Implants*. China: Quintessence Publishing, 2004.

Guehennec LL, Goyenvallée E, Aguado E, Houchmand CE, Enkel B, Pilet P, Daculsi G, Layrolle P. Small animal models for testing macroporous ceramic bone substitutes. *J Biomed Mater Res Appl Biomater* 2005; 15: 69-78.

Hatakeyama M, Beletti ME, Barbosa DZ, Dechichi P. Radiographic and histomorphometric analysis of bone healing using autogenous graft associated with platelet-rich plasma obtained by 2 different methods. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 13-18.

Hupp JR, Ellis E, Tucker MR. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery* 5th ed. Hong kong: Mosby Elsevier, 2008.

Ito K, Yamada Y, Naiki T, Ueda M. Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. *Clin Oral Impl Res* 2006;17: 579-586.

Jung RE, Schmoekel HG, Zwahlen R, Kokovic V, Hammerle CHF, Weber E. Platelet-rich plasma and fibrin as delivery systems for recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Clin Oral Impl Res* 2005; 16: 676-682.

Jungueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Temel Histoloji* 1. baskı Ankara: Barış Kitabevi, 1998.

Kökden A, Türker M. Oral ve maksillofacial cerrahide kullanılan kemik greftleri ve biyometaryeller. *Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 1999: 2; 23-31.

Lee CY, Rohrer MD, Prasad HS. Immediate loading of the grafted maxillary sinus using platelet rich Plasma and autogenous bone: a preliminary study with histologic and histomorphometric analysis. *Implant Dent*. 2008; 17: 59-73.

Leitner G, Gruber R, Neumüller J, Wagner A, Kloimstein P, Höcker P, Körmöcz G, Buchta C. Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems. *Vox Sanguinis* 2006; 91: 135-139.

Lynch SE, Genco RJ, Marx RE. *Tissue Engineering. Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics* 1st ed. Hong Kong: Quintessence Publishing, 1999.

Man D, Plosker H, Jill E. The use of autologous platelet rich plasma (Platelet gel) and autologous platelet poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 229-237.

Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE. Platelet-rich plasma Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Meal Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 638-46.

Marx RE. Platelet rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP. *Imp Dent* 2001; 10:225-228.

Mazor Z, Peleg M, Garg AK, Luboshitz J. Platelet rich plasma for bone graft enhancement in sinus floor augmentation with simultaneous implant placement: patient series study. *Imp Dent* 2004; 13: 65-72.

Mazzucco L, Balbo V, Cattana E, Borzini P. Platelet-rich plasma and platelet gel preparation using plateltex. *Vox Sanguinis* 2008; 94: 202–208.

Messora MR, Nagata MJH, Dornelles RCM, Bomfim SRM, Furlaneto FAC, Melo LGN, Deliberador TM, Bosco AF, Garcia VG, Fucini SE. Bone healing in critical-size defects treated with platelet-rich plasma activated by two different methods. A histologic and histometric study in rat calvaria. *J Periodont Res* 2008; 43: 723–729.

Messora MR, Nagata MJH, Mariano RC, Dornelles RCM, Bomfim SRM, Fucini SE, Garcia VG, Bosco AF. Bone healing in critical-size defects treated with platelet-rich plasma: a histologic and histometric study in rat calvaria. *J Periodont Res* 2008; 43: 217–223.

Miller MD, Çeviri; Prof. Dr. Muharrem Yazıcı, *Miller'in Ortopedi Kitabı*. 4. baskı Ankara: Akademi Doktorlar Yayınevi, 2006.

Miloro M, Ghali GE., Larsen PE, Waite PD. *Peterson's Principles of Oral and Maksillofacial Surgery* 2nd. Ed. London: BC Decker Inc, 2004.

Miranda SR, Filho HN, Padovan EM, Daniel A, Daniela R, Mariza N, Matsumoto A. Use of platelet-rich plasma under autogenous onlay bone grafts. *Clin Oral Impl Res* 2006; 17: 694–699.

Nagata MJH, Melo LGN, Messora MR, Bomfim SRM, Fucini SE, Garcia VG, Bosco AF, Okamoto T. Effect of platelet-rich plasma on bone healing of autogenous bone grafts in critical-size defects. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 775–783.

Nkenke E, Schultze-Mosgau S, Martin TR, Frank K, Neukam FW. Morbidity of harvesting of chin grafts: A prospective study. *Clin Oral Impl Res* 2001;12: 495–502.

Ohya M, Yamada Y, Ozawa R, Ito K, Takahashi M, Ueda M. Sinus floor elevation applied tissue-engineered bone Comparative study between mesenchymal stem cells/platelet-rich plasma (PRP) and autogenous bone with PRP complexes in rabbits. *Clin Oral Impl Res* 2005; 16: 622–629.

Özkaynak C. Deneysel olarak diabet oluşturulmuş tavşanlarda trombosit zengin plazmanın (TZP) uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine etkisinin histopatolojik olarak incelenmesi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, (Prof. Dr. İhsan Levent Aral), 2007.

Peterson LJ, Ellis E., Hupp JR, Tucker MR. *Contemporary Oral and Maksillofacial Surgery*. 3rd. Ed., USA: Mosby-Year Book, 1998.

Plachokova AS, Dolder J, Stoelinga PJ, Jansen JA. Early effect of platelet-rich plasma on bone healing in combination with an osteoconductive material in rat cranial defects. *Clin Oral Impl Res* 2007; 18: 244–251.

Por YC, Barcelo CR, Salyer KE, Genecov DG, Troxel K, Gendler E, Elsalanty ME, Opperman LA. Bone Generation in the reconstruction of a critical size calvarial defect in an experimental model. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 911-919.

Pryor ME, Polimeni G, Koo KT, Hartman MJ, Gross H, April M, Safadi FF, Wikesjo U. Analysis of rat calvaria defects implanted with a platelet-rich plasma preparation: histologic and histometric observations. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 966-972.

Raghoobar GM., Louwerse C, Kalk WW, Vissink A. Morbidity of chin bone harvesting. *Clin Oral Impl Res* 2001;12: 503-507.

Raghoobar GM, Schortinghuis J, Liem RSB, Ruben JL, Wal JE, Vissink A. Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor. *Clin Oral Impl Res* 2005; 16: 349-356.

Roussy Y, Bertrand MP, Gagnon DG. Activation of human platelet-rich plasmas: effect on growth factors release, cell division and in vivo bone formation. *Clin Oral Impl Res* 2007; 18: 639-648.

Rullo R, Festa V. M, Guida L, Laino G. Bone grafting with platelet-rich plasma in alveolar cleft. *Minevra Stomatol* 2007; 56: 63-71.

Schaaf H, Streckbein P, Lendeckel S, Heidinger KS, Rehmann P, Boedeker RH, Howaldt HP. Sinus lift augmentation using autogenous bone grafts and platelet-rich plasma: radiographic result. *Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106: 673-678.

Schlegel KA, Donath K, Rupprecht S, Falk S, Zimmermann, Felszeghy E, Wiltfang J. De novo bone formation using bovine collagen and platelet-rich plasma. *Biomaterials* 2004; 25: 5387-5393.

Shi B, Zhou Y, Wang YN, Cheng XR. Alveolar ridge preservation prior to implant placement with surgical grade calcium sulfate and platelet rich plasma. A pilot study in a canine model. *Int. Journal of oral and maxillofacial implants* 2007; 22: 656-665.

SPSS Inc. *SPSS for Windows*. Version 15.00, Chicago, 2006.

Strocchi R, Orsini G, Iezzi G, Scarano A, Rubini C, Pecora G, Piattelli A. Bone regeneration with calcium sulfate: evidence for increased angiogenesis in rabbits. *Journal of Oral Implantology* 2002; 28: 273-278.

Thor A, Stenport VF, Johansson CB, Rasmusson L. Early bone formation in human bone grafts treated with platelet-rich plasma: preliminary histomorphometric results. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36: 1164-1171.

Tüzüm MŞ. Kalsitonin'in kırıklarda kallus oluşumuna etkisinin deneysel incelenmesi. Doçentlik Tezi, Erzurum, 1979.

Tözüm TF, Demiralp B. Platelet rich plasma: a promising innovation in dentistry. *J Can Dent. Asso* 2003; 69: 664-664.

Walsh WR, Sheath PJC, Cain S, Debes J, Bruce WJM, Svehla MJR, Gillies RM. A resorbable porous ceramic composite bone graft substitute in a rabbit metaphyseal defect model. *Journal of Orthopaedic Research* 2003; 21: 655-661.

Weibrich G, Kleis WKG. Curasan PRP kit vs. PCCS PRP system collection efficiency and platelet counts of two different methods for the preparation of platelet-rich plasma. *Clin Oral Impl Res* 2002; 13: 437-443.

Weibrich G, Kleis WKG, Hafner G. The growth factor levels in the platelet rich plasma produced by 2 different methods: Curasan-type PRP kit versus PCCS PRP system. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2002; 17: 184-190.

Weibrich G, Kleis WKG, Buch R, Hitzler WE, Hafner G. The harvest smart PRePTM system versus the Friadent-Schütze platelet-rich plasma kit comparison of

a semiautomatic method with a more complex method for the preparation of platelet concentrates. *Clin Oral Impl Res* 2003; 14: 233–239.

Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R, Hitzler WE. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone* 2004; 34: 665– 671.

Weinstein SL, Buckwalter JA. Çeviri; Mümtaz Alpaslan. Turek Ortopedi *İlkeler ve Uygulamalar*. 6.baskı, İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi, 2009.

You TM, Choi BH, Li J, Jung JH, Lee HJ, Lee SH, Jeong SM. The effect of platelet-rich plasma on bone healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss: a pilot study in the dog tibia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 8-12.

Yıldız M. Kemik iyileşmesinde trombosit zengin plazmanın (platelet rich plasma) etkisinin deneysel olarak değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, (Prof. Dr. Asiye Mocan), 2006.

Yüceer E. Dental implantların osseointegrasyonu üzerinde plateletten zengin plazma'nın etkileri. Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 2004.

Zhukaukas R, Robert A, Hartill C, Arola T, Cobb R. Histological and radiographic evaluations of demineralized bone matrix and coralline hydroxyapatite in the rabbit tibia. *Journal Of Biomaterials Applications* 2009; 00: 1-18.

ÖZGEÇMİŞ

1979'da doğdum. İlkokul, ortaokul, liseyi Ankara'da bitirdim. Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesinde yüksek lisans eğitimimi bitirdim. 2004 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim dalına doktora öğrencisi olarak başladım.

2006 yılında Avrupa Birliği Erasmus Socrates burs programını kazanarak Finlandiya Oulu Üniversitesinde 6 ay süre ile doktora öğrencisi olarak görev yaptım.