



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ALLOGREFTLE BERABER LOKAL OLARAK UYGULANAN RİFAMİSİN
VEYA SİSTEMİK OLARAK UYGULANAN ÇÖREK OTU YAĞININ
KORONAL AÇIKLIĞI OLAN DENTAL İMPLANTLARIN
OSSEOİNTEGRASYONU ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK
İNCELENMESİ

Dt. Oğuzhan Mehmet ELMALI

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2016



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ALLOGREFTLE BERABER LOKAL OLARAK UYGULANAN RİFAMİSİN
VEYA SİSTEMİK OLARAK UYGULANAN ÇÖREK OTU YAĞININ
KORONAL AÇIKLIĞI OLAN DENTAL İMPLANTLARIN
OSSEOİNTEGRASYONU ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK
İNCELENMESİ

Dt. Oğuzhan Mehmet ELMALI

UZMANLIK TEZİ




Prof. Dr. Hasan YELER

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS

2016

“Allogreftle beraber lokal olarak uygulanan rifamisin veya sistemik olarak uygulanan çörek otu yağının koronal açıklığı olan dental implantların osseointegrasyonu üzerine etkilerinin deneysel olarak incelenmesi” adlı **Uzmanlık** Tezi, jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında **Uzmanlık** tezi olarak kabul edilmiştir.

	AD SOYAD	İMZA
Başkan	Prof. Dr. Hasan YELER	
Üye	Doç. Dr. Erdem KILIÇ	
Üye	Doç. Dr. A. İlker ÖZEÇ	

ONAY

Bu tez çalışması, 07/11/2016 tarihinde Fakülte Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İhsan HÜBBEZOĞLU
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
DEKAN



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım günden bugüne, desteğini ve hoşgörüsünü hiçbir zaman benden esirgemeyen, bilgi, tecrübe ve klinik deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmalarım sırasında fikirleri ile her zaman bana yol gösteren, değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hasan YELER'e,

Çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocam Yrd. Doç. Dr. Defne YALÇIN YELER'e,

Tez çalışmalarım süresince deneyim ve tecrübeleriyle her zaman destek aldığım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ceylan ÖZSOY HEPOKUR'a,

Laboratuvar çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Erdem KILIÇ'a,

Sonsuz emek ve sevgileri ile beni bugünlere getiren, maddi ve manevi destekleriyle hep yanımda hissettiğim aileme,

Sevgisi ve anlayışı ile her zaman yanımda olan, varlığıyla güçlendiğim en değerlim eşim Zuhul ELMALI'ya

Tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET**ALLOGREFTLE BERABER LOKAL OLARAK UYGULANAN RİFAMİSİN
VEYA SİSTEMİK OLARAK UYGULANAN ÇÖREK OTU YAĞININ
KORONAL AÇIKLIĞI OLAN DENTAL İMPLANTLARIN
OSSEOİNTEGRASYONU ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK
İNCELENMESİ****Dt. Oğuzhan Mehmet ELMALI****Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı****Sivas****2016**

Dental implantların başarı oranının yüksek olması nedeniyle diş hekimliğinde kullanımı oldukça artmıştır. Ancak kemik defekti ile birlikte dental implant başarısı mevcut biyomateryaller, anabolik ajanlar ve bazı cerrahi prosedürler ile değerlendirilmiştir. Son zamanlarda yapılan temel deneysel ve bilimsel hayvan çalışmaları özellikle bazı anabolik ajanların kemik rejenerasyonuna yaptığı etkiyi araştırmışlardır. Tavşan tibiasında dental implantlar etrafında cerrahi olarak oluşturulan kemik defektları diş çekim soketini temsil etmektedir. Yapılan çalışmalara göre; rifamisin ve çörek otu yağının kemik iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmekte, fakat dental implantın çevresine, insan kaynaklı greftle beraber uygulandıklarında osseointegrasyona ve implant çevresinde yeni oluşan kemiğe etkileri konusunda yeterli değerlendirme mevcut değildir.

Bu deneysel tavşan çalışmasının amacı; dental implant çevresine allogreftle beraber lokal uygulanan rifamisin veya oral yolla alınan çörek otu yağının kemik implant kontaklarına ve yeni oluşan kemik miktarına etkilerinin histolojik olarak değerlendirilmesidir.

Çalışmamızda 24 adet erkek, beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Deney hayvanları; kontrol grubu, birinci ve ikinci deney grubu olmak üzere ve her birinde 8 adet tavşan olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Tavşanların tibialarına 9 mm çapında ve 4 mm derinliğinde trepan frez ile defekt oluşturuldu. Dental implant materyali olarak 3.0 mm çapında ve 10 mm uzunluğunda implantlar seçilerek, açılan

defektin tam ortasına yerleştirildi. Kontrol grubu: Dental implantların koronal açıklığına sadece greft uygulandı (n=8), grup 1: Dental implantın koronal açıklığına greft ve rifamisin uygulandı (n=8), grup 2: Dental implantın koronal açıklığına greft ve orogastrik yol ile çörek otu yağı uygulandı (n=8).

Tüm hayvanlar 28. günde sakrifiye edildi. İmplantlar çevrelerindeki defektlerle birlikte tavşan tibialarından blok halinde çıkarıldı. Histomorfometrik analiz için kesitler hazırlandı ve veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

Sonuç olarak yapılan histolojik değerlendirmede lokal olarak rifamisin ve orogastrik yol ile uygulanan çörek otu yağının kemik iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu ve dental implant çevresine greftle beraber uygulanmaları halinde kemik oluşumunu arttırdığı görüldü. Ayrıca rifamisinin kemik iyileşmesi üzerine olan olumlu etkisi çörek otu yağından anlamlı derecede fazla bulundu.

Anahtar kelimeler: Allogreft, Rifamisin, Çörek Otu Yağı, Histomorfometri, Dental İmplant.

ABSTRACT**AN EXPERIMENTAL INVESTIGATION ON THE EFFECTS OF LOCALLY APPLIED RIFAMYCIN OR SYSTEMICALLY *NIGELLA SATIVA* OIL WITH ALLOGRAFT FOR OSSEOINTEGRATION IN SURGICALLY CREATED BONE DEFECTS AROUND DENTAL IMPLANTS****Dt. Oğuzhan Mehmet ELMALI****Department of Oral and Maxillofacial Surgery****Sivas****2016**

The use of dental implants has become a common procedure in dentistry because of the high success rate. However; the success of dental implants with bone defects evaluated biomaterials, anabolic agents and different surgical procedures. Lately, basic experimental and science animal studies have exclusively evaluated the bone regeneration effect of some anabolic agents. Surgically created bone defects around dental implants symbolize tooth extraction sockets at rabbits tibias. The bone regeneration effect of rifamycin and *Nigella sativa* oil with bone grafts in surgically created bone defects around dental implants has not been appraised yet.

The purpose of this experimental rabbit study is to evaluate the effect of locally applied rifamycin and orally received *Nigella sativa* oil on new bone formation and bone implant contact with allografts combined on the bone defect around the implant and performing histomorfometric analysis.

Total of 24 New Zeland white male rabbits were used. Studies were consisted of three groups: control group, first and second groups and each group contains 8 rabbits. Totally 9 mm defect were created rabbits tibia bone around the implants by trephine bur. The size of the defects was 9 mm in diameter and 4 mm in depth. Twenty four dental implants (3.0 mm width, 10 mm length) were placed at the middle of the surgically created defects. Control group: Only allograft placed around coronally defect of implants (n=8), group 1: Allografts with rifamycin placed coronally defect of implants(n=8), group 2: Allografts placed coronally defect of implants with orogastrically received *Nigella sativa* oil; (n=8).

On the 28st day animals were sacrificed for histological evaluation. The implants with surrounding bone defects were extracted from rabbit tibias as bloc. Afterwards, sections were prepared for histomorphometric analysis. The data were analyzed statistically.

As a result; locally applied rifamycin and orally recieved *Nigella sativa* oil could use allografts on the defect around the implant, because they have positive effects on the bone healing. Also positive effects of rifamycin on new bone formation was found significantly higher than *Nigella sativa* oil.

Key words: Allograft, Rifamycin, *Nigella sativa* Oil, Histomorphometrical Analysis, Dental Implant.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kemik Dokusu.....	3
2.2. Kemik Hücresel Elemanları	4
2.2.1. Osteoblastlar.....	4
2.2.2. Osteositler.....	4
2.2.3. Osteoklastlar.....	5
2.2.4. Osteoprogenitör Hücreler.....	5
2.3. Kemik Türleri.....	6
2.3.1. Primer Kemik Dokusu(Woven Kemik).....	6
2.3.2. Sekonder Kemik Dokusu.....	6
2.4. Kemik İyileşmesinin Fizyopatolojisi.....	7
2.4.1. Pıhtı Oluşumu.....	8
2.4.2. Yara Bölgesinin Temizlenmesi.....	8
2.4.3. Yeni Doku Oluşumu.....	8
2.4.4. Yeni Dokuda Modeling ve Remodeling.....	9
2.5. Kemik İyileşmesinin Komplikasyonları.....	10
2.6. Oral ve Maksillofasial Cerrahide Greft Uygulamaları.....	10
2.7. İdeal Kemik Greft Materyalinin Özellikleri.....	11

2.8. Kemik Greftinin Başarı Kriterleri.....	11
2.9. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Greft Materyalleri.....	12
2.9.1. Otojen Greftler.....	12
2.9.2. Homojen Greftler.....	13
2.9.3. Heterojen Greftler(Ksenogreftler).....	14
2.9.4. Alloplastik Greftler.....	15
2.10. Dental İmplantoloji.....	15
2.11. Osseointegrasyon.....	16
2.12. Dental İmplant Osseointegrasyonunun Biyolojik Proçesi.....	17
2.12.1. Osteofilik Faz.....	17
2.12.2. Osteokonduktif Faz.....	18
2.12.3. Osteoadaptif Faz.....	18
2.13. Rifamisin.....	18
2.14. Çörek Otu.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Cerrahi İşlemler.....	23
3.2. Histolojik Değerlendirme ve Histomorfometri için Kesitlerin Hazırlanması.....	33
3.3. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. Histolojik Bulgular.....	40
4.2. Histomorfometrik Bulgular.....	43
4.2.1. Kemik İmplant Kontak Değerlendirilmesi	43
4.2.2. Yeni Oluşan Kemik Alanının Değerlendirilmesi	44
5. TARTIŞMA.....	46

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	58
KAYNAKLAR.....	59
ÖZGEÇMİŞ.....	77



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Atm.....	1 Atmosfer basınç
BMP.....	Kemik morfojenik proteini
Cm.....	Santimetre
Dk.....	Dakika
Gr.....	Gram
HA.....	Hidroksiapatit
IL-1.....	İnterlökin 1
IL-6.....	İnterlökin-6
KİK.....	Kemik implant kontağı
Kg.....	Kilogram
Ml.....	Mililitre
Mm.....	Milimetre
MRSA.....	Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
NS.....	<i>Nigella sativa</i> (çörek otu)
NSY.....	<i>Nigella sativa</i> yağı (çörek otu yağı)
PDGF.....	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
Rpm.....	Devir/Dakika
SLA.....	Kuulanmış ve asitle pürüzlendirilmiş
TGF-B.....	Dönüştürücü büyüme faktörü
TQ.....	Timokinon

μm	Nanometre
VEGF.....	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YKR.....	Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu
YOK.....	Yeni oluşan kemik



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Yassı kemikte iç ve dış yüzeylerdeki kompakt kemik ve arasındaki süngerimsi kemiğin şematik görünümü.....	3
Şekil 2.2: Çörek otunun görüntüsü.....	20
Şekil 2.3: Çörek otu tohumunun görünümü.....	21
Şekil 3.1: Tek taraflı tavşan tibialarının tıraşlanması ve antiseptik solüsyon ile temizlenmesi.....	24
Şekil 3.2: İnsizyonun ardından kemiğe ulaşılması	25
Şekil 3.3: 9 mm çapındaki trephine frez ile defektin oluşturulması.....	25
Şekil 3.4: Trephine frezle oluşturulan defektin çıkartılması.....	26
Şekil 3.5: Raşet yardımıyla dental implantın yerleştirilmesi.....	27
Şekil 3.6: Dental implantın görünümü.....	27
Şekil 3.7: Cerrahi yöntemin şematik görüntüsü.....	28
Şekil 3.8: Kalan defektli bölgeye greft uygulanması.....	29
Şekil 3.9: İmplant çevresindeki defekte greft+rifamisin uygulanması.....	29
Şekil 3.10: Kas ve cilt altı fasiyaların suture edilmesi.....	30
Şekil 3.11: Cildin suture edilmesi.....	31
Şekil 3.12: Çörek otu yağının görünümü.....	31
Şekil 3.13: Orogastrik yol ile çörek otu yağının verildiği enjektörün görünümü.....	32
Şekil 3.14: Orogastrik yol ile çörek otu yağının verilmesi.....	32
Şekil 3.15: İmplant uygulanan kemik segmentlerinin çıkarıldıktan sonraki görünümü.....	34
Şekil 3.16: Örneklerin dehidrate edilesi için kullanılan alkol solüsyonları.....	35
Şekil 3.17: Dehidrate edilen örneklerin infiltre edilmesinde kullanılan teknovit solüsyonları.....	36

Şekil 3.18: Örnekleri içeren metil metakrilat rezin blokların lam üzerine vakum altında yapıştırılması.....	36
Şekil 3.19: Örneklerden kesit almak için kullanılan Exact sert doku kesme cihazı...	36
Şekil 3.20: Örneklerin exact sert doku kesme cihazına yerleştirilmesi.....	37
Şekil3.21: Exact sert doku kesme cihazında örneklerin uygulanması.....	37
Şekil 3.22: Aşındırma cihazında zımparalanmış örnek.....	38
Şekil 4.1: Greft grubunda 28 günlük iyileşme sonunda koronal kısmı gösteren kesit.YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x	40
Şekil 4.2: Greft grubunda 28 günlük iyileşme sonunda koronal kısmı gösteren kesit.YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x	41
Şekil 4.3: Rifamisin grubunda 28 günlük iyileşme sonunda koronal kısmı gösteren kesit.YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 10x	41
Şekil 4.4: Rifamisin grubunda 28 günlük iyileşme sonunda koronal kısmı gösteren kesit.YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x.....	42
Şekil 4.5: Çörek otu yağı grubunda 28 günlük iyileşme sonunda koronal kısmı gösteren kesit.YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 10x.....	42
Şekil 4.6: Çörek otu yağı grubunda 28 günlük iyileşme sonunda koronal kısmı gösteren kesit.YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 10x	43
Şekil 4.7: % BIC değerleri (1:Greft, 2:Greft+Rifamisin, 3: Greft+Çörek Otu Yağı).....	44
Şekil 4.8: % Yeni kemik oluşumu değerleri (1:Greft, 2:Greft+Rifamisin, 3:Greft+Çörek Otu Yağı).....	45

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1: Uygulanan cerrahi yöntemin şematik görüntüsü.....	33
Tablo 4.1: Gruplar arası BIC ve yeni kemik oluşumunun istatistiksel değerleri.....	45



1.GİRİŞ

Diş hekimliğinin amacı, hastalara doğal dış görünüş ile beraber fonksiyon, rahatlık ve doğru fonasyonun kazandırılması olarak tanımlanabilir. Ağızda mevcut dişlerin eksikliği arttıkça hastaların bu istekleri geleneksel diş hekimliği yöntemleri ile tam olarak karşılanamamakta veya yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple genel olarak çene kemiklerinde eksik dişlerin yerini alan ve protezlere destek veren suni yapılar olarak bilinen dental implantların kullanımı gündeme gelmektedir (1). Klinik olarak dental implantların uzun dönem başarısı ortaya konmuş ve tercih edilen alternatif bir tedavi haline gelmiştir. Geleneksel protezlerle karşılaştırıldığında estetik, rahatlık ve stabilite açısından hastalar dental implant destekli protezlerden memnun olduklarını ve yaşam kalitesini artırdığını bildirmişlerdir (2).

Branemark'ın (3) 1955 yılında tavşan tibialarında, revaskularizasyonun vital mikroskopik incelenmesini hedeflediği çalışması sırasında, kemik ile titanyum arasındaki ilişkiyi fark etmesi üzerine, saf titanyum implantlar ile yaptığı çalışmalar dental implantolojideki bilimsel çalışmalara temel oluşturmuştur. Branemark ve ark. (4) bu durumu osteointegrasyon olarak adlandırıp yaşayan kemik dokusu ile titanyum implant arasında, ışık mikroskobu düzeyinde büyütme ile gözlenen direkt temas olarak tanımlamış ve daha sonra bu süreci canlı kemik dokusu ile yükleme altındaki implant yüzeyi arasında direkt yapısal ve işlevsel bağlantı olarak açıklamışlardır.

Genel implantasyon konseptinde, implantın çene kemiğine yerleştirilebilmesi için doğal dişin çekimini takiben çekim boşluğunda yeniden kemiğin yapılanma sürecinin tamamlanmış olması gereklidir. Ancak implant operasyonları diş çekimini takiben mevcut sokete uygulanabilir ve uzun olan iyileşme süresi ortadan kaldırılabilmektedir. Bu uygulamayla özellikle implantla kemik duvarları arasında koronal bölgede oluşan boşluğu doldurmak için birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalar hem osseointegrasyonu kısaltmak hem de kemik iyileşmesini hızlandıracak lokal veya sistemik biyomateryal uygulamaları üzerinde yoğunlaşmaktadır (5-8).

Rifamisin günümüzde meningokok bakterilerin yol açtığı hastalıkların profilaksisinde ve tüberküloz tedavisinde sıklıkla kullanılan bir antibiyotiktir. Ayrıca

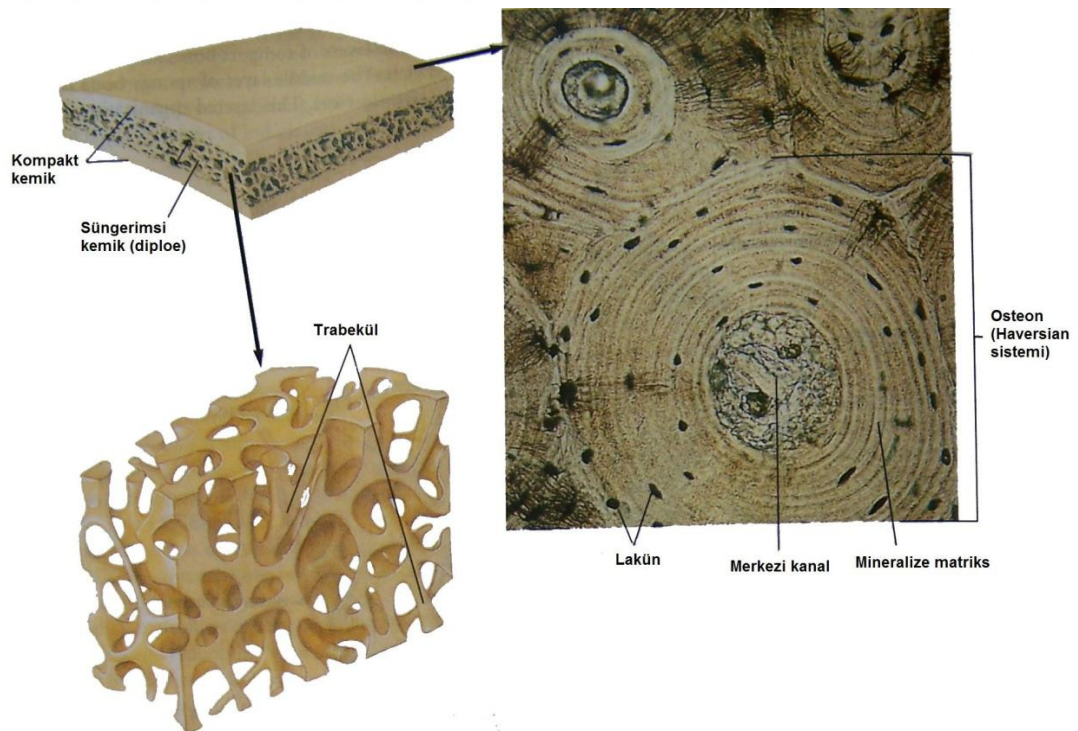
rifamisin açık ve kapalı yaraların irrigasyonunda, enfekte olmuş cerrahi ya da kutanöz yaraların tedavisinde de kullanılmaktadır (9).Literatür taraması yapıldığında, rifamisin uygulamasının dental implantların osseointegrasyonu üzerinde etkisini inceleyen az sayıda çalışma bulunduğu görülürken, çörek otu yağının bu konu ile ilgili çalışmasına rastlanmamıştır. Tıbbi amaçlı kullanılan bitkiler arasında Ranunculaceae (düğün çiçekgilleri) familyasına ait bir tür olan *Nigella sativa* (çörek otu) ile ilgili olarak son zamanlarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, antioksidan, antikanserojen, antibakteriyel, antiülser, antifungal, antitümör, antialerjik özelliklerinin yanı sıra kemik iyileşmesini artırıcı etkilerinin olduğu bilinmektedir (10-13). Orogastrik yolla sistemik olarak uygulanan çörek otu yağı; implant etrafındaki kemiğin iyileşme hızını arttırılabilir, daha kaliteli kemik oluşumunu sağlayabilir ve böylelikle osseointegrasyon süresi kısaltılabilir.

Bu çalışmada amacımız; kemik iyileşmesine olumlu etkisi olan rifamisinin lokal olarak, çörek otu yağının ise sistemik olarak greftle beraber uygulanması ile birlikte implant osseointegrasyonunun histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu

Kemik, vücudun yapısal iskeletini oluşturmak için özelleşmiş bir bağ dokusudur. Fakat kemik dokunun görevi sadece diğer dokulardan meydana gelen yapıları desteklemekle sınırlı değildir. Aynı zamanda çeşitli vücut boşluklarındaki hayati önem taşıyan organları korumak, kan hücrelerinin üretildiği kemik iliğini barındırmak ve kalsiyum, fosfor gibi mineraller için depo oluşturmak gibi görevleri de görür. Kemik, organizmanın hayatı boyunca oluşabilecek bir yaralanmaya, bazen skar dokusu bile oluşmadan, tamirle yanıt verebilen yüksek derecede yenilenme özelliğine sahip bir dokudur. Yaralanan kemik yapı, şekil ve fonksiyonunu yeniden kazanabilmektedir. Fakat yaralanma boyutu büyük olduğu zaman iyileşme sınırlı kalabilmektedir (14-16). Kemik, yapısında bulundurduğu farklı hücrelerin ve ara maddenin üzerine organik ve inorganik tuzların çökelmesi ve bu sayede sağlamlık ve esneklik gibi fiziksel özellikler kazanmış bir bağ dokusudur (17).



Şekil 2.1: Yassı kemikte iç ve dış yüzeylerdeki kompakt kemik ve arasındaki süngerimsi kemiğin şematik görünümü (18)

Kemiğin mekanik özelliklerini belirleyici unsurlar arasında kemiğin gözenekli yapısı, mineral içeriği ve kollajen dokusu önem taşır. Sert ve dayanıklı bir yapıya sahip olan kemik dokusunun % 70'i inorganik, % 30'u organik yapıdadır. Organik kısım çoğunlukla Tip I kollajenden ve daha az oranda glikoproteinler ve glikozaminoglikanlardan oluşmaktadır. İnorganik kısmının önemli miktarını kalsiyum ve fosfat oluşturmakla birlikte, bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum da inorganik kısmında bulunmaktadır (19, 20).

2.2.Kemiğin Hücresel Elemanları

2.2.1. Osteoblastlar

Metabolik olarak aktif, olgun kemik oluşturan hücrelerdir. Kemiğe güç ve dayanıklılık sağlayan osteoid adlı organik matriksi salgırlar. Osteoblastlar özellikle kemik yüzeylerinde, tek katlı epiteli andıracak şekilde yan yana bulunurlar. Aktif olarak matriks sentezi ile uğraşırken osteoblastlar kübik şekilden prizmatığe kadar değişen şekle ve bazofilik sitoplazmaya sahiptirler. Üretim görevleri azalmaya başladığında, yassılaşırlar ve sitoplazmalarındaki bazofilik özellik azalmaya başlar (19).

Kemikleşme bölgelerinde ve gelişmekte olan kemiklerin periostunun kemiğe temas eden derin bölgelerinde bulunurlar. Yüksek seviyede alkale fosfataz aktivitesi göstermeleri sebebiyle kemik matriksinde kalsiyum depolanmasını osteoblastların düzenlediği düşünülmektedir (17, 21).

2.2.2.Osteositler

Kemik matriks içerisinde kalmış olgun osteoblastlardır. Osteoblastlardan kaynaklanan osteositler, matriks lamelleri arasında bulunan lakunalar içine yerleşmişlerdir. Kalsifiye kemik dokusu içerisinde bulunurlar. Her lakunada sadece bir osteosit vardır. İnsan kemiklerinde milimetreküpdeki osteosit sayısı 20.000-30.000 kadardır. Osteositler osteoblastlara nazaran, elips şeklindedir. Osteositler lakunalara uyacak şekilde yassı, oval biçimdedirler. Lakunalardan her yöne uzanan dar, ince tünellere de kanalikuli denir. Her bir osteositten çıkan sitoplazmik uzantılar kan damarlarına ve diğer osteositlere uzanarak bir ağ oluştururlar. Osteositlerin

sitoplazmik uzantıları bu silindirik kanalikulilerle sarılmıştır. Bu arada daha önce kısa olan uzantıları da uzayarak kanalikulilerin uçlarına kadar uzanır ve burada komşu hücrelerin uzantılarıyla bağlanır. Komşu osteositler sitoplazmik uzantılarının birbirleri arasında yaptıkları hücre bağlantıları ile iletişimi oluşturup, besin maddelerinin hücreden hücreye geçişini sağlarlar (22, 23).

2.2.3.Osteoklastlar

Osteoklastlar hareket edebilen, çok büyük, dallanmış hücrelerdir. Genişlemiş hücre gövdesinde 5 ila 50 (veya daha fazla) çekirdeği vardır. Osteoklastlar, kemiğin eritilerek emildiği yerlerde Howship lakünası adı verilen, enzimler ile oyulmuş, çukurlara yayılırlar. Osteoklastlar bölgesel kollajen sindirimini ve kalsiyum tuz kristallerinin eritilerek emilmesini başlatan kollajenaz ve diğer enzimleri salgırlar ve protonları hücre altındaki cebe pompalar. Osteoklastlar sitokinler ve hormonlar ile kontrol edilir. Ayrıca osteoklastların tiroitten salgılanan bir hormon olan kalsitonin için reseptörleri vardır, ancak paratiroid hormonu reseptörlerine sahip değildirler. Bununla birlikte, osteoblastlarda paratiroid hormon reseptörü vardır ve bu hormon ile uyarıldıklarında osteoklast uyarıcı faktör denenen sitokini üretirler (19).

2.2.4. Osteoprogenitör Hücreler

Kemiğin tüm yüzeylerinde bulunan hücrelerdir. Periostun derin tabakasını ve internal medüller yüzeye uzanan endostu yaparlar. Periost; kaba, vasküler konnektif doku tabakasıdır. Kemiğin eklem oluşturmayan yüzeylerinde 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 mezankim 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 (24).

2.3. Kemik Türleri

Yapı içerisinde mevcut olan kollajen liflerin dokudaki dağılımı yönünden iki farklı kemik dokusu çeşidi vardır. Bunlar primer (woven, birincil, olgunlaşmamış ya da örgün) kemik ve sekonder (ikincil, olgun ya da lameller) kemiktir. Bu iki kemik doku çeşidi aynı yapı taşlarından oluşur, ancak liflerinin farklı konumu nedeniyle histolojik ayrıcalık göstermektedir (19, 25).

2.3.1. Primer Kemik Dokusu (Woven Kemik)

Primer kemik doku geçicidir ve yetişkinlerde kafadaki yassı kemik eklemleri, alveol kemiği ve tendonların kemiğe tutunduğu yerler gibi birkaç yer dışında, yerini sekonder kemiğe bırakır. Sekonder kemiğe göre daha az mineral ve daha fazla osteosit içerir. Primer kemik dokusunda kollajen iplikler dağınık seyrederek ağlar yapar. Kollajen lifler ve osteoblastlar ile döşeli, düzensiz vasküler boşluklardan oluşur. Mineral komponenti sekonder kemikten azdır. Temel madde yeterince kalsifiye olmamıştır. Doku hücreler bakımından oldukça zengindir. Nonlameller kemikte embriyonik dönemde ve kırık iyileşme sürecinde kallus oluşumu vardır. Daha sonra yeniden yapılanma ile kortikal veya kansellöz kemiğe dönüşür (26, 27).

2.3.2 Sekonder Kemik Dokusu

Sekonder kemik dokusu lamelli bir yapı gösterir, bunlara kemik lamelleri denir. Her lamelde bulunan kollajen 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 hidroksiapatit (HA) kristalleri çoğunlukla kollajen fibrillerin üzerlerine oturmuştur. Böylece kemik dokusu son derecede sert olur. Sekonder kemik dokusu primer kemik dokusuna göre daha kalsifiye ve daha güçlüdür. Osteositler hem primer hem de sekonder kemik dokularında bulunur ve 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 süngerimsi (kansellöz) kemik ve kortikal (kompakt, lameller) kemik olmak üzere iki türü vardır (28).

Süngerimsi kemikte, trabeküllerin aralarında kemik iliği ile dolu düzensiz boşluklar bulunmaktadır ve trabeküllerinde kemik lamelleri paralel seyirlidir. Kısa ve uzun kemiklerin metafiz ve epifizlerin iç kısımlarıyla yassı kemiklerin iç yüzleri süngerimsi kemikten oluşmuştur. Havers ve Volkman kanalları içermemektedir. Beslenmesi kemik iliğinde bulunan kan damarlarından olur (29).

Kortikal kemikte ise homojen ve sert yapıda olan kompakt kemik dokusunun mikroskopta kan damarları taşıyan kanallar sisteminden oluştuğu görülür. Kompakt kemikte lameller özel biçimde yerleşmişlerdir. Organizmada tüm kemiklerin dış yüzleri kompakt kemikten yapılmıştır (29).

Kompakt kemik dokusunda iki tür kanal bulunmaktadır:

a) Havers kanalları: Kortikal kemiğin uzun eksenine belirli aralıklarla yerleşmiş kanallardır. Enine kesitlerde ise yuvarlak biçimli gözükmektedir (29).

b) Volkman kanalları: Birbirine komşu havers kanallarını birbirine bağlamaktadır. Kemiklerin yüzeylerindeki besleyici deliklerden giren kan damarları volkman kanallarından geçerek havers kanallarına girerler. Böylelikle kan damarları kompakt kemiğin tümüne dağıldıktan sonra içteki ilik boşluğuna geçerler. Kemik dokusunun matriksi ve hücreleri bu damarlardan çıkan besin maddelerinin diffüzyonu ile beslenir. (29).

2.4. Kemik İyileşmesinin Fیزیopatolojisi

Kemiğin anatomik bütünlüğünün dıştan veya içten gelen zorlamalarla bozulmasına kırık denir. Fizyolojik reaksiyonlar, bozulan kemik bütünlüğünün yeniden sağlanmasına yöneliktir. Kemik dokuda skar dokusu gözlenmez ve yeniden yapılanmayla iyileşir. Kırık yapının iyileşmesi, kırık olduğu anda başlar ve düzenli kemik doku ile kırık uçları birleşinceye kadar devam eder(30). Kemik iyileşmesi, aslında bir bağ dokusu iyileşmesi seklindedir. Yumuşak dokudan farklılığı, osteoblast ve osteoklastların aktiviteleri ile özelleşmiş kalsifiye kemik dokusu oluşumudur (31).Kemik dokudaki yara iyileşmesi; pıhtı oluşumu, yara bölgesinin temizlenmesi, yeni doku oluşumu, yeni dokuda modeling ve remodeling olmak üzere 4 evreden oluşur: (32)

2.4.1.Pıhtı Oluşumu

Bu evrede yaralanma nedeniyle kesilmiş olan damarlardan gelen kan, defekt bölgesinde hematoma meydana getirir. Oluşan hematoma sayesinde hücreler fibrini meydana getirir ve iyileşme için çok önemli bir rezarvuar özelliği taşır. Sonrasında meydana gelen bu pıhtı tahrip olmuş damarları tıkar ve kanamayı durdurur. Hematom kemik iyileşmesi için gerekli iki önemli faktörü sağlar. Birincisi oluşan hematoma kemik ile yumuşak doku arasını doldurarak mekanik bir stabilite sağlar. Diğer özelliği ise; hasar bölgesine matriks oluşumunu başlatan, osteoblastlara ve kondroblastlara dönüşen, olgunlaşmamış osteoblast ve kondrosit hücrelerini getirmesidir. Yara bölgesindeki hematomdan IL-1(interleukin-1), IL-6(interleukin-6), PDGF, TGF- β ve VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) gibi büyüme faktörleri salgılanmaktadır (19, 30, 33, 34).

2.4.2.Yara Bölgesinin Temizlenmesi

Yaralanmayı takiben yara bölgesine ilk olarak nötrofiller ve makrofajlar göç ederler. Doku formasyonu başlamadan önce yara bölgesi temizlenmeye başlar. Enflamasyon alanında serbestleşen lökosit indükleyici faktör öncelikle kana sonra da kemik iliğine geçerek burada daha önce organize olan lökosit ve nötrofilleri mobilize eder. Bunun sonucunda ilk olarak nötrofiller ortaya çıkar ve daha sonra yerlerini makrofajlara bırakır. Makrofajlar yara temizlenmesinin yanı sıra pek çok büyüme faktörü ve sitokinlerin salınımını yaparlar. Bu büyüme faktörleri ve sitokinler daha sonra mezenşimal hücrelerin migrasyonu ve proliferasyonunu tetikler. Yara bölgesindeki debrisler uzaklaştırıldıktan sonra nötrofiller programlı hücre ölümüne uğrar ve sonrasında makrofajların fagositik aktiviteleri ile ortamdan uzaklaştırılırlar. Daha sonra makrofajlar ortamdan uzaklaşırlar (35-37).

2.4.3.Yeni Doku Oluşumu

Yara yerine göç eden mezenşimal ve fibroblast benzeri hücreler ekstrasellüler alanda çoğalmaya ve matriks komponentlerini depo etmeye başlarlar ve bunun sonucunda kan pıhtısı ile yer değiştiren yeni bir doku oluşur. Bu dokuya granülasyon dokusu denir. Granülasyon dokusu; erken granülasyon dokusu ve geç granülasyon dokusu olmak üzere iki evreden oluşur. İlk olarak erken oluşan granülasyon dokusunda kollajen lifler, yeni kılcal damar tomurcukları, çok sayıda makrofaj ve daha az sayıda mezenşimal hücre içerir. Geç granülasyon dokusunda ise makrofaj sayısı giderek azalır, fibroblast benzeri hücreler ve matriks içi kan damarların sayısı ise gittikçe artar. Fibroblast benzeri hücreler büyüme faktörleri salmaya, prolifer olmaya, çoğalmaya ve yeni hücre dışı matriks depolamaya devam eder. Oluşan yeni matriks hücrelerin büyümesini ve dokunun farklılaşmasını sağlamaya devam eder. Yeni oluşan kan damarları, dokuda sayısı gittikçe artan hücrelerin besin ve oksijen ihtiyacını karşılar. Mezenşimal hücreler tarafından oluşturulan yoğun matriks komponenti sentezine fibroplazi, bol miktarda kan damarları oluşumuna da anjiogenezis adı verilir. Fibroplazi ve anjiogenezis ile geçici bağ dokusu oluşmuş olur (35, 36, 38).

2.4.4. Yeni Dokuda Modeling ve Remodeling

Birincil kemik oluşum süreci hızla gelişen bir süreçtir. Kısa zaman içinde tüm defekt ağı kemik ile dolar. Birincil kemik, defekt için stabil bir iskelet oluşturmuş olur. Ayrıca bu yapı bol miktarda osteoprogenitör hücre kaynağıdır ve hücre olarak matriks mineralizasyonu için de kan desteği sağlar. Osteoklastik aktivite ile birincil kemik yıkılmaya başlar ve oluşan primer osteonlar kademeli bir şekilde yerini lamellar kemiğe ve kemik iliğine bırakır, böylece sekonder osteonlar oluşmuş olur. Primer kemik oluşumu birkaç hafta gibi kısa bir süreçtir ancak bu kemiğin yerini lamellar kemiğe bırakması aylar alır (39).

2.5. Kemik İyileşmesi Komplikasyonları

Çeneler bölgesi ve oral kavite vücudun giriş kapılarından biri olup dış ortamla direkt temas halinde olan ve sosyal hayatı etkileyen önemli bir yapıdır. Hastalarda bu bölgelerde yapılan operasyonlar sonrasında oluşan defektlerle fonksiyon, fonasyon, estetik ve sosyal açılardan problemler oluşabileceği için postoperatif iyileşme çok önemlidir (40).

Kemik iyileşmesi bağ dokusuna özgü bir olay olup, bu iyileşme osteoblastları içeren hücresel proliferasyonu gerektirir. 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. Mevcut kemik boşluğunun yumuşak bağ dokusu hücreleri tarafından doldurulması kemik defektlerinin iyileşme sürecini engelleyen en önemli faktörlerden biridir (41, 42).

Bikortikal defektler gibi bazı durumlarda iyileşme süreci istenildiği gibi olmayıp skatrisyel bağ dokusu ile dolduğu ve kemik iyileşmesinin yıllar sonra bile sağlanmadığı deneysel olarak gösterilmiştir (42). Spontan olarak iyileşmeye bırakılan kemik defektlerinde kavitenin fibröz konnektif doku ile dolması ve normal doku konturlarının oluşamaması nedeniyle greft materyallerine duyulan ihtiyaç fazlaca artmıştır. Özellikle patolojik oluşumların çıkartılmasıyla oluşan büyük kemik defektleri ve bunların büyüklükleriyle doğru orantılı olarak ortaya çıkan estetik veya fonksiyonel bozukluklar çeşitli biyomateriyallerin ve otojen, allojen ve alloplastik kemik greftlerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur (43).

2.6. Oral ve Maksillofasial Cerrahide Greft Uygulamaları

Greft terimi, doku ve organların kazanılmış veya konjenital defektlerin rekonstrüksiyonunda, yer tutucu özelliğinin yanı sıra, kemik yapımını uyaran tüm materyaller için kullanılır (44). Kemik greft materyalleri osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon olmak üzere üç farklı mekanizma ile kemik oluşumu sağlarlar (45).

Osteogenezis, yara bölgesine transfer olan osteoprogenitör hücrelerin yeni kemik oluşturmasıdır. Osteogenetik greftler hem osteoindüktif hem de

osteokondüktif özelliktedirler. Osteogenetik karaktere sahip tek greft materyali, otojen kemiktir (45-47).

Osteoindüksiyon, greftteki kemik indükleyici proteinlerin veya kemik morfojenik proteinlerin etkisiyle mezenşimal hücrelerin osteoprogenitör hücrelere değişimidir. Demineralize kemik grefti bu özellikte bir greft materyalidir (45, 48, 49).

Osteokondüksiyon, greft materyalinin uygulandığı bölgede çatı görevi görmesi ve zamanla rezorpsiyona uğrayarak yerini yeni kemiğe bırakmasıdır. Osteokondüktif greft maddelerine hidroksilapatit greft maddelerini örnek olarak gösterebiliriz (45-47).

2.7. İdeal Kemik Greft Materyalinin Özellikleri

Sert doku defektlerin onarımında kullanılan greft materyallerinin esas görevi, defektlerin en kısa sürede anatomik forma en uygun şekilde kapatılmasını ve yeni oluşacak dokulara rehberlik etmesini sağlamaktır. Greft materyalinin antijenik, allerjik, karsinojenik ve toksik etkileri olmamalıdır. Geniş defektler oluşturan cerrahi müdahaleler sonucu meydana gelen doku kayıplarını karşılayabilmeli ve bölgeye yeterli destek ve stabiliteyi sağlamalıdır (50).

2.8. Kemik Greftinin Başarı Kriterleri

Kemik dokusunu oluşturan hücrelerden yalnızca osteoblastlar yeni kemik oluşturabilir. Herhangi bir greftin başarılı olabilmesi için olgunlaşmamış mezenşimal hücrelerin osteoblastlara dönüşmesi ve osteoblastların greft matriksi oluşturması gerekir (51). Eğer alıcı yatakta osteoblastlar yoksa başka bir yerden taşınması gerekir (52, 53). Bu mümkün değilse komşu kemik veya periosttan kan yoluyla mezenşimal hücrelerin osteoblastlara dönüşmek üzere alıcı bölgeye gelmesi sağlanmalıdır Alıcı sahada osteoblastların yetersiz olması greft başarısızlığına neden olur (29, 54).

Alıcı bölgede enfeksiyon, skar, yabancı cisim gibi lokal doku direncini azaltacak hiçbir sebep olmamalı, ayrıca alıcı bölgede iyi bir vaskülarizasyon olmalıdır. Doku ve greft kanlanması yetersiz olduğu zaman hücreler canlı kalamayacağı için rejeneratif iyileşme gözlenmez. Bunun ötesinde yetersiz kanlanma durumunda fibrin pıhtı oluşmaz (55, 56). Fibrin pıhtı mezenşimal hücrelerin göçü, bölünmesi ve osteoblastlara dönüşmesi için ilk matriksi hazırlar (54, 57).

Grefti uyguladığımız bölgede yeterli fiksasyon ve hareketsizlik sağlanmalıdır. Greftin üzerinin primer olarak kapatılması doku devamlılığı sayesinde kanlanmayı arttıracaktır. Ayrıca greft dış kuvvetlerden, tükürük enzimlerinden ve oral kavitenin diğer elemanlarından korunmuş olacaktır. Dolayısıyla defekt primer sütürasyonla gergin olmadan kapatılmalı ve hematoma olmamalıdır (58).

2.9. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Greft Materyalleri

Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan greftler 4 gruba ayrılır (45). Bunlar; otojen greftler, homojen greftler, heterojen greftler (ksenogreftler) ve alloplastik greftlerdir.

2.9.1. Otojen Greftler

Otojen greft, aynı kişide bir yerden alınarak başka bir yere transfer edilen kemik dokusudur. Çene ve yüz cerrahisindeki kist ve tümör operasyonlarında, konjenital alveol yarıklarında, implant uygulamalarında, alveoler yetersizlik durumlarında ve kanser cerrahisi sonrası oluşan kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda en sık otojen kemik greftleri kullanılmaktadır ve altın standart olarak tanımlanmaktadır. Çünkü otojen kemik greftlerdeki kemik oluşum hızı, kemik kalitesi ve iyileşme kullanılan diğer rekonstrüktif materyallere göre daha iyidir (5-8, 59, 60).

Otogreftler içerdiği kemik tipine göre kortikal, kansellöz ve kortikokansellöz olmak üzere üç tiptir. Otojen kemik greft tipi yapılacak rekonstrüktif işlem için önemlilik arz etmektedir çünkü bazı işlemlerde stabilizasyon ve temel desteklik görevi en önemli unsur iken bazı işlemlerde de kemik oluşumu, hızı, miktarı ve kalitesi en önemli unsur olabilmektedir. Alınacak kemik greftinin tipini; rekonstrüksiyon yapılacak alan, oluşan defektin büyüklüğü, kemik greftinin rezorbsiyon miktarı, greft alınacak bölgenin durumu ve bölgedeki önemli anatomik oluşumlar etkilemektedir (61-63).

Kortikal kemikler, form sağlayıp dayanıklı ve sert bir yapı oluştururken osteogenezi artırıcı yeteneğe sahip değildirler. Kansellöz kemik ve kemik iliğinin primer avantajı, belirgin bir şekilde osteogenezi artırma yetenekleridir. Bu yetenekleri, osteogeniteyi indüklemeye kapasitelerinin olması kadar, osteoblastlara dönüşebilen canlı hücrelere sahip olmalarına bağlıdır. Bu greftlerin bilinen tek dezavantajı; mekanik sağlamlığı sağlayamamalarıdır (64). Kortikal ve kansellöz kemik greftlerde kemik oluşumu ve vaskülarizasyon farklılık oluşturmaktadır. Bu

farklar bu greflerin sahip olduğu hücrelerden ve yapısal farklardan kaynaklanmaktadır. Kortikal greftler kansellöz greftlere göre daha az canlı osteojenik hücre içermektedir. Ayrıca kortikal greftlerde vaskülarizasyon kansellöz kemiklere göre daha geç olmaktadır. Kansellöz greftlerde önce osteoblastik aktivite daha sonra osteoklastik aktivite meydana gelirken kortikal greftlerde ise önce osteoklastik aktivite daha sonra osteoblastik aktivite meydana gelmektedir (63).

Otojen greftler 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 enfeksiyon riski, hospitalizasyon zorunluluğu ve en önemlisi iyileşme döneminde ve sonrasında, önceden tahmin edilemeyen, bazı vakalarda % 60-70 oranına ulaşan rezorpsiyonlar 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 (65-68).

Otojen kemik greftleri vücuttaki bazı verici bölgelerden alınarak kullanılabilir. Bu alınan bölgeler; kranium, tibia, fibula, iliak krest, kaburga, mandibula simfiz, mandibula korpus, maksilla tüber bölgesinden blok şekilde elde edilebilmektedir (6-8, 59, 60).

2.9.2. Homojen Greftler

Homojen greftler aynı tür bireyden alınan greft türüdür. Genetik olarak 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.

Allogreftler son yıllarda oldukça geniş kullanım alanı bulmaktadır. Allogreftler, otogreftlerin donör saha zararı ve sınırlı elde edilimi gibi dezavantajları içermezler. Bu greftler yaşayan insanlardan veya kadavralardan elde edilmekte ve kemik bankalarında steril şartlarda saklanmaktadır (69-71). Her ne kadar otojen kemik greftlerinin allogreftlerden daha iyi sonuç verdiği kanısı olsa da, birçok çalışmada allogreftlerin de otojen greftler kadar iyi sonuç verdiği bildirilmiştir. Allogreftin avantajlarının dezavantajlarından fazla olduğu ileri sürülmektedir. Allogreft kullanımının, verici saha morbiditesinin olmaması, kolay temin edilmesi,

değişik birçok boyda bulunması, uzun süreli saklanabilmesi ve kaynağının sınırlı olmaması gibi avantajlarının yanında; immünojenik olması, maliyetlerinin yüksek olması, revaskülarizasyon ve yeni kemik formasyonunun geç olması gibi dezavantajları da vardır (31, 69, 72-74).

Günümüzde kemik allogreftlerinin hazırlanması, saklanması değişik yollarla sağlanmaktadır. Dondurulmuş kemik (deep freezing) tekniğinde uygun şartlarda alınan greft genellikle -70 °C de derin dondurucularda saklanır. Bu işlem sonunda greft materyali osteoindüktif proteinleri yapısında bulundurmaktadır. Dondurup kurutma (freeze drying);diğer adıyla lyofilizasyon tekniğinde uygun şartlarda alınan greft -70°C de dondurulmuş halde iken vakum ile nem oranı %5'e indirilerek oda sıcaklığında saklanabilir. Bu işlem ile greft içindeki hücreler öldürülüp immün reaksiyon riski azaltılmaktadır. Sıvı azot ile dondurma (cryopreservation) yönteminde dokular sıvı azot ile -196 °C de dondurularak saklanmaktadır. Kimyasal koruyucular ile saklama yönteminde ise gliserin, civalı bileşikler ve formaldehitler kullanılır. Bunların haricinde çeşitli çözücüler ile dehidratasyon (solvent dehydration) yöntemide kullanılmaktadır. Greftler önce serum fizyolojik ile yıkanır. Aseton içinde bekletilen dokuda hücre artıkları uzaklaştırılır. Aseton oda sıcaklığında buharlaşırken dokuda kurumuş olur. Aynı zamanda dokudaki yağlar da uzaklaştırılmış olur. Hazırlanan greft oda sıcaklığında korunur. Bu işlem sonunda kemikte kalan proteinlerden biri, kemik şekillendirici protein (BMP)'dir (75).

2.9.3. Heterojen Greftler (Ksenogreftler)

Ksenogreftler farklı tür canlılardan alınan greftlerdir. Mercan kabuklarından veya memeli hayvanların kemiklerinden elde edilirler. At, domuz ve sığangillere ait kemiklerin de uygun olmasına karşın, sığır kemikleri daha çok tercih edilmektedir (76). Yapılan araştırmalar, ksenogreftlerin sentetik HA'lardan daha kompleks bir yapıya sahip olmalarına rağmen, alloplastlara göre daha biyouyumlu bir materyal olduklarını ortaya koymaktadır. Aynı zamanda yüzey özellikleri alloplastlardan daha iyi olduğundan osteointegrasyon başarısı alloplastlara oranla daha yüksektir. Kortikal ve kansellöz kemiğe benzer mekanik özellikler gösterirler ve sentetik HA'lara göre daha iyi rezorbe olma özelliğine sahiptirler (69, 77-80).

Ksenogreftler genelde sığır kemiklerinin tam olarak deproteinize edilmesi ile elde edilirler. Doğal sığır kemiğinin organik bileşenleri tümüyle elimine edilir. Geri kalan inorganik bölüm, poröz HA partikülleridir ve yapısal olarak insan kansellöz

kemiğine benzer. Alıcı doku tarafından iyi tolere edilirler. İyileşmeye osteokondüktif katkı gösterirler (69).

Heterojen greftler, boyut ve şekil olarak kullanım kolaylığı için farklı yapılarda piyasaya sunulmuştur. Blok formları, plastik ve rekonstrüktif cerrahi ile maksillofasiyal cerrahide onlay greft olarak kullanılırken, granül formları periodontal kemik defektlerinde, çekim kaviterlerinde ve küçük kist operasyonlarında başarılı bir şekilde hem fonksiyonel hem de estetik kayıplarda rahatlıkla kullanılmaktadır. Daha güçlü materyallerle birleştirilerek kombine olarak da kullanılabilirler (7, 69, 81).

Ksenogreftlerin ve allogreftlerin önemli avantajlarından biri, otojen kemik ile birlikte kemik greft genişleticileri olarak kullanılabilirler, böylece otojen kemik greftine olan ihtiyacı azaltmış olurlar (76).

2.9.4. Alloplastik Greftler

Homojen ve heterojen greftlerin dezavantajlarından kaçınmak için biyouyumlu sentetik greft materyalleri kullanılmaktadır. Rezorbe olan ya da olmayan, mikropöröz (350 μm 'den küçük), makropöröz (350 μm 'den büyük) veya pöröz olmayan yapıda olabilirler. Bu materyallerin avantajları; çapraz enfeksiyon riskini ortadan kaldırması, kolay elde edilebilmesi, steril edilebilmesi, saklanabilmesi ve biyouyumlu olmasıdır (49).

2.10. Dental İmplantoloji

Maksilla veya mandibulada diş kaybı sonrasında mevcut alveol kret içine veya yüzeyine cerrahi olarak yerleştirilen, üzerine sabit ya da hareketli protetik üstyapının yapılacağı, alloplastik materyallere dental implant denir.

Günümüzde en çok kullanılan implant tipi; bir implant gövdesi ve bir protetik üstyapıdan oluşan kök formu implantlardır. Bu implantların makroskopik görünimleri silindirik, vidalı, delikli veya bunların kombinasyonları şeklinde olabilir. Silindirik tipteki implantlar kemiğe yüzey özellikleri sayesinde mikro retansiyon ile tutunurlar. Kemiğe yerleştirilmeleri itilerek veya çakılarak yapılır. Bu implantlar düz, açılı veya konik şekilli olabilirler. Vida şekilli olan implantlar ise; kemiğe vidalanarak yerleştirilirler ve yivleri sayesinde makro retansiyon sağlarlar (82).

Genel implantasyon konseptinde, implantın çene kemiğine yerleştirilebilmesi için doğal dişin çekimini takiben çekim boşluğunda yeniden kemiğin yapılanma

sürecinin tamamlanmış olması gereklidir (83). Bu süreyi kısaltmak, hastaya en kısa zamanda eski fonksiyon, estetik ve konuşma yeteneklerini geri kazandırma isteği, dişhekimlerini immediat tip implant uygulamalarına yöneltmiştir (84-86). İmmediat implantasyonun geleneksel uygulamaya kıyasla birçok avantajı olduğu bildirilmektedir. İmmediat tip implant uygulamalarının avantajları; çekim boşluğunun kemik ile dolması için gereken sürenin eliminasyonu, cerrahi işlem sayısının azaltılması, dişsizlik süresinin azaltılması, çekim sonrası olabilecek dikey ve yatay yöndeki rezorbsiyonları engelleyerek maksimum boyutlardaki implantları yerleştirmeye imkan tanınması şeklinde sıralamıştır. Enfeksiyon olan bir sokete immediyat implant yerleştirilirse mikrobiyal interferens oluşabilir ve osseointegrasyon oluşmaz. Bunun sonucunda dental implant kaybı meydana gelir ve bu yüzden enfekte soketlerde immediat implant uygulamaları risklidir (83, 87).

İmmediat uygulamada, implantın çekim soketine yerleştirilmesiyle beraber koronal bölgede değişen miktarlarda boşluk kalmaktadır. Aynı zamanda bukkal kemik daha ince bir yapıda olacağından uygulama sırasında dikkat edilmesi gerekmektedir. Boyun bölgesinde kalan boşluk 2 mm'den küçük ise spontan iyileşme gerçekleşir ve herhangi bir biyomateryal uygulamaya gerek yoktur (88, 89). Eğer boşluk 2 mm'den büyükse spontan iyileşme yerine biyomateryel kullanımı gerekebilmektedir. Ayrıca biyomateryaller kollajen membranlarla örtülebilir ve bu sayede biyomateryalin dökülmesi önlebilir (90).

2.11. Osseointegrasyon

Kemik iyileşmesi, orijinal yapı ve fonksiyonu tam anlamıyla rejenere edebilen iskelet dokularının biyolojik bir başarısıdır. Bu süreç, postnatal dönemdeki kemiğin gelişim ve büyümesine çok benzeyen birçok hücresel aktiviteyle gerçekleşir (91). Osseointegrasyon direkt veya primer iyileşme kategorisindedir. Çok kapsamlı olarak osseointegrasyon, canlı kemik dokusuyla implant yüzeyi arasındaki direk yapısal ve fonksiyonel birleşme olarak tanımlanır (91-94). Osseointegrasyon kavramı üzerinde çalışma yapan birçok araştırmacı değişik tanımlamalar ortaya koyarak, osseointegrasyonun uzun dönem implant başarısındaki en önemli faktör olduğunu belirtmişlerdir (95, 96).

Osseointegrasyonun sağlanmasında etkili olan faktörler; implant materyalinin doku uyumluluğu, implant dizaynı, implant yüzeyi, yük iletimi, cerrahi teknik,

implant yerleştirilecek kemiğin niteliğidir (97). Yivli implantların daha geniş yzey alanına sahip olmalarından dolayı kemik dokusu çevresindeki kuvvetin dengeli dağılımına yardımcı olduğunu belirtilmiştir (91, 98). Yzey pürzlendirilmesiyle yzey alanı artırılmış olan implant yzeylerine osteoblast hücresi daha kolay tutunduğundan osseointegrasyonun başarısı artar (91, 99). Dental implantların osseointegrasyonunun uzun süreli olması, implant yerleştirilen kemiğin yeterli trabeküler yoğunluğuna, kret genişliğine ve yksekliğine bağlıdır. Yeterli yoğunlukta trabeküler kemik yoksa implant osseointegre olamaz ya da zamanla osseointegrasyonunu kaybeder (100).

İmplantın başarısı ve başarının uzun süreli olması için, osseointegrasyon ve primer stabilite büyük önem taşır (101). Klinik olarak, implant yerleştirildikten hemen sonra implantta mobilitenin olmaması şeklinde tanımlanan primer implant stabilitesi, osseointegrasyonu sağlamak için gerekli olan bir durumdur (94, 102-105).

2.12. Dental İmplant Osseointegrasyonunun Biyolojik Proçesi

İmplant çevresindeki kemik iyileşmesinde 3 aşama olduğu öne sürülmüştür. Bunlar; osteofilik faz, osteokonduktif faz ve osteoadaptif fazdır (100).

2.12.1.Osteofilik Faz

Planlanan implant maksilla veya mandibulaya yerleştirildiğinde, implant ve kemik arası kanla dolar ve pıhtı olur. Kemiğin çok az bir kısmı implantla temastadır, diğer kısımları extrasellüler sıvı ve hücreselere açılır. İmplantla konak arasındaki ilk etkileşim sırasında, kollajen sentezini düzenlemek için hüresel proliferasyonu değiştirmek ve kemik metabolizmasını düzenlemek gibi farklı fonksiyonları olan çok sayıda sitokin salınır. İlk haftanın sonunda, antijenlere yanıt olarak iltihap hücresi açığa çıkar. İltihapsal faz aktifken, üçüncü gün çevredeki vital dokulardan vasküler gelişim başlar, implant yerleştirildikten sonraki üç hafta içinde daha iyi bir vasküler ağ gelişir. Aynı zamanda hüresel farklılaşma, proliferasyon ve hüresel aktivasyon başlar. İlk hafta ossifikasyon da başlar ve başlangıç yanıtı implant yzeyine bukkal ve lingual korteksin iç yzeyinden ve trabeküler kemiğin endosteal yzeyinden osteoblast migrasyonu şeklinde gözlenir. Genel olarak osteofilik faz 1 ay sürer (100, 106).

2.12.2.Osteokonduktif Faz

Kemik hücreleri implantın metal yüzeyine yayılmaya başlarlar. Başlangıçta bu bir olgunlaşmamış bağ doku matriksidir ve biriken kemik çok ince bir tabaka şeklindedir. Fibrokartilojenöz kallusun kemiğe dönüşümü endokondral kemikleşmede olduğu gibidir. Bu dönüşüm daha fazla kemiğin implant yüzeyine biriktiği 3. ayda meydana gelir. İmplant yerleştirildikten 4 ay sonra implant yüzeyi maksimum kemikle kaplanır (100, 106).

2.12.3 Osteoadaptif Faz

Osteoadaptif faz implant yerleştirildikten sonraki 4. ayda başlar. Osteoadaptif fazda remodelling serisi başlar ve implantlar yüklenene kadar devam eder. Bu fazda implant yüklendiğinde, implantların çevresinde kemik kaybı yada kazancı gözlenmemektedir. İmplanttan çevre kemiğe iletilen yüke yanıt olarak lameller kemik oluşur (100, 106). Remodelling, osseointegrasyonun son aşamasıdır. Remodelling hayat boyu devam eder ve implantların uzun ömürlü olması için çok önemlidir (91).

2.13 Rifamisin

Rifamisinler, streptomyces mediterranei'den üretilmiştir ve rifamisin A, B, C, D ve E diye adlandırılan beş antibiyotik elde edilmiştir. Rifamisin B' den de üç yarı-sentetik antibiyotik türetilmiştir. Rifamid, rifamisin sodyum ve rifampisin (rifampin) adı verilmiş olan bu antibiyotikler, duyarlı bakterilerde DNA kontrolü altında yapılan mRNA sentezini, RNA polimeraz enzimini inhibe ederek bozarlar. Bakterisid etki gösterirler. Rifamid, kullanımı terk edilmiş bir ilaçtır. Rifampin tüberküloz tedavisinde izoniazidden sonra ikinci önemli ilaçtır. M. Tüberkülozis'den başka M. Lepae, gram (+) ve gram (-) kokuslara, koliform basillere, klamidia grubu mikroorganizmalara ve poks virüslerine karşı da etkilidir. Mikobakterilerde rifamisine karşı direnç gelişimi, diğer bakterilerde olduğundan daha yavaştır. Fakat yine de tüberküloz tedavisinde tek başına kullanılmaz. Rezistans gelişimini önlemek için izoniazid, etambutol veya başka bir ilaçla kombine kullanılır (9). İn vitro

deneylerde rifampin'in 0.005-0.2 µg/ml konsantrasyonlarında M. Tüberkülozis'i inhibe ettiği gösterilmiştir. Rifamisin sodyum suda fazla çözünen kırmızı renkli bir maddedir. Kırmızı rengi nedeniyle vücut sıvılarını, idrar ve salgıları (salya, gözyaşı ve balgam gibi) kırmızımtırak bir renge boyayabilir. Rifamisin sodyum gastrointestinal kanaldan çok az absorbe edildiği için ağızdan kullanılmaz; sadece parenteral kullanılır. Buna karşılık rifampin, gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir ve esas olarak ağızdan kullanılır. Rifampin' in vücut sıvılarına dağılımı iyidir, serebrospinal sıvıya da yeterli derecede geçer. Plazmada % 60-90 oranında proteine bağlanır. Her iki ilaç da büyük kısımları itibariyle karaciğerden safra içine itrah edilir. Safradaki konsantrasyonları, plazmadakinden çok daha yüksektir (9).

Rifamisinler 1963'den itibaren sıklıkla açık ve kapalı yaraların irrigasyonunda, enfekte olmuş cerrahi işlemlerde ya da kütanöz yaraların tedavisinde kullanılmaktadır. Rifamisinin ilk lokal kullanımı, tüberkülozlu hastalarda akciğer kavitelerinin temizlenmesinde görülür. Rifamisinlerdeki yara iyileşmesi diğer lokal antibiyotiklere göre daha iyi olmakta ve bu nedenle enfekte kütanöz yaraların tedavisinde kullanılmaktadır. Rifamisinin yan etkileri oldukça azdır. Genellikle ilacı aralıklı alan kişilerde grip benzeri semptomlar görülmektedir. Rapor edilen diğer yan etkiler interstisyel nefrit, trombositopeni ve hemolitik anemidir. Rifamisinin lokal uygulanmasıyla nadir olarak alerjik kontak dermatitis görüldüğü ve yine çok nadir olarak rifamisinin cerrahi yaralarda uygulanmasıyla anaflaktik reaksiyon geliştiği söylenmektedir. El yaralanmalarında topikal rifamisin kullanımının yararlı olduğu, rifamisinin hem enfeksiyonu kontrol altına aldığı hem de yara iyileşmesini kontrol grubuna göre hızlandırdığı belirtilmiştir. Yani rifamisinin yara iyileşmesi üzerine hiçbir olumsuz etkisi yoktur (9). Rifamisinin gram (+) ve gram (-) patojenlere karşı etkili olduğu için polimikrobik enfeksiyonların tedavisinde etkili olduğu ve ortopedik protezlerle ilişkili kemik doku içerisine yayılmış enfeksiyonlar ile osteomyelit tedavisinde sıklıkla kullanıldığı rapor edilmektedir (107).

Araştırmacılar rifamisinin kemik oluşumu ve iyileşmesi üzerine de anlamlı etkilerini belirlemişlerdir. Özellikle grefle beraber kombine olarak kullanıldığında iyileşmeyi hızlandırıcı ve kemik yapımını tetikleyici etkileri saptanmıştır(108).

2.14 Çörek Otu

Nigella sativa (çörek otu), düğün çiçeğigiller (Ranunculaceae) familyasından bir yıllık otsu bir bitkidir. Tohumlarından çoğalır. Kumlu gevşek toprakları sever, Çiçeklenme dönemine kadar su ister daha sonra sulanmaz. Tohumları haşhaş bitkisinde olduğu gibi kozalak (kapsül) içerisinde olgunlaşır. Tohumları 2-3 mm boyunda 3 yüzeyli mat olmayan siyah renklidir.



Şekil 2.2: Çörek otunun görünümü

Yunan filozof, Dioskorides; baş ağrılarını, burun tıkanıklıklarını, diş ağrısını ve bağırsak parazitlerini tedavi etmek için çörek otu kullanmıştır. Modern tıbbın babası kabul edilen Hipokrat, çörek otunu karaciğer ve sindirim rahatsızlıklarının devası olarak tanımlamıştır. Tıp tarihinin en ünlü kitaplarından biri olan Tıbbın Kanunu (Canon of medicine- El-Kanun fi't-Tıb)'nun yazarı olan İbn-i Sina, çörek otunun metabolizmayı uyardığını, uyusukluk ve halsizliği engellediğini savunmuştur.

Nigella sativa, Ortadoğu ülkeleri arasında birçok derdin dermanı olduğu için “Habbat Al Barakah” ya da “Kutsanmış Tohum” olarak bilinir. Binlerce yıldır Ortadoğu, Asya ve Afrika’da kullanıldığı gibi günümüzde tüm dünyada kullanılmaktadır.



Şekil 2.3: Çörek otu tohumunun görünümü

Çörek otu tohumlarında %6,4 su, %4 kül, %32 yağ, %20,2 ham protein, %6,6 ham lif ve %37,4 karbonhidrat bulunur. Sabit yağın %1,2 miristik, %8,4 palmatik, %2,9 stearik, %17,9 oleik, %60,8 linoleik, az miktarda araşidik ve %1,7 eikosadienoik asitlerden oluştuğu bildirilmiştir. Çörek otu yağında yapılan analiz sonucunda yağın majör bileşiği olan timokinon %27,8-57,0 oranında bulunmuştur. Çörek otu tohumlarındaki müessir madde olan timokinon, ancak 1959'da izole edilebilmiştir. Çörek otu tohumunda ayrıca az miktarda B1,B2 ve B6 vitamini; proteinlerin yapıtaşı olan aminoasitler; iz elementler olarak bilinen ve organizmada pek çok önemli metabolik faaliyette rol alan, besin ve su ile dışarıdan alınması gereken demir, kalsiyum, magnezyum, çinko ve selenyum gibi minerallerde vardır (109).

Preliminer çalışmalar sabit yağ ile esansiyel yağın temel bileşeni olan timokinon (TQ)'un lipozomlardaki nonenzimatik lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Timokinon; *Nigella sativa* bitkisinde bulunan fotokimyasal bir bileşiktir. Yapılan hayvan çalışmalarında kalp, karaciğer ve böbrek hasarına karşı koruyucu etkisi ve antioksidan etkisi kanıtlanmıştır. Aynı zamanda çok iyi antikanser etkisine sahiptir (110-112).

Çörek otu yağı (Black Cumin Oil veya kalonji oil) içinde barındırdığı; hoş kokulu yağlar, elementler, enzimler ve vitaminler gibi içerdiği yüzden fazla öğeden dolayı oldukça faydalıdır. İçinde omega 3 ve omega 6 ihtiva eden %58 oranında temel yağ asidi vardır. Bunlar, bağışıklık sistemini alerji ve enfeksiyonlara karşı güçlendirip dengeleyerek kronik hastalıklara karşı koruma sağlayan Prostaglandin E1 oluşumu için gereklidir. Bu oluşum sağlıklı hücreleri virüslerden koruyup tümör oluşumunu engeller (113).

Son yıllarda yapılan çalışmalar çörek otu yağının tümör tedavisinde, kemoterapide görülen negatif yan etkileri göstermeyip büyük başarılar sağladığını kanıtlamıştır. Çalışmalarda ayrıca *Nigella sativa*'nın kemik iliği büyüme oranını %250 gibi bir rakama çıkardığı ve tümörün büyümesini %50 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Bu durum, bağışıklık sistemini uyararak hücreleri virüslerin yok edici özelliğinden koruyan interferon üretimini artırmaktadır. Araştırmacılar, *Nigella sativa*'nın anti bakteriyel ve anti mikotik etkilerini onaylamış ve diyabet tedavisinde esas olan şeker seviyesini düşürmekte de faydalı olduğunu tespit etmişlerdir (109). Aynı zamanda araştırmacılar kemik oluşumu ve iyileşmesi ile ilgili çörek otunun osteoblast hücreleri üzerinde farklılaşması, çoğalması ve mineralizasyonu üzerinde değerlendirme yapıp anlamlı sonuçlar almıştır (114). Literatürde osteoblast, osteoklast, kapiller, inflamatuvar hücre sayısına ve yeni kemik oluşum miktarında anlamlı etkileri saptanmıştır (115).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından desteklenen DİŞ-158 kodlu bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda ve Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

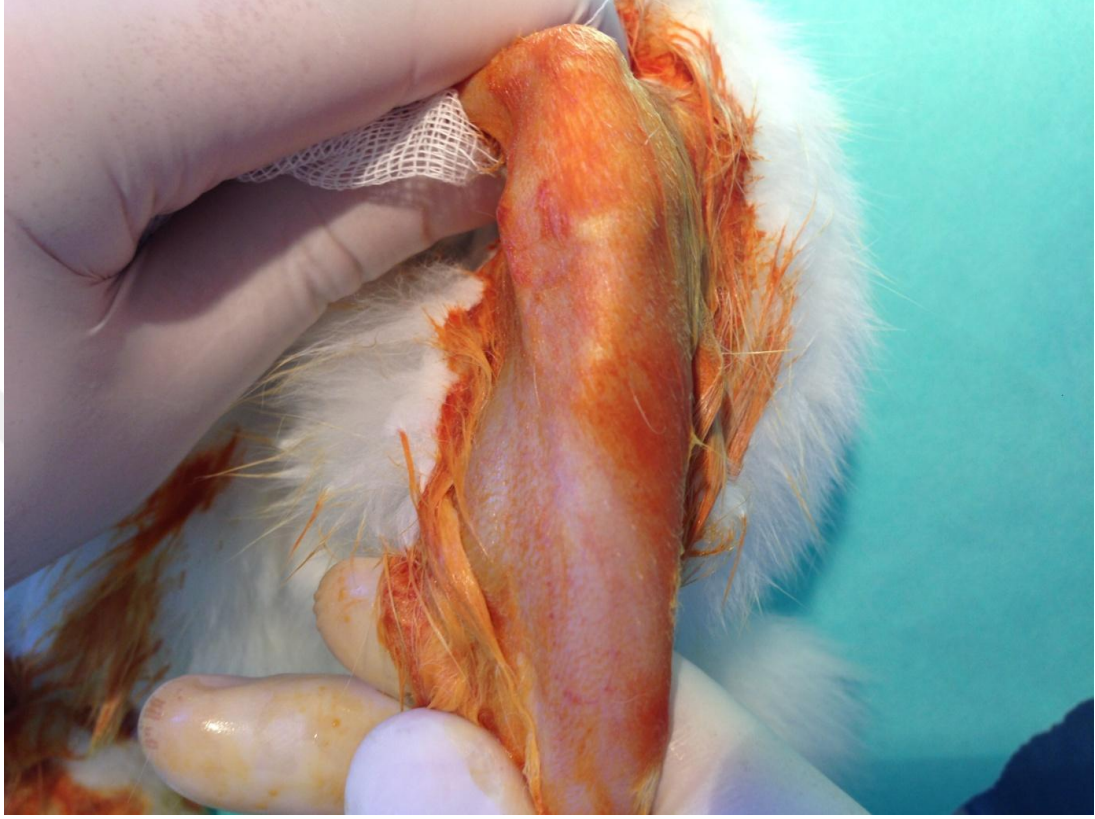
Çalışmaya başlamadan önce, 25.12.2014 tarih ve 63 sayılı Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurul onayı alındı ve çalışma sırasında Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurulu yönergelerinin 13. maddesinde belirtilen "Etik kurallara uygunluk esası" kararına uyuldu.

Çalışmamızda Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel Hayvanları'ndan temin edilen 6 aylık ortalama 2.5-3 kg ağırlığında 24 adet Yeni Zelanda (*Oryctolagus Cuniculus L*) cinsi erişkin erkek tavşan kullanıldı. Tüm hayvanların yem ve su ihtiyaçları sınırsız olarak giderildi. Yem olarak standart tavşan yemi kullanıldı. Tavşanlara hayvan odasında (22-24 °C de, %55-70 nem, 1 atm, 12 saat aydınlık/karanlık oda) standart koşullar uygulandı. Çalışma süresince deney hayvanları her kafeste tek bir hayvan olacak şekilde ve 50x80x50 cm boyutlarında paslanmaz çelik kafeslere yerleştirildi. Tüm hayvanlar cerrahi işlem öncesi, laboratuvara yerleştirildikten sonra optimal sağlık şartlarının sağlanması, enfeksiyondan korunmaları ve yeni yerlerine adaptasyonları için bir ay bakıma ve ön izlemeye tabi tutuldular.

3.1. Cerrahi İşlemler

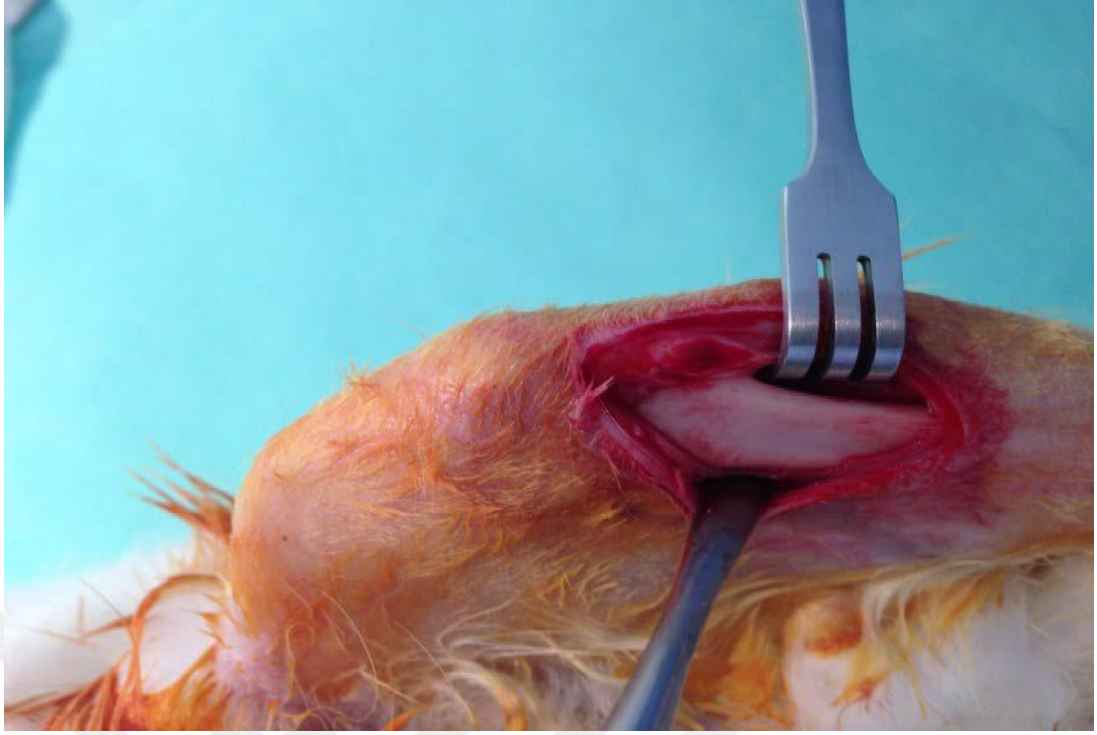
Tüm hayvanlar kas içi enjeksiyon yöntemi ile 10-20 mg/kg xylazine (Rompun 2%, Bayer, İstanbul, Turkey) ve 50 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar, Eczacıbaşı-Warner Lambert, İstanbul, Turkey) kullanılarak genel anestezi sağlandıktan sonra cerrahi işleme başlandı. İmplant materyali olarak eksternal altıgen platforma sahip 3.0x10 mm boyutlarında ADIN Dental Implant Systems (SLA Surface, Toureg-NP, Afula, Israel) dental implantlar kullanıldı.

Tek taraflı tibia kemiğinin proksimal bölgesi tıraşlandıktan sonra antiseptik solüsyonla bölge temizlendi.



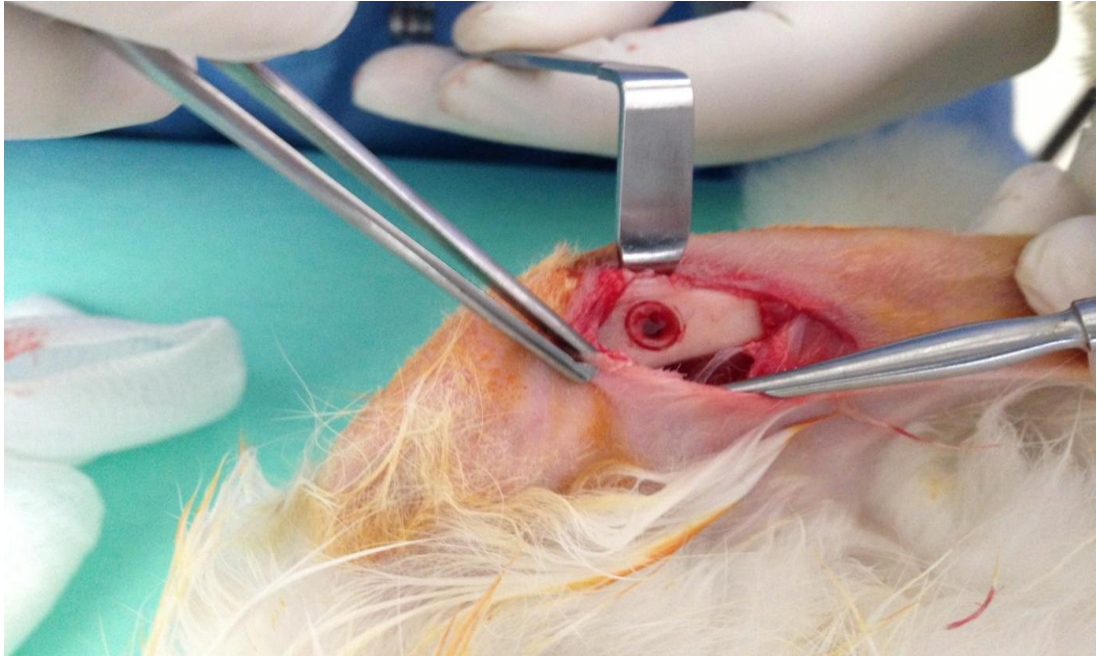
Şekil 3.1: Tek taraflı tavşan tibialarının tıraşlanması ve antiseptik solüsyon ile temizlenmesi

Steril cerrahi örtü ile kaplanan tibia bölgelerine steril film yapıştırılarak cerrahi alan hazırlandı. Tibia proksimal metafiz medialinden distale doğru 2-3 cm'lik cilt insizyonu yapılarak künt diseksiyonla cilt altı ve kas tabakaları geçildi. Tibia kemik yüzeyine ulaşıldı. Kemik üzerinde en az 6-7 mm kalınlık olması göz önünde bulunduruldu (Şekil 3.2).



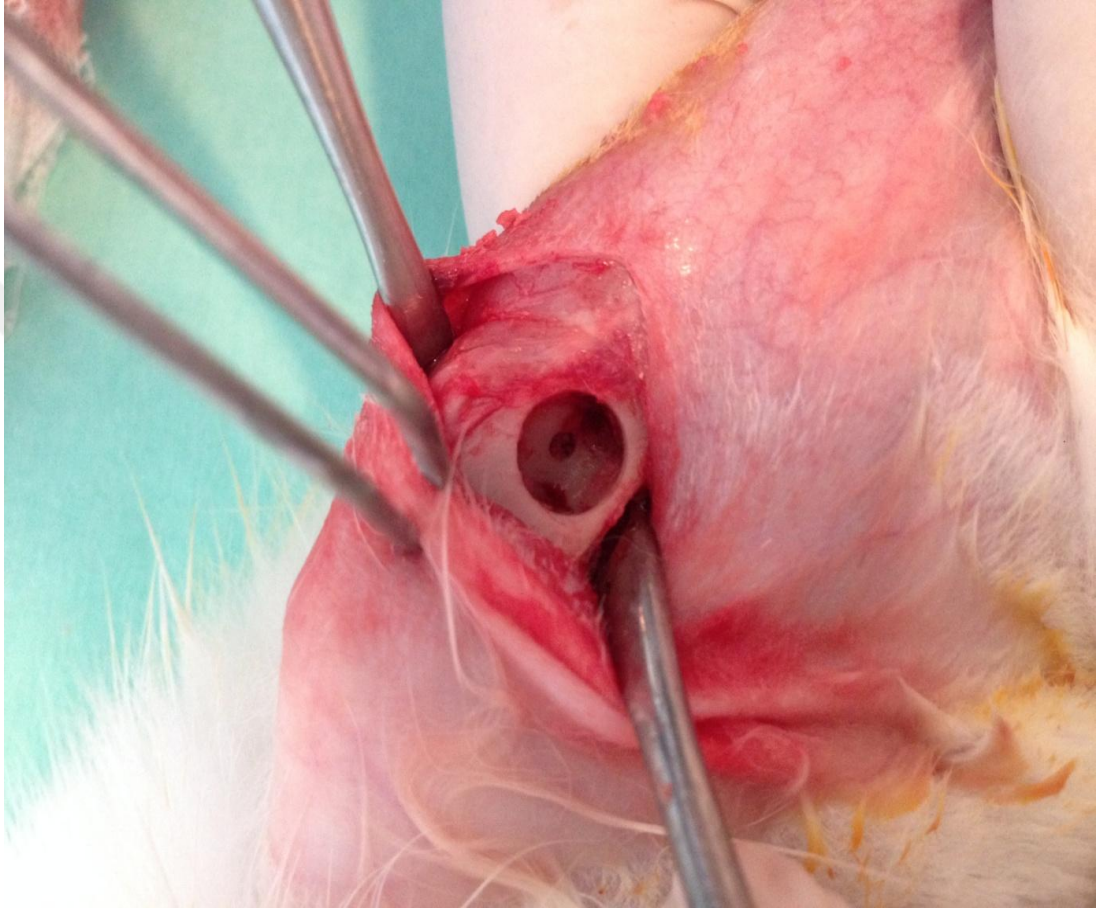
Şekil 3.2: İnsizyonun ardından kemiğe ulaşılması

Her hayvanın tibiasında 4 mm derinliğinde 9 mm çapında silindirik defektler oluşturuldu (Şekil 3.3). Tüm eş boyutlu defektler bu amaç için tasarlanmış trephine frez ile açıldı.



Şekil 3.3: 9 mm çapındaki trephine frez ile defektin oluşturulması

İmplant yuvası hazırlanırken, 3,0 çap ve 10 mm uzunlukta implantın yerleşeceği yuva 2.0x10 mm boyutlarındaki frezlerle hazırlandı. Böylece implantın koronal 4mm' lik kısmında çevresel olarak kemik teması olmayan bir açıklık oluşturuldu (Şekil 3.4).

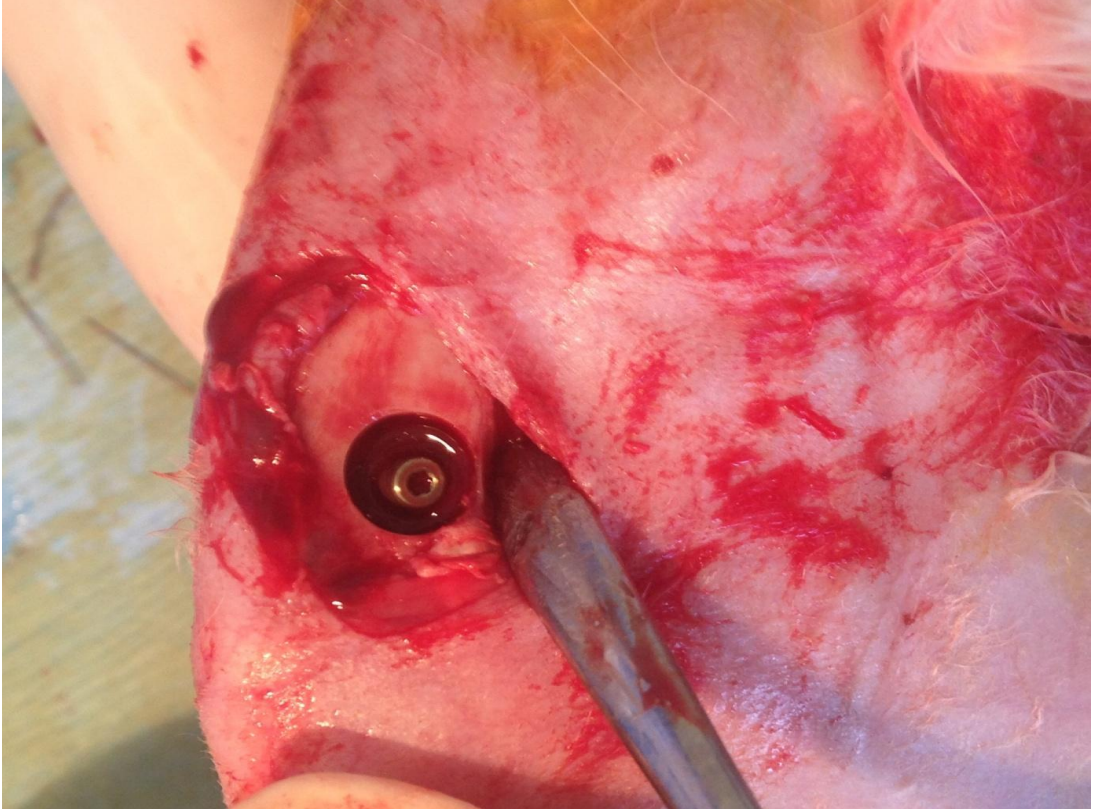


Şekil 3.4: Trepine frezle oluşturulan defektin çıkartılması

Ortaya çıkan defektin ortasındaki yuvaya 3.0 mm çapında 10 mm uzunluğundaki dental implantlar (ADIN ^{Dental Implant Systems,} SLA Surface, Toureg-NP, Afula, Israel) raşet yardımıyla primer stabilite sağlanarak yerleştirildi (Şekil 3.5, 3.6).

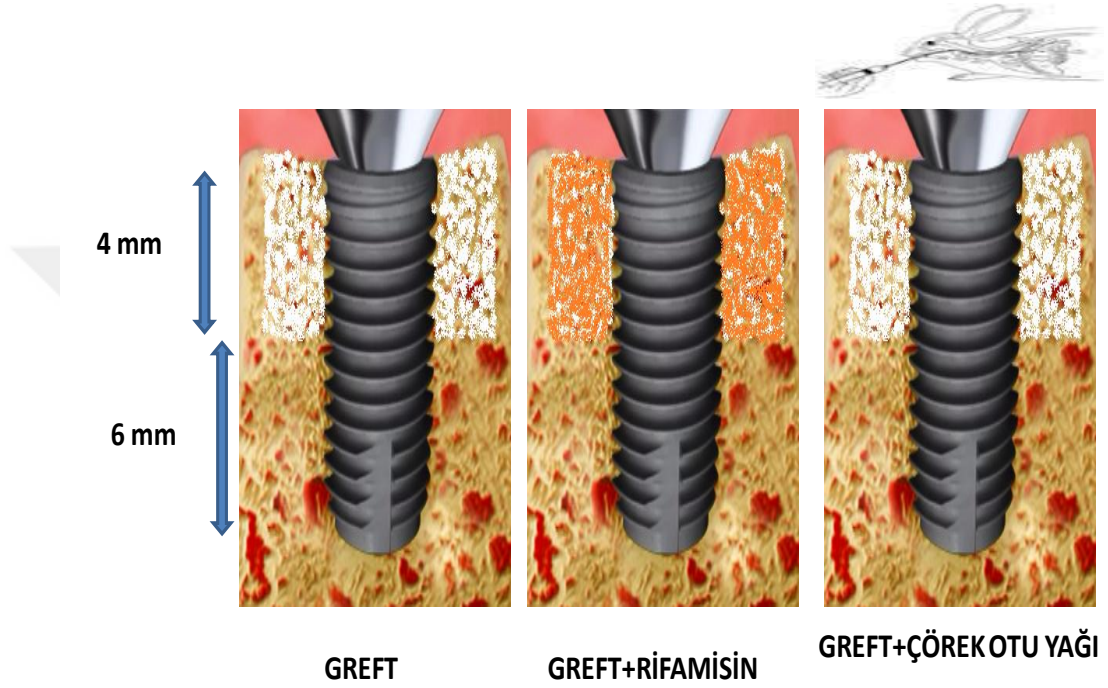


Şekil 3.5: Raşet yardımıyla dental implantın yerleştirilmesi



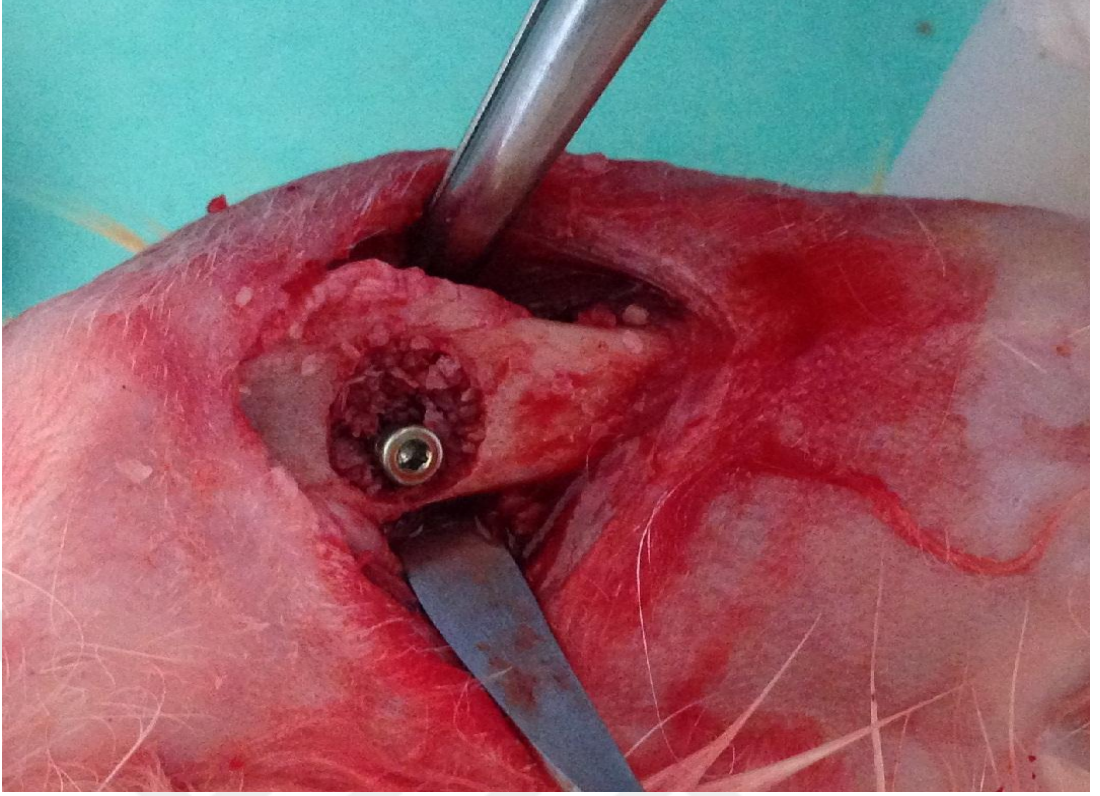
Şekil 3.6: Dental implantın görünümü

Tüm gruplarda koronal bölgede allogreftler (Maxxeus Community Tissue Services, Ohio USA) kullanıldı. İmplantların apikal 6 mm kısmı kemik içinde, koronal 4 mm' lik kısmı defektin içinde konumlandırıldı (Şekil 3.7).



Şekil 3.7: Cerrahi yöntemin şematik görüntüsü

Deney hayvanları 8'erli gruplara ayrıldı. Kontrol grubuna sadece greft, 1. deney grubuna greft+rifamisin, 2. deney grubuna ise greft ve orogastrik yol ile çörek otu yağı uygulandı.



Şekil 3.8: Kalan defektli bölgeye greft uygulanması



Şekil 3.9: İmplant çevresindeki defekte greft+rifamisin uygulanması

Operasyondan sonra eleve edilen epidermal flepte önce kas ve cilt altı fasiyalar suture edildi (Şekil 3.10). Ardından ise cilt 5-0 poliglaktin 910 (Vikril Jonson&Johnson/ethicon) sutur kullanılarak orijinal pozisyonuna suture edildi(Şekil 3.11). Postoperatif olarak deney hayvanlarına 50 mg/kg Seftriakson (Cephaxon-Toprak) IM ve 4 mg/kg Carprofen (Rimadyl- Pfizer) 20 cc flakon 3 gün süre ile subkütanöz olarak verildi.



Şekil 3.10. Kas ve cilt altı fasiyaların suture edilmesi



Şekil 3.11 Cildin suture edilmesi

Deney hayvanları daha önce hazırlanan uygun ortam koşullarında 28 günlük dinlenme periyoduna alındı. 2. deney grubundaki 8 adet tavşana 2 ml/kg çörek otu yağı orogastrik yol ile 28 gün boyunca verilmiştir.



Şekil 3.12: Çörek otu yağının görünümü



Şekil 3.13: Orogastrik yol ile çörek otu yağının verildiği enjektörün görünümü



Şekil 3.14: Orogastrik yol ile çörek otu yağının verilmesi

Tavşanlar 28 günlük iyileşmeden sonra 200 mg/kg i.p. sodyum pentobarbital kullanılarak sakrifiye edildi.

Tablo 3.1: Uygulanan cerrahi yöntemin şematik görüntüsü

Kontrol Grubu	1. Deney Grubu	2. Deney Grubu
İmplant yuvaya yerleştirilip defektli koronal bölgeye sadece greft uygulandı.	İmplant yuvaya yerleştirilip defektli koronal bölgeye greft ile karıştırılan rifamisin solüsyon uygulandı. (greft+rifamisin grubu).	İmplant yuvaya yerleştirilip defektli koronal bölgeye greft uygulandı. Orogastrik yol ile çörek otu yağı verildi. (greft+çörek otu yağı grubu)
8 adet	8 adet	8 adet

3.2. Histolojik Değerlendirme ve Histomorfometri için Kesitlerin Hazırlanması

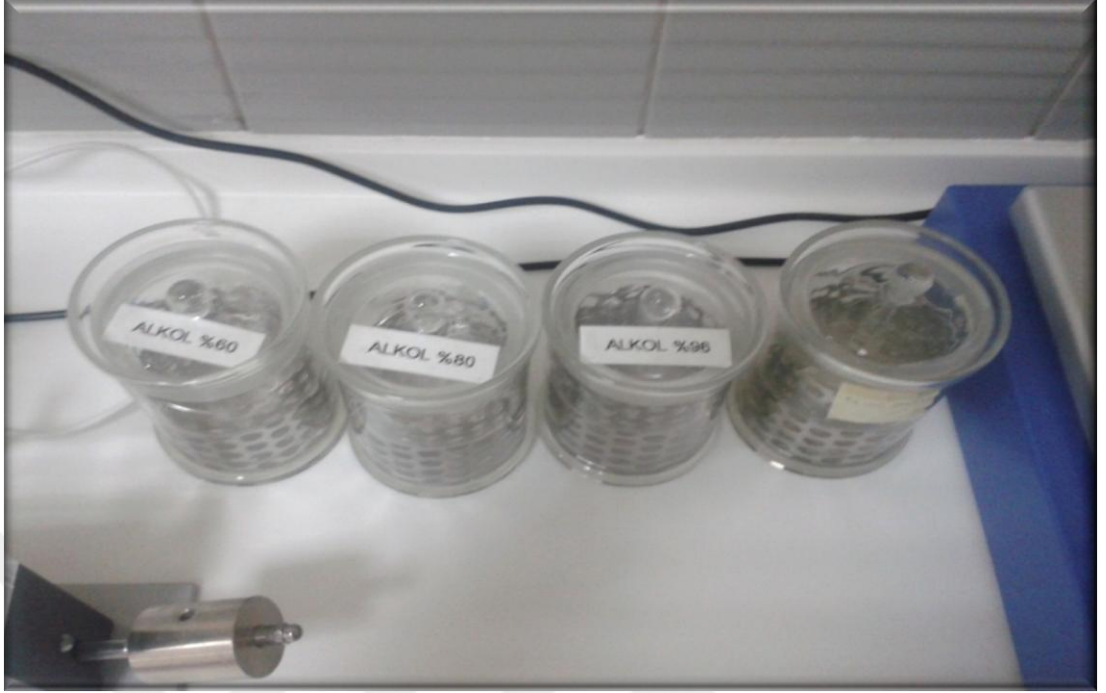
Tavşanların tibia bölgesine yerleştirilen dental implantlar ve tibianın boyun bölgesine açılan defektlere uygulanan greftler, 1 cm genişliğinde sağlam kemikle beraber çıkarıldıktan sonra dekalsifiye edilmemiş kesit hazırlama metoduna göre hazırlanmıştır. (Şekil 3.15)



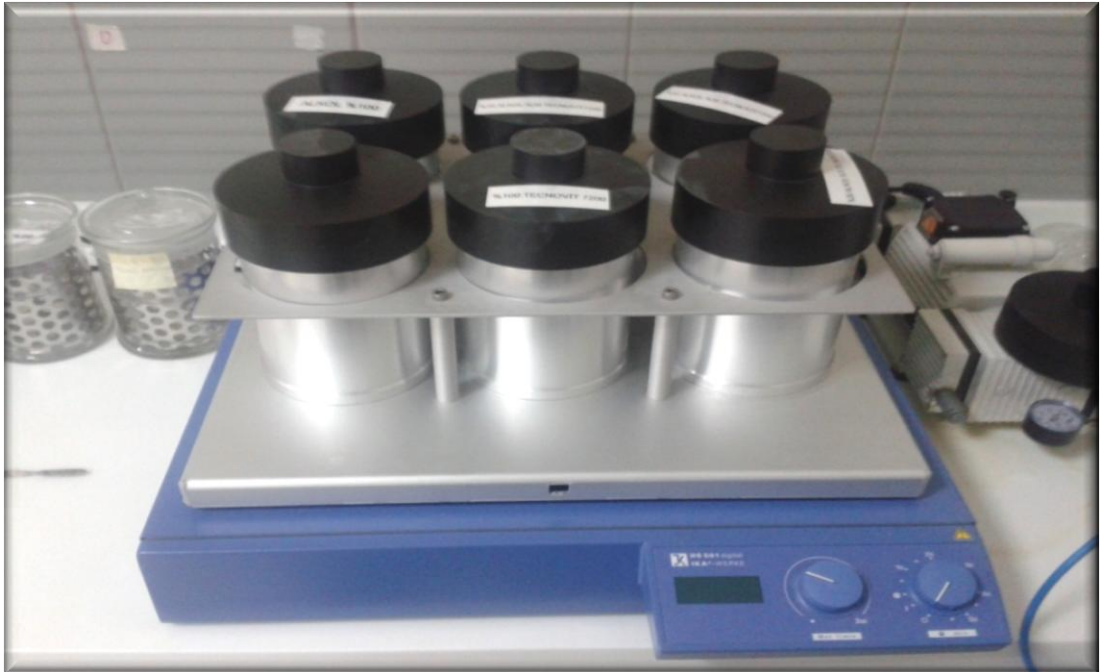
Şekil 3.15: İmplant uygulanan kemik segmentlerinin çıkarıldıktan sonraki görünümü

Çalışma bölgesi blok halinde çıkarıldıktan sonra % 4 'lük tamponlanmış formalin solüsyonunda en az 24 saat süreyle bekletildi. Örnekler %60, %80, %96, %100 oranlarında etanol içeren alkol havuzlarında birer gün süreyle dehidrate edildi. Dehidrate edilen örnekler sırasıyla, %30 metil metakrilat rezin (Tecnovit 7200) ve %70 alkol karışımında daha sonra %50 alkol %50 tecnovit 7200 , %70 Tecnovit 7200, %30 alkol ve en sonunda da %100 lük Tecnovit 7200 de bir gün vakum altında infiltre edildi. Daha sonra, örnekler metil metakrilat içeren kalıplara vakumlanarak gömüldü. Bu kalıplar 40°C'de, 450 nm dalga boyuna sahip ışıkta 8 saat süre zarfında polimerizasyona tabi tutuldu. Sertleşen bloklar, kutularından çıkarıldı. Bloklar düz alt yüzeylerinden bir pleksiglas lam üzerine Technovit 7210 VLC (Kulzer & CO. GmbH, Friedrichsdorf, Almanya) vasıtasıyla vakum altında yapıştırıldı.

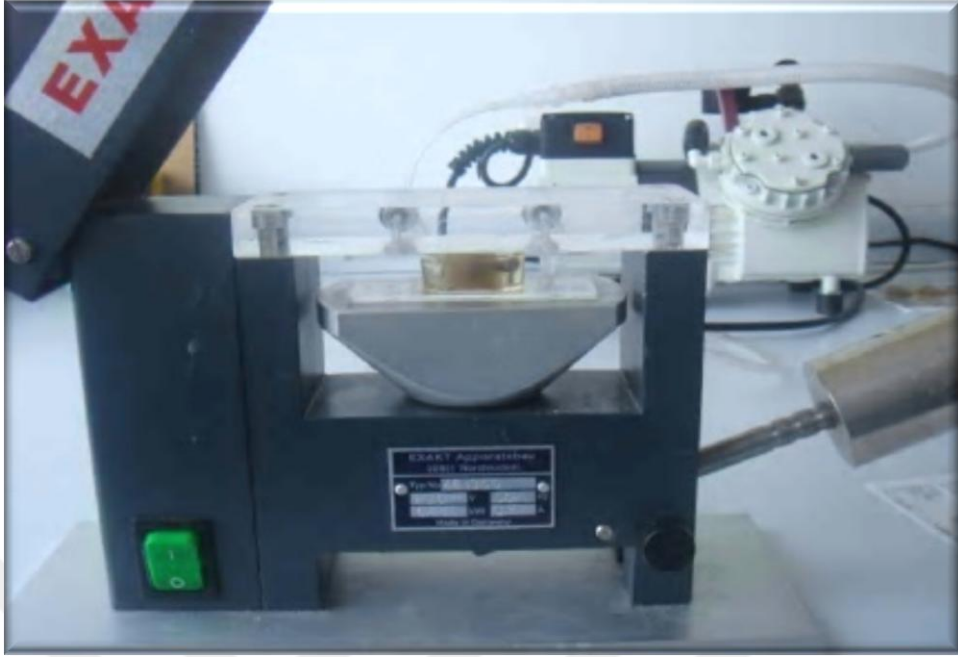
Örneklerden hassas kesme cihazındaki elmas testere (Exakt 300 CL, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya) yardımıyla 300-350 µm kalınlığında kesitler elde edildi. Daha sonra bu kesitler, mikro aşındırma sistemine (Exakt 400 CS, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya) bağlı zımparalar yardımıyla 40 µm kalınlığına kadar inceltildi. İsteğe bağlı olarak seçilen boyama yöntemi ile boyandıktan sonra, metil metakrilat kullanılarak üzerleri lamel ile kapatıldı.



Şekil 3.16: Örneklerin dehidrate edilesi için kullanılan alkol solüsyonları



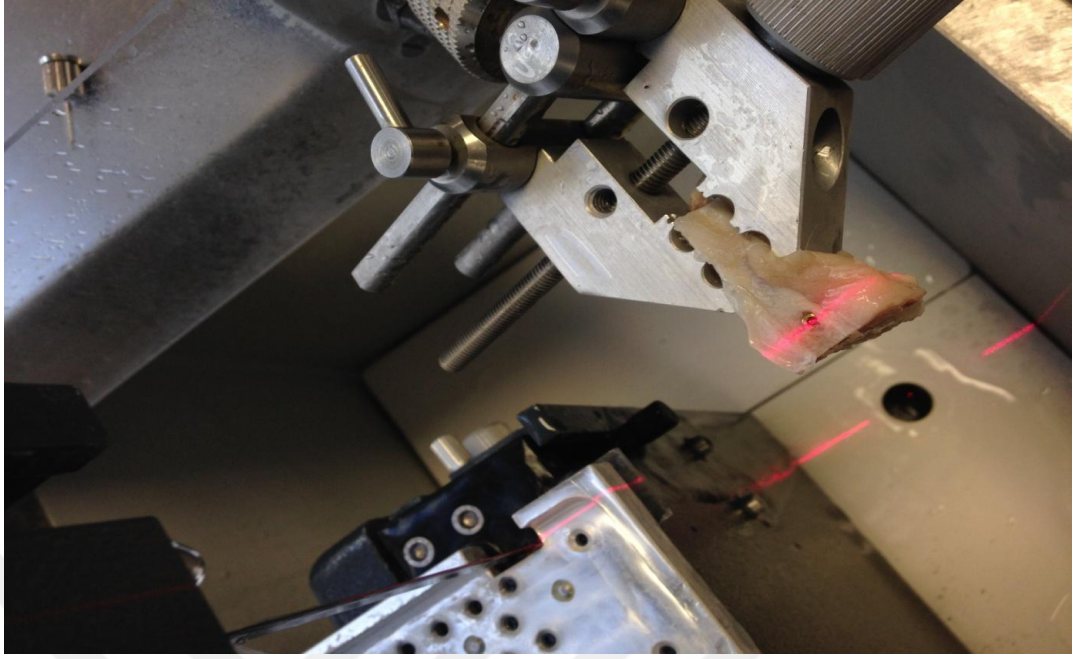
Şekil 3.17: Dehidrate edilen örneklerin infiltre edilmesinde kullanılan teknovit solüsyonları



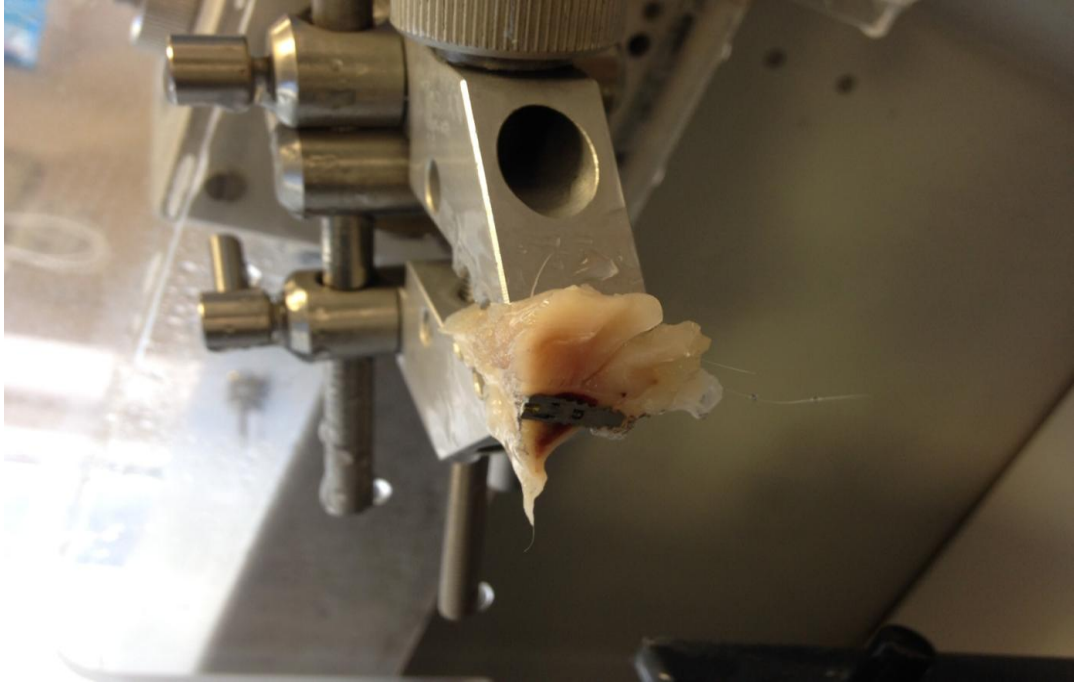
Şekil 3.18: Örnekleri içeren metil metakrilat rezin blokların lam üzerine vakum altında yapıştırılması



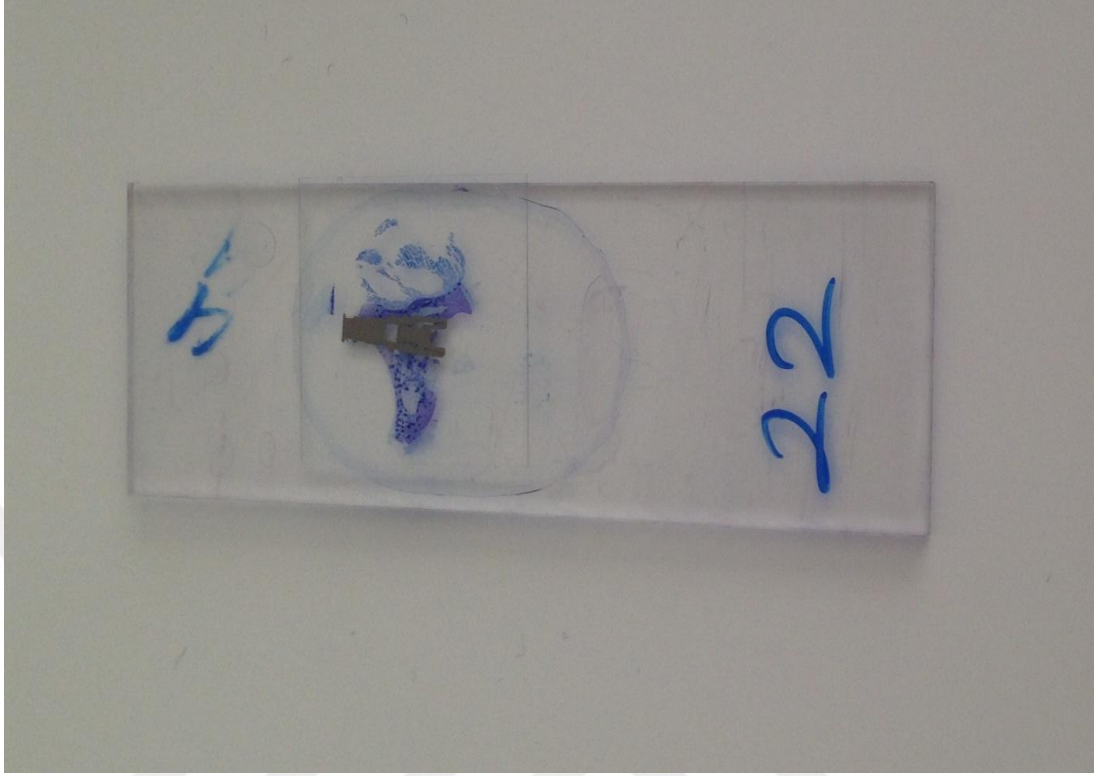
Şekil 3.19: Örneklerden kesit almak için kullanılan Exact sert doku kesme cihazı



Şekil 3.20: Örneklerin exact sert doku kesme cihazına yerleştirilmesi



Şekil 3.21: Exact sert doku kesme cihazında örneklerin uygulanması



Şekil 3.22: Aşındırma cihazında zımparalanmış örnek

Tüm kesitlerin görüntüleri histomorfometrik değerlendirme için ışık mikroskopuna (Olympus[®] CX41, Tokyo, Japan) bağlı dijital kamera (Olympus[®] DP 25, Tokyo, Japan) yardımı ile alındı. 4X ve 10X magnifikasyonda elde edilen dijital görüntüler üzerinde bilgisayar programı ile histomorfometrik analiz gerçekleştirildi (ImageJ).

Tüm gruplarda, implant-yeni kemik kontağı mesafesi; implantın en bazal kısmının üst tarafında oluşan yeni kemikteki kemik - implant kontakt alanlarının toplam uzunluğunu ölçerek, implanta komşu kemik sınırları takip edilerek bilgisayar programında otomatik olarak hesaplandı.

3.3.İstatistiksel Analiz

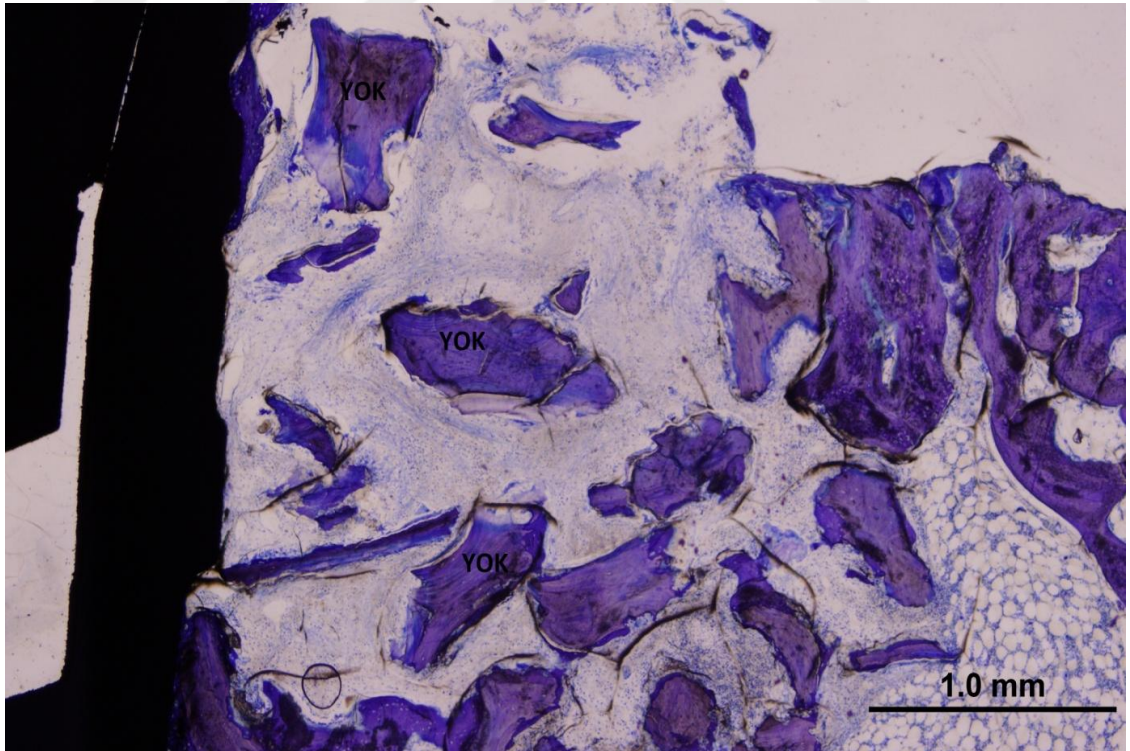
Çalışmanın verileri SPSS (Ver 14.0 for Windows) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım tespit edildi. Gruplararası farklılık parametrik test olan Anova Varyans Analizi testi ile değerlendirildi. Test sonucuna göre anlamlı farklılık belirlendi. Bu farkın nedenini belirlemek için post-hoc testlerinden Tukey testi uygulandı. Veriler tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.

4.BULGULAR

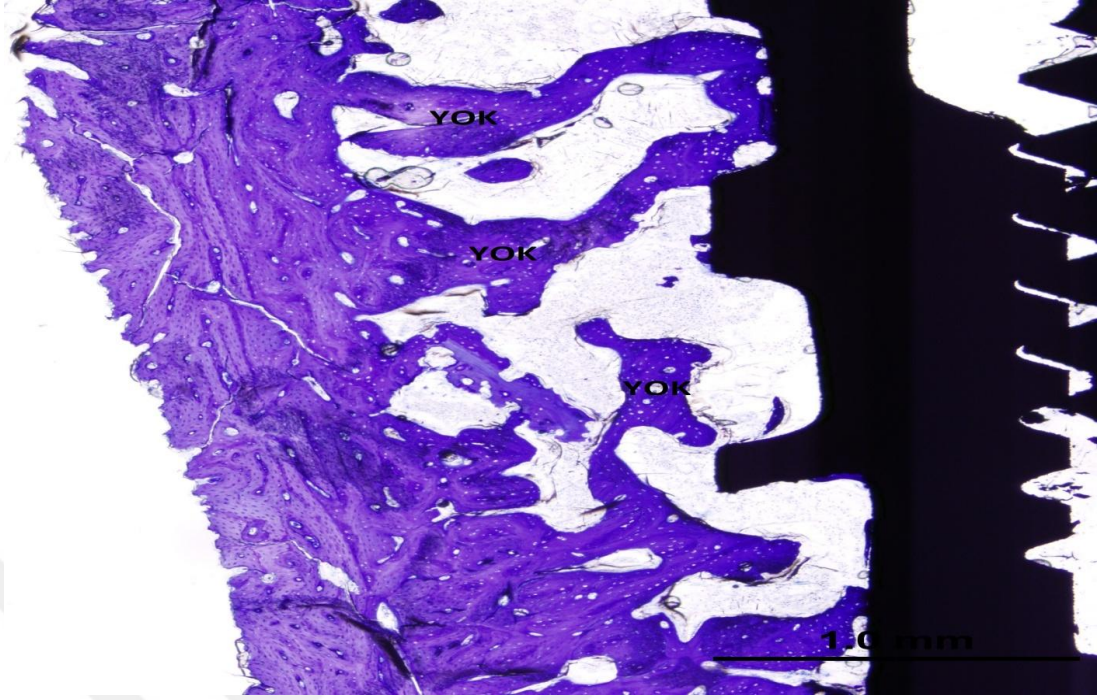
Çalışmamızda sorunsuz geçirilmiş 28 günlük iyileşme süreci ve iyileşme periyodu sonunda tüm implantlar başarılı bir şekilde osseoentegre olmuştur. Daha önce belirtilen metodlarla hazırlanan histolojik kesitlerin histomorfometrik ve kemik implant kontağı analizleri yapılmıştır.

4.1. Histolojik Bulgular

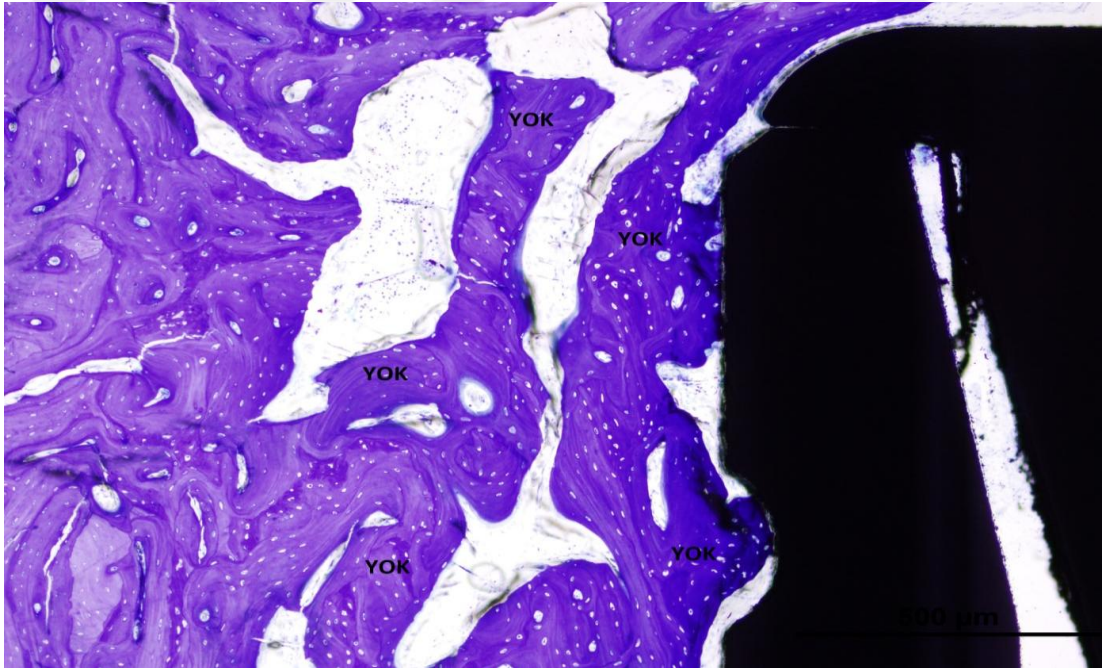
Yapılan çalışmadaki tüm gruplarda(greft, greft+rifamisin, greft+çörek otu yağı) implantların koronal kısmında yeni kemik oluşum alanları meydana geldi. Histolojik olarak her gruba ait oluşan kemik alanına bakıldı.



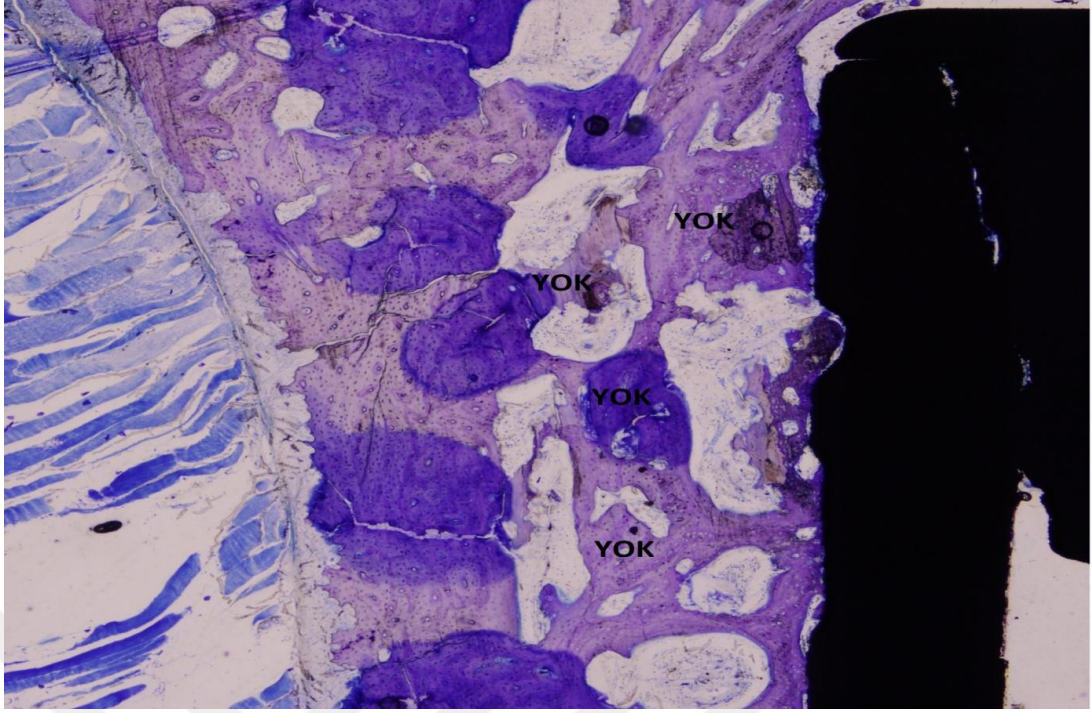
Şekil 4.1: Greft grubunda 28 günlük iyileşme sonunda koronal kısmını gösteren kesit.YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x



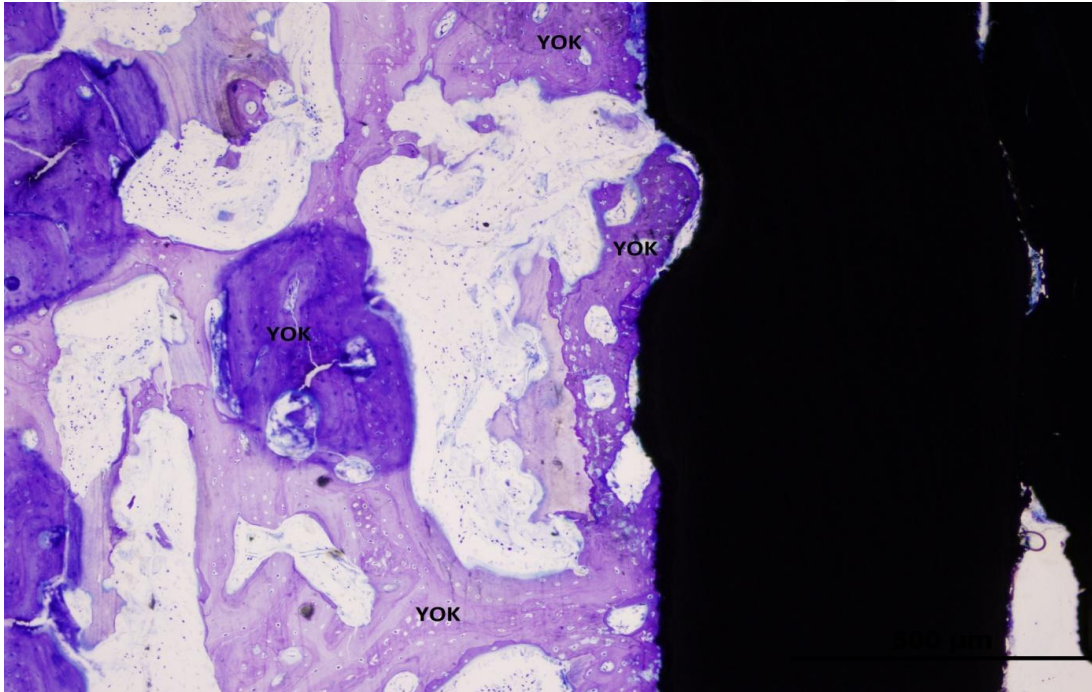
Şekil 4.2: Greft grubunda 28 günlük iyileşme sonunda koronal kısmını gösteren kesit.YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x



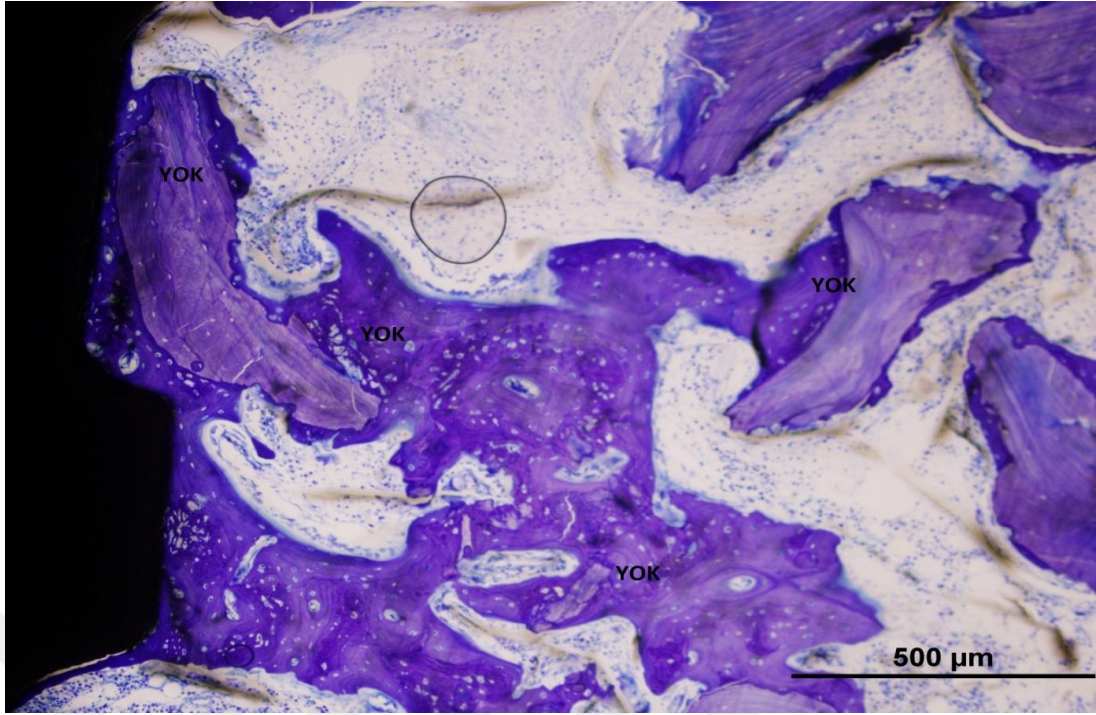
Şekil 4.3: Rifamisin grubunda 28 günlük iyileşme sonunda koronal kısmını gösteren kesit.YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 10x



Şekil 4.4: Rifamisin grubunda 28 günlük iyileşme sonunda koronal kısmını gösteren kesit.YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x



Şekil 4.5: Çörek otu yağı grubunda 28 günlük iyileşme sonunda koronal kısmını gösteren kesit.YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 10x

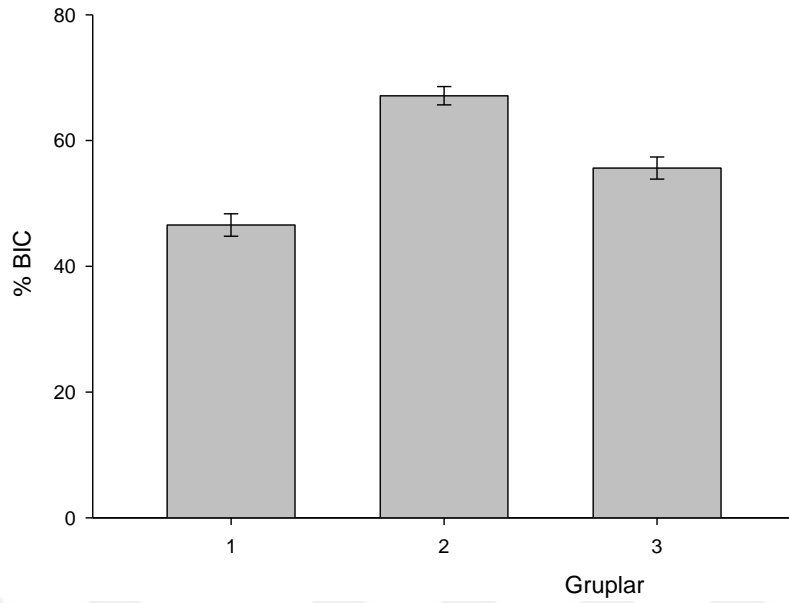


Şekil 4.6: Çörek otu yağı grubunda 28 günlük iyileşme sonunda koronal kısmı gösteren kesit.YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 10x

4.2. Histomorfometrik Bulgular

4.2.1. Kemik İmplant Kontaklı Değerlendirilmesi

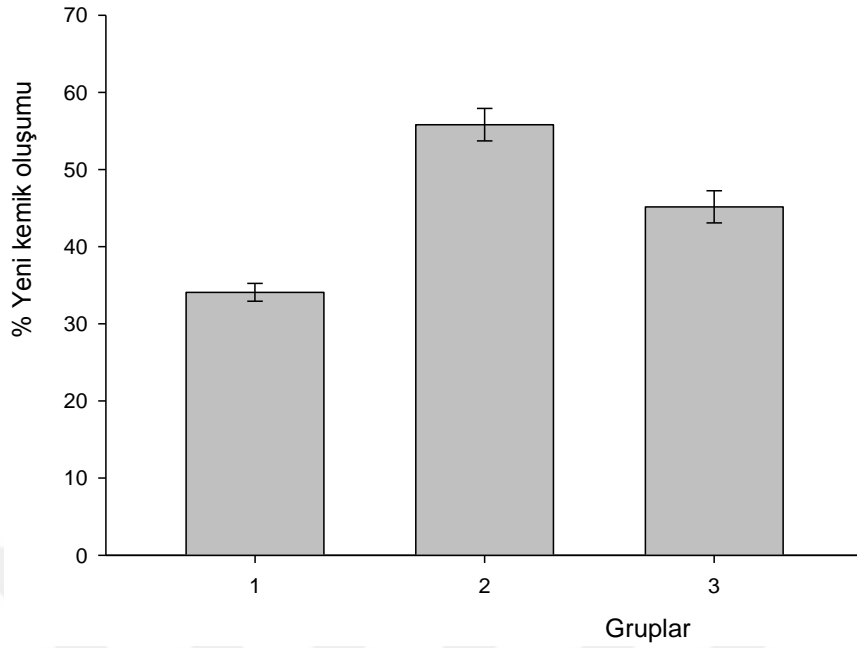
Dental implant koronal kısımdaki kemik implant kontaklı yüzdeleri greft grubunda % $46,57 \pm 3,59$; greft+rifamisin grubunda % $67,12 \pm 3,64$; greft+çörek otu yağı grubunda ise % $55,62 \pm 4,37$ olarak ölçüldü. Gruplara ait kemik implant kontaklı (BIC) değerleri karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında greft ile greft+rifamisin, greft ile greft+çörek otu yağı, greft+rifamisin ile greft+çörek otu yağı arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p < 0,05$).



Şekil 4.7: % BIC değerleri (1: Greft, 2: Greft+Rifamisin, 3: Greft+Çörek Otu Yağı)

4.2.2. Yeni Oluşan Kemik Alanının Değerlendirilmesi

İmplantın koronal bölümündeki yeni oluşan kemik alanları değerlendirildiğinde greft grubunda % $34,71 \pm 4,11$; greft+rifamisin grubunda % $55,37 \pm 4,89$; greft+çörek otu yağı grubunda ise % $45,75 \pm 3,69$ olarak ölçüldü. Gruplara ait yeni oluşan kemik alanı değerleri karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında greft ile greft+rifamisin, greft ile greft+çörek otu yağı, greft+rifamisin ile greft+çörek otu yağı arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p < 0,05$).



Şekil 4.8: % Yeni kemik oluşumu değerleri (1: Greft, 2: Greft+Rifamisin, 3:Greft+Çörek Otu Yağı)

Tablo 4.1: Gruplar arası BIC ve yeni kemik oluşumunun istatistiksel değerleri

Gruplar	BIC $\bar{X} \pm Ss$	Yeni kemik oluşumu $\bar{X} \pm Ss$
Greft	46,57±3,59	34,71±4,11
Greft+Rifamisin	67,12±3,64	55,37±4,89
Greft+ Çörek Otu Yağı	55,62±4,37	45,75±3,69
Sonuç	F=52,425 P=0,001	F=43,685 P=0,001

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

Gruplar arasında anlamlı farklılık vardır. ($p < 0,05$)

5. TARTIŞMA

Dental implantlar; kaybedilen dişlerin rehabilitasyonu için kullanılan, günümüzde biouyumluluğu evrensel olarak kabul görmüş titanyum ve türevlerinden yapılan aygıtlardır (1). Dişsiz hastaların rehabilitasyonunda kullanılan birçok geleneksel yöntem; artık yerini her geçen gün popülaritesi artan dental implantlarla yapılan tedavi girişimlerine bırakmıştır (116). Günümüzde, dental implantoloji ile ilgili oldukça yüksek klinik başarı oranları sunan çok sayıda çalışma vardır. Yüksek başarı oranlarına rağmen yapılan implantların %5-11'i başarısız olmakta ve sökülmektedir (117, 118).

Çalışmaya uygun deney hayvanının seçilmesi oldukça önemlidir. Dental implant araştırmalarında, birçok hayvan modeli kullanılmıştır. Dental implantlarla ilgili deneysel çalışmalarda kullanılan hayvan modellerinin koyun, köpek, domuz, rat ve tavşan olduğu bildirilmiştir (119). Seçilen hayvan modeli kemik rejenerasyonuna, implant osseointegrasyonuna izin vermeli ve yapılan çalışmalar diğer yapılan çalışmaları destekler nitelikte olmalıdır. Tavşanlar kas-iskelet sistemi ile ilgili araştırmaların yaklaşık olarak %35'inde kullanılmıştır (120). Yapılan çalışmalarda ilk haftadan itibaren 4 haftalık sürenin tavşanlarda yeni kemik oluşumu ve anjiyogenezi gözlemek için yeterli bir süre olduğu gösterilmiştir (121). Biz de çalışmamızda denekleri 28. günde sakrifiye ettik. İnsanlarda kemik oluşumunun, tavşanlara oranla 3 kat fazla zamanda gerçekleştiği bildirilmiştir (1). Tavşanlarda implant uygulamasında kullanılan bölge, tibia anterior üçgendir. Bu bölgeye rahatlıkla girişim sağlanabilir ve bölgenin içindeki kemik iliği boşluğu sayesinde iyileşme durumları daha kolay izlenebilir. Bununla beraber, implant çalışmalarında hayvan modeli olarak tavşan kullanıldığında, yerleştirilecek implant sayısı kısıtlanmaktadır. Her tavşan için uluslararası standart, her iki tibia metafiz bölgesine, üçer adet olmak üzere maksimum 6 implanttır. Kullanılacak implant boyutunun ve sayısının sınırlı olmasına rağmen, tavşan dünya genelinde en popüler deney hayvanıdır. Yaptığımız çalışmada tavşan tibiasına 1 adet implant yerleştirilmiştir.

Kemik dokusu rejenerasyon özelliğine sahiptir ve yaralanan kemik doku şekil ve fonksiyonunu yeniden kazanabilmektedir ancak yaralanma boyutu büyük olduğu zaman iyileşme sınırlı kalabilmektedir (14-16). Kritik boyutlu defekt; kemik dokuda,

canlının yaşamı boyunca şekil ve fonksiyon olarak kendiliğinden tamamen iyileşmesinin mümkün olamayacağı boyuttaki defekt anlamına gelir. Büyük boyutlu defektler, kemik doku yerine fibröz bağ dokusuyla iyileşme göstermektedir (16, 80, 122). Bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmada 8 mm'lik defekt oluşturulup iyileşmeyi histolojik açıdan incelemişlerdir. Kemik iyileşmesiyle çapının 5 mm'ye düştüğünü gözlemlemişlerdir. Ancak defektin merkezi fibröz bağ dokusuyla iyileşme göstermiştir (123).

Çalışmamızda 9 mm çapındaki defektlere 3.0 çapında 10 mm boyunda implantlar yerleştirilmiştir. Oluşturulan defektin boyu ise 4 mm ile sınırlı kalmıştır. Yani 6 mm lik kısmı direk kemik içine yerleştirilmiştir. İmplantın tüm boyunun yarısının kemik ile direk temasta olması primer stabilizasyon için ön koşuldur (124-126). Köpeklerde yapılan bir çalışmada 3.3 mm çapında 13 mm boyundaki implantların 8 mm'lik bölümü kemik içinde bırakılarak 5 mm'lik koronal bölümde histolojik değerlendirme yapmışlardır (127). Köpeklerde yapılan bir başka çalışmada 10 mm boyundaki implantları 5 mm'si defekt içinde 5 mm'si direk kemik içinde kalacak şekilde yerleştirmişlerdir (128). Bu nedenle çalışmamızda primer stabilizasyon açısından sorun olmamış, implant kaybı yaşanmamıştır.

Diş çekimi soketine immediyat yerleştirilen implantların konvansiyonel prosedürlere benzer klinik sonuçları olduğu bilinmektedir (129, 130). Hastalarda dişlerin çekimini takiben implant uygulaması için çekim boşluğunun belli bir süre kemikle rejenere olması beklenmektedir. Ancak immediyat implant uygulaması ile çekim boşluğunun kemikle rejenere olması için beklenen süre ortadan kaldırılmaktadır. Bu durumda hastalar uzun sayılabilecek bu süreyi beklemek zorunda kalmayacaklardır (86). İmmediyat implantasyon uygulamasının geleneksel uygulamaya göre bir başka avantajı da, iyileşme döneminde peri-implanter kemik dokusunun iyileşmesinde yaranın iyileşme potansiyelinden yararlanmasıdır (85, 86).

Osseointegrasyon, implant çevresindeki başlangıç anında oluşan pıhtı formasyonunun stabilizasyonuna ve aynı zamanda implant kemik ilişkisine bağlıdır (131, 132). Osseointegrasyon için implant kemik içinde stabil olmalıdır ve kemik-implant bağlantısı başarılı bir şekilde gerçekleşmelidir (133)

Dental implant materyali olarak günümüzde en çok titanyum ve alaşımları kullanılmaktadır. Lauten ve Monaghan (134) titanyum implantları; biyolojik uyumlu, biyoinert, kemiğe yakın elastisitesi, özgül ağırlığının düşük, antibakteriyel ve korozyona karşı yüksek direncinin olması nedeniyle en uygun implant materyali olarak bildirmişlerdir.

Dental implantların biyoyumluluğu, implant yüzeyinin kemik yapıcı hücreler olan osteoblastlar üzerindeki etkisine bağlıdır. Dental implantların uzun dönem başarısı için biyomateryal yüzeyi ve çevre dokular arasında sabit bir bağlantı gerekmektedir (135). Persson ve ark. 'nın yaptığı bir çalışmada; SLA yüzeyli ve işlenmiş yüzeyli implantların etrafında periimplantitis oluşturmuşlardır. Deney gruplarında iyileşme tamamlanmış ve her iki implantta da osseointegrasyon gerçekleşmiştir. Ancak; SLA yüzeyli implantlarda KİK miktarı (%83.7) işlenmiş yüzeyli implantlara (%21.8) göre daha fazladır (136). Yapılan klinik ve histomorfometrik çalışmalar asit ile pürüzlendirilmiş implantların pürüzlendirilmemiş titanyum implantlardan daha iyi KİK değerlerine sahip olduğunu göstermektedir (137). Çalışmamızda kullanılan dental implantlar da (ADIN, SLA Surface, Dental Implant Systems Ltd.) SLA yüzey özelliklerine sahiptir.

Maksillofasiyal bölgede kemik bütünlüğünü bozan etkenlerin başında akut ya da kronik travmalar, benign ve malign kemik lezyonları ile çenelerde dişlerin çoklu çekimine bağlı alveolar kayıplar gelir. Yapılan çalışmalarda, greft ile rekonstrükte edilmeyen defektlerde bölgeye bağ dokusu hücrelerinin göç edip fibrotik iyileşme prosedürünü aktif hale getirdiği rapor edilmiştir. Kemik iyileşme prosedürünün bağ dokusuna göre yavaş olması ve osteoblastlar oluşuncaya kadar defektin bağ dokusu ile dolması osteogenezisi olumsuz yönde etkilemektedir. Böyle bir durum sonucu oluşan fibrotik dokunun ise kemik dokusu gibi fonksiyon göstermeyip, kuvvetlere karşı dirençli olmaması en büyük dezavantajdır. Kemik dokusu gibi yapısal olarak sağlam olmayan fibrotik dokunun, defekt alanının fonksiyonunu yerine koyamaması; psödoartroz, enkapsülasyon, kaynamama (non-union) gibi olası problemleri de gündeme getirmektedir (138).

Kemiği içeren her türlü cerrahi uygulamalarda kemik greftlemesi sıklıkla kullanılmakta olan bir yöntemdir. Bu amaçla günümüzde pek çok malzeme kullanılmakta ve yenileri geliştirilmeye devam etmektedir. Kemik greftlemesinde kullanılan materyaller kemik iyileşmesine olan etki mekanizmalarına göre

sınıflandırılırlar (139). Osteokondüktif materyaller kemik ortama yerleştirildiklerinde kemik oluşturan hücrelerin tutunması ve çoğalması, yeni damarların oluşumu, kemik matriksinin oluşumu ve kalsifikasyonu için bir yapı iskeleti olarak işlev gören materyallerdir (140). Osteoindüktif materyaller ise, yerleştirildiği ortamdaki farklılaşmamış mezenkimal kök hücreleri kemik oluşturan hücrelere dönüşmeleri yönünde uyararak işlev gören materyallerdir (139, 140). İdeal kemik grefti materyalinin hem osteokondüktif, hem de osteoindüktif özelliği olmalıdır (141). Greft materyalleri içinde bu özellikleri taşıması ile “altın standart” olarak tabir edilen otojen kemik greftleri ilk seçenektir (142-144).Otojen kemik grefti, yerleştirilmesini takiben ilk 2 haftalık sürede osteojenik etki gösterir.Greftlemeden 2-6 hafta sonra osteoindüktif etkisi başlar ve 6 aya kadar sürer. Kemik defektlerinin tamirinde biyouyumlu ve hızlı revaskülarize olmalarından dolayı otojen kemik greftlerinin kullanılması altın standart olmakla birlikte, otogreftin elde edilmesindeki zorluk, ikinci bir cerrahi operasyon alanına ihtiyaç duyulması, istenilen miktarda greftin her zaman temin edilememesi, operasyon sonrası morbidite, ağrı gibi komplikasyonlar bu greftin kullanımını kısıtlamaktadır. Dolayısıyla diğer greft türlerinin kullanımını ve kombine tedavilerle etkinliklerinin artırılması gündeme gelmektedir (145). Otojen greftlerin bilinen dezavantajları nedeniyle implant çevresi defektlerin rejeneratif tedavisinde kemik oluşumunu stimüle eden bazı büyüme faktörleri ve materyaller önem kazanmaya başlamıştır. Allogreftler, alloplastik greftler ve ksenogreftler otogreftlere alternatif olarak üretilen greft çeşitleridir. Bunlardan allogreftler aynı türden fakat farklı genetik yapıya sahip canlılardan elde edilen greftlerdir. Genellikle farklı genetik yapıda insanlardan veya kadavralardan elde edilir. Alloplastik greftler, kemik mineral yapısına benzer olarak üretilen sentetik materyallerdir (39, 76).

Kemik, kendini yenileme ve yeniden şekillendirme kabiliyetine sahip bir doku olmasına rağmen, konjenital yetersizlikler sonucu oluşan deformiteler, travma, neoplazm, enfeksiyon veya cerrahi işlemler sonucu oluşan büyük kemik defektleri kendiliğinden iyileşmemektedir. Sadece küçük kemik defektleri kendiliğinden iyileşme özelliğine sahiptir. Büyük kemik defektlerini tedavi etmek ve iyileştirmeyi arttırmak için değişik greft materyallerine ihtiyaç duyulmaktadır (145, 146). Ağız ve çene yüz cerrahisinde, kret hacmini arttırmada, osteotomi açıklıklarının kapatılmasında, damak yarıklı hastalarda, implant uygulamalarında, kist ve tümör ameliyatları sonrasında, kemik rejenerasyonunun sağlanması amacıyla değişik greft materyalleri kullanılmaktadır (77, 145, 147-150).

Uygulanan implant etrafındaki boşluğun genişliğinin öngörüldüğü üzere spontan kemik iyileşmesi üzerine net bir etkisi vardır. Kendiliğinden iyileşmeyen kritik boyutta kemik defekti henüz net olarak belirlenmemiştir; çünkü sonuca etki eden çok fazla etmen vardır. Böyle olmasına rağmen, insanlarda genellikle, implantlar kemik hizasında bırakılsın ya da bırakılmasın implant çevresindeki 2 mm'den küçük boşluklar allogreft, ksenogreft ve membran kullanmadan kendiliğinden iyileşebilir (131).

Athanasiou ve ark. (151) tavşanlarda farklı greft materyallerinin kritik kemik defektlerine uygulandığı zaman sağladıkları iyileşmeyi histolojik olarak incelemiştir. Gruplarda 4.5 mm'lik kritik boyutlu kemik defekti oluşturmuşlardır ve gruplardan biri boş bırakılmıştır. Yapılan histolojik incelemeler sonucunda en başarılı kemik greftinin otojen kemik grefti olduğu belirlenmiştir ve otojen greftten sonra ise en başarılı greftin insan kaynaklı kemik grefti olduğu belirtilmiştir. Başka bir çalışmada Gülsün ve ark. (50) sentetik kemik grefti ile ksenojenik kemik greftinin osteogenezis üzerine etkileri deneysel olarak kıyaslanmış ve araştırmalarında greft uygulanan kaviterlerde kontrol grubuna göre daha başarılı bir osteogenezisin gerçekleştiğini saptamışlardır. Aynı şekilde Kaya ve ark. (138), sentetik alloplast greft materyali ile ksenojenik kemik greftinin osteogenezis üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, greft uyguladıkları kaviterlerde kontrol grubuna göre daha başarılı bir osteogenezisin gerçekleştiğini saptamışlardır.

Tanrikulu ve ark. (152) yaptıkları çalışmada, kemik içi defektlerde membran ile beraber allojenik kemik grefti uygulamış ve boş olan kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Rekonstrükte edilen defektlerde iyi bir kemik iyileşmesi görülürken, boş bırakılan defektlerin büyük kısmında ise fibrotik iyileşme görüldüğünü rapor etmişlerdir. Kavak ve ark. (153) ise, iki sentetik greft materyalini karşılaştırdıkları çalışmalarında, geniş kemik içi defektlerinde tam bir osteogenezis oluşumu için defektin greft materyalleri ile rekonstrükte edilmesinin gerektiğini bildirmişlerdir.

Polyzois ve ark. (124) yaptıkları çalışmada; geniş defektlerde ksenogreftlerin histolojik sonuçlarını anlamlı bulmuş, fakat 1 mm genişliğindeki küçük defektlerde greft eklenmesinin bir katkısı olmadığını belirtmiştir. İmplant çevresindeki 2.37 mm genişliğinde defekt Bi-oss ile tamamen örtülmüş, daha iyi KİK görülmüş ve yivlerin arasına greftsiz bölgeye göre daha iyi kemik iyileşmesi olmuştur.

Knox ve ark. (154) yaptıkları bir çalışmada implant boşluğunu hazırlayıp etrafını 4 mm' ye kadar genişletmişlerdir. İmplantlar yerleştirilmiştir ve membran kullanılmamıştır. İyileşme için 8 hafta beklenmiş ve kesitler alınmıştır. İmplantın koronal bölgesindeki KİK ve defekt miktarı değerlendirilmiştir. İmplant yüklemesini takiben implantla kemik arasında 0.5-2 mm arasında genişlik oluşmuştur. Böylelikle implant yerleştirilme esnasında 0.5 mm boşluk görülürse KİK seviyesinin kontrol grubuna göre daha apikalde seyredeceğini ve defekt oluşumunun gerçekleşmeyeceği görülmüştür.

De Santis ve ark. (155) köpeklerde yaptıkları bir çalışmada lateral dişin çekimini takiben dental implant yerleştirmişler ve koronal kısımda kritik kemik defekti oluşturmuşlardır. Koronaldeki defektlere otojen kemik grefti ve sığır kaynaklı kemik grefti uygulamışlar ve 4 ay sonra sakrifiye etmişlerdir. Sonuç olarak hem otojen hemde sığır kaynaklı kemik greftlerinin yüksek derecede kemik rejenerasyon yeteneği gösterdiği belirtilmiştir.

Paolantonio ve ark. (156) yaptıkları bir çalışmada kontrol grubu olarak normal bir kemiğe implant uygulamışlardır. Deney grubunda ise çekim soketine 2 mm boşluk kalacak şekilde implant uygulamasını değerlendirmişlerdir ve herhangi bir greft ya da membran kullanmamışlardır. Oluşturulan defekt sağlıklı bir şekilde iyileşmiş ve kontrol grubuyla deney grubu arasında herhangi bir fark bulunamamıştır.

Akimoto ve ark. (157) köpeklerde yaptıkları bir çalışmada işlenmiş yüzeyle implantın etrafındaki defektte kemik oluşumunu değerlendirmişlerdir. Çekim soketlerine implant uygulanmış ve koronalde 1.4 mm boşluk oluşturulmuştur. Üç aylık değerlendirme sonucunda tüm defektlerde tam bir iyileşme görülmüştür.

Caudill ve Meffert (158) köpeklerde defekt ile implant sınırındaki iyileşmeyi değerlendirmişlerdir. 4 mm genişliğinde defekt oluşturulmuş ve implantasyon işlemi yapılmıştır. Kemik ve implant yüzeyi arasındaki mesafe yaklaşık 1 mm olarak ölçülmüştür. 9 haftalık iyileşme sürecinin ardından sert doku iyileşmesi sorunlu olmuş ve implant yatağının marjinal bölümünde osseointegrasyon oluşmamıştır. Chen ve ark. (159) aynı şekilde yaptıkları çalışmada; enine ve boyuna olan küçük defektlerin membran ya da greft kullanmadan iyileştiğini belirtmişlerdir. Benzer şekilde Covani ve ark. (160) insanlarda yaptığı çalışmada, eğer defekt 2 mm' den küçükse bariyer ya da greft kullanmadan iyileşmenin gerçekleşebildiğini göstermişlerdir.

Ferrus ve ark. (161) yaptıkları çalışmada; bukkal kemik kalınlığı ne kadar geniş olursa horizontal boşluk dolununun o kadar iyi olacağını belirtmişlerdir. Spray ve ark. (162) diş çekimi sonrasında bukkaldaki kemik kalınlığının 2 mm'den büyükse genellikle vertikal kemik rezorpsiyonun görülmeceğini, eğer soket duvarları 2 mm'den küçükse ciddi kemik kayıplarının olabileceğini bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalara göre; implantın boyun bölgesinde bulunan kemik genişliği 1 mm'den az ise implant çevresindeki defektin iyileşmesi tam olarak gerçekleşmeyebilir. Carlsson ve ark. , Caudill ve Mefferd , Knox ve ark. ve Akimoto ve ark bu görüşe katılmalarına rağmen, yaptıkları çalışmada başka etmenlerin de önemini vurgulamışlardır. Benzer çalışmalar gösteriyor ki; implant yüzeyine bağlı olmakla birlikte, eğer implant ile kemik duvarları arasındaki mesafe 0.5-1 mm genişliğindeyse defektteki kemik iyileşmesinin tam olarak gerçekleşmeyeceğini bildirmişlerdir (154, 157, 158, 163). Boticelli ve ark. (124) yaptıkları bir çalışmada implant uygulamış ve sonrasında 4 ay beklemişlerdir. Kemik formasyonu için gereken süreden fazla beklendiğinde, kemik oluşumunda olumlu artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlara bakarak iyileşme için hem zaman hem de defekt genişliğinin etkili olduğu söylenebilir.

Yapılan bir köpek çalışmasında Boticelli ve ark. yapay defektle kendiliğinden oluşan defekti kıyaslamıştır. İmmedyat yerleştirilen implant çevresinde oluşturulan 1.25-2.25 mm arasında değişen defektlerin, kendiliğinden yeni kemikle dolduğunu göstermişlerdir. Yapay olarak oluşturulan defektlerin, implant yerleştirildikten sonra ortaya çıkan boşluklardan farklı iyileştiğini belirtmişlerdir. Doğal olarak kendiliğinden oluşan defektlerin kısmen onarım olduğunu, fakat yapay olarak oluşturulan defektlerin tamamen iyileştiği sonucuna varmışlardır (164).

Wetzel ve ark. (136) yaptıkları bir çalışmada defekt bölgesinin bariyer membran kullanılarak tamamen kemikle dolduğunu söylemişlerdir. Ancak defekt kendiliğinden periost ile kapanabiliyor ve pıhtı formasyonu oluşabiliyorsa ayrıca flep gerilim olmadan rahatlıkla ilk halinde konumlandırılabilirse bariyer membran kullanımının defekt iyileşmesine birşeyler katmayacağını söylemişlerdir. Fakat defekt iyileşmesi esnasında pıhtı oluşmuyor ve defektin fleple kapatılması zor olacaksa bu tarz defektlerde bariyer membran kullanımının defekt iyileşmesi için hayati olabileceği bildirilmiştir (165).

Ugulanan cerrahi operasyonlarda sterilizasyon başarıyı direkt olarak etkileyen çok önemli bir faktördür. Kontaminasyon ile post-operatif enfeksiyon oluşumu, greft

iyileşmesinin bozulması, implant başarısızlığı gibi komplikasyonlara neden olmaktadır. Etcheson ve ark. (166) yaptıkları çalışma ile bakteriyel dekontaminasyon için antibiyotik olan tetrasiklin ile klorheksidini karşılaştırmışlardır. Araştırma sonucuna göre tetrasiklinin daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Başka bir çalışmada Sivoella (167) kemik partiküllerini rifamisin, klorheksidin ve klindamisin ile dekontamine etmiştir. Klorheksidin ve klindamisin arasında dekontaminasyon yönünden herhangi bir fark bulmamıştır. Ancak rifamisin solüsyonun etkinliğini diğer ajanlara göre anlamlı bulmuştur. Sivoella ve Etcheson dekontaminasyon için antibiyotik solüsyonlarının ilk seçenek olduğunu söylemektedir.

Topikal antibiyotikler tıbbın pek çok alanında yıllardır uygulanmaktadır. Bu amaçla tetrasiklin, tobramisin, sefalotin, vankomisin, nitrofurazon, rifamisin, povidon iyot, klorheksidin gibi bir çok antibiyotik ve antibakteriyel ajan kullanılmıştır. Rifamisinle ilk lokal uygulama 1963'te akciğer kavernlerinde yapılmıştır (168). Cerrahi ve travmatik yaralarda enfeksiyonun önlenmesinde topikal antibiyotik uygulamasının çok etkili olduğuna dair pek çok yayın mevcuttur (169, 170).

Petri ve ark. (171) 25 adet gömülü yirmi yaş diş operasyonu sonrası çekim soketine antibiyotik (sefalotin ve tobramisin) katkılı allojenik kemik grefti uygulamış, osteitis ve enfeksiyon varlığı ile radyografik muayenede kemik yoğunluğu değerlendirilmiştir. Antibiyotik katkılı allojenik greft ile tedavi edilmiş hiçbir vakada enfeksiyon görülmezken 6 aylık radyografik muayenelerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kemik yoğunluğunda belirgin bir artış gözlenmiştir.

Sivoella ve ark. (167) tarafından 10 hasta üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, piezo ile yapılan gömülü üçüncü molar operasyonu esnasında kaldırılan kemik partikülleri toplanıp, bir grupta rifamisin içinde diğer grupta ise serum fizyolojik içerisinde bekletilerek bakteri üremesi karşılaştırılmıştır. Rifamisin solüsyonundaki örneklerde kontrol grubuna oranla istatistiki olarak daha düşük bakteriyel kontaminasyon gözlenmiştir.

Hooe ve ark. (172) neosporin (40mg Neomisin) solüsyonunun bakteriyel oluşum üzerine çok az etkili olduğunu bildirmişlerdir. Molina ve ark. (173) da neomisin ve polimiksin antibiyotik solüsyonu ile yıkadıkları greftlerin % 6'sında pozitif kültür elde ettiklerini rapor etmektedirler.

Mandell ve ark. (174) rifamisinin de içinde olduğu 9 farklı antimikrobiyal ajanla yaptıkları bir hayvan çalışmasında, farelere subkütanoz, intraperitonel veya

intravenöz stafilokok suşları enjekte edilmiş ve enfeksiyon kontrolünde rifamisin diğer antistafilokokal antibiyotiklerden daha etkili olduğu görülmüştür.

Araştırmalarda rifamisin lokal olarak enfeksiyonların tedavisinde, maksiller sinüs ya da fistül yollarının temizlenmesinde, yara abselerinin tedavisi ve kök kanal tedavisinde kullanıldığı rapor edilmektedir (175).

Iselin ve ark. (176) el yaralanmalarında topikal rifamisin kullanımının yararlı olduğunu, rifamisin hem enfeksiyonu kontrol altına aldığını, hem de yara iyileşmesini kontrol grubuna göre hızlandırdığını bildirmiştir. Çalışmasında el yaralanması sonrası ameliyat edilen hastalarda povidon iyot solüsyonu ile rifamisin topikal uygulamalarının etkinliği karşılaştırılmış, yara iyileşmesi miktarı ve kalitesi değerlendirilmiştir. Rifamisin grubunda enfeksiyon belirtilerinin belirgin şekilde azaldığı ve iyileşmenin daha hızlı olduğu görülmüştür.

Saydam ve ark. (177) yaptığı deneysel bir çalışmada, ratların sırtında oluşturulan tam kalınlıkta dairesel doku defektine nitrofurazon ve rifamisin uygulanmıştır. Sonuçta nitrofurazonun, tek başına uygulandığında, tam kalınlıktaki yaralarda iyileşmeyi geciktirdiği, ancak rifamisin ile kombine edildiğinde yara iyileşmesine olumsuz bir etkisinin bulunmadığı görülmüştür. Rifamisin nitrofurazon ile sinerjist etki gösterdiği görülmüştür.

Tuzuner-Oncul ve ark.'nın (178) yaptığı bir çalışmada mandibular simfiz bölgesinde osteomyeliti olan hastanın rutin amoksisilin grubu antibiyotik tedavisine cevap vermediğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte hastaya antibiyogram yapılması uygun görülüp sonucunda metisiline dirençli staphylococcus aureus (MRSA) tespit edildiğini belirtmişlerdir. Daha sonra hastaya 10 gün parenteral klindamisin verildiğini ve bu süre boyunca da defekt alanının rifamisin ile irrigate edildiğini belirtmişlerdir. 12 ay sonunda osteomyelit alanında enfeksiyon kalmadığını ve alanın kemikle dolduğunu tespit etmişlerdir.

Carvalho ve ark. (175) yaptıkları deneysel bir çalışmada diş çekimi yapmış ve çekim soketlerinde alveolit oluşturmuşlardır. Deney gruplarından birinde soketleri Rifosin ile irrigate etmiş, başka bir deney grubunda ise sokete Rifosin emdirilmiş Gelfoam yerleştirmişlerdir. Yapılan değerlendirme sonucunda sokete Rifosin emdirilmiş Gelfoam yerleştirilen grupta seyrek kemik yapımları izlenirken, irrigasyon yapılan grupta ise farklılaşmış kemikle dolmuş olduğu bildirilmiştir. Bizlerde çalışmamızda deney gruplarından birinde grefti rifamisin karıştırıp implantın koranal kısmında oluşturulan defekt kısmına yerleştirdik.

O'reilly ve ark. (179) ratlarda yaptığı deneysel bir çalışmada deneklerin tibiyal medullar kavitesini metisiline dirençli staphylococcus aureus (MRSA) uygulayarak enfekte etmiştir. Enfekte edilen bölgeye deney grupları olarak rifamisin, azitromisin ve klindamisin ayrı ayrı uygulanmıştır. Yapılan değerlendirmeye göre uygulanan ajanlardan enfeksiyona karşı en etkili cevabı rifamisin sağlamıştır.

Rifamisin abseli kaviterlerin yıkanmasında, perikoronitis tedavisinde, travmatik lezyonların ve enfekte alveolitisin tedavisinde kullanılmaktadır . Witso ve ark. (180) kemik greftlerinin rifamisin ya da diğer antibiyotiklerle yıkanmasıyla erken bakteriyel kontaminasyon riskinin azaldığını saptamışlardır.

Simsek ve ark. (108) yaptıkları bir tavşan çalışmasında farklı rejenerasyon teknikleri kullanarak yeni kemik oluşumunu histomorfometrik olarak değerlendirmişlerdir. Kullanılan 24 adet tavşanın tibialarına 9 mm genişliğinde defekt oluşturup koronal bölge açıkta kalacak şekilde implant yerleştirmişlerdir. Deney gruplarından birinde implantın koronal bölgesindeki defekte allogreftle beraber lokal olarak rifamisin uygulanmıştır. 28 günlük deneyin sonucuna göre rifamisin uygulanan gruptaki yeni kemik oluşum miktarı kontrol grubuna göre oldukça anlamlı bulunmuştur.

Taşdemir ve ark.'nın (181) yaptığı bir çalışmada deney hayvanlarından alınan otojen onley greft kontamine edilmiş ve rifamisin ile dekontaminasyonu sağlanmıştır. Dekontamine edilen greft, deney hayvanına uygulanmış ve yapılan histolojik değerlendirmeye göre greft alanında salınan BMP miktarının anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada Yaman ve ark. (182) rifamisinin kemik iyileşmesinde diğer kullanılan solüsyonlara göre daha uygun olduğunu rapor etmişlerdir.

Çörek otu yağı içinde barındırdığı; hoş kokulu yağlar, elementler ve vitaminler gibi içerdiği yüzden fazla öğeden dolayı oldukça faydalıdır. İçinde omega 3 ve omega 6 ihtiva eden %58 oranında temel yağ aside vardır. Bunlar, bağışıklık sistemini alerji enfeksiyonlara karşı güçlendirip dengeleyerek kronik hastalıklara karşı koruma sağlayan Prostaglandin E1 oluşumu için gereklidir. Bu oluşum sağlıklı hücreleri virüslerden koruyup tümör oluşumunu engeller (113).

Nigella sativa (çörek otu) ile ilgili olarak son zamanlarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, antioksidan, antikanserojen, antibakteriyel, antiülser, antifungal, antitümör, antialerjik etkilerinin olduğu bilinmektedir (10-13). Çörek otu yağının kemik metabolizması üzerine de etkilerinin olduğu bilinmektedir. Özdemir

ve ark. (183) yapmış olduğu bir çalışmada; ratlarda 1. molar dişte periodontal bir defekt oluşturup alveolar kemik kaybını histopatolojik olarak incelemişlerdir. Deney gruplarından birine orogastrik yolla çörek otu yağı verilmiştir. Araştırma sonucuna göre çörek otu yağı kullanılan grupta kontrol grubuna göre çok daha az kemik kaybı görülmüştür. Ayrıca osteoklast miktarı en düşük seyirli olup; enflamatuvar mediatörler ve sitokinler bakımından yüksek seviyede bulunmuştur. Bizde yaptığımız çalışmada sistemik olarak çörek otu yağı kullandık. Kemik metabolizması üzerine olan etkisiyle implant etrafındaki kemiğin iyileşme hızını arttırılabilir, daha kaliteli kemik oluşumunu sağlayabilir ve böylelikle osseointegrasyon süresi kısaltılabilir.

Bruits ve Bucar'ın (184) yaptıkları bir çalışmada NS esansiyel yağının antioksidan aktivitesini araştırmışlar ve radikal süpürücü özelliklerini göstermişlerdir. Aynı zamanda etkili bir hidroksil radikal süpürücü ajanlar olduklarını da belirtmişlerdir. Çörek otu, gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel etki göstermiş ve *Nigella sativa*'nın dietileter ekstresi ise, gram-pozitif bakteri olan *Staphylococcus aureus* ve gram-negatif bakteriler olan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* karşısında konsantrasyona bağlı bir inhibisyon göstermiştir (185). Buna ilave olarak, *Nigella sativa*'nın eter ekstresi birçok antibiyotik ile sinerjik ve additif antibakteriyel etki göstermiştir. *Nigella sativa*'nın eter ekstresi, *V. cholera*, *E. coli* ile *Shigella dysenteriae*'nin tüm türleri dahil ilaca dirençli bakteriler için daha etkilidir. *Nigella sativa* tohumu dietileter ekstresi stafilokok enfeksiyonunu başarılı bir şekilde ortadan kaldırmıştır (185). İn-vitro ve in-vivo ortamda yapılan araştırmalar, *Nigella sativa* tohumlarının etkili bileşenlerinin antitümör etkiye sahip olduğuna işaret etmektedir. *Nigella sativa*'nın uçucu yağının farklı tipteki insan kanserli hücrelerinde etkisi araştırılmıştır. Meme kanserli hücrelerin sulu veya alkollü ekstrelere maruz bırakılması sonucu hücre büyümesi tamamen inaktive olmuştur (185). F. Işık ve ark. (111) yapmış oldukları deneysel kolit modelinde *Nigella sativa* yağının serum kolesterol ve trigliserit seviyesini düşürdüğü, oksidan parametrelerde azalmaya neden olurken antioksidan enzim seviyelerinde artışa neden olduğu belirtilmiştir. Çörek otu yağının biyolojik membranlardaki lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir. El-Abhar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, NSY'nun 4 hafta oral alımının karaciğer fonksiyon testleri üzerindeki etkileri karbon tetraklorürle (CCl₄) indüklenen hepatoksisite ile araştırılmıştır. NSY, CCl₄ ile hepatoksisitenin indüksiyonundan önce 4 hafta verilmiş ve sonuçta CCl₄

hepatoksisitesine karşı kısmen koruyabildiği görülmüştür. NSY 4 hafta süreyle 800 mg/kg dozunda oral olarak alındığında serum total kolesterol, LDL (düşük dansiteli lipoprotein) ve trigliserit düzeylerinde önemli bir azalmaya yol açarken, serum HDL (yüksek dansiteli lipoprotein)'inde anlamlı bir artış sağlanmıştır. Kanter ve ark. (186) yaptıkları bir çalışmada, CCl₄ ile muamele edilen deney hayvanlarında *Nigella sativa* (NS)'nin lipid peroksidasyonu ve karaciğer enzim aktivitelerini azaltırken, antioksidan savunma sistemini oluşturan enzim aktivitelerini arttırmıştır.

Çörek otu yağının birçok faydalı özelliği bilinmesine rağmen kemik metabolizması ile ilgili yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. A. Wirries ve ark. (114) yaptıkları bir çalışmada çörek otu yağının osteoblast hücreleri üzerinde farklılaşması, çoğalması ve mineralizasyonu üzerinde değerlendirme yapıp anlamlı sonuçlar almıştır. Osteoblast hücreleri, farklı miktarlarda *Nigella sativa* uygulanarak 14 gün boyunca kültür edilmiştir. Mineralizasyon bakımından kalsiyum değerleri Alizarin Red kullanılarak ölçülmüştür ve anlamlı bir şekilde artış olduğu ortaya koyulmuştur.

İ. Kara ve ark. (115) yapmış oldukları bir çalışmada, verilen sistemik çörek otu yağının hızlı maksiler genişletme sürecinde kemik yapım yıkım ilişkisine olan etkisini araştırmışlardır. Çalışmada dört grup oluşturulup grupların birinde ekspansiyon ve retansiyon periyotlarında sistemik çörek otu yağı verilmiştir. Araştırma sonucuna göre gruplarda osteoblast, osteoklast, kapiller, inflamatuvar hücre sayısına ve yeni kemik oluşum miktarına bakılmıştır. Histolojik bulgulara göre; sistemik çörek otu yağı uygulanan grupta bu değerler anlamlı şekilde yüksek bulunmuş olup kapiller hücre bakımından fark bulunamamıştır. Asıl önemli fark, oluşan yeni kemik miktarında ortaya çıkmıştır ve sistemik çörek otu yağı verilen deney grubunda önemli miktarda artış görülmüştür.

Çalışmamızda implant çevresinde oluşan değişiklikleri incelemek amacıyla örnekleri histomorfometrik olarak değerlendirdik. Çalışmamızın histomorfometrik bulgularına göre gruplar arasında yeni oluşan kemik miktarı ve kemik implant kontağı değerleri arasında önemli bir farklılık bulduk. Ayrıca greft+rifamisin grubu ile greft+çörek otu yağı grubu arasında anlamlı derecede farklılık vardır. Rifamisininin yeni kemik oluşumu üzerine olan olumlu etkisi çörek otu yağı uygulamasına göre daha fazladır. Bu sonuca göre rifamisin ve çörek otu yağının kemik oluşumuna pozitif bir etkisinin olduğu söylenebilir. Bu yönden çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumluluk göstermektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

28 günlük iyileşme sonunda greftle beraber uygulanan rifamisin ve çörek otu yağının, koronal bölgesi defektli implantlardaki kemik iyileşmesi ve kemik implant kontağı değerlendirilmiştir. Çalışmamızda uyguladığımız tüm defektlerde komplikasyonsuz iyileşme gözlenmiştir. İmplantlar etrafında elde edilen kemik rejenerasyonu ve BIC değerleri yüzdeler (%) şeklinde incelenmiştir. Elde edilen bulgular ve istatistiksel değerlendirmeler sonucunda rifamisin ve çörek otu yağı implant çevresinde oluşturulan defektlerde kemik oluşumunu ve osseointegrasyonu anlamlı şekilde arttırmaktadır. Dental implant koronal bölgesinde oluşturulan defektlerde sadece allogreft uygulanan grup ile rifamisin veya çörek otu yağı uygulanan gruplar arasında yeni oluşan kemik bakımından anlamlı bir fark vardır. Ayrıca greft+rifamisin grubundaki yeni oluşan kemik değeri greft+çörek otu yağı grubundakinden anlamlı şekilde fazladır. Aynı şekilde sadece allogreft uyguladığımız grup ile rifamisin veya çörek otu yağı uygulanan gruplar arasında kemik-implant kontağı (BIC) bakımından da anlamlı bir fark vardır. Bununla birlikte greft+rifamisin grubundaki kemik-implant kontağı(BIC) greft+çörek otu yağı uygulanan gruba göre anlamlı miktarda yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak rifamisinin lokal olarak ve çörek otu yağının oral yolla maksillofasiyal cerrahide kullanılmasının osteogenezisi olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir. Fakat rifamisinin kemik oluşumuna etkisi çörek otu yağından daha yüksek olduğu için rifamisinin kullanılmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Misch CE, Qu Z, Bidez MW. Mechanical properties of trabecular bone in the human mandible: implications for dental implant treatment planning and surgical placement. *J Oral Maxillofac Surg*, 57(6): 700-706, 1999.
2. Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 3(2): 81-100, 1969.
3. Wood MR, Vermilyea SG, Committee on Research in Fixed Prosthodontics of the Academy of Fixed P. A review of selected dental literature on evidence-based treatment planning for dental implants: report of the Committee on Research in Fixed Prosthodontics of the Academy of Fixed Prosthodontics. *J Prosthet Dent*, 92(5): 447-462, 2004.
4. Branemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen O, Ohman A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl*, 16: 1-132, 1977.
5. Tezulaş E. and Özkan C.D. Decontamination of autogenous bone grafts collected from dental implant sites via osteotomy: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 106: 679-84, 2008.
6. Alfaro F.H. *Bone Grafting in Oral Implantology Techniques and Clinical Applications*, Quintessence Publishing Co. Inc, London. 9–15, 2006.
7. Kökden A. ve Türker M. Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan kemik greftleri ve biyomateryaller. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hek Fak Derg*, 2: 134–140, 1999.
8. Peterson L.J. and Ellis III E. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery: Surgical Reconstruction of Defects of the Jaws*, Mosby, USA. 3rd ed, chapter 28,1998.
9. Kayaalp, S.O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. *Feryal matbaacılık, Pelikan Tıp ve Teknik kitapçılık, Ankara*, 225,2009.
10. Al-Naggar TB, Gomez-Serranillas M P, Carretero ME, Villar AM. Neuropharmacological activity of *Nigella sativa* L. extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 88: 63-68,2003.

11. Aljabre SH, Randhawa MA, Akhtar N, Alakloby OM, Alqurashi AM, Aldossary A. Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *J Ethnopharmacol*, 101(1-3): 116-119, 2005.
12. Awad EM. In vitro decreases of the fibrinolytic potential of cultured human fibrosarcoma cell line, HT1080, by *Nigella sativa* oil. *Phytomedicine*, 12(1-2): 100-107, 2005.
13. Kirui PK, Cameron J, Benghuzzi HA, Tucci M, Patel R, Adah F, Russell G. Effects of sustained delivery of thymoquinone on bone healing of male rats. *Biomed Sci Instrum*, 40: 111-116, 2004.
14. Kruse A, Jung RE, Nicholls F, Zwahlen RA, Hammerle CH, Weber FE. Bone regeneration in the presence of a synthetic hydroxyapatite/silica oxide-based and a xenogenic hydroxyapatite-based bone substitute material. *Clin Oral Implants Res*, 22(5): 506-511, 2011.
15. Donos N, Graziani F, Mardas N, Kostopoulos L. The use of human hypertrophic chondrocytes-derived extracellular matrix for the treatment of critical-size calvarial defects. *Clin Oral Implants Res*, 22(12): 1346-1353, 2011.
16. Ozec I, Kilic E, Gumus C, Goze F. Effect of local simvastatin application on mandibular defects. *J Craniofac Surg*, 18(3): 546-550, 2007.
17. Sikavitsas VI, Temenoff JS, Mikos AG. Biomaterials and bone mechanotransduction. *Biomaterials*, 22(19): 2581-2593, 2001.
18. Thibodeau G.A. and Patton K.T. *Anatomy and Physiology*. 5 ed., Mosby Inc., China, 190–202, 2003.
19. Junqueira L.C. and Carneiro J. *Temel Histoloji*, Nobel Tıp Kitabevleri (Çeviri: Aytekin Y, Solakoğlu S.), İstanbul, 141–154, 2006.
20. Erdoğan D., Hatipoğlu M., Görgün M. ve Ilgaz C. *Genel Histoloji*. Hatipoğlu Yayın Evi, Ankara, 107–117, 1999.
21. Blaineau S, Julliard AK, Amsellem J, Nicaise G. Quantitative X-ray microanalysis of calcium with the Camebax-TEM system in frozen, freeze-substituted and resin-embedded tissue sections. Application to molluscan glio-interstitial granules. *Histochemistry*, 87(6): 545-555, 1987.

22. Gartner LP, Hiatt JL., Color Textbook of histology, 2nd Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Chapter 7, Cartilage and Bone, 129- 153, 2001.
23. Aghaloo T.L., Moy P.K., Freymiler E.G. Investigation Of Platelet-Rich Plasma in Rabbit Cranial Defects: A Pilot Study. J. Oral Maxillofac. Surg, 60 (10): 1176–1181, 2002.
24. Ogino Y, Ayukawa Y, Kukita T, Koyano K. The contribution of platelet-derived growth factor, transforming growth factor-beta1, and insulin-like growth factor-I in platelet-rich plasma to the proliferation of osteoblast-like cells. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 101(6): 724-729, 2006.
25. Kierszenbaum, A.L. Histoloji ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş, Palme Yayıncılık (Çeviri Ed.: Prof. Dr. Ramazan Demir). İstanbul, 118-140, 2006.
26. Şimşek A, Çakmak G, Cila E. Kemik greftleri ve kemik greftlerinin yerini tutabilecek maddeler. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi. 3-4, 2004.
27. Türek, S. L. Ortopedi İlkeleri ve Uygulamaları. Florida - Miami: Mount Sina Tıp Merkezi ve Miami Kardiyoloji Enstitüsü, 32-151, 1980.
28. Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO, Basic Histology. Aytekin Y, Temel Histoloji. İstanbul, Barış Kitabevi, 132-146, 1998.
29. Lindhe, J., Branemark, P.-I. Observations on vascular proliferation in a granulation tissue. J Periodontal Res, 5: 276-292, 1970.
30. Kılıçoğlu SS. Mikroskopi düzeyinde kırık iyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Vol. 55(2): 143-150, 2002.
31. Kekilli E, Yağmur C, Ertem K, Türkbilen B. Kemik Greftlerinde Nükleer Tıp Uygulamaları. Türkiye Klinikleri J Med Sci 25(2): 261-279, 2005.
32. Atabek M. İnstabil Distal Radius Kırıklarında Cerrahi ve Konservatif Tedavi Edilen 60 Yaş Üstü Olguların Radyolojik ve Fonksiyonel Olarak Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, 2004.

33. Altunatmaz K. Kırık İyileşmesinin Biyolojisi ve Biyolojik Osteosentez. İstanbul Univ. Vet. Fak. Derg, 30(1): 141-147, 2004.
34. Barnes GL, Kostenuik PJ, Gerstenfeld C, Einhorn TA. Growth Factor Regulation of Fracture Repair. Journal of Bone and Mineral Research Volume 14(11): 1805–1815, 1999.
35. Görmez U.. Dental İmplant Çevresinde Cerrahi Olarak Oluşturulan Kemik Defektlerinde Sığır Kaynaklı Laktoferrinin Kemik Rejenerasyonuna Etkisi. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız-Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana, 2008.
36. Özyiğit, H.A. Deneysel olarak oluşturulan defektlerde titanyum partikülleri ve değişik greft materyallerinin kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerini karşılaştırılması, Doktora Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara. 89, 2007.
37. Lindhe O, Brandt I, Christiansen JS, Ingebrigtsen K. Irreversible binding of o,p'-DDD in interrenal cells of Atlantic cod (*Gadus morhua*). Chemosphere, 50(9): 1249-1253, 2003.
38. Thibodeau GA and Patton KT. Anatomy and Physiology. 5. Ed., Mosby Inc., China, 190-202, 2003.
39. Fonseca R.J., Walker R.V., Betts N.J., Barber H.D., Powers M.P. Oral and Maxillofacial Trauma. 3 rd edition, Elsevier Saunders, China, 1: 42–55, 2005.
40. Atay M.H., Yılmaz F.R. İki Farklı Kemik Greftinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi. Dicle Tıp Dergisi, 32(4): 172-178, 2005.
41. Atabek A. Otogreftler Aracılığı ile Elde Edilen Otojen Kemik Partiküllerinin ve İki Farklı Greft Materyalinin Yalın ve Kombine Uygulamalarının Histopatolojik İncelenmesi Sonuçları. Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 88-95, 2003.
42. Macintyre DR, Speculand B. Autogenous bone grafting for persistent maxillary cyst cavities. Br Dent J, 155(8): 273-276, 1983.

43. Wada T, Wu CH, Sugita H, Sugita N, Katagiri S, Shimizu M, Hara K. Autogenous, allogenic, and beta-TCP grafts: comparative effectiveness in experimental bone furcation defects in dogs. *J Oral Implantol*, 15(4): 231-236, 1989.
44. Jablanski S. *Illustrated Dictionary of Dentistry*. W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1982.
45. Tuskan C, Yaltrık M, Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Biyomateryaller. 66, 2002.
46. Chesmel KD, Branger J, Wertheim H, Scarborough N. Healing response to various forms of human demineralized bone matrix in athymic rat cranial defects. *J Oral Maxillofac Surg*, 56(7): 857-863, 1998.
47. Abubaker AO, Benson KJ. *Oral and Maxillofacial Surgery Secrets* 2.ed. St Louis Missouri Mosby Elsevier. 389-390, 2007.
48. Zhang M, Powers RM, Jr., Wolfenbarger L, Jr. Effect(s) of the demineralization process on the osteoinductivity of demineralized bone matrix. *J Periodontol*, 68(11): 1085-1092, 1997.
49. Garg AK. *Biology, Harvesting, Grafting for Dental İmplants*. 1.ed. China, Quintessence Publishing. 21-56, 2004.
50. Gülsün B, Erol B, Yılmaz F, Atay Ç. Sentetik bir kemik alloplastı ile ksenojenik kemik greftinin osteogenezis üzerine olan etkilerinin deneysel olarak araştırılması. *Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Dergisi*, 1: 1-12, 1997.
51. McCain, J.P., Marx, R.E. A retrospective study of the donor site in bone grafts from the ilium. Paper presented at, The AAOMS 60th Annual Meeting, 1978.
52. Burwell RG. *Studies in the transplantation of bone*. 8. Treated composite homograft-autografts of cancellous bone: an analysis of inductive mechanisms in bone transplantation. *J Bone Joint Surg Br*, 48(3): 532-566, 1966.
53. Lindholm TS, Nilsson OS, Lindholm TC. Extrasketal and intrasketal new bone formation induced by demineralized bone matrix combined with bone marrow cells. *Clin Orthop Relat Res*, (171): 251-255, 1982.

54. Kawamura M, Urist MR. Induction of callus formation by implants of bone morphogenetic protein and associated bone matrix noncollagenous proteins. *Clin Orthop Relat Res*, (236): 240-248, 1988.
55. Reddi AH, Wientroub S, Muthukumaran N. Biologic principles of bone induction. *Orthop Clin North Am*, 18(2): 207-212, 1987.
56. Marx, R.E., Snyder, R.M., Kline, S.N. Cellular survival of human marrow during placement of marrow-cancellous bone grafts. *J Oral Surg*, 37: 712-718, 1979.
57. Bruce, R., Dziewitkowsi, D. Differentiation of the organic matrix in bone repair. *J Oral Maxillofac Surg*, 45: 939-944, 1987.
58. Gottrup, F., Fogdestam, I., Hunbt, T.K.. Delayed primary closure: An experimental and clinical review. *J Clin Surg*, 1: 113-124, 1982.
59. Güven, O. ve Keskin, A. Çağdaş Preprotetik Cerrahi, Ankara, 88-89, 2001.
60. Kahnberg, K.E. Bone Grafting Techniques for Maxillary Implants. Blackwell Munksgaard, Blackwell Publishing, Sweden, 2-11, 2005.
61. Einhorn, T.A.. Current concept review. Enhancement of fracture healing, *J Bone Joint Surg*, 77: 940-950, 1995.
62. Oikarinen J. and Korhonen L.K. . Repair of bone defect by bone inductive material, *Acta Orthop Scan*, 50: 21-6, 1979.
63. Robert, E.M. . Bone and bone graft healing, *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*, 19: 455-466, 2007.
64. Aktaş, Ü.K.A. Dental implantlarda greft kullanımı, *Türkiye Klinikleri Dergisi İmplantoloji Sayısı*, 1: 23-30, 2010.
65. Çizmeçi Şenel, F. Solvent Anhidrate Yumuşak Doku Greftlerinin Doku Uyumunun Deneysel İncelenmesi. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi, Ankara, 78, 2001.
66. Kent J.N., Homsy C.A., Gross B.D. and Hinds E.C.. Pilot studies of a porous implant in dentistry and oral surgery, *J Oral Surg*, 30: 608-615, 1972.
67. Ripamonti U. The induction of bone in osteogenic composites of bone matrix and porous hydroxyapatite replicas: an experimental study on the baboon (*Papio ursinus*). *J Oral Maxillofac Surg*, 49(8): 817-830, 1991.

68. Yazar, T.T. Sürekli Kemik Defektlerinde Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonunun Osteogenesis Üzerine Etkilerinin Histopatolojik Olarak Araştırılması. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 66,1998.
69. Adem, A. Yağlı kalsiyum hidroksit süspansiyonun ve ksenograft + trombosit zengin plazma (TZP) karışımının deneysel olarak kemik defektlerinde uygulanmasının kemik iyileşmesi üzerine olan etkilerinin karşılaştırmalı olarak histolojik değerlendirilmesi, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul, 109, 2007.
70. Güven O., Saraçoğlu U.. Solventlerle dehidrate olmuş kortikal kemik plakalar kullanarak osteopromotion tekniği ile kemik defektlerinin iyileşmesi: Pilot çalışma. T Klin Diş Hek Bil, 9: 36-41, 2003.
71. Laurencin C.T., Khan Y.. Bone graft substitute materials. Medicine. instant access to the minds of medicine, 2005.
72. Başarır S., Selek H., Yıldız., Salık Y . Ortopedik onkolojide kemik defektlerinin onarımında vaskülarize olmayan fibula greftleri. Acta Orthop Traumatol Turc, 39(4): 300-306, 2005.
73. Cheng EY, Gebhardt MC. Allograft reconstructions of the shoulder after bone tumor resections. Orthop Clin North Am, 22(1): 37-48, 1991.
74. Loty B, Courpied JP, Tomeno B, Postel M, Forest M, Abelanet R. Bone allografts sterilised by irradiation. Biological properties, procurement and results of 150 massive allografts. Int Orthop, 14(3): 237-242, 1990.
75. Özgürbüz M.L..Sert Doku Onarımı için Zenograft Üretimi, Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2006.
76. Revell, P.A.. Pathology of Bone. Great Britain: Springer - Verlag. Berlin Heidelberg, 203-231, 1986.
77. Baver T.W., Muschler G.F.. Bone graft materials. An overview of the basic science. Clin Orthop Relat Res, 371: 10-27, 2000.
78. Nasr HF, Aichelmann-Reidy ME, Yukna RA. Bone and bone substitutes. Periodontol 2000, 19: 74-86, 1999.
79. Okumuş, Z., Yıldırım, Ö.S..The Cuttlefish Backbone: A new bone xenograft material, Turk J Vet Anim Sci 29: 1177-1184, 2005.

80. Schmidmaier G, Capanna R, Wildemann B, Beque T, Lowenberg D. Bone morphogenetic proteins in critical-size bone defects: what are the options? *Injury*, 3: 39-43, 2009.
81. Tofe A.J., Watson B.A., Bowerman M.A. Solution and cell mediated resorption of grafting materials. *J Oral Implantol*, 17: 345, 1991.
82. Misch, C.E. *Dental Implant Prosthetics*. Elsevier Mosby, 2005.
83. Gotfredsen K, Nimb L, Buser D, Hjorting-Hansen E. Evaluation of guided bone generation around implants placed into fresh extraction sockets: an experimental study in dogs. *J Oral Maxillofac Surg*, 51(8): 879-884, 1993.
84. Krump JL, Barnett BG. The immediate implant: a treatment alternative. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 6(1): 19-23, 1991.
85. Menschorff-Pouilly N, Haas R, Mailath G, Watzek G. The immediate implant: A retrospective study comparing the different types of immediate implantation. *Int. J. of Oral & Maxillofac Implants*, 9: 571-578, 1994.
86. Rosenquist B, Grenthe B. Immediate placement of implants into extraction sockets: implant survival. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 11(2): 205-209, 1996.
87. Zittermann NU, Naef R, Schüpbach P, Scheerer P. Immediate or delayed immediate implantation versus late implantation when Using The Principles of Guided Bone Regeneration. *Acta Med Dent Helv*, 1: 221-227, 1996.
88. Botticelli D, Persson LG, Lindhe J, Berglundh T. Bone tissue formation adjacent to implants placed in fresh extraction sockets: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res*, 17(4): 351-358, 2006.
89. Botticelli D, Berglundh T, Lindhe J. Resolution of bone defects of varying dimension and configuration in the marginal portion of the peri-implant bone. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*, 31(4): 309-317, 2004.
90. Botticelli D, Berglundh T, Lindhe J. Hard-tissue alterations following immediate implant placement in extraction sites. *J Clin Periodontol*, 31(10): 820-828, 2004.
91. Schenk Robert K, Buser Daniel. Osseointegration :a reality. *Periodontol* , 22-35, 1998.

92. Lioubavina- Hack N, Lang NP, Karring T. Significance of primary stability for osseointegration of dental implants. *Clin Oral Impl Res.*17: 244-250, 2006.
93. Mombelli A, Cionca N. Systemic Diseases Affecting Osseointegration Therapy. *Clin Oral Imp Res.*17: 97-103, 2006.
94. Neukam FW, Flemmig TF. Local and systemic conditions potentially compromising osseointegration. Consensus report of working group 3. *Clin Oral Impl Res* ,17: 160-162, 2006.
95. Özdemir T, Yalçın S, Sandallı P. Oral İmplantoloji de uzun dönem başarı kriterleri. *Oral İmplantoloji Dergisi*, 1: 8-12, 1994.
96. Albrektson T. Bone tissue response, in Branemerck P-I, Zorla G, Alberktsson T(eds); *Tissue integreted Protheses Osseintegration in Clinical Dentistry.* Quintessence Pub Co Inc, Chicago, 1985.
97. Albrektsson, T., Zarb, G., Worthington, P., Eriksson, A.R..The longtermefficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int. J. Oral Maxillofac. Imp.*, 1: 11-25, 1986.
98. Albrektson T, Zorb G. Current interpretations of the osseointegrated response: Clinical significance. *Int J Prosthodont* 6: 95-105, 1993.
99. Caputo A.A, Standlee J: *Biomechanics In Clinical Dentistry.* Quintessence Pub Co Inc, Chicago, 1987.
100. Garg A.K. Bone physiology for dental implantology in: *Bone Biology, Bone Harvesting, Grafting For Dental Implants*, Quintessence Publishing Co, Inc, 3- 20, 2004.
101. Huang H-M, Chiu C-L, Yeh L-C, Lin L-H, Lee S-Y. Early detection of implant healing process using resonance frequency analysis. *Clin Oral Impl Res.*14: 437-443, 2003.

102. Adell R., Lekholm U., Rockler B.&Branemark, P.I.. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *International Journal of Oral Surgery*, 10: 387-416, 1981.
103. Albrektsson, T., Branemark, P.I., Hansson, H.A.&Lindström, J. Osseointegrated titanium implants :requirements for ensuring a long-lasting, direct bone to implant anchorage in man . *Acta Ortopaedica Scandinavica*, 52: 155-170, 1981.
104. Branemark, P., I., Hansson, B.O., Adell, R., Breine, U., Lindström, J., Hallen, O.& Öhman, A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scandinavian Journal of Plastic Reconstructive Surgery* 16: 1-132, 1997.
105. Nedir R, Bischof M, Szmukler-Moncler S, Bernard JP, Samson J. Predicting osseointegration by means of implant primary stability. *Clin Oral Implants Res*, 15(5): 520-528, 2004.
106. Peterson Larry J., Ellis Edward, Hupp James R, Tucker Myron R., *Contemporary Oral and Maxillofacial surgery*, Mosby, Inc.fourth edition, 310-313, 2003.
107. Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Roiron R, Groulier P, Raoult D. Oral treatment of *Staphylococcus* spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. *J Antimicrob Chemother*, 39(2): 235-240, 1997.
108. Simsek S., Ozec I.,Kurkcü M., Benlidayı E., Histomorphometric Evaluation of Bone Formation in Peri-Implant Defects Treated With Different Regeneration Techniques: An Experimental Study in a Rabbit Model , *J Oral Maxillofac Surg* 74: 1757-1764, 2016.
109. B. H. Ali and Gerald Blunden; Review article Pharmacological and Toxicological Properties of *Nigella sativa* *Phytotherapy Research* *Phytother*, 17: 299-305 (2003).
110. Houghton, PJ Zarka, R;De Las Heras, B; Hoult, JR . Fixed oil of *nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. *Planta medica* ,61 (1): 33-6, 1995.

111. F. Isik, Tugba Tunali Akbay, A. Yarat, Z. Genc, R. Pirisiciler, E. Caliskan-Ak, S. Cetinel, A. Altintas, G. Sener. Protective effects of Black cumin(*Nigella sativa*) Oil on TNBS-Induced Experimental Colitis in Rats, 2010.
112. Al-Shabanah OA, Badary OA, Nagi MN, al-Gharably NM, al-Rikabi AC, al-Bekairi AM. Thymoquinone protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity without compromising its antitumor activity. *J Exp Clin Cancer Res*, 17(2): 193-198, 1998.
113. Terzi A, Coban S, Yildiz F, Ates M, Bitiren M, Taskin A, Aksoy N. Protective effects of *Nigella sativa* on intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *J Invest Surg*, 23(1): 21-27, 2010.
114. Wirries A, Schubert AK, Zimmermann R, Jabari S, Ruchholtz S, El-Najjar N. Thymoquinone accelerates osteoblast differentiation and activates bone morphogenetic protein-2 and ERK pathway. *Int Immunopharmacol*, 15(2): 381-386, 2013.
115. Kara M.I , Erciyas K, Altan A.B, Ozkut M, Ay S, Inan S. Thymoquinone accelerates new bone formation in the rapid maxillary expansion procedure. *Archives of oral biology*, 357-363, 2012.
116. Weigl, P. Implant prosthodontics: What next? *Quintessence Int*. 34: 653-69, 2003.
117. Berglundh T, Persson L, Klinge B. A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *J Clin Periodontol*, 3: 197-212, 2002.
118. O'mahony, A., Spencer, P..Osseointegrated implant failures. *J Ir Dent Assoc*, 45: 44-51, 1999.
119. Pearce AI, Richards RG, Milz S, Schneider E, Pearce SG. Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur Cell Mater*, 13: 1-10, 2007.
120. Neyt JG, Buckwalter JA, Carroll NC. Use of animal models in musculoskeletal research. *Iowa Orthop J*, 18: 118-123, 1998.
121. Baldık, Y., Talu, U., Altinel, L., Bilge, H., Toker, G.A. Nitrik oksitin kemik iyileşmesi üzerine olan etkisinin radyolojik incelenmesi: sıçanlarda deneysel çalışma, *Acta Orthop Traumatol Turc.*, 34: 190-197, 2000.

122. Develioğlu, H.. Kritik boyutlu ve kritik boyutlu olmayan defektler, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Fak Derg., 6(1): 60-63, 2003.
123. Takagi K, Urist MR. The reaction of the dura to bone morphogenetic protein (BMP) in repair of skull defects. *Ann Surg*, 196(1): 100-109, 1982.
124. Polyzois I, Renvert S, Bosshardt DD, Lang NP, Claffey N. Effect of Bio-Oss on osseointegration of dental implants surrounded by circumferential bone defects of different dimensions: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*, 18(3): 304-310, 2007.
125. Botticelli D, Berglundh T, Lindhe J. The influence of a biomaterial on the closure of a marginal hard tissue defect adjacent to implants. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*, 15(3): 285-292, 2004.
126. Veis AA, Papadimitriou S, Trisi P, Tsirlis AT, Parissis NA, Kenealy JN. Osseointegration of Osseotite and machined-surfaced titanium implants in membrane-covered critical-sized defects: a histologic and histometric study in dogs. *Clin Oral Implants Res*, 18(2): 153-160, 2007.
127. Abushahba F, Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Effect of grafting materials on osseointegration of dental implants surrounded by circumferential bone defects. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*, 19(4): 329-334, 2008.
128. Bessho K, Carnes DL, Cavin R, Chen HY, Ong JL. BMP stimulation of bone response adjacent to titanium implants in vivo. *Clin Oral Implants Res*, 10(3): 212-218, 1999.
129. Brose MO, Michney R, Rieger MR, Tranquist RA. Titanium alloy implants for fixed and removable prostheses. *J Dental Research*, 68: 377, 1989.
130. Tolman DE, Keller EE. Endosseous implant placement immediately following dental extraction and alveoloplasty: preliminary report with 6-year follow-up. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 6(1): 24-28, 1991.
131. Chen ST, Wilson TG, Jr., Hammerle CH. Immediate or early placement of implants following tooth extraction: review of biologic basis, clinical procedures, and outcomes. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 12-25, 2004.
132. Slaets E, Carmeliet G, Naert I, Duyck J. Early trabecular bone healing around titanium implants: a histologic study in rabbits. *J Periodontol*, 78(3): 510-517, 2007.

133. Lachmann S, Laval JY, Jager B, Axmann D, Gomez-Roman G, Groten M, Weber H. Resonance frequency analysis and damping capacity assessment. Part 2: peri-implant bone loss follow-up. An in vitro study with the Periotest and Osstell instruments. *Clin Oral Implants Res*, 17(1): 80-84, 2006.
134. Lauten Schlager, E. P., Monaghan, P.. Titanium and Titanium Alloys as Dental Materials. *Int Dent J*, 43: 245-253, 1993.
135. Linkow, L.. The bladevent-a new dimension in endosseous implants. *Dental Concepts* 11: 3-14, 1968.
136. Wetzel AC, Vlassis J, Caffesse RG, Hammerle CH, Lang NP. Attempts to obtain re-osseointegration following experimental peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res*, 10(2): 111-119, 1999.
137. Wennerberg A, Albrektsson T, Lausmaa J. Torque and histomorphometric evaluation of c.p. titanium screws blasted with 25- and 75-microns-sized particles of Al₂O₃. *J Biomed Mater Res*, 30(2): 251-260, 1996.
138. Kaya B., Ünlü G. Kistektomi ve apikal rezeksiyon operasyonlarındaki kemik defektlerinde sentetik alloplastlar ile ksenojenik greftlerin uygulanması *Dicle Tıp Dergisi.*, 26 (4): 103-116, 1999.
139. Pietrzak WS, Perns SV, Keyes J, Woodell-May J, McDonald NM. Demineralized bone matrix graft: a scientific and clinical case study assessment. *J Foot Ankle Surg*, 44(5): 345-353, 2005.
140. Clokie CM, Moghadam H, Jackson MT, Sandor GK. Closure of critical sized defects with allogenic and alloplastic bone substitutes. *J Craniofac Surg*, 13(1): 111-121, 2002.
141. Colnot C, Romero DM, Huang S, Helms JA. Mechanisms of action of demineralized bone matrix in the repair of cortical bone defects. *Clin Orthop Relat Res*, 435: 69-78, 2005.
142. Nkenke E, Schultze-Mosgau S, Radespiel-Troger M, Kloss F, Neukam FW. Morbidity of harvesting of chin grafts: a prospective study. *Clin Oral Implants Res*, 12(5): 495-502, 2001.
143. Schenck C, Schwarz A, Kaupe AJM, Wiltfang J, Neukam FW. Erfahrungen mit autogenen Beckenkammtransplantationen im Ober- und Unterkiefer - Vergleich der anterioren und posterioren Entnahmetechnik. *Dtsch Zahnärztl Z*, 55: 355-360, 2000.

144. Schultze-Mosgau S, Keweloh M, Wiltfang J, Kessler P, Neukam FW. Histomorphometric and densitometric changes in bone volume and structure after avascular bone grafting in the extremely atrophic maxilla. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 39(6): 439-447, 2001.
145. Ezirganlı Ş., Polat S., Barış E., Tatar İ., Çelik H.H.. Comparative investigation of the effects of different materials used with a titanium barrier on new bone formation. *Clin Oral Implants Res*, 24(3): 312-319, 2013.
146. Klinge B, Alberius P, Isaksson S, Jonsson J. Osseous response to implanted natural bone mineral and synthetic hydroxylapatite ceramic in the repair of experimental skull bone defects. *J Oral Maxillofac Surg*, 50(3): 241-249, 1992.
147. Froum SJ, Kushner L, Scopp IW, Stahl SS. Human clinical and histologic responses to Durapatite implants in intraosseous lesions. Case reports. *J Periodontol*, 53(12): 719-725, 1982.
148. Georgiade NG, Hanker J, Levin S, Ruff G. The use of particulate hydroxyapatite and plaster of Paris in aesthetic and reconstructive surgery. *Aesthetic Plast Surg*, 17(2): 85-92, 1993.
149. Kent JN, Finger IM, Quinn JH, Guerra LR. Hydroxylapatite alveolar ridge reconstruction: clinical experiences, complications, and technical modifications. *J Oral Maxillofac Surg*, 44(1): 37-49, 1986.
150. Ohgushi H, Goldberg VM, Caplan AI. Repair of bone defects with marrow cells and porous ceramic. Experiments in rats. *Acta Orthop Scand*, 60(3): 334-339, 1989.
151. Athanasiou VT, Papachristou DJ, Panagopoulos A, Saridis A, Scopa CD, Megas P. Histological comparison of autograft, allograft-DBM, xenograft, and synthetic grafts in a trabecular bone defect: an experimental study in rabbits. *Med Sci Monit*, 16(1): 24-31, 2010.
152. Tanrıkulu R, Erol B, Büyükbayram H. Kemik defektlerinin rejenerasyonunda yalnızca allojenik kemik greftinin ve kollajen membran ile birlikte kullanımının deneysel olarak araştırılması. *Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi*, 7: 65-70, 2001.

153. Kavak G, Vural A, Us H. A histopathological comparison of the effects of demineralized bone- powder and natural coral implants on osteogenesis. *Tr J of Medical Sciences*. 21: 191-5, 1994.
154. Knox R, Caudill R, Meffert R. Histologic evaluation of dental endosseous implants placed in surgically created extraction defects. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 11(5): 364-375, 1991.
155. De Santis E, Botticelli D, Pantani F, Pereira FP, Beolchini M, Lang NP. Bone regeneration at implants placed into extraction sockets of maxillary incisors in dogs. *Clin Oral Implants Res*, 22(4): 430-437, 2011.
156. Paolantonio M, Dolci M, Scarano A, d'Archivio D, di Placido G, Tumini V, Piattelli A. Immediate implantation in fresh extraction sockets. A controlled clinical and histological study in man. *J Periodontol*, 72(11): 1560-1571, 2001.
157. Akimoto K, Becker W, Persson R, Baker DA, Rohrer MD, O'Neal RB. Evaluation of titanium implants placed into simulated extraction sockets: a study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 14(3): 351-360, 1999.
158. Caudill RF, Meffert RM. Histologic analysis of the osseointegration of endosseous implants in simulated extraction sockets with and without e-PTFE barriers. 1. Preliminary findings. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 11(3): 207-215, 1991.
159. Chen ST, Darby IB, Reynolds EC. A prospective clinical study of non-submerged immediate implants: clinical outcomes and esthetic results. *Clin Oral Implants Res*, 18(5): 552-562, 2007.
160. Cardaropoli G, Araujo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*, 30(9): 809-818, 2003.
161. Ferrus J, Cecchinato D, Pjetursson EB, Lang NP, Sanz M, Lindhe J. Factors influencing ridge alterations following immediate implant placement into extraction sockets. *Clin Oral Implants Res*, 21(1): 22-29, 2010.
162. Spray JR, Black CG, Morris HF, Ochi S. The influence of bone thickness on facial marginal bone response: stage 1 placement through stage 2 uncovering. *Ann Periodontol*, 5(1): 119-128, 2000.

163. Carlsson L, Rostlund T, Albrektsson B, Albrektsson T. Implant fixation improved by close fit. Cylindrical implant-bone interface studied in rabbits. *Acta Orthop Scand*, 59(3): 272-275, 1988.
164. Botticelli, D., Berglundh, T., Lindhe, J.. Hard-tissue alterations following immediate implant placement in extraction sites. *J Clin Periodontol*, 31: 820-828, 2004.
165. Schenk RK, Buser D, Hardwick WR, Dahlin C. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 9(1): 13-29, 1994.
166. Etcheson AW, Miley DD, Gillespie MJ. Osseous coagulum collected in bone traps: potential for bacterial contamination and methods for decontamination. *J Oral Implantol*, 33(3): 109-115, 2007.
167. Sivolella S, Berengo M, Scarin M, Mella F, Martinelli F. Autogenous particulate bone collected with a piezo-electric surgical device and bone trap: a microbiological and histomorphometric study. *Arch Oral Biol*, 51(10): 883-891, 2006.
168. Sisti F, Vaccaro L. [Local application of rifamycin SV in caverns treated by endocavitary aspiration]. *Arch Tisiol Mal Appar Respir*, 18: 251-256, 1963.
169. Moylan JA. The proper use of local antimicrobial agents in wounds. *World J Surg*, 4(4): 433-437, 1980.
170. Leyden JJ, Kligman AM. Rationale for topical antibiotics. *Cutis*, 22(4): 515-520, 522-518, 1978.
171. Petri WH, 3rd, Wilson TM. Clinical evaluation of antibiotic-supplemented bone allograft. *J Oral Maxillofac Surg*, 51(9): 982-985, 1993.
172. Hooe W., Barry S., Detroit A., Ann A. and Mich. Management of contaminated bone grafts: An experimental in vitro study, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 82: 34-37, 1996.
173. Molina M.E., Nonweiller D.E. and Evans J.A.. Contaminated anterior cruciate ligament grafts: The efficacy of 3 sterilization agents, *Arthroscopy*, 16: 373, 2000.
174. Mandell GL. The antimicrobial activity of rifampin: emphasis on the relation to phagocytes. *Rev Infect Dis*, 463-467, 1983.

175. de Carvalho PS, Mariano RC, Okamoto T. Treatment of fibrinolytic alveolitis with rifamycin B diethylamide associated with gelfoam: a histological study. *Braz Dent J*, 8(1): 3-8, 1997.
176. Iselin F, Audren JL, Gounet O et al. Comparative study of the effects of a local antibiotic and a local antiseptic in emergency hand surgery. *Ann Chir Main Memb Super*. 9: 65-71, 1990.
177. Saydam M.İ., Yılmaz S., Seven E. Topikal Olarak Uygulanan Nitrofurazon Ve Rifamisin'in Tam Kalınlıkta Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi ,27(3): 113 – 120, 2005.
178. Tuzuner-Oncul A.M., Ungor C., Dede U., Kışnişçi R.. Methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) osteomyelitis of the mandible, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2009.
179. O'Reilly T, Kunz S, Sande E, Zak O, Sande MA, Tauber MG. Relationship between antibiotic concentration in bone and efficacy of treatment of staphylococcal osteomyelitis in rats: azithromycin compared with clindamycin and rifampin. *Antimicrob Agents Chemother*, 36(12): 2693-2697, 1992.
180. Witso E, Persen L, Loseth K, Benum P, Bergh K. Cancellous bone as an antibiotic carrier. *Acta Orthop Scand*, 71(1): 80-84, 2000.
181. Tasdemir U, Ozec I, Esen HH, Avunduk MC. The influence of rifamycin decontamination on incorporation of autologous onlay bone grafts in rats: A histometric and immunohistochemical evaluation. *Arch Oral Biol*, 60(5): 724-729, 2015.
182. Yaman F, Unlu G, Atilgan S, Celik Y, Ozekinci T, Yaldiz M. Microbiologic and histologic assessment of intentional bacterial contamination of bone grafts. *J Oral Maxillofac Surg*, 65(8): 1490-1494, 2007.
183. Ozdemir H, Kara MI, Erciyas K, Ozer H, Ay S. Preventive effects of thymoquinone in a rat periodontitis model: a morphometric and histopathological study. *J Periodontal Res*, 47(1): 74-80, 2012.
184. Burits M, Bucar F. Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytother Res*, 14(5): 323-328, 2000.
185. Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *Int Immunopharmacol*, 5(13-14): 1749-1770, 2005.

186. Kanter M, Meral I, Yener Z, Ozbek H, Demir H. Partial regeneration/proliferation of the beta-cells in the islets of Langerhans by *Nigella sativa* L. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Tohoku J Exp Med*, 201(4): 213-219, 2003.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı, Soyadı: Oğuzhan Mehmet ELMALI

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum tarihi ve Yeri: 23 Temmuz 1988, Elazığ

Medeni Durumu: Evli

Tel: 0346 219 10 10

e-mail: oguzhanelmali@hotmail.com

Yazışma Adresi: Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D. Merkez/SİVAS

Eğitim

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Uzmanlık Eğitimi	Cumhuriyet Üniversitesi Diş. Hek. Fak.	2012-halen
Yüksek Lisans	Ankara Üniversitesi Diş. Hek. Fak.	2011
Lise	Polis Koleji, ANKARA	2006

Yabancı Dil

İngilizce

Katıldığı Bilimsel Aktiviteler

- 5 th Annual International Symposium of Advanced Protocols in Oral Implantology (20-23 Nisan 2013, Antalya)
- 7 th Annual International Symposium of Advanced Protocols in Oral Implantology (14-17 Mayıs 2015, Antalya)
- Türk Oral ve Maksillofasial Cerrahi Derneği 23. Uluslar arası Bilimsel Kongresi (26-30 Mayıs 2016, Muğla)