

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KEMİK İYİLEŞMESİNDE TROMBOSİTTEN ZENGİN  
PLAZMANIN (PLATELET RICH PLASMA-PRP) ETKİSİNİN  
DENEYSEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**MELİHA (KAYA) YILDIZ**

**AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. ASRİYE MOCAN**

**2006 – ANKARA**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KEMİK İYİLEŞMESİNDE TROMBOSİTTEN ZENGİN  
PLAZMANIN (PLATELET RICH PLASMA-PRP) ETKİSİNİN  
DENEYSEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**MELİHA ( KAYA ) YILDIZ**

**AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. ASRİYE MOCAN**

**Bu tez Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü  
tarafından 20050802066 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**2006-ANKARA**

Ankara 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: 03 / 04 /2006

Jüri Başkanı  
**Prof.Dr.Asriye MOCAN**  
A.Ü. Diş Hek. Fak.  
A.D.Ç.H. ve Cerrahisi A. D.  
Öğretim Üyesi

İmza  
**Prof.Dr.Onur İçten**  
A.Ü. Diş Hek. Fak.

İmza  
**Prof.Dr.Tülin Oygür**  
Gazi.Ü. Diş Hek. Fak

İmza  
**Prof.Dr.Kenan Araz**  
Başkent Ü. Diş Hek. Fak.

İmza  
**Prof.Dr.Serpil Duran**  
A.Ü. Diş Hek. Fak

# İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	v
Kısaltmalar	vii
Şekiller	viii
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Kemik Dokusu	2
1.1.1. Kemik Anatomisi ve Histolojisi	3
1.1.1.1. Kemik Hücreleri	3
1.1.1.1.1. Osteoprogenitör Hücreler (Osteojenik Prekürsör Hücreler)	4
1.1.1.1.2. Osteoblastlar	4
1.1.1.1.3. Osteoklastlar	5
1.1.1.1.4. Osteositler	6
1.1.1.2. Kemik Zarları	7
1.1.1.2.1. Periost (Periosteum)	8
1.1.1.2.2. Endost (Endosteum)	8
1.1.1.3. Kemik Tipleri	9
1.1.1.3.1. Primer Kemik Dokusu	9
1.1.1.3.2. Sekonder Kemik Dokusu	10
1.1.1.3.2.1. Spongioz (Süngerimsi, Kansellöz) Kemik	10
1.1.1.3.2.2. Kortikal (Kompakt, Lameller) Kemik	11
1.1.2. Kemikğin Biyokimyasal Özellikleri	12
1.1.3. Kemik İyileşmesinin Temelleri	13
1.1.3.1. Kemik Onarımı	13
1.1.3.2. Kemik İyileşmesi Süreci	14
1.1.3.3. Kemik İyileşmesi Komplikasyonları	15
1.2. Oral Ve Maksillofasiyal Cerrahide Uygulanan Greft Materyalleri	17
1.2.1. Oral Ve Maksillofasiyal Cerrahide Uygulanan Greft Endikasyonları	17
1.2.2. İdeal Greft Materyalinin Özellikleri	18
1.2.3. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Greft Materyallerinin Sınıflandırılması	19
1.2.3.1. Otojen Greftler (Otogreftler)	20
1.2.3.2. Homojen Greftler	21

1.2.3.3. Heterojen Greftler (Heterogreftler - Ksenogreftler)	21
1.2.3.4. Sentetik Greft Materyalleri (Alloplastlar)	22
1.2.3.4.1. Cerasorb®	26
1.3. Trombositten Zengin Plazma (Platelet Rich Plasma – PRP)	28
1.3.1. Platelet Derived Growth Factor (PDGF)	29
1.3.2. Transforming Growth Factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ )	31
1.3.3. İnsilun-Like Growth Factor-I ve II (IGF-I veII)	32
1.4. Kemik İyileşmesi ve Yeniden Onarımı (Remodeling) Üzerine Büyüme Faktörlerinin Etkisi	33
1.4.1. Kemik Tamir Fizyolojisi ve Füzyon	33
1.4.2. Greftin İyileşmesi	34
1.4.3. Kemik Metabolizma Düzenleyicileri	34
1.4.4. Büyüme Faktörlerinin Etki Mekanizması	35
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>40</b>
<b>3. BULGULAR</b>	<b>49</b>
3.1. Ondördüncü Gün Bulguları	49
3.1.1. Boş Defekt	49
3.1.2. $\beta$ -TCP Yalın Uygulanan Defekt	49
3.1.3. PRP ve $\beta$ -TCP Kombine Uygulanan Defekt	50
3.1.4. PRP Yalın Uygulanan Defekt	50
3.2. Otuzuncu Gün Bulguları	50
3.2.1. Boş Defekt	50
3.2.2. $\beta$ -TCP Yalın Uygulanan Defekt	51
3.2.3. PRP ve $\beta$ -TCP Kombine Uygulanan Defekt	51
3.2.4. PRP Yalın Uygulanan Defekt	51
3.3. Altmışıncı Gün Bulguları	52
3.3.1. Boş Defekt	52
3.3.2. $\beta$ -TCP Yalın Uygulanan Defekt	52
3.3.3. PRP ve $\beta$ -TCP Kombine Uygulanan Defekt	52
3.3.4. PRP Yalın Uygulanan Defekt	52
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>60</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>73</b>
<b>ÖZET</b>	<b>74</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>75</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>76</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>84</b>

## ÖNSÖZ

Doktora eğitimim boyunca her konuda desteğini gördüğüm ve göreceğim, çok özel anlarımı ve güzel günlerimi paylaştığım, insani açıdan örnek aldığım, çalışmalarımı engin mesleki bilgi ve tecrübesinden yararlanarak yaptığım, tezimde çok büyük katkıları olan, çok sevdiğim değerli hocam **sayın Prof.Dr. Asriye MOCAN**'a teşekkür ve minnetlerimi sunuyorum.

Tez izleme komitemde olarak tez çalışmalarımnda takip ve desteğini esirgemeyen hocam **sayın Prof.Dr. Onur İÇTEN**'e teşekkür ediyorum.

Çok değerli vaktini bana ayıran, tez çalışmalarımı derin bilgisiyle yönlendiren, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nın tüm olanaklarından yararlanmamı sağlayan 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 **Dt. Burcu ŞENGÜVEN**'e teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Sıcacık bir sevgi ve huzur ortamında beni yetiştirip büyüten, benim için hiçbir emek ve fedakarlıklarını esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman varlıklarını yanımda istediğim, bana doğru bir insan olmayı öğreten **canım annem** ve **canım babama**; tez çalışmamda bana yardımcı olan, sıcak aile ortamımı paylaştığım, hayat boyu desteğim olacak **sevimli kardeşime** sonsuz teşekkürler ediyorum.

Benden hiçbir zaman sevgi ve saygısını esirgemeyen, gelecek güzel yıllarımı paylaşacağım, tez çalışmam sırasında sabır ve anlayışıyla bana çok destek olan, rahat bir çalışma ortamı sağlayan, hayattaki en iyi arkadaşım **sevgili eşim Dt. Hakkı YILDIZ**'a teşekkür ediyorum.

Tezime maddi destek sağlayan **Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü**'ne teşekkür ediyorum.

## KISALTMALAR

<b><math>\beta</math>-TCP</b>	<b>Beta Tricalsiyum Phosphate</b>
<b>BMP</b>	<b>Bone Morphogenic Protein</b>
<b>dk</b>	<b>Dakika</b>
<b>DNA</b>	<b>Deksribo Nükleik Asit</b>
<b>EGF</b>	<b>Epitelial Growth Factor</b>
<b>g</b>	<b>Gram</b>
<b>HA</b>	<b>Hidroksiapatit</b>
<b>HE</b>	<b>Hematoksilen &amp; Eozin</b>
<b>IGF</b>	<b>Insulin-like Growth Factor</b>
<b>kg</b>	<b>Kilogram</b>
<b>mg</b>	<b>Miligram</b>
<b>ml</b>	<b>Mililitre</b>
<b>mm</b>	<b>Milimetre</b>
<b>PCCS</b>	<b>Platelet Concentrate Collection System</b>
<b>PDGF</b>	<b>Platelet Derived Growth Factor</b>
<b>PMNL</b>	<b>Polimorfonüveli Lökositler</b>
<b>PPP</b>	<b>Platelet Poor Plasma</b>
<b>PRP</b>	<b>Platelet Rich Plasma</b>
<b>PTH</b>	<b>Paratiroid Hormon</b>
<b>TCP</b>	<b>Tricalcium Phosphate</b>
<b>TGF-<math>\alpha</math></b>	<b>Transforming Growth Factor-Alfa</b>
<b>TGF-<math>\beta_1</math></b>	<b>Transforming Growth Factor-Beta<sub>1</sub></b>
<b>TGF-<math>\beta_2</math></b>	<b>Transforming Growth Factor- Beta<sub>2</sub></b>
<b>VEGF</b>	<b>Vascular Endothelial Growth Factor</b>
<b>YDR</b>	<b>Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu</b>
<b>YKR</b>	<b>Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu</b>



## ŞEKİLLER

- 1.1. Kemik trabekülleri üzerinde sıralanmış osteoblastlar
- 1.2. Osteoklastlar
- 1.3. Osteositler
- 1.4. Kemik zarlarının histolojik görüntüsü
- 1.5. Kemik yapısı
- 2.1. Yeni Zelanda Tavşanı
- 2.2. Tavşandan kardiyak kan alınması
- 2.3. PRP kitlerinin bulunduğu özel tüp
- 2.4. Xylazine (Rompun®) ve Ketamin (Ketalar/Pfizer®)
- 2.5. Tavşanın operasyon masasına sabitlenmesi
- 2.6. İnsizyon bölgesinin traşlanması
- 2.7. Operasyon bölgesinin delikli yeşil ameliyat örtüsü ile kapatılması
- 2.8. Cilt insizyonu
- 2.9. Künt diseksiyonların yapılması
- 2.10. Defektlerin oluşturulacağı yeterli kemik
- 2.11. Standart monokortikal defektlerin hazırlanması
- 2.12. Defektlerin doldurulması
- 2.13. Yara bölgesinin kapatılması ve dezenfeksiyonu
- 3.1. 14.güne ait boş defektin  $\frac{1}{2}$  oranında spongiyotik görünümdeki trabeküler kemik (TB) ile dolması; arada vasküler genç bağ dokusu (BD) ve kemik iliği(Kİ).(x40, H&E).
- 3.2. 14. güne ait boş defektin spongiyotik yeni kemik(YK) ile dolması. (X40, H&E).
- 3.3. 14. güne ait  $\beta$ -TCP grubunda, defekt alanında greft (G) partikülleri ve partiküller arası bölmelerin tümüyle yeni kemik(YK) ile dolması. (X40, H&E).

- 3.4.** 14. gün güne ait  $\beta$ -TCP grubunda, bazı partiküller ile yeni kemik arasında basıklaşmış bağ doku ve/veya kan damarı yapıları. (X100, H&E).
- 3.5.** 14.gün  $\beta$ -TCP ve PRP grubunda eski ve yeni kemik sınırı ve partiküller. (X40, H&E).
- 3.6.** 14. güne ait  $\beta$ -TCP+PRP grubunda, partikül- kemik ara yüzünde sıkışmış bağ dokusu ve/veya kapiller damar(OK). (X200, H&E).
- 3.7.** 14. gün, PRP grubunda periost (P) altında yeni kemik üretimi (YK). (X100, H&E).
- 3.8.** 30. güne ait boş defektte, yeni kemik yapımı. (X40, H&E).
- 3.9.** 30. gün  $\beta$ -TCP grubuna ait örnekte greft partiküllerini (G) sarmalamış, nispeten kalın yeni kemik(YK) yapımı. (X20, H&E).
- 3.10.** 30. gün  $\beta$ -TCP+PRP grubunda, partikül içinde belirgin fibrovasküler doku girişleri. (X200, H&E).
- 3.11.** 30. gün PRP grubuna ait örnekte defekt duvarında yeni kemik yapımı, defektin  $\frac{1}{2}$  lik kısmının ise gevşek genç bağ dokusu ile dolması. (X20, H&E).
- 3.12.** 30. gün PRP grubuna ait örnekte yeni üretilmiş kemik etrafında sıralanmış osteoblastlar (OK) ve genç bağ dokusu. (X40,H&E).
- 3.13.** 60. gün boş defekt: defekt ağzının tümüyle trabeküler yapıdaki Y.K. ile dolması.(X40, H&E).
- 3.14.** 60. gün boş defektteY.K. ile dolmuş defekt alanında arada vasküler yapılar(OK). (X100,H&E).
- 3.15.** 60. gün  $\beta$ -TCP grubuna ait örnekte, nispeten küçük boyutlarda partüküller (G), kompakt kemiğe doğru ilerleyen yeni kemik(YK). (X40, H&E).
- 3.16.** 60. güne ait  $\beta$ -TCP+PRP grubunda oldukça belirgin, partikül içine giriş yapan fibrovasküler bağ dokusu. (X200, H&E).
- 3.17.** 60. gün  $\beta$ -TCP+PRP grubuna ait örneğin panoramik görüntüsü. (X40,H&E).
- 3.18.** 60.gün PRP Grubuna ait örnekte defektin tümüyle lameller kemik ile dolması.(X40,HE).

**3.19.** 60.gün PRP grubuna ait örnekte hiperselüler yeni kemik yapımı.  
(X 100,HE).

# 1.GİRİŞ

Ağız ve çeneler bölgesi, vücudun en önemli sistemlerinden biri olan sindirim sisteminin başlangıcıdır. Çiğneme, konuşma, yutkunma, tad ve soluk almada rol oynayan bölge önemli bir yapıdır. Deri, mukoza, bağ dokusu gibi yumuşak doku tabakaları ile dişler ve kemik dokulardan oluşur.

Yüz ve çene defektlerinin etyolojisinde enfeksiyöz, inflamatuvar, kistik ve neoplastik nedenlerle ortaya çıkan patolojik durumlar, travma ve konjenital deformiteler sayılabilir. Oral cerrahide, tedavi amacıyla yapılan müdahalelerin sonunda da fiziksel yaralanmalar meydana gelir. Defektler sert ve/veya yumuşak dokuları kapsayabilir. Çeşitli etyolojilerle meydana gelen defektlerin hızla ve anatomik forma en uygun şekilde onarımı gerekir. Osseöz yapı defektleri büyüklüğüne, şekline, lokalizasyonuna pozisyonuna ve miktarına göre farklı tedavi planlaması gerektirirler. Defektin tam olarak onarımını sağlayacak uygun tedavi planlamasının ve kullanılacak materyalin seçimi oral cerrah tarafından çok dikkatli yapılmalıdır.

Yıllardan beri çeşitli araştırmacılar, oluşan kemik defektinin onarımında yeni kemik yapımını stimüle edebilecek nitelikte olan greftler ve biyomateryaller üzerinde çalışmaktadırlar. İstenmeyen etkilerin oluşmasını engellemek, daha sorunsuz ve hızlı bir iyileşme sağlayabilmek amacı ile greft materyalleri kullanılarak deneysel ve klinik çalışmalar yapılmış ve halen de yapılmaktadır. İyileşmeyi olumlu etkileyebileceği düşünülen materyaller yalın ve kombine halde kullanılarak kıyaslamalı çalışmalar devam etmektedir.

Oral cerrahide; alveoler kret defektlerinde, yarıkların greftlenmesinde, fasiyal kemiklerin öggmentasyon işlemlerinde, sinüs tabanı öggmentasyonunda, kist kavitelerinin onarımında çeşitli otojen, allojen ve alloplastik kemik greftleri kullanılmaktadır. Bu materyallerin kendilerine özgü avantaj ve dezavantajları vardır. Otojen greftler yüksek biyoyumluluğa sahiptir. Uygulama ve iyileşme sırasında greft materyalinin hücresel yapısının ve

moleküler bileşenlerinin bir kısmı varlığını korumaktadır. İmmünolojik reaksiyona yol açmazlarken allojen greftler ve heterojen greftler antijenite oluşturabilir. Otojen greftlerin iki farklı bölgede operasyon sahası oluşturmaları operasyon süresini uzatmakta ve morbiditeyi arttırmaktadır.

Onarımın sağlanmasında, defektin durumu dışında hastanın ekonomik şartları da önemli etkindir. Greft materyallerinin maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle araştırmacılar farklı çalışmalara yönelmişlerdir. Bu amaçla, sadece hastanın kanı alınarak, otolog yolla elde edilen trombosit zengin plazma (Platelet Rich Plasma – PRP) konusunda çalışmalar hızla sürmektedir.

## **1. 1. Kemik Dokusu**

Kemik dokusu vücudun en sert dokularından birisidir. Kıkırdak dokusundan sonra en dayanıklı dokudur. Bu doku hayati önem taşıyan dokuları korur. Vücudun iyon dengesinin kontrol edilmesinde rol oynar. Ayrıca bu iyonları depo eder. Çizgili kas kasılmalarının doğurduğu kuvvetleri arttırarak vücutsal hareketlere dönüştürür. Kemik dokusu özel bir bağ dokusu şeklindedir ve hücreler arası madde kalsifiye olmuştur.

Kemiğin dış yüzündeki sert katman büyük oranda kollajen proteinlerden ve hidroksiapatitten (HA) oluşur. Kalsiyum ve diğer minerallerden oluşan HA, vücudun kalsiyum deposudur ve kemiğin sağlamlığından sorumludur. Kemiğin içinde bulunan kemik iliğinin yumuşak ve gözenekli bir yapısı vardır; burada kan hücrelerinin üretildiği hücreler bulunur. Damarlar kemiğin içinden geçer ve etrafı sinirlerle çevrilmiştir. Kemiğin ana dolgu maddesi olan matriksin içinde osteoblastlar vardır ve bunlar kalsiyumun yardımı ile kemiğin oluşmasını sağlar. Kalsiyumun mevcudiyeti kemiğe gerekli sertliği verir. Aynı zamanda matrikste bulunan kollajen sayesinde kemik bir miktar esneyebilir. Kemiği zar şeklindeki sağlam bir yapı olan periost örter. Kemiği sıkıca saran ve kısmen kemiğe yapışmış

olan periost kemiğe kan sağlar ve birçok duyu siniri ucu içerir. Kemik hiç bir şeyden etkilenmeyen cansız bir madde olmayıp, damarsal ve biyokimyasal faktörlerden, iç salgı ve beslenme değişikliklerinden, enfeksiyonlardan ve travmadan etkilenen canlı bir dokudur. Kemik yapımı en çok bebeklikten başlayarak genç erişkin dönemine kadar süratle devam eder. Erişkin dönemde yavaş da olsa kemikleşme mevcuttur. Özellikle eskiyen veya zedelenen kemik bölümleri osteoklastlar tarafından temizlenir. Daha sonra, osteoblastlar kemik dokusunu eski haline getirmeye çalışır. Bu bir döngü olarak devam eder.

Kemiğin ortasında geniş bir boşluk vardır. Bu boşluğun içerisinde kemik iliği bulunur. İlik; yağ, su, alyuvarlar ve akyuvarlardan oluşur. Bazı kemiklerde ise tamamına yakını yağdan meydana gelen "sarı ilik" bulunur. Kırmızı ilikte hem vücudu besleyen hem de enfeksiyonlara karşı vücudun savunmasını yapan kan hücreleri üretilir ve depolanır.

### **1.1.1. Kemik Anatomisi Ve Histolojisi**

#### **1.1.1.1. Kemik Hücreleri**

Kemiği oluşturan hücreler (Kafkas, 2001; Müftüoğlu, 2005);

Osteoprogenitör Hücreler ( Osteojenik Prekürsör Hücreler ),

Osteoblastlar,

Osteoklastlar,

Osteositlerdir.

#### **1.1.1.1.1. Osteoprogenitör Hücreler (Osteojenik Prekürsör Hücreler)**

Osteoprogenitör hücreler kemiğin tüm yüzeylerinde bulunur. Periostun derin tabakasını ve internal medüller yüzeye uzanan endostu yaparlar. Periost; kaba, vasküler konnektif doku tabakasıdır. Kemiğin eklem oluşturmayan yüzlerinde bulunur. “Fibröz tabaka” olarak adlandırılan kalın dış tabakası, düzensiz, yoğun konnektif dokudan oluşur. Daha ince ve zayıf iç tabakası ise “osteojenik tabaka” olarak adlandırılır ve osteojenik hücreler tarafından oluşturulur. Endostun fibröz içeriği yoktur. Tek tabaka osteojenik hücre içerir.

Kemik hücresi olma yönünde koşullanmış mezenkim hücreleridir. İğ şeklinde fibroblastlara benzerler. Mitozla bölünüp çoğalırlar, çoğalan hücrelerin bir bölümü osteoblastlara dönüşür. Kemiklerde yıkılan, kemik dokusunun birim yapısı olarak kabul edilen osteonların yerine yenilerinin yapımı sırasında ya da kırıklarda yeni kemik dokusu şekillenirken aktifleşerek bölünürler. Bölünerek osteoblastları oluştururlar. Periostun iç katında, Havers ve Volkman kanallarındaki bağ dokusunda, endostta bulunurlar.

#### **1.1.1.1.2. Osteoblastlar**

Osteoblastlar; matür, metabolik yönden aktif, kemik üreten hücrelerdir. Bu hücreler matriksi oluşturan osteoidi meydana getirirler. Kemik yapım aktivitesi sonlanmaya başladığında, osteoblastların bir kısmı osteositlere dönüşürken diğer kısmı periost ve endostal yüzeyin örtücü yüzeyi hücrelerine dönüşürler.

Osteoblastlar kemik matriksinin organik kısımlarının; kollagen liflerin, proteoglikanların ve glikoproteinlerin sentezinden sorumludur. Henüz kalsifiye olmamış olan bu dokuya osteoid adı verilir. Osteoblastlar meydana getirdikleri osteoid içinde gömülü kalırlar. Bu doku kalsifiye olunca osteoblastlar aktivitelerini azaltır, şekilleri basıklaşır ve birer osteosit olurlar. Kemiğin inorganik kısımlarının yapılabilmesi osteoblastların varlığına bağlıdır. Osteoblastlar kemik yüzeylerinde epitel hücrelerini andıracak şekilde yan

yana dizilirler. Matriks sentezini yapmaya başladıklarında şekilleri kübikten prizmatığe kadar değişebilir. Aktivite durumlarına göre kübik ya da oval şekilli olabilir. Osteoblastların komşu osteoblastlar ile temaslarını sağlayan sitoplazmik uzantıları vardır. Hücre ve sitoplazmik uzantıların etrafında matriksin oluşması lakuna ve kanalcıkları belirgin hale getirir.

Osteoblastlar kutuplaşmış hücrelerdir. Kemik trabeküllerinin ya da lamellerin yüzeyinde tek sıra halinde dizilirler. Matriksin sekresyonu, daha önce yapılmış kemik matriksi ile temas halinde olan osteoblast yüzeylerinden olur. Böylece yeni fakat kalsifiye olmamış matriks, osteoblastlar ile daha önce meydana gelmiş kemik matriksi arasında yer alır. Bu olay kemik appozisyonudur. Kemik yapımı süresince kemik trabekül ve lamellerin üzerinde devamlı bir osteoblast sırası bulunur (Şekil 1.1).



**Şekil 1.1.** Osteoblastlar

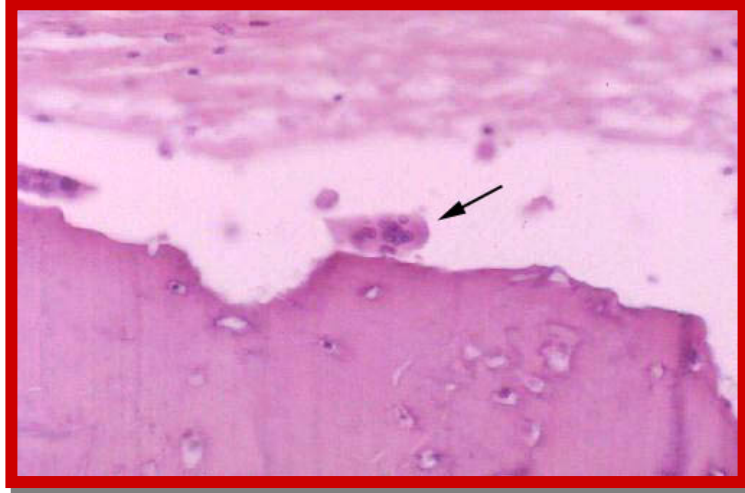
#### **1.1.1.1.3. Osteoklastlar**

Kemik dokusunun rezorpsiyonu ve yeniden şekillenmesini sağlayan, sitoplazmik uzantıları olan çok çekirdekli, dev hücrelerdir(Şekil 1.2). Sitoplazmik uzantıları oldukça düzensizdir. Kemiği yıkıma uğratırlar. Kandan gelen monositlerin birleşmeleriyle şekillenir ya da kemik iliği prekürsör



hücrelerinden gelişirler. Bu hücreler kemik rezorbsiyonunun başladığı bölgelerde, enzimatik olarak açılmış, Howship lakunalarında bulunurlar. Osteoklastlar kemik matriksine hücum eden asit, kollajenaz, proteolitik ve hidrofilik enzimleri salgırlar. Kemik yüzeylerine tutunmuş bu hücrelerin fonksiyonu; salgıladıkları enzimlerle kemiğin organik, inorganik matriksini ve kalsifiye kartilajı çözmektir. Böylece kalsifiye olmuş temel maddeyi serbest hale getirirler ve bu süreç sonunda Howship Lakünaları olarak adlandırılan kemik yüzeyi eroziv alanları oluşur. Kemik rezorbsiyonu sırasında meydana gelen artıkların da ortadan kaldırılmasında aktif olarak rol alırlar.

Kemik yapımı sırasında trabeküllerin yüzeyinde ya da kompakt kısımların iç yüzlerinde yerleşerek bu alanları rezorbe ederler. Böylece kemikler genişleyip uzayabilme olanağına kavuşur. Kemiklerde bu yıkım sırasında açığa çıkan kalsiyum kana geçerek kan kalsiyum düzeyini ayarlar. Böylece osteoklastlar; hormonal ve hücresele mekanizmaların kontrolünde kemik rezorbsiyonunu gerçekleştirirler.

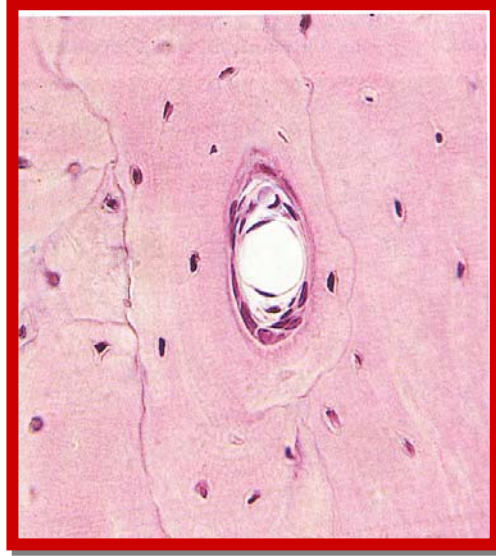


**Şekil 1.2.** Osteoklastlar

#### **1.1.1.1.4. Osteositler**

Osteositler; kemik matriks içerisinde hapsolmuş matür osteoblastlardır. Osteoblastlardan kaynaklanan osteositler, matriks lamelleri arasında bulunan

lakunalar içine yerleşmişlerdir. Kalsifiye kemik dokusu içerisinde yeralırlar. Her lakunada sadece bir osteosit vardır. Osteositler lakunalara uyacak şekilde yassı, oval biçimdedirler (Şekil 1.3). Lakunalardan her yöne uzanan dar, ince tünellere de kanalikuli denir. Her bir osteositten çıkan sitoplazmik uzantılar kan damarlarına ve diğer osteositlere uzanarak bir ağ oluştururlar. Osteositlerin sitoplazmik uzantıları bu silindirik kanalikulilerle sarılmıştır. Bu arada daha önce kısa olan uzantıları da uzayarak kanalikulilerin uçlarına kadar uzanır ve burada komşu hücrelerin uzantılarıyla bağlanır. Komşu osteositler sitoplazmik uzantılarının birbirleri arasında yaptıkları hücre bağlantıları ile iletişimi oluşturup, besin maddelerinin hücreden hücreye geçişini sağlarlar.



**Şekil 1.3.** Osteositler

#### **1.1.1.2. Kemik Zarları**

Kemiklerin iç ve dış yüzeyleri kemiği oluşturan hücrelerden ve bağ dokusundan oluşan tabakalarla örtülüdür. Bunlardan dış yüzde olanına periost (periosteum), iç yüzde olanına ise endost (endosteum) denir (Müftüoğlu, 2005).

#### **1.1.1.2.1. PERİOST (PERIOSTEUM)**

Gelişme döneminde iki katlıdır.

Dış tabaka fibroblast içeren kalsifiye olmayan düzensiz sıkı bağ dokusu yapısındadır, aynı zamanda kollajen lifler bakımından da zengindir. İç tabakayı ise osteoprogenitör hücreler oluşturur. Bu osteoprogenitör hücreler, konumları, yassı şekilleri ile tanınırlar. Kemik yapımı ve onarımı sırasında iç kat çok aktiftir. Olgunlaşan kemiklerde ise çok incilir, fakat yine de bir miktar osteoprogenitör hücre yedek olarak saklanır.

Periost, damardan zengindir. Bunlardan bir kısmı foramen nutrisyumdan kemik dokusuna girerek kemiği besler.

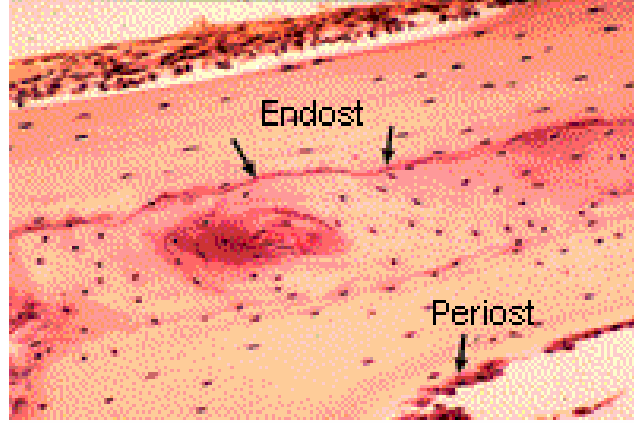
Periost olgun kemiklerde kemik dokusuna sıkı bir şekilde yapışmıştır. Dış kattan ayrılan kollajen lifler (Sharpey lifleri) kemik dokusuna girerek dış sirkumferansiyel lamellerle yüzeye yakın ara lamellerin derinlerine kadar iner ve böylece periostu kemiğe bağlar (Müftüoğlu, 2005).

#### **1.1.1.2.2. ENDOST (ENDOSTEUM)**

Endost, kemiğin içindeki bütün boşlukları örter ve tek katlı yassı osteoprogenitör hücreler ile çok az miktarda bağ dokusundan oluşur. Kompakt kemiklerin iç yüzleri ile spongiyöz kemikleri oluşturan trabeküllerin dış yüzleri endost ile örtülüdür.

Kemik iliği dokusunun devamı olan retiküler bağ dokusundan yapılmıştır. Kemik dokusuna dönük kısmında tek sıra halinde osteoprogenitör hücreler bulunur. Endost içinde osteoblastlar ve zaman zaman aralarında osteoklastlar da bulunur.

Periost ve endostun temel işlevi; kemik dokusunun beslenebilmesi, büyüyebilmesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastları aralıksız olarak sağlamasıdır (Müftüoğlu, 2005).



**Şekil 1.4.** Kemik zarlarının histolojik görüntüsü.

### **1.1.1.3. Kemik Tipleri**

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

#### **1.1.1.3.1. Primer Kemik Dokusu**

Primer kemik dokusu intrauterin hayatta şekillenir. Buna olgunlaşmamış kemik dokusu da denir. Nonlameller (Woven, reticulated) kemik de denir. Yerini daha sonra sekonder kemik dokusu yani olgunlaşmış kemik dokusu alır. Primer kemik dokusunda kollajen iplikler dağınık seyrederek ağlar yapar. Düzensiz kollajen demetler halindedirler. Kollajen lifler ve osteoblastlar ile döşeli düzensiz vasküler boşluklardan oluşur. Mineral

komponenti sekonder kemikten azdır. Temel madde yeterince kalsifiye olmamıştır. Doku hücrelerden oldukça zengindir. Nonlameller kemik embriyonik dönemde ve kırık iyileşme sürecinde kallus oluşumu vardır. Daha sonra yeniden yapılanma ile kortikal veya kansellöz kemiğe dönüşür.

#### **1.1.1.3.2. Sekonder Kemik Dokusu**

Lamelli bir yapı gösterir, bunlara kemik lamelleri denir. Her lamelde bulunan kollagen fibriller birbirlerine paraleldir, ama komşu lamellerdekilere çapraz yönde ve spiraller yaparak seyreder. Fibrillerin bu özel seyirleri sekonder kemiğe dayanıklılık kazandırır. Primer ve sekonder kemik dokularında HA kristalleri çoğunlukla kollagen fibrillerin üzerlerine oturmuştur böylece kemik dokusu son derecede sert olur.

Sekonder kemik dokusu primer kemik dokusundan daha kalsifiye ve daha güçlüdür. Primer ve sekonder kemik dokularında osteositler bulunur. Bu hücreler primer kemik dokusunda dağınık yerleşmişken sekonder kemik dokusunda sayıları daha azdır ve komşu lamellerin aralarına sıkışmışlardır.

Erişkinlerde sadece sekonder kemik dokusu bulunur. Sekonder kemik dokusunun spongiyoz (süngerimsi, kansellöz) kemik ve kortikal (kompakt, lameller) kemik olmak üzere iki türü vardır (Müftüoğlu, 2005) (Şekil 5).

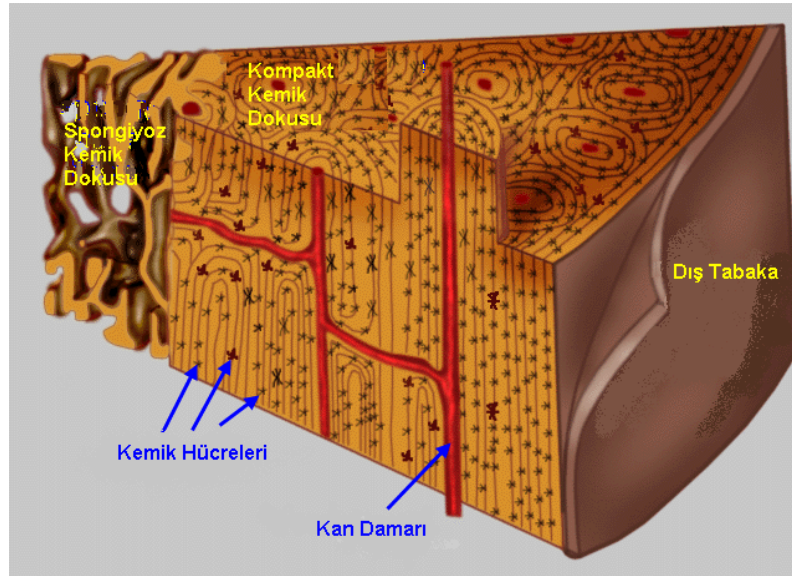
##### **1.1.1.3.2.1. Spongiyoz (Süngerimsi, Kansellöz) Kemik**

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

### 1.1.1.3.2.2. Kortikal (Kompakt, Lameller) Kemik

Tüm kemiklerin dış yüzlerinde bulunur. Nonlameller kemikten yeniden yapılanma sonucu oluşur. Yassı kemiklerin iç ve dış tabakalarını, uzun kemiklerin dış yüzünü oluşturur. Kortikal kemiğin ana yapısı “Harvesian sistem” olarak da adlandırılan osteondur. Osteon; uzunlamasına dizili vasküler Harvesian kanalları saran silindirik şekilli vasküler kemikten oluşur. Horizontal dizilimli Volkman kanallar komşu osteonları birleştirir. Kortikal kemiğin mekanik gücü osteonların sıkı dizilimine bağlıdır.

Balpeteği görünümlü hematopoetik elemanlar içeren ağ ve kemik trabeküllerden oluşur. Trabeküller, kortekse dik yerleşimli olduklarında dış yüklenmeye yapısal karşı koyma gücü sağlar. Kansellöz kemik internal endostal yüzeyde sürekli yeniden yapılanma oluşturur.



Şekil 1.5. Kemik yapısı

Kompakt kemik dokusunda iki türlü kanal bulunur. Havers kanalları; kompakt kemiğin uzun eksenine paralel aralıklarla yerleşirler. Volkman kanalları; komşu Havers kanallarını birbirlerine bağlayan yan kollarıdır.

Kemiklerin foramen nutrisyumlarından giren kan damarları, Volkman kanallarından geçerek Havers kanallarına girer ve dallanarak iki yönde seyrederek. Buradan ayrılan yan kollar da daha içteki Volkmann kanallarından geçerek daha derinlerdeki Havers kanallarına girerler ve en son içteki kemik iliği boşluğuna ulaşırlar. Böylece kompakt kemiğin tüm kısımlarına kan damarları ulaşır.

### 1.1.2. Kemiğin Biyokimyasal Özellikleri

Destek dokuları arasında gerçek anlamda vücudumuza desteklik sağlayan dokudur. Organizmaya biçim kazandıran ve organizmanın yükünü taşıyan kemiklerin oluşturduğu iskelettir. Dişin minesinden sonraki en sert dokudur. Diğer destek dokularındaki gibi hücreler ve dokunun esasını oluşturan ekstrasellüler matriksten oluşur. Diğer destek dokularında sadece organik öğeler varken kemik dokusunda inorganik maddeler de vardır. Kemik; organik ve inorganik elemanlardan oluşur. Ağırlığının yaklaşık % 20'si sudur. Kuru kemik ağırlığının %60-70'i inorganik kalsiyum fosfat, %30-35'i ise organik fibröz protein ve kollajenden oluşur. Kalsiyum fosfat ( $\text{CaPO}_4$ ), kemikte HA kristalleri ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) formunda bulunur. HA iğne biçimli kristallerdir. Bunun dışında; inorganik kısımda bikarbonat, sitrat, magnezyum, sodyum, potasyum, florid bulunmaktadır. Bunlar temel maddenin kuru ağırlığının yarısını oluşturur ve dokuya sertlik kazandırır. Mineral kristaller HA'yi meydana getirir.

Osteoid; osteoblastlar tarafından meydana getirilen mineralize olmamış organik matrikstir. %90'ı tip I kollajen; %10'u ise nonkansellöz proteinler, glikoproteinler, proteoglikanlar, peptitler, karbohidratlar ve lipidlerden oluşur. Osteoid mineralizasyonu inorganik mineral tuzlar tarafından oluşturulur kemiğin gücünü ve sertliğini sağlar.

Diğer destek dokularında olduğu gibi fibriller ve şekilsiz temel maddeden meydana gelir. Organik maddelerin %95'ini tip I kollagen lifler oluşturur. Organik madde, Tip I kollajenden ve proteinler ile ilgili glikozaminoglikanları içeren amorf temel maddeden oluşur. Çok sert olmasına karşın kemiklerin kolay kırılmamasını sağlar. HA ile kollajen lifler arasındaki ilişki, kemiğin karakteristik sertliğinden ve dayanıklılığından sorumludur. Kemik dokusunda az miktarda bulunan şekilsiz temel maddeyi oluşturan; proteoglikanlar; kondroitin-4-sülfat, kondroitin-6-sülfat, keratan sülfat ve yine bir glikoprotein olan osteonektin, osteokalsin, osteopontin, kemik sialoproteini meydana getirir ( Kafkas, 2001 ).

### **1.1.3. Kemik İyileşmesinin Temelleri**

Kemik; bir çatı içerisinde entegre olmuş metabolik olarak hücrelerden oluşmuş dinamik, biyolojik yönden aktif olan bir dokudur. Bu özelliği dikkate alındığında, kırık kemik hattında ve defekt sahasında iyileşme çok sayıda biyokimyasal, biyomekanik, hücresel, hormonal ve patolojik süreçler tarafından etkilenir. Kemik yapıda depozisyon, rezorpsiyon ve remodeling (yeniden şekillenme) süreçleri devamlılık arzeder ve iyileşme sürecini kolaylaştırır (Kafkas, 2001).

#### **1.1.3.1. Kemik Onarımı**

Kemik onarımı süreklilik gösteren ve üç fazda gerçekleşen bir olaydır (Atabek; 2003):

Birinci faz hematoma oluşumudur. Defekt bölgesinde oluşan kan pıhtısı, bölgede fibrin ağı, fibroblast ve yeni kapiller yapıların gelişimine olanak sağlar. Bağ dokusu haline gelmiş olan yapı on gün içerisinde ortaya çıkmış olur. Periostta bulunan inaktif hücreler travmanın etkisi ile uyarılarak kemik kallusunu oluşturacak yeni kemik oluşumuna başlar.



İkinci faz kallus formasyonudur. Bu fazda primer ve sekonder kallus oluşur. Birinci haftanın sonunda yumuşak doku kallusunun içerisinde dağınık olarak yeni kemik ve kırıkta gözlenir. Oluşan düzensiz kemik yığılımı primer kallustur. Bu doku defekt ya da fraktür bölgesinde parçaları birleştirme işlemini yerine getirirken sekonder kallus oluşumunu da sağlar. Sekonder kallus Havers sistemini içerir ve 20–60 günde oluşur.

Üçüncü faz organizasyon fazıdır. Kallus, olgun kemik ile yer değiştirmeye başlar. Mekanik kuvvetlerin önem kazanmaya başladığı bu dönemde trabeküller fonksiyonel gereksinimlerini karşılayacak şekilde düzenlenir.

#### **1.1.3.2. Kemik İyileşmesi Süreci**

Fraktür iyileşmesi, bozulmuş dokuyu orijinal durumuna döndürmeye çalışır. İyileşmenin üç evresi var. Bunlar (Kafkas, 2001):

Erken inflamatuvar dönem,  
Tamir dönemi,  
Yeniden yapılanma fazıdır.

Enflamatuvar fazda ilk bir kaç saat ile bir kaç gün içinde kırık bölgesinde hematoma gelişir. Bu hematoma kırık iyileşmesi için önemli bir çok faktör için rezarvuvar özelliği taşır. Trombositlerden bu esnada transforming growth factor beta (TGF –  $\beta$ ) ve platelet derived growth factor (PDGF) gibi hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında önemli rol oynayan faktörleri salgırlar. Enflamatuvar hücreler (makrofajlar, monositler, lenfositler ve polimorfonükleer hücreler) ve fibroblastlar, prostoglandin etkileşimi ile kemiğe infiltre olurlar. Bu gelişmelerle fraktür bölgesinde granülasyon dokusu oluşumu, vasküler doku ve mezankimal hücre göçü oluşur.

Onarım fazında fibroblastlar, vasküler göçe yardım etmek üzere stromaya yerleşmeye başlar. Vasküler göç arttıkça kollajen matriks belirginleşir. Bu esnada osteoidler oluşur. Takiben mineralizasyon olur ve kırık hattı bölgesi ve çevresinde yumuşak kallus gelişir. İlk 4-6 haftalık süre içinde oluşan bu kallusun harekete karşı direnci düşüktür.

Fraktür, kallus ile köprülendiği zaman remodeling aşaması başlar. Oluşan büyük kırık kallusu, normal kemik iliği boyutuna ulaşıncaya kadar osteoklastlar tarafından yıkılır. Bunun sonucunda, havers sistemi bulunan lamellar kemik yapısı oluşur. Bu süreç yıllar boyunca devam edebilir (Altunatmaz, 2004).

### **1.1.3.3. Kemik İyileşmesi Komplikasyonları**

Ağız kavitesi ve çeneler bölgesi vücudun giriş kapılarından biri olup dış ortamlarla direkt temas halinde olan ve sosyal hayatı etkileyen önemli bir yapıdır. Operasyonlar sonrasında bu bölgede oluşan defektlerle, hastalarda fonksiyon, fonasyon, estetik ve sosyal açılarından problemler oluşabileceği için postoperatif iyileşme çok önemlidir. Ağız bölgesini meydana getiren oral mukozanın destek dokusu olan kemik yapı ile değişik oranda onarım kapasiteleri vardır. Bu iyileşme oranının farklı gelişmesi yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Kemik defektlerinin iyileşmesi sırasında karşılaşılan en önemli sorunlardan biri kemik iyileşmesinin istendiği biçimde gerçekleşmemesidir (Aaboe ve ark, 1993).

İyileşme bozukluğuna, özellikle bikortikal kemik defektlerinde sıkça rastlanabilir. Kemik defektlerinin iyileşme sürecini engelleyen faktörlerden biri mevcut kemik boşluğunun yumuşak bağ dokusu hücreleri tarafından doldurulmasıdır (Mac Intyre ve Speculand, 1983). Örneğin bazı vakalarda karşımıza çıkan bu tür defektlerin iyileşmesi sırasında olabilecek bağ dokusu

migrasyonu kemik morfolojisini olumsuz yönde etkileyebilir. Oluşan bu komplikasyon hastanın daha uzun süre sıkıntı çekmesine sebep olur ve hasarlı bölgenin revizyon amacı ile tekrar operasyon zorunluluğunu getirebilir.

Kemik iyileşmesi bağ dokusuna özgü bir olay olup, bu iyileşme osteoblastları içeren hücresel proliferasyonu gerektirir (Atabek, 2003). Bir kemik defektindeki iyileşmenin ilk aşaması pıhtı oluşumudur. Oluşan bu pıhtı birkaç haftada osteojenik özelliği olan granülasyon dokusuna, daha sonra da yeni kemik dokusuna dönüşür. İyileşmenin tamamlanması ise endost veya kemik iliğinden differansiye olan osteoblastlarla sağlanır. İyileşme sürecinin tam olmadığı çok geniş defektlerde, boşluğun skatrisyel bağ dokusu ile dolduğu ve kemik iyileşmesinin yıllar sonra bile tam olarak sağlanmadığı, özellikle; hem iç hem de dış korteksin ortadan kalktığı büyük kemik defektlerinde kavitenin fibrotik doku ile dolduğu deneysel olarak gösterilmiştir (Mac Intyre ve Speculand, 1983). Defekt istenmeyen bir şekilde skatrisyel bağ dokusu ile de dolabilmektedir. Defektin dolması iyileşmenin bittiği anlamına gelmemektedir. Spontan olarak iyileşmeye bırakılan kemik defektlerinde, kavitenin fibröz konnektif doku ile dolması ve başlangıçta yeterli yeni kemik formasyonunun meydana gelememesi, ideal greft materyallerine duyulan gereksinimi artırmaktadır (Wada ve ark, 1989). Büyük kemik defektleri söz konusu olduğunda kemik konturlarının normal morfolojisinin korunması ve iyileşmenin bağ dokusu migrasyonu olmadan sağlanması esastır.

Patolojik gelişimlerin çıkartılmasıyla oluşan kemik defektleri ve bunların büyüklükleriyle doğru orantılı olarak ortaya çıkan estetik veya fonksiyonel bozukluklar çeşitli biyomateryallerin ve otojen, allojen ve alloplastik kemik greftlerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur.

## **1.2. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Uygulanan Greft Materyalleri**

Greft terimi, doku ve organların kazanılmış veya konjenital defektlerin rekonstrüksiyonunda yer tutucu özelliğinin yanısıra kemik yapımını uyaran tüm materyaller için kullanılır(Jablanski, 1982).

### **1.2.1. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Uygulanan Greft Endikasyonları**

Oral ve maksillofasiyal cerrahide en sık rastlanan greft uygulama endikasyonlarını şu şekilde sıralanabilir (Aybar ve Gümrü, 2000; Çizmeci Şenel, 2001):

1. Cerrahi operasyon sonrası oluşan defektler (kist, gömük diş, tümör rezeksiyonları sonrası),
2. Travmatik defektler (çene kırığı, travmatik diş çekimi, sinüs açılması),
3. Preprotetik operasyonlar; kret ögmentasyonu ve sinus tabanı yükseltilmesi operasyonu planlananlar,
4. Estetik amaçlı olanlar,
5. Endosseoz implantların çevresinde oluşan defektler,
6. Ortognatik cerrahi işlemler esnasında gelişen defektler,
7. Trafik kazaları, radikal onkolojik işlemler gibi aşırı derecede doku kayıplarının meydana geldiği vakalar,
8. Enfeksiyonel osteomyelit vakaları,
9. Neoplazmlar, yumuşak doku tümörlerinin çıkartılması ve bu tümörlerin kemiğe invazyonu sonucu kemiğin rezeksiyonu,
10. Mikrognati, retrognati, dudak – damak yarıkları gibi konjenital maksillofasiyal defektler,
11. Geniş kistlerin çıkartılmasından sonra meydana gelen cerrahi defektler,

12. Enklüz dişlerin çıkartılması ile meydana gelebilecek geniş defektler,

13. TME artroplastisi,

14. Lokal skatrisler,

15. Periodontal defektler,

16. Endodontik defektler.

### **1.2.2. İdeal Greft Materyalinin Özellikleri**

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

İdeal greft materyalinin özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

1.Revaskülarizasyonu, osteogenezisi ve osteoindüksiyonu kolaylaştırmalı,

2. Antijenik özellik taşımamalı,

3. Yeterli destek ve stabiliteyi sağlayabilmeli,

4. Alıcı sahaya uyumlu olmalı,

5. Geniş defektler oluşturan cerrahi müdahaleler sonucu meydana gelen doku kayıplarını karşılayabilmeli,

6. Cerrahi sahadaki mekanik kuvvetlere karşı dirençli olmalı,

7. İkinci bir cerrahi operasyona ihtiyaç duyulmamalı,

8. Defekt için yeterli miktarda temin edilebilir olmalı,

9. Greftleme sonrası kullanılabilirliği iyi olmalı,

10. Karsinogenik ve toksik etkileri olmamalı,

11. İstenilen forma kolayca getirilebilmeli,

12. Sterilizasyonu etkili ve kolay olmalı,

13. Uzun süre saklanabilmeli,

14. Allerjik olmamalı,
15. Adheziv yeteneği iyi olmalı,
16. Maliyeti ucuz olmalı,
17. Kullanımları için detaylı ekipmana gereksinim duyulmamalı,
18. Uygulanımları kolay olmalı,
19. Osteoindüktif ve konduktif özellikleri olmalıdır.

### **1.2.3. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Greft Materyallerinin Sınıflandırılması**

Kemik iyileşmesini stimüle eden, transplante edilen dokuları, kısaca greft materyallerini Jablanski (1982) ve Boyne (1984) immünolojik orjinlerine göre sınıflamıştır. Bu sınıflamaya göre:

1. Otojen Greftler (Otogreftler)
2. Homojen Greftler (Homogreftler)
  - a. Allojen Greftler (Allogreftler)
  - b. İzojen Greftler (İzogreftler)
3. Heterojen Greftler (Heterogreftler, Ksenogreftler)

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

### 1.2.3.1. Otojen Greftler (Otogreftler)

Otojen kemik greftleri hastanın bizzat kendisinden alınanlardır. Hastanın kendi dokusudur ve osteojenik kapasitesi vardır.

Sıklıkla mandibular simfiz, tuber maksilla, kosta, scapula, metatarsus, kalvarium, iliak kemik, fibula, radius, tibia gibi donör bölgelerden elde edilen ve yüksek biyouyumluluğa sahip otojen kemik greftleri kemiğin nonimmunojenik matriksinin kullanımı esasına dayanmaktadır. Maksillofasial cerrahide tercih edilirler, çünkü immünolojik olarak uyumlu osteoblast hücrelerini, aynı zamanda kemik morfojenik proteinlerinin varlığında osteoblastlara dönüşebilen mezenkimal hücreleri sağlamaktadırlar (Atabek, 2003). Greft materyalinin bir kısım hücresel yapısı ve moleküler komponentleri varlığını korumaktadır. Osteoindüktifler. Bunun yanısıra az da olsa osteoklastik etkileri de vardır ve daha kısa sürede vaskülarize olurlar (Aybar ve Gümrü, 2000). Hızlı revaskülarize olmaları ve immünolojik reaksiyona yol açmamaları açısından avantaj sağlarken, hastada ikinci bir operasyon sahası oluşturulması, buna bağlı olarak operasyon süresinin uzaması, donör bölgedeki morbidite, büyük defektlerde yeterli miktarda elde edilememesi nekroz, sınırlı damarlanma, greftin alıcı bölgesine yerleştirilmesindeki güçlükler, yüksek infeksiyon riski, hospitalizasyon zorunluluğu ve en önemlisi iyileşme döneminde ve sonrasında, önceden tahmin edilemeyen, bazı vakalarda % 60-70 oranına ulaşan rezorbsiyonlar olmak üzere çeşitli dezavantajları vardır. Öyle ki bazı durumlarda postoperatif iyileşme çok ağırlı ve uzun süreli olmaktadır. Bu gibi durumlarda diğer kemik greft materyalleri başarı ile kullanılabilir (Keller ve Triplett, 1987; Ripamonti, 1991; Yazar, 1998; Çizmeci Şenel, 2001).

### **1.2.3.2. Homojen Greftler (Homogreftler)**

Homojen greftler aynı tür bireyden alınanlardır. Genetik benzerlik gösterip göstermemesine göre homojen greftler ikiye ayrılır. Genetik benzerlik bulunmayan canlılardan alınan greftlere allojen greftler (allogreftler), genetik benzerlik bulunan canlıdan alınan homogreftlere, izojen greftler (izogreftler) denir.

Allojenik kemik greftlerinin dondurulmuş, dondurularak kurutulmuş, demineralize (osteoindüktif), deproteinize kemik matrixi, taze dondurulmuş kemik, solventlerle dehidrate edilmiş kemik (osteokondüktif) gibi çeşitleri vardır (Perrot ve ark, 1988).

### **1.2.3.3. Heterojen Greftler (Heterogreftler – Ksenogreftler)**

Heterojen greftler farklı tür canlılardan alınanlardır. Oral ve maksillofasial cerrahide kullanılan farklı canlılardan elde edilen greftlerde immün reaksiyonun oluşmaması ve antijenitesini önlenmesi amacıyla, kaynatma, proteinlerden arındırma, dondurma, dondurup-kurutma, kuru ısıtma veya radyasyon gibi yöntemler uygulanmaktadır. İstenen miktarda elde edilebilen ve hastalar için uygulanımı daha kolay olan bu greftlerin de prezervasyon işlemleri sırasında kemikteki osteoindüktif proteinlerin belli oranda kaybına bağlı bazı dezavantajları vardır. Damarlanmaları yavaştır. Dondurup kurutulmaları esnasında hücre ölümüne ve doku hasarına yol açabilirler.

Geç dönem vasküler penetrasyon, yavaş kemik iyileşmesi, hızlı kemik rezorpsiyonu, geç ya da tamamlanamayan greft-kemik bütünleşmesi gibi dezavantajları vardır.



#### **1.2.3.4. Sentetik Greft Materyalleri (Alloplastlar)**

Yapay yoldan elde edilen, buna karşılık kemiğin inorganik yapısına benzeyen çeşitli sentetik greft materyalleri, kullanım kolaylıkları ve otojen greftlerin neden olduğu riskleri taşımamaları nedeniyle bir alternatif olarak karşımıza çıkarlar (Timoçin ve ark, 1993). Kolay elde edilebilirlik gibi avantajlarının yanında yabancı cisim reaksiyonu göstermek gibi dezavantajları vardır. Son yıllarda oral ve maksillofasiyal cerrahide sıkça çalışmalar yapılmaktadır. Ancak bu materyallerin kullanımı immün reaksiyon ve antijenite oluşturabilir ve de hastaya ek bir maliyete sebep olabilir.

Allojen, heterojen ve alloplastik greftlerin mekanik bariyer teşkil etmeleri, konak doku hücreleri tarafından ortamdaki yok edilmeleri ve periferden ilerleyen konak doku hücreleri için rehberlik teşkil etmeleri nedeniyle geniş kullanım alanları vardır. Ancak, epitelizasyon, adaptasyon ve bağ dokusu iyileşmesi açısından otojen greftlere oranla dezavantajlara sahiptirler. Allojenik greftlerin alloplastlara göre yapılarında biyomekaniksel özellikler bulundurmaları, konnektif doku tarafından alıcı doku yatağı içine kaynaşma meydana getirebilmeleri ve vaskülarizasyon açısından avantajları vardır.

Sentetik greft materyalleri içerisinde titanyum, Polimetilmetakrilat, Poliortoester, Silikon, Bioglass, kalsiyumfosfat grubu seramikler [ (HA) ve trikalsiyum fosfat (TCP) ] sayılabilir. Bunlar ayrı ayrı uygulanabildikleri gibi, otojen (Gongloff, 1992; Tidwell ve ark, 1992) ya da allojen kemik greftleri (Block ve ark, 1987) ile kombine olarak da kullanılabilir. Günümüzde en popüler olan ve geniş kullanım sahası bulunan fosfat grubu seramikler, başlıca iki materyal HA (Mocan ve Kişnişçi, 1990) ve TCP'tan (İçten ve ark, 1989) oluşurlar ve bu materyallerin biyouyumlulukları oldukça iyidir.

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

Kalsiyum fosfat grubu lokal ya da sistemik bir toksisite meydana getirmemekte, enflamasyon ve yabancı doku reaksiyonu oluşturmamakta, kemiğe direkt olarak bağlanabilmekte ve arada fibröz doku oluşmasına izin vermemektedir. Bir sentetik kemik grefti için son derece önemli olan bu özelliklerin farklı kimyasal kompozisyon ve materyal yapısı gösteren kalsiyum fosfat türlerinde bulunması bu grubun bir avantajı olmaktadır. İmplant edildikleri kemik dokusu ile kalsiyum ve fosfat alışverişi yaparlar (İçten, 1987).

Kalsiyum fosfat grubu seramikler kemiğe bağlanmaları yönünden biyoaktif seramiklerdir. Bu materyallerin yüzeyinde ince bir kalsiyum ve fosfat tabakası bulunduğu için vidalanma gibi bir tutuculuk olmaksızın doğrudan kemikle birleşirler (De Groot, 1986).

Kalsiyumfosfat içerikli biyomateryaller; kemik tamirinde, ögumentasyonda veya kemiğin yerine geçebilen doldurucu madde olarak kullanılmaktadırlar. Mevcut kalsiyum fosfat biyomateryalleri orjinleri (doğal, yapay), kompozisyonları (HA, TCP) veya fiziksel formları (partiküler, blok) ve fizikokimyasal özelliklerine göre farklılıklar gösterir (Develioğlu, 2002). Küçük veya orta boyuttaki kemik defektlerinde çoğunlukla toz ya da granül şeklinde TCP kullanılmaktadır. Partiküllerin şekli yuvarlak ve düzgün olabildiği gibi şekilsiz çok yüzlü, keskin kenarlı da olabilirler (Karaca, 1990). Poröz yapısı vardır. Poröz yapısı nedeniyle greftin içine doğru kemik gelişimine izin vermektedir (Uchida ve ark., 1984).

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

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

İçten ( 1989 ); köpeklerin maksilla ve mandibulasında deneysel olarak oluşturduğu standart defektlere TCP yerleştirmiştir. TCP'ın yeni kemik oluşumunu provoke ettiğini ve kontrol grubuna oranla daha hızlı iyileşme sağladığını açıklamıştır.

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

Sinüs tabanının yükseltilmesinde deproteinize kemik, solventlerle dehidrate edilmiş kemik, TCP'ın da kullanılabileceği bildirilmiştir (Fonseca ve Walker,1997).

İmplant çevresindeki defektlere, demineralize kemik, heterojen greft, solventlerle dehidrate edilmiş kemik, TCP uygulamaları önerilmektedir (Misch ve Misch, 1995; Von Arx ve ark, 1998; Von Arx ve Kurt, 1999).

Kalsiyum karbonat esaslı bir greft materyali olan HA, öncelikle kontur defektlerinde ve fonksiyonel olmayan bölgelerde kullanılmalıdır. Kalsiyum fosfat esaslı materyal olan TCP'ın kemikle yer değiştirebilme özelliği yanında yüksek rezorptif aktivitesi de vardır (Curtis ve Ware, 1997).

Buser ve ark.(1998), 12 domuz mandibulasında TCP, HA, demineralize kemik allogrefti ve otojen kemik greftini kıyaslamışlardır. 4., 12. ve 24. haftalarda yaptıkları incelemelerde otojen kemik greftinden sonra TCP'ı kemik oluşumunda başarılı bulmuşlardır.

Zerbo ve ark.(2001); yaptıkları çalışmada, mandibulanın posteriorunda oluşan kist defekti onarımı ve sinüs lift operasyonunda saf  $\beta$ -TCP greft olarak kullanıldığında osteokondüksiyon teorisiyle kemikleştiğini öne sürmüşlerdir. Bu teoride, komşu kemik dokusundaki osteojenik hücrelere  $\beta$ -TCP'in rehberlik ettiği düşünülmektedir.

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

Atabek (2003); 18 adet Guinea Piglerde  $\beta$ -TCP, heterojen kemik grefti ve otojen kemiğin her birini yalın ve birbirleri ile kombine kullanmıştır. Saf  $\beta$  - TCP greft ile otojen kemik greftinin karıştırılarak kullanıldığı grupta 10. ve 20. günlerde yapılan incelemelerde kemik oluşumunun diğer gruplara oranla geri kaldığı ve bağ dokusunun arttığı izlenmiştir. 30. gündeki kesitlerde ise osteosit ve osteoblastların izlendiği ve kemik iliğinin daha iyi geliştiği saptanmıştır.

---

\* **Cerasorb**® - Curasan, Germany

Fujita ve ark. (2003); ratların pariyatel bölgesinde HA ve TCP kullanmışlardır. Osteogenezis ve rezorbsiyon açısından iki materyali kıyaslamışlardır. 1., 2., 4., 8. ve 24. haftalarda histolojik incelemeler yapmışlardır. 24. haftada HA bloklarının TCP'a oranla daha stabil olduğunu görmüşlerdir. Histomorfometrik olarak değerlendirildiğinde HA çevresinde TCP'a oranla daha fazla yeni kemik oluşumunu izlemişlerdir. HA greftin kemikleşmeyi daha çok artırdığını öne sürmüşlerdir.

TCP ile ilgili detaylı çalışmalar daha önceki yıllarda yapılmıştır. Küre şeklinde ve poröz yapıda olan bu materyalin oral implantoloji ve maksillofasiyal cerrahi prosedürlerde kullanımı için çalışmalar halen sürmektedir. Yapılmakta olan çalışmalarda ve klinik uygulamalarda sık kullanılmakta olan  $\beta$ -TCP kaynaklı sentetik greft materyali Cerasorb® dikkat çekici bir materyaldir.

#### **1.2.3.4.1. CERASORB®**

“Tam olarak absorbe olabilen saf  $\beta$ -TCP esaslı, kemik defektlerinin doldurulması veya rekonstrüksiyonunda kullanılan seramik granüllerdir. Partikül büyüklükleri 50 ile 2000  $\mu\text{m}$  arasında değişmektedir. Genellikle 50-500  $\mu\text{m}$  boyutlarındaki partiküller periodontal defektlerin tedavisinde, 500-2000  $\mu\text{m}$ 'lik partiküller ise çekim soketi ile kist kavitelesinin doldurulmasında kullanılır. Endikasyonları arasında;

1. Kist cerrahisi ve apikal rezeksiyondan sonra defektlerin doldurulması
2. Diş çekiminden sonra alveolar kretin korunması üzere diş alveolünün doldurulması
3. Otolog kemik ile karıştırılarak alveolar kretin ve sinüs tabanının yükseltilmesi

4. YKR ve YDR tedavisinde gerektiğinde membranla kemik arasındaki boşluğun doldurulması
5. Periodontal tedavide kemik defektlerinin doldurulması

Cerasorb<sup>®</sup>'un pH'sının nötr olması nedeniyle doğal olarak reaksiyona girmesi histolojik reaksiyonlara yol açmamaktadır. Kemik üzerinde ve/veya içinde kullanıldığında herhangi bir enfeksiyon veya immünolojik reaksiyon yaratmaz. Bioaktif özelliğinden ötürü kemiğin osteonları granüllerin içine ve çevresine tomurcuklanır ve yeni kemik matriksini oluşturur. Osteoindüktif özelliği kemik yapı için ideal bir ağ oluşturur. Cerasorb'un en belirgin özellikleri;

- Bioaktivite yoluyla biyouyumludur.
- Osteokondüktiftir.
- Poröz yapıdadır.
- Saf seramik görünümlü yuvarlak taneciklerden oluşur.
- Saf  $\beta$ -TCP (% 99) yapısındadır.
- Tam olarak absorbe olabilir.
- 6 hafta sonra rezorbsiyon başlar.
- 6-8 ay içerisinde tamamen absorbe olur.
- Yaşayan alıcı kemik içine tam transformasyon gösterir.
- HIV ve Hepatit geçiş riski yoktur." (Atabek, 2003).

Ancak biyomateryallerin kullanımı immün reaksiyon ve antijenite oluşturabilmekte ve de hastaya ek bir maliyete sebep olmaktadır. Çeşitli greftlerin dezavantajları bakımından kullanımlarının kısıtlanmasıyla araştırmacılar farklı çalışmalara yönelmişlerdir. Son yıllarda oral ve maksillofasiyal cerrahide otojen greftler, allojen greftler ve heterojen greftlere alternatif olarak trombosit zengin plazma (Platelet Rich Plasma-PRP) gündeme gelmiş; çalışmalara başlanmış ve halen de devam etmektedir.

### 1.3. Trombositten Zengin Plazma (Platelet Rich Plasma–PRP)

PRP otolog yolla trombositten zengin plazma elde etme yöntemidir. Az plazma miktarındaki insan trombositlerinin otojen bir konsantrasyonudur. Sentetik olmayan doğal bir rejenerasyon yöntemidir. Nontoksiktir, immün reaksiyonlara yol açmaz, doğal yara iyileşme sürecini hızlandırdığı düşünülmektedir (Carlson ve Roach,2002; Kanno ve ark.,2005).

Hücre ayırıcı tarafından otolog kandan hazırlanır. Cerrahi operasyonu engellemeden operasyon öncesi kan alınarak 30-40 dk. içerisinde hazırlanır. PRP hazırlanmasındaki temel amaç büyüme faktörleri içeren trombositlerin konsantrasyonunun artırılmasıdır. Trombositler içerisinde yara iyileşmesini tetikleyen büyüme faktörlerinin etkileri artırılmaktadır. Trombositlerin basit hemostazda birçok görevi olduğu çok iyi bilinmektedir. Trombositler, hücre mitozunun, kollajen yapımının artışından diğer hücreleri yara bölgesine toplayan vasküler büyüme başlatan ve hücre farklılaşmasını indükleyen önemli büyüme faktörleri içermektedir. Bunlar erken yara iyileşmesinde çok önemli aşamalarıdır. Yarada trombosit konsantrasyonunun artmasıyla daha iyi ve hızlı iyileşme sağlayabilir. Bir kemik greftinde, trombosit konsantrasyonunun artmasının ve bunun sonucu olarak büyüme faktörü konsantrasyonunun artmasının daha hızlı ve daha yoğun kemik rejenerasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Freymiller ve Aghaloo, 2004).

Büyüme faktörlerinin ilk salınımlarından sonra trombositler mevcut 7 günlük yaşam süreleri içinde ek büyüme faktörü sentezler. Önce trombositler tükenir ve teker teker yaşamlarını kaybederler. Makrofajlar yara iyileşmesi için aynı büyüme faktörlerinin salınımlarını sağlayarak trombositlerin fonksiyonlarını üstlenirler. Pıhtılaşma olayı trombositleri aktive ettiğinde hücreden hücre membranına doğru büyüme faktörleri salınmaya başlar. Salınan büyüme faktörleri transmembran reseptörler yardımıyla; greft, flep veya yaradaki hücrelerin hücre membranlarının dış yüzeyine bağlanırlar.

Greft, yara veya flebe yapışan kan pıhtısı içerisindeki trombosit sayısı yara iyileşme oranını belirler. PRP bu sayıyı artırmaktadır (Marx, 2004).

PRP yara iyileşmesini başlatan trombositlerce aktif olarak salınan 7 önemli protein büyüme faktörler konsantrasyonudur. Otolog kan, trombin ve kalsiyum klorid ile kombine edildiğinde Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Transforming Growth Factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), ve Transforming Growth Factor- $\beta_2$ (TGF- $\beta_2$ ) salınımına neden olmaktadır(Marx ve ark., 1998). Bunların dışında, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), epiteliyal büyüme faktörü (EGF), Insulin – like Growth Factor–I (IGF–I) ve IGF–II’yi içerir. Bu faktörlerin hepsinin trombositlerde olduğu gösterilmiştir (Marx ve ark; 1998). PDGF mitojenik, anjiojenik, ve makrofaj aktivasyon özelliklerine sahip bir glikoproteindir. TGF- $\beta$  osteoblast hücrelerinin kemotaksisini stimüle eder, matür osteoblastlara dönüşmelerini sağlar, osteoklast formasyonunu ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder.

### **1.3.1. Platelet Derived Growth Factor (PDGF)**

Isıya dayanıklı, katyonik, polipeptid yapıda ve pıhtılaşmış kan serumunda en çok miktarda bulunan büyüme faktörüdür. Kanda trombositler içerisinde taşınır ve yine trombositler içerisindeki  $\alpha$  granülleri içerisinde depolanırlar. Kanın pıhtılaşması sırasında dışarı salınırlar. Plazmaya PDGF ilavesi hücrelerin büyümesini stimüle eder. PDGF kollajen ve non–kollajen protein sentezini sağladığı gibi DNA sentezi ve kemotaksisini de stimüle eder (Marx ve ark, 1998).

PDGF, kan serumundan PRP ile ayrılabilir. Asidik (pH = 2,5) yapıdadır. PDGF; PDGF–I ve PDGF–II olmak üzere iki farklı yapıdadır. PDGF–I ve PDGF–II’nin aminoasit bileşenleri benzer; karbonhidrat bileşenleri farklı yapıdadır. Ratlarda yapılan bir çalışmada DNA replikasyonu ve hücre bölünmesi için PDGF ve plazmanın beraber uygulanması gerektiği



bildirilmiştir (Pledger ve ark., 1977). Tek başına PDGF veya plazma uygulaması hücre büyümesini stimüle edememektedir. PDGF ve diğer büyüme faktörlerinin sinerjistik etkisi ile hücre büyümesi sağlanabilmektedir.

Hemostazı sağlayan ve büyüme faktör rezervi olan trombositlerin bünyesinde PDGF bulunur. Yaralanma sonrasında bölgede kanama sonucu pıhtı oluşumu meydana gelmektedir. Yaranın çevresinde aktive olan trombositler PDGF, TGF- $\beta_1$ , EGF salınımını yaparlar. Yara bölgesine komşu hücreler de yaralanmadan 1-2 saat sonra PDGF, TGF- $\alpha$  ve TGF- $\beta_1$  salınımı yaparlar. Aynı zamanda bölgeye gelen makrofajlar da PDGF, TGF- $\alpha$  ve TGF- $\beta_1$  kaynağı olarak rol oynarlar. Doku onarımında tüm büyüme faktörlerinin olumlu etkileri vardır. Pıhtı içerisindeki büyüme faktörlerinin varlığı da yara iyileşme sürecini hızlandırır. PDGF mitogenez ile iyileşme hücrelerinin artışı, anjiogenez ile yeni kapillerin gelişimini sağlar. Fibroblastik ve osteoblastik fonksiyonları düzenler (Lind, 1996).

PDGF, başlıca trombositler içerisinde bulunmasına rağmen, makrofajlar ve endotelial hücreler tarafından da sentez edilen ve depolanabilen glikoproteinlerdir. Kan pıhtısı içerisinde yer alan trombositler de yara iyileşmesi, revaskülarizasyon, kollajen sentezi ve kemik rejenerasyonunda rol oynayan primer büyüme faktörüdür. A ve B olmak üzere iki protein zincirinden meydana gelmektedir. Bu zincir yapısının aynısı trombositlerde de bulunmaktadır. Trombositlerin degranülasyonu sonucu yara bölgesinde PDGF açığa çıkmaktadır. Her bir trombosit içerisinde yaklaşık  $6 \times 10^{-17}$  g. ve 1200 PDGF molekülü bulunmaktadır. PRP uygulaması ile artan trombosit sayısı ve buna bağlı olarak artan PDGF miktarı ile kemik rejenerasyonu ve yara iyileşme süreci hızlandırılabilir (Greenhalgh, 1996).

PDGF'ün fibroblastların proliferasyonu ve migrasyonunu; polimorfonüveli lökositlerin (PMNL) migrasyonunu stimüle edebilme yetenekleri yara iyileşmesinde çok önemli rol oynamaktadır. Metabolik

etkilerini incelersek; hücre büyümesi ve migrasyonunu stimüle etmelerinin yanısıra aminoasit geçişi ve protein sentezini sağlarlar. Yara iyileşmesindeki pozitif etkilerinin yanında, periodontal Class–III defektlerinin tedavisinde de başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Cho ve ark. 1995).

### **1.3.2. Transforming Growth Factor – Beta (TGF–B)**

BMP (Bone Morphogenic Protein) yapısında büyüme faktörüdür. Doku iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunda etkilidir. PDGF gibi trombositler tarafından sentez edilir, trombositlerin ve dolayısıyla da PRP'nın içerisinde bulunurlar. Ayrıca makrofajlar ve osteoblastlar içerisinde de depo edilirler. Osteoklastlar da TGF– $\beta$  sentez eder ve salgırlar. Osteoklastlar tarafından sentez edilen TGF– $\beta$  çeşidi TGF –  $\beta_2$  'dir (Oursler, 1994) .

Trombositlerin degranülasyonu veya makrofajlar tarafından sekresyonları ile parakrin büyüme faktörü olarak rol oynarlar. Parakrin büyüme faktörleri bir başka hücre tarafından sentez edilip fibroblastlar, ilik hücreleri ve osteoblast öncü hücreleri gibi komşu hücreler üzerinde etkilerini gösterirler. Bu hedef hücrelerin kendileri de otokrin olarak kendi TGF– $\beta$  faktörlerini sentez ve depo yeteneğine sahiptirler. Otokrin ve parakrin etkileşimler ile TGF– $\beta$  iyileşmenin ve kemik rejenerasyonunun devamlılığını sağlar. TGF– $\beta_1$  ve TGF– $\beta_2$ 'nin en önemli fonksiyonları osteoblast öncü hücrelerinin kemotaksisi ve mitogenezini sağlamalarıdır. Konnektif doku iyileşmesi ve kemik oluşumunu sağlar. Osteoklast oluşumu ve kemik rezorbsiyonunu inhibe eder. Böylece rezorbsiyonu önleyerek kemik oluşumunu sağlar (Lind, 1996).

### 1.3.3. Insulin-Like Growth Factor-I ve II (IGF-I ve IGF-II)

IGF-I ve IGF-II kemikte çok fazla miktarda bulunur. IGF-II kemik matriksinde en fazla miktarda bulunan büyüme faktörüdür. IGF-I ve IGF-II'nin yeni kemik oluşumu sırasında osteoblastlar tarafından yine osteoblastların sayılarını artırmak için salgılandıkları düşünülmektedir ve yine osteoblastlar içerisinde depo edilirler. Kemik oluşumunu otokrin yolla düzenlerler. IGF'ler kemik matriksi içerisinde depo edilirler; kemik matriksi rezorbe olduğunda kemik oluşumu için açığa çıkarlar. Trombositler içerisinde yer alan IGF'ler osteoblast öncü hücrelerine etki ederler. IGF-I ve IGF-II osteoblast hücrelerine mitojenik etki ederler ve diferansiye olmuş osteoblastlar ile kemik oluşumunu stimüle ederler. En önemli fonksiyonları osteoblastların mitogenezisini sağlamalarıdır. IGF-I osteoklastik, multinukleuslu hücrelerin sayısını azaltır (Lind,1996; Marx ve ark,1998).

IGF-I ve IGF-II'nin diğer büyüme faktörleri ile kombine kullanımı kemik defekti iyileşme potansiyelini artırmaktadır. İmmediyat implant uygulamalarında Becher ve ark. (1992), IGF-I ve PDGF'ü kombine kullanmışlar ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. PRP, içinde bulundurduğu ikinci ve üçüncü büyüme faktörlerinin etkisiyle diğer büyüme faktörünün fonksiyonunu artırdığını izlemişlerdir. Bu da yalın büyüme faktörleri uygulanmasına oranla PRP uygulamasının üstünlüğü ve daha fonksiyonel bir uygulama olarak düşünülmüştür.

## **1.4. Kemik İyileşmesi ve Yeniden Onarımı (Remodeling) Üzerine Büyüme Faktörlerinin Etkisi**

### **1.4.1. Kemik Tamir Fizyolojisi Ve Füzyon**

Kemik grefti kullanımı ile iyileşme elde edilmesinde anatomik, biyokimyasal ve fizyolojik özellikler yanında greftin de bazı fizyolojik özellikleri önemlidir. Bu özellikler (Kafkas,2001);

Osteogenezis,  
Osteoindüksiyon,  
Osteokondüksiyon.

Osteogenezis; greftin yeni kemik yapım kabiliyetidir. Bu kabiliyet greft içinde canlılığını devam ettiren kemik hücrelerin bulunmasına bağlıdır. Osteojenik greft materyalleri kemik oluşturma yeteneğine sahip canlı hücreler (osteoprogenitor hücreler) içerirler. Bu hücreler erken fazda greft-konak birleşiminde rol alır ve korunmalıdır. Osteogenezis, taze kemik greftlerinde bulunan bir özelliktir.

Osteoindüksiyon; greft materyalinin stem hücrelerini matür kemik hücrelerine dönüşümü indüklemeye kabiliyetidir. Bu özellik greft içinde büyüme faktörlerinin bulunmasına bağlıdır. BMP'ler ve demineralize kemik matriksi ana osteoindüktif materyallerdirler. Allojen ve otojen greftler de daha az miktarda osteoindüktif özellik göstermektedir.

Osteokondüksiyon greftin canlı kemik içine konstrükte olmasını sağlar. Fiziksel bir özelliktir. Greft alanı içinde revaskülarizasyona ve osteoprogenitör hücrelerin infiltrasyonuna kolaylık sağlar. Osteokondüktif özellik, kansellöz otojen greftler ve allojen greftler, demineralize kemik matriksi, HA, kollajen ve kalsiyum fosfatta bulunur.

### **1.4.2. Greftin İyileşmesi**

Greft yerleştirildikten sonra ilk 24 saat içinde greft kenarlarında hızla lökosit yoğunlaşması meydana gelir. Vasküler yapılar genişler, kan akımı hızlanır. Lökositlerin yoğunlaşmasını ve yığılmalarını takiben granülasyon dokusu meydana gelir. İleri aşamada grefti çevreleyen bu granülasyon dokusu nonspesifik granülasyon dokusu halini alır. Bu nonspesifik granülasyon dokusu içerisinde, absorpsiyonda rol oynayan makrofaj hücreleri, fibroblast ve kan damarları fazla miktarda bulunmaktadır. Bu hücreler greftin merkezine doğru ilerleyerek, bir taraftan absorpsiyon işlemini bir taraftan da yeni kollagen sentezini gerçekleştirir. Böylece greft sağlıklı doku ile entegre ve uyumlu olur. Yeni kollajen sentezi yapılarak, sağlıklı canlı doku elde edilir. Oluşan yeni kollajenin lif yapısı greftin implante edildiği yeni bölgeye göre şekillenir. Greftin bulunduğu bölgedeki kuvvetlerin geliş yönlerine göre kollagen lif yapısı şekillenir. Kanlanmanın iyi olduğu bölgelerde de iyileşme süresi kısalmaktadır. Burada önemli nokta, greft sağlam dokuyla entegre olmalı ve greft o bölge ile tam bir uyum içinde iyileşmiş olmalıdır (Çizmeci Şenel, 2003).

### **1.4.3. Kemik Metabolizma Düzenleyicileri**

Kemik metabolizması hormonlar ve lokal faktörlerin kontrolü altındadır. Kalsitrafik hormonların üçü kemik metabolizmasını etkiler. Bu hormonlar;

Paratiroid hormon,  
Vitamin D,  
Kalsitonindir.

Kemik metabolizması bazı proteinler ve büyüme faktörlerince (trombosit, makrofaj, fibroblast kaynaklı) de etkilenir. Bu proteinler kemik iyileşmesi üzerine etki etmektedirler. Yine bu proteinler, mezenkimal kaynaklı

hücrelerin (monosit, fibroblast) kemik hücreleri içerisine migrasyonuna, proliferasyonlarına ve diferansiasyonlarına katkıda bulunur. BMP'ler, IGF, TGF, PDGF kemik iyileşmesini hızlandırır. Bu proteinlerden BMP, kemik matriks kaynaklı glikoprotein ailesinden biridir. Mezenkimal hücrelerden kemik hücrelere diferansiasyonu indükler. Vücutta az miktarda bulunur (Kafkas,2001).

#### **1.4.4. Büyüme Faktörlerinin Etki Mekanizması**

Kemik iyileşmesi ve yeniden şekillenmesi sırasında meydana gelen karışık hücresel olayların büyük bir kısmını büyüme faktörleri düzenler ve kontrol eder. Kendi üzerlerine olan etkilerinin yanında hormonların etkilerini de ayarlar.

Kemiğin yeniden şekillenmesinde; kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşumu birarada meydana gelmektedir. Bu iki olayda büyüme faktörleri kritik rol oynamaktadır. Osteoklastik kemik rezorpsiyonunun başlangıcı PTH hormonunun kontrolü altındadır. Osteoklastik kemik rezorpsiyonu sırasında, rezorbe olan kemik matriksinden büyüme faktörleri salınmaktadır. Özellikle TGF- $\beta$  devam etmekte olan osteoklastik aktivasyonu inhibe eder. TGF- $\beta$  ve IGF'ler komşu periosteal yüzeylerdeki osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonunu stimüle ederken; BMP'ler diferansiasyonu meydana getirir.

Daha sonra; PDGF ve TGF- $\beta$  osteoblastların rezorpsiyon bölgesine kemotaksik migrasyonunu sağlar. Bu osteoblastlar, büyüme faktörlerinin otokrin ve parakrin sekresyonu ile kemik matriksinin sentezini meydana getirir.

Kemik iyileşme olayı sırasında; yeni kemik oluşumunu sağlayan osteoblast ve osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonu ve diferansiasyonunun devamlılığı için büyüme faktörlerinin sürekli varlığı

gereklidir. İyileşmenin erken fazında; kan pıhtısı içerisinde salınan TGF- $\beta$  ve PDGF, osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonunu başlatır. Travmatize olmuş kemik uçlarından salınan büyüme faktörleri osteoblastik aktiviteyi devam ettirir (Lind,1996).

Trombositler ve kemik dokudan salınan büyüme faktörlerine ilaveten osteoblastlar tarafından büyüme faktörleri de salınır. Yaralanmadan 7-12 gün sonra, osteoblastlar tarafından TGF- $\beta$  ve PDGF tekrar sentezlenir. Lind ve ark. (1993), deneysel tavşan tibiası osteotomi modelinde TGF- $\beta$  uygulanmasının kallus oluşumunu artırdığını görmüşlerdir. Başka bir deneysel tavşan tibia osteotomi modelinde IGF-I'in kemik iyileşmesi üzerine hiçbir etkisinin olmadığı açıklanmıştır (Kirkeby ve Ekeland, 1992).

Anitua (1999), 20 sağlıklı insanda çekim sonrası soketlere yalın PDGF ve otojen greft ile kombine uygulamışlar ve 5 tanesini de kontrol amaçlı boş bırakmışlardır. PDGF uygulanan grupta iyileşmenin çok daha iyi olduğu gözlenmiştir. 10.-16. haftada alınan biyopsilerde olgun kompakt kemik izlenmiştir. PDGF uygulanan bölgelerde epitelizasyonun çok daha hızlı olduğu görülmüştür. İyi organize olmuş trabeküler yapı ve daha fazla kemik rejenerasyonu gözlenmiştir. PRP ve PDGF kullanımının ileri dönem implant uygulamaları için avantajlı olduğu bildirilmiştir (Anitua, 1999; Kim ve ark., 2002).

Marx'a(1999) göre bilinen greft yöntemlerine oranla PRP uygulamalarının pekçok avantajı vardır. Basit ve kullanışlı bir yöntemle operatorlere büyüme faktörlerini kullanabilme olanağı sunmaktadır. Otolog, nontoksik ve immünolojik reaksiyona sebep olmayan bu faktörler normal kemik rejenerasyonuna oranla hız ve miktar açısından üstünlüğe sahiptir. PRP, klinik uygulamalarda grefti pekiştirmekte, sağlamlaştırmaktadır. Greftlerle beraber kombine uygulamalarda yalın greft uygulamalarına oranla daha matür ve yoğun kemik oluşumu sağladıkları izlenmiştir. İçerdiği PDGF,

TGF- $\beta_1$ , TGF- $\beta_2$ , IGF, VEGF ile yara iyileşmesini hızlandırdıkları bildirilmiştir (Antoniades ve Williams,1983; Cho ve ark.,1995; Smith,1995; Greenhalgh,1996, Lind,1996; Carlson ve Roach,2002; Yazawa ve ark.,2004; Frechette ve ark.,2005; Landesberg ve ark.,2005; Tsay ve ark.,2005 ). Marx ve ark. (1998) kemik greftlerinin başarısında büyüme faktörlerinin etkilerinin fazla olduğunu saptamışlardır. Çalışmalarında PRP içerisindeki PDGF ve TGF- $\beta$  uygulamaları ile kemik formasyonunda kalitatif ve kantitatif artış sağlanmıştır.

Rahal ve ark.(1995) farelerde titanyum implantların çevresine TGF- $\beta$ 'yi lokal olarak uygulamışlardır. Farelerin femurlarının diyafizine minyatür implantlar cerrahi operasyonla yerleştirilmiş ve implant bölgesine de lokal olarak TGF- $\beta$ (1 $\mu$ g/100 $\mu$ L) uygulanmıştır. Sonuç olarak fare femuruna uygulanan TGF- $\beta$ 'in osseointegrasyonu artırdığı görülmüştür. Smith (1995), domuzlarda çekim soketine yerleştirilen endosseoz vida tipi implantlarla beraber TGF- $\beta_1$ 'in osseointegrasyonun hızını ve alanını artırdığı görülmüştür. TGF- $\beta_1$  uygulanmayan karşı taraf mandibula ile kıyaslama yapılmıştır. TGF- $\beta_1$  ile yaptığı çalışmanın başarılı sonuçlar vermesine rağmen bu konuda ileriki dönemlerde de çalışmalar yapılmasını önermiştir.

Kassolis ve ark. (2000), PRP ve dondurulup kurutulmuş demineralize kemiği sinüs lift operasyonunda kullanmışlar ve sonuçları başarılı bulmuşlardır. PRP kullanımıyla ilgili ileri dönem çalışmaların gerekliliğini önermişlerdir.

Aghaloo ve ark. (2002), 15 tavşanda kraniyum defektleri oluşturmuşlar; PRP ve otojen kemik greftini kıyaslamışlardır. Her bir greft materyalini yalın ve beraber kullanmışlar; PRP'nin otojen greftine eklenmesinin kemik iyileşmesi üzerine olumlu etkilerini görmemişlerdir. Butterfield ve ark. (2005), 12 adet Yeni Zelanda tavşanı üzerinde iliyak kemik greftini yalın ve PRP ile kombine olarak kullanmışlardır.2., 4. ve 8. haftalarda



yapılan incelemelerde PRP'nin otojen grefti stimüle edici etkisini saptamamışlardır. Grageda ve ark. (2005), koyun maksiller sinüslerinde allojen greftleri yalın ve PRP ile kombine olarak kullanmışlardır. PRP ilavesinin olumlu etkilerini saptamamışlardır. Bu çalışmaların aksine Rodriguez ve ark. (2003), mandibular defektlerin rekonstrüksiyonunda PRP ve otojen kemik kombinasyonunun başarılı sonuçlar verdiğiğini görmüşlerdir. PRP'nin anjiyogenik özelliğinden dolayı revaskülarizasyonu hızlandırdığı ve greftin konsolidasyonunu artırdığı düşünülmektedir (Marx ve ark., 1998). Oyama ve ark. (2005), 7 yarık damak hastasında otojen kemik grefti ile PRP kullanımının başarılı olduğunu göstermişlerdir.

Zechner ve ark. (2003), domuzlarda implant yerleştirilmesi sırasında bir tarafa yalın PRP uygulamışlar; bir tarafı da boş bırakmışlardır. 3.,6. ve 12. haftalarda hayvanları sakrifiye etmişler ve PRP uygulanan bölgede kemik rejenerasyon kapasitesini fazla görmüşlerdir.

Wiltfang ve ark. (2003), 45 vakanın 22'sinde saf  $\beta$ -TCP'ı PRP ile karıştırarak; 23'ünde ise yalın  $\beta$ -TCP kullanarak sinüs lift operasyonu gerçekleştirmiş ve sonuçları karşılaştırmışlardır.  $\beta$ -TCP ile PRP'nin kombine kullanıldığı grupta kemikleşme hızının %8-10 oranında arttığını görmüşlerdir.

Okuda ve ark. (2005), periodontal defektlerde PRP ve HA'i kombine kullanmışlardır. Yalın HA kullanılan gruba göre PRP ile beraber kullanılan grupta daha olumlu sonuçlar almışlardır. Cho ve ark. (1995), köpeklerde periodontal Class-III defektlerinde PDGF kullanmışlar, PDGF'ün periodontal rejenerasyonda olumlu etkilerini görmüşlerdir.

Yukarıdaki çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde PRP kullanımının kemik iyileşmesi üzerine etkisinin çelişkili olduğu görülmüştür. PRP kullanımı konusunda yeni çalışmaların gerekliliği sonucuna varılmıştır. Bu bilgilerin ışığında biz de çalışmamızda, osteoblastik aktiviteyi provoke

ettiği bildirilen iki materyal;  $\beta$ -TCP( Cerasorb<sup>®</sup> ) ve ek bir maliyet getirmeyen PRP'yı, yalın ve kombine halde kullanıp PRP'nin etkisini değerlendirmeyi amaç edindik. Kemik iyileşmesi üzerine PRP'nın etkisi tavşan modelinde histopatolojik yönden değerlendirilmiştir.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; 3-4 aylık, 600 gram ağırlığında, sağlıklı 12 adet erkek Yeni Zelanda tavşanı üzerinde yapıldı (Şekil 2.1).



**Şekil 2.1.** Yeni Zelanda Tavşanı

Tavşanlar, deney tavşanları üreten Sağlık Bakanlığı Merkez Hıfı Sıhha Başkanlığı serum üretme çiftliğinden temin edildi. Tavşanlar optimal sağlık şartlarının sağlanması, enfeksiyondan korunmaları, yeni yerlerine uyumlarının temini ve sağlık durumlarının değerlendirilmeleri için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvan Araştırmaları Laboratuvarı'nda cerrahi öncesi 1 ay boyunca bakıma tabii tutuldular. Tavşanlar stressiz koşullar temin edilecek şekilde bakıldılar. Refahlarının sağlanabilmesi için

ayrı ayrı kafeslerde beslendiler. Veteriner hekimler 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.

Operasyondan 30 dk. önce IM 500 mg.lık profilaktik amaçlı amoksisilin uygulandı. Cilt yüzeyi % 10'luk povidine iyot solüsyonu (Betadine®, Kansuk Lab., İst.) ile dezenfekte edildi. Hayvanda stres oluşturmamaya özen göstererek PRP için yeterli olacak 6 ml. kardiyak kan alındı (Şekil 2.2). Kan alınırken koruyucu eldiven ve maske takıldı. Özel PRP kitlerinin bulunduğu tüpler (8.5 ml. CPDA monovetler, Sarstedt, Nümbrecht, Germany) kardiyak kan alınırken kullanıldı (Şekil 2.3).



**Şekil 2.2.** Tavşandan kardiyak kan alınması



**Şekil 2.3.** PRP Kitlerinin Bulunduğu Özel Tüp (8.5 ml. CPDA monovet, Sarstedt, Nümbrecht, Germany)

Monovetlerden alınan kanın tavşanın dolaşım sistemine geri verilmemesine çok dikkat edildi ve kan monovetlerinin vidalı kapakları kesinlikle açılmadı. Tüm monovetlere, kan alınan tavşanın kulağına işaretlenen numaralar yazıldı. Monovetler birkaç kez başaşağı çevrildi. Kesinlikle çalkalama yapılmadı.

PRP; teknik hakkında bilgili ve teknik donanım açısından tecrübeli bir teknisyen tarafından hazırlandı. PRP hazırlanmasında, Curasan PRP sistem (PRP kit, Curasan, Klenostheim, Germany) kullanıldı. Santrifüj yapım sahası steril edildi. PRP hazırlanmasında temel donanım; Heraeus Labofuge 300 (Kendro Laboratory Products, Osterrode, Germany) santrifüj cihazı, vorteks-mikser (Vortex-Genie), monovet rafı ve Curasan PRP kitini içermekteydi. Santrifüje sadece bir tavşanın kanını taşıyan tüp yerleştirildi. Kan 10 dk. süreyle 2400 devir/dk. Heraeus Labofuge 300 marka cihaz ile santrifüj edildi. Santrifüj edilmiş monovet santrifüjden dikey konumda dikkatlice çıkartılarak monovet rafına dik olarak yerleştirildi. Trombosit içeren plazma ile dolu monovet ilgili santrifüj yuvasına yerleştirildi. Trombosit içeren plazma 15 dk. süreyle 3600 devir/dk. santrifüj edildi. Santrifüj edilmiş monovet aynı şekilde dikey konumda dikkatlice çıkartılarak monovet rafına dik olarak yerleştirildi. Bir tavşanın kanından PRP üretimi tamamlandıktan sonra santrifüj bir dezenfektan ile dikkatlice temizlendi.

Tavşanlar 50 mg/kg IM Ketamin (Ketalar/Pfizer® , Parke-Davis, New York, NY)+5mg/kg IM Xylazine (Rompun®, Lloyd Pharmaceuticals, Shenandoah, Iowa) ile uyutuldu (Şekil 2.4).

Yeterli anestezi derinliği sağlandı. Tavşanlar operasyon masasına sabitlendi ve operasyon bölgesi cerrahi müdahalelere hazırlandı (Şekil 2.5).

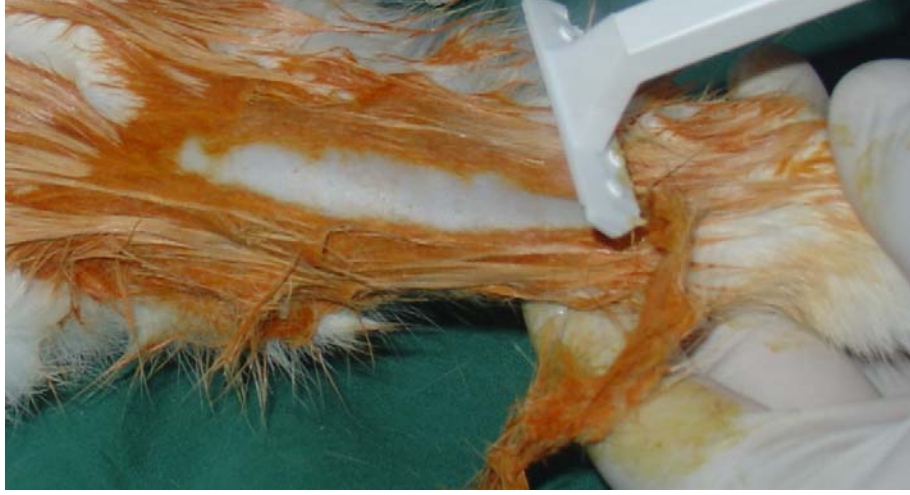


**Şekil 2.4.** Xylazine (Rompun®) ve Ketamin (Ketalar/Pfizer®)



**Şekil 2.5.** Tavşanın operasyon masasına sabitlenmesi

Tüm tavşanların sol bacaklarının distal yüzü % 10'luk povidine iyot solüsyonu (Betadine®) ile dezenfekte edilerek traşlandı (Şekil 2.6).



**Şekil 2.6.** İnsizyon bölgesinin traşlanması

Operasyon bölgesi delikli yeşil ameliyat örtüsü ile kapatıldı (Şekil 2.7) ve cilt insizyonu yapıldı (Şekil 2.8).



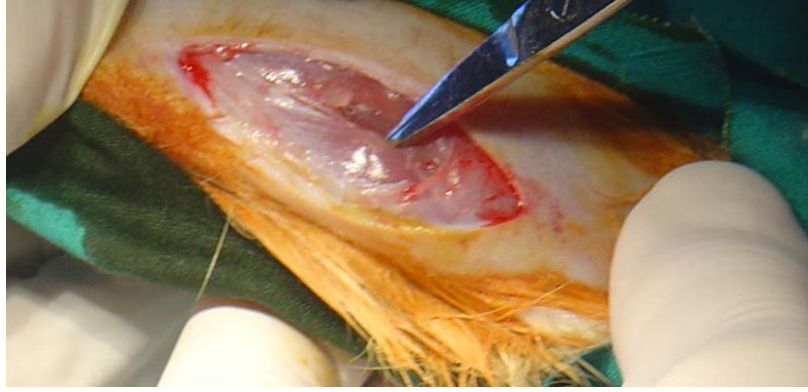
**Şekil 2.7.** Operasyon Bölgesinin Delikli Yeşil Ameliyat Örtüsü İle Kapatılması





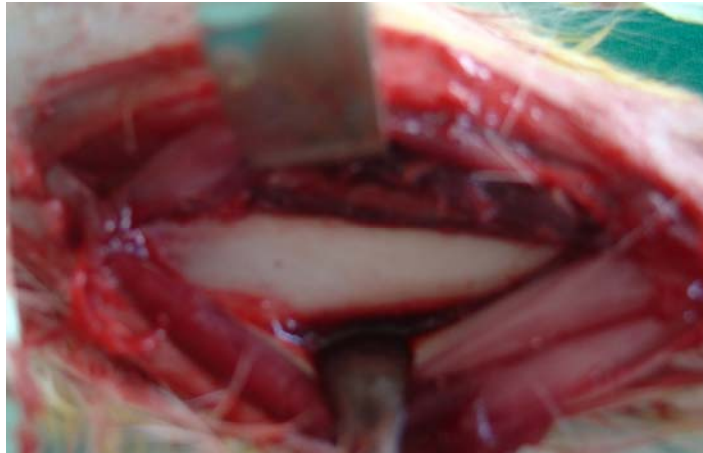
**Şekil 2.8.** Cilt insizyonu

Künt diseksiyonlar ile tibiaların distal yüzüne ulaşıldı(Şekil 2.9).



**Şekil 2.9.** Künt diseksiyonların yapılması

Kavitelerin oluşturulacağı kadar yeterli kemik ortaya çıkarıldı (Şekil 2.10).



**Şekil 2.10.** Defektlerin oluşturulacağı yeterli kemik

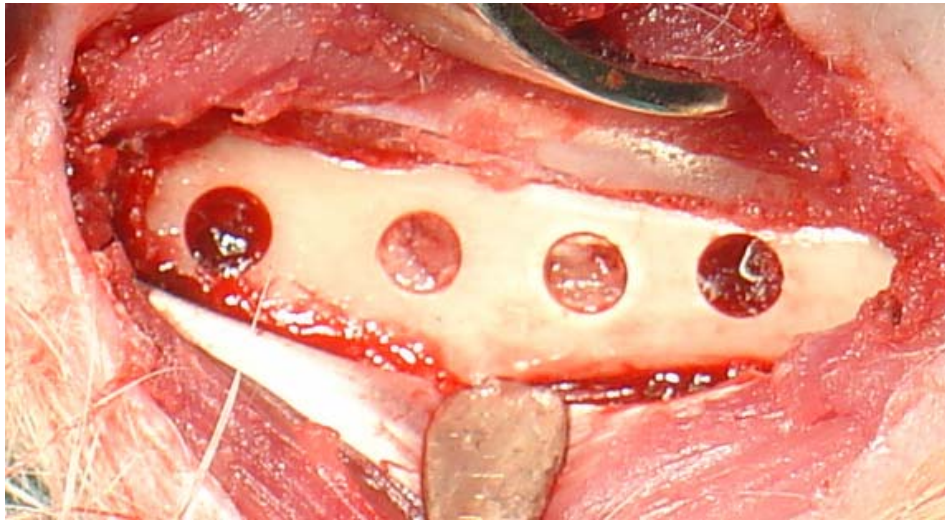


Distal yüzde mikromotor ve 3.3 mm. çapında trefin frez (Meisinger, German) boyun kısmına kadar uygulanarak, serum fizyolojik soğutması ve irrigasyonu ile standart monokortikal kemik defektleri oluşturuldu (Şekil 2.11).



**Şekil 2.11.** Standart monokortikal defektlerin hazırlanması

Defektler yıkanıp kanama kontrolü yapıldıktan sonra tibial tuberositeye yakın olan ilk defekt kontrol grubu amaçlı boş bırakılırken, sırayla ikinci defekte  $\beta$ -TCP (Cerasorb<sup>®</sup>, Curasan, 500-1000 $\mu$ m.) tek başına uygulandı. Üçüncü defekte  $\beta$ -TCP (Cerasorb<sup>®</sup>) ve PRP kombine, dördüncü defekte de sadece PRP uygulandı. Kardiyak kan alınmasını takiben laboratuvar koşullarında yaklaşık 30-40 dakikada hazırlanan PRP, hazır olduğu andan itibaren 3 dakika içerisinde, defektlere yalın ve Cerasorb<sup>®</sup> ile karıştırılarak uygulandı (Şekil 2.12).



**Şekil 2.12.** Defektlerin doldurulması

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 temizlendi ve operasyona son verildi (Şekil 2.13). Cerrahi prosedürler, aynı cerrah tarafından uygulandı.



**Şekil 2.13.** Yara bölgesinin kapatılması ve dezenfeksiyonu

Tavşanlar postoperatif dönemde ayrı kafeslerde takip edildiler; standart besin rejimi ile beslendiler ve şehir suyu içtiler. Operasyonu izleyen 5 gün boyunca 500 mg.lık amoksisilin günde iki kez IM olarak uygulandı. Denekler her grupta 4'er tavşan olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Birinci grup tavşanlar 14. gün; ikinci grup 30. gün ve üçüncü grup 60. günlerde yüksek doz (letal doz) Thiopentane Sodyum (Pentotal Sodyum, Abfar İlaç San. ve Tic. A.Ş., İstanbul) uygulaması ile öldürüldü. Tibialar dikkatlice diseke edildi.

Alınan biyopsi örnekleri %10 tamponlanmış formol solüsyonunda tespit edildikten sonra Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na histopatolojik yönden değerlendirilmek üzere getirildi. Tüm örneklerin, % 10'luk formik asit ile asit solüsyonu 3-4 günde bir yenilenerek dekalsifikasyonu sağlandı. Akan suda 24 saat kadar yıkanan örnekler Shandon Citadel 1000 marka otomatik doku takip cihazına alındı. Dokular

sırasıyla birer kez 80°, 90°; 3 kez 96° alkollerden, izopropilalkolden, 2 kez ksilolden ve 2 kez sıcak parafinden geçirildi. Rutin doku takibinden sonra hazırlanan parafin bloklara gömülen dokulardan Leica SM 2000 R marka mikrotomla 5–6 mikronluk histolojik kesitler elde edildi. Kesitler rutin hematoxilen & eozin (HE) boyası ile boyandı. Tüm kesitler, Nikon Edipse E 600 marka ışık mikroskopunda histopatolojik yönden değerlendirildi.

## 3. BULGULAR

### 3.1. Ondördüncü Gün Bulguları

#### 3.1.1. Boş Defekt

Boş defektlerde spongiyotik kemik yapımına doğru kemik üretimi izlenmiştir(Şekil 3.1). Defektin bir örnekte  $\frac{1}{2}$  , bir örnekte ise tama yakın seviyede yeni kemik trabekülleri ile dolmuş olduğu görülmüştür. Yeni yapılan kemik trabekülleri arasında genç, gevşek, vasküler bağ dokusu vardır (Şekil 3.2). Yeni kemik yapımının bulunmadığı genç bağ doku alanlarında lenfositler ve ekstrasvaze eritrositler dikkati çekmiştir. Damar yapıları vardır. Osteoklastik aktivite izlenmemiştir. Bazı trabeküller arası yumuşak dokunun hematopoetik dokuyu andıran yağ ve kan hücrelerinden oluştuğu görülmüştür.

#### 3.1.2. $\beta$ -TCP Yalın Uygulanan Defekt

Yalın  $\beta$ -TCP kullanılan defektlerde; periostta hafif kalınlaşma ve serbest kanama alanları görülmüştür. Defekt alanında greft partiküllerinin varlığını sürdürdüğü ancak partiküller arası bölmelerin tümüyle yeni kemik ile dolduğu izlenmiştir(Şekil3.3). Bazı materyal partiküllerinin, temasta olduğu yeni kemik içerisine doğru kabarcık yapar tarzda dağılımı ve partikül içlerine doğru damarların infiltre olduğu dikkati çekmiştir. Bazı partiküller ile yeni yapım kemik arasında basıklaşmış bağ dokusu veya kan damarı yapısı gözlenmiştir(Şekil 3.4). Osteoklastik aktivite yoktur.

### **3.1.3. PRP ve $\beta$ -TCP Kombine Uygulanan Defekt**

PRP ve  $\beta$ -TCP'in kombine kullanıldığı defektlerde; defekt alanlarında partiküller varlığını sürdürdüğü izlenmiştir. Partiküller arası ince bağ dokusu septaları varlığı dikkati çekmiştir(Şekil 3.5). Partiküller arası ince fibröz bağ dokusu izlenirken, partiküller arasında yeni kemik üretimi sadece iki örnekte gözlenmiştir. Sadece  $\beta$ -TCP kullanılan ikinci defektlerde olduğu gibi; partikül içlerine doğru damarların infiltrate olduğu dikkati çekmiştir. Partiküllerin bazıları ile yeni yapım kemik arasında sıkışmış bağ doku ve/veya kapiller damar ağı izlenmiştir(Şekil 3.6). Materyal partiküllerinin komşu yeni kemik içerisine doğru dağılım yaptığı gözlenmiştir. Birkaç partikülün defekt tabanı arkasındaki kemik iliği içine kaçmış olduğu ve çevrelerinde kemik yapımının bulunmadığı dikkati çekmiştir.

### **3.1.4. PRP Yalın Uygulanan Defekt**

Tek başına PRP kullanılan grupta; yeni kemik üretiminin sadece defekt ağzında ve defekt duvarında bulunduğu izlenmiştir. Boş defekteki yakın miktarda yeni kemikle dolun olduğu görülmüştür. Periost kapanmıştır. Periost altında da yeni kemik üretimi gözlenmiştir(Şekil 3.7). Defekt boşluğunda ise gevşek ve genç bağ dokusu varlığı görülmüştür.

## **3.2. Otuzuncu Gün Bulguları**

### **3.2.1. Boş Defekt**

Tama yakını yeni kalın trabeküler kemik ile dolmuş olarak izlenen boş bırakılan defekt alanında hematopoetik doku varlığı dikkati çekmiştir (Şekil 3.8).

### **3.2.2. $\beta$ -TCP Yalın Uygulanan Defekt**

Yalın  $\beta$ -TCP kullanılan defektlerde; mevcut partiküllerin, 14. güne göre daha kalın yapıya ulaşmış yeni kemik ile sarmalanmış olduğu izlenmiştir(Şekil 3.9). Defekt boşluğunun, partiküller haricinde tümüyle yeni kemik ile dolduğu, kemik iliği içine itilmiş partiküller etrafında ise kemik yapımı olmadığı gözlenmiştir.

### **3. 2.3. PRP ve $\beta$ -TCP Kombine Uygulanan Defekt**

PRP ve  $\beta$ -TCP'in kombine kullanıldığı defektlerde; partiküllerin boyutlarının nisbeten küçülmüş olduğu gözlenmiştir. Küçülmüş partiküllerin yeni üretilmiş kalın trabeküler kemik içinde gömülü olduğu ve partiküllerin içine belirgin fibrovasküler doku girişleri izlenmiştir(Şekil3.10). Defektin partikül dışı kısımlarının yeni kemikle dolmuş durumda olduğu görülmüştür. Partiküller kalın kemik septalarla sarılmış durumda izlenmiştir.

### **3.2.4. PRP Yalın Uygulanan Defekt**

Yalın PRP kullanılan defektlerde; defekt duvarının yeni ve kompakt özelliğe yakın kemik ile dolduğu, defekt ağzının da subperiostal kemik ile kapandığı izlenmiştir. Defektin  $\frac{1}{2}$  orta kısımlarının ince kemik trabekülasyonları ve arada çok gevşek, genç bağ dokusu ile dolu olduğu gözlenmiştir(Şekil 3.11 ve Şekil 3.12).

### **3.3. Altmışıncı Gün Bulguları**

#### **3.3.1. Boş Defekt**

Boş bırakılan defektin tamamen yeni, lameller karakter almış kemik ile dolduğu, arada birkaç adet kan damarı taşıyan bağ dokunun bulunduğu izlenmiştir(Şekil 3.13 ve Şekil3.14).

#### **3.3.2. $\beta$ -TCP Yalın Uygulanan Defekt**

$\beta$ -TCP yalın kullanılan defektlerde; boyutları çok küçük olmayan partiküllerin dağılımlarını halen devam ettirdiği, partiküller arasındaki kemik septalarının yer yer ince yapıda, ancak kalın olan alanlarda da kompakt kemiğe doğru değişme gösterdiği izlenmiştir(Şekil 3.15). Partiküller içinde biraz daha kalınlaşmış fibrovasküler doku infiltrasyonu dikkati çekmiştir.

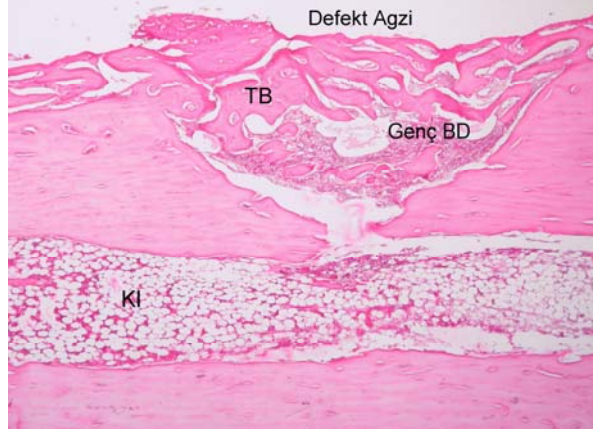
#### **3.3.3. PRP ve $\beta$ -TCP Kombine Uygulanan Defekt**

PRP ve  $\beta$ -TCP'in kombine kullanıldığı defekt örneklerinden alınan derin kesitlerde; boyutları oldukça küçülmüş olan partiküllerin yeni üretilmiş kalın trabeküler kemik içine gömülü olduğu izlenmiştir. Partiküller içinde vasküler yapılar dikkati çekmiştir. Kemik iliği içine itilmiş partiküller etrafında kemik yapımına rastlanmamıştır. İçlerine fibrovasküler doku girişleri izlenen partiküllerin kompakt kemik içinde çok küçük boyutlarda gömülü kaldığı gözlenmiştir(Şekil 3.16 ve Şekil 3.17).

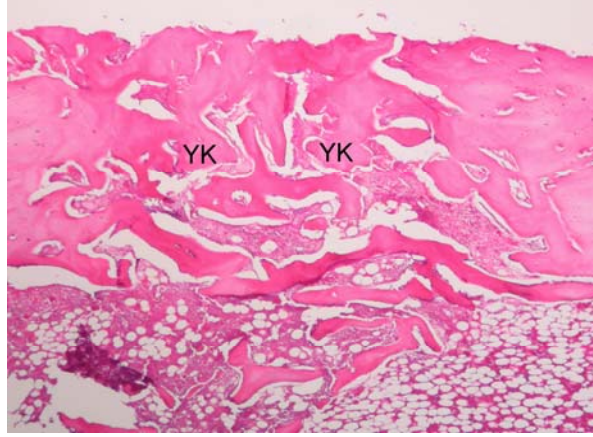
#### **3.3.4. PRP Yalın Uygulanan Defekt**

Sadece PRP kullanılan defektlerde; defekt duvarının tamamen lameller kemik ile kapandığı izlenmiştir(Şekil 3.18). Fibrovasküler bağ dokusu içerisinde lameller karakter almış kemik trabekülleri izlenmiştir(Şekil 3.19).





**Şekil 3.1.** 14.güne ait boş defektin  $\frac{1}{2}$  oranında spongiyotik görünümdeki trabeküler kemik (TB) ile dolması; arada vasküler genç bağ dokusu (BD) ve kemik iliği (Kİ). (x40, H&E).

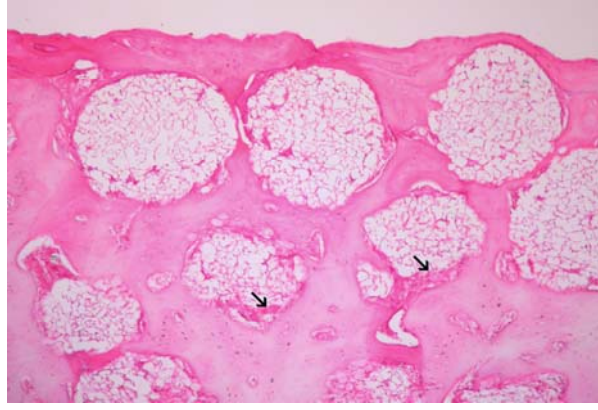


**Şekil 3.2.** 14. güne ait boş defektin spongiyotik yeni kemik(YK) ile dolması. (X40, H&E).

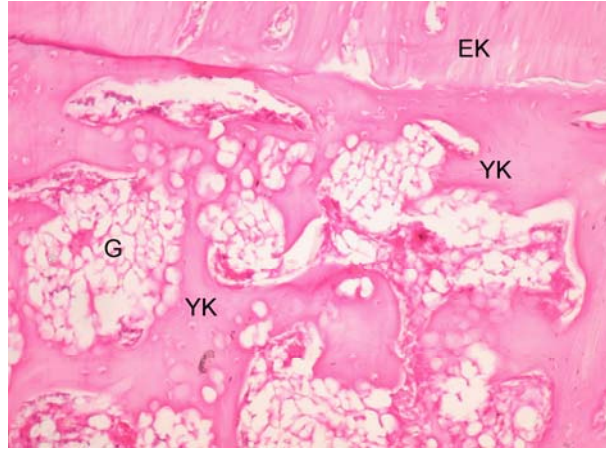


**Şekil 3.3.** 14. güne ait  $\beta$ -TCP grubunda, defekt alanında greft (G) partikülleri ve partiküller arası bölmelerin tümüyle yeni kemik(YK) ile dolması. (X40, H&E).

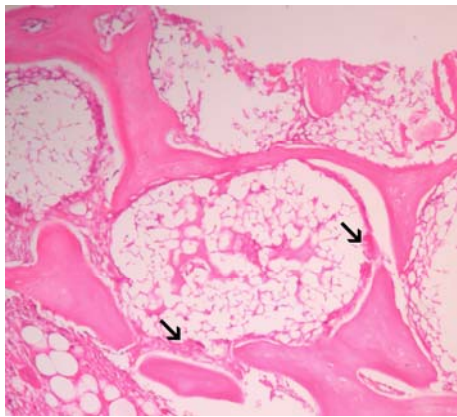




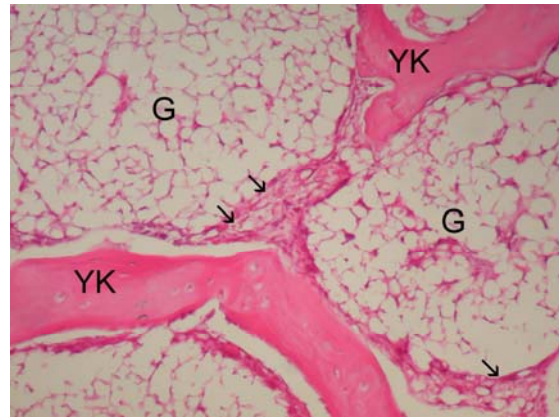
**Şekil 3.4.** 14. gün güne ait  $\beta$ -TCP grubunda, bazı partiküller ile yeni kemik arasında basıklaşmış bağ dokusu ve/veya kan damarı yapıları. (X100, H&E).



**Şekil 3.5.** 14.gün  $\beta$ -TCP ve PRP grubunda eski ve yeni kemik sınırı ve partiküller. (X200, H&E).



**a.** (X100, H&E)

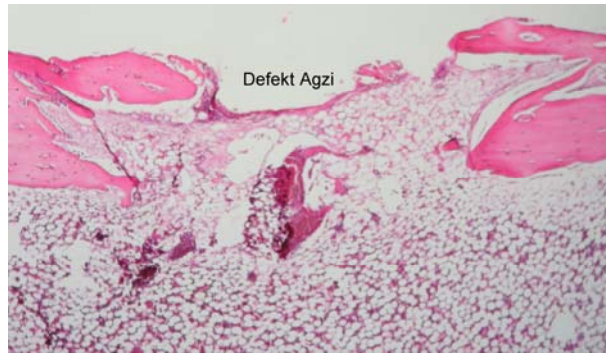


**b.** (X200,H&E)

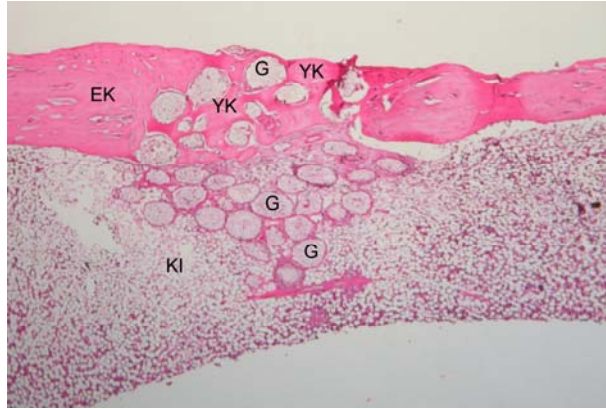
**Şekil 3.6.** 14. güne ait  $\beta$ -TCP+PRP grubunda, partikül- kemik arayüzünde sıkışmış bağ dokusu ve/veya kapiller damar(OK).



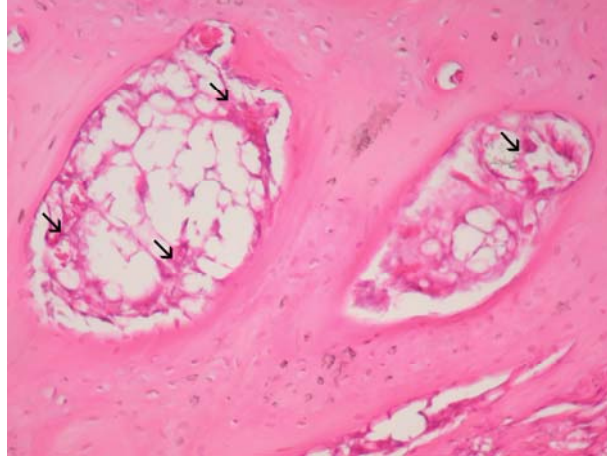
**Şekil 3.7.** 14. gün, PRP grubunda periost (P) altında yeni kemik üretimi (YK). (X40,H&E)



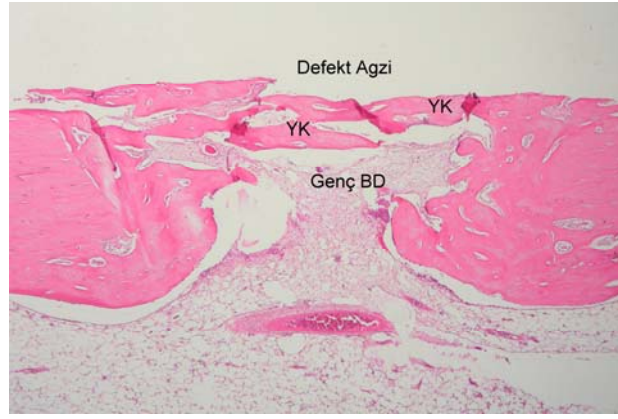
**Şekil 3.8.** 30. güne ait boş defektte, yeni kemik yapımı. (X20, H&E).



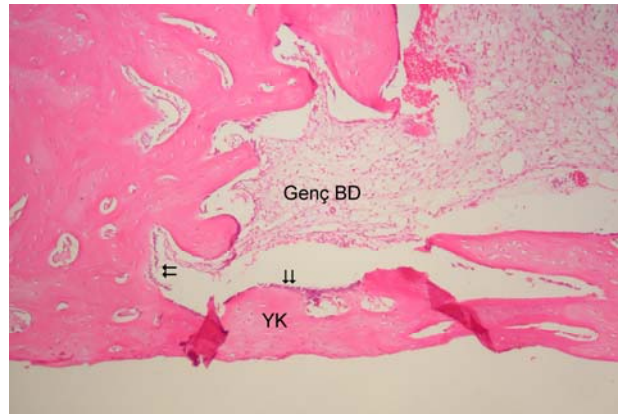
**Şekil 3.9.** 30. gün  $\beta$ -TCP grubuna ait örnekte greft partiküllerini (G) sarmalamış, nispeten kalın yeni kemik(YK) yapımı. (X20, H&E).



**Şekil 3.10.** 30. gün  $\beta$ -TCP+PRP grubunda, partikül içinde belirgin fibrovasküler doku girişleri. (X200, H&E).

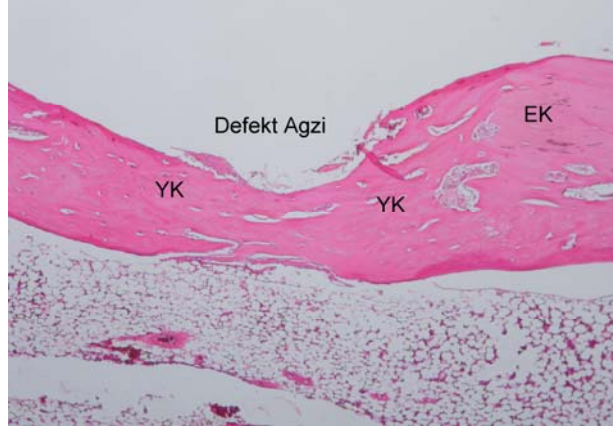


**Şekil 3.11.** 30. gün PRP grubuna ait örnekte defekt duvarında yeni kemik yapımı, defektin 1/2 lik kısmının ise gevşek genç bağ dokusu ile dolması. (X20, H&E).

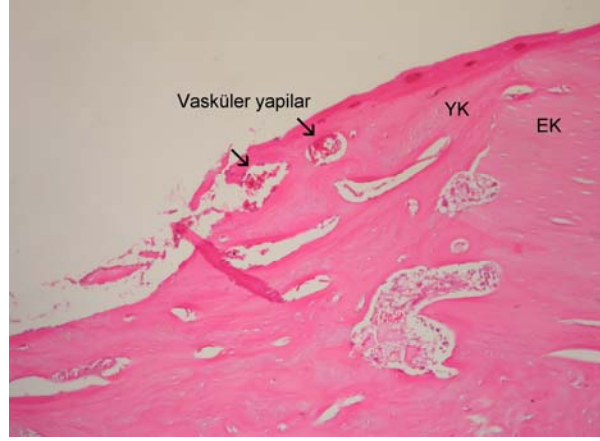


**Şekil 3.12.** 30. gün PRP grubuna ait örnekte yeni üretilmiş kemik etrafında sıralanmış osteoblastlar (OK) ve genç bağ dokusu. (X40, H&E).

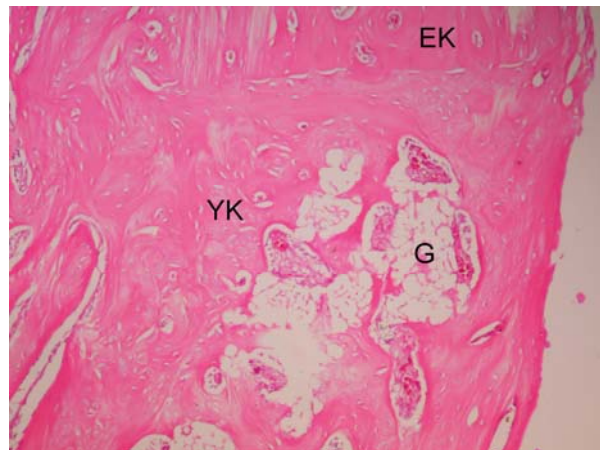




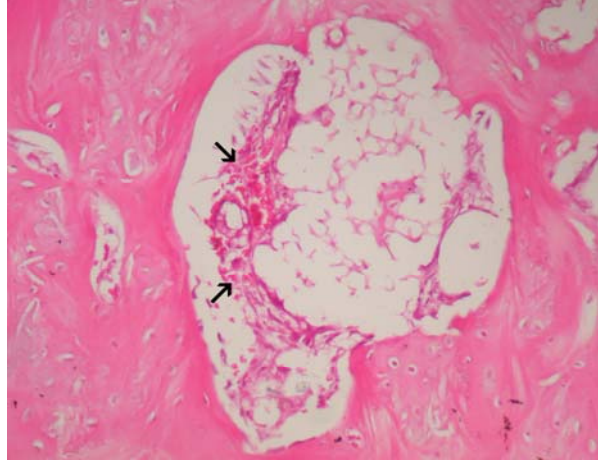
**Şekil 3.13.** 60. gün boş defekt: defekt ağzının tümüyle trabeküler yapıdaki Y.K. ile dolması. (X40, H&E)



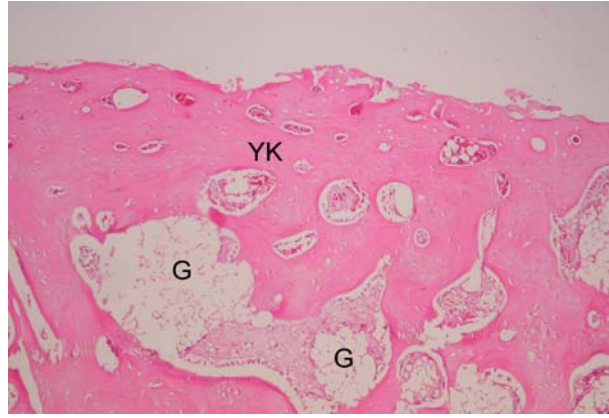
**Şekil 3.14.** 60. gün boş defektte Y.K. ile dolmuş defekt alanında arada vasküler yapılar (OK). (X100, H&E)



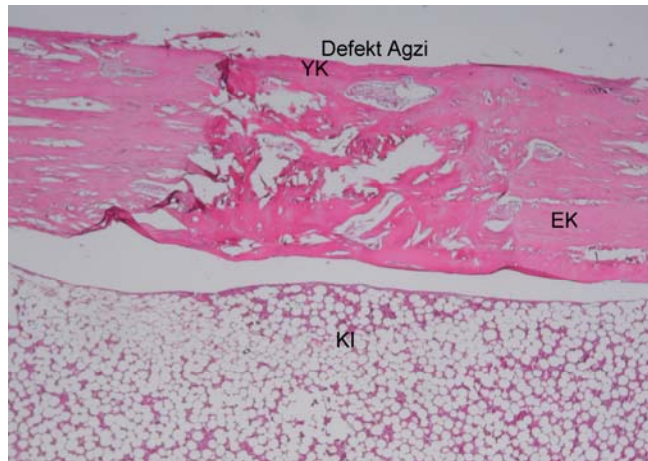
**Şekil 3.15.** 60. gün  $\beta$ -TCP grubuna ait örnekte, nispeten küçük boyutlarda partüküller (G), kompakt kemiğe doğru ilerleyen yeni kemik (YK). (X100, H&E).



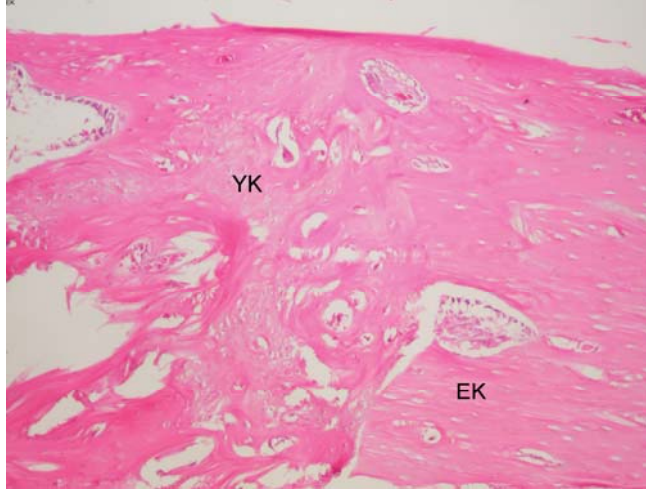
**Şekil 3.16.** 60. güne ait  $\beta$ -TCP+PRP grubunda oldukça belirgin, partikül içine giriş yapan fibrovasküler bağ dokusu. (X200, H&E).



**Şekil 3.17.** 60. gün  $\beta$ -TCP+PRP grubuna ait örneğin panoramik görüntüsü. (X100,H&E).



**Şekil 3.18.** 60.gün PRP Grubuna ait örnekte defektin tümüyle lameller kemik ile dolması.(X40,HE).



**Şekil 3.19.** 60.gün PRP grubuna ait örnekte hücreden zengin yeni kemik yapımı.  
(X 200,HE).

## 4. TARTIŞMA

Ağız ve çeneler bölgesinde çeşitli nedenlerle meydana gelen kemik defektlerinin tam olarak onarımı oral cerrahların çalışma alanına girmektedir. Bu amaçla 20. yüzyılın başlarından beri çok önemli çalışmalar yapılmaktadır. Kemik defektlerinin onarımı hem süratli hem de anatomik forma en uygun şekilde olmalıdır. Bu amaçla otojen, homojen veya heterojen kaynaklı greftler kullanılmaktadır. Bunların dışında sentetik greft materyalleri de sıklıkla kullanılmaktadır. Her greft materyalinin kendine özgü avantaj ve dezavantajları vardır. Otojen greftler ek bir maliyete sebep olmazken; ikinci bir operasyon sahası ve operasyon süresinin uzamasına sebep olmaktadır. Sentetik greft materyalleri ise hastaya ek bir maliyet getirmekte ve otojen greftler kadar doku uyumunu sağlayamayabilmektedirler. Kullanılan sentetik greft materyallerinden biri kalsiyum fosfat grubudur. Kalsiyum fosfat grubu seramikler başlıca iki materyal olan HA ve TCP'tan oluşurlar ve bu materyallerin biyouyumluluklarının oldukça iyi olduğu saptanmıştır (Stanford,1987; İçten ve ark, 1989; Mocan ve Kişnişçi, 1990; Karaca,1990; Clokie ve ark., 2002; Wiltfang ve ark., 2003; Yazawa ve ark.,2004; Velich ve ark.,2004; Suba ve ark.,2004; Kovács ve ark.,2005; Zijderveld ve ark., 2005).  $\beta$ -TCP rezorbe olabilen; poröz yapısıyla da rezorbe oldukça yeni kemik oluşumuna imkan veren sentetik bir materyaldir. Hayvan çalışmalarında  $\beta$ -TCP'in rezorbe olabildiği ve yeni kemik oluşumunu stimüle ettiği gösterilmiştir (Wiltfang ve ark.,2004; Kovács ve ark; 2005). Büyüme faktörleri içermez; osteoindüktif değildir ancak osteokondüktif özelliği vardır.Sentetik greft materyallerinin ek maliyete sebep olmaları ve doku uyumlarının otojen greftler kadar iyi olamaması sebebiyle son yıllarda otojen bir uygulama olan PRP gündeme gelmiştir ve bu konuda çalışmalar yapılmaktadır.

Otojen PRP'nın yalın ve sentetik greft materyali  $\beta$ -TCP ile kombine kullanımının osteogenezis üzerine etkilerinin deneysel ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi için yaptığımız bu çalışmada 3-4 aylık, 600 gram ağırlığında, sağlıklı 12 adet erkek Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Literatür incelendiğinde bu tür çalışmaların çoğunlukla tavşan ve köpekler üzerinde yapıldığı görülür. Küçük hayvan olmaları ve teminlerinin kolay olması nedeniyle tercih edilirler. Araştırmalarda sıklıkla kullanılan tavşan ve köpeklerin iyileşme yetenekleri insandan farklı olmasına rağmen bu çalışmaların sonuçlarının ileri dönem çalışmalar için önemli bir bilgi tabanı oluşturduğu düşünülmektedir (Kovács ve ark; 2005).

Çalışmamızda ratlar tercih edilmedi çünkü standart terapötik PRP hazırlanması için 6 ml. kan alındığında ratların hayatı kan eksikliğinden dolayı tehlikeye girer. PRP üretmek için yetersiz kan miktarına sahip hayvanlarda yapılan bazı çalışmalarda donör kan kullanılmıştır (Ranly ve ark, 2005; Pryor ve ark,2005). PRP otojen bir uygulamadır,kesinlikle homolog olamaz. Donör kan kullanımı otojen bir uygulama sayılmaz ve otojen PRP uygulamasında görülmeyen immün reaksiyonlara yol açabilir. "Donör kan kullanılan çalışmalarda yanlış sonuçların elde edildiğini Marx (2004) bildirmiştir. Bu yanlışlığa bir örnek liyofilize trombositlerin kullanımlarıdır. Homojen trombositler canlı değildir ve biyoaktif büyüme faktörlerini salgılayamazlar. Homojen trombositler hücre membranına yapışmalarından dolayı da aynı zamanda antijeniktirler.

PRP çalışmaları için tavşan iyi bir model olarak kabul edilir (Butterfield ve ark. 2005). Çünkü deneğin hayatını tehlikeye atmadan standart terapötik PRP için gerekli 6 ml. kan alınabilir ve tavşanın hematolojik yapısı insana çok benzer. Tavşan kanının içerdiği koagülasyon faktörleri insan kanından fazladır. Normal tavşan kanında trombosit miktarı  $468.000 \pm 182.000 /\text{mm}^3$  (Butterfield ve ark. 2005) iken insan kanında normal trombosit sayısı  $150.000-400.000/\text{mm}^3$ tür. Çalışmamızda tavşanın yukarıda belirtilen



özelliklerinin yanısıra tavşan tibiasının planlanan deney için yeterli uzunlukta olması, histopatolojik olarak kemik iyileşmesinin tavşan tibiasında kolaylıkla değerlendirilebilecek olması, teminlerinin ve bakımlarının kolay olması nedeniyle Yeni Zelanda tavşanı denek olarak tercih edilmiştir. Uzun süreli ve travmalı bir çalışma olmasından dolayı hayvanlar erişkin, sağlıklı ve daha önce hiç operasyon geçirmemiş olanlardan seçilmiştir.

Son yıllarda PRP hazırlanmasında sıklıkla kullanılan metodlar Curasan PRP sistem kiti (Curasan, Klenostheim, Germany) ve Platelet Concentrate Collection System kiti (PCCS ; 3i Implant Innovations , Palm Beach Gardens, FL, USA)'dir. Bu metodlarla daha az miktarda PRP elde edilmesine karşın daha az kardiyovasküler stres oluşturmaları ve kısa sürede hazırlanmaları nedeniyle daha çok tercih edilirler (Weibrich ve Kleis; 2002). PRP hazırlanmasında kullanılan santrifüj cihazının özelliği ve uygulanan metod da araştırma sonuçlarını etkilemektedir. Santrifüj sırasında trombositlere içlerindeki büyüme faktörlerinin aktivasyonlarını ve salınımlarını önleyecek şekilde zarar verilmemeli ve kırmızı kan hücrelerinden trombositlerin tamamen ayrımı sağlanmalıdır (Marx, 2004). Çalışmalar düşük kalite PRP üreten cihazların kullanımlarının sakıncalı olduğunu da göstermiştir (Weibrich ve Kleis; 2002). Marx (2004) da PRP'nın yara iyileşmesi üzerine negatif etkisinin elde edildiği çalışmalarda yeterli miktarda terapötik trombosit konsantrasyonunun kontrolünün gerektiğini bildirmiştir. Çalışmamızda kullandığımız Curasan PRP sistemi ve Heraeus Labofuge 300 marka santrifüj cihazı istenen özellikleri taşımaktadır. Bu sistem ve cihazla santrifüj sonrası normal miktarın yaklaşık 2.6 katı kadar ( $1.075.000 \pm 636.000 / \text{mm}^3$ ) trombosit elde edilir.

PRP elde edilirken sistem ve cihaz kadar hazırlama koşulları ve teknisyen de önemlidir. Sterilizasyona dikkat edilmelidir. Otojen bir preperasyon olduğu için PRP tamamen güvenlidir, bu nedenle HIV, Hepatit, Cruetzfeld–Jacobs hastalığı geçişlerine sebep olmamaktadır. İmmün reaksiyonlara yol açmamaktadır.

PRP hazırlanırken, santrifüj kurallarına dikkat edilmelidir. PRP hazırlayan kişi, teknik hakkında bilgili ve pratik deneyim açısından tecrübeli olmalıdır. Monovetlerden alınan kan ya da plazma tavşanın dolaşım sistemine geri verilmemiştir. Kan ve plazma monovetlerinin vidalı kapakları kesinlikle açılmamıştır. Kontaminasyonu önlemek için santrifüje sadece bir tavşanın kan ya da plazmasını taşıyan tüpler yerleştirilmiştir. Bir tavşanın kanından PRP üretimi tamamlandıktan sonra santrifüj bir dezenfektan ile dikkatlice temizlenmiştir. Koruyucu eldiven ve maske takılmıştır. Karışıklığı önlemek için tüm monovetlere kan alınan tavşanın kulaklarına işaretlenen numaraları yazılmıştır. Kan alınacak bölge dezenfekte edilmiştir. Kan alındıktan sonra kan ve pıhtılaşmayı önleyici maddenin iyice karışması için monovet birkaç kez başaşağı çevrilmiş ancak hemolize yol açabileceği için kesinlikle çalkalanmamıştır. Çalışmada tüm bu kurallar dikkatlice uygulanmıştır.

PRP sentezlenmiş büyüme faktörü içeren trombositlerdeki  $\alpha$  granüllerinin degranülasyonu ile çalışır. Büyüme faktörlerinin sekresyonu kanama sonrasında pıhtılaşma sürecinden sonra 10 dk. içerisinde başlar. Sentezlenmemiş büyüme faktörlerinin %95'inden fazlası 1 saat içerisinde salınır. Bu nedenle pıhtılaşma başladıktan sonraki 10 dakika içerisinde greft, flep veya yaraya uygulanmalıdır (Marx 2004). Çalışmamızda, kardiyak kan alınmasını takiben laboratuvar koşullarında yaklaşık 30-40 dk.'da hazırlanan PRP'yi, hazır olduğu andan itibaren 3 dakika içerisinde, standart 3.3 mm.lik monokortikal defektlere yalın ve Cerasorb® ile karıştırarak uygulanmıştır. Çalışmada standardizasyona çok dikkat edilmiştir. Defektlerimiz standart olduğu gibi operasyon da aynı cerrah tarafından yapılmıştır. Tavşanlar, preoperatif ve postoperatif dönemlerde de standart besin rejimi ile beslenmişlerdir.

Çalışmada tavşanlar 14., 30. ve 60. günlerde sakrifiye edilmiştir. Literatürde 12.ayda yapılan histolojik çalışmalara (Rodriguez ve ark, 2003; Okuda ve ark, 2005; Zijderveld ve ark, 2005) rastlanmasına rağmen Butterfield ve ark. (2005), tavşanlarda yaptıkları çalışmada 2., 4. ve 8. haftalarda sakrifiye ettikleri hayvanlarda kemik oluşumunu izlemişlerdir. Jung ve ark. (2005), yine tavşanlarda yaptıkları çalışmada hayvanları 4. haftada sakrifiye etmişler, histopatolojik değerlendirme yapmışlardır. Aghaloo ve ark. (2004) tavşanları 4. ve 8. haftalarda; yine Aghaloo ve ark. (2002) yılında 4., 8. ve 16. haftalarda sakrifiye etmişler. Yazawa ve ark. (2004) tavşanlarda 1., 4. ve 8. haftalarda radyolojik ve histolojik değerlendirme yapmışlardır. Aghaloo ve ark. (2004), Yazawa ve ark. (2004), Butterfield ve ark.(2005), Jung ve ark. (2005)'nin yaptıkları çalışmalarda 1.–2. haftalarda kemikleşme başlangıcını; 6.–8. haftalarda da defektlerin dolduğunu bildirmektedirler. Amacımız; deneysel olarak açılan defektlerde, kullanılan greft materyallerinin kemik iyileşmesi ve defektlerin doluş hızı üzerine etkinliğini kıyaslamak olduğu için 14., 30. ve 60. günlerde değerlendirme yapmak uygun görülmüştür.

14., 30. ve 60. günlük periyodların sonunda preparatların rutin yöntemlerle fiksasyonu ve dekalsifikasyonu sağlandıktan sonra histolojik kesitler alınmıştır. Rutin H&E ile boyanarak ışık mikroskobu ile histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. PRP'nın enfeksiyona yol açıp açmadığı ve TCP'nin doku uyumluluğu, yabancı cisim reaksiyonu gösterip göstermediği incelenmiştir. Defektlerin yeni kemik dokusu ile doluşu kalitatif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular genel olarak değerlendirildiğinde kullandığımız PRP ve  $\beta$ -TCP'in yabancı cisim reaksiyonu yaratmadıkları, enflamasyon oluşturmadıkları ve doku ile uyumlarının iyi olduğu görülmüştür. İnflamasyon görülmemiştir. Osteoklastik aktiviteye rastlanmamıştır.

14. günde yalın  $\beta$ -TCP ve  $\beta$ -TCP ile PRP'nin kombine kullanıldığı gruplarda  $\beta$ -TCP partiküllerinin, temasta olduğu yeni kemik içerisine doğru kabarcık yapar tarzda dağılımı ve partikül içlerine doğru damarların infiltrasyonu olduğu dikkati çekmiştir. Damarların göç ettiği yerde kanlanma görülmektedir. Bol proliferatif kapiller damar yapılarının varlığının izlenmesi ve osteoklastik aktivitenin olmaması yabancı cisim reaksiyonunun olmadığını göstermektedir. 14. günde olduğu gibi; yalın  $\beta$ -TCP ve  $\beta$ -TCP ile PRP'nin kombine kullanıldığı gruplarda 30. ve 60. günlerde de yabancı cisim reaksiyonu gözlenmemiştir. Her grupta greft materyali yeni kemik yapım alanlarının içerisine girmiş ve yabancı cisim reaksiyonu göstermemiştir. Greft materyalinin kemiğe direkt olarak bağlanabildiği ve arada fibröz doku oluşumuna izin vermediği görülmüştür. 60. günde diğer günlere oranla küçülen ve ince granüle yapısı ile seçilen greft materyali çevresindeki doku ile uyum içerisindeydi.

Marx (2004), bazı araştırmacıların; deneysel olarak PRP'nin bir kan pıhtısı olmasından dolayı enfeksiyona neden olabileceğini savladıklarını bildirmiştir. Çünkü kanlı agarlar mikrobiyoloji laboratuvarlarında bakteri kültürleri için kullanılır. Ancak kendisi PRP'nin normal kan pıhtısından çok farklı bir oluşum olmadığı görüşüne katılmakla birlikte; kan pıhtısının pH'sı 7–7,2 iken; PRP 6,5–6,7 pH değerine sahip olması nedeniyle PRP'nin aslında bakteriyel büyümeyi inhibe ettiğini bildirmiştir. Çalışmasında PRP'nin enfeksiyona sebep olmadığını ortaya koymuştur. Uygulayıcıların, yine de PRP kullanımı sırasında rutin sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uymaları gerektiğini de vurgulamıştır. Çalışmamızda titizlikle bu kurala uyulmuştur.

İçten (1987), 6 köpek çenesinde TCP'in yeni kemik oluşumu hızına etkisini deneysel ve histopatolojik olarak incelemiştir. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak TCP'in doku ile uyumluluğunu tam bulmuş; yabancı cisim reaksiyonu ya da inflamatuvar reaksiyona rastlamamıştır.

Karaca (1990), kemik iyileşme hızını değerlendirmek amacıyla kobaylarda yaptığı çalışmada TCP kullanmış;bu materyalin doku ile çok uyumlu olduğunu, iltihabi ya da yabancı cisim reaksiyonuna sebep olmadığını rapor etmiştir. Yazawa ve ark.'nın (2004) tavşanlarda yaptıkları çalışma sonuçları da TCP'in yabancı cisim reaksiyonu göstermediğini belirterek İçten (1987), Karaca (1990)'nın çalışmaları ile uyum göstermişlerdir. Zijderveld ve ark. (2005), sinüs lift operasyonunda  $\beta$ -TCP yalın ve otojen grefti yalın kullanmış ve bunlar kıyaslamıştır. 6. ayda yapılan histolojik incelemede;materyalin toksisitesi,yabancı cisim reaksiyonu izlenmemiştir.

Suba ve ark. (2004), köpeklerde  $\beta$ -TCP ve PRP'yı kullanmış ve TCP'in doku ile tam uyumluluğunu görmüşlerdir. Kovács ve ark.'nın (2005) köpek mandibulaları üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada  $\beta$  - TCP ve PRP kullanmışlardır. 6. ve 12. hafta sonunda yaptıkları incelemelerde materyallerin dokular tarafından iyi tolere edildikleri ve toksik reaksiyon oluşturmadıkları gözlenmiştir.

Wiltfang ve ark.'nın (2003) çalışmalarında 39 hastaya  $\beta$ -TCP ve PRP ile uygulanan sinüs lift operasyonu sonrası 6.ayda yapılan biyopsiler sonucunda partiküller çevresinde yabancı cisim reaksiyonu izlenmemiştir.Yine benzer bir çalışmada; Velich ve ark. (2004),  $\beta$  - TCP ve PRP'yı sinüs lift operasyonunda kullanmış, yabancı cisim reaksiyonuna rastlamamışlardır. PRP, otojen olduğu için doku uyumluluğu tam olan bir materyaldir.

Çalışmamızda 14., 30. ve 60. günlerde de varlığını sürdürdüğü izlenen  $\beta$ -TCP partiküllerinin tek başına  $\beta$ -TCP kullanılan defektlerde kemik iliği içerisine kaçışları izlenmiştir.  $\beta$ -TCP ve PRP'nin kombine kullanıldığı defektlerde kemik iliği içerisinde  $\beta$ -TCP partiküllerine rastlanmamıştır.

PRP'nin,  $\beta$ -TCP partiküllerini adhesiv özelliği ile birarada tutarak defekt içerisine daha iyi yerleşmelerini ve kavite kenarlarına daha sıkı adapte olmalarını sağlayarak iyileşmeyi hızlandırdığı düşünülmektedir. Tayapongsak ve ark. (1994) benzer faydanın, otojen greftlere otolog fibrin adhesivlerin eklenmesiyle de oluştuğunu bildirmişlerdir. 33 mandibüler rekonstrüksiyonda otojen kansellöz kemik greftine otolog fibrin adhesiv ilave etmişlerdir. Radyografik incelemelerde kemik oluşumunu salt greft kullanılan gruba göre daha erken dönemde izlemişlerdir. Yazawa ve ark. (2004); PRP, TCP ve fibrin yapıştırıcı kullanarak tavşanda çalışma yapmışlar; sentetik greft materyalleriyle PRP kullanımının kemik oluşumunda başarılı olduğunu görmüşlerdir.

60.günde;  $\beta$ -TCP partikülleri,  $\beta$ -TCP'in yalın ve  $\beta$ -TCP ile PRP'nin kombine kullanıldığı gruplarda 14. ve 30. günlere oranla küçüldüğü izlenmiştir. 60.günde de partiküllerin hala görülmesi materyalin rezorbsiyonunun geç olduğunu göstermektedir. TCP partiküllerinin fiziksel rezorbsiyona uğrayarak küçülmeleri literatürle (Wiltfang ve ark.,2004; Velich ve ark.,2004; Yazawa ve ark.,2004; Zijderveld ve ark.,2005; Kovács ve ark.,2005) uyumlu bulunmuştur. 60. günde küçülen partiküller arası oluşan yeni kemik miktarı ve kalınlığı 14. ve 30. günlere oranla daha fazla görülmüştür. Karaca (1990), TCP'in geç rezorbe olmasının, yeni kemik oluşumunu stimüle etme etkisinin daha uzun süre devam etmesini sağladığını bildirmiştir. Geç de olsa tamamen rezorbe olabilme yeteneğiyle  $\beta$ -TCP'in yeni kemik oluşumunu stimüle ettiği deneylerle gösterilmiştir (Szabo ve ark.,2001). Wiltfang ve ark. (2004) domuzlarda Cerasorb, Bio – Oss, Collos ve PRP'yı kıyasladıkları çalışmada 12. haftada Cerasorb partiküllerinin %  $15.2 \pm 2.8$  oranında varlığını izlemişlerdir. Benzer çalışma Velich ve ark. (2004) tarafından köpeklerde yapılmış; 12. haftada yapılan incelemelerde TCP partiküllerine rastlanmıştır. Yazawa ve ark.(2004) tavşanlarda, PRP,  $\beta$  - TCP ve fibrin yapıştırıcı kullanarak yaptıkları çalışmada 1.hafta,1.ay ve 2.ayda histolojik değerlendirme yapmışlar; bizim çalışmamızla uyumlu olarak 2. ayda TCP partiküllerini izleyebilmişlerdir. Zijderveld ve ark.

(2005),  $\beta$  - TCP ve otojen grefti yalın olarak kullandıkları 41 implant hastasında 6. ayda yaptıkları biyopsi sonucunda TCP'in rezorbsiyonunun yaklaşık 6 ayda tamamlandığını, Nery ve ark. (1975) da 6. ayda halen partiküllerin izlenebildiğini görmüşlerdir. Çalışmamız 60. günde bittiği için daha geç dönemlerde TCP'in rezorbsiyonunu değerlendirme imkanımız olmamıştır.

Çalışmamızda; 14. gün periyoduna baktığımızda; dört grupta da kemikleşmenin başladığı saptanmıştır. TCP'in yalın ve PRP ile kombine kullanıldığı defektlerde, materyal partiküllerinin genç kemik yapım alanlarının içine girdiği ve onlarla devamlılık gösterdiği saptanmıştır. Eski ve yeni kemik sınırı net ve düzgün olarak izlenmiştir. Yeni kemik yapımının bulunmadığı genç bağ dokusu alanlarında eritrositler ve kapiller damar ağı görülmüştür. Vaskülarizasyonun yalnızca bağ dokusu içinde değil TCP partiküllerinin içlerine doğru olduğu da saptanmıştır.

30. gün periyoduna baktığımızda; tüm defektlerde yeni kemik yapımının sürmekte olduğu izlenmiştir. Boş defektte, yalın PRP ve yalın  $\beta$ -TCP kullanılan defektlerde düzenli bir organizasyon göstermeyen gevşek bağ dokusu hücreleri izlenirken; PRP ve  $\beta$ -TCP kombine kullanılan defektte yeni kemik alanları arasında sıkışmış düzenli bağ dokusu görülmüştür. Özellikle bu grupta, diğer defektlere oranla bağ dokusu içinde osteoblast ve osteositleri içeren daha fazla yeni kemik yapımının bulunduğu saptanmıştır. Defektin çevresinde düzgün ve yoğun bir şekilde dizilmiş osteositler ve yeni kemik yapımı görülmüştür. PRP ile kombine kullanılan defektte daha fazla olmak üzere tüm defektlerde lameller kemik yapısı izlenmiştir.

60. gün periyoduna baktığımızda nispeten küçülen partiküller izlenmiştir. PRP ve  $\beta$ -TCP kullanılan defektte çok daha yoğun olmak üzere, bağ dokusu içinde osteoblastların çevrelediği yeni kemik trabeküllerinin

oluştugu görülmüştür. Kompakt kemik dokusu ve belirginleşen kemik yapımı izlenmiştir. Kemik oluşumu sadece greft partiküllerinin çevresinde değil, porlarında da izlenmiştir. Porlar arasında osteoid köprüler görülmüştür.

Bu üç zaman periyodu birlikte değerlendirildiğinde 14. günde tüm defektlerde kemik oluşumunun başladığı ancak boş defekt, yalın PRP, yalın  $\beta$ -TCP ve PRP ile  $\beta$ -TCP kombine kullanılan defektler arasında fark olmadığı görülmüştür. 30. günde; boş defekt ve yalın PRP kullanılan defektler arasında belirgin fark izlenmemiştir  $\beta$ -TCP ve PRP kombine kullanılan defektte daha fazla olmak üzere  $\beta$ -TCP'in yalın ve  $\beta$ -TCP'in PRP ile kombine kullanıldığı defektlerde daha fazla kemik oluşumu izlenmiştir. 60. günde boş defekt ve yalın PRP kullanılan defektler arasında fark izlenmemiştir. Buna karşılık  $\beta$ -TCP ve PRP'in kombine kullanıldığı defektlerde, diğer defektlere oranla yeni kemik oluşumunda çok belirgin fark izlenmiştir.

Marx (2004) teröpotik trombosit miktarını  $1.000.000/\text{mm}^3$  olarak belirtmiştir. Çalışmamızda bu bildirilen teröpotik trombosit miktarının üzerinde trombosit ( $1.075.000 \pm 636.000/\text{mm}^3$  - normal trombosit miktarının 2.6 katı) kullanılmış olmasına rağmen, yalın PRP kullanımının kemik iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olmadığı görülmüştür. Literatür incelendiğinde çalışmamızla uyumlu ve uyumlu olmayan çalışmalara rastlanmıştır.

Butterfield ve ark. (2005), 12 Yeni Zelanda tavşanında çalışma yapmışlardır. Maksiller sinüs ögmentasyonunda iliak krest kemik ile iliak krest kemik ve PRP kombine kullanımını kıyaslamışlardır. 2., 4. ve 8. haftalarda hayvanları sakrifiye etmişlerdir. Çalışmada Coulter Counter PRP hazırlama tekniği (Coulter Corporation, Miami, FL) ile santrifüj sonrası yaklaşık  $2.061.000/\text{mm}^3$  trombosit elde etmişlerdir. Elde edilen bu trombosit sayısı normalin 4,4 katıdır. Çalışmamızdaki 2,6 katla kıyaslandığında ve teröpotik olarak da fazlaca yeterli olduğu düşünülmüşse de sonuç PRP lehine olumlu



çıkmamış ve otojen kemik greftinin iyileşmesinde PRP'nın direkt stimüle edici etkisinin bulunmadığı sonucuna varılmıştır.

Grageda ve ark. (2005), koyun maksiller sinüslerinde yaptıkları çalışmada allogreftlerle PRP'yı kombine kullanmışlardır. Belirgin istatistiksel fark görmemişlerdir. Osteoblast aktivitesi ve kemik oluşumu artmamıştır. PRP ilavesi yeni kemik oluşumunun kalite ve kantitesini artırmamıştır. Hematolojik olarak yapılan trombosit sayımının da trombosit miktarının normal kan trombosit miktarının yaklaşık 2-3 katı olmasına rağmen kemik oluşumuna olumlu etkisi görülmemiştir. Koyun kanında yaklaşık 261.500/ $\mu$ l trombosit varken; PRP hazırlanmasıyla trombosit miktarı yaklaşık 588.700/ $\mu$ l olarak tespit edilmiştir. Trombosit miktarı 2.25 katı artmış olmasına rağmen sonucu istatistiksel olarak belirgin etkilememiştir. Sonuç olarak artan trombosit miktarı ile kemik oluşumu arasında doğru orantı olmadığını bildirmişlerdir.

Diğer yandan; Marx ve ark. (1998), 88 mandibula defektli hastaya otojen kansellöz kemik greftini, PRP ile beraber ve yalın olarak uygulamışlardır. Kullandıkları PRP içindeki trombosit miktarı normal trombosit miktarın yaklaşık 4.3 katıdır (% 338). Histomorfometrik değerlendirmelerde PRP ilave edilen grupta daha fazla kemik yoğunluğu elde edilmiştir. PRP'nın otojen kemik grefti ile kombine kullanımıyla kemik rejenerasyonunu kalitatif ve kantitatif olarak artırdığını bildirmişlerdir.

Marx ve ark (1998); olgun mezenşimal hücreler, osteoblastlar, fibroblastlar, endotelial hücreler ve epidermal hücrelerin PRP içerisindeki büyüme faktörlerine hücre membran reseptörlerini hızla ulaştırdıklarını bildirmişlerdir. Bu transmembran reseptörleri selüler proliferasyon, matrix formasyonu, osteoid üretimi, kollajen sentezi gibi sıranın oluşumuna sebep olan endojen işaret proteininin aktivasyonunu indüklediklerini belirtmişlerdir. Bu mekanizmanın önemini şu şekilde açıklamışlardır. PRP hücre ve çekirdeğine girememektedir, mutajenik değildir; normal iyileşmeyi stimüle

etmekte ve çok daha hızlı iyileşme sağlamaktadır (Marx, 2001; Schmitz ve ark.,2001). Marx'a (2004) göre büyüme faktörlerinin ilk yayılımlarından sonra trombositler mevcut 7 günlük yaşam süreleri içinde ek büyüme faktörü sentezlemekte ve salınımlarını sağlamaktadırlar. Önce trombositler tükenmekte ve teker teker yaşamlarını kaybetmektedirler. Makrofajlar yara iyileşmesi için aynı büyüme faktörlerinin salınımlarını sağlayarak trombositlerin fonksiyonlarını üstlenmektedirler. Greft, yara veya flebe yapışan kan pıhtısı içerisindeki trombosit sayısı yara iyileşme oranını belirlemektedir. Marx (2004), PRP'nın trombosit sayısını artırdığını, yetişkin mezenşimal ilik hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşma oranı direkt olarak trombosit konsantrasyonu ile alakalı olduğunu savunmaktadır.

Çalışmamız ve literatür değerlendirildiğinde santrifüj sonrası elde edilen trombosit miktarının kemik iyileşmesi üzerine etkinliği tartışmalıdır. Bu konuda ileri dönem çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda PRP, Cerasorb® ile kombine kullanıldığında etkili bulunmuştur. Yalın PRP kullanılan defektleri, boş defekt ve yalın Cerasorb® kullanılan defektlerle kıyasladığımızda kemik iyileşmesi açısından belirgin bir fark izlenememiştir.

Sammartino ve ark. (2005), gömülü meziyoanguler 20 yaş dişlerinin cerrahi çekiminden sonra II. molar dişlerin distalinde meydana gelen periodontal defektlerin tedavisinde yalın PRP kullanılmışlardır. Yaklaşık 7,5 mm. derinliğinde oluşan defektlerin tedavisinde PRP'yı başarılı bulmuşlardır. Okuda ve ark. (2005), yaptıkları çalışmada 70 hastada PRP'yı yalın ve HA ile kombine kullanmışlar. Periodontal defektlerde başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Mancuso ve ark. (2003); 3. molar çekim soketlerine, PRP yerleştirildiğinde daha düşük oranda alveolar osteitis, daha az ağrı ve radyolojik değerlendirmede iyi kemik iyileşmesi olduğunu göstermişlerdir.

Fuerst ve ark. (2003), 8 domuza ikişer implant yerleştirmişler; implantların birini PRGF ile diğerini de PDGF'siz uygulamışlardır. Sonuç olarak; aktive trombositlerden salınan büyüme faktörlerinin de ,PRP gibi, kemik iyileşmesini artırdığını görmüşlerdir.

Pryor ve ark. (2005) ratlarda; deneysel olarak açılan defektlerin birinde PRP ile absorbe olabilen kollajen sponjeli diğer defekte de yalın kollajen sponjeli kullanarak çalışma yapmışlardır. 4. ve 8. haftalarda inceleme sonucunda bizim çalışmamızla uyumlu olarak yalın PRP kullanımının osteogenezis üzerinde olumlu etkilerini görememişlerdir.

Yazawa ve ark. (2004); fibrin yapıştırıcı ile PRP ve TCP kullanarak tavşanda yaptıkları çalışma sentetik greft materyalleriyle PRP kullanımının kemik oluşumunda başarılı olduğunu görmüşlerdir. Bu sonuç bizim çalışmamızla da uyumludur. Çalışmamızla uyumlu başka bir çalışma da Wiltfang ve ark. (2003) tarafından yapılmıştır. 45 sinüs lift vakasının 22'sinde saf  $\beta$ -TCP'ı PRP ile karıştırarak, 23'ünde de  $\beta$  - TCP'ı yalın kullanmışlardır. PRP ile  $\beta$ -TCP'ın kombine kullanıldığı vakalarda kemikleşme hızının % 8 – 10 oranında arttığını görmüşlerdir.

Çalışmamızda 30.günde PRP ve Cerasorb<sup>®</sup> kombine kullanılan defektte diğer defektlere oranla daha fazla kemik oluşumu izlenirken; 60. günde bu fark çok daha belirgin bulunmuştur. Bu belirgin farkın; PRP ve  $\beta$  - TCP'ın antijenite, toksisite ve yabancı cisim reaksiyonu göstermemesi ve ayrıca, PRP'nin adhesiv özellik göstermesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz histolojik bulguların doğrultusunda; cerrahi defektlerde, PRP'nin yalın olarak değil;  $\beta$  - TCP ile kombine kullanımının daha etkili olduğunu düşünmekteyiz.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

PRP'nın yalın ve kombine kullanılmasının kemik iyileşmesine etkisinin deneysel olarak değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmamızın sonucunda aşağıdaki bulgular elde edilmiştir.

- 1) Tüm defektlerimizde komplikasyonsuz kemik iyileşmesi gözlenmiştir.
- 2) TCP rezorbe olabilme yeteneğine sahiptir. Ancak 60. günde yapılan histolojik değerlendirmede de Cerasorb partiküllerine rastlanmıştır.
- 3) PRP ve  $\beta$ -TCP, kemikte yabancı cisim reaksiyonu ve enflamatuar reaksiyon göstermemektedir. Doku ile uyumlulukları tamdır.
- 4) 14.,30. ve 60. günlerde; yalın  $\beta$ -TCP kullanılan defektlerde kemik iliği içerisine partikül kaçışları izlenmiştir.  $\beta$ -TCP ve PRP kombine kullanılan defektlerde kemik iliği içerisinde  $\beta$ -TCP partiküllerine rastlanmamıştır. PRP,  $\beta$ -TCP partiküllerini adhesiv özelliği ile birarada tutarak defekt içerisine daha iyi yerleşmelerini ve kavite kenarlarına daha sıkı adapte olmalarını sağlayarak iyileşmeyi hızlandırdığı düşünülür.
- 5) PRP yalın olarak değil, TCP ile kombine kullanıldığında daha yoğun ve daha matür kemik oluşumunu sağlamaktadır.

Maksillofasiyal cerrahide, defektlerin onarımında PRP'nın yalın ve sentetik greft materyalleriyle kombine kullanımlarının kemik iyileşmesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için ileri dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

### **Kemik İyileşmesinde Trombositten Zengin Plazmanın (Platelet Rich Plasma – PRP) Etkisinin Deneysel Olarak Değerlendirilmesi**

Çalışmada, kemik iyileşmesi üzerine PRP'nın etkisi deneysel olarak değerlendirilmiştir. Bu deneysel çalışmaya 12 adet beyaz Yeni Zelanda tavşanı dahil edilmiştir. PRP, Curasan PRP sistem (Curasan, Klenostheim, Germany) ile hazırlanmıştır.

Her bir tavşanın sol tibiaları üzerinde 4 adet 3,3 mm. çapında standart kemik defektleri oluşturulmuştur. Defektler yalnız PRP; yalnız  $\beta$ -TCP; PRP ve  $\beta$ -TCP kombine olarak greftlenmişlerdir. Geri kalan defekt kontrol amaçlı boş bırakılmıştır. 12 beyaz Yeni Zelanda tavşanları sakrifiye edilme zamanlarına göre 3 gruba ayrılmışlardır. 14., 30. ve 60. günlerde tavşanlar sakrifiye edilmişlerdir. Tibialar histolojik değerlendirme için çıkarılmıştır.

Yeni oluşan kemiğin kalitesi ve PRP'nın etkisi histolojik metodlarla değerlendirilmiştir. Sonuçlar 14. günde belirgin fark göstermemiştir. 30. günde, yalnız  $\beta$ -TCP ve PRP+ $\beta$ -TCP grubunun her ikisinde de sonuçlar artış göstermiştir. PRP+ $\beta$ -TCP grubu, yalnız  $\beta$ -TCP grubundan daha iyi bulunmuştur. Yalnız PRP ile doldurulan defektler ve kontrol grubu arasında kemik oluşumunda belirgin fark izlenememiştir. 60. günde PRP,  $\beta$ -TCP ile birlikte uygulandığında kemik oluşumunun daha etkili olduğu görülmüştür. PRP+ $\beta$ -TCP grubunda kemik oluşumu belirgin olarak diğer gruplardan fazladır.

Histolojik çalışma, PRP'nın sentetik kemik materyeli -  $\beta$ -TCP ile kullanıldığı zaman kemik oluşumunun daha fazla olduğunu göstermiştir. Tavşan tibia modelinde, kemik iyileşmesinde PRP'nın olumlu etkisi vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Büyüme faktörleri, kemik greftleri, kemik iyileşmesi, trikalsiyum fosfat, trombosit zengin plazma.

## SUMMARY

### **Experimental Evaluation of Platelet Rich Plasma (PRP) Effect on Bone Healing**

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

Four standard in diameter of 3,3 mm. bone defects were created on the left tibiae of each rabbit. Defects were grafted with PRP alone;  $\beta$ -TCP alone, and PRP and  $\beta$ -TCP in combination. Remaining defect was left empty as control groups. Twelve New Zealand white rabbits were divided into 3 groups based on their times of sacrifice. The rabbits were sacrificed in 14., 30. and 60.days. Tibiae were removed for histological evaluation.

The quality of newly formed bone and the effect of PRP were evaluated by histological methods. The results showed no significant difference on 14. day. On the 30. day, the results showed an increase in both  $\beta$ -TCP alone group and PRP+ $\beta$ -TCP group. PRP+ $\beta$ -TCP group was greater than  $\beta$ -TCP alone group. No significant difference in bone formation was seen between the defects filled with PRP alone and control groups. On 60. day, bone formation seemed to be more effective when PRP was applied in combination with  $\beta$ -TCP. In PRP+ $\beta$ -TCP group, bone formation was significantly greater than the other groups.

The histological study revealed that the bone formation was more effective when PRP was used with synthetic bone substitute- $\beta$ -TCP. PRP had positive effect on bone healing in rabbit tibiae models.

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

## KAYNAKLAR

- AGHALOO,T.L., MOY,P.K., FREYMILER,E.G. (2002). Investigation Of Platelet-Rich Plasma in Rabbit Cranial Defects: A Pilot Study. *J. Oral Maxillofac. Surg.*60 (10):1176–1181.
- AGHALOO,T.L., MOY,P.K. ,FREYMILER,E.G. (2004). Evaluation of Platelet-Rich Plasma in Combination with Anorganic Bovine Bone in the Rabbit Cranium: A Pilot Study. *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* Jan-Feb; 19(1): 59 – 65.
- ALTUNATMAZ,K. (2004). Kırık İyileşmesinin Biyolojisi ve Biyolojik Osteosentez. Erişim:[<http://www.istanbul.edu.tr/fakulteler/veteriner/vetfakdergi/yayinlar/2004-1/Makale-15.pdf>]. Erişim Tarihi: 08.02.2006
- ANITUA,E. (1999). Plasma Rich in Growth Factors: Preliminary Results of Use in the Preperation of Future Sites for Implants. *Int. J.Oral Maxillofac. Implants.*14: 529-535.
- ANTONIADES,H.N., WILLIAMS,L.T. (1983). Human Platelet–Derived Growth Factor: Structure and Function. *Federation Proc.* 42 : 2630 – 2634.
- ATABEK,A. (2003). Otogrefter Aracılığı ile Elde Edilen Otojen Kemik Partiküllerinin ve İki Farklı Greft Materyalinin Yalın ve Kombine Uygulamalarının Histopatolojik İncelenmesi Sonuçları. Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi. Ankara.
- AYBAR,B., GÜMRÜ,O. (2000). Oral Cerrahide Kemik Defektlerinin Onarımı. *İst. Tıp Fak. Mecmuası.* 63: 3.
- BLOCK,M.S., KENT,J.N., ARDOIN,R.C., DAVENPORT,W. (1987). Mandibular Augmentation in Dogs with Hidroksylapatite Combined with Demineralized Bone. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 45: 414 – 420.
- BOYNE,P.J. (1984). Tissue Transplantations. in: *Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery.* Kruger G.O. (ed) 6th ed.,C.V. Moosby Cc.,St.Louis p: 296 - 332.
- BUSER,D., HOFFMANN,B., BERNARD,J.P., LUSSI,A., METTLER,D., SCHENK,R.K. (1998). Evaluation of Filling Materialsin Membrane Protected Bone Defects. A Comperative Histomorphometric Study in the Mandible of Miniature Pigs. *Clinical Oral Implants Research.* 9: 137 – 150.
- BUTTERFIELD,K.J., BENNET,J., GRONOWICZ,G., ADAMS,D. (2005). Effect of Platelet–Rich Plasma With Autogenous Bone Graft For Maxillary Sinus Augmentation in a Rabbit Model. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 63: 370 – 376.

- CARLSON,N.E., ROACH,R.B. (2002). Platelet – Rich Plasma: Clinical Applications in Dentistry. *JADA*. 133 October : 1383 – 1386.
- CHO,M-II., LIN,W.N., GENCO,R.J. (1995). Platelet Derived Growth Factor– Modulated Guided Tissue Regenerative Therapy. *J. Periodontal* 66 : 522 -530.
- CLOKIE,C.M.L., MOGHADAM,H.S., JACKSON,M.T., SANDOR,G.K.B. (2002). Clousure of Critical Sized Defects Wiith Allogenic and Alloplastic Bone Substitues . *The Journal of Craniofacial Surgery*. 13(1):111–121
- CURTIS,T.A., WARE,W.H., BEIRNE,O.R., FRANKEL,M.E. (1987). Autogenous Bone Graft for Atrophic Edentulous Mandibles: A Final Report. *J Prosthet Dent*. 57: 73.
- CURTIS,T.A., WARE,W.H. (1997). Autogenous Bone Graft Procedures for Atrophic Edentulous Mandibles. *J Prosthet Dent* 38: 366.
- ÇİZMECİ ŞENEL,F. (2001). Solvent Anhidrate Yumuşak Doku Greftlerinin Doku Uyumunun Deneysel İncelenmesi. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi. Ankara.
- DE GROOT,K. (1986). Calciumhydroxylapatite. *J. Oral Implantol*. 12 (3): 485 – 489.
- DEVELİOĞLU,H. (2002). Günümüzde Bifazik Kalsiyum Fosfat Seramikler. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 5 (1): 49 – 51.
- FONSECA,R.J., WALKER,R.V. (1997). *Oral and maxillofacial Trauma*. 2nd Ed, WB Saunders, Philadelphia. p: 1073-1096.
- FRECHETTE,J.P., MARTINEAU,I., GAGNON,G. (2005). Platelet–Rich Plasma: Growth Factor Content and Roles in Wound Healing. *J. Dent. Res*. 84 (5): 434–439.
- FREYMILLER,E.G., AGHALOO,T.L. (2004). Platelet-Rich Plasma: Ready or Not? *J Oral Maxillofac Surg*. 62 : 484 – 488.
- FUERST,G., GRUBER,R., TANGI,S., SANROMAN,F., WATZEK,G. (2003). Enhanced Bone – To – Implant Contact By Platelet – Released Growth Factors İn Mandibular Cortical Bone: A Histomorphometric Study İn Minipigs.
- FUJITA,R., YOKOYAMA,A., KAWASAKI,T., KOHGO,T. (2003). Bone Augmentation Osteogenesis Using Hydroxyapatite And Beta-Tricalcium Phosphate Blocks. *J. Oral Maxillofac. Surg. Sep*;61(9):1045-1053.
- GONGLOFF,R.K. (1992). Alveolar Ridge Augmentation with Collagen Tubes Containing Bone and Hidroxyapatite. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 21: 12–16.



- GRAGEDA,E., LOZADA,J.L., BOYNE,P.J., CAPLANIS,N., McMILLAN,P.J. (2005). Bone Formation in the Maxillary Sinus by Using Platelet-Rich Plasma: An Experimental Study in Sheep. *Journal of Oral Implantology* 31 (1): 2 -17.
- GREENHALGH,D.G. (1996). The Role of Growth Factors in Wound Healing. *The Journal of Trauma : Injury, Infection and Critical Care* 41(1): 159 – 167.
- İÇTEN,O. (1987). Trikalsiyumfosfatın Yeni Kemik Yapımına Etkisinin Deneysel İncelenmesi. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi. Ankara.
- İÇTEN,O., GÜNHAN,Ö., MOCAN,A., CELASUN,B. (1989). Effect of Tricalciumphosphate on New Bone Formation : An Experimental Study in Beagles. *J. Nihon. Univ. Sch. Dent.* 31: 507 – 517
- JABLANSKI,S. (1982). *Illustrated Dictionary of Dentistry*. W.B.Saunders Company, Philadelphia.
- JUNG,R.E., SCHMOEKEL,H.G., ZWAHLEN,R.E., KOKOVIC,V. HAMMERLE,C.H.F., WEBER,F.E. (2005). Platelet – Rich Plasma and Fibrin As Delivery Systems for Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein – 2. *Clin. Oral Impl. Res.* 16 : 676 – 682.
- KAFKAS,İ.H. (2001). Kemik İyileşmesinin Temelleri. *Neurosurgical Focus, vol 10*. Erişim: [[http://meds.ktu.edu.tr/~sbaykal/kemik\\_fuz.htm](http://meds.ktu.edu.tr/~sbaykal/kemik_fuz.htm)]. Erişim Tarihi: 08.02.2006.
- KANNO,T., TAKAHASHI,T., TSUJISAWA,T., ARIYOSHI,W., NISHIHARA,T. (2005). Platelet – Rich Plasma Enhances Human Osteoblast – Like cell Proliferation and Differentiation. *J.Oral Maxillofac. Surg.* 63 : 362 – 369.
- KARACA,İ.R. (1990). Trikalsiyumfosfat, Hidroksilapatit ve Pyrostun Yeni Kemik Yapımına Etkilerinin Deneysel Olarak İncelenmesi. Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi. Ankara.
- KASSOLIS,J.D., ROSEN,P.S., REYNOLDS,M.A. (2000). Alveolar Ridge And Sinus Augmentation Utilizing Platelet-Rich Plasma In Combination With Freeze-Dried Bone Allograft: Case Series. *J Periodontol.* Oct;71(10):1654-1661.
- KELLER,E., TRIPLET,W.W. (1987). Iliac Bone Grafting: Review of 160 Consecutive Cases. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 45: 114.
- KIM,S., KIM,W., PARK,J., KIM,H. (2002). A Comperative Study of Osteointegration of Avana Implants in a Demineralized Freeze-Dried Bone Alone or with Platelet- Rich Plasma. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 60 : 1018 – 1025.
- KIRKEBY,O.J., EKELAND, A. (1992). No Effect of Local Somatemedin C on Bone Repair. *Acta. Orthop. Scand.* 63 : 447 – 450.

- KOVÁCS,K., VELICH,N., HUSZAR,T., FENYVES,B., SUBA,Z., SZABO,G. (2005). Histomorphometric and Densitometric Evaluation of the Effects of Platelet-Rich Plasma on the Remodeling of [beta]-Tricalcium Phosphate in Beagle Dogs. *Journal of Craniofacial Surgery*. 16(1):150-154, January.
- LANDESBERG,R., BURKE,A., PINSKY,D., KATZ,R., VO,J., EISIG,S.B., LU,H.H. (2005). Activation of Platelet-Rich Plasma Using Thrombin Receptor Agonist Peptide. *J. Oral Maxillofac.Surg*. 63: 529 – 535.
- LIND,M. (1996). Growth Factors: Possible New Clinical Tools. A review. *Acta. Orthop. Scand*. 67(4); 407–417.
- LIND,M., SCHUMACKER,B., SOBALLE,K., KELLER,J., BUNGER,C. (1993). Transforming Growth Factor Enhances Fracture Healing in Rabbit Tibiae. *Acta. Orthop. Scand*. 64: 553 – 556.
- LYUCH,S.E., GENEIO,R.G., MARX,R.E. (1999). Platelet Rich Plasma: A Source of Multiple Autologous Growth Factors for Bone Grafts. *Tissue Engineering*. Chapter: 4. p: 71-82.
- MAC INTYRE,D.R., SPECULAND,B. (1983). Autogenous Bone Grafting for Persistent Maxillary Cyst Cavities. *Br. Dent. J*.155: 273-277.
- MANCUSO,J.D., BENNION,J.W., HULL,M.J. (2003). Effect Of Platelet Rich Plasma: A Preliminary Report In Routine Impacted Mandibular Third Molar Surgery And The Prevention Of Alveolar Osteitis. *J. Oral Maxillofac. Surg*. 61;40.
- MARX,R.E. (1999). Platelet Rich Plasma: A Source of Multiple Autologous Growth Factors for Bone Grafts . *Tissue Engineering. Quietesence Publ. Chapter 4 p:71 – 82*.
- MARX,R.E. (2001). Platelet – Rich Plasma (PRP): What is PRP and What is Not PRP? *Implant Dent*. 10 : 225 – 228.
- MARX,R.E. (2004). Platelet Rich Plasma: Evidence to Support its Use. *J. Oral Maxillofac. Surg*. 62: 489 – 496.
- MARX,R.E., CARLSON,E.R., EICHSTAEDT,R.M., SCHIMMELE,S.R., STRAUSS,J.E., GEORGEFF,K.R. (1998). Platelet Rich Plasma: Growth Factor Enhancement for Bone Grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod*. 85: 638-646.
- MISCH,C.M., MISCH,C.E. (1995). The Repair of Localized Severe Ridge Defects for Implant Placement Using Mandibular Bone Grafts. *Implant Dent*. 4: 261.

MOCAN,A., KİŞNİŞÇİ,R. (1990). Non–rezorbe Hidroksilapatitler ve Klinik Uygulaması. *G. Ü. Diş Hek. Fak. Derg.* 7: 203 – 214.

MÜFTÜOĞLU,S.F. (2005). Kemik Dokusu.

Erişim:[[http://www.medinfo.hacettepe.edu.tr/ders/TR/D2/1/1930\\_files/frame.htm#slide\\_0024.htm](http://www.medinfo.hacettepe.edu.tr/ders/TR/D2/1/1930_files/frame.htm#slide_0024.htm)].

Erişim Tarihi: 08.02.2006.

NERY,E.B., LYNCH,K.B., KIRTHER,W.M. (1975). Bioceramic Implants In Surgically Produced Infrabony Defects. *J. Periodontol.*46: 328.

OKUDA,K., TAI,H., TANABE,K., SUZUKI, H., SATO,T., KAWASE,T., SAITO,Y., WOLFF,L.F., YOSHIE,H. (2005). Platelet–Rich Plasma Combined With a Porous Hydroxyapatite Graft for the Treatment of Intrabony Periodontal Defects in Humans : A Comparative Controlled Clinical Study. *J. Periodontol* 76: 890 – 898.

OURSLEER,M.J. (1994). Osteoclast Synthesis, Secretion and Activation of Latent Transforming Growth Factor –  $\beta$ . *J. Bone Miner. Res.* 9: 443 – 452.

PERROT,D.H., SMITH,R.A., KABAN,L.B. (1988). The Use of Fresh Frozen Allogeneic Bone for Maxillary and Mandibular Reconstruction. *Int. J Oral Maxillofac Surg.*46: 589 - 594.

PLEDGER,W.J., STILES,C.D., ANTONIADES,H.N., SCHER,C.D. (1977). Introduction of DNA Synthesis in Balb/c–3T3 Cells by Serum Components : Reevaluation of the Commitment Process. *Proc. Natl.Acad. Sci. USA* 74 : 4481 – 4485.

PRYOR,M.E., YANG,J., POLIMENI,G., KOO,K., HARTMAN,M.J., GROSS,H., AGELAN,A., MANSS,J.M., WIKESJO,M.E. (2005). Analysis of Rat Calvaria Defects Implanted With a Platelet – Rich Plasma Preparation : Radiographic Observations. *J. Periodontal* 76 : 1287 – 1292.

RAHAL,M.D., PLYAM,R. et al.(1995). Response of Bone Marrow Following the Local Administration of TGF– $\beta$  Around Titanium Implantsin Mice. *J. Oral Maxillofac. Implants* 10 (1): 126 –127.

RANLY,D.M., MCMILLAN,J., KELLER,T., LOHMANN,C.H., MEUNCH,T., COCHRAN,D.L., SCHWARTZ,Z., BOYAN,B.D. (2005). Platelet-Derived Growth Factor Inhibits Demineralized Bone Matrix-Induced Intramuscular Cartilage And Bone Formation. A Study Of Immunocompromised Mice. *J. BoneJointSurg.Am.Sep*;87(9):2052-64.

RIPAMONTI,U. (1991). The Induction of Bone in Osteogenic Composites of Bone Matrix and Porous HA Replicas. *J. Oral Maxillofac. Surg.*49: 817 - 30.

- RODRIGUEZ,A., ANASTASSOV,G.E., LEE,H., BUCHBINDER,D., WETTAN,H. (2003). Maxillary Sinus Augmentation With Deproteinized Bovine Bone and Platelet Rich Plasma With Simultaneous Insertion of Endosseous Implants.
- SAFFAR,J.L., COLOMBIER,M.L., DETIENVILLE,R. (1990). Bone Formation in Tricalcium Phosphate-Filled Periodontal Intrabony Lesions. Histological Observations In Humans. *Journal of Periodontology* 61: 209 - 216.
- SAMMARTINO,G., TIA,M., MARENZI,G., LAURO,A.E., AGOSTINO,E., CLAUDIO,P.P. (2005). Use of Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) in Periodontal Defect Treatment After Extraction of Impacted Mandibular Third Molars . *J. Oral Maxillofac. Surg.* 63: 766 – 770.
- SCHMITZ,J.P., HOLLINGER,J.O. (2001). The Biology of Platelet Rich Plasma. (letter to the editor). *J. Oral Maxillofac. Surg.* 59 : 1119.
- SMITH,R.A.(1995). The Effect of TGF- $\beta_1$  on Osseointegration. *CDA Journal*. December: 49-53.
- SNYDER,A.J., LEVÍN,M.P., CUTRIGHT,D.E. (1984). Alloplastic Implants of Tricalcium Phosphate Ceramic in Human Periodontal Osseous Defects. *J Periodontol.* May;55(5):273 -277.
- STAHL,S.S., FROUM,S. (1986). Histological Evaluation of Human Intraosseous Healing Responses to the Placement of Tricalcium Phosphate Ceramic Implants. I. Three To Eight Months.*J.Periodontol.*Apr57(4): 211–217.
- STANFORD,J.W. (1987). Bone Inducing Materials: Their Place in Dentistry . *International Dental Journal.* 37: 162 – 168.
- SUBA,Z., TAKACS,D., GVULAI – GAAL,S., KOVACS,K. (2004). Facilitation of beta-tricalcium phosphate-induced alveolar bone regeneration by platelet-rich plasma in beagle dogs: a histologic and histomorphometric study. *Int. J. Oral Maxillofac.Implants*19(6):832–838.
- SZABO,G., SUBA,Z., HRABAK,K., BARBARAS,J., NEMETH,Z. (2001). Autogeneous Bone Versus  $\beta$  – Tricalcium Phosphate Graft Alone For Bilateral Sinus Elevations. Preliminary Results. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* . 16: 681 – 692.
- TAYAPONGSAK,P., O'BRIEN,D.A., MONTEIRO,C.B., ARCEO-DIAZZ,L.L. (1994) . Autologous Fibrin Adhesiv in Mandibular ReconstructionWith Particulate Cancellous Bone and Marrow. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 52: 161 – 166.

- TIDWELL,J.K.,BLIJRDORP,P.A., STOELINGA,P.J.W., BROUNS,J.B., HINDERKS,F. (1992). Composite Grafting of the Maxillary Sinus for Placement of Endosteal Implants.a Preliminary Report of 48 Patients. *Int.J. Oral Maxillofac. Surg.* 21: 204 – 209.
- TIWARI,R., SHOW,G.B., van der Waal I (1994). Reconstruction of the Mandible with Conventional Bone Graft: An Evaluation. *J Laryngol Otol.* 108: 369.
- TİMOÇİN,N., KAYNAR,A., ÖZTÜRK,S.,SUNGUR,A. DEMİRYONT,M. (1993). Biocoral Uygulanan Kemik Defektlerinde İyileşmenin Radyonüklit ve Histopatolojik Yöntemlerle İncelenmesi . *İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi Eylül 27 3:* 173 - 78.
- TSAY,R.C., VO,J., BURKE,A., EISIG,S.B., LU,H.H., LANDESBERG,R. (2005). Differential Growth Factor Retention By Platelet–Rich Plasma Composites. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 63: 521 – 528.
- UCHIDA,A., NADE,S.M.L., Mc CARTNEY,E.R., CHINGS,W. (1984). The Use of Ceramics for Bone Replacement. *The J. or Bone and Joint Surg.* 66 (2): 269 – 275.
- VELICH,N., NEMETH,Z., TOTH,C., SZABO,G. (2004). Long - Term Results With Different Bone Substitues Used For Sinus Floor Elevation. *The Journal of Craniofacial Surgery* .15 (1): 39 – 41.
- VON ARX,T., WALLKAMM,B., HARDT,N. (1998). Localized Ridge Augmentation Using a Microtitanium Mesh: A Report on 27 Implants Followed From 1 to 3 Years After Functional Loading. *Clin Oral Implants Res.* 9: 123.
- VON ARX,T., KURT,B. (1999). Implant Placement and Simultaneous Ridge Augmentation Using Autogenous Bone and Microtitanium Mesh: A Prospective Clinical Study With 20 Implants: *Clin Oral Implants Res.* 10: 2433.
- WADA,T., WU,C-H., SUGITA,H., SUGITA,N., KATAGIRI,S., SHIMIZU,M.,HARA,K. (1989). Autogeneous, Allogenic and  $\beta$ -TCP Grafts: Comperative Effectiveness in Experimental Bone Furcation Defects in Dogs. *J. Oral Implantol.* 15: 231 – 236.
- WEIBRICH,G., KLEIS,W. (2002). Curasan PRP Kit vs. PCCS PRP System. *Clin. Oral Implants Research* . 13 (4 ): 437.
- WILTFANG,J., KESSLER,P., SCHULTZE-MOSGAU,S., NKENKE,E., ZIMMERMANN,R., SCHLEGEL,K.A. (2003) . Sinus Floor Augmentation Using  $\beta$ -Tricalciumphosphate: Does Platelet-Rich Plasma Promote It's Osseous Integration and Degradation? *Clinical Oral Implants Research* 14: 210–215.

- WILTFANG,J., KLOSS,F.R., KESSLER,P., NKENKE,E., SCHULTZE-MOSGAU,S., ZIMMERMANN,R., SCHLEGEL,K.A. (2004). Effects of Platelet-Rich Plasma On Bone Healing In Combination With Autogenous Bone and Bone Substitutes In Critical-Size Defects.*Clinical Oral Implants Research*.15(2): 187.
- YAZAR,T.T. (1998). Sürekli Kemik Defektlerinde Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonunun Osteogenesis Üzerine Etkilerinin Histopatolojik Olarak Araştırılması. Doktora Tezi. İstanbul.
- YAZAWA,M., OGATA,H., KIMURA,A., NAKAJIMA,T., MORI,T., WATANABE,N. (2004). Basic Studies On the Bone Formation Ability by Platelet Rich Plasma in Rabbits. 15 ( 3 ) : 439 – 446.
- ZECHNER,W., TANGL,S., TEPPER,G., FURST,G., BERNHART,T., HAAS,R., MAILATH,G., WATZEK,G. (2003). Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants: a histologic and histomorphometric study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants*. Jan-Feb;18(1):15-22.
- ZERBO,I.R., BRONCKERS,A.L., DE LANGE,G.L., VAN BEEK,G.J., BURGER,E.H. (2001). Histology of Human Alveolar Bone Regeneration With A Porous Tricalcium Phosphate. A Report Of Two Cases. *Clin Oral Implants Res*. Aug;12(4):379 - 384.
- ZIJDERVELD,S.A., ZERBO,I., BERGH,J.P.A., SCHULTEN,A.J.M., BRUGGENKATE,C.M. (2005). Maxillary Sinus Floor Augmentation Using A  $\beta$  - Tricalcium Phosphate (Cerasorb) Alone Compared to Autogenous Bone Grafts. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* . 20 (3): 432 – 440.

# ÖZGEÇMİŞ

## I-Bireysel Bilgiler

Adı	Meliha
Soyadı	(Kaya) Yıldız
Doğum yeri ve tarihi	Kütahya, 1977
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu	Evli
İletişim adresi ve telefonu	Şeker Fabrikası Loj. B-2/2 Etimesgut/Ankara 0-533-8190018

## II-Eğitimi

2000	Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
1995	Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi
1988	Uşak Gazi Mustafa Kemal İlkokulu

## III-Ünvanları

2000	Diş Hekimi
------	------------

## IV-Mesleki Deneyimleri

2005 yılında Sağlık Bakanlığı Aydın Ağız, Diş Sağlığı Merkezinde çalıştım. Şu an Sağlık Bakanlığı Çubuk Sağlık Grup Başkanlığı'nda görev yapmaktayım.

## V-Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

1. Ankara Diş Hekimleri Odası
2. Türk Diş Hekimleri Birliği
3. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği

## VI-Bilimsel Etkinlikleri

1. Kronik Eritematöz (Atrofik) Kandidiazis: Vaka Raporu. (2002).  
*Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Dergisi*. 6(1-2): 83.
2. Inferior Alveoler Sinir ve Gömülü 3. Molarlar Arasındaki İlişkinin Klinik ve Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi. (2003).  
*Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Dergisi*.7(1-2):15
3. Minör Tükrük Bezi Kistleri ve Kriyoterapi (2003-Oral Tebliğ).  
11. Uluslararası Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği Kongresi,  
Kemer/Antalya
4. Minör Tükrük Bezi Kistleri ve Kriyoterapi (2004)  
*Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Dergisi*. 8: (1-2)