



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RATLARDA OLUŞTURULAN KRİTİK BOYUTLU KEMİK DEFEKTLERİNE
DOKSİSİKLİN VEYA RİFAMİSİN İLE KARIŞTIRILARAK UYGULANAN SIĞIR
KAYNAKLI DEMİNERALİZE KEMİK GREFTİNİN KEMİK İYİLEŞMESİNE OLAN
ETKİSİNİN HİSTOMORFOMETRİK OLARAK İNCELENMESİ

KORAY ÖZER

DOKTORA TEZİ

AĞIZ DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

SİVAS

2014

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RATLARDA OLUŞTURULAN KRİTİK BOYUTLU KEMİK DEFEKTLERİNE
DOKSİSİKLİN VEYA RİFAMİSİN İLE KARIŞTIRILARAK UYGULANAN SIĞIR
KAYNAKLI DEMİNERALİZE KEMİK GREFTİNİN KEMİK İYİLEŞMESİNE OLAN
ETKİSİNİN HİSTOMORFOMETRİK OLARAK İNCELENMESİ

KORAY ÖZER

DOKTORA TEZİ

AĞIZ DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. HASAN HÜSEYİN KÖŞGER

SİVAS

2014

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

Başkan	Prof. Dr. Derviş YILMAZ	_____
Üye	Prof. Dr. Hasan YELER	_____
Üye (Danışman)	Doç. Dr. H. Hüseyin KÖŞGER	_____
Üye	Doç. Dr. İlker ÖZEÇ	_____
Üye	Yrd. Doç. Dr. Hakan ÖZDEMİR	_____

ONAY

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

Prof. Dr. Ali ÇELİKSÖZ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

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

ÖZET

RATLARDA OLUŞTURULAN KRİTİK BOYUTLU KEMİK DEFEKTLERİNE DOKSİSİKLİN VEYA RİFAMİSİN İLE KARIŞTIRILARAK UYGULANAN SIĞIR KAYNAKLI DEMİNERALİZE KEMİK GREFTİNİN KEMİK İYİLEŞMESİNE OLAN ETKİSİNİN HİSTOMORFOMETRİK OLARAK İNCELENMESİ

Koray ÖZER

Doktora Tezi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Hasan Hüseyin KÖŞGER

2014, 75 sayfa

İskelet sisteminin diğer elemanlarında olduğu gibi maksillofasiyal bölgede de kist, tümör operasyonları, travma veya dişlerin çoklu kaybından sonra oluşan geniş kemik defektlerinin iyileşme süreci fibröz doku dolumu ile sonuçlanabilmekte ve bu durum defektin rekonstrüksiyonunu engellemektedir. Bu nedenle araştırmacılar uzun yıllar boyunca kemik iyileşmesini artıracak teknikler üzerinde çalışmışlardır. Yapılan çalışmalar rifamisin ve doksisisiklinin iyi bir dekontaminant olduğunu göstermektedir fakat yeni kemik oluşumu üzerine etkileri konusunda yeterli bilgi mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı rifamisin veya doksisisiklin ile sığır kaynaklı demineralize kemik greftini karıştırıp defekt bölgesine uyguladıktan sonra rifamisin ve doksisisiklinin o bölgedeki yeni kemik oluşumu üzerine etkisini histomorfometrik olarak incelemektir.

DeneySEL çalışmamızda 24 adet Wistar Albino rat kullanılmıştır. Deney hayvanları her birinde 8 rat olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır. 5mm çapında standart kritik boyutta kemik defekti, sağ mandibula angulus bölgesinde oluşturulmuştur. Defekt bölgesine kontrol grubunda sığır kaynaklı demineralize kemik grefti, birinci deney grubunda rifamisin ile karıştırılan sığır kaynaklı demineralize kemik grefti, ikinci deney grubunda doksisisiklin ile karıştırılan sığır kaynaklı demineralize kemik grefti uygulanmıştır. Tüm hayvanlar 28. günde sakrifiye edilmiştir. Histomorfometrik analiz için undekalsifiye kesitler hazırlanmıştır. Veriler istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Sonuç olarak rifamisin ve doksisisiklinin kemik iyileşmesine olumsuz etkileri olmadığı için sığır kaynaklı demineralize kemik grefti ile karıştırılarak defekt bölgesine uygulanabilir. Ayrıca rifamisinin yeni kemik oluşumu üzerine olan olumlu etkisi doksisisiklinin etkisinden anlamlı derecede fazladır.

Anahtar kelimeler: Sığır kaynaklı demineralize kemik grefti, rifamisin, doksisisiklin, histomorfometri.

ABSTRACT

HISTOMORPHOMETRIC INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF APPLIED DEMINERALIZED BONE GRAFT OF BOVINE ORIGIN COMBINED WITH DOXYCYCLINE OR RIFAMYCIN ON CRITICAL SIZED BONE DEFECTS OF RATS ON BONE HEALING

Koray ÖZER

Doctorate Thesis, Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Supervisor: Assoc. Prof. Hasan Hüseyin KÖŞGER

2014, 75 pages

Healing process of the cyst and tumor operations, wide bone defects after multiple teeth extraction and trauma could result with fibrous tissue filling and this could prevent the reconstruction of the defect on maxillofacial region as well as other components of the skeletal system. Therefore researchers have worked on techniques to make bone healing better for years. Studies show that rifamycin and doxycycline are good decontaminant agents but there isn't enough information on effects of this agents on bone formation.

Purpose of this study is to investigate the effect of rifamycin and doxycycline on new bone formation by applying the demineralized bone graft of bovine origin combined with rifamycin or doxycycline on defected area and performing a histomorfometric analysis.

24 Wistar Albino rats were used in our experimental study. Test animals were categorized in 3 groups with 8 rats each. Critical size bone defect with standardized 5mm diameter, were created in the right mandibular angle region.

In the control group, bovine originated demineralized bone graft, in the first experimental group rifamycin mixed with demineralized bone graft of bovine origin, in the second group doxycycline mixed with demineralized bone graft of bovine origin was applied to the defect region. All animals were sacrificed on 28th day. Undecalcified sections were prepared for histomorphometric analysis.

As a result, rifamycin and doxycycline could be used mixed with demineralized bone graft of bovine origin on the defect region, because they don't have negative effects on the bone healing. Also positive effects of rifamycin on new bone formation is significantly higher than doxycycline.

Key words: Demineralized bone graft of bovine origin, rifamycin, doxycycline, histomorphometry

TEŞEKKÜR

Bu proje, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından DİŞ-122 No'lu proje olarak desteklenmiştir. Maddi desteğinden dolayı CÜBAP'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Hasan Hüseyin Köşger'e sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Laboratuvar çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Kürkcü ve değerli öğretim üyesi Doç. Dr. M. Emre Benlidayı'ya teşekkür ederim.

Çalışmanın istatistiksel analizini yapan, istatistik bilgisini ve deneyimlerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a teşekkür ederim.

Çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Dt. Sadık GENÇOĞLAN'a, Dt. Dila ÇELİKKOL'a, Dt. Esra ALTUNSOY'a, Dt. Ezgi AYDIN'a, Dt. Tuğçe ÇEVİK'e ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her konuda sabırla yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim ve benim bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan aileme sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
SİMGELER DİZİNİ	xiii
KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kemik Dokusu	3
2.1.1 Kemik Hücreleri	4
2.1.1.1 Osteoblastlar	4
2.1.1.2 Osteositler	5
2.1.1.3 Osteoklastlar	5
2.1.1.4 Osteoprogenitör hücreler	6
2.1.2 Kemik Matriks	6
2.1.3 Kemik Türleri	7
2.1.3.1 Primer Kemik Dokusu	7
2.1.3.2 Sekonder Kemik Dokusu	8
2.1.4 Kemik Oluşumu	8
2.1.4.1 İntramembranöz Kemikleşme	8
2.1.4.2 Endokondral Kemikleşme	9
2.1.5 Kemik İyileşmesi	10
2.1.5.1 Pıhtı Oluşumu	11
2.1.5.2 Yaranın Temizlenmesi	11
2.1.5.3 Yeni Doku Oluşumu	12
2.1.5.4 Oluşan Yeni Dokuda Modeling ve Remodeling	12
2.1.6 Kemik İyileşmesini Etkileyen Faktörler	13
2.1.6.1 Sistemik Faktörler	13
2.1.6.2 Lokal Düzenleyici Faktörler	13

2.1.7 Kritik Boyutlu Defekt	14
2.2 Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Greft Materyalleri	14
2.2.1 Otojen Greftler	15
2.2.2 Homojen Greftler	16
2.2.3 Heterojen Greftler (Ksenogreftler)	17
2.2.4 Alloplastik Greftler	18
2.2.4.1 Seramikler	18
2.2.4.1.1 Sentetik Hidroksiapatit	18
2.2.4.1.2 TCP (Trikalsiyum Fosfat)	19
2.2.4.1.3 Bioaktif Cam	19
2.2.4.2 Kalsiyum Karbonat	20
2.2.4.3 Kompozit Polimerler	20
2.2.4.3.1 Rezorbe Olanlar	20
2.2.4.3.2 Rezorbe Olmayanlar	20
2.2.4.4 Kalsiyum Sülfat	20
2.2.5 Greftin İyileşme Prensipleri ve Başarı Faktörleri	21
2.2.5.1 Osteogenezis	21
2.2.5.2 Osteoindüksiyon	21
2.2.5.3 Osteokondüksiyon	22
2.3 Rifamisin	23
2.4 Doksisisiklin	24
3 MATERYAL VE METOD	26
3.1 Çalışma Gruplarının Oluşturulması	26
3.2 Cerrahi Teknik	27
3.3 Ratların Bakımı ve Deneyin Sonlandırılması	35
3.4 Histomorfometrik Yöntem	35
3.5 İstatistiksel Yöntem	39
4 BULGULAR	40
4.1 Klinik Bulgular	40
4.2 Histomorfometrik Bulgular	40
4.2.1 Yeni Oluşan Kemik Alanının Değerlendirilmesi	42
4.2.2 Kemikleşmeden Kalan Greft Miktarının Değerlendirilmesi	43

5 TARTIŞMA	45
6 SONUÇLAR	53
KAYNAKLAR	54
ÖZGEÇMİŞ	75

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1 Rat mandibulasında oluşturulan defektin şematik gösterimi

Şekil 3.2 Operasyon sahasının traş edilmesi

Şekil 3.3 Operasyon sahasının Betadine kullanılarak boyanması

Şekil 3.4 Operasyon sahasının örtülmesi ve cilt insizyonu

Şekil 3.5 Denek mandibulasında defekt oluşturulacak kemiğin görüntüsü

Şekil 3.6 Deney aşamasında kemik defekti oluşturmak için kullanılan trefin frez

Şekil 3.7 5 mm. çapında kemik osteotomisi

Şekil 3.8 Osteotomi sonrası oluşan kritik boyutta kemik defekti

Şekil 3.9 Kritik boyutta kemik defektine uygulanan greft materyali

Şekil 3.10 Deney aşamasında kullanılan rifamisin solüsyonu

Şekil 3.11 Deney aşamasında kullanılan doksisisiklin kapsül

Şekil 3.12 Operasyon sonrası kasların suture edilmesi

Şekil 3.13 Operasyon sonrası cildin suture edilmesi

Şekil 3.14 Vakumlu dehidratasyon ve infiltrasyon ünitesi

Şekil 3.15 Işıklı polimerizasyon ünitesi

Şekil 3.16 Örnekleri lama yapıştırma ünitesi

Şekil 3.17 Hassas kesme cihazı

Şekil 3.18 Mikro aşındırma ünitesi

Şekil 3.19 Histomorfometrik analiz istasyonu

Şekil 4.1 Kontrol grubuna ait histolojik görüntü

Şekil 4.2 Rifamisin grubuna ait histolojik görüntü

Şekil 4.3 Doksisisiklin grubuna ait histolojik görüntü

Şekil 4.4 Gruplara ait kemik ölçüm değerlerinin dağılımı

Şekil 4.5 Gruplara ait greft ölçüm değerlerinin dağılımı

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Çalışma gruplarının şematik gösterimi

Çizelge 4.1 Tüm gruplara ait ölçümlerin karşılaştırılması

SİMGELER DİZİNİ

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

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

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

α : Alfa

β : Beta

KISALTMALAR DİZİNİ

cAMP	: Siklik Adenosine Monofosfat
IGF	: İnsülin Growth Factor
PAF	: Platalet Activating Factor
PTH	: Paratiroid Hormon
TGF	: Transforming Growth Factor
BMP	: Bone Morphogenetic Protein
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
FGF	: Fibroblast Growth Factor
DDH	: Deli Dana Hastalığı
HA	: Hidroksiapatit
TCP	: Trikalsiyum Fosfat
BHA	: Bovine-Derived Hidroksiapatit
YKR	: Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu
mm	: Milimetre
μm	: Mikrometre
μg	: Mikrogram
mg	: Miligram
kg	: Kilogram
ml	: Mililitre
IM	: Intramuscular
cm	: Santimetre

1. GİRİŞ

Kemik, vücudun yapı iskeletini oluşturmak için özelleşmiş bir bağ dokusudur. Ancak kemik dokunun görevi sadece diğer dokulardan teşekkül eden yapıları desteklemekle sınırlı değildir. Aynı zamanda çeşitli vücut boşluklarındaki hayati organları korumak, kan hücrelerinin üretildiği kemik iliğini barındırmak ve kalsiyum, fosfor gibi mineraller için depo oluşturmak gibi vazifeleri de görür. Kemik organizmanın yaşamı boyunca oluşabilecek bir yaralanmaya, bazen skar dokusu dahi oluşmadan, tamirle cevap verebilen yüksek derecede rejenerasyon özelliğine sahip bir dokudur. Yaralanan kemik yapı, şekil ve fonksiyonunu yeniden kazanabilmektedir. Fakat yaralanma boyutu büyük olduğu zaman iyileşme sınırlı kalabilmektedir (44, 111, 135). Kritik boyutlu defekt; kemik dokuda, canlılığın yaşamı boyunca şekil ve fonksiyon olarak kendiliğinden tamamen iyileşmesinin mümkün olmayacağı boyuttaki defekt anlamına gelir. Bu tip defektler, kemik dokudan çok fibröz bağ dokusuyla dolmuş ve iyileşme göstermektedir (42, 135, 159, 178).

Kemik defektlerinin tamirinin ve restorasyonunun çok eski bir tarihi vardır. M.Ö. 3000’li yıllarda maden devrinde rekonstrüksiyon amacıyla altın ve gümüş tabakaları greft materyali gibi kullanılıyordu (92).

Büyük kemik defektlerinin tamirinde iyileşmeye yardımcı olmak amacıyla, hastanın kendisinden (otojen), başka insanlardan (allogreft) ve diğer canlılardan (heterogreft) elde edilen veya sentetik (alloplastik) kaynaklı çeşitli greft materyalleri kullanılmaktadır (26). Kendiliğinden tamiri mümkün olmayan defektlerde tedavi için otojen greft uygulaması altın standart olarak kabul edilir (135). Ancak otojen kemik greftlerinin bazı dezavantajları, bu greft türünün kullanımını ciddi anlamda kısıtlayabilmektedir. Ksenogreftler çeşitli hayvanlardan elde edilebilir ve bu greftlerin bütün organik komponentleri uzaklaştırılmıştır, literatürde üzerinde en çok çalışma yapılan ve en geçerli olan ksenogreft türü sığır kaynaklı kemik greftidir (82, 119, 143, 156, 179, 186). Sığır kaynaklı kemik grefti, insan kansellöz kemiğine yapısal olarak çok benzer ve osteokondüksiyon ve biyouyumluluk özelliklerine sahiptir (25, 64, 143). Sığır kaynaklı kemik grefti uygulamalarının, prionlar (protein yapısındaki enfeksiyon ajanları) ile Creutzfeldt-Jakob hastalığına neden olduğu bilinmektedir. Fakat prionlar kemik dokusu içinde bulunmadıklarından dolayı böyle bir risk söz konusu değildir. Aynı zamanda, Dünya Sağlık Örgütü de kemik dokusunun prion hastalıkları için güvenilir olduğunu ilan etmiştir (49, 55, 153). Günümüzde deproteinize kemik grefti çeşitli cerrahi operasyonlarda yaygın bir greft materyali olarak kullanılmaktadır (116, 121, 167).

Kemik greftinin başarısı; hastanın yaş ve sağlık durumu, seçilen kemik greftinin tipi ve büyüklüğü, greftin stabilitesi, alıcı bölgenin vaskülarizasyonu ve enfeksiyon varlığı gibi faktörlere bağlıdır (51, 133, 152, 170).

Çene ve yüz cerrahisinde enfeksiyon, operasyonun başarısını etkileyen önemli bir faktördür. Çünkü enfeksiyon varlığında ortamın asit ve bazlık derecesi (pH) 2'nin altına düşmektedir. Tüm greft materyalleri düşük pH'da hızlı rezorbsiyon gösterirler. Bakteriler greft içerisine girerek lokal enflamasyona ve kemik oluşumunun azalmasına neden olurlar. Bundan dolayı greftlenecek bölgede oluşan enfeksiyon, operasyon esnasında ya da operasyondan sonra greftin enfekte olmasına, yetersiz hacimde kemik formasyonunun oluşmasına ve kemik kaybına neden olur (125).

Operasyon boyunca ve operasyondan sonra sterilizasyon kurallarına dikkat edilmelidir. Ancak bazen istemeden operasyon sahası, operasyonda kullanılan cerrahi aletler ve rekonstrüktif materyaller mikroorganizmalarla kontamine olabilmektedir. Oral ve maksillofasiyal cerrahide greft kontaminasyonu; greftin yere düşmesi, steril olmayan alanlarla ya da tükürükle temas etmesi ile oluşmaktadır (32, 170). Tükürükte 109 adet bakteriyel koloni ve 350 çeşit bakteri vardır ve greftin tükürük ile kontaminasyonunun enfeksiyona ve buna bağlı olarak ameliyatın başarısızlığına neden olabileceği düşünülmektedir (171).

Greft uygulamalarının erken dönemlerinde mevcut greft materyalindeki vaskülarizasyonun yeterli olmamasından dolayı parenteral antibiyotik kullanımı kontaminasyon sonrası enfeksiyon tedavisi için yeterli olmamaktadır (125). Bu nedenden dolayı kemik greftleri kontamine olduktan sonra kullanılacaksa, işlemde önce dekontamine edilmesi gerekir. Kemik greftinin dekontaminasyonu için serum fizyolojik, kimyasal solüsyonlar ve antibiyotik içerikli solüsyonlar kullanılmaktadır (94, 112, 163, 165, 171, 185).

Dekontaminasyon için povidon iyot, rifamisin, klorheksidin ağız gargaraları, klindamisin, neomisin, tetrasiklin, sefazolin sodyum, hidrojen klorid, etil alkol, hidrojen peroksit gibi solüsyonlar kullanılmıştır (94, 171, 185). Bu çalışmaların çoğunda bu solüsyonların genellikle mikrobiyal etkinliğine bakılmıştır. Bu solüsyonların kemik üzerine etkileri konusunda yapılmış çok az sayıda çalışma vardır. Bu az sayıda yapılan çalışmaya göre de etkili ve uygun dekontaminantın rifamisin veya doksisisiklin olduğu düşünülmektedir (154, 185). Ancak bu dekontaminasyon işleminin kemik grefti uygulamalarında oluşan yeni kemik üzerine etkileri konusunda yeterli bilgi mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı rifamisin veya doksisisiklin ile sığır kaynaklı demineralize kemik greftini karıştırıp defekt bölgesine uyguladıktan sonra rifamisin ve doksisisiklinin o bölgedeki yeni kemik oluşumu üzerine etkisini histomorfometrik olarak incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kemik Dokusu

Kemik dokusu özelleşmiş bir bağ dokusudur ve iskelet sisteminin en önemli yapı taşı oluşturmaktadır. Yapısında bulundurduğu farklı hücrelerin ve ara maddenin üzerine organik ve inorganik tuzlar çökelir, bu sayede sağlamlık ve esneklik gibi fiziksel özellikler kazanır (162, 183). Kemik, vücudun iskelet yapısını oluşturarak dokulara destek olan, yüzeyine tutunan kaslarla birlikte vücudun hareketliliğini sağlayan, beyin, omurilik ve iç organları koruyan, vücuttaki başlıca kan yapıcı doku olan kemik iliğini barındıran ve vücuttaki birçok süreç için gerekli olan kalsiyum, fosfor, sodyum, magnezyumu depolayan sert bir dokudur (10, 91). Kemiğin en önemli özelliklerinden biri de dışarıdan gelen mekanik uyarılar doğrultusunda hacmini, şeklini ve içeriğini yönlendirebilen, yapısal olarak kendini yenileyebilen bir doku olmasıdır (21, 55).

Kemik dokusu kortikal (kompakt) ve kansellöz (süngerimsi, spongioz, trabeküler) olmak üzere ikiye ayrılır. Kortikal kemik yassı kemiklerin iç ve dış yüzeylerini, uzun kemiklerin ise dış yüzeylerini oluşturur. Kortikal kemiğin ana yapısını “osteon” denen bir sistem oluşturur. Osteon; vertikal dizili vasküler kanalları (havers kanalları) saran silindirik şekilli vasküler kemik dizisidir. Horizontal dizilimli kanallar (volkman kanalları) ise komşu osteonları birleştirir. Kortikal kemiğin mekanik dayanımı bu osteonların sıkı dizilimine bağlıdır (4, 93, 178, 189). Kortikal kemik çok serttir ve dış kuvvetlere dayanıklıdır. Kansellöz kemik ise kortikal kemik yüzeylerinin arasını doldurur. Bal peteği görümlü, hematopoetik elemanlar içeren kemik iliğini barındırır. Kansellöz kemik daha yumuşaktır. Kortikal kemiğe göre daha zayıf olmakla birlikte strese ve gerilimlere karşı kortikal kemiğe göre daha dayanıklıdır (169).

Kemiğin mekanik özelliklerini belirleyici unsurlar arasında kemiğin gözenekli yapısı, mineral içeriği ve kollajen dokusu önemlidir. Oldukça 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 çoğunluğunu kalsiyum ve fosfat oluşturmakla birlikte, bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum da inorganik kısmında bulunmaktadır (53, 91).

Bütün kemiklerin iç ve dış yüzeyleri, kemik yapan ve tamir eden hücreler içeren, dış yüzeylerde “periyosteum” ve iç yüzeylerde “endosteum” olarak adlandırılan doku tabakaları

ile örtülüdür (91, 104, 137). Periyosteum, eklem yüzeyleri hariç kemiği dıştan saran sıkı bağ dokusudur. Kemiğe sıkıca bağlantısı “sharpey lifleri” denen, dik veya oblik yönde uzanarak dış esas lamellere kadar kemiğe sokulan periyostal kollajen lifler ile sağlanmıştır. Periyosteum; dışta sıkı fibröz, içte gevşek ve hücreden zengin (kambiyum tabakası) olmak üzere iki tabakadan oluşur. Kemik progenitör hücreleri ve büyüme faktörleri periyosteumun kambiyum tabakasında bulunur (104, 136, 178). Endosteum, kemik iliğini barındıran iç kemik boşluklarının yüzeyini örten ince retiküler bağ dokusu tabakasıdır. Hem kemik hem de kan hücreleri yapma potansiyeline sahiptir (46, 104, 178). Kemiğin hücresel elemanlarını, osteoblastlar, osteositler, osteoklastlar ve mezenkimal osteoprogenitör hücreler oluşturmaktadır (93).

2.1.1 Kemik Hücreleri

2.1.1.1 Osteoblastlar

Olgun, metabolik olarak aktif, kemik oluşturan hücrelerdir. Kemiğe güç ve dayanıklılığını kazandıran “osteoid” adlı organik matriksi salgırlar. Osteoblastlar özellikle kemik yüzeylerinde, yan yana, tek katlı epiteli andıracak şekilde bulunurlar. Aktif olarak matriks sentezi ile uğraşırken osteoblastlar kübik şekilden prizmatik kadar değişen şekle ve bazofilik sitoplazmaya sahiptirler. Üretim işlevleri azalmaya başladığında, yassılaşırlar ve sitoplazmalarındaki bazofilik özellik azalmaya başlar (91, 170). Kemikleşme bölgelerinde ve gelişmekte olan kemiklerin periyostunun kemiğe temas eden derin bölgelerinde bulunurlar. Yüksek seviyede alkalin fosfataz aktivitesi göstermeleri nedeniyle kemik matriksinde kalsiyum depolanmasını osteoblastların düzenlediği düşünülmektedir (7, 10, 162).

Osteoblastlar kemik matriksinin organik bileşenlerinin (Tip I kollajen, proteoglikanlar ve glikoproteinler) sentezinden sorumludurlar. Kemik inorganik kısımlarının çökebilmesi, yaşayabilecek durumda olan osteoblastların varlığına bağlıdır (91). Embriyonel yaşamda mezenkim hücrelerinden, daha sonraları da bağ dokusunun genç fibrositlerinden (fibroblastlar) farklılaşırlar, etraflarına kemik doku matriksini salgılayarak doku içerisinde kalırlar ve mineralizasyondan sonra osteositlere dönüşürler (4, 91, 104, 178). Osteoblast tabakasının ürettiği matriks ile eski kemik matriksi temasa geçer ve arada yeni matriks tabakası oluşur. Buna “kemik apozisyonu” denir ve zamanla kalsiyum tuzlarının çökmesi ile tamamlanır (55, 91).

2.1.1.2 Osteositler

Kemik matriks içerisinde laküna olarak adlandırılan küçük boşluklarda yerleşmiş olgun osteoblastlardır. Her boşluk (laküna) içinde bir osteosit bulunur (91). Şekil olarak içinde buldukları laküna adı verilen boşluklara uyan osteositler sitoplazmik uzantılara sahiptirler ve kanalikuli adı verilen küçük kanalcıklar sayesinde diğer osteositlerle ve kan damarlarıyla ilişkiindedirler (7, 10, 34, 162). Lokal çevre faktörlerinden etkilenirler ve kemiğe etki eden kuvvetler karşısında siklik adenosin monofosfat (cAMP), osteokalsin ve IGF salgırlarlar. Bu faktörlerin salgılanmasını takiben, öncül osteoblastların sayısı artarak kemikte remodeling ve kemik apozisyonu görülür. Ayrıca osteositler ekstrasellüler kalsiyum ve fosfor konsantrasyonun düzenlenmesinde de önemli rol alırlar (16, 57, 91, 104).

2.1.1.3 Osteoklastlar

Osteoklastlar monositlerden oluşan makrofajlardır. Çok büyük, dallanmış, hareket edebilen ve kemik rezorbsiyonundan sorumlu hücrelerdir (91, 93). Osteoklastlar normal kemik remodelizasyonu sırasında azalan, kemik rezorbsiyonunun arttığı patolojik durumlarda ise artan hücrelerdir (24). Genişlemiş hücre gövdesinde 5 ila 50 (veya daha fazla) arasında çekirdeği vardır. Osteoklastlar, kemiğin eritilerek emildiği yerlerinde Howship lakünası adı verilen, enzimler ile oyulmuş, çukurlara yayılırlar. Osteoklastlar kemik iliğinden elde edilen hücrelerin kaynaşması ile ortaya çıkarlar (53).

Osteoklastların sitoplazmalarında asit fosfataz içeren granüller bulunur. Aktif osteoklastlarda kemik matriksine bakan yüzey düzensizce katlanıp fırçamsı bir kenar oluşturur. Bu kenarın etrafında organel içermeyen sitoplazmik bir bölge oluşur. Bu bölge aktin flamanlarından zengindir. Burası osteoklastın kemik matriksine tutunduğu alandır ve rezorbsiyon için mikroçevre oluşturur (15, 91). Hidrojen iyonları, serbest radikaller, asit fosfatazlar ve katepsin gibi lizozomal proteazlar kıvrımlı kenardan salınırlar. Bu ajanlar alttaki kemiğin rezorbe olmasını sağlar. Rezorbsiyon alanı osteoklastın tıkaç kuşağı ile sınırlandırılır. Bu kuşakta integrin, vitronektin ve osteopontin bulunmaktadır (136). Aktif kemik rezorbsiyonu, kemik yüzeyindeki Howship lakünalarında osteoklast varlığı ile tanımlanır. Bu şekildeki rezorbsiyon alanı düzensiz görünümündedir ve osteoid içermez. Bu durum osteoklastların sadece mineralize kemik matriksinin bulunduğu alanlarda aktif olduğu düşüncesini akla getirir (15, 178).

Osteoklastlar bölgesel kollajen sindirimini ve kalsiyum tuz kristallerinin eritilerek emilmesini başlatan kollajenaz ve diğer enzimleri salgırlarlar ve protonları hücre altındaki cebe pompalarlar. Osteoklastların işlevi sitokinler (yerel arabuluculuk rolünü yapan küçük sinyal

proteinleri) ve hormonlar ile kontrol edilir. 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 denilen sitokini üretirler (91).

Hücre sel yapı, kemiğin esas yapısal bütünlüğünü sağlayan matriksin üretilmesini, dönüşümünü ve yenilenmesini sağlamaktadır. Osteoklastlar mineralize kemik matriksini rezorbe ederken, osteoblastlar kemik üretimini yapar ve hayat boyu bu işlevlerini devam ettirerek dengeli bir bütün oluşturmaktadırlar (55, 120).

2.1.1.4 Osteoprogenitör hücreler

Mitozla çoğalabilen kemik yapıcı öncü hücreler olup, periyostun iç tabakasında, havers kanallarında ve endosteumda bulunurlar. Embriyojenik mezenkimden köken alırlar, osteoblastlara veya düşük oksijen konsantrasyonunda kondrojenik hücelere farklılaşabilirler (47, 56, 66, 170). Osteoprogenitör hücreler iğ şeklinde ve oval çekirdekli dirler. Sitoplazmaları açık pembe boyanır. Endoplazmik retikulumları gelişmiştir. Golgi kompleksi az gelişmiştir. Buna karşın çok sayıda serbest ribozoma sahiptirler. Bu hücreler kemik büyümesi sırasında son derece aktif olurlar (53).

2.1.2 Kemik Matriksi

Organik ve inorganik elemanlardan oluşur. Kemiğin organizmadaki gerekli işlevlerini tam olarak yerine getirebilmesi ancak dokudaki organik ve inorganik matriks elemanlarının uyumlu birlikteliğine bağlıdır. Kemik ağırlığının yaklaşık %20'si sudur. Hacminin ise çoğunu kollajen oluştururken, kuru kemik ağırlığının %60-70'ini inorganik kalsiyum fosfat, %30-35'ini ise organik fibröz protein ve kollajen oluşturur. Kemik iliğine kıyasla, kemikteki hücre sayısı daha azdır (16, 91, 104).

Kemik organik matriksi osteoid adı verilen, osteoblastlar tarafından salgılanan mineralize olmamış organik yapıdan oluşur ve inorganik tuzların depolanıp kristalleşmesi için kemiğe formunu verir. Matriksin %90'ı Tip I kollajen, geri kalanı proteindir. En sık rastlanılan proteinler; osteonektin, osteokalsin, osteopontin ve kemik siyaloproteindir. Bu proteinlerin işlevleri tam olarak bilinmemekle birlikte mineralizasyonda rol oynadıkları düşünülmektedir. Gelişmiş bir kemik dokuda lifler birbirlerine paralel ve porlar bırakacak şekilde dizilmiş olup, aralarında hidroksiapatit kristalleri yerleşiktir (57). Minerallerin kollajen liflerle ilişkisi, kemik dokusunun sertliği ve direncinden sorumlu olmalarından kaynaklanır. Kemik, dekalsifiye edildiğinde şeklini korur ancak bir tendon kadar esnek hale

gelir. Çoğunluğunu kollajenin oluşturduğu organik matriks kemikten uzaklaştırıldığında ise yine şeklini korur ancak kırılabilir hale gelir (16, 57, 91, 104).

Kemik inorganik elemanlarının başında kalsiyum, fosfat, sitrat, magnezyum, sodyum gibi maddeler gelir. Hidroksiapatit kristallerinin kollajen lifler ile yaptığı özel dizilimde kemik kristallerinin, kollajen lifler arasındaki mikroskobik boşluklara, uzun eksenleri kollajen liflerin uzun eksenlerine paralel olacak şekilde yerleştiği görülür. Hidroksiapatit kristallerinin kemikteki önemi, osteoid mineralizasyonu sayesinde, kollajenlerle beraber kemik sertliğini ve dayanıklılığını sağlamasıdır (16, 91, 104, 136).

Kemiğin iç ve dış yüzeyleri, periyost ve endosteum diye adlandırılan, tabakalar halinde, kemik yapan hücreler ve bağ dokusu ile örtülüdür. Dıştakine periyost içtekinde endosteum denir. Periyost kollajen lifler ve fibroblastlardan oluşan dış tabakaya sahiptir. Periyostun kollajen lif demetlerinden oluşan, Sharpey lifleri, matriks içine girerek periyostu kemiğe bağlar. Periyostun içteki, hücreden daha zengin tabakası, fibroblastlara benzeyen, bölünüp farklılaşarak osteoblastları meydana getirme potansiyeline sahip, osteoprogenitör hücrelerden oluşmaktadır. Endosteum kemik içindeki bütün boşlukları astarlar ve tek tabaka halinde yassılaştırmış osteoprogenitör hücreler ile çok az miktardaki bağ dokusundan oluşur. Periyostun ve endosteumun ana işlevi kemiksi dokunun beslenmesi ve devamlı olarak yeni osteoblastlar sağlayıp, kemik büyüme ve onarımı için önlemler almasıdır (91).

2.1.3 Kemik Türleri

Kollajen liflerin doku içindeki dağılımı yönünden farklı iki 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 (1, 91, 164).

2.1.3.1 Primer Kemik Dokusu

Primer kemik, embriyolojik gelişim sürecinde, kırık ve diğer nedenlerle ilişkili onarım işlemlerinde ilk ortaya çıkan kemik türüdür (11). Kan damarlarının yakınındaki osteoprogenitör hücreler tarafından üretilir. Sekonder kemiğin lameller halinde organize olmuş kollajen lif dağılımının aksine, primer kemik, rastgele ve değişik yönlere dağılmış ince kollajen lifleri ile özellik kazanmaktadır. Primer kemik oldukça az mineral içerir ve mekanik direnci azdır. Lameller kemiğe oranla daha kısa ömürlüdür (122). Geçici bir kemik yapısı olup yetişkinde kafatasındaki yassı kemik eklemlerinde, dış alveollerinde ve tendonların

kemiğe tutunduğu bölgeler gibi birkaç bölge dışında yerini 3-4 yaşından sonra lamellar kemiğe bırakır (91).

2.1.3.2 Sekonder Kemik Dokusu

Sekonder kemik dokusu genellikle yetişkinlerde bulunan, kortikal ve spongiöz olmak üzere iki yapısal türe ayrılan kemiktir. Burada kollajen lifler tipik olarak birbirine paralel ya da vasküler bir kanal etrafında dairesel olarak yerleşmiş lameller şeklinde düzenlenmiştir. Kan damarlarını, sinirleri ve gevşek bağ dokusunu içeren bir kanal etrafını saran, dairesel lamellere “Havers Sistemi” ya da “Osteon” denir (15, 27, 91, 106). Kemik yüzeyine dik olarak konumlanan diğer bir kanal sistemine ise “Volkmann Kanalları” denir. Volkmann kanalları içindeki damarlar Havers kanallarının içindekilerle bağlantılıdır. Böylece kemiğin iç ve dış yüzeyleri arasında bağlantı sağlanmış olur (4).

Kansellöz kemiğin kompakt kemiğe göre mikroskobik olarak farklılıkları vardır. Kansellöz kemikte osteon bulunmaz. Makroskobik olarak trabekül adı verilen plaklar ve gözeneklerden oluşur. Bunların içinde kan damarları ve kemik iliği bulunur. Kemik iliğinde bol olarak bulunan kan damarlarından, sitoplazma uzantıları aracılığıyla besin maddelerini alırlar (47, 69, 74, 90, 164).

2.1.4 Kemik Oluşumu

Kemik yapımı ve yıkımı büyüme hormonu, paratiroid hormonu, kalsitonin ve cinsiyet hormonlarının kontrolünde uyumlu bir şekilde olmaktadır. Kemikte gelişim ve büyüme embriyonik dönemde başlayıp, genç erişkin döneme kadar devam eder. Kemik oluşumu intramembranöz ve endokondral kemikleşme şeklinde iki farklı mekanizma sonucu meydana gelmektedir. İntramembranöz kemikleşme bağ dokunun, endokondral kemikleşme ise kıkırdak dokunun katılımıyla oluşmaktadır. Kemikleşme hangi türde olursa olsun, ilk oluşan kemik dokusu birincil kemik olarak adlandırılan olgunlaşmamış kemiktir. Oluşan bu birincil kemik kalıcı olmayıp yerini olgun lamelli kemik dokuya bırakmaktadır (91, 124, 129, 183).

2.1.4.1 İntramembranöz Kemikleşme

İntramembranöz kemik oluşumunda mezenkim kökenli yoğun bağ dokusu yeni kemik oluşumuna yardımcı olmaktadır. Kafatasının frontal ve pariyetal kemiklerinin yanı sıra oksipital, temporal, mandibula ve maksilladaki kemiklerin bazı kısımları da intramembranöz kemikleşme ile oluşur. Bu yöntemin, kısa kemiklerin büyümesine ve kalınlaşmasında katkısı vardır (91).

Mezenkim hücreleri önce hızlı bölünme gösterir ve osteoprogenitör hücreye farklılaşırlar, daha sonra da osteoblastlara dönüşerek kemik matriksini şekillendirirler. Bu dokuda çok sayıda kılcıl damar gözlenir. Bu damarlar osteoid dokuya kalsiyum ve fosfor iyonlarını taşır. İyonlar, osteoblastların salgıladığı alkalen fosfataz aracılığıyla kalsiyum fosfat moleküllerine dönüşerek kalsifikasyonu sağlarlar. Oluşan dokuya kemik trabekülleri denir. Trabeküller içinde kalan osteoblastlar aktivitesi azalmış osteositlere dönüşür. Şekillenen trabeküllerin yüzeyine osteoprogenitör hücrelerden farklılaşan osteoblastlar tek sıra halinde dizilirler ve kemik lamellerini oluştururlar. Bu olayın ardı ardına tekrarlanması sonucu birincil kemik trabeküllerinin yüzeylerinde ve kenarlarında lamelli ikincil kemik yapısında katmanlar meydana gelir ve trabeküller kalınlaşıp uzarlar. Bu sırada osteoklastlar kemikleri iç yüzeylerinden rezorbe ederken, osteoblastlar da bir taraftan yeni kemik lamelleri eklerler. Böylece birincil kemik dokusu içeren trabeküller tamamen ortadan kalkar, geriye sadece ikincil kemik yapısındaki trabeküller kalır. Komşu trabeküller birbirleriyle kaynaşarak spongiyoz kemiği şekillendirirler. Bu kemiklerin iç ve dış yüzeylerinde yine intramembranöz yolla bir miktar kompakt kemik eklenir ve kemikleşme sona erer. Trabeküllerin aralarında kalan mezenkim dokusundan da kemik iliği şekillenir (16, 36, 57, 66, 91, 104).

2.1.4.2 Endokondral Kemikleşme

Klavikula dışında kalan uzun kemiklerin, kalça kemiklerinin, omurganın ve kafa tabanının kemikleşmesi bu yolla gerçekleşir. Uzun kemiklerin gelişiminde, önce bu kemiğin mezenkim doku kaynaklı hyalin kıkırdak yapıda küçük bir taslağı oluşur. Daha sonra bu kıkırdak taslak apozisyonel büyüme yoluyla daha uzun bir şekil alır. Perikondriumla sarılı olan diyafiz ve epifizler oluşur. Kıkırdak modelin ortasında yer alan kondrositler büyüyerek onları çevreleyen kıkırdağı rezorbe ederler ve geride trabeküllü bir kıkırdak matriks kalır. Daha sonra bu kıkırdak matriks kalsifiye olur. Kondrosit hücreleri dejenere olduktan sonra geniş boşluklar meydana gelir. Periyost kıkırdak taslağın üzerinde ince bir tabaka yeni kemik dokusu oluşturur. Aynı anda ilkel mezenkim dokusu ve kan damarları kıkırdak taslağın içindeki boşlukları istila ederler. Bu mezenkim dokusu daha sonra osteoblastlara ve kemik iliği hücrelerine farklılaşır. Osteoblastlar kıkırdak matriksin kalıntılarının yüzeyinde bir hücre tabakası meydana getirerek ağı kemik iliği oluşturmaya başlarlar (10, 123, 162).

Bu olaylar sonucunda ilk kıkırdak taslağının uç kısımları orta kısımdan primer kemikleşme merkezi adı verilen geniş bir alanla ayrılır. Buna karşılık kıkırdağın her iki ucunun çapı büyümeye devam eder. Bu sırada orta kısmın uç bölümlerindeki kıkırdak değişime uğramaya ve kemikleşmeye başlar. Bu aşamada gelişmekte olan kemik uzun bir

diyafiz ve bunun her iki ucunda yarım ay biçiminde halen kıkırdak dokudan meydana gelen epifizlerden oluşur. Diyafiz ile her iki epifiz arasında yer alan bölgelere büyüme plağı ya da epifiz plağı adı verilir. Bunların içinde kıkırdak doku çoğalmaya devam ederek kemiğin boyunun uzamasını sağlar. Benzer şekilde, plakların diyafiz tarafında kondrositler olgunlaşır ve kaybolur, dejenere olan kısımlara ise yeni kemik dokusu yerleşir. Bu sayede diyafiz kısmı da uzar ve büyüme plakları daha uzağa itilir. Genel iskelet sisteminin olgunlaşmasıyla beraber hormonal etkenler daha fazla kıkırdak oluşumunu engelleyerek büyüme plaklarının kemikleşmesini ve diyafiz ile epifizlerin birleşmesini sağlar (8, 10, 189).

Bu sırada gelişmekte olan epifizlerin içindeki kıkırdak dokusunun merkezinde diyafize benzer şekilde yeni kemik oluşumu meydana gelir. Bunun gerçekleştiği bölgeye sekonder kemikleşme merkezi adı verilir. Sonradan eklem kıkırdağına dönüşecek olan ince bir hyalin kıkırdak doku epifizlerinin yüzeyini örtmeye devam eder. Fonksiyonel streslerin etkisiyle, kalsifiye kıkırdak dokusu ve bunu çevreleyen düzensiz ağı kemik yeniden şekillenerek kemiğin kompakt yapıda bir dış tabaka ve ortasında boşluk bulunan kansellöz yapıda bir iç tabakanın oluşmasını sağlarlar. Yaşlanma ile birlikte orta kısım rezorbe olarak kemik iliği ile dolu geniş bir boşluk haline gelir (10, 162, 189).

2.1.5 Kemik İyileşmesi

İyileşme; yaralanmanın ardından birbirine bağlantılı hücre sel, hümoral ve vasküler olayların sonucunda hücre yapı ve fonksiyonunu kazandıran doku cevabıdır. Kemiğin iyileşme kapasitesi, içindeki ve etrafındaki mezenkimal dokuların latent pozisyonu ile ilgilidir. Bu durum defekte karşı bölgesel bir tepkidir. Bu geçici osteojenik tepkinin başlayıp ilerlemesi ile defekt iyileşmesi ivme kazanır. Kötü iyileşme (non-union) ya da geciken iyileşme vakalarında bile tekrar aktivasyon sağlanabilir (106). İskelet sisteminin tüm sert doku elemanlarında kist, tümör operasyonları, travma, iç ve dış stresler gibi nedenlerle kemiğin anatomik bütünlüğünün bozulmasına “kemik defektleri” denir. Kemik dokusu rejenerasyon özelliğine sahip bir dokudur. Fizyolojik reaksiyonlar bozulan kemik bütünlüğünün yeniden sağlanmasına yöneliktir. Kemik iyileşmesi defekt olduğu andan itibaren başlar ve düzenli kemik doku ile defekt tamamen kapanıncaya kadar devam etmek ister (5, 103). Kemik dokudaki iyileşme, yaralanmanın karakterine göre rejenerasyon veya tamir olgularını içerir. Örneğin stabilize bir yeşil ağaç kırığında iyileşme rejenerasyon şeklinde olurken, kemikteki daha geniş bir defekt tamir ile iyileşir. Kemik iyileşmesi, temelde bir bağ dokusu iyileşmesidir. Yumuşak doku yaralanmalarının iyileşme sürecinde meydana gelen olaylar; enflamasyon, fibroplazi ve remodeling fazları, kemik defektlerinin onarımı sürecinde de

devam eder. Fakat yumuşak dokulardaki iyileşme sürecinden farklı olarak hasar gören ossifiye dokunun remodelasyon ve rekonstrüksiyonunda osteoblast ve osteoklastlar işe karışmaktadır (36, 139).

Kemik dokudaki iyileşme de tüm bağ doku iyileşmelerinde olduğu gibi 4 safhada gerçekleşmektedir:

1. Pıhtı oluşumu
2. Yaranın temizlenmesi
3. Yeni doku oluşumu
4. Oluşan yeni dokuda modeling ve remodeling (60, 77, 136, 173).

2.1.5.1 Pıhtı Oluşumu

Yaralanmanın hemen ardından bölgedeki hasar gören damarlardan gelen kan defekt alanını doldurur. Damarlardan ve hasar görmüş hücrelerden ortaya çıkan proteinler, fibrinojenden fibrin ağı oluşumunu sağlayan bir dizi mekanizmayı başlatır. Plateletler, agregatları oluşturur ve fibrin ağı ile etkileşimde bulunarak kan pıhtısı oluşumunu gerçekleştirir. Oluşan pıhtı yaralanan damarları etkili bir şekilde tıkayarak kanamayı durdurur. Aynı zamanda fibrinopeptit, platelet aktive eden faktör (PAF) ve çeşitli büyüme faktörleri gibi mediyatörlerin de ortaya çıkmasını sağlar. Bu mediyatörlerin, vasküler geçirgenliği artırmak, mezenkimal hücrelere etki ederek farklılaşmalarını sağlamak ve lökositlerin kemotaksisini sağlamak gibi görevleri vardır (6, 77, 114, 136).

2.1.5.2 Yaranın Temizlenmesi

Doku yaralanmalarını takiben makrofajlar derhal fagositik aktiviteyi başlatarak ilk savunma hattını oluştururlar. Enflamasyon alanında serbestleşen lökosit indükleyici faktör ya da granülosit serbestleyici faktörler öncelikle kana sonra da kemik iliğine geçerek burada daha önce yapılmış ve depolanmış lökositleri ve nötrofilleri mobilize ederler. Bu şekilde nötrofiller dolaşıma katılmış olur. Aynı zamanda bölgedeki enflamasyon lökosit yapımını da hızlandırmıştır. Bu hücreler defekt alanında yeni doku oluşumu başlamadan önce yaranın temizliğinden sorumludurlar. Makrofajların görevi sadece yara alanındaki artıkların uzaklaştırılmasıyla sınırlı değildir. Ayrıca defekt alanında, yeni doku oluşumu safhasında mezenkimal hücre göçü ve farklılaşmasını sağlayacak olan büyüme faktörleri ve sitokinin salınımını da sağlar. Nötrofiller yara alanındaki görevlerini tamamladıktan sonra programlı hücre ölümü (apoptozis) denen sürece girer ve makrofajların fagositik aktiviteleri ile ortamdan uzaklaştırılırlar. Daha sonra makrofajlar yara yerinden uzaklaşırlar (77, 115, 136).

2.1.5.3 Yeni Doku Oluşumu

Kemik iliği gibi yerlerden yara alanına göç eden mezenkimal hücreler ve fibroblastlara öncü hücreler, ekstraselüler alanda çoğalmaya ve matriks proteinlerini depo etmeye başlarlar. Bu şekilde oluşan dokuya “granülasyon dokusu” denir. Oluşan bu yeni doku kan pıhtısının yerini almaya başlar. Granülasyon dokusunun erken oluşum evresinde çok sayıda makrofaj, daha az sayıda mezenkimal hücre, kollajen lif demetleri ve yeni damar tomurcukları bulunur. Sonraki aşamada makrofaj sayısı giderek azalır, fibroblast benzeri hücreler ve matriks içerisinde oluşan kan damarları giderek artar. Bu aşamadaki doku granülasyon dokusunun geç evresidir. Fibroblast benzeri hücreler büyüme faktörleri salmaya, çoğalmaya, çoğalan hücrelerin büyümesine rehberlik edecek ekstraselüler matriks depolamaya ve böylece dokunun daha fazla farklılaşmasını sağlamaya devam eder. Yeni oluşan kan damarları, giderek artan hücrelerin besin ve oksijen ihtiyacını karşılar. Mezenkimal hücreler tarafından gerçekleştirilen yeni matriks sentezi işlemine “fibroplazi”, bol miktarda yeni kan damarları oluşumuna da “anjyogenez” adı verilir. Yeni kemik dokusuna öncülük edecek bağ dokusu fibroplazi ve anjiogenez işlemleri neticesinde oluşur (77, 115, 136, 173).

Öncü bağ dokudan kemik yapıya geçiş, oluşan kan damarları boyunca gerçekleşir. Osteoprogenitör hücreler, kan damarları etrafında toplanırlar. Bu hücreler, osteoblastlara dönüşerek kollajen liflerle örülü ağsı bir kalıp oluştururlar. Böylece osteoid oluşur ve merkezden itibaren mineralizasyon başlar. Osteoblastlar osteoid yığmaya devam ettiklerinden hücreler mineralize yapı içinde hapsolür ve osteoid halini alırlar. Oluşan bu kemiğe “ağsı kemik” adı verilir. Ağsı kemiğin trabekülleri, kan damarlarını çevreler ve giderek kalınlaşır. Böylece stabil bir kemik iskeleti oluşmuş olur (77, 115, 136, 173).

2.1.5.4 Oluşan Yeni Dokuda Modeling ve Remodeling

İlk kemik oluşumu süreci hızlı bir süreçtir. Kısa bir zaman içinde tüm defekt ağsı kemik ile dolar. Ağsı kemik, defekt için stabil bir iskelet oluşturmuş olur. Bu yapı bol miktarda osteoprogenitör hücre kaynağıdır (59, 77, 115, 129, 136, 173).

Osteoklastik aktivite ile ağsı kemik yıkılmaya başlar ve primer osteonlar kademeli bir şekilde yerini lamellar kemiğe ve kemik iliğine bırakır. Böylece sekonder osteonlar oluşur. Primer kemik oluşumu birkaç hafta gibi kısa bir süreçtir ancak bu kemiğin yerini lamellar kemiğe bırakması aylar alır (59, 77, 115, 129, 136, 173).

2.1.6 Kemik İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Kemik yapımı, şekillenmesi, yeniden şekillenmesi ve tamiri gibi hücresel işlevlerin uyumlu bir şekilde yürütülebilmesi için çeşitli sistemik ve lokal düzenleyici faktörlere ihtiyaç vardır. Sistemik hormonlar, tüm vücut seviyesindeki değerler doğrultusunda etkili olurken, aynı zamanda da hedef hücrelerden lokal düzenleyici faktörlerin salınımını kontrol ederler. Lokal düzenleyici faktörler ise sınırlı alanlarda özellikli işlevlerin kontrolünü üstlenirler (10).

2.1.6.1 Sistemik Faktörler

Kemik metabolizmasının düzenlenmesinde, sistemik hormonların önemli etkileri vardır. Paratiroid hormon (PTH), kemik ve böbrekler üzerinde etkili olarak, kanda ve ekstrasellüler sıvıda kalsiyum düzeyinin yüksek tutulmasını sağlar. Kemik üzerinde yeniden şekillenmeyi uyaran bir etkisi vardır. Paratiroid hormon öncelikle osteoblast reseptörlerini etkileyerek, yeni kemik yapımının durdurulmasını ve osteoklast uyarıcı faktörün salgılanmasını sağlayarak, kemik matriksinin rezorbe olması sayesinde kalsiyumun serbest kalmasını sağlar (142). Kalsitonin, PTH' nun antagonistidir. Hem kompakt, hem de trabeküler kemik yapımını arttırır. Olgunlaşmış osteoklastlar üzerinde, osteoklastik aktivitelerini engelleyici bir etkisi vardır. Glukokortikoidler, anabolik ve katabolik etkisi olan PTH ve IGF-1 gibi hormonların etkinliğini arttırmaktadırlar. Glukokortikoidlerin aktif osteoblastlar üzerindeki etkilerinin çoğu engelleme yönündedir. Osteoblastların apoptozisine neden olarak, kemik yapımını engellerler (110). Östrojen ise kemik kütlesinin korunmasında etkilidir. Östrojenlerin TGF- β üretimini uyararak osteoklast ölümünde artışa yol açtığı düşünülmektedir (47).

2.1.6.2 Lokal Düzenleyici Faktörler

Trombositlerden, makrofajlardan ve fibroblastlardan salgılanan, büyüme faktörleri adı verilen proteinler de kemik metabolizmasını etkiler. Kemiğin iyileşme sürecinde damarlanmasını, sertliğini, mekanik olarak işlev görmesini sağlayan bu proteinler genel olarak, kemik iyileşmesini hızlandıran proteinler, kemik morfojenetik proteinler (BMP), insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), dönüştürücü büyüme faktörleri (TGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF) ve fibroblast kaynaklı büyüme faktörleri (FGF)' dir. Bu proteinler monosit ve fibroblast gibi mezenkim kökenli hücrelerin göç etmesini, çoğalmasını ve kemik hücrelerine farklılaşmasını düzenlerler (10, 59).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF), osteoprogenitör hücreleri ve protein sentezini uyarırlar. Fibroblast kaynaklı büyüme faktörleri (FGF), osteoblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini arttırırlar. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), preosteoblastik

proliferasyonu stimüle ederler ve kollajen yıkımını azaltırlar. Dönüştürücü büyüme faktörleri (TGF) ise, osteoblast oluşturan öncül hücreleri uyararak hücre sel olgunlaşmada görev alırlar. TGF- β salınımı ile Tip I kollajen sentezi arasında ilişki bulunmaktadır (10).

Büyüme hormonu ise, osteoblastlar tarafından IGF-1 yapımını artırarak etki gösterir. Prostaglandinler, prostanoik asit adı verilen doymuş yağ asidinin türevi olup, osteoblastik hücrelerde adenilat siklazı aktive ederek PTH' a karşı verilen tepkilere benzer cevap elde edilmesine yol açarlar (10, 110).

2.1.7 Kritik Boyutlu Defekt

Kemik dokusu rejenerasyon özelliğine sahiptir ve yaralanan kemik dokusu şekil ve fonksiyonunu yeniden kazanabilmektedir. Fakat yaralanma boyutu büyük olduğu zaman iyileşme sınırlı kalabilmektedir (44, 111, 135). “Kritik boyutlu defekt”; kemik dokuda, canlılığın yaşamı boyunca şekil ve fonksiyon olarak kendiliğinden tamamen iyileşmesinin mümkün olamayacağı boyuttaki defekt anlamına gelir. Bu tip defektler, kemik dokudan çok fibröz bağ dokusuyla dolmuş ve iyileşme göstermektedir (42, 135, 159).

Takagi ve Urist (168), 6 aylık Sprague Dawley ratlarında 8 mm’lik defekt oluşturup iyileşmeyi histolojik yönden incelemişlerdir. Defektin kemik iyileşmesiyle çapının 5 mm’ye düştüğünü gözlemlemişlerdir. Ancak defektin merkezi fibröz bağ dokusuyla iyileşme göstermiştir.

Kendiliğinden tamiri mümkün olmayan defektlerde tedavi için otojen greft uygulaması altın standart olarak kabul edilir (135). Ancak otojen kemik greftlerinin bazı dezavantajları, bu greft türünün kullanımını ciddi anlamda kısıtlayabilmektedir. Günümüzde araştırmacılar kritik boyutta kemik defektinin iyileşmesini sağlamak amacıyla çeşitli büyüme faktörlerini defekt alanına lokal uygulamış ve iyileşmede pozitif etkilerini görmüşlerdir (73, 155, 166).

2.2 Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Greft Materyalleri

Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan greftler 4 gruba ayrılır (177) :

- Otojen greftler
- Homojen greftler
 - Allogreftler
 - İzogreftler
- Heterojen greftler (Ksenogreftler)
- Alloplastik greftler

2.2.1 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 yarıklarda, implant uygulamalarında, alveoler yetersizlik durumlarında ve kanser cerrahisi sonrası oluşan kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda en sık otojen kemik greftleri kullanılmaktadır ve 'altın standart' teknik olarak tanımlanmaktadır. Çünkü otojen kemik greftlerdeki kemik oluşum hızı, kemik kalitesi ve iyileşme kullanılan diğer rekonstrüktif materyallere göre daha iyidir (3, 78, 92, 108, 139, 171).

İçerdiği kemik tipine göre otojen kemik greftleri 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, hasta morbidite ve mortalitesini etkilemektedir (51, 133, 152).

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 indüklemek kapasitelerinin olması kadar, osteoblastlara dönüşebilen canlı hücrelere sahip olmalarına bağlıdır. Bu greftlerin bilinen tek dezavantajı; mekanik sağlamlığı sağlayamamalarıdır (2, 170).

Kortikal ve kansellöz kemik greftlerde kemik oluşumu ve vaskülarizasyon farklılık oluşturmaktadır. Bu farklar bu greftlerin sahip olduğu hücrelerden ve yapısal farklılıklardan 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 (152).

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 (38, 97, 151, 186, 188).

Otojen kemik greftleri vücuttaki belli bazı verici bölgelerden alınarak kullanılabilir. Bu alınan bölgeler:

1. Kranium
2. Tibia
3. Fibula
4. İliak krest
5. Kaburga
6. Mandibula simfiz
7. Mandibula korpus
8. Maksilla tüber bölgesinden blok şekilde elde edilebilir (3, 78, 92, 108, 139).

2.2.2 Homojen Greftler

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

Son yıllarda allogreftler 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 saklanmaktadır. Bunlar hazırlanma yöntemlerine göre, dondurulmuş kemik (deep-freezing), dondurulmuş kurutulmuş kemik (freeze-drying), demineralize kemik, deproteinize kemik, taze dondurulmuş ve solventlerle dehidrate edilmiş kemik olarak gruplandırılabilir (1, 79, 114).

Allogreftler, altın standart kabul edilen otojen greftler ile karşılaştırıldığında kötü biyomekanik özellik ve düşük kaynama oranları gösterirler. Biyolojik olarak zayıf özellikte olup enfeksiyon ve enflamasyon riskleri taşımaktadırlar (175).

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, revaskularizasyon ve yeni kemik formasyonununun geç olması gibi dezavantajları da söz konusudur (1, 13, 33, 96, 117).

Allogreft kemik dokusunu en iyi taşıyıcı desteklerden biridir. Ama, potansiyel enfeksiyon riski, immün reaksiyon riski nedeniyle, bunun yerine mineralize kollajen, kalsiyum fosfat seramikleri, hiyalüronik asit veya kollajen yapıda matriksler ve sentetik polimerler gibi taşıyıcılar geliştirilmektedir (1, 175). Allogreftlerin antijenik potansiyeli greftin dondurulması, saklanması ve işlenmesi ile azalır (13).

2.2.3 Heterojen Greftler (Ksenogreftler)

Ksenogreftler farklı tür canlılardan alınan greftlerdir. Memeli hayvanların kemiklerinden veya mercan kabuklarından elde edilirler. At, domuz ve sığaçangillere ait kemiklerin de uygun olmasına karşın, sığır kemikleri daha çok tercih edilmektedir (149, 172).

Yapılan araştırmalar, ksenogreftlerin sentetik hidroksiapatitlerden daha kompleks bir yapıya sahip olmalarına rağmen, alloplastlara göre daha biyoyumlu bir materyal olduklarını ortaya koymaktadır. Aynı zamanda porozite ve yüzey özellikleri alloplastlardan daha iyi olduğundan osteointegrasyon başarısı alloplastlara oranla daha yüksektir. Kortikal ve kansellöz kemiğe benzer mekanik özellikler gösterirler ve sentetik hidroksiapatitlere göre daha iyi rezorbe olma özelliğine sahiptirler (1, 19, 130, 134, 159).

Ksenogreftler genelde sığır kemiklerinin tam olarak deproteinize edilmesi ile elde edilirler. Doğal sığır kemiğinin organik bileşenleri tümüyle elimine edilir. Geri kalan inorganik bölüm, poröz hidroksiapatit partikülleridir ve yapısal olarak insan kansellöz kemiğine benzer. Alıcı doku tarafından iyi tolere edilirler. İyileşmeye osteokondüktif katkı gösterirler (1).

Sığır kaynaklı kemik grefti uygulamaları, son yıllarda sağlık konusunda önemli bir yer tutan, prionlarla bulasan Deli Dana Hastalığını (DDH) (bovine spongiform encephalopathy) ve bunun insanlardaki varyasyonu olan Creutzfeldt-Jakop hastalığını gündeme getirmektedir. Bazı yazarlar, heterogreft uygulamalarında bu riski sıfıra indirmek veya mümkün olan en azda tutmak için DDH' nin bulunmadığı ülkelerdeki (örn: ABD) firmalar tarafından üretilen heterogreftlerin kullanılmasını önerirler. Ancak prionların kemik dokusunun tümüyle deproteinize ediliyor olması nedeniyle böyle bir risk söz konusu değildir. Aynı zamanda, Dünya Sağlık Örgütü de kemik dokusunu prion hastalıkları için güvenilir ilan etmiştir (1, 42, 128, 147).

Ksenogreftler, farklı boyut ve şekillerde piyasaya sunulmuştur. Blok formları, plastik ve rekonstrüktif cerrahi ile maksillofasiyal cerrahide onlay greft olarak kullanılırken, granül formları periodontal kemik defektlerinde, çekim kavitelerinde ve küçük kist operasyonlarında başarılı bir şekilde hem fonksiyonel hem de estetik kayıplarda rahatlıkla kullanılmaktadır. Daha güçlü materyallerle birleştirilerek kombine olarak da kullanılabilirler (1, 108, 174).

Ksenogreftlerin ve allogreftlerin önemli avantajlarından biri, otojen kemik ile birlikte kemik greft genişleticileri olarak kullanılabilirler, böylece otojen kemik greftine olan ihtiyacı azaltmış olurlar (149).

2.2.4 Alloplastik Greftler

Allogreft ve ksenogreftlerin dezavantajlarından kaçınmak için son yirmi yıldır biyoyumlu 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 ve saklanabilmesi,
- * Biyoyumlu olmasıdır.

Bu materyaller osteokondüktif özelliktedir. Alloplastik materyaller 4 ana gruba ayrılabilirler (65):

- * Seramikler (sentetik HA, trikalsiyum fosfat (TCP), biyoaktif cam),
- * Kalsiyum karbonat,
- * Kompozit polimerler (rezorbe olan ve olmayan),
- * Kalsiyum sülfat

2.2.4.1 Seramikler

2.2.4.1.1 Sentetik Hidroksiapatit

Hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), kemiğin primer inorganik doğal komponentidir. Kalsifiye iskeletin % 60-70'ini ve minerin % 98'ini oluşturur. Biyoyumludur, komşu sert ve yumuşak dokuya kolayca yapışır. Bu materyalin klinik kullanımı, greft tipinin fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır. Fiziksel özellikler olarak kastedilen; pöröz (mikro veya makro) ve pöröz olmayan form, rezorbe olan ve olmayan form, blok ve partiküler formdur. Kimyasal özellikler; kalsiyum fosfat oranına, çevreleyen alanın pH'ına ve iyon değişimine bağlıdır. Geniş kristal partiküllerin rezorbe olması çok uzun zaman alır ve rezorbe olmayan olarak

adlandırılır. Küçük boyutlu kristal HA ve amorf HA daha çabuk yıkıma uğrar. Bu sebeple materyalin kristal yapısı, rezorpsiyon derecesini belirler. Diğer yandan pörözite, grefte olan kan geçişini ve vasküler infiltrasyonu belirler. 250-350 µm'lik delikler (pore) kemik büyümesi için ideal olarak kabul edilmiştir. Fakat ne yazık ki pörözite artışı ile dayanıklılık azalmaktadır ve büyük bir dezavantaj oluşturmaktadır. Solid, dens, blok greftler yüksek sıkışma dayanıklılığına sahiptirler; diğer yandan kırılğan yapıdadırlar ve iyileşme periyodu sırasında stres altında yer değiştirirler (76).

2.2.4.1.2 TCP (Trikalsiyum Fosfat)

Trikalsiyum fosfat, kimyasal olarak HA'e benzer, fakat doğal kemiğe benzer kimyasal kompozisyona sahip değildir. Kalsiyum/fosfat oranı 3:2'dir. Rezorpsiyon hızı materyalin kimyasal yapısına bağlıdır (76, 85). TCP'nin α ve β fazları mevcuttur. Sinterizasyon sıcaklığındaki varyasyonlar, farklı kristal fazların oluşmasına neden olur. 900°C'lik sıcaklıkta β -TCP oluşur. Sıcaklıktaki artış (1180°C'den fazla) α -TCP'nin oluşmasına neden olur. α veya β terimleri, TCP kristallerinin partikül oryantasyonunu ifade eder. α -TCP çok yavaş rezorbe olur ve yıllar sonra dahi kemikte saptanabilir. Diğer yandan β -TCP tamamen rezorbe olur ve 8-12 ay sonra tamamen doğal kemikle yer değiştirir. Bu sebeple α -TCP'nin klinik kullanımı önerilmemektedir.

TCP, yeni kemik oluşumu için fiziksel bir matriks oluşturur ve β -TCP'nin rezorpsiyon hızı kemik remodelasyon hızıyla eş zamanlı olduğu için defekt alanında tam kemik rejenerasyonu oluşması beklenebilir. Manipülasyon kolaylığı sağlaması ve osteoindüktif özellik sağlaması için TCP'nin tercihen otojen kemik greftleri veya allogreftler ile kombine kullanılması önerilmektedir (76).

2.2.4.1.3 Bioaktif Cam

Bioaktif cam greftler; kalsiyum tuzu, sodyum tuzu ve silikon karışımıdır. Granüllerin ortalama boyutu 300-355 µm'dir. Cam yüzeyinde hidrosikarbonat apatit tabakası oluşur ve materyal kemiğe bağlanır. Yapılan bir çalışmada Schepers ve ark. (157) , bioaktif camların manipülasyonunun HA granüllerinden daha kolay olduğunu ve cam granüllerinin komşu dokulara yayılma eğiliminde olmadığını rapor etmiştir. Cam granülleri birbirine bağlı bir kitle oluşturur ve kan ile temas ettiğinde dağılmaz.

2.2.4.2 Kalsiyum Karbonat

Bu materyalin rezorpsiyonu yavaştır. Ayrıca kemik formasyonu için yüzey transformasyonuna ihtiyaç duymaz böylece daha hızlı kemik formasyonu sağlar. Kalsiyum karbonat greftler, iyi derecede hemostatik özelliğe sahiptirler ve ilgili alandan kolay uzaklaştırılmazlar. Diğer yandan bu materyal hassas yapıdadır ve iyileşme periyodu sırasında stres altında migrasyon gerçekleştirebilir (76).

2.2.4.3 Kompozit Polimerler

2.2.4.3.1 Rezorbe Olanlar

Polilaktik veya poliglikolik asitten oluşan ürünler sütür materyali, fiksasyon vidaları, kemik vidaları olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu materyaller yüksek molekül ağırlığına sahiptir ve 3 yıla varan yıkılma süreleri vardır. Polimerlerin biyolojik degradasyonunda hastanın yaşı, immün sistemin durumu, dokunun toleransı, defektin lokalizasyonu ve ekspoz olan yüzeyin konfigürasyonu gibi birçok faktör rol oynar (76).

Son yıllarda polilaktik asit ve poliglikolik asitin düşük dansiteli kopolimerleri üretilmiştir. Bu kopolimerler minimum 3-4 ay, maksimum 6-8 aylık degradasyon zamanına sahiptir. Toz formu üç duvarlı osseöz defektler için endikedir, sünger formu iki veya üç duvarlı defektler için endikedir. Jel formu, şırınga ile enjekte edilerek derin defektler için kullanılır (76).

2.2.4.3.2 Rezorbe Olmayanlar

Bu alloplastik materyal polimetil metakrilat ve polihidroksietil metakrilat karışımıdır. Radyoopasite sağlaması için ufak miktarda baryum sülfat eklenmiştir. Mevcut kemik greft materyallerinin çoğunluğunda uygun sonuçların elde edilebilmesi için YKR membranlarının kullanılması gerekir. Fakat bu materyalin kullanılması ile membran gereksinimi elimine edilebilir, çünkü materyalin kendisinin membran görevi gördüğü belirtilmektedir (76).

2.2.4.4 Kalsiyum Sülfat

Paris alçısı olarak bilinen medikal düzeydeki kalsiyum sülfat da greft materyali olarak kullanılmaktadır. Kalsiyum sülfat tozu, sıvısı ile karıştırıldığında alçı formuna dönüşmekte ve kolaylıkla manipüle edilerek uygulanabilmektedir. Defekt bölgesinde matriks görevi görerek osteokondüktif etki gösterir. Yaklaşık 30 gün içinde rezorbe olur (65, 76).

2.2.6 Greftin İyileşme Prensipleri ve Başarı Faktörleri

Kemik greftinin iyileşmesindeki olayların sırası, kırık yara iyileşmesindeki benzer şekildedir (55, 92). Kemik greftlerinin birleşmesi, kemik hacminin kaybıyla ilişkili olan rezorpsiyon ve yeniden şekillenme işlemlerinin başlamasıyla olur. Rezorpsiyon oranında birçok faktör rol oynar. Kemik greftinin boyutu, kemiğin kalitesi, biyomekanik özellikler ve fiksasyon gibi çoğu faktörler rezorpsiyon oranı ve derecesinde rol oynarlar. Osteoklastlar, kemik rezorpsiyonun erken döneminde greftin dış kısmındadır. Osteoklastlar 3 ile 6 ay arasında bir sürede yerlerini alırlar ve sonra hipervaskülarizasyon meydana gelir (3, 55, 78).

Greft materyalleri osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon olmak üzere üç farklı mekanizma ile kemik iyileşmesine katkıda bulunurlar. Bu işlemler alıcı yerin durumu ve greftin tipine bağlıdır (49, 71, 78).

2.2.6.1 Osteogenezis

Osteogenezis bir greft materyalinin doğrudan osteoblastlar ile yeni kemik oluşturabilmesi durumudur. Osteogenezisde greft materyalinin içinde yeni kemik oluşturma yeteneğine sahip olan öncül hücreler (osteoprogenitör hücreleri) mevcuttur. Osteogenezisin gerçekleşmesi için defektin içine yerleştirilecek greft materyaline, canlı osteoblastlar veya öncül osteoblastlar nakledilmelidir. Ancak bu şekilde kemik oluşum merkezleri sağlanmış olur. Canlı kansellöz kemik, kemik iliği ve otogreftler içerdikleri hücresel elemanlar ile nakledildikleri yerde doğrudan yeni kemik oluşumunu başlatırlar. Kemik oluşturmada etkili tek greft materyali otojen kemiktir ve bu yüzden tüm greft materyalleri arasında “altın standart” olarak değerlendirilir (23, 49, 71, 91). Greft, yeni kemik kaynağı gibi kendi başına osteoblastların canlılığını sağlayabildiği zaman osteogenezis meydana gelir. Kemik greftlerinin osteogenezisi artırması iki yolla gerçekleşebilir (3, 55, 108).

1. Osteoblastları ya da osteoblastlara dönüşebilecek canlı hücreleri koruyarak.

2. Alıcı dokuda osteoblastların sayısının artmasını sağlayarak.

2.2.6.2 Osteoindüksiyon

Osteogenezis mekanizmasını uyarma işlemidir. Bazı greft maddelerinin içindeki büyüme faktörlerinin ve diğer sinyal proteinlerinin, alıcı dokudaki mezenkimal kök hücrelerinin osteogenez yönünde farklılaşmalarına neden olmasıdır. Örneğin, demineralize kemik ve demineralize dentin greftlerinin osteoindüktif özellikleri gösterilmiştir. Osteoindüktif greftler

yeni kemik oluşumunu hızlandırmak için kullanılabilirler ve kemiğin normalde bulunmadığı alanlara doğru büyümesini sağlayabilirler (49, 55, 58, 71).

2.2.6.3 Osteokondüksiyon

Osteokondüksiyon ise, yeni kemiğin oluşabilmesi için fiziksel bir matriks veya iskeletsel bir çatı oluşturulmasıdır. Greft materyalleri, defektin kenarlarından oluşacak yeni kemik dokusu için bir yapı iskeleti görevi görürler. Bu tür greft maddelerinin bazıları yeni kemik oluşumuyla rezorbe olarak tümüyle ortamdan uzaklaşırken, bazıları ise rezorbe olmazlar ve yeni oluşan kemik greft parçacıkları arasındaki boşlukları doldurarak defektin iyileşmesini sağlarlar. Osteokondüksiyon sürecinde, greft maddesi kemik oluşumunu aktive etmez (23, 49, 55, 71, 78).

Osteokondüktif greftler yumuşak dokuların içerisine yerleştirildiklerinde kemik oluşturamazlar. Osteokondüktif greft yüzeyinde kemik oluşmasını sağlamak için var olan kemik dokusuna veya farklılaşmamış mezenkimal hücrelere ihtiyaç duymaktadır. Kadavralardan elde edilen, kortikal veya trabeküler olabilen allogreftler, osteokondüktif ve büyük olasılıkla osteoindüktif özelliklere sahiptir fakat kemik oluşturucu özelliğe sahip değildirler. Alloplastlar ise sentetik materyallerden oluştuğu için sadece osteokondüktif özellik gösterirler (55, 65).

Bir greft maddesinin hangi tür bir etkiyle iyileşmeye katkıda bulunduğu, kemik dışı bir doku içine yerleştirilerek anlaşılabilir. Eğer deri altına yerleştirilen bir greft maddesi osteoindüktif karakterde ise, bulunduğu bölgede ektopik kemik dokusu oluşumunu başlatır. Eğer osteokondüktif karakterde ise, bölgede değişime uğramadan kalabilir ve hafif düzeyde bir yangıya neden olabilir ya da rezorbe olarak ortamdan uzaklaşır (49, 71).

Greftin başarısı birçok faktöre bağlıdır. Bunlardan ilki, greftin mevcut olan biyolojik aktivitesidir. Canlı hücrelerin sayısı ve onların hücresel ürünleri, protein içerikleri matriks içerisinde saklanmıştır. İkinci faktör, alıcı alandaki dokuda greftin kemik oluşturma kapasitesidir. Üçüncü faktör ise, greftin uygulanan bölgede, dokuların çevresinden yeni kemik oluşumunu desteklemedeki kapasitesidir. Vaskülarize olmayan bir greftin revaskülarizasyonu tamamen alıcı alanı çevreleyen dokuya bağlıdır. Greftin başarısındaki diğer önemli bir faktör ise, alıcı alandaki mekanik özelliklerdir. Alıcı alan ile greft arasındaki reaksiyon sonradan greftin revaskülarizasyonunu tehlikeye atabilir. Greftlemenin başarısı, hücresel ve biyomekanik olayların hepsine birden bağlıdır. Bu olayların herhangi birinde bir problem varsa veya meydana gelirse, greftleme başarılı olmaz (55, 92).

2.3 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. Rifamisin sodyum ise parenteral veya topikal olarak seyrek kullanılan bir ilaçtır (170). Rifampin tüberküloz tedavisinde izoniazidden sonra ikinci önemli ilaçtır. *M. Tüberkülozis*'den başka *M. Leprae*, 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 (95, 170).

İn vitro deneylerde rifampin'in 0.005-0.2 µg/ml konsantrasyonlarında *M. Tüberkülozis*'i inhibe ettiği gösterilmiştir (95).

Rifamisin sodyum suda fazla çözünen kırmızı renkli bir maddedir. Kırmızı rengi nedeniyle vücut sıvılarını, idrar ve salguları (salya, gözyaşı ve balgam gibi) kırmızımtırak bir renge boyayabilir (95).

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 (95).

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 (170). Rifamisinlerdeki yara iyileşmesi diğer lokal antibiyotiklere göre daha iyi olmakta ve bu nedenle enfekte kütanöz yaraların tedavisinde kullanılmaktadır (109, 170).

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 anafilaktik reaksiyon geliştiği söylenmektedir (109, 170). Rifampin'in ise

hepatotoksik etki potansiyeli vardır. Karaciğer hücrelerinden bilirubin itrahını azaltabilir ve bilirubin seviyesini yükseltir. Ayrıca bilirubin ölçüm yöntemlerini bozduğu için yanlış olarak hiperbilirubinemi teşhisine yol açabilir. Hepatoselüler zedelenme yapar ve serum transaminazların düzeyini yükseltir. Hepatit oluşturabilir. Rifampin ve izoniazid birlikte kullanıldığında hepatotoksik etkileri birbirine eklenir (aditif toksik etkileşme) (95).

Rifampin karaciğerde bazı mikrozomal enzimleri güçlü ve selektif bir şekilde indükler. Buna bağlı olarak klinik önemi bulunan şu etkileşmeleri yapar;

i) Oral antikoagülan bir ilaç olan varfarin'in yıkımını azaltır, etkinliğini azaltır. Rifampin tedavisi sırasında varfarin dozunun yükseltilmesi gerekir.

ii) Östrojenlerin yıkımını artırır. Oral kontraseptiflerin etkinliğini azalttığından bu ilacı kullananlarda istenmeyen gebeliklere ve ara kanamalara neden olabilir.

iii) Oral antibiyotiklerin ve kortikosteroidlerin de yıkımını artırarak etkinliğini azaltır.

iv) Metadon'un yıkılmasını artırdığından metadon ikamesi yapılan opioid bağımlılarında rifampin tedavisi sırasında yoksunluk sendromu ortaya çıkabilir (95).

İselin (1990) el yaralanmalarında topikal rifamisin kullanımının yararlı olduğunu, Rifamisin'in hem enfeksiyonu kontrol altına aldığını hem de yara iyileşmesini kontrol grubuna göre hızlandırdığını rapor etmektedir. Bir başka çalışmada da rifamisin'in yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi olmadığı rapor edilmektedir (170).

Rifamisin'in gram (+) ve gram (-) patojenlere karşı etkili olduğu için polimikrobik enfeksiyonların tedavisinde etkili olduğu (9) ve ortopedik protezlerle ilişkili kemik doku içerisine yayılmış enfeksiyonlar ile osteomyelit tedavisinde sıklıkla kullanıldığı rapor edilmektedir (45).

2.4 Doksisiklin

Uzun etki süreli bir tetrasiklidir. Mide-barsak kanalından tama yakın derecede absorbe edilir ve absorpsiyonu besinler tarafından azaltılmaz. Dokularda ve vücut sıvılarında diğer tetrasiklin türlerinden daha fazla toplanır. Eliminasyonu esas olarak böbrekten bağımsızdır; böbrek yetmezliği bulunanlarda güvenli bir şekilde kullanılabilir. Barsak mikroflorasını oldukça az bozar ve diyare yapma insidansı düşüktür. (95).

Ağızdan, erişkinlerde ve 12 yaş ve üstündeki, vücut ağırlığı 45 kg veya daha fazla olan çocuklarda, ilk gün 12 saat ara ile 100 mg ve daha sonraki günlerde günde bir kez 100 mg verilir. 8 yaşından büyük fakat 45 kg' dan düşük vücut ağırlıklı çocuklarda 2.2 mg/kg dozunda ilk gün 12 saat ara ile 2 kez ve daha sonraki günlerde günde bir doz verilir. Tableti

veya kapsülü bol su ile yutulmalıdır; nadir de olsa özofagusta takılıp, fazla asidik olması nedeniyle ülserasyon yaptığı bildirilmiştir (95).

3. MATERYAL ve METOD

Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından desteklenen DİŞ-122 kodlu bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda ve Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmaya başlamadan önce, 08.05.2012 tarih ve 321 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.

Çalışmanın deneysel kısmı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma veteriner kontrolü ile sağlıklı olduğu belirlenen ağırlıkları yaklaşık 250-300 gram olan, ortalama 12 haftalık yetişkin 24 adet Wistar cinsi albino rat üzerinde yapıldı.

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

3.1 Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Deneysel hayvanları 3 gruba ayrıldı ve her grup 8 deneysel hayvanından oluşturuldu. Kontrol grubunda mandibula angulus bölgesinde 5 mm çapında kritik boyutlu defekt oluşturulduktan sonra defekte sığır kaynaklı demineralize kemik grefti (Integros Bone Plus XS Adana/Türkiye) uygulandı. Deneysel gruplarından birine rifamisine (RİFETEM 250 mg IM ampul, İ.E. ULAGAY İlaç Sanayi - İstanbul) ile karıştırılan sığır kaynaklı demineralize kemik grefti, diğerine doksisisiklin (TETRADOX kapsül 100 mg, Actavis ABD) ile karıştırılan sığır kaynaklı demineralize kemik grefti uygulandı. Tüm deneysel hayvanları 28. günde kurban edildi.

ÇALIŞMA GRUPLARI		Grup başına hayvan adedi
Kontrol grubu	Defekte sığır kaynaklı demineralize kemik grefti (Integros Bone Plus XS Adana/Türkiye) uygulandı	8
1. Deney grubu	Defekte rifamisin (RİFETEM 250 mg IM ampul, İ.E. ULAGAY İlaç Sanayi - İstanbul) ile karıştırılan sığır kaynaklı demineralize kemik grefti uygulandı	8
2. deney grubu	Defekte doksisiklin (TETRADOX kapsül 100 mg, Actavis ABD) ile karıştırılan sığır kaynaklı demineralize kemik grefti uygulandı	8
Kullanılan toplam hayvan adedi		24

Çizelge 3.1 Çalışma gruplarının şematik gösterimi

3.2 Cerrahi Teknik

Deneklerin yiyecek ve içecek alımı operasyondan 24 saat önce kesildi. Deney hayvanlarının anestezisi intramusküler enjeksiyon yöntemi ile 3 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer, İstanbul, Turkey) ve 90 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar, Eczacıbaşı, Warner Lambert, İstanbul, Turkey) kullanılarak sağlandı. Yeterli bir anestezi derinliği için göz kapağı refleksinin kaybolması beklenildi ve çift taraflı olarak mandibula angulus bölgesindeki deri traş edildi (Şekil 3.2). Betadine kullanılarak mandibula çevresi boyandı (Şekil 3.3). Steril örtüler kullanılarak denegin üstü ve yüzü örtülerek operasyona hazır hale getirildi (Şekil 3.4). Kullanılacak olan el aletleri dahil olmak üzere bütün malzemeler otoklavda sterilize edildi. Operasyonda asepsi ve antisepsi kurallarına dikkat edilerek steril olarak çalışıldı.

Mandibula angulus bölgesinde bazis mandibulanın 1 cm altından olacak şekilde ve 1 cm uzunluğunda deri, subkutan doku ve periyostu içine alacak şekilde insizyon yapıldı (Şekil

3.4). Kemik yüzeyi açığa çıkacak şekilde flap kaldırıldı (Şekil 3.5). Standart kritik boyutta 5 mm çapında bikortikal kemik fragmanı trefin frez kullanılarak irrigasyon altında çıkarıldı (Şekil 3.6- Şekil 3.7- Şekil 3.8). Kontrol grubunda defekte sığır kaynaklı demineralize kemik grefti (Integros Bone Plus XS Adana/Türkiye) uygulandı. Deney gruplarından ilkinde defekte rifamisin (RİFETEM 250 mg IM ampul, İ.E. ULAGAY İlaç Sanayi - İstanbul) ile karıştırılan sığır kaynaklı demineralize kemik grefti uygulandı, ikincisinde ise doksisisiklin (TETRADOX kapsül 100 mg, Actavis ABD) ile karıştırılan sığır kaynaklı demineralize kemik grefti uygulandı. Daha sonra deri flebi sırasıyla; önce kas ve cilt altı fasyalar 5-0 poliglaktin 910 (Vikril Jonson&Johnson/ethicon) sutur kullanılarak, deri ise 5-0 ipek suture (Jinhuan Medical Products / P.R.C.) kullanılarak orjinal pozisyonuna suture edildi.



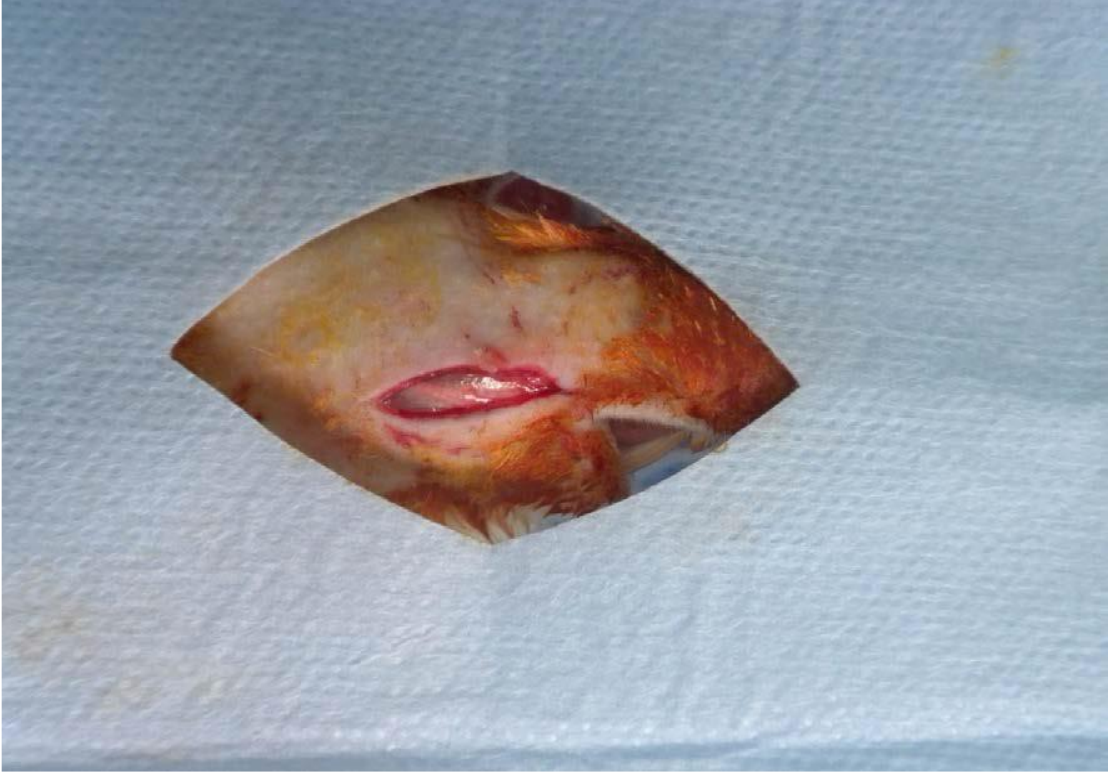
Şekil 3.1 Rat mandibulasında oluşturulan defektin şematik gösterimi



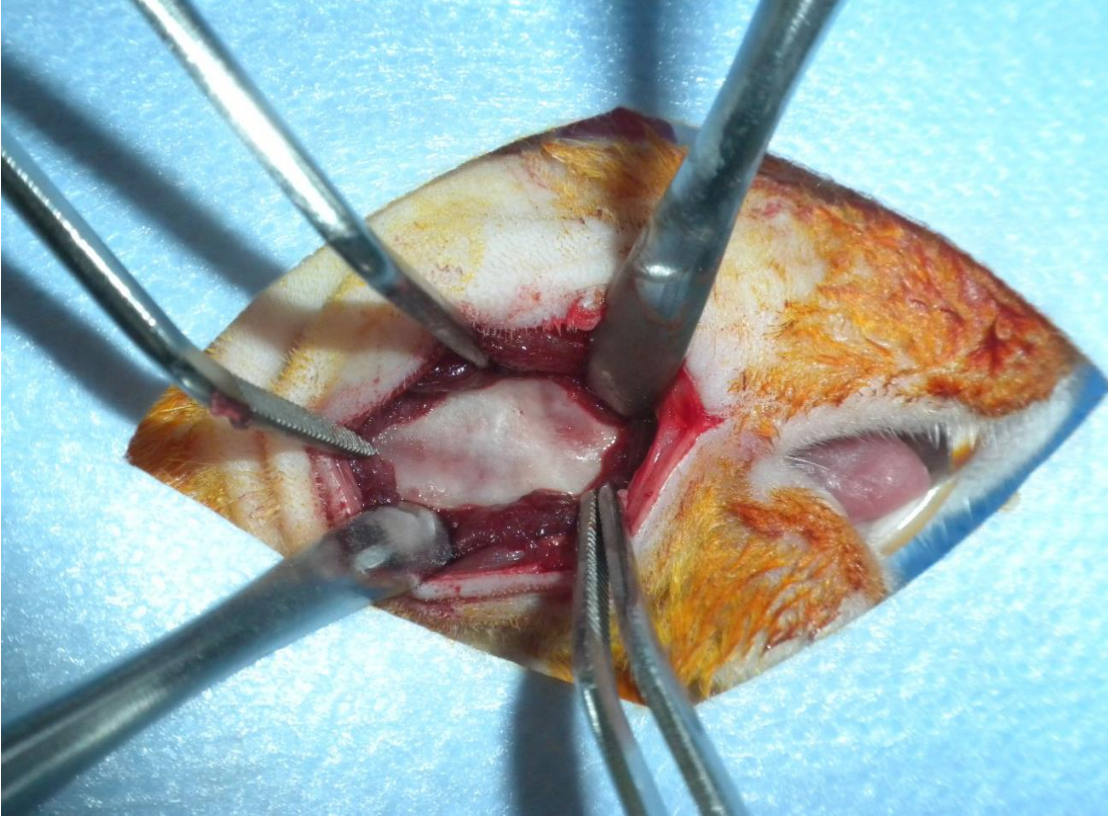
Şekil 3.2 Operasyon sahasının traş edilmesi



Şekil 3.3 Operasyon sahasının Betadine kullanılarak boyanması



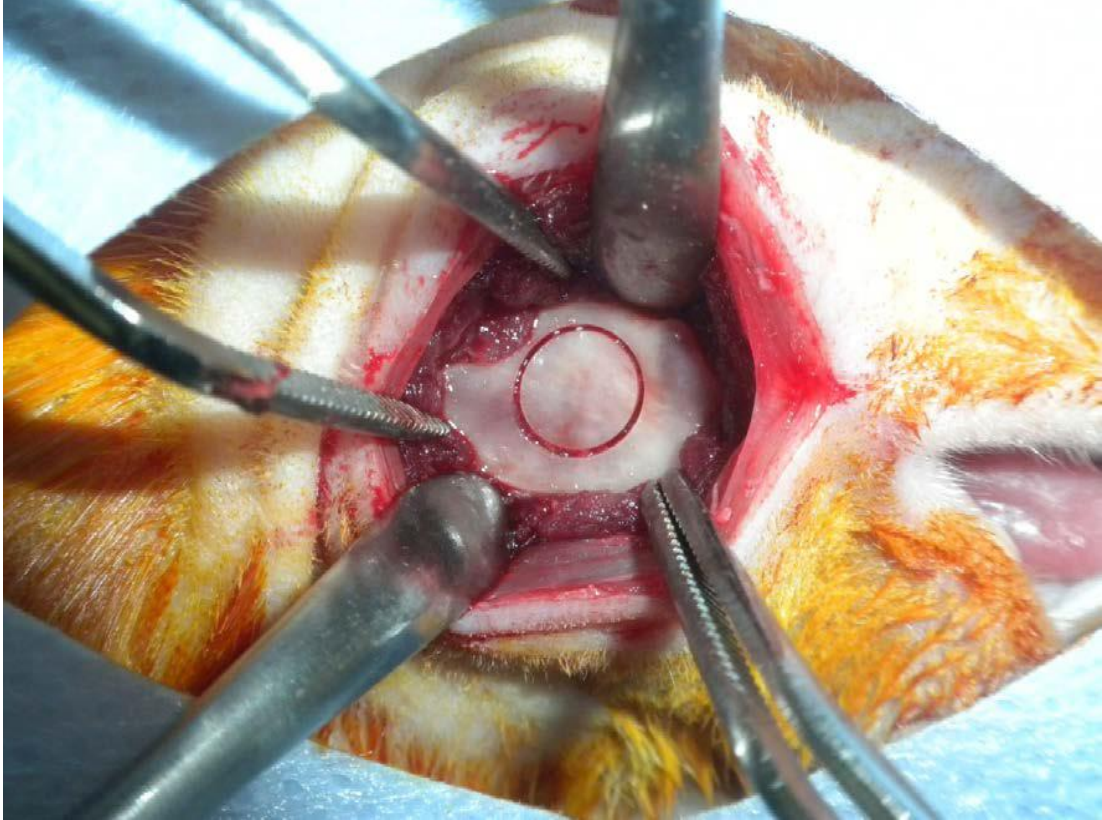
Şekil 3.4 Operasyon sahasının örtülmesi ve cilt insizyonu



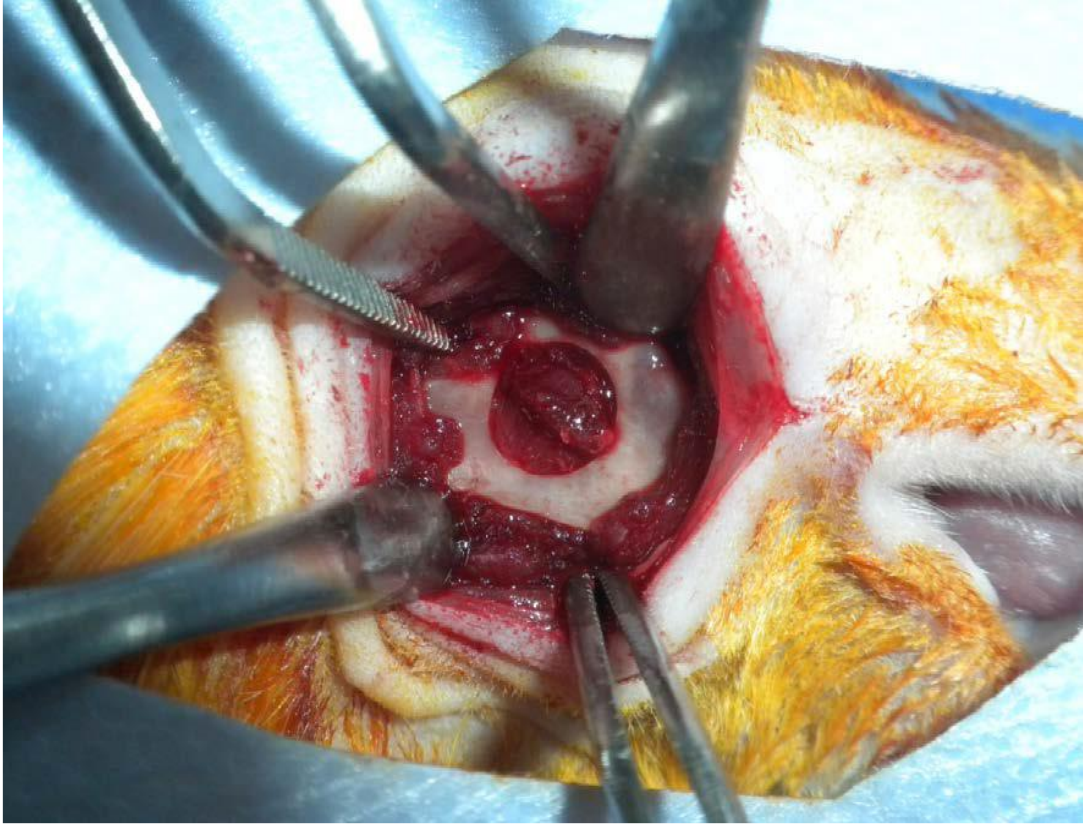
Şekil 3.5 Denek mandibulasında defekt oluşturulacak kemiğin görüntüsü



Şekil 3.6 Deney aşamasında kemik defekti oluşturmak için kullanılan trefin frez



Şekil 3.7 5 mm. çapında kemik osteotomisi



Şekil 3.8 Osteotomi sonrası oluşan kritik boyutta kemik defekti



Şekil 3.9 Kritik boyutta kemik defektine uygulanan greft materyali



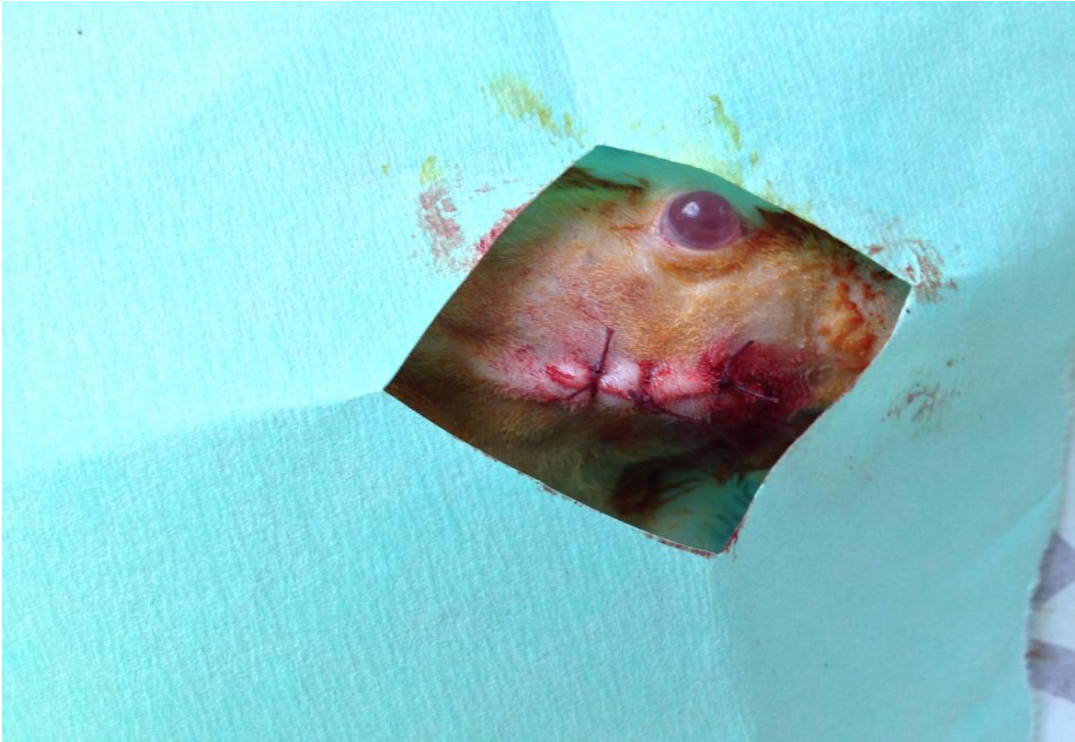
Şekil 3.10 Deney aşamasında kullanılan rifamisin solüsyonu



Şekil 3.11 Deney aşamasında kullanılan doksisiklin kapsül



Şekil 3.12 Operasyon sonrası kasların suture edilmesi



Şekil 3.13 Operasyon sonrası cildin suture edilmesi

3.3 Ratların Bakımı ve Deneyin Sonlandırılması

Postoperatif olarak deney hayvanlarına analjezik olarak Carprofen 4mg/kg (Rimadyl, Pfizer) ve antibakteriyel olarak Ceftriaxon 25 mg/kg (RocepHin, Roche) 5 gün süre ile intramusküler yöntemle uygulandı. Tüm deney hayvanları işlem sonrası 28. günde 200mg/kg sodyum pentobarbital (Petothal, Abbot, ABD) kullanılarak sakrifiye edildi.

3.4 Histomorfometrik Yöntem

Deney hayvanlarının mandibula anguluslarında oluşturulan defekt bölgelerindeki doku örnekleri çıkarıldıktan sonra dekalsifiye edilmemiş kesit hazırlama metoduna göre hazırlanmıştır (43). Doku örnekleri blok halinde çıkarıldıktan sonra % 4'lük tamponlanmış formalin solüsyonunda en az 24 saat süreyle bekletilmiştir. Bu fiksasyon işleminden sonra tüm örnekler sırasıyla % 70, % 80, % 90, % 96 ve % 99 derişimindeki alkol havuzlarında birer gün süreyle bekletilerek dehidratasyon işlemi gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.14). Örnekler dehidrate edildikten sonra metil metakrilat rezin (Technovit 7200 VLC, Kulzer & Co, Wehrheim, Almanya) içerisinde 24 saat bekletilerek vakum altında infiltre edilmiştir. İnfiltrasyonu tamamlanmış örnekler metil metakrilat (Technovit 7200 VLC, Kulzer & Co, Wehrheim, Almanya) ile doldurulmuş şeffaf plastik kalıplara hava kabarcığı kalmayacak şekilde teker teker gömülmüştür. Her birinde bir örnek içeren kalıplar 40°C'da 450 nm dalga boyundaki ışık altında 8 saat süreyle polimerize edilmiştir (Şekil 3.15). Polimerizasyon işlemi tamamlandıktan sonra örnekler şeffaf kutucuklardan çıkartılmıştır. Örnekleri içeren şeffaf metil metakrilat rezin blokların düz olan alt yüzeyleri pleksiglas lam üzerine Technovit 7210 VLC (Kulzer & CO. GmbH, Friedrichsdorf, Almanya) kullanılarak vakum altında yapıştırılmıştır (Şekil 3.16).



Şekil 3.14 Vakumlu dehidratasyon ve infiltrasyon ünitesi



Şekil 3.15 Işıklı polimerizasyon ünitesi

Pleksiglas lam üzerindeki örnekler hassas kesme cihazına bağlı elmas testere (Exakt 300 CL, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya) ile 300µm kalınlığında kesilmiştir (Şekil

3.17). Bu kesitler mikro aşındırma sisteminde (Exakt 400 CS, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya) sırasıyla 1000, 1200 ve 2500 gridlik zımparalar kullanılarak 50 μm 'ye kadar inceltiştir (Şekil 3.18). Bu yöntemle her bir örnekten ikişer adet histolojik kesit elde edilmiştir. Bu kesitler Donath ve Breuner'in (43) önerdiği yöntemle bağli kalınarak toulidine mavisi ile boyanmıştır. Boyanan histolojik preparatlar bir gece kuruma için bekletildikten sonra örnek yüzeyleri metil metakrilat kullanılarak lamel ile örtülmüştür.



Şekil 3.16 Örneklere lama yapıştırma ünitesi



Şekil 3.17 Hassas kesme cihazı



Şekil 3.18 Mikro aşındırma ünitesi

Işık mikroskobuna (Olympus[®] BX50, Tokyo, Japan) bağlı dijital kamera (Olympus[®] DP 70, Tokyo, Japan) ile tüm örneklerin 4x büyütmede dijital görüntüleri alınmıştır. WinTas görüntü analiz programından (WinTas Trabecular Analyze System, version 1.2.9) yararlanılarak yeni oluşan kemik yüzdesi, rezidüel greft yüzdesi ve histolojik analiz yapılmıştır (Şekil 3.19).



Şekil 3.19 Histomorfometrik analiz istasyonu

3.5 İstatistiksel Yöntem

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

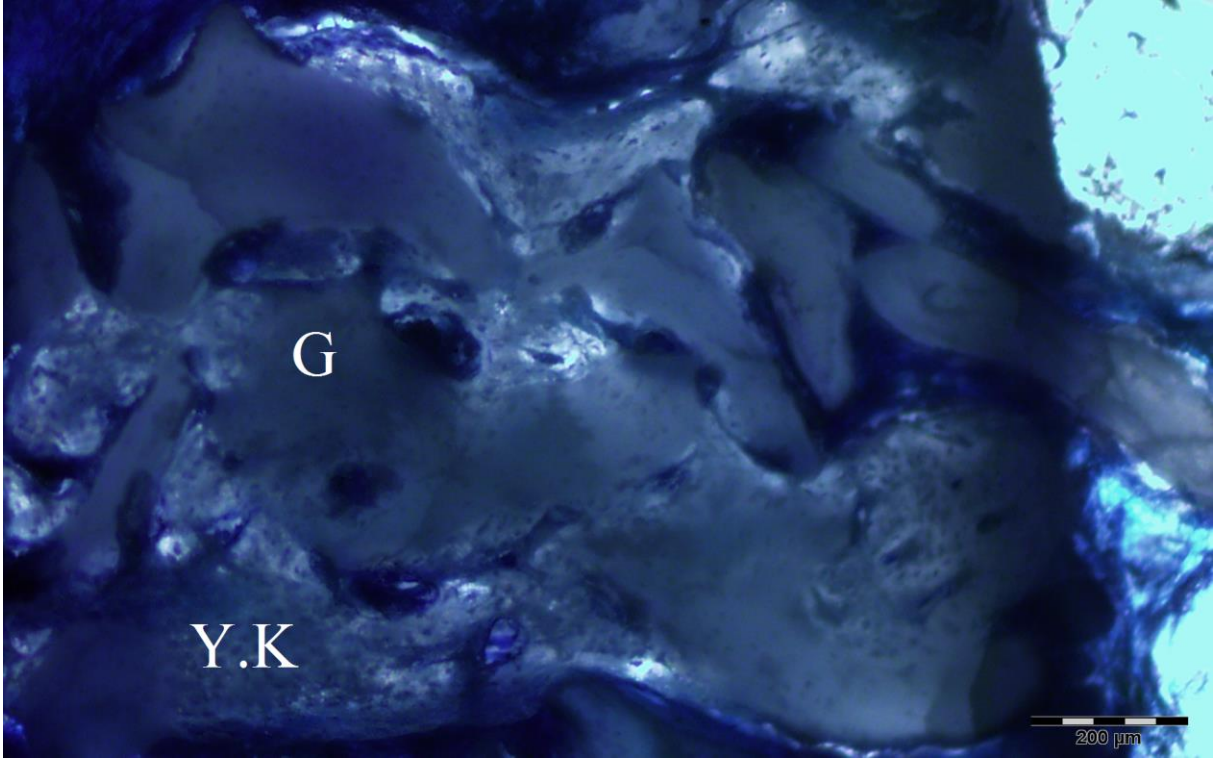
4. BULGULAR

4.1 Klinik Bulgular

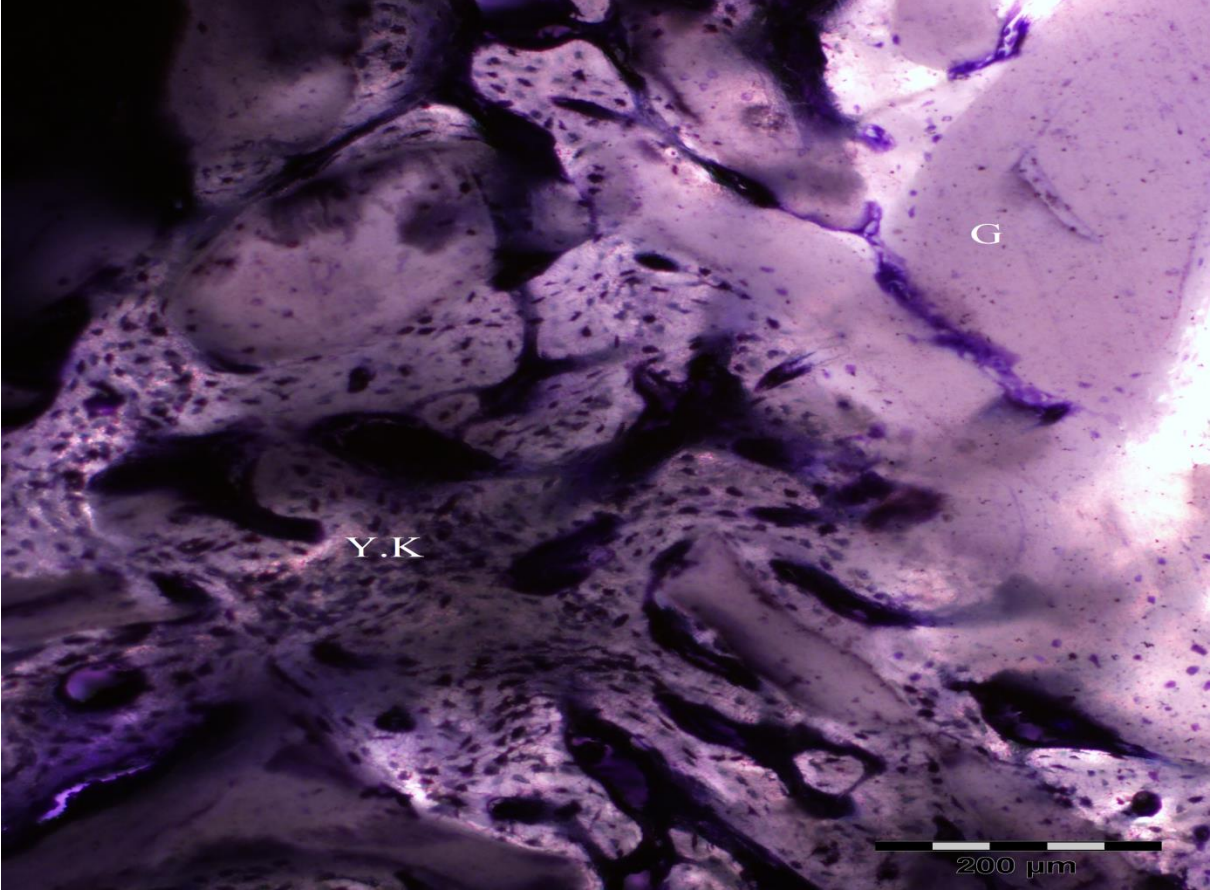
Deneysel çalışma süresince ratların uygulanan cerrahi işlemi iyi tolere ettiği, beslenmeleri açısından herhangi bir olumsuzluk gelişmediği, operasyona bağlı herhangi bir enfeksiyon oluşmadığı ve deneklerin genel sağlık durumlarının iyi olduğu gözlemlendi.

4.2 Histomorfometrik Bulgular

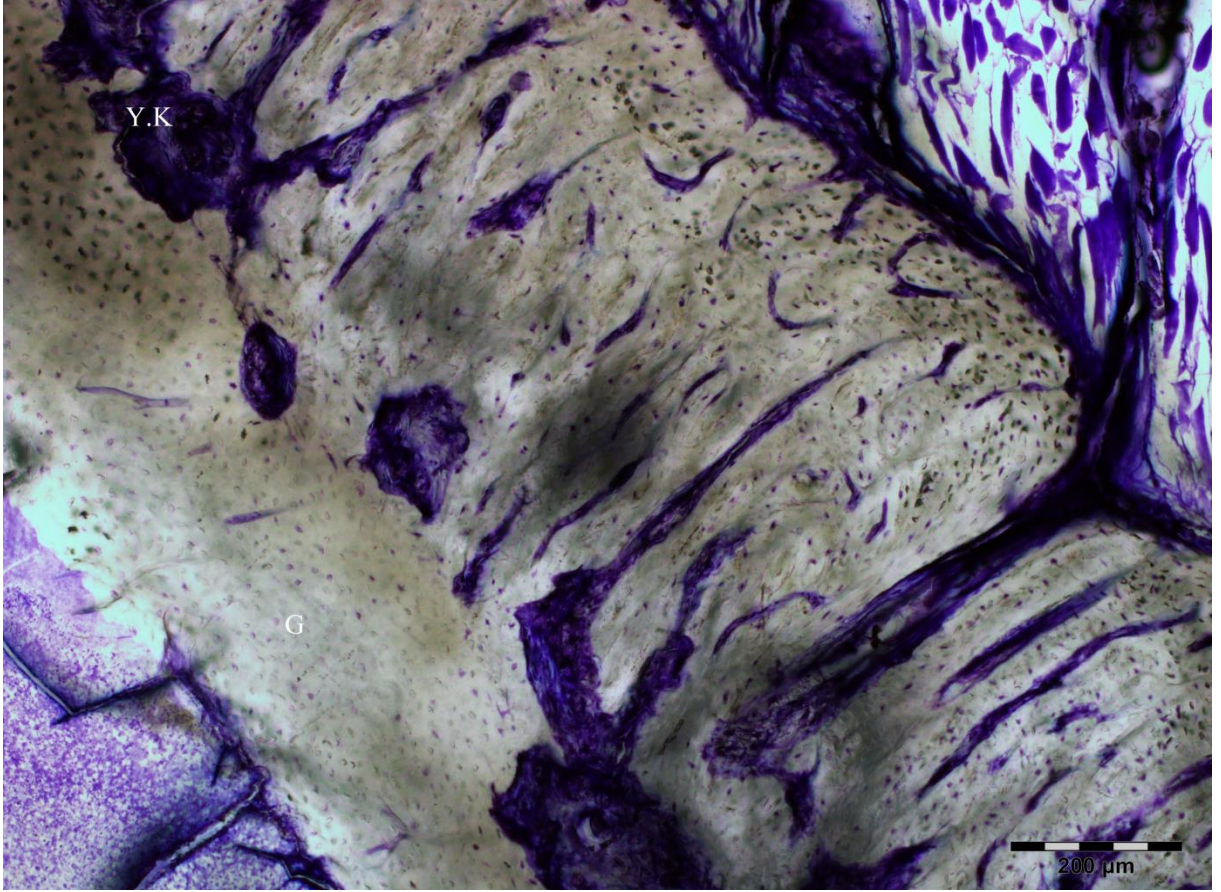
Histolojik olarak kesitlerde her bir gruba ait yeni oluşan kemik hacmine ve kemikleşmeden kalan greft miktarına bakılmıştır.



Şekil 4.1 Kontrol grubuna ait histolojik görüntü. (Y.K: Yeni oluşan kemik, G: Rezorbe olmadan kalan greft, Toulidine Mavisi, 4x)



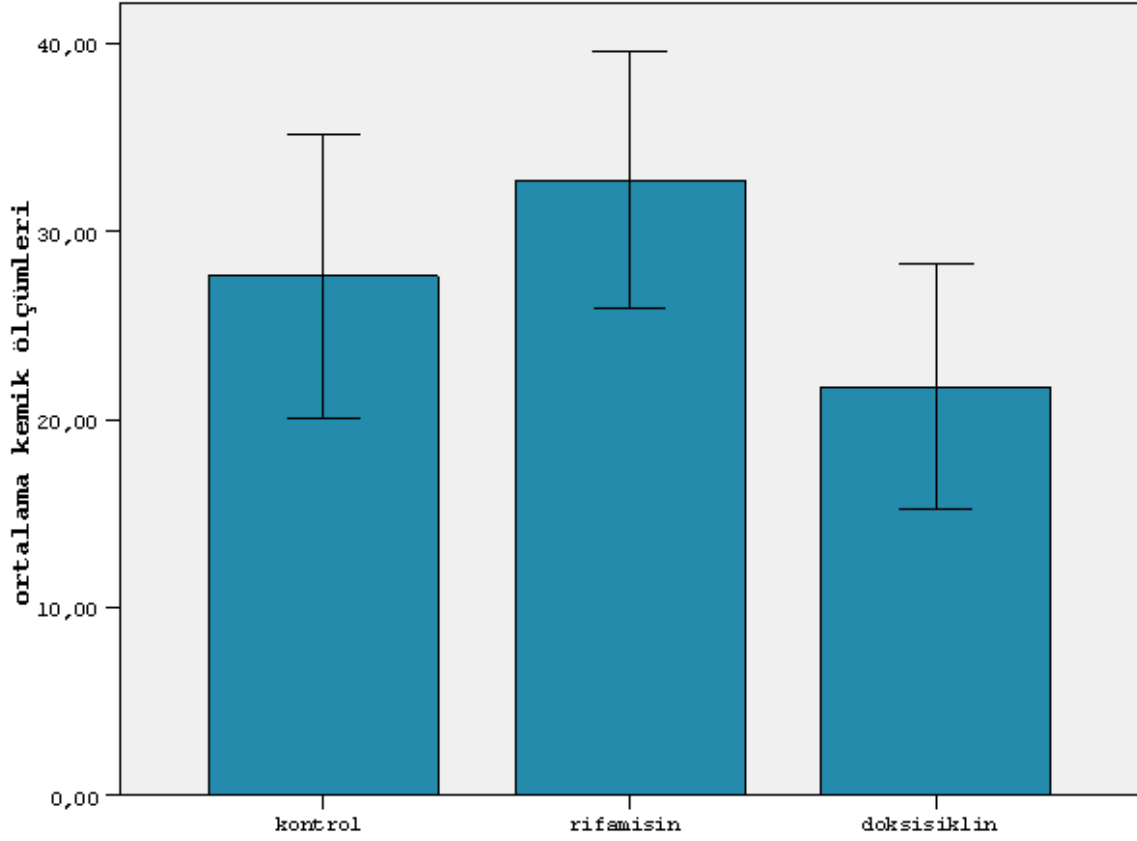
Şekil 4.2 Rifamisin grubuna ait histolojik görüntü. (Y.K: Yeni oluşan kemik, G: Rezorbe olmadan kalan greft, Toulidine Mavisı, 4x)



Şekil 4.3 Doksisisiklin grubuna ait histolojik görüntü. (Y.K: Yeni oluşan kemik, G: Rezorbe olmadan kalan greft, Toulidine Mavisi, 4x)

4.2.1 Yeni Oluşan Kemik Hacminin Değerlendirilmesi

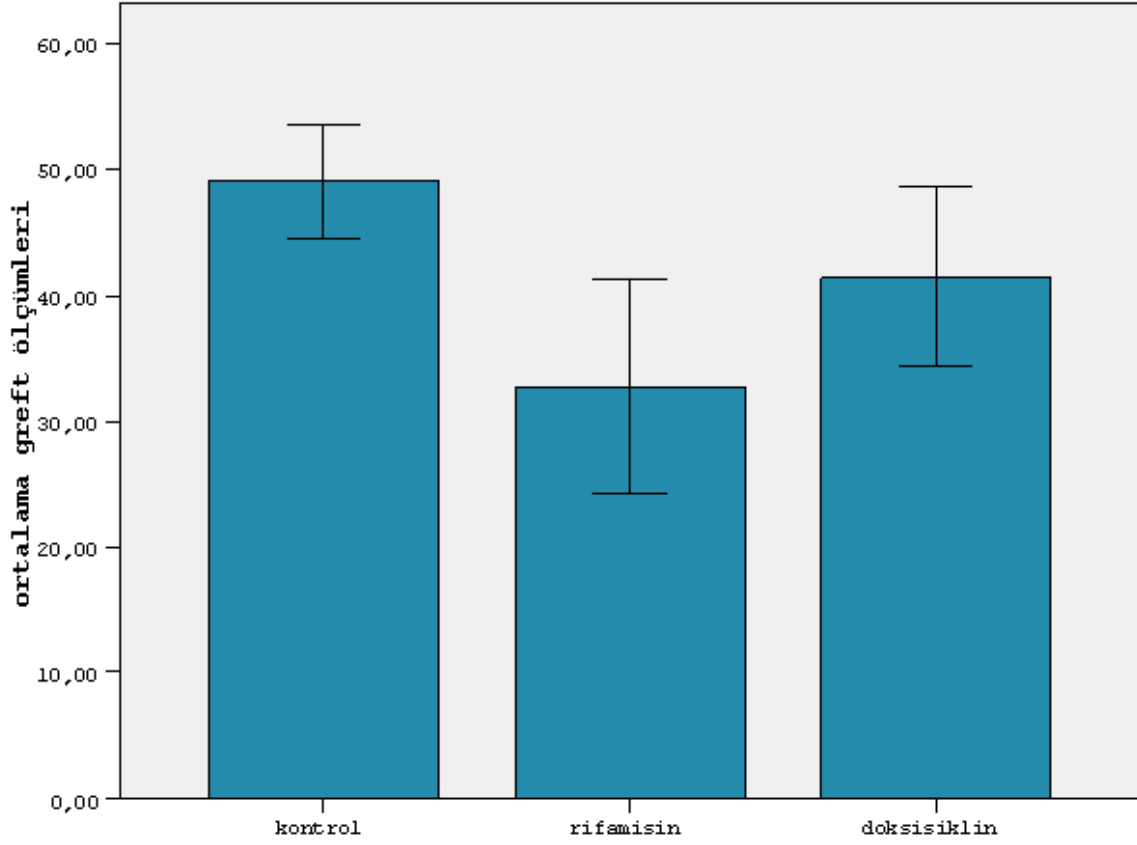
Gruplara ilişkin yeni oluşan kemik hacimleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında rifamisin ile doksisisiklin grupları arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p < 0,05$) kontrol grubu ile rifamisin grubu ve kontrol grubu ile doksisisiklin grubu arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).



Şekil 4.4 Gruplara ait kemik ölçüm değerlerinin dağılımı

4.2.2 Kemikleşmeden Kalan Greft Miktarının Değerlendirilmesi

Gruplara ilişkin kemikleşmeden kalan greft miktarları karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile rifamisin grubu arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p < 0,05$) kontrol grubu ile doksisisiklin grubu ve doksisisiklin grubu ile rifamisin grubu arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).



Şekil 4.5 Gruplara ait greft ölçüm değerlerinin dağılımı

Çizelge 4.1 Tüm gruplara ait ölçümlerin karşılaştırılması

Gruplar	Yeni Kemik Hacmi $\bar{X} \pm Ss$	Greft Hacmi $\bar{X} \pm Ss$
Kontrol	27,61 ± 7,51	49,07 ± 4,44
Rifamisin	32,73 ± 6,85	32,79 ± 8,54
Doksisiklin	21,74 ± 6,54	41,45 ± 9,47
Sonuç	F = 4,96 p = 0,017	F = 11,13 p = 0,001

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

5. TARTIŞMA

İskelet sisteminin diğerelemanlarında olduğu gibi maksillofasiyal bölgede de kemik bütünlüğünü bozan etkenlerin başında akut ya da kronik travmalar, benign ve malign kemik lezyonları ile çenelerde dişlerin çoklu çekimine bağılı alveolar kayıplar gelir. Benign kemik lezyonlarında daha çok intralezyonel cerrahi yapılırken malign lezyonlarda marjinal rezeksiyon tercih edilir. Bu tedavilerde, lezyonun lokal kontrolünün sağlanması ve fonksiyon ve estetiğin korunması amaçlanır (37, 107, 178).

Lewandrowski ve ark. (2000) yaptıkları bir çalışmada özellikle travma cerrahisi ve tümör operasyonları olmak üzere, dünyada yılda yaklaşık 2.2 milyon kemik cerrahisi girişiminde bulunulduğunu bildirmişlerdir. Bu işlemler neticesinde kemikte oluşan kayıplar organizma tarafından her zaman kendiliğinden tolere edilemeyebilir.

Kritik boyutta kemik defekti; canlıda herhangi bir nedenle meydana gelen kemik kaybının o canlının yaşamı boyunca, iyileşmeyi indükleyici bir materyal kullanılmadan, kendiliğinden iyileşemeyecek boyutta olmasına denir. Bu boyuttaki bir defekt, spontan olarak, kemik dokusuyla değil bağ dokusu oluşumu ile iyileşebilir. Kritik boyuttaki defekt için genel bir standart belirtmek pek mümkün değildir. Kemik dokudaki bir yaralanmanın kritik boyutta olmasını; canlının türü, yaşı, sistemik durumu, defekt lokalizasyonu, defektin derinliği gibi etkenler belirler (42, 44, 111, 135, 159). Buna göre araştırmacılar çeşitli hayvan türlerinde farklı görüşler bildirmişlerdir. Kritik boyutlu defektin boyutunu, Takagi ve Urist (1982), ratta 8 mm, tavşanda 15 mm; Prolo (1984) köpekte ve maymunda 20 mm olarak rapor etmişlerdir. Buna karşın Freeman (1973) ve Turnbull (1974) ratların pariyetal kemiklerine açtıkları 2 mm çaplı defektin 12 hafta sonunda ideal olarak iyileşmediğini görmüşlerdir. Ayrıca başka bir çalışmada Mulliken (1980) ve Glowacki (1981) Charles River ratlarının pariyetal kemiklerinde 2 mm çaplı defekt oluşturmuşlar ve 6. ayın sonunda ideal bir kemik dolumu bulamamışlardır. Çalışma sonuçları arasındaki bu tutarsızlıklar farklı şekillerde açıklanmaktadır. Periyostun sutureasyonu, ameliyat sırasındaki travma, gözlem süresi, yara bölgesindeki enfeksiyonlar gibi nedenlerin sonuçları etkileyebileceği görüşü mevcuttur. Ancak son zamanlardaki çalışmalarda ratlarda baş boyun bölgesinde 5 mm çaplı defektin kritik boyutta defekt olduğu kabul görmektedir (14, 170, 178). Bu nedenle bizler de çalışmamızda rat mandibulasında 5mm çapında defekt oluşturduk.

Seçilecek olan deney hayvanının yapılacak olan çalışmaya uygun olması gerekmektedir. Deney hayvanlarından domuz, köpek ve ratların immünitesi ile insan

immünitesi benzerlik göstermektedir. Etik olarak ülkemizde köpekler üzerinde son 8 yıldır çalışma yapılmamaktadır. Domuzlarda ise bakım işleminin ve cerrahi işlemin yapılması zordur. Bu çalışmanın, kolay bulunmasının yanı sıra barındırılmasının ve beslenmesinin kolaylığından ve ucuz olmasından dolayı ratlar üzerinde yapılmasına karar verilmiştir.

Yapılan çalışmalarda araştırmacılar ilk haftadan itibaren 4 haftalık sürenin ratlarda yeni kemik oluşumunu ve anjiyogenezi gözlemlemek için yeterli bir süre olduğunu bildirmişlerdir (22, 83, 101, 158). Bu çalışmada da hayvanlar 28. günde sakrifiye edildi.

Kemik defektlerinin tamiri, ağız ve çene yüz cerrahisinde üzerinde yoğun çalışmaların yapıldığı bir alandır (20, 55, 62, 70, 98, 118, 132, 192). 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. Yetişkinlerde, yalnız küçük kemik defektleri kendiliğinden iyileşme özelliğine sahiptir. Büyük kemik defektlerini tedavi etmek ve iyileştirmeyi arttırmak için değişik greft materyallerine ve implantlara ihtiyaç duyulmaktadır (55, 105). 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 (20, 55, 62, 70, 98, 99, 118, 132, 192).

Kemik defektlerinin tamirinde biyouyumlu ve hızlı revaskülerize 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. Bundan dolayı diğer greft türlerinin kullanımı ve kombine tedavilerle etkinliklerinin artırılması gündeme gelmektedir (17, 55, 75, 80, 82, 191).

Otogreftlerde miktar yönünden her zaman sınırlanma mevcuttur. Otogreft alınan bölgelerde % 8–25 arasında değişen oranda enfeksiyon, ağrı, kanama ve sinir zedelenmesi gibi komplikasyonlar rapor edilmiştir (68, 102). 1999 yılında ABD’de, iliak kemikten greft alınması ve verici bölgenin iyileşmesi işleminin maliyetinin 5000 doların üzerinde olduğu bildirilmiştir. ABD’de yılda ortalama 500 bin otogreft alınmakta ve diğer ülkelerde de bunun iki katı kadar operasyon yapılmaktadır. Maliyet faktörü sebebiyle otogreftte alternatif olan kemik greftlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu da araştırmacıları ve medikal firmalarını ideal

greft üretimine yönelmiştir. Çocuklarda ve osteoporoz şüphesi olan yaşlılarda otogreft elde etmek mümkün değildir (11). Bu durumda otogreftlere alternatif olarak heterogreftler ve allogreftler geliştirilmiştir. 1960'lı yıllarda heterogreftlerin kullanılması popüler olmasına rağmen, sığır kemiğinden elde edilen greftlerin kullanıldığı hastalarda otoimmün hastalık geliştiği rapor edilmesinden dolayı kullanımı azalmıştır. Dikkatli bilimsel değerlendirmeler ve deproteinizasyon işleminin daha iyi yapıldığı metotların geliştirilmesi sonucunda, 1990'larda bu ürünler sektörde yeniden yerini almış ve kullanıma girmiştir. Bu süreç içerisinde materyalin antijenik özellikleri azaltılmış ve böylece kemiğin organik yapısı tamamen uzaklaştırılarak, uygulandığı dokuda daha kabul edilebilir olması sağlanmıştır (26, 55).

Heterogreftlerin sinüs tabanını yükseltme operasyonlarında başarılı bir geçmişi vardır. Heterogreftler ile ilgili yapılan çalışmaların neticesinde, kemik hacminin devamlılığının sürdürülebilmesi, yüksek oranda dayanıklılık yüzdesine sahip olması ve güvenilir bir greft materyali olması, herhangi bir komplikasyona neden olmaması açısından otojen ve allogreftlerden daha iyidir (62). Ksenogreftler çeşitli hayvanlardan elde edilebilir ve bu greftlerin bütün organik komponentleri uzaklaştırılmıştır, literatürde üzerinde en çok çalışma yapılan ve en geçerli olan ksenogreft türü sığır kaynaklı kemik greftidir (81, 119, 143, 156, 179, 187). Sığır kaynaklı kemik grefti, insan kansellöz kemiğine yapısal olarak çok benzer ve osteokondüksiyon ve biyouyumluluk özelliklerine sahiptir (25, 64, 143).

Athanasiou ve ark. (2010) yaptıkları bir çalışmada farklı greft materyallerinin kritik kemik defektlerine uygulandığı zaman sağladıkları iyileşmeyi histolojik olarak incelemişlerdir. 90 adet Yeni Zelanda tavşanı 6 gruba ayrılmıştır. Gruplarda oluşturdukları 4.5 mm'lik kritik boyutlu kemik defektlerine sırası ile otojen kemik grefti, demineralize insan kaynaklı kemik grefti, sığır kaynaklı kansellöz kemik grefti, kalsiyum fosfat hidroksiapatit, kalsiyum sülfat greftleri uygulamışlardır. Son gruptaki defektler ise boş bırakılmıştır. Tavşanlar operasyon sonrası 1., 3. ve 6. aylarda sakrifiye edilmişler ve alınan örnekler histolojik olarak incelenmiştir. Yapılan histolojik incelemeler sonucunda en başarılı kemik greftinin otojen kemik grefti olduğu belirlenmiş, otojen kemik greftinden sonra en başarılı kemik greftinin sığır kaynaklı kemik grefti olduğu belirtilmiştir. Diğer kemik greft materyallerinin hemen hemen aynı derecede iyileşme sağladığı gözlemlenmiştir. Sonuç olarak otojen kemik grefti dışında sığır kaynaklı kemik greftinin diğer kemik greft materyallerinden daha başarılı olduğu belirtilmiştir (12).

De Santis ve ark. (2011) yaptıkları bir çalışmada 12 adet laboratuvar köpeğinin 2.kesici dişlerinin çekimini takiben dental implant yerleştirmişler ve çekim socketinin bukkal bölgesinde kritik kemik defekti oluşturmuşlardır. Oluşturdukları defektlere otojen kemik grefti ve inorganik sığır kaynaklı kemik grefti uygulamışlar ve hayvanların yarısını 2 ay sonra diğer yarısını da 4 ay sonra sakrifiye etmişlerdir. 2 ay sonrasında bütün defektlerin kapandığı gözlemlenmiştir. Sonuç olarak hem otojen hemde sığır kaynaklı kemik greftlerinin 4 ay sonunda yüksek derecede kemik rejenerasyon yeteneği gösterdiği ve bu sonuca bağlı olarak sığır kaynaklı kemik greftinin kritik boyutlu kemik defektlerine uygulandığında tatmin edici sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir. Biz de bu sebeplerden dolayı çalışmamızda sığır kaynaklı demineralize kemik grefti kullandık (40).

Kürkçü ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada sinüs tabanı yükseltme operasyonunda sığır kaynaklı hidroskiapatit (BHA) ile beta trikalsiyum fosfat (β -TCP) kullanımını karşılaştırmışlardır. 23 hastanın 13'ünde BHA, 10'unda β -TCP kullanmışlardır. Operasyon sonrası ortalama 6,5 ay bekleyip greftlenen bölgelerden kemik biyopsisi almışlardır. Histomorfometrik analiz için undekalsifiye kesitler alınmıştır. İki greft materyalinde osteokondüksiyon ve biyoyumluluk bakımından sinüs tabanı yükseltme işlemlerinde başarılı bir şekilde uygulandığı gösterilmiştir. Ancak osteokondüksiyon açısından BHA'nın daha etkili olduğu görülmüştür (113).

Cerrahi operasyonlarda sterilizasyon operasyon başarısını direkt olarak etkileyen en önemli faktördür. Bakteriyel kontaminasyon; post-operatif enfeksiyon oluşumu, greft iyileşmesinin bozulması, implant başarısızlığı gibi komplikasyonlara neden olmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarla kontaminasyon kazalarının meydana geldiği ve bu kazalar sonucu kontamine olan greftler üzerinde mikrobiyal kültür sonucu üreme saptanırken bazılarında ise üreme saptanmamıştır (35, 126, 144, 170).

Kontaminasyon kazaları genellikle greftin steril olmayan bir alana temas etmesi, yere düşmesi ya da özellikle tükürükle temas etmesi şeklinde oluşmaktadır (32, 94).

Kang ve ark. 104 ortopedik cerraha anket şeklinde yaptıkları çalışmada 40 cerrahın (%38) en az bir kez grefti steril olmayan bir alana düşürdükleri, yani her 3 cerrahın 1'nin bu kazaya maruz kaldığı rapor edilmektedir (94, 170). Centeno ve ark. (32) yaptıkları çalışmada ise cerrahların %70'nin en az bir kez greft kontaminasyon kazası geçirdiği, %26'sının dört kez ya da daha fazla bu kazayı geçirdiği rapor edilmektedir.

Çene ve yüz cerrahisinde ise en sık karşılaşılan kontaminasyon sebebi tükürükle kontaminasyondur. Çünkü tükürükte 109 bakteriyel koloni ve 350'den fazla mikroorganizma

tanımlanmıştır. Tükürükle kontaminasyon oranı çeşitli prosedürlerle azaltılabilmektedir. Bu prosedürlerden bir tanesi çift tükürük emici kullanımınıdır. Yapılan bir çalışmada çift tükürük emici kullanımının bakteriyel kontaminasyonu azalttığı rapor edilmektedir (163). Yine yapılan bir başka çalışmada dikkatli aspirasyon protokolleriyle ve ağzın ameliyat öncesi klorheksidinle çalkalanması ile kontaminasyon seviyesinin azaldığı söylenmektedir (190). Preoperatif klorheksidin gargaranın tükürük bakteri seviyesini azalttığı gösterilmiştir (29, 181). Böylelikle preoperatif klorheksidin ile ağzın çalkalanması, toplanan kemik partiküllerinde kontaminasyon riskini azaltmanın etkili bir metodudur (30, 54).

Kontamine olan greftlerin dekontaminasyonu için literatürde farklı metodlar tanımlanmıştır. Dekontaminasyon için antibiyotik içerikli solüsyonlar, kimyasal solüsyonlar, buhar ve otoklav kullanılmıştır. Bu noktada dekontaminasyon işlemi için mikroorganizmaları uzaklaştırmak kadar kemiğin yapısal ve hücresel işlevinin de zarar görmemesi önemli bir husustur.

Farklı dekontaminasyon solüsyonları birbirleriyle karşılaştırılarak çalışmalar yapılmıştır. Ellis ve ark. (52) yaptıkları çalışmada kontamine kemik greftlerini dekontamine etmek için 1 saat süreyle 0,6 N hidroklorik asit ve sonrasında 10 dk süreyle %70 etil alkol kullanmışlardır. Van Winkle ve ark. (180) ise kemik doku örneklerini povidon iyot, klorheksidin ve polimiksin B ile dekontamine etmişler ve klorheksidin sonrası 50,000 ünite polimiksin B' nin bakteriyel kontaminasyonu ortadan kaldırmak için yeterli olduğunu rapor etmişlerdir. Dahners ve ark. (39) kontamine kemik doku örneklerini %70'lik etanol ile 8 saat süresince dekontamine etmişler ancak greft materyalinin kortikal minerilizasyonunun ve böylelikle osteojenik özelliklerinin azalabileceğini gözlemlemişlerdir. Etilen oksit ile sterilizasyonun düşük konsantrasyonlarda bile insan fibroblastları üzerine toksik etkisi olduğu Egyedi ve ark. (50) tarafından gösterilmiştir. Hooe ve ark. (84) yaptıkları çalışmada ise %4'lük klorheksidin glukonat ile alkol, neosporin, cefazolin ve serum fizyolojik solüsyonunun bakteriyel büyüme üzerine çok az etkisi olmasına rağmen povidon iyot ve etil alkol/hidrojen klorid'in koloni miktarını diğer gruplara göre önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.

Klorheksidin/alkol, povidon-iyot, neosporin, cefazolin ya da serum fizyolojikle tedavi sonrası histolojik olarak normal kemik morfolojisinde herhangi bir değişiklik gözükmemektedir. Otoklav ya da hidrojen klorid/etanol ile kemik spesimenlerinde kemik nekrozu gözlemlenmiştir. Çalışmada otoklav ve hidrojen klorid/etanol'un kemik grefti üzerine zararlı etkisi olduğu, bu durumda da rekonstrüksiyonun başarısının azalabileceği rapor edilmektedir (84). Yine bu çalışma povidon iyot için enfeksiyon oranını sifıra yakın bir değer

olarak rapor etmektedir. Povidon iyotun toksik olmadığını rapor eden çalışmalar mevcuttur (28, 185).

Hooe ve ark. (84) neosporin (40mg Neomisin) solüsyonunun bakteriyel oluşum üzerine çok az etkili olduğunu, Molina ve ark. (125) da neomisin ve polimiksin antibiyotik solüsyonu ile yıkadıkları greftlerin % 6'sında pozitif kültür elde ettiklerini rapor etmektedirler. Deijkers ve ark. (41) neosporinin düşük patojenitede yeterli olduğunu, yüksek patojenitede ise yetersiz olduğunu rapor etmektedir.

Yaman ve ark. (185) % 2'lik povidon iyotun, % 2,4 sodyum iyodinin, % 50 etanol ve % 10'luk formalin glutraldehit buharının kemik greftleri için uygun olmadığını çünkü histolojik değerlendirmede lenfatik infiltrasyon, kan damarları arasında düzensizlik ve havers kanallarında oluşan ödem nedeniyle nekroz görüldüğünü belirtmektedirler. Otoklavın ve formalin solüsyonunda greft üzerinde zarar verici etkilerinin olduğu rapor edilmektedir (185).

Wan Winkle ve ark. (180) % 4'lük klorheksidin glukonatın dekontaminasyonda başarılı olduğunu rapor ederken, Goebel ve ark. (72) % 4'lük klorheksidin tek başına bakteriler üzerine etkili olmadığını rapor etmektedir. Ancak klorheksidin solüsyonuyla 30 dakikalık tedaviden sonra spesimenler üçlü antibiyotik solüsyonunda (% 0,1 gentamisin, % 0,1 klindamisin, % 0,05 polimiksin) tutulduğunda ve serum fizyolojik solüsyonuyla irrig edildiğinde dekontaminasyon işleminin etkili olduğu rapor edilmektedir (185). Molina (126) % 2'lik klorheksidin glukonatın en etkili ajan olduğunu rapor etmektedir.

Etcheson ve ark. (54) dekontaminasyon için tetrasiklin ve klorheksidini karşılaştırmışlar, tetrasiklinin daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Sivoletta (163) kemik partiküllerini rifamisinle 10 dakika, klorheksidin ve klindamisin ile de 3 dk dekontamine etmiştir. Klorheksidin ve klindamisin arasında dekontaminasyon yönünden herhangi bir fark bulmamıştır. Aynı çalışmada rifamisin bakteriyel kontaminasyonu azalttığı rapor edilmektedir (163). Yapılan bir çalışmada klorheksidin ile ağız çalkalandığında özellikle kemiğin açıkta olduğu durumlarda iyileşme bozukluğu ve yara iyileşmesinde gecikme görülmüştür (18). Bu nedenle aynı çalışmada klorheksidin osteogenezi olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir (18). Başka çalışmada ise antibiyotik destekli kemik allogreftlerin kullanımında herhangi bir kemik fraktürü ya da osteogenez bozulması görülmemiştir (140, 141). Sivoletta (163) ve Etcheson (54) dekontaminasyon için antibiyotik solüsyonlarının ilk seçenek olduğunu söylemektedir.

Yapılan bir çalışmada rifamisin'in lokal olarak enfeksiyonların tedavisinde, maksiller sinüs ya da fistül yollarının temizlenmesinde, yara abselerinin tedavisi ve kök kanal tedavisinde kullanıldığı rapor edilmektedir (31).

Rifamisin abseli kavitelelerin yıkanmasında, perikoronitis tedavisinde, travmatik lezyonların ve enfekte alveolitisin tedavisinde kullanılmaktadır (163). Witso ve ark. (184) kemik greftlerinin rifamisin ya da diğer antibiyotiklerle yıkanmasıyla erken bakteriyel kontaminasyon riskinin azaldığını saptamışlardır.

Yapılan bir başka çalışmada ise amoksilin ve rifamisin kullanımını sonrasında nazal mukozada oluşturdukları histolojik değişimlere bakılmıştır. Bu çalışmada rifamisin'in amoksiline göre nazal mukoza serömüsinöz bezler üzerine minimal etki gösterdiği ve herhangi bir metaplastik değişim göstermediği belirtilmiştir (87).

Carvalho ve ark. (31) yaptıkları çalışmada fibrinolitik alveolitli kavitelere rifamisin, gel foam ve serum fizyolojik uygulamışlardır. Rifamisin ile yıkanan grupta en iyi sonuçları elde ettiklerini, yüksek vaskülarizasyon gördüklerini, post-operatif 15. günde socketin tamamen dolduğunu, kemik diferansiyasyonunun 28. günde socketin servikal ve orta üçlüsünde gerçekleştiğini ve rifamisin'in en etkili materyal olduğunu rapor etmektedirler.

İsefuku ve ark. (88) yaptıkları çalışmada rifamisin'in biyofilm içindeki bakterileri yok etmekte etkili olduğunu, kemik ve eklem enfeksiyonu için biyofilm tabakasının önemli bir patogeneze olduğu rapor edilmektedir. Bu çalışmada klinik verilere göre kemik iyileşme ve birleşmesinin rifamisin uygulamasından etkilenmediği belirtilmektedir.

Relly ve ark. (148) yaptıkları çalışmada rifamisin'in kemik üzerindeki bakteriyel azalmayı sağlayan en etkili ajan olduğu ve bu yönden klindamisin ya da azitromisine göre daha etkili olduğu rapor edilmektedir.

Yaman ve ark. (185) tüm solüsyonları karşılaştırmalı olarak yaptıkları çalışmada rifamisin'in diğer solüsyonlara göre daha uygun olduğunu rapor etmektedir. Bizde çalışmamızın birinci deney grubunda sığır kaynaklı demineralize kemik greftini rifamisin ile karıştırarak defekt bölgesine uyguladık.

Ramamurthy ve ark. yaptıkları bir çalışmada tetrasiklinlerin ortamdaki hipoklorik asiti azalttığını rapor etmişlerdir. Tetrasiklinler periodontitis ve diğer hastalıklarda birkaç farklı mekanizma ile patolojik kollajen yıkımını durdurduğu için terapotik potansiyele sahip olabilir (146).

Rifkin ve ark. porpHromonas gingivalis ile enfekte ve diyabetik ratlarda tetrasiklinlerin aşırı kollajenaz aktivitesini ve periodontal yıkım şiddetini azalttığını bildirmişlerdir. Rifkin ve ark. yaptıkları çalışmada yetişkin periodontitisli diyabetik olan ve

olmayan hastalarda minosiklin, doksisiklin ve tetrasiklinin rutin dozlarının kollajenaz aktivitesini azalttığını göstermişlerdir. Bir de organ kültürlerinde tetrasiklinin paratiroid hormonu tarafından indüklenen kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (150).

Vernillo ve ark. yaptıkları çalışmada tetrasiklinlerin osteoklast fonksiyonunu etkileyerek kemik rezorpsiyonunu engellediklerini bildirmişlerdir (182).

Salah ve ark. osteoblast çoğalması ve farklılaşmasında doksisiklin, klorheksidin glukonat ve minosiklinin etkilerini araştırmışlar, doksisiklin ve kontrol grubunda osteoblastlar arasında anlamlı bir fark bulunmazken klorheksidin ve minosiklin gruplarında osteoblast canlılığının azaldığı görülmüştür. Alkalen fosfataz aktivitesi doksisiklin grubunda diğer gruplara göre daha yüksek çıkmıştır (154). Bizde çalışmamızın ikinci deney grubunda sığır kaynaklı demineralize kemik greftini doksisiklin ile karıştırarak defekt bölgesine uyguladık.

Kemik hücrelerini, aktivitelerini ve kemik matriksini in situ olarak direkt değerlendirilebilen tek yöntem histomorfometri olduğu için, kemik dokusunu değerlendirmede altın standart olarak kabul edilir (86, 89). Bu çalışmada da, hücre sayısındaki değişiklikleri incelemek amacıyla örnekler histomorfometrik olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızın histomorfometrik bulgularına göre kontrol grubu ile rifamisin grubu ve kontrol grubu ile doksisiklin grubu arasında yeni oluşan kemik hacimleri arasında önemli bir farklılık bulunmazken rifamisin grubu ile doksisiklin grubu arasında anlamlı derecede farklılık vardır. Rifamisinin yeni kemik oluşumuna olumlu etkisi doksisikline göre daha fazladır. Bu sonuca göre rifamisin ve doksisiklinin kemik oluşumuna negatif bir etkisinin olmadığı söylenebilir. Bu yönden çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumluluk göstermektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Sığır kaynaklı demineralize kemik grefti uygulanan grup ile rifamisinle karıştırılarak uygulanan sığır kaynaklı demineralize kemik grefti grubu arasında yeni oluşan kemik hacmi bakımından anlamlı bir fark yoktur.
- Sığır kaynaklı demineralize kemik grefti uygulanan grup ile doksisisiklinle karıştırılarak uygulanan sığır kaynaklı demineralize kemik grefti grubu arasında yeni oluşan kemik hacmi bakımından anlamlı bir fark yoktur.
- Rifamisin grubundaki yeni oluşan kemik hacmi doksisisiklin grubundakinden anlamlı derecede fazladır.
- Rifamisin ve doksisisiklin sığır kaynaklı demineralize kemik grefti ile karıştırılarak defekt bölgelerine uygulanabilir ancak rifamisinin kemik oluşumuna etkisi doksisisiklininkinden daha iyi olduğu için rifamisinin tercih edilmesini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Adem, A. (2007). Yağlı kalsiyum hidroksit süspansiyonun ve ksenogreft + 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, 109s.
2. Aktaş, Ü.K.A. (2010). Dental implantlarda greft kullanımı, Türkiye Klinikleri Dergisi İmplantoloji Sayısı, 1, 23-30.
3. Alfaro, F.H. (2006). Bone Grafting in Oral Implantology Techniques and Clinical Applications, Quintessence Publishing Co. Inc., London, 9–15p.
4. Altay, A. (2006). Düşük yoğunluklu, atımlı ultrasonun deney hayvanlarında kemik iyileşmesi üzerine etkisinin biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelenmesi, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 83s.
5. Alturfan, A.K. ve Akalın, Y. (2002). Ortopedik Travmatoloji, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., İstanbul, 10-14.
6. Ameto, P.S., Martinez-Hernandez, A., Trelstad, R.L. (1996). Repair and Regeneration in Anderson's Pathology, St. Louis Mosby Co.
7. Amsellem, M., Masson, J.M., Negui, B, et al. (1987). Endotelon in the treatment of venolymphatic problems in premenstrual syndrome – multicenter study on 165 patients. Tempo Med, 282, 46–51.
8. Archer, W.H. (1985). Oral and Maxillofacial Surgery. Philadelphia: W.B. Saunders Publishing.
9. Armaceu Sweetman, S. (2005) The Complete Drug Reference. [Internet database]. London: PHtical Press. Electronic version, Greenwood Village, Colo: Thomson Micromedex. Updated periodically.<http://www.micromedex.com/products/martindale>.

10. Arpacı, S.E. (2010). Sıçanlarda diş çekimi sonrası uygulanan lokal hemostatik ajan ankaferdin doku iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul, 98s.
11. Aslan, M. (2002). Kemik defektlerinin iyileşmesinde heterojen kemik greftinin ve yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu yönteminin etkilerinin incelenmesi ve karşılaştırılması, Doktora tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 59s.
12. Athanasiou, V.T., Papachristou, D.J., Panagopoulos, A., Saridis, A., Scopa, C.D., Megas, P. (2010). Histological comparison of autograft, allograft-DBM, xenograft, and synthetic grafts in a trabecular bone defect: an experimental study in rabbits. *Med Sci Monit*, 16(1), 24-31.
13. Başarır, S., Selek , H., Yıldız., Salık , Y (2005). Ortopedik onkolojide kemik defektlerinin onarımında vaskülarize olmayan fibula greftleri. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 39(4), 300-306.
14. Baldık, Y., Talu, U., Altınel, L., Bilge, H., Toker, G.A. (2000). Nitrik oksitin kemik iyileşmesi üzerine olan etkisinin radyolojik incelenmesi: sıçanlarda deneysel çalışma, *Acta Orthop Traumatol Turc.*, 34, 190-197.
15. Ballı, B. (2004). Kemik dokusu, iyileşmesi ve iyileşmeyi etkileyen faktörler, Bitirme Tezi, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, 70s.
16. Bancroft, J.D., Stevens A (1996) : *Theory and Practice of Histological Techniques*. 4th ed. Churchill Livingstone, Newyork, Chapter 15, 309-339.
17. Banwart, J.C., Asher, M.A. and Hassanein, R.S. (1995). Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity: A statistical evaluation, *Spine*. 20, 1055–1060.

18. Bassetti, C. and Kallenberger, A. (1980) Influence of chlorhexidine rinsing on the healing of oral mucosa and osseous lesions, *J Clin Periodontol*, 7, 443-56.
19. Baver, T.W., Muschler, G.F. (2000). Bone graft materials. An overview of the basic science. *Clin Orthop Relat Res*, Feb; 371, 10-27.
20. Beirne, O.R. (1986). Comparison of complications after bone removal from lateral and medial plates of the anterior ileum for mandibular augmentation, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 15, 269–272.
21. Bernard, G.W. (1991). Healing and repair of osseous defects, *Dent Clin North Am*, 35, 469–477.
22. Boo, J.S., Yamada, Y., Okazaki, Y., Hibino, Y., Okada, K., Hata, K., Yoshikawa, T., Sugiura, Y. and Ueda, M. (2002). Tissue–engineered bone using mesenchymal stem cells and a biodegradable scaffold, *J Craniofac Surg*, 13, 231–239.
23. Bowers, G.M., Chadroff, B., Carnevale, R., Mellonig, J., Corio, R., Emerson, J., Stevens, M. and Romberg, E. (1989). Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part III, *J Periodontol*, 60, 683–693.
24. Boyce, B.F., Yao, Z. and Xing, L. (2009). Osteoclasts have multiple roles in bone in addition to bone resorption, *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 19, 171–180.
25. Boyne, P.J. (1997). Osseous reconstruction of the maxilla and mandible. Chicago Quintessence: 25-74.
26. Bozkaya, S., Karaca, İ., Oygür, T. ve Barış, E. (2008). Deproteinize Kemik Grefti (Bio–Oss®)’nin Kemik İyileşmesi Üzerine Etkisinin Deneysel Olarak İncelenmesi, *ADO Klinik Bilimler Derg*, 2, 87–97.
27. Bölükbaşı, N. (2004). Alveol kemiği implant ilişkisi, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Implantoloji Anabilim Dalı, Seminer çalışması, İstanbul.

28. Branemark, P.I. and Ekholm, R. (1967). Tissue injury caused by wound disinfectants, *J Bone Joint Surg*, 49, 48-62.
29. Buckner, R.Y., Kayrouz, G.A. and Briner, W. (1994) Reduction of oral microbes by a single chlorhexidine rinse, *Compendium*, 15, 512-20.
30. Burchardt, H. (1983). The Biology of bone graft repair, *Clin Orthop Relat Res*, 174, 28-42
31. Carvalho, P.S., Mariano, R.C. and Okamoto, T. (1997). Treatment of fibrinolytic alveolitis with rifamycin B diethylamide associated with gelfoam: a histological study, *Braz Dent J*, 8, 3—8.
32. Centeno, R.F., Ankit, R.D. and Marla, E.W. (2008). Management of Contaminated Autologous Grafts in Plastic Surgery, *Eplasty*, 8, 23.
33. Cheng, E.Y., Gebhardt, M.C. (1991). Allograft reconstructions of the shoulder after bone tumor resections. *Orthop Clin North Am*, 22, 37-48.
34. Christensen, S.B., Ming, C., Andersen, L. et al. (1994) An antileishmanial chalcone from Chinese licorice roots. *Planta Med*, 60, 121–123.
35. Cooper, D.E., Arnoczky, S.P. and Warren, R.F. (1991). Contaminated patellar tendon grafts: Incidence of positive cultures and efficacy of an antibiotic solution soak—An in vitro study, *Arthroscopy*, 7, 272..
36. Cotran, R.S., Kumar, V., Robbins, S.L. (1999). *Robbin's pathologic basis of disease*. 6th ed. WB Saunders Co, London.
37. Çankaya, A.B. (2006). Deneysel olarak oluşturulan kemik defektlerinde iki farklı kriyojen madde olan sıvı nitrojen ve karbondioksit gazı uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine olan etkilerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi, *Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü., İstanbul*, 138s.

38. Çizmeçi Şenel, F. (2001). Solvent Anhidrate Yumuşak Doku Greftlerinin Doku Uyumunun Deneysel İncelenmesi. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi, Ankara, 78s.
39. Dahners, L.E. and Hoyle, M. (1989). Chemical sterilization of bacterially contaminated bone without destruction of osteogenic potential, *J Ortho Trauma*, 3, 241-4.
40. De Santis, E., Botticelli, D., Pantani, F., Pereira, F.P., Beolchini, M., Lang, N.P. (2011). Bone regeneration at implants placed into extraction sockets of maxillary incisors in dogs. *Clin Oral Implants Res*, 430-437.
41. Deijkers, R.L., Bloem, R.M. and Petit, P.L. (1997). Contamination of bone allografts: Analysis of incidence and predisposing factors, *J Bone Joint Surg Br*, 79, 161.
42. Develioğlu, H. (2003). Kritik boyutlu ve kritik boyutlu olmayan defektler, *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Fak Derg.*, 6(1), 60-63.
43. Donath, K., Breuner, G. (1982). A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. *J Oral Pathol*, 11, 318–326.
44. Donos, N., Graziani, F., Mardas, N. and Kostopoulos, L. (2011). The use of human hypertrophic chondrocytes-derived extracellular matrix for the treatment of critical size calvarial defects, *Clin Oral Impl Res*, 1-8.
45. Drancourt, M., Stein, A., Argenson, J.N., Roiron, R., Groulier, P. and Raoult, D. (1997). Oral treatment of *Staphylococcus* spp. Infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin, *J Antimicrob Chemother*, 39, 235-40.
46. Durmuş, E. (1995). Deneysel olarak oluşturulan kafatası kemik defektlerine yerleştirilen doğal mercan dens ve pöröz hidroksilapatitin histopatolojik ve radyolojik olarak değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, 76s.

47. Duthie, R.B., Kyle, J. and Karey, L.C. (1989). Scientific Foundations of Surgery 4.ed. Heinemann Medikal Books, Londra, 150-166.
48. Efeoglu, A. (2002). Periodontal tedavide kemik greftleri. Akademik Dental Dishekimligi Dergisi, 4(1), 1-13.
49. Efeođlu, A. (2009). Periodontal Kemik Cerrahisi, Őubat (http://www.istanbul.edu.tr/dishekimligi/notlar/Periodontal_Kemik_Cerrahisi.pdf)
50. Egyedi, P. and Helderman, W. (1976). Sterilization of infected bone by lyophilization and rehydration with antibiotic solutions, J Maxillofac Surg, 4, 65-66.
51. Einhorn, T.A. (1995). Current concept review. Enhancement of fracture healing, J Bone Joint Surg, 77, 940-950.
52. Ellis, E. (1991). Biology of bone grafting: an overview. In: O’Ryan, F. editor. Selected readings in oral and maxillofacial surgery, vol 2. San Francisco: The Guild for scientific advancement in Oral and Maxillofac Surg, 1, 28.
53. Erdođan, D., Hatipođlu, M., G3rg3n, M. ve Ilgaz, C. (1999). Genel Histoloji, Hatipođlu Yayın Evi, Ankara, 107–117s.
54. Etcheson, A.W., Miley, D.D. and Gillespie, M.J. (2007). Osseous coagulum collected in bone traps: potential for bacterial contamination and methods for decontamination, J Oral Implantol, 33, 109-115.
55. Ezirganlı, Ő., Polat, S., Barış, E., Tatar, İ., elik, H.H. (2013). Comparative investigation of the effects of different materials used with a titanium barrier on new bone formation, Clin Oral İmplants Res, 24(3), 312-319.
56. Fawcett, D.W. and Jensch, R.P. (2002). Bloom & Fawcett’s Concise Histology. Second Edition, Arnold, a member of the Hodder Headline Group, London, Chapter 6, Bone, 87-99s.

57. Fındıkçioğlu, K. (2006). Trombositten zengin ve fakir plazmanın kritik boyutta kemik defekti iyileşmesine etkisi, Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı. Ankara, 103s.
58. Finkemeier, C.G. (2002). Bone-grafting and bone-graft substitutes, *J. Bone Joint Surg Am*, 84, 454–464.
59. Fonseca, R.J., Walker, R.V. (1991) *Oral and Maxillofacial Trauma*. V.1, WB Saunders, Philadelphia.
60. Fonseca, R.J., Walker, R.V., Betts, N.J., Barber, H.D., Powers, M.P. (2005). *Oral and maxillofacial trauma*, 3 rd edition, Elsevier Saunders, China, Vol. 1, 42–55.
61. Freeman, E. and Turnbull, R.S. (1973). The role of osseous coagulum as a graft material, *J Periodont Res*, 8, 229.
62. Froum, S.J., Kushner, L., Scopp, I.W. and Stahl, S.S. (1982). Human clinical and histologic responses to durapatite implants in intraosseous lesions, *J Periodontol*, 53, 719–725.
63. Froum, S.J., Wallace, S.S., Cho, S.C. and Tarnow, D.P. (2006). Use of xenografts for sinus augmentation. In: Jensen, O.T. *The Sinus Bone Graft*, Quintessence Publishing Co. Inc., Chicago, 211–219.
64. Fukuta, K., Har-Shai, Y., Collares, M.V., Lichten, J.B., Jackson, I.T. (1992). Comparison of inorganic bovine bone mineral particles with porous hydroxyapatite granules and cranial bone dust in the reconstruction of full-thickness skull defect. *J Craniofac Surg*, 3(1), 25-29.
65. Garg, K.A. (2004). Bone biology, harvesting, grafting for dental implants: rationale and clinical applications, Quintessence Publishing Co. Ltd., Chicago, 21–33.

66. Gartner, L.P., James LH (2000). Color Atlas of Histology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Chapter 4, 73.
67. Gartner, L.P. and Hiatt, J.L. (2001). Color Textbook Of Histology. Second edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Chapter 7, Cartilage and Bone, 129-153.
68. Gazdag, A.R., Lane, J.M., Glaser, D. and Forster, R.A. (1995). Alternatives to autogenous bone graft: efficacy and indications, J Am Acad Orthop Surg, 3, 1–8.
69. Gehron, R.P. and Boskey, A.L. (1996). The biochemistry of bone, in Osteoporosis, Academic Pres, San Diego, chap 4.
70. Georgiade, N.G., Hanker, J., Ruff, G. and Levin, S. (1993). The use of particulate hydroxylapatite and plaster of paris in aeshetic and reconstructive surgery, Aesthetic Plast Surg, 17, 85–92.
71. Glowacki, J., Altobelli, D., Mulliken, J.B. (1981). Fate of mineralized and demineralized osseous implants in cranial defects, Calsif Tissue Int, 33, 71.
72. Goebel, M.E., Drez, D.J., Heck, S.B. and Stoma, M.K. (1994) Contaminated rabbit patellar tendon grafts: In vivo analysis of disinfecting methods, Am J Sports Med, 22, 387.
73. Gomez, G., Korkiakoski, S., Gonzales, MM., Lansman, S., Ella, V., Salo, T., Kellomaki, M., Ashammakhi, N. and Arnaud, E. (2006). Effect of FGF and polylactide scaffold on calvarial bone healing with growth factor on biodegradable polymer scoffolds, J Craniofac Surg, 17, 935-942.
74. Gorski, J.P. (1998). Is all bone the same. Distinctive distributions and properties of non collagenous matrix proteins in lamellar v.s woven bone imply the existence of different underlying osteogenic mechanisms, Crit Rev Oral Biol Med, 9, 201-223.

75. Göğüş, A., Şener, N., Akman, Ş. ve Bilgiç, B. (2001). Kemik defektlerinin iyileştirilmesinde kalsiyum sülfat ve kalsiyum hidroksiapatitin karşılaştırılması, Hacettepe Ortopedi Derg, 11, 49–54.
76. Görmez, U. (2008). Dental implant çevresinde cerrahi olarak oluşturulan kemik defektlerinde sığır kaynaklı laktoferrinin kemik rejenerasyonuna etkisi, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Adana, 101s.
77. Güngörmüş, M. (1996). Tavşanlarda oluşturulan kemik defektlerinin iyileşmesi üzerine heterolog tip I kollajenin etkisinin histopatolojik ve radyolojik olarak incelenmesi, Doktora Tezi, Erzurum, 64s.
78. Güven, O. ve Keskin, A. (2001). Çağdaş Preprotetik Cerrahi, Ankara, 88-89.
79. Güven, O., Saraçoğlu, U. (2003). Solventlerle dehidrate olmuş kortikal kemik plakalar kullanarak osteopromotion tekniği ile kemik defektlerinin iyileşmesi: Pilot çalışma. T Klin Diş Hek Bil, 9, 36-41.
80. Hadjipovlou, A.G., Simmons, J.W., Yang, J., Nicodemus, C.L., Esch, O. and Simmons, D.J. (2000). Plaster of aris as an osteoconductive material for interbody vertebral fusion in mature sheep, Spine., 25, 10–16.
81. Hallman, M., Sennerby, L., Lundgren, S. (2002). A clinical and histologic evaluation of implant integration in the posterior maxilla after sinus floor augmentation with autogenous bone, bovine hydroxyapatite, or a 20:80 mixture. Int J Oral Maxillofac Implants, 17(5), 635-43.
82. Heary, R.F., Schlenk, R.P., Sacchieri, T.A., Barone, D. and Brotea, C. (2002). Persistent Iliac Crest Donor Site Pain: Independent Outcome Assessment, Neurosurgery., 50, 510–516.
83. Herron, S., Thordarson, D. B., Winet, H., Luk, A. and Bao, J. Y. (2003). Ingrowth of Bone into Absorbable Bone Cement: An in vivo Microscopic Evaluation, Am J Orthop, 32, 581–584.

84. Hooe, W., Barry, S., Detroit, A., Ann, A. and Mich. (1996) Management of contaminated bone grafts: An experimental in vitro study, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 82, 34-37.
85. Horch, H.H., Sader, R., Pautke, C., Neff, A., Deppe, H., Kolk, A. (2006). Synthetic, pure- β -tricalcium phosphate ceramic granules (Cerasorb) for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 35(8), 708-713.
86. Humadi, A., Alhadithi, R.H. and Alkudiyari, S.I. (2010). Validity of the DEXA diagnosis of involutional osteoporosis in patients with femoral neck fractures, *Indian J Orthop*, 44, 73–78.
87. Husseina, M.R.A., Abu-Diefb, E.E., Badawyc, B.S. and Ahmed, M.A. (2008) The postoperative histologic changes in the nasal mucosa following treatment with amoxicillin or rifampicin: Preliminary findings, *Pathology – Research and Practice*, 204, 751–755.
88. Isefuku, S., Joyner, C.J. and Simpson, A.H.R.W. (2001). Effect of rifampicin on human osteoblast-like cells, *J Orthop Res*, 19, 950-954.
89. Iwaniec, U.T., Wronski, T.J. and Turner, R.T. (2008). Histological Analysis of Bone, *Methods Mol. Biol*, 447, 325–341.
90. Jee, V.S.S. (2001). Integrated Bone Tissue Physiology: Anatomy and Physiology, In: Cowin SC (ed), *Bone Mechanics Handbook*, 2 Ed CRC Press, Florida, 1-68.
91. Junqueira, L.C. and Carneiro, J. (2006). Temel Histoloji, Nobel Tıp Kitabevleri (Çeviri: Aytekin, Y, Solakoğlu, S.), İstanbul, 141–154.
92. Kahnberg, K.E. (2005) *Bone Grafting Techniques for Maxillary Implants*, Blackwell Munksgaard, Blackwell Publishing, Sweden, 2-11.

93. Kalfas, I.H. (2001). Principles of bone healing, *Neurosurg Focus*, 10(4), 7-10.
94. Kang, L., Leonard, A.M. and Peter, G.T. (2008). What happens when autogenous bone drops out of the sterile field during orthopaedic trauma surgery, *Orthop Trauma*, 22, 6.
95. Kayaalp, S.O. (2009). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Feryal matbaacılık, Pelikan Tıp ve Teknik kitapçılık, Ankara, 225.
96. Kekilli, E., Yagmur, C., Ertem, K., Türkbilen, B. (2005) Kemik greftlerinde nükleer tıp uygulamaları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 25, 261-279.
97. Keller, E., Triplet, W.W. (1987). Iliac bone grafting: review of 160 consecutive cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 45, 114.
98. Kent, J.N., Homsy, C.A., Gross, B.D. and Hinds, E.C. (1972). Pilot studies of a porous implant in dentistry and oral surgery, *J Oral Surg*, 30, 608–615.
99. Kent, J.N., Finger, I.M., Quinn, J.H. and Guerra, L.R. (1986). Hydroxylapatite Alveolar Ridge Reconstruction, *J Oral Maxillofac Surg*, 44, 37–49.
100. Kent, J.N., Zide, M.F., Kay, J.F. and Jarcho, M. (1986). Hydroxylapatite blocks and particles as bone graft substitutes in orthognathic and reconstructive surgery, *J Oral Maxillofac Surg*, 44, 597–605.
101. Kerem, B.A. (2007) Pentoksifilin kullanımının kırık iyileşmesi üzerine etkisinin ratlarda incelenmesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
102. Khan, S.N., Tomin, E. and Lane, J.M. (2000). Clinical applications of bone graft substitutes, *Orthop Clin North Am*, 31, 389–398.
103. Kılıçoğlu, S.S. (2002) Mikroskobik Düzeyde Kırık İyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 55, 143-150.

104. Kierszenbaum, A.L. (2006). Histoloji ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş, Palme Yayıncılık (Çeviri Ed.: Prof. Dr. Ramazan Demir), İstanbul, 118-140.
105. Klinge, B., Alberius, P., Isaksson, S. and Jönsson, J. (1992). Osseous response to implanted natural bone mineral and synthetic hydroxylapatite ceramic in the repair of experimental skull bone defects, *J Oral Maxillofac Surg*, 50, 241–249.
106. Kocaelli, H.A. (2000). Korona stimülasyonunun ağız cerrahisi girişimlerinde iyileşme sürecinin etkisinin deneysel araştırılması, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 88s.
107. Kollender, Y., Meller, I., Bickels, J. (2002). Role of adjuvant cryosurgery in intralesional treatment of sacral tumours, *Cancer*, 97, 2830-38.
108. Kökden, A. ve Türker, M.(1999). Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan kemik greftleri ve biyomateryaller, *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hek Fak Derg*, 2, 134–140.
109. Köşüş, A., Köşüş, N., Güler, A., Çapar, M. (2010). Rifamycin SV Application to subcutaneous tissue for prevention of post-cesarean surgical site infection, *Eur J Gen Med*, 7(3), 269-76.
110. Kream, B.E., Petersen, D.N., Raisz, L.G. (1990) Cortisol enhances the anabolic effects of insulin-like growth factor I on collagen synthesis and procollagen Messenger ribonucleic acid levels in cultured 21 day fetal rat calvariae, *Endocrinology*; 126, 1576-1583.
111. Kruse, A., Jung, R.E., Nicholls, F., Zwahlen, R.A., Hammerle, C.H.F. and Weber F.E. (2011). 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), 506-11.

112. Kuttenger, J.J., Hardt, N., Rutz, T. and Pfyffer, G.E. (2005). Bone collected with a bone collector during dental implant surgery, *Mund Kiefer Gesichtschir*, 9, 18-23.
113. Kürkcü, M, Benlidayı, M.E., Cam, B, Sertdemir, Y. (2012). Anorganic bovine-derived hydroxyapatite vs β -tricalcium phosphate in sinus augmentation: a comparative histomorphometric study, *J Oral Implatol*, 38, 519-26.
114. Laurencin, C.T., Khan, Y. (2005). Bone graft substitute materials. *Medicine*. _nstant Access to the minds of medicine. www.emedicine.com/orthoepadic.
115. Lindhe, J., Karring, T., Lang, N.P. (2003). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, Blackwell Pub, 4th edition, USA, 867–877.
116. Lindgren, C., Hallman, M., Sennerby, L. and Sammons, R. (2010). Back-scattered electron imaging and elemental analysis of retrieved bone tissue following sinus augmentation with deproteinized bovine bone or biphasic calcium phosphate, *Clin Oral Implants Res*, 21, 924–930.
117. Loty, B., Courpied, J.P., Tomeno, B., Postel, M., Forest, M., Abelanet, R. (1990). Bone allografts sterilised by irradiation. Biological properties, procurement and results of 150 massive allografts. *Int Orthop*, 14, 237-42.
118. Lukash, F.H. and Stephen, A.S. (1989). Functional Mandibular Reconstruction: Prevention of the Oral Invalid, *Plast Reconstr Surg*, 84, 234–244.
119. Mangano, C., Scarano, A., Perrotti, V., Iezzi, G., Piattelli, A. (2007). Maxillary sinus augmentation with a porous synthetic hydroxyapatite and bovine-derived hydroxyapatite: a comparative clinical and histologic study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 22, 980-986.
120. Manolagas, S.C. (2000). Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis, *Endocr Rev*, 21, 115–137.

121. Mardas, N., Chadha, V. and Donos, N. (2010). Alveolar ridge preservation with guided bone regeneration and a synthetic bone substitute or a bovine-derived xenograft: A randomized, controlled clinical trial, *Clin Oral Implants Res*, 21, 688–698.
122. Martin, R.B. and Burr, D.B. (1989). Mechanical adaptation in structure, function and adaption of compact bone, Raven Press, New York, ,chaps 2, 4, 7 and 8.
123. Meade, J.B., Cowin, S.C., Klawiter, J.J., Van Buskirk, W.C., Skinner, H.B. (1984) Bone remodeling do to continuously applied loads. *Calcif Tissue Int*; 36, 25-30
124. Miller, M.D. (1996). *Review of Orthopaedics*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1–36.
125. Misch, C.E. (2008). *Contemporary Implant Dentistry*, Third edition, Mosby, USA, 597.
126. Molina, M.E., Nonweiller, D.E. and Evans, J.A. (2000). Contaminated anterior cruciate ligament grafts: The efficacy of 3 sterilization agents, *Arthroscopy*, 16, 373.
127. Mulliken, J.B. and Glowacki, J. (1980). Induced osteogenesis for repair and and construction in the craniofacial region, *Plast Reconstr Surg*, 65, 553.
128. Mutaz, B., Habal, A., Hari, R. (2003). Bone grafts and bone substiudes 2809- 5.
129. Müftüoğlu, S. (1993). Kemik Nasıl Oluşur, *Bilim ve Teknik Derg.*, 26, 907.
130. Nasr, H.F., Aichelmam-Reidy, M.E., Yukna, R.A. (1999). Bone and bone substitutes. *Periodontol 2000*. 19, 74-86.

131. Nordin, M. and Frankel, V.H. (1990). *Biomechanics of Whole Bone and Bone Tissue*, Lea&Febiger.
132. Ohgushi, H., Goldberg, V.M. and Caplan, A.I. (1989): Repair of bone defects with marrow cells and porous ceramics, *Acta Orthop Scand*, 60, 334–339.
133. Oikarinen, J. and Korhonen, L.K. (1979). Repair of bone defect by bone inductive material, *Acta Orthop Scan*, 50, 21-6.
134. Okumuş, Z., Yıldırım, Ö.S. (2005).The Cuttlefish Backbone: A new bone xenograft material, *Turk J Vet Anim Sci* 29, 1177-1184.
135. Özeç, İ., Kılıç, E., Gümüş, C. ve Göze F. (2007). Lokal olarak üç farklı dozda simvastatin uygulamasının kemik defekti iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi, *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hek Fak Derg*, 10(2), 82-86.
136. Özyiğit, H.A. (2007). Deneysel olarak oluşturulan defektlerde titanyum partikülleri ve değişik greft materyallerinin kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması, *Doktora Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara*, 89s.
137. Park, J.B. and Bronzino, J.D. (2002). *Biomaterials: Principles and Applications*, CRC Press, USA, 5–9.
138. Park, J.B. (2010). Healing of htraction socket grafted with deproteinized bovine bone and acellular dermal matrix: HistomorpHometric evaluation, *Implant Dent*, 19, 307–313.
139. Peterson, L.J. and Ellis III E. (1998). *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery: Surgical Reconstruction of Defects of the Jaws*, Mosby, USA, 3rd ed, chapter 28.
140. Petri, W.H. and Schaberg, S.J. (1984). The effects of antibiotic-supplemented bone allografts on contaminated, partially avulsive fractures of the canine ulna, *J Oral Maxillofac Surg*, 42, 699-704.

141. Petri, W.H. and Wilson, T.M. (1993). Clinical evaluation of antibiotic supplemented bone allograft, *J Oral Maxillofac Surg*, 51, 982-6.
142. Petrovich, Y.A., Podorozhnaya, R.P., Kichenko, S.M., Kozlova, M.V. (2004) Effects of selenium-containing compounds and their metabolism in intact rats and in animals with bone fractures. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, Jan, 137(1), 74 - 77.
143. Piattelli, M., Favero, G.A., Scarano, A., Orsini, G., Piattelli, A.. (1999). Bone reactions to anorganic bovine bone (Bio-Oss) used in sinus augmentation procedures: a histologic long-term report of 20 cases in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 14(6), 835-840
144. Presnal, B.P. and Kimbrough, E.E. (1993). What to do about a dropped bone graft, *Clin Orthop*, 296, 310.
145. Prolo, D.J., Gutierrez, R.V., DeVine, J.S., Oklund, S.A. (1984). Clinical utility of allogeneal skull discs. in human craniotomy, *Neurosurgery*, 14, 183.
146. Ramamurthy, N.S., Vernillo, A.T., Greenwald, R.A., Lee, H.M., Sorsa, T., Golub, L.M., Rifkin, B.R. (1993). Reactive oxygen species activate and tetracyclines inhibit rat osteoblast collagenase, *J Bone Miner Res*. 8(10), 1247-53.
147. Rekow, D. (2003). Informatics challenges in tissue engineering and biomaterials. *Adv Dent Res*, 17, 49- 54.
148. Relly, T., Kunz, S., Sande, E., Zak, O., Sande, M. and Tauber, M. (1992). Relationship between antibiotic concentration in bone and efficacy of treatment of staphylococcal osteomyelitis in rats: azithromycin compared with clindamycin and rifampin, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 36, 2693-2697.

149. Revell, P.A. (1986). *Pathology of Bone*. Great Britain: Springer - Verlag. Berlin Heidelberg, 1-30, 203-231.
150. Rifkin, B.R., Vernillo, A.T., Golub, L.M. (1993). Blocking periodontal disease progression by inhibiting tissue-destructive enzymes: a potential therapeutic role for tetracyclines and their chemically-modified analogs. *J Periodontol*, 64(8), 819-27.
151. Ripamonti, U. (1991). The Induction of bone in osteogenic composites of bone matrix and porous HA replicas. *J Oral Maxillofac Surg*, 49, 817 - 30.
152. Robert, E.M. (2007). Bone and bone graft healing, *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*, 19, 455–466.
153. Roos, R.P. (2001). Controlling new prion diseases, *N Engl J Med*, 344, 1548–1551.
154. Salah, M.A., Rosemary, D., Sebastiano, A., Sebastian, G.C. (2009). The effect of doxycycline hyclate, chlorhexidine gluconate and minocycline hydrochloride on osteoblastic proliferation and differentiation in vitro. *J Periodontol*, 80(6), 999-1005.
155. Santana, R.B. and Trackman, P.C. (2006). Controlled release of fibroblast growth factor 2 stimulates bone healing in an animal model of diabetes mellitus, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 21, 711-718.
156. Sartori, S., Silvestri, M., Forni, F., Icaro Cornaglia, A., Tesei, P., Cattaneo, V. (2003). Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation. *Clin Oral Implants Res*, 14(3), 369-372.
157. Schepers, E.J.G., Ducheyne, P., Barbier, L., Schepers, S. (1993). Bioactive glass particles of narrow size range: A new material for the repair of bone defects, *Implant Dent*, 2, 151-156.

158. Schmid, J., Wallkamm, B., Hammerle, C. H., Gogolewski, S. and Lang, N. P. (1997). The significance of angiogenesis in guided bone regeneration. A case report of a rabbit experiment, *Clin Oral Implants Res*, 8, 244–248.
159. Schmidmaier, G., Capanna, R., Wildemann, B., Beque, T., Lowenberg, D. (2009). Bone morphogenetic proteins in critical-size bone defect: what are the options?, *Int J Care Injured*, 40, 39-43.
160. Severyns, A.M., Lejeune, A. and Rocoux, G. (1991). Non-toxic antiseptic irrigation with chlorhexidine in experimental revascularization in the rat, *J Host Infect*, 17, 197.
161. Shors, E.C. (1999). Coralline bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am*, 30(4), 599-613.
162. Sikavitsas, V.I., Temenoff, J.S. and Mikos, A.G. (2001). Biomaterials and bone mechanotransduction, *Biomaterials*, 22, 2581–2593.
163. Sivoletta, S., Berengo, M., Scarin, M., Mella, F. and Martinelli, F. (2006). Autogenous particulate bone collected with a piezo-electric surgical device and bone trap: a microbiological and histomorphometric study, *Arch Oral Biol*, 51, 883-891.
164. Soydan, N. (1985). Genel Histoloji, İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul, 100-119.
165. Soyer, J., Rouily, M. and Castely, O. (2002) Effect of 10% povidone iodine solution on contaminated bone allografts, *J Hosp Infect*, 50, 183-187.
166. Srouji, S., Rachmiel, A., Blumenfeld, I. and Livne, E. (2005). Mandibular defect repair by TGF- β and IGF-1 released from biodegradable osteoconductive hydrogel, *J Craniomaxillofac Surg*, 33, 79-84.
167. Stavropoulos, A. and Karring, T. (2010). Guided tissue regeneration combined with a deproteinized bovine bone mineral (Bio-Oss) in the treatment of intrabony periodontal

- defects: 6–year results from a randomized–controlled clinical trial, *J Clin Periodontol*, 37, 200–210.
168. Takagi, K. and Urist, M.R. (1982). The reaction of the dura the bone morphogenetic protein (BMP) in repair of skull defects, *Ann Surg*, 196, 100.
169. Tanaka, E., Miyawaki, Y., Del Pozo, R. and Tanne, K. (2000). Changes in the Biomechanical Properties of the Rat Interparietal Suture Incident to Continuous Tensile Force Application, *Arch Oral Bio*, 45, 1059–1064.
170. Taşdemir, O.U. (2011). Rifamisin ile dekontamine edilen otojen blok kemiğin onley greft olarak kullanımının deneysel olarak incelenmesi, *Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Sivas*, 76s.
171. Tezulaş, E. and Özkan, C.D. (2008). 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.
172. The minimalization of morbidity in cranio-maxillofacial osseous reconstruction. (2003). Bone graft harvesting asnd coral-derived granules as a bone graft substitute. Available at. http://www.herkules.oulu.fi/isbn_9514269640. Giriş Tarihi: 01 Mart 2014.
173. Thibodeau, G.A. and Patton, K.T. (2003). *Anatomy and Physiology*, 5th ed., Mosby Inc., China, 190–202.
174. Tofe, A.J., Watson, B.A., Bowerman, M.A. (1991) Solution and cell mediated reserption of grafting materials, *J Oral İmplantol*, 17, 345. Abstract.
175. Tomin, E., Beksaç , B., Lane , M.L. (2002). Amerika Bilesik Devletlerinde ortopedik girişimlerinde otogreftlerin yerine kullanılan materyallere toplu bakış. *Derleme. Journal of arthroplasty & arthroscopic surgery*. 13(2), 114- 129.

176. Turnbull, R.S. and Freeman, E. (1974). Use of wounds in the parietal bone of the rat for evaluating bone marrow for grafting into periodontal defects, *J Peridont Res*, 9, 39.
177. Tuskan, C., Yaltrık, M. (2002). *Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Biyomateryaller*. İ.Ü. Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, İstanbul. 19-26.
178. Ün, E.C. (2013). Lokal olarak uygulanan rifamisinine bone morfojenetik protein salınımı ve yeni kemik oluşumu üzerine etkilerinin deneysel olarak incelenmesi, Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas, 78s.
179. Valentini, P., Abensur, D. (1997). Maxillary sinus floor elevation for implant placement with demineralized freeze-dried bone and bovine bone (Bio-Oss): a clinical study of 20 patients. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 17(3), 232-241
180. Van Winkle, B. and Neustein, J. (1987). Management of open fractures with sterilization of large, contaminated, extruded cortical fragments, *Clin Orthop*, 223, 275-281.
181. Veksler, A.E., Kayrouz, G.A. and Newman, M.G. (1991). Reduction of salivary bacteria by pre-procedural rinses with chlorhexidine 0.12%. *J Periodontol*, 62, 649-51.
182. Vernillo, A.T., Rifkin, B.R. (1998) Effects of tetracyclines on bone metabolism. *Adv Dent Res* 12(2), 56-62.
183. Webb, J.C.J. and Tricker, J. (2000). A Review of Fracture Healing, *Current Orthopaedics*, 14, 457–463.
184. Witso, E., Persen, L., Loseth, K., Benum, P. and Bergh, K. (2000). Cancellous bone as an antibiotic carrier, *Acta Orthop Scand*, 71, 80-4.
185. Yaman, F., Ünlü, G., Atılğan, S., Celik, Y., Özekinci, T. and Yaldız, M. (2007). Microbiologic and histologic assessment of intentional bacterial contamination of bone grafts, *J Oral Maxillofac Surg*, 65, 1490-1494.

186. Yazar, T.T. (1998). Sürekli Kemik Defektlerinde Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonunun Osteogenesis Üzerine Etkilerinin Histopatolojik Olarak Araştırılması. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 66s.
187. Yıldırım, M., Spiekermann, H., Biesterfeld, S., Edelhoff, D. (2000). Maxillary sinus augmentation using xenogenic bone substitute material Bio-Oss in combination with venous blood. A histologic and histomorphometric study in humans. *Clin Oral Implants Res*, 11(3), 217-229.
188. Yıldız Kaya, M. (2006). Kemik iyileşmesinde trombositten zengin plazmanın (Platelet Rich Plasma-PRP) etkisinin deneysel olarak değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 93s.
189. Young, B. and Heath, J.W. (2000). *Wheather's Functional Histology* 4th ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 142-151.
190. Young, M.P., Korachi, M., Carter, D.H., Worthington, H.V., McCord, J.F. and Drucker, D.B. (2002). The effects of an immediately pre-surgical chlorhexidine oral rinse on the bacterial contaminants of bone debris collected during dental implant surgery, *Clin Oral Implants Res*, 13, 20-29.
191. Younger, E.M. and Chapman, M.W. (1989). Morbidity at bone graft donor sites, *J Orthop Trauma*, 3, 192-195.
192. Zide, M.F. and Karas, N.D. (1992). Hydroxylapatite block closure of oroantral fistulas, *J Oral Maxillofac Surg*, 50, 71-75.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Koray ÖZER
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas, 29/03/1983
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 58140-SİVAS
E-posta Adresi	dr.korayozer@gmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Sivas Kongre Lisesi, 1997-2001
Yüksek Lisans	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2002-2007
Doktora	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 2009-2014

İş Tecrübesi

Ankara Kara Havacılık Komutanlığı	Diş Tabip Asteğmen, 2008
İstanbul Europedent Ağız Diş Sağlığı Polikliniği	Diş Hekimi, 2009
Cumhuriyet Üniversitesi	Araştırma Görevlisi 2009-