



T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SERT TİTANYUM BARIYER İLE BİRLİKTE KULLANILAN FARKLI  
MATERYALLERİN YENİ KEMİK OLUŞUMUNDAKİ ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMALI OLARAK ARAŞTIRILMASI

ŞEREF EZİRGANLI

DOKTORA TEZİ

AĞIZ, DİŞ ve ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

SİVAS  
2010

T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SERT TİTANYUM BARIYER İLE BİRLİKTE KULLANILAN FARKLI  
MATERYALLERİN YENİ KEMİK OLUŞUMUNDAKİ ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMALI OLARAK ARAŞTIRILMASI

ŞEREF EZİRGANLI


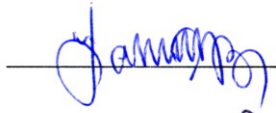
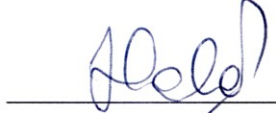
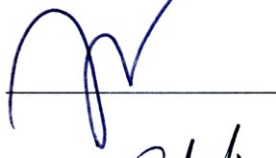

DOKTORA TEZİ

AĞIZ, DİŞ ve ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. SERKAN POLAT

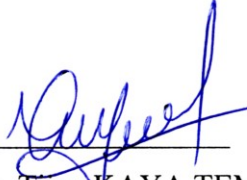
SİVAS  
2010

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. Melahat ÖĞÜTCEN TOLLER	
Üye	Prof. Dr. Ömer Fahrettin GÖZE	
Üye	Doç. Dr. Hasan YELER	
Üye	Doç. Dr. Sinan AY	
Üye (Danışman)	Doç. Dr. Serkan POLAT	

### ONAY

Bu tez çalışması, 19/10/2010 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Tijen KAYA TEMİZ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

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



## ÖZET

### SERT TİTANYUM BARIYER İLE BİRLİKTE KULLANILAN FARKLI MATERYALLERİN YENİ KEMİK OLUŞUMUNDAKİ ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMALI OLARAK ARAŞTIRILMASI

Şeref EZİRGANLI

Doktora Tezi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Serkan POLAT

2010, 81 sayfa

Bu çalışmada; otojen kan, sığır kaynaklı deproteinize kemik grefti (Bio-Oss®) ve tamamen sentetik olan bifazik kalsiyum fosfat (4Bone™) biyoseramik greft materyallerinin titanyum bariyer ile birlikte kullanılmasının yeni kemik oluşumundaki etkinliğini araştırmak amaçlandı.

Çalışmada, 24 adet beyaz erişkin erkek Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Her bir tavşan kafatasına iki tane titanyum bariyer yerleştirildi. Tavşanlar biri kontrol diğer üçü deney grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Deney gruplarında titanyum bariyerler ile birlikte otojen kan, sığır kaynaklı deproteinize kemik grefti ve biyoseramik greft materyali kullanırken, kontrol grubunda herhangi bir materyal kullanılmadı. Hayvanların yarısı 1 ay, diğer yarısı da 3 ay sonra sakrifiye edildi. Mikro bilgisayarlı tomografileri alındıktan sonra, histomorfometrik değerlendirme yapıldı.

Hacimsel ve histomorfometrik değerler yönünden üçüncü ayda birinci aya göre daha fazla miktarda yeni kemik oluştuğu bulundu. Mikro-BT kullanılarak ölçülen, yeni oluşan kemiğin hacim değerleri birinci ve üçüncü aylar arasında karşılaştırıldığında, üçüncü aydaki yeni kemik oluşumundaki artış miktarının birinci aya göre tüm gruplarda istatistiksel olarak önemli olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Histomorfometrik analiz sonucunda ise, sadece Bio-Oss® ve 4Bone™ kullanılan gruplarda üçüncü aydaki yeni kemik oluşumundaki artış miktarı birinci aya göre istatistiksel olarak önemli olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Hacimsel ve histomorfometrik

değerleri yönünden gruplar arasındaki farklılıklar incelendiğinde, birinci ayda istatistiksel olarak önemli bir farklılık görülmedi. Buna karşın, üçüncü ayda ise sadece kontrol grubu ile Bio-Oss® kullanılan grup arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu bulundu ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak, yumuşak doku hücrelerinin titanyum bariyerlerin içerisine girişi engellenip sabit bir çatı sağlandığında, anatomik oluşumların sınırı ötesinde sadece kan ile bile yeni kemik oluşturulabildiği görülmektedir. Titanyum bariyerler ile birlikte kullanılan otojen kanın yeni kemik oluşumunda deproteinize kemik grefti (Bio-Oss®) ve biyoseramik greft (4Bone™) materyalleri kadar başarılı olduğu anlaşılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Titanyum bariyer, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu, greft materyalleri, mikro bilgisayarlı tomografi, histomorfometri

## ABSTRACT

### COMPARATIVE INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF DIFFERENT MATERIALS USED WITH A TITANIUM BARRIER ON NEW BONE FORMATION

Şeref EZİRGANLI

Doctoral Thesis, Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Supervisor: Assoc. Prof. Serkan POLAT

2010, 81 pages

In this study, we aimed to study the effects on new bone formation of autogenous blood, deproteinized bovine bone graft (Bio-Oss<sup>®</sup>) and bio ceramic graft material that is completely synthetic biphasic calcium phosphate (4Bone<sup>™</sup>), placed under titanium barriers.

Twenty-four adult male New Zealand white rabbits were used in this study. Two titanium barriers were fixed on each rabbit's calvarium. The study included four groups, one of which was a control group. The experiment groups, autogenous blood, deproteinized bovine bone graft and bioceramic graft materials were placed under titanium barriers; in the control group, no materials were used. Half of them were sacrificed after one month, and the second half was sacrificed after three months. After micro computerized tomography, images were taken, and a histomorphometric evaluation was made.

The volumetric and histomorphometric values in terms of the amount of new bone formation were found to be higher at the third month than at the first month. When volumes of new bone formations were compared between the first and third months using micro CT, the volumetric increase in the amount of new bone formation at the third month was observed to be statistically significant in all groups ( $p < 0.05$ ). When histomorphometric values of new bone formations were compared between the first and third months, the increase in the amount of new bone formation at the third month was found to be statistically significant only in Bio-Oss<sup>®</sup> and

4Bone™ groups ( $p < 0.05$ ). The differences between the groups were examined in terms of both volumetric analysis and histomorphometric values, and no statistical significance was noted in the first month. On the contrary, the increase in the amount of new bone formation at the third month was found to be statistically significant only between the Bio-Oss® and control groups ( $p < 0.05$ ).

In conclusion, when soft tissue cells are blocked access into the titanium barriers and a fixed roof is established, new bone formation beyond the limit of anatomic structures could be obtained even by the use of only autogenous blood. Autogenous blood used with titanium barriers in guided bone regeneration seems to be as successful as deproteinized bovine bone graft (Bio-Oss®) and bio ceramic graft (4Bone™) material.

**Key words:** Titanium barrier, guided bone regeneration, graft materials, micro computerized tomography, histomorphometry

## TEŞEKKÜR

Bu proje, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından DİŞ-072 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve doktora eğitimim süresince üzerimde çok emeği bulunan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Serkan POLAT'a tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Deney örneklerinin mikro bilgisayarlı tomografilerinin çekimi aşamasındaki katkılarından ve göstermiş oldukları ilgiden dolayı Hacettepe Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. H.Hamdi ÇELİK ve Yrd. Doç. Dr. İlkan TATAR'a teşekkür ederim.

Deney örneklerinin histopatolojik ve histomorfometrik değerlendirilmesinde yapmış oldukları katkılardan dolayı Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji Bilim Dalına ve öğretim görevlisi Dr. Emre BARIŞ'a teşekkür ederim.

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

Deney hayvanları laboratuvar sorumlusu olan ve deney aşamasındaki yardımlarından dolayı Seyfettin ŞENER'e ve katkılarından dolayı veteriner hekim Yücel YALMAN'a teşekkür ederim.

Her konuda sabırla yardımcı olan aileme desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vii
TEŞEKKÜR .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xiv
SİMGELER DİZİNİ .....	xv
KISALTMALAR DİZİNİ .....	xvi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1 Kemik Dokusu .....	4
2.1.1 Öncül Kemik Hücreleri .....	5
2.1.2 Osteoblastlar .....	5
2.1.3 Osteositler .....	5
2.1.4 Osteoklastlar .....	6
2.2 Kemik Oluşumu .....	7
2.2.1 İntramembranöz Kemik Oluşumu .....	7
2.2.2 Endokondral Kemik Oluşumu .....	7
2.3 Kırık Yara İyileşmesi .....	8
2.4 Ağız ve Çene Yüz Cerrahisinde Kemik Dokusu .....	8
2.4.1 Kalan kemiğin Hacmini Belirlemeye Yönelik Yapılan Sınıflandırma .....	9
2.4.2 Kemiğin Tipine Yönelik Yapılan Sınıflandırma .....	9
2.5 Greft Tipleri .....	9
2.5.1 Yapılarına Göre Kemik Greftlerinin Sınıflandırılması .....	9
2.5.2 Embriyolojik Kökenine Göre Kemik Greftlerinin Sınıflandırılması .....	10
2.5.3 Kaynaklarına Göre Kemik Greftlerinin Sınıflandırılması .....	10
2.5.4 Deproteinize Kemik Grefti (Bio-Oss®) .....	11
2.5.5 Bifazik Kalsiyum Fosfat (4Bone™) .....	11
2.6 Greftin İyileşme Prensipleri ve Başarı Faktörleri .....	11
2.6.1 Osteogenezis .....	12
2.6.2 Osteoindüksiyon .....	12
2.6.3 Osteokondüksiyon .....	13
2.7 Greft Seçimi .....	14
2.8 Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu .....	14
2.8.1 Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonunda Kullanılan Membranlar .....	15
2.8.2 Kullanılan Bariyerlerde Olması Gereken Özellikler .....	16
2.9 Doku Yapıştırıcıları .....	16
2.9.1 N-Butil-2-Siyanoakrilat .....	16
3. MATERYAL VE YÖNTEM .....	18
3.1 Cerrahi İşlem .....	19
3.2 Radyografik Değerlendirme .....	27
3.3 Histopatolojik Değerlendirme .....	29
3.4 İstatistiksel Değerlendirme .....	35

4. BULGULAR.....	36
4.1 Klinik Bulgular .....	36
4.2 Radyolojik Bulgular.....	40
4.3 Histolojik ve Histomorfometrik Bulgular .....	42
4.3.1 Birinci Aya Ait Histolojik Bulgular .....	42
4.3.2 Üçüncü Aya Ait Histolojik Bulgular.....	51
4.3.3. Histomorfometrik Bulgular .....	61
5. TARTIŞMA .....	63
6. SONUÇLAR.....	70
KAYNAKLAR .....	71
ÖZGEÇMİŞ .....	81

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1	Titanyum bariyerin şematik görüntüsü.....	18
Şekil 3.2	Titanyum bariyer ve teflon kapağın görüntüsü.....	19
Şekil 3.3	Tavşanın tıraş edildikten sonraki görünümü .....	20
Şekil 3.4	Operasyon sahasının görüntüsü .....	20
Şekil 3.5	Tavşanın kafatası üzerinde yapılan yaklaşık 4 santimetre uzunluğundaki deri inzisyonu .....	21
Şekil 3.6	Tavşanın kafatası kemiği .....	21
Şekil 3.7	Tavşanın kafatası kemiği üzerinde yapılan dekortikasyon işlemi .....	22
Şekil 3.8	Tavşanın kafatası üzerinde çift taraflı olarak 9’ar adet delik açılması .....	22
Şekil 3.9	Titanyum bariyerlerin tavşanın kafatasına yerleştirilmesi.....	23
Şekil 3.10	N–butil–2 siyanoakrilat (Histoacryl®) .....	23
Şekil 3.11	Çalışma grupları .....	24
Şekil 3.12	Tavşanın kulak arterinden kan alınması .....	24
Şekil 3.13	Titanyum bariyerlerin teflon kapak yerleştirildikten sonraki görüntüsü ..	25
Şekil 3.14	Cerrahi işlemden sonraki görüntüsü .....	25
Şekil 3.15	Ötenazi sonrası titanyum bariyerlerin görünümü .....	26
Şekil 3.16	Titanyum bariyerler .....	26
Şekil 3.17	Titanyum bariyerlerin kemik bloğundan ayrılması .....	27
Şekil 3.18	Mikro bilgisayarlı tomografi cihazı (Skyscan 1174).....	27
Şekil 3.19	Grup 1’e ait örnekler (A: mikro–BT görüntüsü, B: üç boyutlu modelleme) .....	28
Şekil 3.20	Grup 2’ye ait örnekler (A: mikro–BT görüntüsü, B: üç boyutlu modelleme).....	28
Şekil 3.21	Grup 3’e ait örnekler (A: mikro–BT görüntüsü, B: üç boyutlu modelleme) .....	29
Şekil 3.22	Grup 4’e ait örnekler (A: mikro–BT görüntüsü, B: üç boyutlu modelleme) .....	29
Şekil 3.23	Histomorfometrik değerlendirme için kullanılan donanım .....	33
Şekil 3.24	Örneklere ait resimlerin Leica QWin Plus V 3.3.1 görüntü analizi programına aktarılması.....	34
Şekil 3.25	Yeni oluşan kemik alanlarının analiz programında taranmış görüntüsü ..	34
Şekil 4.1	Periostun titanyum bariyerleri tamamen kapladığı görülmekte .....	36
Şekil 4.2	Ötenazi sonrası titanyum bariyerlerin tavşan kafatasındaki görünümü....	37
Şekil 4.3	Grup 1’e ait örnekler.....	37
Şekil 4.4	Grup 2’ye ait örnekler.....	38
Şekil 4.5	Grup 3’e ait örnekler.....	39
Şekil 4.6	Grup 4’e ait örnekler.....	39
Şekil 4.7	Gruplara ait 1. ve 3. ay hacim değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Şekil 4.8	Her bir gruba ait 1. ve 3. ay hacim değerlerinin karşılaştırılması .....	41
Şekil 4.9	Birinci ay grup 1’e ait örnek fotoğraf.....	42
Şekil 4.10	Birinci ay grup 2’ye ait örnek fotoğraf.....	43
Şekil 4.11	Birinci ay grup 2’ye ait polarize ışık altında çekilmiş örnek fotoğraf.....	44
Şekil 4.12	Birinci ay grup 3’e ait polarize ışık altında çekilmiş çoğu alanın görüldüğü örnek fotoğraf.....	45



Şekil 4.13 Birinci ay grup 3'e ait örnek fotoğraf.....	46
Şekil 4.14 Birinci ay grup 3'e ait polarize ışık altında çekilmiş yeni oluşan kemik dokunun net olarak görüldüğü örnek fotoğraf.....	47
Şekil 4.15 Birinci ay grup 3'e ait polarize ışık altında X100 büyütmede çekilmiş örnek fotoğraf.....	47
Şekil 4.16 Birinci ay grup 4'e ait polarize ışık altında çekilmiş çoğu alanın görüldüğü örnek fotoğraf.....	48
Şekil 4.17 Birinci ay grup 4'e ait örnek fotoğraf.....	49
Şekil 4.18 Birinci ay grup 4'e ait polarize ışık altında X100 büyütmede çekilmiş örnek fotoğraf.....	50
Şekil 4.19 Üçüncü ay grup 1'e ait polarize ışık altında çekilmiş çoğu alanın görüldüğü örnek fotoğraf.....	51
Şekil 4.20 Üçüncü ay grup 1'e ait örnek fotoğraf.....	52
Şekil 4.21 Üçüncü ay grup 1'e ait polarize ışık altında X40 büyütmede çekilmiş örnek fotoğraf.....	53
Şekil 4.22 Üçüncü ay grup 2'ye ait polarize ışık altında çekilmiş çoğu alanın görüldüğü örnek fotoğraf.....	53
Şekil 4.23 Üçüncü ay grup 2'ye ait örnek fotoğraf.....	54
Şekil 4.24 Üçüncü ay grup 2'ye ait polarize ışık altında X40 büyütmede çekilmiş örnek fotoğraf.....	55
Şekil 4.25 Üçüncü ay grup 3'e ait polarize ışık altında çekilmiş çoğu alanın görüldüğü örnek fotoğraf.....	56
Şekil 4.26 Üçüncü ay grup 3'e ait örnek fotoğraf.....	57
Şekil 4.27 Üçüncü ay grup 3'e ait X400 büyütmede çekilmiş örnek fotoğraf.....	58
Şekil 4.28 Üçüncü ay grup 4'e ait polarize ışık altında çekilmiş çoğu alanın görüldüğü örnek fotoğraf.....	58
Şekil 4.29 Üçüncü ay grup 4'e ait örnek fotoğraf.....	59
Şekil 4.30 Üçüncü ay grup 4'e ait polarize ışık altında X100 büyütmede çekilmiş örnek fotoğraf.....	60
Şekil 4.31 Üçüncü ay grup 4'e ait X400 büyütmede çekilmiş örnek fotoğraf.....	60
Şekil 4.32 Gruplara ait 1. ve 3. ay histomorfometrik değerlerin karşılaştırılması.....	62
Şekil 4.33 Her bir gruba ait 1. ve 3. ay histomorfometrik değerlerin karşılaştırılması.....	62

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Parafin takip protokolü .....	30
Çizelge 3.2 Hematoksilen–Eozin boyama protokolü .....	32
Çizelge 4.1 Mikro-BT yöntemi ile elde edilen hacim değerleri (mm <sup>3</sup> ) .....	40
Çizelge 4.2 Histomorfometrik değerlendirme sonuçları (µm <sup>2</sup> ) .....	61

## SİMGELER DİZİNİ

$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece

## KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
Ark	Arkadaşları
Atm	Atmosferik
$\beta$ -TKF	Beta Trikalsiyum Fosfat
BKF	Bifazik Kalsiyum Fosfat
G	Gram
HA	Hidroksiapatit
HE	Hemotoksilen-Eozin
Kg	Kilogram
KMP	Kemik Morfogenetik Proteinleri
KW	Kruskal Wallis Anlamlılık Testi
Mikro-BT	Mikro Bilgisayarlı Tomografi
Mg	Miligram
Mm	Milimetre
Mm <sup>3</sup>	Milimetreküp
$\mu$ m	Mikron
$\mu$ m <sup>2</sup>	Mikrometrekare
NBSA	N-Butil-2-Siyanoakrilat
PTFE	Politetrafloroetilen
YDR	Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu
YKR	Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu

## 1. GİRİŞ

Cerrahi ve travmatik olarak dişlerin kaybedilmesi ile geniş kemik defektleri ortaya çıkabilir. Bu defektlerin tam olarak iyileşmemesine bağlı olarak çene kemiklerinin orijinal konturları bozulabilir (Lundgren ve ark., 1998a). Kemik defektlerinin tamiri ve restorasyonunun çok eski bir tarihi geçmişi vardır (Kahnberg, 2005). Kemiğin yerini alması için kullanılan kemik benzeri yapılara ‘kemik grefti’ denir (Stevenson, 1999). İskelet sisteminin diğer bölgeleri gibi ağız ve çene yüz bölgesinde de, çeşitli nedenlerden dolayı oluşan deformitelerin tedavisinde kemik greftlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Urist ve ark., 1994). Milattan önce 3000’li yıllarda maden devrinde, cerrahlar rekonstrüksiyon amacıyla altın ve gümüş tabakaları greft materyali gibi kullanmışlardır (Kahnberg, 2005).

Çene yüz bölgesinde oluşan kemik defektlerin tamiri ve kaybolan fonksiyonun yeniden kazandırılması, ağız ve çene yüz cerrahisinin temel hedeflerinden birisidir. Büyük kemik defektlerinin tamirinde iyileşmeye yardımcı olmak amacıyla, hastanın kendisinden (otojen), başka insanlardan (allogreft), diğer canlılardan (heterogreft) veya sentetik (alloplastik) kaynaklı çeşitli greft materyalleri kullanılmaktadır (Mayfield ve ark., 2001; Bozkaya ve ark., 2008). 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 (Roos, 2001; Efeoğlu, 2009). Günümüzde deproteinize kemik grefti çeşitli cerrahi operasyonlarda yaygın bir greft materyali olarak kullanılmaktadır (Lindgren ve ark., 2010; Mardas ve ark., 2010; Park, 2010; Stavropoulos ve Karring, 2010).

Diş hekimliğinde ‘yönlendirilmiş doku rejenerasyonu’ (YDR) kavramı ilk olarak periodontoloji alanında ortaya çıkmıştır. İyileşme sürecinde arzu edilmeyen dokuların izole edilmeleri, arzu edilen dokuların ortama hakim kılınmaları yöntemine ‘yönlendirilmiş doku rejenerasyonu’ denir. Subperiostal olarak bariyer bir membran yerleştirilmesi ve bariyerin altındaki kan pıhtısının kemik dokusuna dönüşmesi sağlanarak kemik hacmi arttırılabilir. Kemik hacmini arttırmaya yönelik olarak, yönlendirilen ve ortama hakim olması istenen doku, kemik dokusu olduğunda ise

'yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu' (YKR) olarak adlandırılır (Buser ve ark., 1990; Gottlow, 1993; Cortellini ve Tonetti, 2000; Watzinger ve ark., 2000; Van Steenberghe ve ark., 2003; Behring ve ark., 2008; Sudarsan ve ark., 2008).

Kemik defekti içerisinde kemik rejenerasyonunu sağlamak amacıyla farklı çalışmalarda YKR kullanılmıştır (Sandberg ve ark., 1993; Chierico ve ark., Lundgren ve ark., 1998b, 1999; Watzinger ve ark., 2000). Rezorbe olan alveoler kreterin yüksekliğini ve hacmini arttırmak amacıyla, hem deneysel hayvan çalışmalarında (Seibert ve Nyman, 1990; Schenk ve ark., 1994) hem de insan çalışmalarında (Buser ve ark., 1990; Nyman ve ark., 1990; Doblin ve ark., 1996) YKR başarılı bir şekilde uygulanmıştır (Chierico ve ark., 1999).

YKR amacıyla kullanılan bariyer membranlar, yara içerisine uzun süre osteoblastların girişine izin verecek şekilde olmalıdırlar (Zellin ve ark., 1995). Bu bariyerler rezorbe olan ve rezorbe olmayan membranlar olmak üzere iki tipe ayrılırlar. Kemik ya da doku rejenerasyonu amacıyla en yaygın kullanılan bariyer membranlar, genişletilmiş politetrafloroetilen (PTFE) ya da kollajen gibi rezorbe olabilen materyallerdir. Rezorbe olmayan membranlar iyileşme periyodu sonrası ikinci bir cerrahi operasyon ile çıkartılmaları gerekir. Rezorbe olan tipleri ise, doku sıvılarının içeriye geçebilmesine imkan sağlarken, istenmeyen hücreleri de pıhtıdan uzak tutar. Çıkartılmaları için ikinci bir cerrahi operasyona da gerek yoktur (Mundell ve ark., 1993; Barber ve ark., 2007). Uygulama süresi kontrolünün sınırlı olması, erken rezorbsiyon riskinin olması, rezorbsiyon sırasında iltihaba neden olabilmeleri, ağız içi ortamında bulunan çok sayıdaki mikroorganizma türleri ve tükürük yapısının rezorbsiyon zamanı ve özelliklerini değiştirebilmesi ile klinik başarısızlık, dura mater gibi rezorbe olabilen membranların kullanımında Creutzfeldt-Jakob hastalığı gibi hastalıkların az da olsa bulaşma riskinin olması, rezorbe olabilen membranların dezavantajlarından (Kurtiş ve ark., 2001; Erkmen ve ark., 2004; Efeoğlu, 2009).

YKR'de, bariyerlerin şekli ve yapıldığı materyal gibi göz önünde bulundurulması gereken birçok faktör vardır. Bariyerler çalışmanın yapılacağı alana, çevresindeki yumuşak dokunun girişini önlemelidir. Bu nedenle bariyerlerin alanı kapatma derecesi de iyileşme açısından önemli bir faktördür (Lundgren ve ark., 1998a, 1998b).

Titanyum reaktif bir metaldir ve havada, suda ve herhangi bir elektrolitte metal yüzeyinde kendiliğinden yoğun bir oksit tabakası oluşturur. Bu oksit tabakası iyi bir yalıtkan olup metali kimyasal etkilere korur (Schenk ve ark., 1994). Titanyum vücuda

yerleştirildikten sonra civar yumuşak dokularda, karaciğer, böbrek ve dalakta saptanmış ancak metalozis gibi bir yan etki bildirilmemiştir (Türker ve Yücetaş, 1999).

Subperiostal olarak kemik üzerine bariyer bir membran yerleştirilmesi, kemik yüksekliğini ve hacmini arttırmak için alternatif bir yöntemdir. Ancak genellikle bu tür bariyerin yeni rejenere olan dokuların difüzyonla beslenmesi için geçirgen olması gerektiği farz edilir (Van Steenberghe ve ark., 2003). Schmid ve ark. (1994) yaptıkları çalışmada, hermetik olarak kapatılan deliksiz sert titanyum bariyerin geçirgen bir çatıya sahip bariyer ile karşılaştırıldığında, titanyum bariyerlerin altında benzer miktarda kemik hacminin sağlanabildiğini göstermişlerdir. Ayrıca, geçirgen olan teflon bariyer ile karşılaştırıldığında hermetik olarak kapatılan deliksiz titanyum çatı boyunca mineralizasyon derecesinin üstün olduğunu göstermişlerdir. Benzer sonuçlar Lundgren ve ark. (1998a, 1998b) tarafından da rapor edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda, yarım küre benzeri deliksiz sert titanyum bariyerler tavşanların kafatasları üzerine yerleştirilerek, normal anatomik oluşumların sınırı ötesinde, 3–4 mm yüksekliğe sahip bir hacimde, yeni kemik elde edilebileceği gösterilmiştir (Van Steenberghe ve ark., 2003; Yamada ve ark., 2003; Marechal ve ark., 2005; Murai ve ark., 2005; Min ve ark., 2008). Bu konuda yapılmış olan çalışmalar oldukça az sayıdadır. Bu çalışmada amacımız, deliksiz sert titanyum bariyer ile birlikte uygulanan farklı greft materyalleri ve pıhtı formasyonunun yeni kemik oluşumu üzerine olan etkilerini hacimsel ve histopatolojik olarak araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kemik Dokusu

Kemik dokusu iskelet sisteminin en önemli yapı taşıdır. Yapısında bulundurduğu farklı hücrelerin ve ara maddenin üzerine organik ve inorganik tuzların çökeldiği ve bu sayede sağlamlık ve esneklik gibi fiziksel özellikler kazanmış ileri derecede özelleşmiş olan bir bağ dokusudur (Webb ve Tricker, 2000; Sikavitsas ve ark., 2001).

Kemik dokusu kortikal (kompakt) ve kansellöz (süngerimsi, spongioz, trabeküller) olmak üzere ikiye ayrılır. Kortikal kemik yassı kemiklerin iç ve dış yüzeylerini, uzun kemiklerin ise dış yüzeylerini oluşturur. Kortikal kemik çok serttir ve dış kuvvetlere dayanıklıdır. Kansellöz kemik daha yumuşaktır ve içinde kemik iliği mevcuttur. Kortikal kemiğe göre daha zayıf olmakla birlikte strese ve gerilimlere karşı kortikal kemiğe göre daha dayanıklıdır (Tanaka ve ark., 2000).

Kemiğin en önemli özelliklerinden biri de dışarıdan gelen mekanik uyarıların doğrultusunda hacmini, şeklini ve içeriğini yönlendirebilen, yapısal olarak kendini yenileyebilen bir doku olmasıdır (Bernard, 1991). Kemik dokusunun görevleri; yumuşak dokuları desteklemek, organları korumak, hücrelerin yapıldığı kemik iliğine yataklık yapmak, vücut sıvılarındaki kalsiyum, fosfat gibi iyonların kontrollü bir şekilde serbest hale getirilebilmelerini veya depolanabilmelerini sağlamaktadır (Junqueira ve Carneiro, 2006).

Kemiğin mekanik özelliklerini belirleyici unsurlar arasında kemiğin gözenekli yapısı, mineral içeriği ve kemiğin kollajen dokusu önemlidir (Currey, 1988). Oldukça sert ve dayanıklı bir yapıya sahip olan kemik dokusunun % 70'i inorganik, % 30'u organik yapıdadır. Organik kısım çoğunlukla tip 1 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 (Erdoğan ve ark., 1999; Junqueira ve Carneiro, 2006). Kemiğin hücresel elemanları mezenkimal osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardan oluşmaktadır (Kalfas, 2001).



### **2.1.1 Öncül Kemik Hücreleri**

Öncül kemik hücreleri (osteoprogenitör hücreler) periosteumun iç hücre katmanına, Haversian kanallarına ve endosteuma yerleşmişlerdir. Mezenkimal kök hücreleridir. Mitozla çoğalarak osteoblastlara farklılaşırlar. Bu hücreler iğ şeklinde ve oval çekirdekli dirler. Sitoplazma açık pembe boyanır. Endoplazmik retikulum gelişmiştir. Golgi kompleksi az gelişmiştir. Buna karşın serbest ribozomlar çok sayıdadır. Bu hücreler kemik büyümesi sırasında son derece aktif olurlar (Erdoğan ve ark., 1999).

### **2.1.2 Osteoblastlar**

Osteoblastlar kübik şekilden prizmatiğe kadar değişen şekillere ve bazofilik bir sitoplazmaya sahiptirler. Üretim işlevleri azalmaya başladığında, yassılaşırlar ve sitoplazmalarındaki bazofilik özellik azalmaya başlar. Bazı osteoblastlar yeni meydana gelmiş matriks ile kuşatılarak osteosit haline gelirler. Bu işlem sırasında laküna adı verilen boşluklar oluşur. Lakünaların içinde osteosit, osteosit uzantıları ve az miktarda kireçlenmemiş matriks vardır (Erdoğan ve ark., 1999).

Osteoblastlar, kemik dokusunun yüzeyine yakın olarak diziler oluştururlar. Kemik matriksinin organik bileşenlerinin (Tip I kollajen, proteoglikanlar ve glikoproteinler) sentezinden sorumludurlar. Kemiğin inorganik kısımlarının çökebilmesi osteoblastların varlığına bağlıdır. Mineralizasyona uğrayarak kemiğe sağlamlık ve sertlik sağlayan, kollajen liflerden zengin, glikoprotein ve polisakkaridlerden oluşan osteoid maddeyi ve matriks sentezi süresince gerekli olan proteini sentezlerler. İnorganik yapının depozisyonu osteoblastların varlığına bağlıdır. Kemik yapımı ilerlediğinde doku içinde kalıp osteositlere dönüşürler. Osteoblast tabakasının ürettiği matriks ile eski kemik matriksi teması geçer ve arada yeni matriks tabakası oluşur. Buna 'kemik apozisyonu' denir ve zamanla kalsiyum tuzlarının çökmesi ile tamamlanır (Junqueira ve Carneiro, 2006).

### **2.1.3 Osteositler**

En yaygın kemik hücresi tipi olan ve osteoblastlardan türeyen osteositler matriksin kanalcıkları arasındaki boşluklarda (laküna) bulunurlar (Klein–Nulend ve ark., 2003; Junqueira ve Carneiro, 2006). Her laküna içinde bir osteosit bulunur. İnce silindirik matriks kanalcıkları, osteosit uzantılarını barındırır. Komşu hücre uzantıları ile hücreler arası bağlantıyı ve birbirleri ile ilişkiyi sağlar ve ayrıca bu yapılar aracılığı ile

moleküller hücreden hücreye geçer. Osteositler ile kan damarları arasındaki bazı moleküllerin değişimi, osteositler ile kemik matriksi arasında bulunan az miktardaki hücreler arası madde aracılığı ile de yapılır. Bu değişim yaklaşık 15 hücre zincirini besler. Osteoblastlar ile karşılaştırıldığında, yassı, badem şeklindeki osteositler epeyce azalmış granüllü endoplazmik retikulumu, golgi ve daha koyulaşmış kromatin sergilerler. Bu hücreler aktif olarak kemik matriksinin bakımından sorumludurlar ve ölümlerini takiben matriks erimesi görülür (Junqueira ve Carneiro, 2006).

#### **2.1.4 Osteoklastlar**

Osteoklastlar monositlerden oluşan makrofajlardır. Çok büyük, dallanmış, hareket edebilen ve kemik rezorbsiyonundan sorumlu hücrelerdir (Kalfas, 2001; Junqueira ve Carneiro, 2006). Osteoklastlar normal kemik remodelizasyonu sırasında azalan, kemik rezorbsiyonunun arttığı patolojik durumlarda ise artan hücrelerdir (Boyce ve ark., 2009). 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 (Erdoğan ve ark., 1999; Junqueira ve Carneiro, 2006).

Aktif osteoklastlarda kemik matriksine bakan yüzey, düzensiz çoğu kez tekrar bölünen uzantılı kıvrımlar ile düzensiz katlanarak büzgülü kenarı meydana getirir. Büzgülü kenarı, hücre organlarını içermeyen, aktin filamanlarından zengin bir sitoplazma kuşağını saydam kuşak çevreler. Bu kuşak osteoklastların kemik matriksine yapıştığı yerdir ve kemik erimesinin meydana geldiği mikro çevreyi yaratır. Osteoklastlar bölgesel kollajen sindirimini ve kalsiyum tuz kristallerinin eritilerek emilmesini başlatan kollajenaz ve diğer enzimleri salgırlar ve protonları hücre altındaki cebe pompalar. Osteoklast işlevi sitokinler (yerel arabuluculuk rolünü yapan küçük sinyal proteinleri) ve hormonlar ile kontrol edilir. Osteoklastların tiroitten salgılanan kalsitonin hormonu için reseptörleri vardır, ancak paratiroid hormonu reseptörlerine sahip değildirler. Bununla birlikte, osteoblastlarda paratiroid hormon reseptörü vardır ve bu hormon ile uyarıldıklarında osteoklast uyarıcı faktör denen sitokini üretirler (Junqueira ve Carneiro, 2006).

Hücresel 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 (Manolagas, 2000).

## **2.2 Kemik Oluşumu**

Kemik yapımı ve yıkımı veya rezorbsiyonu, büyüme hormonu, paratiroid hormonu, kalsitonin ve cinsiyet hormonlarının kontrolünde uyumlu bir şekilde olmaktadır. Kemik oluşumu intramembranöz ve endokondral kemikleşme şeklinde iki farklı mekanizma sonucu meydana gelmektedir. İntramembranöz kemikleşme bağ dokusu, endokondral kemikleşme ise kıkırdak dokusunun katılımıyla oluşmaktadır (Müftüoğlu, 1993; Miller, 1996; Webb ve Tricker, 2000; Junqueira ve Carneiro, 2006).

### **2.2.1 İntramembranöz Kemik Oluşumu**

Kafatasının frontal, pariyetal, temporal, çene kemiği gibi kemikler bu tür kemikleşmeyle oluşmaktadır. Önce mezenkim hücreleri damarlar etrafında toplanırlar ve çoğalırlar. Aradaki boşluklar sertleşmemiş matriks ve içindeki kollajen liflerce doldurulmuştur. Mezenkim hücreleri osteoblastlara dönüşebilen hücrelerdir. Bu hücreler, hücreler arası madde ve lif sentezini de yaparak osteositlere farklılaşırlar. Bu bölgeye 'kemikleşme merkezi' adı verilir. Oluşan kemik spongioz yapıdadır ve lamel içermez. Matrikse henüz kalsiyum bileşikleri de çökmemiştir ve bu "osteoid doku" adını alır. Damar çevresindeki osteoblastlar osteositlere dönüşler ve arkadan yeni hücrelerin gelmesiyle olayda devamlılık sağlanmaktadır. Trabeküller büyür, çoğalır ve anastomozlaşarak spongioz kemik dokusu şekillenmiş olur. Bu tür kemikleşmede periosteum ve endosteum kemikleşmeye katılmayan bağ dokusu tarafından yapılmaktadır. Trabeküller arası boşluklardaki bağ dokusu da kemik iliğinin miyeloid veya hematopoitik dokusuna (kan hücrelerinin yapıldığı doku) dönüşmektedir (Anonim, 2010a).

### **2.2.2 Endokondral Kemik Oluşumu**

Bu tür kemikleşme daha çok kısa ve uzun kemiklerin meydana getirilmelerinden sorumludur. Bir uzun kemiğin endokondral kemikleşme ile meydana gelişinde şu olaylar birbirini izler. Başlangıçta ilk beliren kemik dokusu kıkırdak modelin orta kısmını saran içi boş kemik silindiridir. Kemik halkası adı verilen bu yapı, o bölgedeki perikondriumun içinde intramembranöz kemikleşme ile meydana getirilir. Bir sonraki

aşamada, bu bölgedeki kırıkta, hücre büyümesi ve matriks kireçlenmesi gibi programlanmış hücre ölümleri ile yıkım sürecine girer ve sonuçta kireçlenmiş kırıkta matriksinden oluşan üç boyutlu yapı açığa çıkar. Bu süreç, kırıkta modelin merkezinde bir süre önce osteoklastlar tarafından kemik halkasında açılan deliklerden, kan damarlarının içeri girdiği bölgeden, osteoprogenitör hücrelerin taşınmasıyla başlar. Daha sonra, osteoblastlar kireçlenmiş kemik matriksine yapışırlar ve devamlı birincil kemik tabakalarını yaparak kırıkta kireçlenmiş matriksi sararlar. Bu aşamada, kireçlenmiş kırıkta bazofilik görünür. Birincil kemik ise eozinofiliktir. Bu şekilde birincil kemikleşme merkezi ortaya çıkar. Sonra ikincil kemikleşme merkezleri kırıkta modelin uçlarındaki şişkinliklerde (epifizler) ortaya çıkar. Bunların genişlemesi ve yeniden biçimlenmesi esnasında, birincil ve ikincil kemikleşme merkezleri giderek kemik iliği ile dolan boşluklar oluşur. Kemik yapının aralarında osteoklastlar sayesinde periosteal delikler açılır ve bu delikler osteoprogenitör hücreler, hematopoietik hücreler ve kan damarları ile kırıkta modele gerekli besin ve oksijeni sağlarlar. Damarlarla gelen kalsiyum ve fosfor iyonları, alkalen fosfataz aracılığı ile birleşerek kırıkta matrikse çöker ve böylece diyafizde bir kemikleşme merkezi ortaya çıkar. Osteoprogenitör hücreler osteoblastlara farklılaşarak kalsifiye kırıkta/kalsifiye kemik kompleksi haline gelir (Junqueira ve Carneiro, 2006).

### **2.3 Kırık Yara İyileşmesi**

Kırık iyileşmesi yara bölgesine kan dolmasıyla başlar. Makrofajlar kan pıhtısını ve ölü hücreleri ortamdaki kaldırır. Periosteum ve endosteumda bulunan osteoprogenitör hücreler hızla çoğalır ve hücreden zengin bir bağ dokusu oluştururlar. Primer kemikleşme, bağ dokusunda ortaya çıkan küçük kırıkta parçacıklarının endokondral kemikleşmesi yoluyla oluşur. Öncelikle primer kemiğin düzensiz dizilmiş olan trabekülleri birleşerek, kemik kallusunu oluşturur. Kemik kallusunun primer kemik dokusu zamanla rezorbe olarak yerini sekonder kemiğe bırakır ve sonunda kemiğin özgün yapısı yeniden oluşur (Ross, 1985).

### **2.4 Ağız ve Çene Yüz Cerrahisinde Kemik Dokusu**

Ağız ve çene yüz cerrahisinde, nakledilebilen çok sayıda doku tipleri içerisinde en yaygın kullanımı olan doku kemiktir (Kökden ve Türker, 1999).

Çene kemikleri alveolar ve bazal kemik olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur. Alveolar kemik, diş köklerini destekleyen çene kemiğidir. Bazal kemik ise, alveolar kemiğe taban oluşturan ve onun erimesiyle geriye kalan çene kemiğidir (Kökden ve Türker, 1999; Alfaro, 2006).

Lekholm ve Zarb kalan kemiğin hacmini ve tipini değerlendirmek amacıyla iki farklı sınıflandırma geliştirmişlerdir (Lekholm ve Zarb, 1985)

#### **2.4.1 Kalan kemiğin Hacmini Belirlemeye Yönelik Yapılan Sınıflandırma**

Tip A: Yeterince alveolar kemik hacmi var.

Tip B: Alveolar kemikte orta düzeyde rezorbsiyon var.

Tip C: Alveolar kemikte ileri düzeyde rezorbsiyon sonucu sadece bazal kemik kalmış.

Tip D: Bazal kemikte biraz rezorbsiyon var.

Tip E: Bazal kemikte aşırı bir rezorbsiyon söz konusu.

#### **2.4.2 Kemiğin Tipine Yönelik Yapılan Sınıflandırma**

Tip 1 kemik: Neredeyse tüm çene kemiği homojen kortikal kemikten oluşuyor.

Tip 2 kemik: Kalın bir kortikal kemiğin sardığı yoğun bir kansellöz kemik vardır.

Tip 3 kemik: İnce kortikal kemiğin sardığı, yoğun kansellöz bir kemik vardır.

Tip 4 kemik: İnce kortikal kemiğin sardığı düşük yoğunlukta kansellöz bir kemik vardır.

### **2.5 Greft Tipleri**

Ağız ve çene yüz cerrahisinde kullanılan greftler köken olarak mukoza greftleri, deri greftleri, kıkırdak ve kemik greftleri olarak sınıflandırılırlar (Güven ve Keskin, 2001). Kemik greftleri yapılarına, kaynaklarına ve embriyolojik kökenine göre sınıflandırılabilirler (Kökden ve Türker, 1999; Güven ve Keskin, 2001; Alfaro, 2006).

#### **2.5.1 Yapılarına Göre Kemik Greftlerinin Sınıflandırılması**

- **Kortikal**– Kafatası, çene ucu ve alt çene gövdesi
- **Kansellöz**– İç tibia ya da iliak kemik (sadece iç tabakasını içeren)
- **Kortiko–kansellöz**– İliak kemik (hem iç hem de dış tabakasının içeren)

### 2.5.2 Embriyolojik Kökenine Göre Kemik Greftlerinin Sınıflandırılması

- **Membranöz**– Mezenkimal hücrelerden köken alırlar (örneğin; kafatası ve yüz kemikleri).
- **Endokondral**– Ektomezenkimal hücrelerden köken alanlar (örneğin; iliak kemik, tibia).

### 2.5.3 Kaynaklarına Göre Kemik Greftlerinin Sınıflandırılması

Çene yüz cerrahisinde; kist ve tümör ameliyatları sonrası kemik tamirinde, dental implant uygulamaları sırasında, sinüs tabanını yükseltmede, alveolar kret hacmini artırma operasyonları gibi çeşitli cerrahi alanlarında kullanmak için birçok greft tipi mevcuttur. Kemik greftlerini kaynaklarına göre sınıflandırmak, uygulanan greft materyaline karşı immün reaksiyon gelişmesini önlemek açısından faydalıdır (Stevenson, 1999; Alfaro, 2006).

- **Otojen greftler (Otogreft):** Aynı bireyin bir bölgesinden alınıp başka bir bölgesine yerleştirilen greft tipidir.
- **Homojen greftler (Homogreft veya allogreft):** Aynı tür içinde farklı kalıttaki bireylerden elde edilen greft tipidir.
- **İzogreft:** Genetik olarak aynı özellikleri taşıyan (tek yumurta ikizleri) bir bireyden diğerine taşınan greft tipidir.
- **Heterojen greftler (Heterogreft veya ksenogreft):** Farklı türdeki canlıların dokularından elde edilen greft tipidir.
- **Alloplastik greftler:** Canlı doku içerisine yerleştirilen, biyolojik olarak dokularla uyumlu olan sentetik materyallerdir.

Doğal kaynaklı greft materyallerinin en önemli dezavantajlarından biri immünolojik reaksiyonlar oluşturma ve viral patojenlerin transferi problemidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu tür olumsuzlukları ortadan kaldırmak için geliştirilen bazı özel yöntemlerle allogreft veya heterogreft formunda semisentetik greft materyalleri elde edilmesi üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu gelişmeler doğrultusunda antijenik özellikleri ortadan kaldırılarak uygulandığı doku ile biyolojik uyum elde edilen, tüm protein yapıların uzaklaştırılmış olmasıyla da osteokondüktif etki gösteren deproteinize kemik greftleri önem kazanmış ve birçok çalışmaya konu olmuştur (Stassen ve ark., 1994; Richardson ve ark., 1999; Tadjoedin ve ark., 2003; Bozkaya, 2008)

#### **2.5.4 Deproteinize Kemik Grefti (Bio–Oss®)**

Kemiğin tamamen deproteinize edilmesiyle elde edilen Bio–Oss®, karbonat apatit içeren anorganik sıgır kemiğinden oluşan doğal bir heterogreft materyalidir. Morfolojik olarak doğal bir yapısı olduğu kemik ile karşılaştırıldığında daha geniş bir iç yüzeye ve gözenekli bir yapıya, kemik ile benzer kristal yapıya elastikiyete kimyasal bileşime ve kalsiyum/fosfor oranına sahip olduğu gösterilmiştir. Bu özellikleri nedeniyle Bio–Oss®, son yıllarda kemik greft materyali olarak çene yüz cerrahisinde geniş kullanım alanları bulmuştur. Çene yüz cerrahisinde sinüs tabanını yükseltme, alveoler kret yükseltme işlemlerinde, dişler ve implantların çevresindeki defektlerin tedavisinde, alt ve üst çene defektlerinin tamirinde, diş çekim boşluklarının doldurulmasında kullanılmaktadır (Bozkaya, 2008).

#### **2.5.5 Bifazik Kalsiyum Fosfat (4Bone™)**

Bifazik kalsiyum fosfat (BKF) biyoseramik greft materyali olan 4Bone™, yeni kemik şekillendirilmesi amacıyla en uygun şekilde hazırlanmış tamamen sentetik olan bir kemik greftir. Yapısının % 60'ını hidroksiapatit (HA), % 40'ını beta trikalsiyum fostat ( $\beta$ -TKF) oluşturur. Diğer çoğu seramiklerde bulunan geniş gözenekli yapının aksine 4Bone™, kemik üreten hücrelerin şekli ile uyumlu olan hem geniş hem de dar ve ince gözenekli (% 70'i geniş gözenekli, % 30'u dar ve ince gözenekli) bir yapıya sahiptir. Geniş gözenekli yapısı 300–600  $\mu$ m arasında değişmekte olup osteokondüktif etki göstererek yapı iskeleti oluşturması ile kemik oluşturan hücrelerin göç etmesinde ve yeni kemik yapımında etkilidir. Dar ve ince gözenekli yapısı ise, 10  $\mu$ m'dan küçük olup biyolojik sıvıların difüzyonla geçisine izin vererek bağlantıyı sağlar (Anonim, 2010b).

### **2.6 Greftin İyileşme Prensipleri ve Başarı Faktörleri**

Kemik greftinin iyileşmesindeki olayların sırası, kırık yara iyileşmesindeki benzer şekildedir (Kahnberg, 2005). Kemik greftlerinin birleşmesi, kemik hacminin kaybıyla ilişkili olan rezopsiyon ve yeniden şekillenme işlemlerinin başlamasıyla olur. Rezorbsiyon oranında birçok faktör rol oynar. Kemik greftinin boyutu, kemiğin kalitesi, biyomekanik özellikler ve fiksasyon gibi çoğu faktörler rezorbsiyon oranı ve derecesinde rol oynar. Osteoklastlar, kemik rezorbsiyonun erken döneminde greftin dış kısmındadır. Osteoklastlar 3 ile 6 ay arasında bir sürede yerini alır ve sonra hipervaskülerizasyon meydana gelir (Güven ve Keskin, 2001; Alfaro, 2006).

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 (Glowacki, 1992; Güven ve Keskin, 2001; Efeoğlu, 2009).

### **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 olunur. Canlı kansellöz kemik, kemik iliği ve otogreftler içerdikleri hücreselelemler 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 (Bowers ve ark., 1989a, 1989b; Glowacki, 1992; Junqueira ve Carneiro, 2006; Efeoğlu, 2009).

Greft, yeni kemik kaynağı gibi kendi başına osteoblastların canlılığını sağladığı zaman osteogenezis meydana gelir. Kemik greftlerinin osteogenezisi artırması iki yolla gerçekleşebilir (Kökden ve Türker, 1999; Alfaro, 2006).

1. Osteoblastları ya da osteoblastlara dönüşebilecek canlı hücreleri koruyarak.
2. Alıcı dokuda osteoblastların sayısının artmasını sağlayarak.

### **2.6.2 Osteoindüksiyon**

Osteogenezis mekanizmasını uyarma işlemidir. Bazı greft maddelerinin içindeki büyüme faktörleri ve diğer sinyal proteinlerinin, alıcı dokudaki mezenkimal kök hücrelerini 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 (Glowacki, 1992; Finkemeier, 2002; Efeoğlu, 2009).



### 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 iskelesi görevi görürler. Bu tür greft maddelerinin bazıları yeni kemik oluşumuyla rezorbe olarak tümüyle ortamdaki uzaklaşırken, bazıları ise rezorbe olmazlar ve yeni oluşan kemik greft parçacıkları arasındaki boşlukları doldurarak defektin iyileşmesini sağlar. Osteokondüksiyon sürecinde, greft maddesi kemik oluşumunu aktive etmez (Bowers ve ark., 1989a, 1989b; Glowacki, 1992; Güven ve Keskin, 2001; Efeoğlu, 2009).

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 doğada bulunan veya sentetik materyallerden oluştuğu için sadece osteokondüktif özellik gösterirler (Garg, 2004).

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 ortamdaki uzaklaşır (Glowacki, 1992; Efeoğlu, 2009).

Greftin başarısı birçok faktöre bağlıdır. Bunlardan ilki, greftin mevcut olan biyolojik aktivitesidir. Canlı hücrelerin sayısı ve onların hücre üretilenleri, 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. Vaskülerize olmayan bir greftin revaskülerizasyonu 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 revaskülerizasyonunu tehlikeye atabilir. Greftlemenin başarısı, hücresel ve biyomekanik olayların hepsine birden bağlıdır. Bu olayların herhangi birinde bir problem varsa veya meydana gelirse, greftleme başarılı olmaz (Kahnberg, 2005).

Kemik greftinin iyileşme sırasında hareketsiz olması da greftlemenin başarısı için çok önemli bir faktördür. İyileşme sırasında greft üzerindeki mekanik stresler öncü fibrin pıhtının bozulmasına yol açabilir. Böylece rejenerasyon azalarak fibröz dokudan oluşan tamir dokusu oluşur. Bu sorunun üstesinden gelmek için YKR tekniği ile beraber titanyum ağı, kemik vidaları gibi fiksasyon araçları ile greftin hareketsizliği sağlanabilir (Bruce ve Dziewiatkowski, 1987).

## **2.7 Greft Seçimi**

Kullanılacak kemik greft materyalinin türüne karar verilirken restore edilecek kemik defektinin karakteristiklerinin düşünülmesi gereklidir. Genelde büyük defektlerde büyük miktarlarda otojen kemiğe ihtiyaç duyulur. Küçük defektler için ve özellikle üç ile beş duvarlı defektler için alloplastlar tek başlarına veya allogreftlerle birlikte kullanılabilir. Büyük defektler için otojen kemiğin diğer kemik greftlerine karıştırılması düşünülmelidir. Herhangi bir kemik greft materyali ile kemik hacmi ve yüksekliği artırılırken, komplikasyon olarak yumuşak dokunun greftlenen bölgeye doğru büyümesi ortaya çıkabilir. Bu nedenle yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu, rezorbe olan veya rezorbe olmayan membranlar kullanılarak uygulanmalıdır (Garg, 2004).

## **2.8 Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu**

Ağız ve çene yüz cerrahisinde geniş kemik defektlerinin tamirini gerektiren olgularda, fibröz iyileşme istenmeyen bir durumdur. Son yıllarda bu klinik başarısızlıkları önlemek için YDR prensibi bir teknik olarak sunulmuştur (Dahlin, 1991; Alberius ve ark., 1992; Lundgren ve ark., 1992; Mundell ve ark., 1993; Sandberg, 1993; Lundgren ve ark., 1998a, 1998b; Karaca ve ark., 1999). YDR, yara bölgesine yerleştirilen mekanik bariyer aracılığıyla istenmeyen hücrelerin göçünün önlenmesi ve arzu edilen hücre tipinin yeniden oluşumunun sağlanması hipotezine dayanır (Dahlin, 1988, 1990; Nyman, 1991; Parrish ve ark., 2009).

Başarılı bir kemik iyileşmesi ve yeni kemik oluşturulması sürecinin önündeki en önemli engel hızlı büyüyen yumuşak dokulardır. Yara bölgesine ya da defekt içine hızla büyüyen yumuşak dokular kemik iyileşmesini tamamen veya kısmen engelleyebilir. Yumuşak dokuların kemik iyileşmesi sürecindeki etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. İn vitro çalışmalar, fibroblastların salgıladıkları bir takım faktörlerle

kemik hücresi farklılaşması ve kemik iyileşmesini önleyebileceğini göstermektedir (Ogiso ve ark., 1991). Başka bir teoriye göre; geniş kemik defektlerinde, kemik kaynaklı büyüme ve farklılaşma faktörleri eksikliği nedeniyle hücreler matriks kalifikasyonunu gerçekleştiremezler (Schmitz ve ark., 1990).

1959 yılında, YDR prensibinin kemik rejenerasyonu için kullanıldığı YKR tanımı yapılmıştır (Santamaria ve ark., 1998; Karaca ve ark., 1999). YKR, kemik defektinin bariyer bir membran ile örtülerek oluşturulan fiziksel bir engel sayesinde, defekt bölgesine hızlı büyüyen yumuşak doku hücrelerinin göçünün önlenmesi sağlanarak, defekt alanının yavaş büyüyen kemik hücreleri ile rejenerasyonu olmasını amaçlayan bir tekniktir. Subperiostal bariyer bir membran yerleştirilmesi, altındaki kan pıhtısının kemik dokusuna dönüşümüne izin vererek kemik yüksekliğini arttırmak için bir alternatiftir (Schmid ve ark., 1994; Matsuzaka ve ark., 2001; Van Steenberghe ve ark., 2003; Behring ve ark., 2008; Sudarsan ve ark., 2008; Greenstein ve ark., 2009).

YKR ilk kez 1988 yılında tanımlanmıştır. Bu teknikte, bariyer bir membran uygulanarak kemik dışındaki komşu hücrelerin infiltrasyonu engellenmiştir. Mekanik bariyer sayesinde sadece kemik oluşturan hücrelerin göçü sağlanır ve kemik defektine bağ dokusu hücrelerinin göçü önlenmiş olunur. Bu teknik seçici yara iyileşmesi esasına dayanır. Hayvan deneyleri sonucu, YKR'nin kemik içi dental implantları çevreleyen lokal kemik defektleri için geçerli bir tedavi seçeneği olduğu görülmüştür (Cosyn and De Bruyn, 2009).

### **2.8.1 Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonunda Kullanılan Membranlar**

YKR'de pek çok membran bariyer olarak kullanılmaktadır. Bu bariyerler rezorbe olmayan ve rezorbe olan membranlar olarak iki gruba ayrılır. Rezorbe olmayan membranların en büyük dezavantajları, materyali çıkartmak için ikinci bir cerrahi işleme gerek kalmasıdır. Fazla miktarda kemik elde edilmesi gerektiğinde membranın açığa çıkması da diğer bir dezavantajdır. Rezorbe olmayan membran bariyerlere örnek olarak genişletilmiş PTFE ve titanyum bariyer gösterilebilir. Rezorbe olan membranların çökmesi, fiksasyonundaki problemler, rezorbsiyon süresi ile yeni kemik oluşum hızı arasındaki sürenin ayarlanmasındaki zorluk gibi bir takım dezavantajları mevcuttur. Rezorbe olan membran bariyerlere örnek olarak ise; doğal rejeneratif bariyerler (glikolat ve laktat polimerler, polilaktik ve sitrik asit esterleri, poliglikolik asit

vs.) ve sentetik rejeneratif bariyerler gösterilebilir (Lang ve ark., 1994; Simion ve ark., 1996; Nevins ve Jovanovic, 1997; Cortellini ve Tonetti, 2000; Pretorius, 2005).

### **2.8.2 Kullanılan Bariyerlerde Olması Gereken Özellikler**

Kullanılan bariyerlerin; biyolojik olarak dokularla uyumlu olması, antijenik özellik taşınamaması, inert olması, herhangi bir iltihabi reaksiyona yol açmaması, dokular için toksik olmaması, kolay uygulanabilir olması istenilen özelliklerindedir (Gottlow, 1993).

Son yıllarda ağız ve çene yüz bölgesinde, kist ve tümör cerrahisi sonrası ya da çeşitli nedenlerle meydana gelen kemik defektlerinin tamiri, oroantral açıklıkların, periodontal defektlerin giderilmesi, sinüs tabanını yükseltme operasyonunda ve implant cerrahisinde kemik rejenerasyonu arttırmak için YKR yaygın olarak kullanılmaktadır (Sandberg, 1993; Erkmen ve ark., 2004).

### **2.9 Doku Yapıştırıcıları**

Doku yapıştırıcılarının tarihçesi Hipokrat'a kadar dayanmaktadır. Hipokrat yaranın kapanmasını ve kanamanın durdurulmasının sağlamak amacıyla ciltte reçine ve kurşunlu gümüş karışımı uygulamıştır. Doku yapıştırıcıları konvansiyonel ve sentetik olmak üzere iki tipe ayrılırlar. Konvansiyonel olarak en çok bilinen ve sık kullanılan fibrin yapıştırıcısıyken sentetik olanların ise en çok bilineni siyanoakrilatlardır (Siedentop ve ark., 1983). Son yıllarda literatürde, siyanoakrilatların değişik cerrahi alanlarda kullanımı üzerinde yapılmış pek çok sayıda çalışma mevcuttur (Soehendra ve ark., 1987; Quinn ve ark., 1993; Elmasalme ve ark., 1995; Bruns ve ark., 1996; Cheng ve Saing, 1997; Barnett, 1998; Osmond ve ark., 1999; Ozturan ve ark., 2001; Göktas ve ark., 2002; Evrard ve ark., 2003; Tan ve ark., 2006; Kuo ve ark., 2007).

#### **2.9.1 N–Butil–2–Siyanoakrilat**

Siyanoakrilatlar ilk kez Ardis tarafından 1949 yılında sentezlendi. Ancak Coover bunların yapıştırıcı özelliğini keşfedene kadar cerrahi uygulamalar düşünülmemiştir. Ardis tarafından sentezlenen, ilk bulunan metil–2–siyanoakrilat önce Eastman 910 adıyla plastik, cam, metal gibi eşyaların yapıştırılmasında endüstri yapıştırıcısı olarak kullanılmıştır. İlk kullanılan siyanoakrilat türleri bugün doku toksisitesi nedeniyle

kullanılmayan metil-2-siyanoakrilat ve iso-butil siyanoakrilattır. Bugün yalnızca uzun zincirli monomer olan N-butil-2-siyanoakrilat (NBSA) ve oktil siyanoakrilat doku yapıştırıcısı olarak kullanılmaktadır. Fibrin doku yapıştırıcılarının HIV ve hepatit B virüsü gibi enfeksiyon ajanlarını bulaştırma tehlikesinin olmasına rağmen, sentetik doku yapıştırıcısı olan siyanoakrilatlarda böyle bir risk yoktur (Çelik, 2006).

Siyanoakrilat içeren doku yapıştırıcıları diş hekimliğinde, göz cerrahisinde, çocuk cerrahisinde ve genel cerrahi gibi çeşitli cerrahi alanlarında 1959 yılından beri kullanılmaktadır (Ellis ve Shaikh, 1990; Yavuz ve ark., 2003; Saygun, 2006). NBSA anevrizmalar, arteriovenöz malformasyonlar ve arteriovenöz fistüller gibi damarsal malformasyonların endovasküler embolizasyon tekniği ile tedavisinde kullanılan en önemli sıvı ajanlardan bir tanesidir (Çizmeli ve Ilgıt, 1992). Siyanoakrilat içeren yapıştırıcılarla ilgili üzerinde en çok üzerinde durulan noktalardan biri de, bu maddenin antibakteriyel özelliğinin olmasıdır (Yavuz ve ark., 2003). Kanamayı durdurucu bir ajan olması ve uygulanmasındaki kolaylık da diğer avantajlarından (Cheng ve Saing, 1997).

Dokuda kullanılan yapıştırıcıların ideal kabul edilebilmeleri için birçok özelliğe sahip olması gerekmektedir. Uygulandığı dokudaki enflamatuvar cevap en az düzeyde olmalı, dokuları birleştirme gücü sıkı ve dayanıklı olmalı, kanser yapıcı etkisi olmamalı, doku tarafından kabul edilebilmeli, absorbe edilebilmeli, uygulandığında vücudun biyolojik fonksiyonlarına zararlı etkisi olmamalı, en son yıkım ürünlerine kadar ayrılabilir olmalıdır. İdeal bir doku yapıştırıcısı, uygun bir süre içerisinde biyolojik olarak ayrışabilir nitelikte olmalı ve ayrışma ürünleri toksik olmamalıdır. Akut yangı, doku nekrozu, dev hücreli yabancı cisim reaksiyonu, damar duvarında nekroz en çok bilinen doku reaksiyonlarıdır. Siyanoakrilat polimerlerinin hiçbirinde ideal doku yapıştırıcısı özelliklerinin tümünü taşımamakla birlikte NBSA birçok özelliği taşımaktadır (Çelik, 2006).

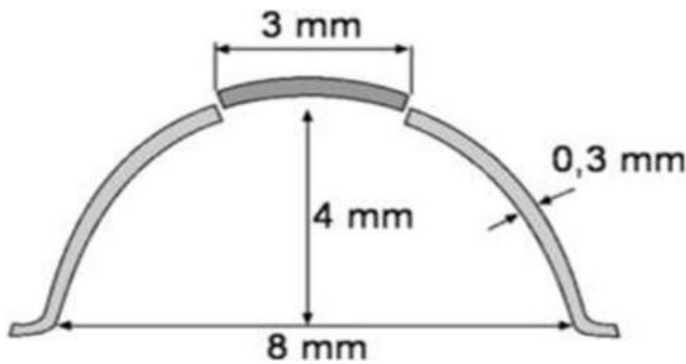
### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 07/05/2009 tarih ve 163 sayılı kararı ile onaylandı.

Araştırmanın deneysel kısmı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında yürütüldü. Çalışma, yaşları ortalama 5 ay, ağırlıkları ortalama 3 kg olan, 24 adet beyaz, erişkin, erkek Yeni Zelanda tavşanı üzerinde gerçekleştirildi. Tavşanlar, kulaklarına takılan numaratorlerle birbirlerinden ayrı olacak şekilde standart deney kafesleri içerisine konuldu ve tavşanlara takip süresince hayvan odasında (22–24 °C, % 55–70 nem, 1 atm basınç, 12 saat aydınlık/karanlık oda) standart laboratuvar diyeti uygulandı. Tavşanların laboratuvar ortamına uyum sağlayabilmeleri için, tavşanlar deneyden iki hafta önce kafeslerine yerleştirildi ve sağlıkları yönünden gözlemlendi.

Tavşanlar biri kontrol, diğer üçü deney grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Hayvanların yarısı 1. ayın sonunda diğer yarısı da 3. ayın sonunda sakrifiye edildi.

Çalışmada kullanılan titanyum bariyerler (Elektron Medikal, Ankara, Türkiye) yüksekliği 4 mm, iç çapı 8 mm, kenar kalınlığı 0,3 mm olan standart sertlikte düz yüzeyli kenarları kıvrık olan, yarım küre şeklinde yaptırıldı (Şekil 3.1). Bu kürenin tepesinde bulunan 3 mm çapındaki delik uygun teflon kapakla kapatıldı (Şekil 3.2). Titanyum bariyerler paketlenip 2,2 atm basınçta 134 °C’de 15 dakika otoklavda (ERS–5512 S, Eryiğit Tıbbi Cihazlar A.Ş., Ankara) steril edildikten sonra kullanıldı.



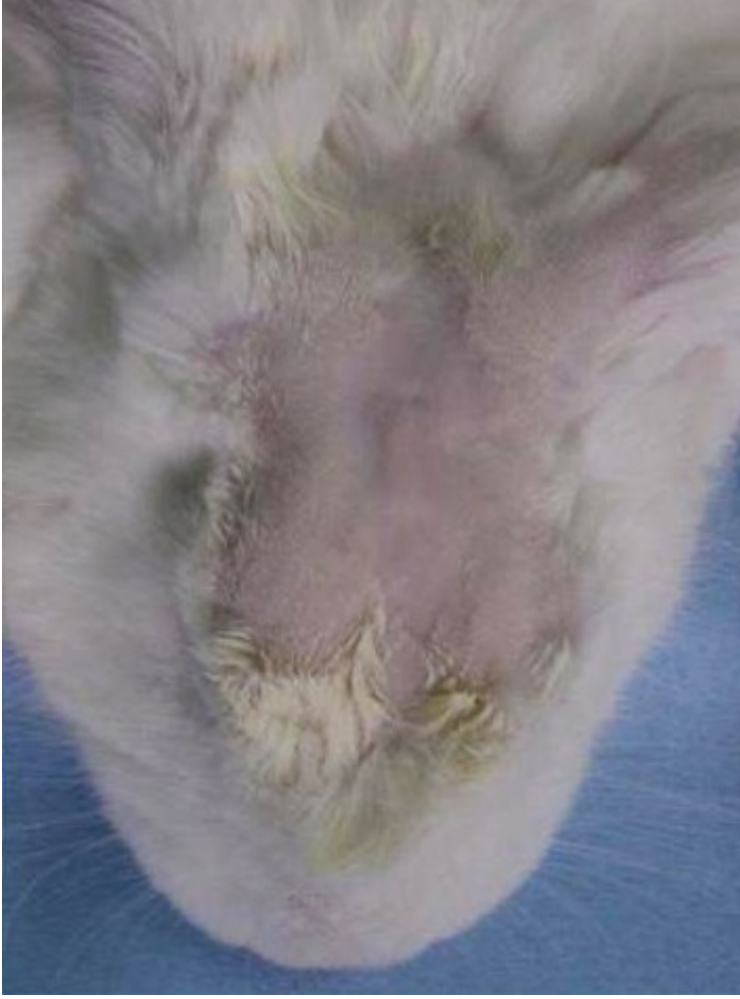
Şekil 3.1 Titanyum bariyerin şematik görüntüsü



Şekil 3.2 Titanyum bariyer ve teflon kapağın görüntüsü

### 3.1 Cerrahi İşlem

Tüm cerrahi işlemler steril cerrahi koşullar altında asepsi, antisepsi ve sterilizasyon kurallarına dikkat edilerek gerçekleştirildi. Genel anesteziyi sağlamak için deney hayvanlarının hepsine Xylazine (Rompun, Bayer, Almanya) 10 mg/kg ve Ketamin hidroklorür (Ketasol % 10, Richter Pharma AG, Avusturya) 50 mg/kg enjeksiyonu intramüsküler yolla yapıldı. Anestezi sonrası, tavşanların kafatasları üzerinde insizyonun yapılacağı bölge tıraş edildi (Şekil 3.3). Operasyon öncesinde, Ceftriaxon 50 mg/kg (Rocephin, Roche, Basel, İsviçre) intramüsküler yolla 24 saatte bir verildi ve operasyon sonrası 3 gün boyunca devam edildi. Operasyon sahası povidon iyot (Batticon standart solüsyon, Adeka, Türkiye) ile temizlendikten sonra steril örtüler ile operasyon sahası açıkta kalacak şekilde örtüldü (Şekil 3.4).



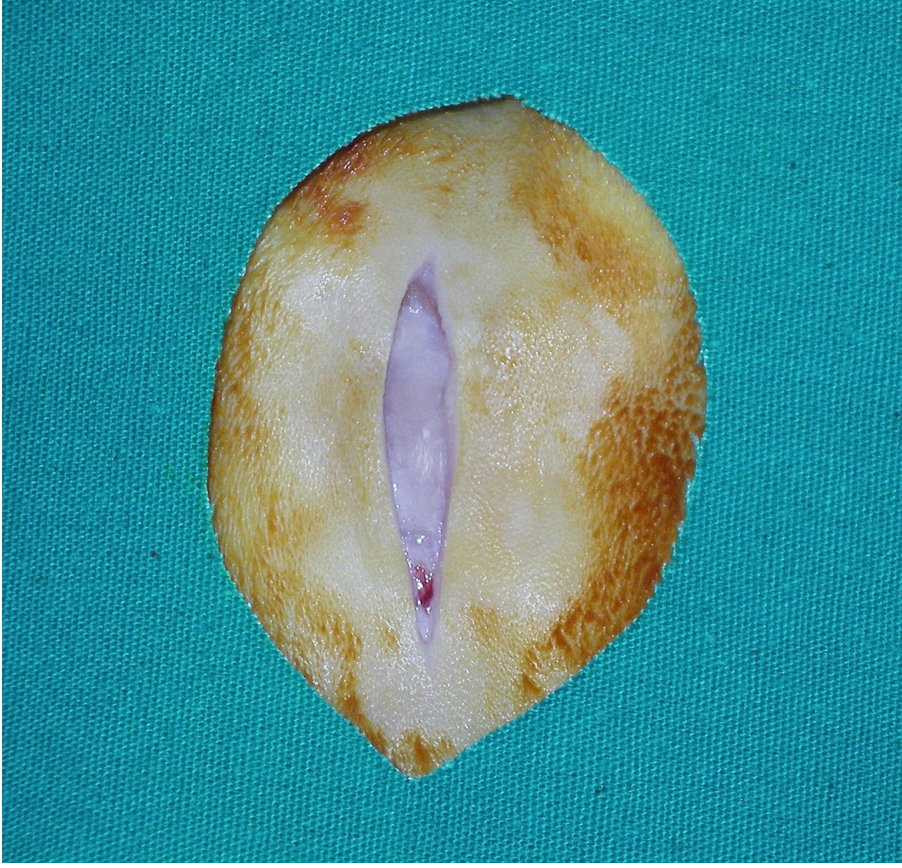
Şekil 3.3 Tavşanın tıraş edildikten sonraki görünümü



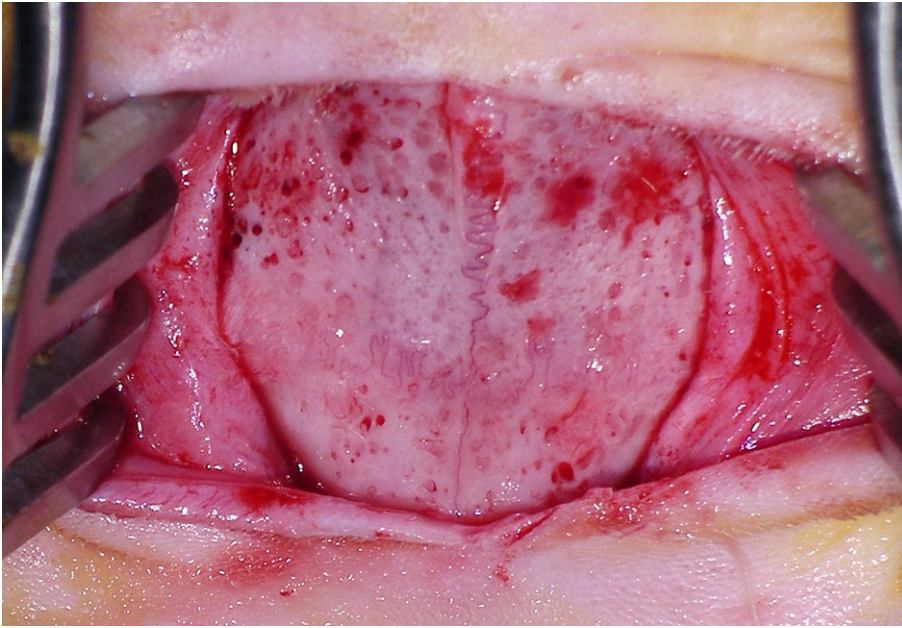
Şekil 3.4 Operasyon sahasının görüntüsü

Tavşanın kafatası üzerinde, orta hat boyunca yaklaşık olarak 4 santimetre uzunluğunda longitudinal deri insizyonunu takiben periost kesilerek, tam kalınlıklı kutanöz flep kaldırılıp tavşanın kafatası kemiği açığa çıkartıldı (Şekil 3.5 ve 3.6).





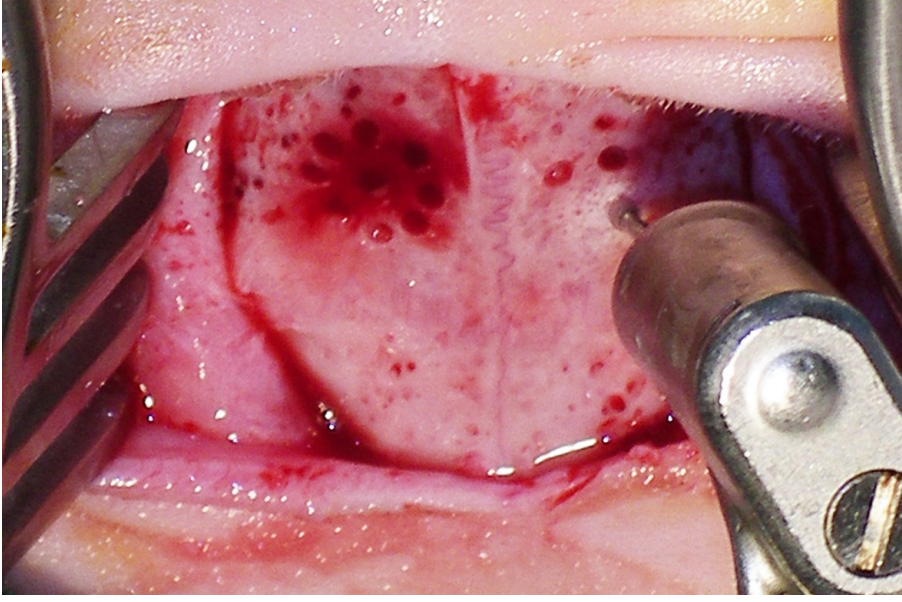
Şekil 3.5 Tavşanın kafatası üzerinde yapılan yaklaşık 4 santimetre uzunluğundaki deri  
inzisyonu



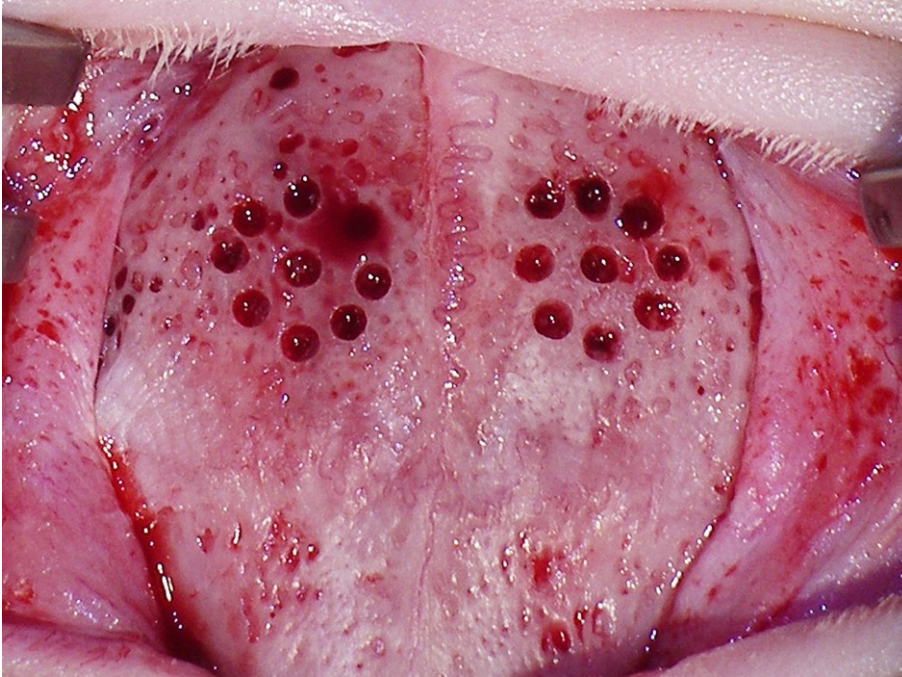
Şekil 3.6 Tavşanın kafatası kemiği



Bariyerin ortasında kalacak kemikte kanlanmayı sağlamak amacıyla, kortikal kemik üzerinde, serum fizyolojik soğutması altında çapı yaklaşık 1,5 mm olan çelik rond frezle çift taraflı olarak 9'ar tane delik açıldı (dekortikasyon) (Şekil 3.7 ve 3.8)

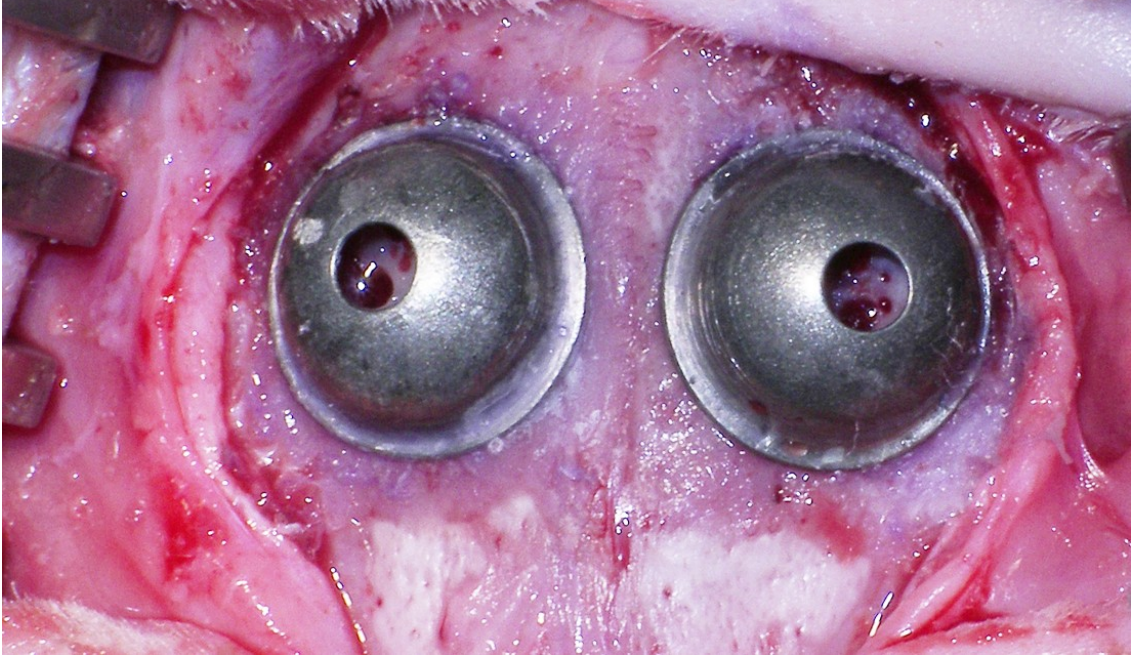


Şekil 3.7 Tavşanın kafatası kemiği üzerinde yapılan dekortikasyon işlemi

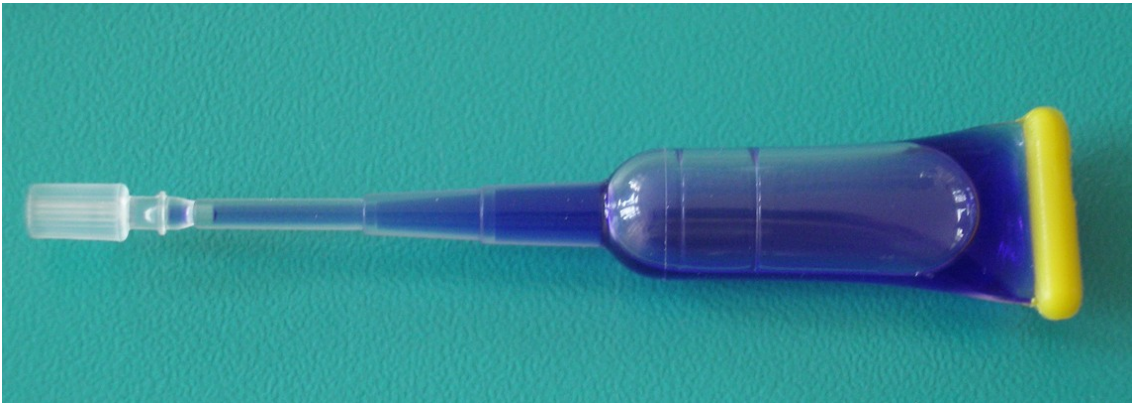


Şekil 3.8 Tavşanın kafatası üzerinde çift taraflı olarak 9'ar adet delik açılması

Bariyerler orta sturun her iki yanında birer tane olacak Şekilde, her tavşan için iki adet yerleştirildi (Şekil 3.9). Bariyerler kafatasına, doku yapıştırıcısı olan NBSA (Histoacryl® , B. Braun, Melsungen, Almanya) (Şekil 3.10) kullanılarak sabitlendi. Bu işlem ile aynı zamanda, titanyum bariyerlerin içerisine yumuşak doku invazyonunun da engellenmesi sağlandı. Çalışma grupları, biri kontrol diğer uu deney grupları olmak üzere toplam dört gruptan oluşmaktadır (Şekil 3.11).

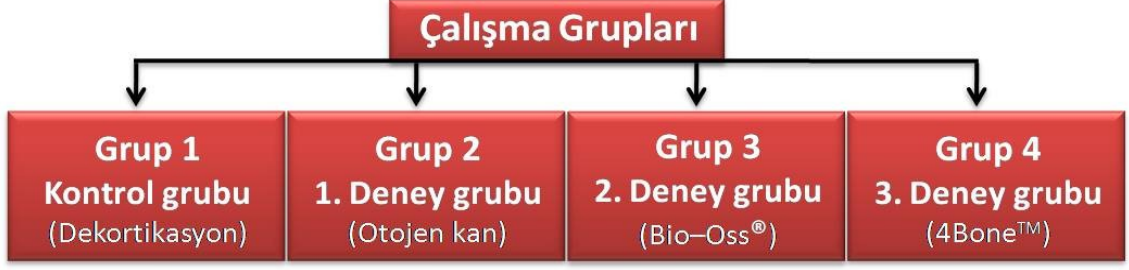


Şekil 3.9 Titanyum bariyerlerin tavşanın kafatasına yerleştirilmesi



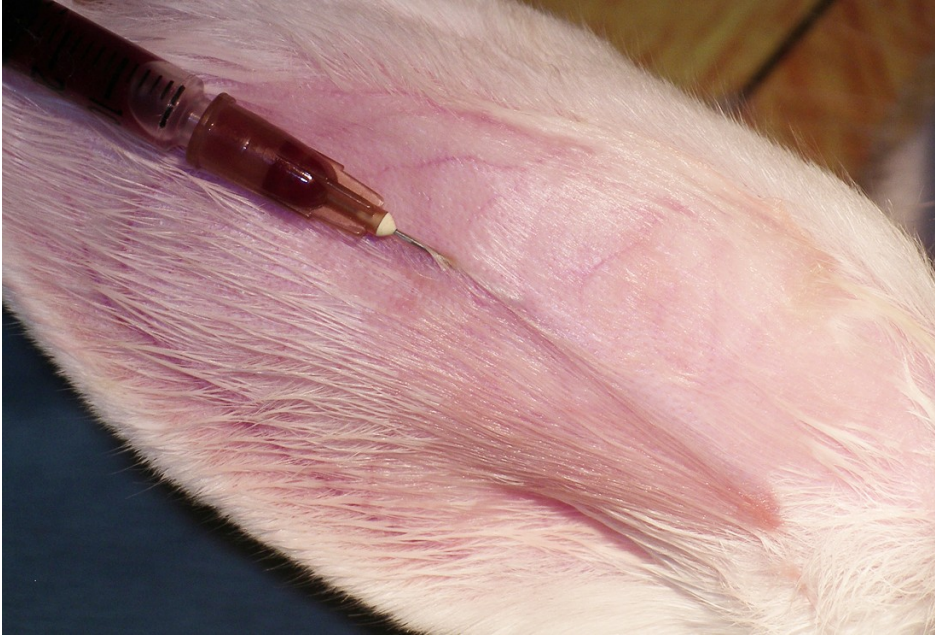
Şekil 3.10 N–butil–2 siyanoakrilat (Histoacryl®)



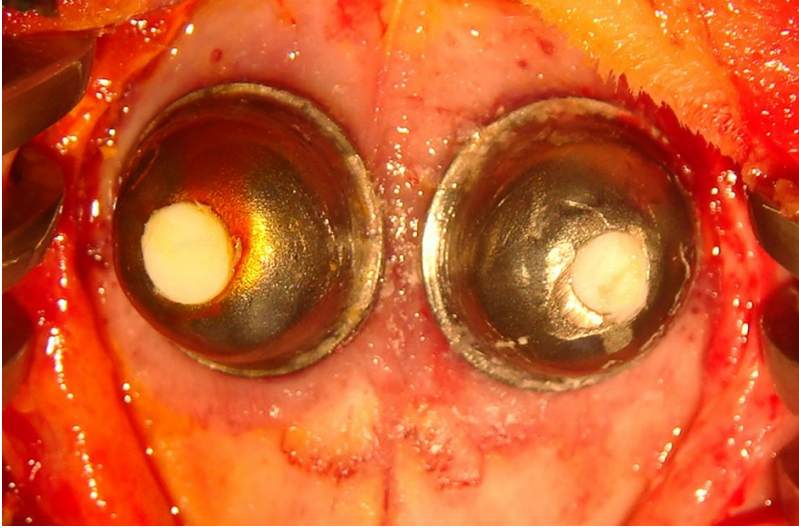


Şekil 3.11 Çalışma grupları

Kontrol grubunda (grup 1), kemikte sadece dekortikasyon işlemi yapılarak titanyum bariyerler boş olarak yerleştirildi. Deney grubundakilerde ise titanyum bariyerlerin içerisine; tavşanın kulak arterinden alınan kendi kanı yani otojen kan (grup 2), sığır kaynaklı deproteinize kemik grefti (Bio-Oss<sup>®</sup>, Geistlich Biomaterials, Wolhusen, İsviçre) (grup 3) ve tamamen sentetik olan BKF (4Bone<sup>™</sup>, Biomatlante, Vigneux de Bretagne, Fransa) biyoseramik greft materyali (grup 4) kullanıldı. Bio-Oss<sup>®</sup> ve 4Bone<sup>™</sup> greft materyalleri, tavşanın kulak arterinden alınan kendi kanı ile karıştırılarak bariyerlere yerleştirildi (Şekil 3.12). Titanyum bariyerler NBSA ile tavşanın kafatasına fikse edildikten sonra, greftler bariyerlerin üzerindeki delikten yerleştirildi. Delikler teflon kapak ile kapatıldı ve sonrasında teflon kapağın fazla olan kısmı çelik separe ile kesilerek çıkartıldı (Şekil 3.13).

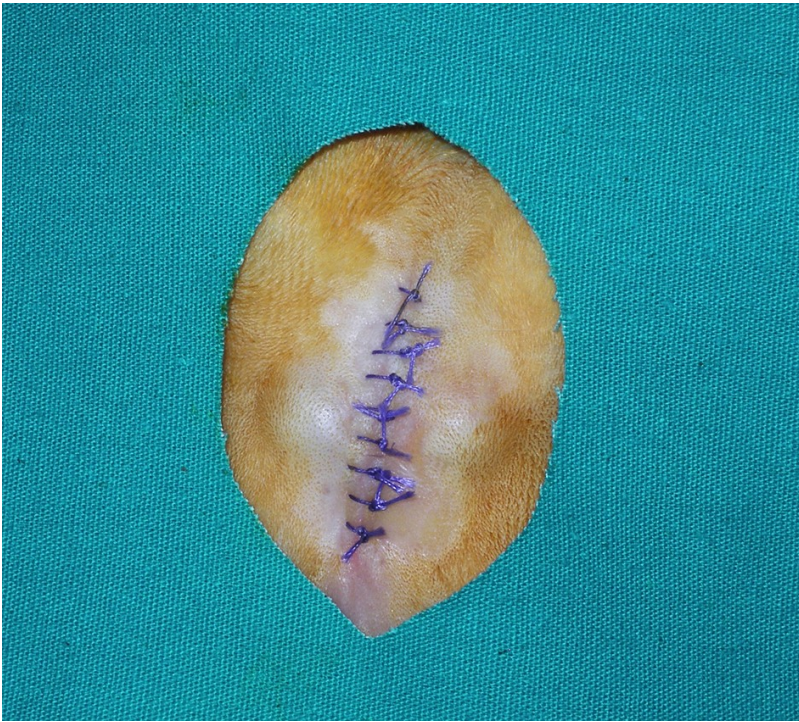


Şekil 3.12 Tavşanın kulak arterinden kan alınması



Şekil 3.13 Titanyum bariyerlerin teflon kapak yerleştirildikten sonraki görüntüsü

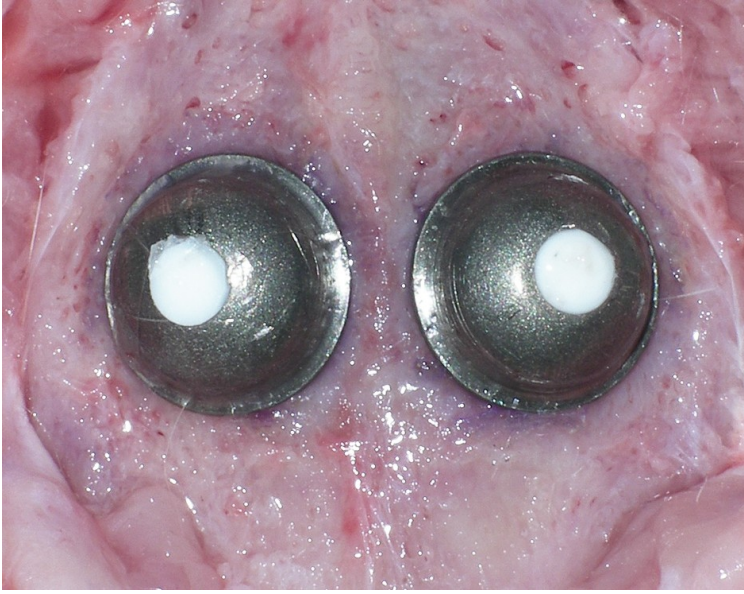
Titanyum bariyerlerin kapladığı hacimden dolayı dikilmesi imkansız olan periost dikilmeden bırakıldı. Cilt ve cilt altı dokular 3/0 poliglaktin 910 (Vicryl, Ethicon, ABD) ile dikildi (Şekil 3.14). Cerrahi işlem sonrası üç gün boyunca analjezi sağlamak için Carprofen 4 mg/kg (Rimadyl, Pfizer, New York, Illinois, ABD) subkütan yolla 24 saatte bir 3 gün boyunca verildi.



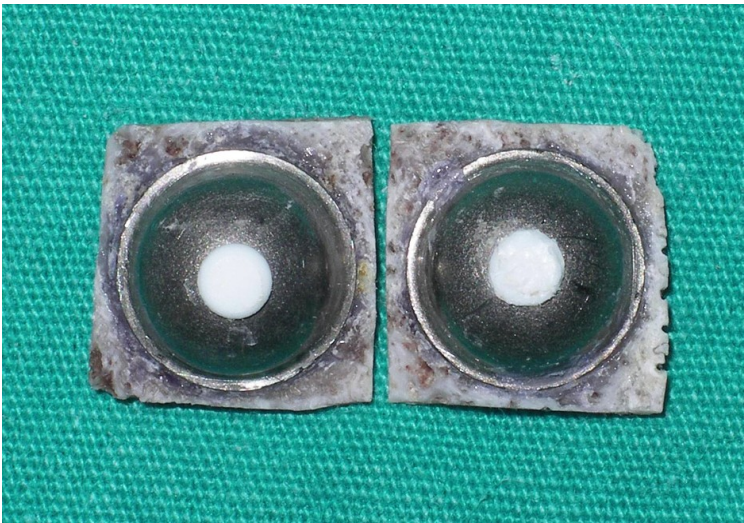
Şekil 3.14 Cerrahi işlemden sonraki görüntüsü



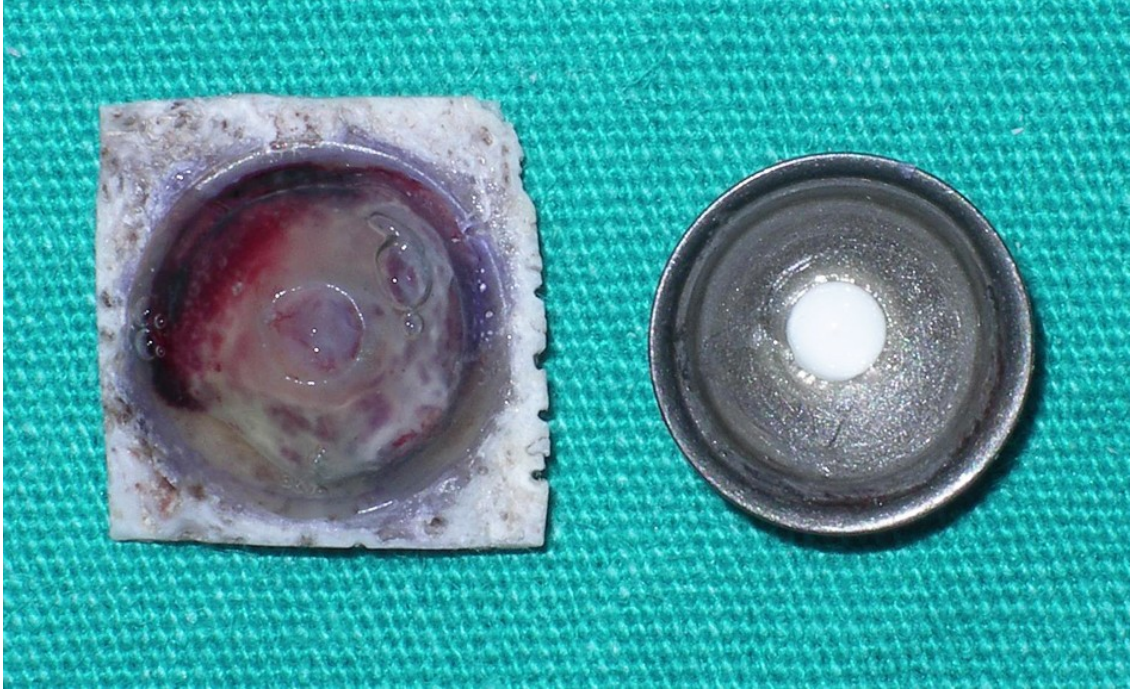
Tavşanlar 30. ve 90. günde yüksek dozda (200 mg/kg) intravenöz yolla verilen sodyum pentotal enjeksiyonu (Pentothal, Abbott, ABD) ile sakrifiye edildi. Ötenazi sonrasında tavşanların kafa derileri periost ile beraber kesildi ve sonrasında deri ve deri altı dokular disseke edilerek bariyerler açığa çıkartıldı (Şekil 3.15). Sonrasında kafatası serum fizyolojik soğutması altında çelik separe ile kesilerek titanyum bariyer ile birlikte iki adet kemik bloğu elde edildi (Şekil 3.16). Titanyum bariyerler kemik bloğundan ayrıldı (Şekil 3.17). Örnekler % 10'luk tamponlanmış formaldehit dolu biyopsi kaplarında muhafaza edildi.



Şekil 3.15 Ötenazi sonrası titanyum bariyerlerin görünümü



Şekil 3.16 Titanyum bariyerler



Şekil 3.17 Titanyum bariyerlerin kemik bloğundan ayrılması

### 3.2 Radyografik Değerlendirme

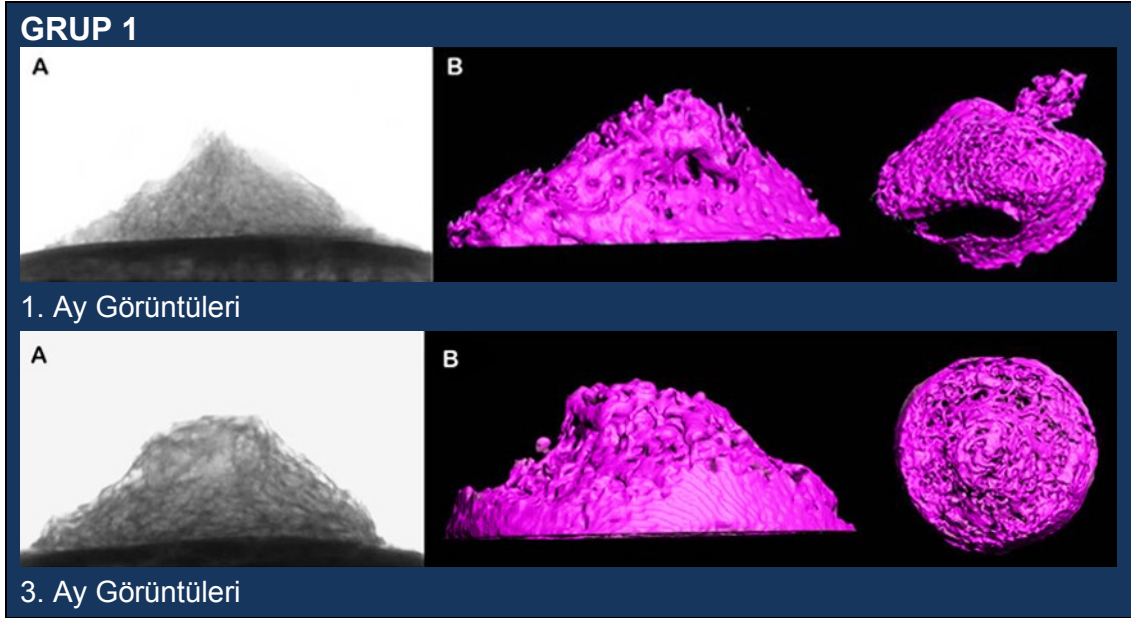
Yeni oluşan kemik hacimlerinin değerlendirilmesi amacıyla, kemik bloklarının bilgisayarlı tomografisinin çekiminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalında, mikro bilgisayarlı tomografi (mikro-BT) cihazı (SkyScan-1174, Micro Photonics Inc, Allentown, Pennsylvania, ABD) kullanıldı (Şekil 3.18).



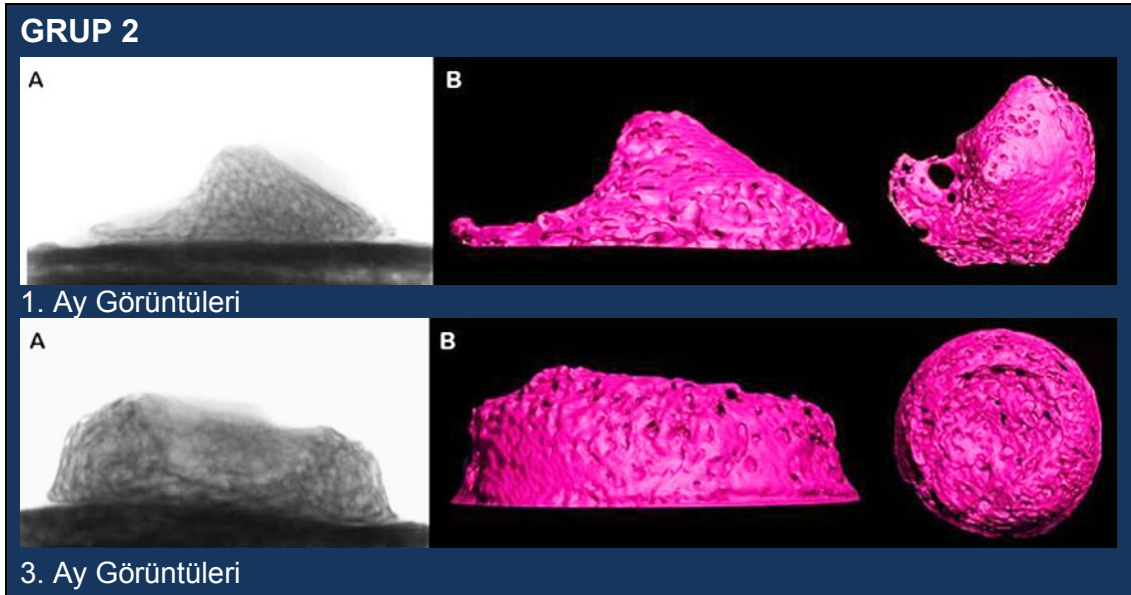
Şekil 3.18 Mikro bilgisayarlı tomografi cihazı (Skyscan 1174)



Her bir örneğe ait mikro-BT verileri kullanılarak, bariyer içerisinde oluşan yeni kemiğin hacim ölçümleri 3D-Doctor (Able Software, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Her bir gruptan bazı örneklere ait mikro-BT ve 3 boyutlu modelleme şekilleri aşağıda görülmektedir (Şekil 3.19–3.22).

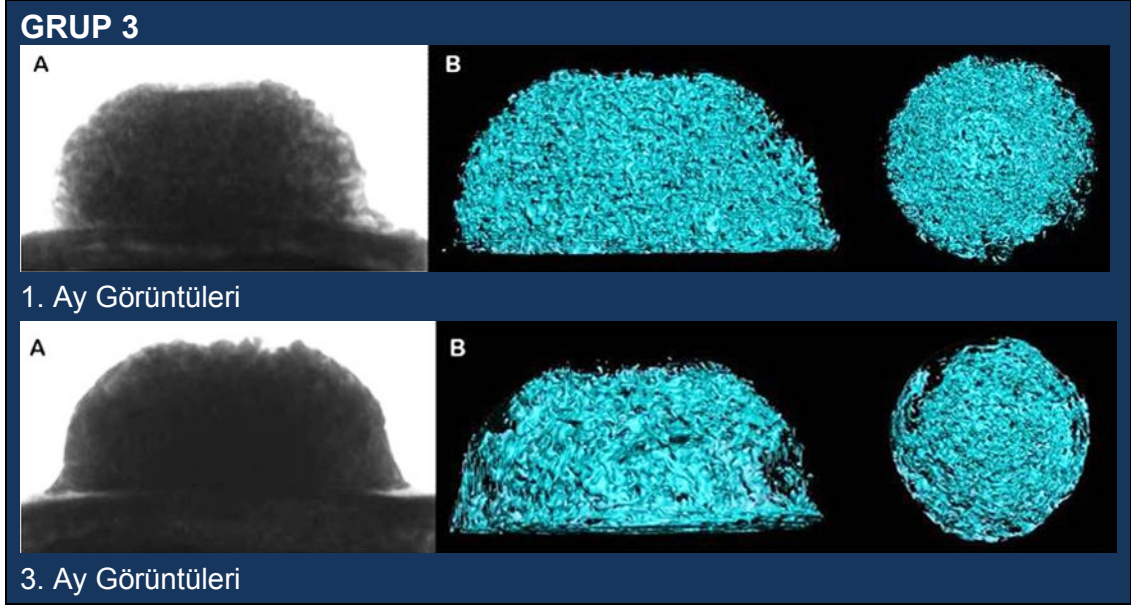


Şekil 3.19 Grup 1'e ait örnekler (A: mikro-BT görüntüsü, B: üç boyutlu modelleme)

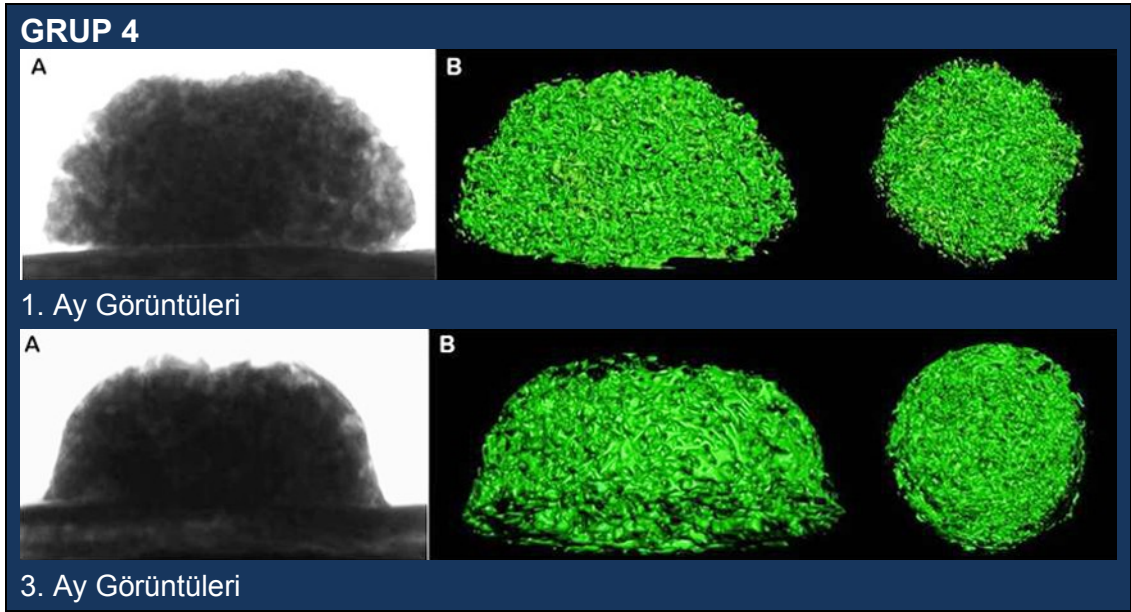


Şekil 3.20 Grup 2'ye ait örnekler (A: mikro-BT görüntüsü, B: üç boyutlu modelleme)





Şekil 3.21 Grup 3'e ait örnekler (A: mikro-BT görüntüsü, B: üç boyutlu modelleme)



Şekil 3.22 Grup 4'e ait örnekler (A: mikro-BT görüntüsü, B: üç boyutlu modelleme)

### 3.3 Histopatolojik Değerlendirme

Histolojik ve histomorfometrik değerlendirmesi, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji Bilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Örnekler titanyum bariyerler çıkartıldıktan sonra % 10'luk tamponlanmış formalin solüsyonunda 24–72 saat fikse edildi. Akar suda formalinden kurtarıldıktan sonra % 10'luk formik asit (% 98–100 extrapure, CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, m: 46,03 g/mol, Merck Corp., Almanya) içinde günlük yumuşama

kontrolü ile dekalsifikasyonları sağlandı. Dekalsifikasyonları tamamlanan örnekler rutin doku takip prosedürünü takiben parafin bloklara gömüldü. Takip protokolü Çizelge 3.1’ de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1 Parafin takip protokolü

<b>İŞLEM</b>	<b>KULLANILAN MADDE</b>	<b>SÜRE</b>
<b>Tespit</b>	% 10'luk Formalin	24–72 saat
<b>Dekalsifikasyon</b>	10'luk Formik asit	3 hafta
<b>Dehidratasyon</b>	% 90 Alkol	½ saat
	% 90 Alkol	½ saat
	% 96 Alkol	½ saat
	% 96 Alkol	½ saat
	% 100 Alkol	1 saat
	% 100 Alkol	1 saat
<b>Şeffaflaştırma</b>	Alkol–Ksilen	½ saat
	Ksilen	1 saat
	Ksilen	1 saat
<b>İnfiltrasyon</b>	Ksilen–Parafin	½ saat
	Parafin	1 saat
	Parafin	1 saat
<b>Gömme</b>	Parafin	

Parafin bloklardan Leica SM 2000R (Leica microtome, Almanya) mikrotomu ile yaklaşık 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler her bir adezivli lamda (Surgipath, X-tra Adhesive Microslides, Illinois, ABD) 3–4 adet olacak şekilde dizildi. Kesitler 56 °C’de etüv içinde deparafinize edildikten sonra çeşme suyunda yıkanıp histopatolojik inceleme için Hemotoksilen–Eozin (HE) (Surgipath, 01562E, 01602E, Peterborough, İngiltere) boyası ile boyandı. Uygulanan boyama protokolü Çizelge 3.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2 Hematoksilen–Eozin boyama protokolü

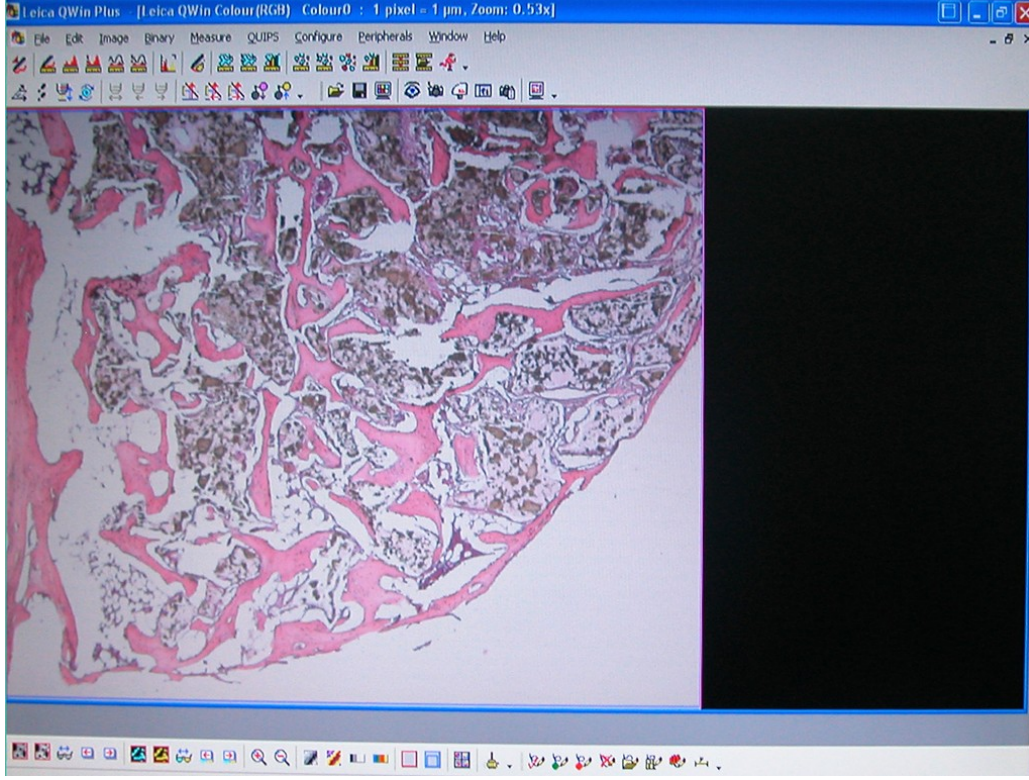
<b>İŞLEM</b>	<b>KULLANILAN MADDE</b>	<b>SÜRE</b>
<b>Deparafinizasyon</b>	56 °C Etüvde	1 Gece
	Ksilen	1 Saat
<b>Rehidratasyon</b>	% 95 Alkol	2 Dakika
	% 80 Alkol	2 Dakika
	% 70 Alkol	2 Dakika
	% 60 Alkol	2 Dakika
<b>Yıkama</b>	Akar su	5 Dakika
<b>Boyama</b>	Hematoksilen	3 Dakika
<b>Yıkama</b>	Akar su	5 Dakika
<b>Diferansiyasyon</b>	Asit–alkol	1 saniye
<b>Yıkama</b>	Akar su	5 Dakika
<b>Boyama</b>	Eozin	2 Dakika
<b>Yıkama</b>	Akar su	5 Dakika
	% 80 Alkol	1 Dakika
	% 95 Alkol	1 Dakika
	Ksilen	1 Saat
<b>Kapama</b>	Entellan	

Elde edilen preparatların, Nikon Eclipse E-600 (Nikon Corp., Tokyo, Japonya) ışık mikroskopunda histolojik değerlendirmesi yapıldı. Nikon Coolpix 5000 (Nikon Corp., Tokyo, Japonya) dijital fotoğraf makinesi ile polarize ışık altında fotoğraflandı. Histomorfometrik değerlendirme için bilgisayar donanımlı, kamera ataçmanlı foto-ışık mikroskopta (DM 4000 B, Leica, Wetzlar, Almanya; DC 500 camera, Leica, Wetzlar, Almanya) her bir kesitten X40 büyütme altında 3 farklı alandan alınan fotoğraflar bilgisayar ortamına aktarıldı (Şekil 3.23). Her fotoğraftaki yeni oluşan kemik alanları Leica QWin Plus V 3.3.1 görüntü analizi programı (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Almanya) kullanılarak hesaplanıp ortalamaları alındı (Şekil 3.24 ve 3.25).

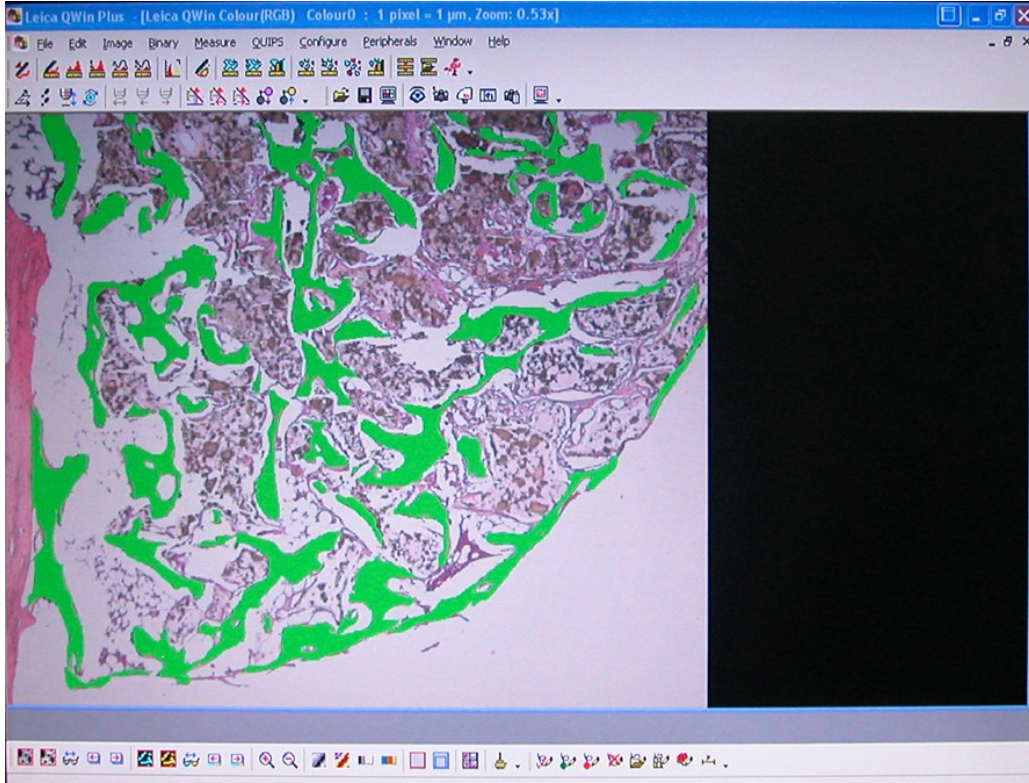


Şekil 3.23 Histomorfometrik değerlendirme için kullanılan donanım





Şekil 3.24 Örneklere ait resimlerin Leica QWin Plus V 3.3.1 görüntü analizi programına aktarılması



Şekil 3.25 Yeni oluşan kemik alanlarının analiz programında taranmış görüntüsü

### **3.4 İstatistiksel Değerlendirme**

Radyolojik ve histomorfometrik olarak elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Ver:14.0, Illinois, ABD) istatistik programına yüklenerek istatistiksel analizleri yapıldı.

Elde edilen verilerin grupları arası farklığı araştırılıken Kruskal–Wallis testi ve Mann-Whitney U testi, her bir gruba ait 1. ve 3. ayda elde edilen ölçümlerin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi uygulandı.

Veriler çizelgelerde radyolojik ve histomorfometrik değerlendirme için aritmetik ortalama ve  $\pm$ standart sapma şeklinde belirtildi ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

## 4. BULGULAR

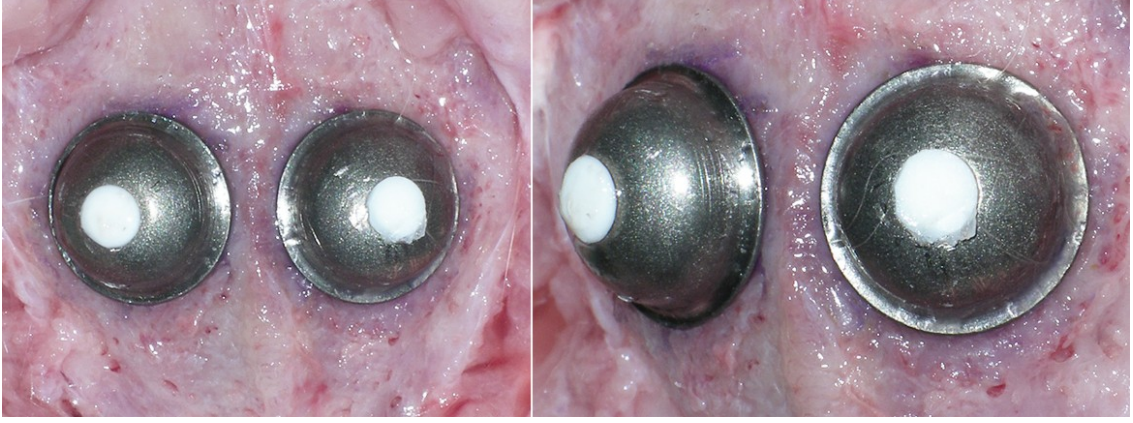
### 4.1 Klinik Bulgular

Genel anestezi sonrası anesteziye bağı olarak 2 tavşan kaybedildi. İkinci ayda ise nedeni belirlenemeyen sebeplerden dolayı 2 tavşan öldü. Kaybedilen tavşanların yerlerine yenileri dahil edildi. Operasyon sonrası tavşanların haftada 1 defa olmak üzere düzenli olarak yapılan ağırlık ölçümlerinde, deneklerden bazılarının ilk hafta sonunda 100–150 g kadar kilo kaybettikleri, sonraki haftalarda ise kilo almaya devam ettikleri ve operasyon sonrası ortalama 3–3,5 kg oldukları görüldü. Deneysel çalışma süresince tavşanların uygulanan cerrahi işlemi iyi tolere ettiği, beslenmeleri açısından herhangi bir olumsuzluk gelişmediği, operasyona bağı herhangi bir enfeksiyon oluşmadığı ve deneklerin genel sağlık durumlarının iyi olduğu gözlemlendi. Sakrifiye işlemi sonrasında yapılan klinik değerlendirmede cerrahi operasyon sırasında dikilmeden bırakılan periostun titanyum bariyerleri tamamen kapladığı görüldü (Şekil 4.1). Titanyum bariyerlerin durumlarının ise gayet iyi oldukları gözlemlendi (Şekil 4.2).



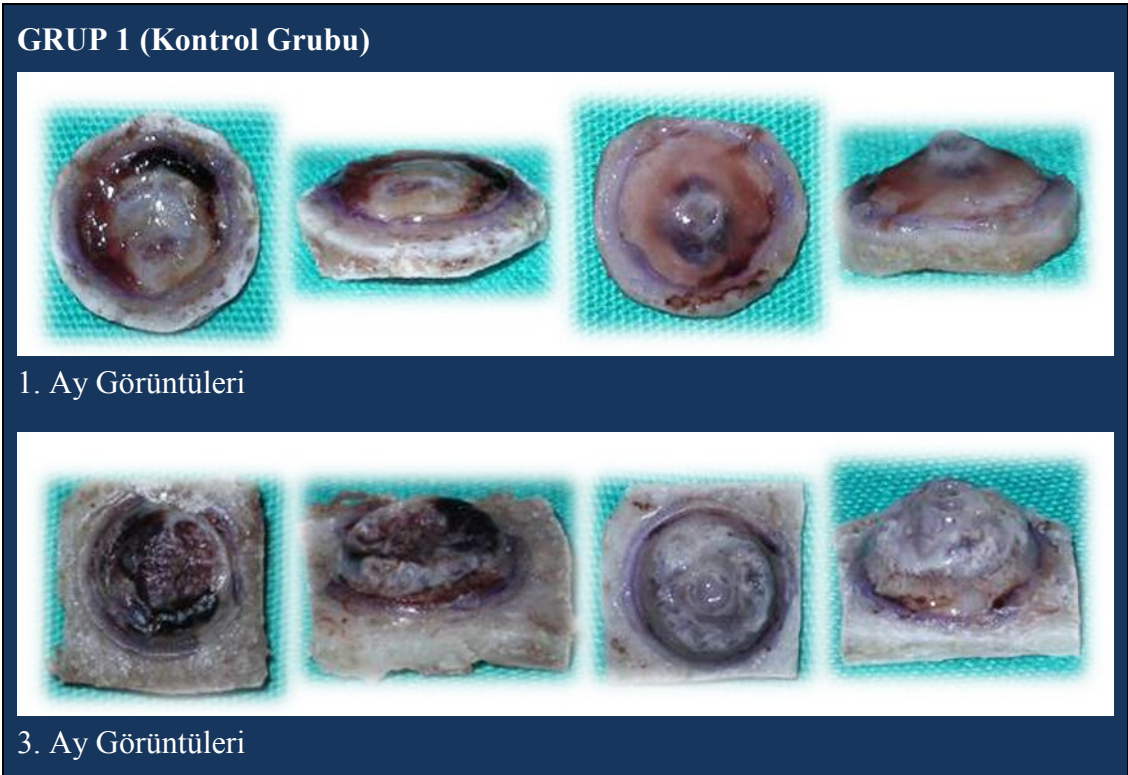
Şekil 4.1 Periostun titanyum bariyerleri tamamen kapladığı görülmekte





Şekil 4.2 Ötenazi sonrası titanyum bariyerlerin tavşan kafatasındaki görünümü

Operasyon sonrası elde edilen örnekler incelendiğinde; kontrol grubu ve grup 1’de birinci ve üçüncü aylar arasında hacimsel olarak gözle görülen makroskobik bir farklılığın olduğu görülmektedir (Şekil 4.3 ve 4.4).



Şekil 4.3 Grup 1’e ait örnekler

## GRUP 2 (Otojen kan)



### 1. Ay Görüntüleri

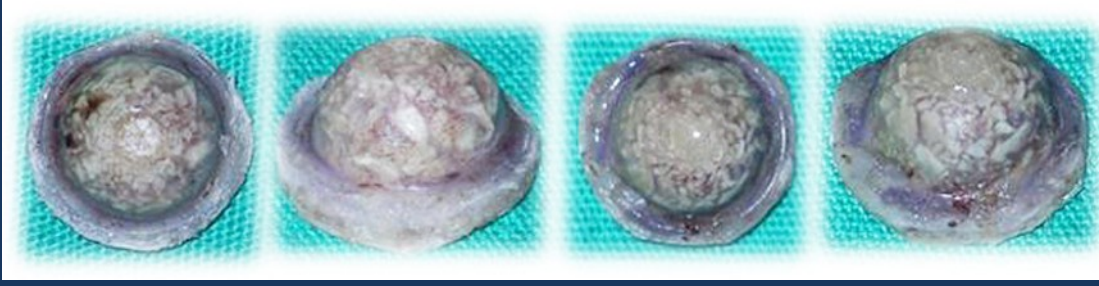


### 3. Ay Görüntüleri

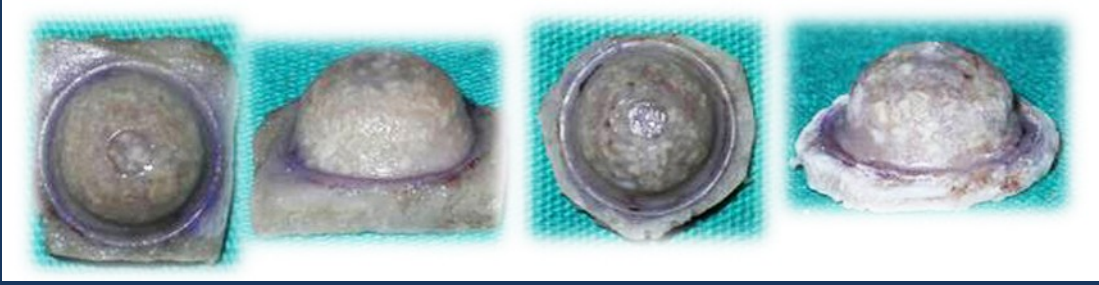
Şekil 4.4 Grup 2'ye ait örnekler

Farklı greft materyallerinin kullanıldığı grup 3 ve grup 4 arasında ise, hacimsel bir farklılık görülmemektedir (Şekil 4.5 ve 4.6).

**GRUP 3 (Bio-Oss®)**



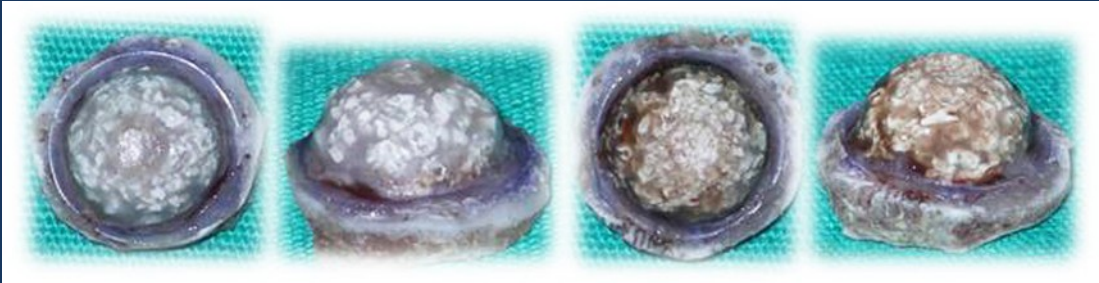
1. Ay Görüntüleri



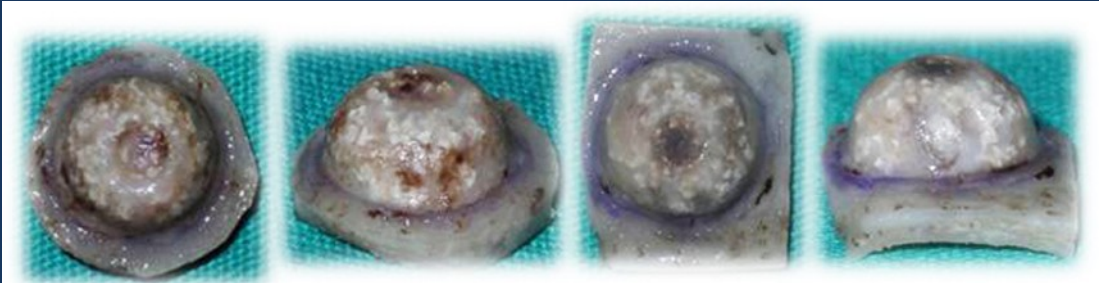
3. Ay Görüntüleri

Şekil 4.5 Grup 3'e ait örnekler

**GRUP 4 (4Bone™)**



1. Ay Görüntüleri



3. Ay Görüntüleri

Şekil 4.6 Grup 4'e ait örnekler

## 4.2 Radyolojik Bulgular

Titanyum bariyerin içerisinde kalan alanda yeni oluşan kemiğin hacminin ortalama değerleri standart sapma miktarı ile birlikte mm<sup>3</sup> cinsinden Çizelge 4.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1 Mikro–BT yöntemi ile elde edilen hacim değerleri (mm<sup>3</sup>)

GRUPLAR	1. AY $\bar{X}\pm Ss$	3. AY $\bar{X}\pm Ss$	SONUÇ
<b>Grup 1</b>	25,21±15,11	67,33±26,10 <sup>a</sup>	p=0,028 p<0,05
<b>Grup 2</b>	29,40±11,40	81,50±19,10	p=0,027 p<0,05
<b>Grup 3</b>	42,70±10,62	105,08±16,18 <sup>b</sup>	p=0,030 p<0,05
<b>Grup 4</b>	32,03±2,76	93,34±9,07	p=0,029 p<0,05
<b>SONUÇ</b>	KW= 5,940 p= 0,115 p>0,05	KW= 8,247 p= 0,041 p<0,05	

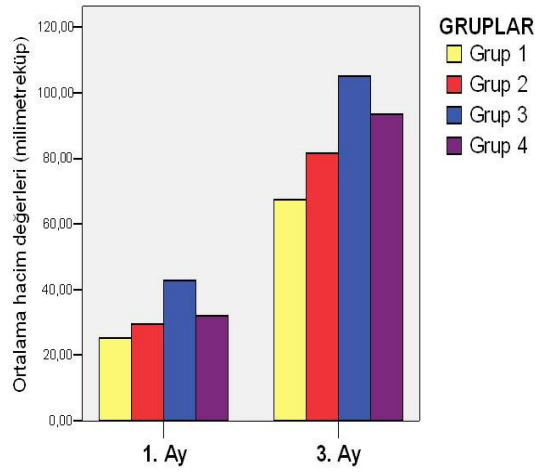
$\bar{X}$ : Ortalama değer, Ss: Standart sapma, KW: Kruskal–Wallis ve Wilcoxon testi

a–b, p=0,005 (p<0,05)

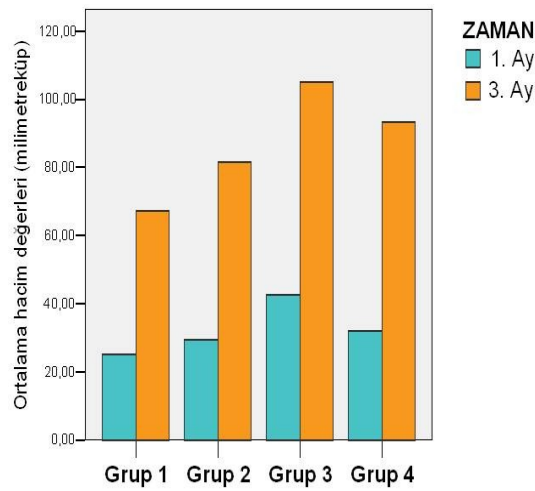


Gruplara ait birinci ay hacim ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulundu ( $p>0,05$ ). Gruplara ait üçüncü ay değerleri karşılaştırıldığında ise, gruplar arası farklılık önemli bulundu ( $p<0,05$ ). Gruplara ait hacim değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında sadece üçüncü ayda kontrol ile Bio-Oss® grupları arasındaki farklılık önemli bulunurken ( $p<0,05$ ), diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ( $p>0,05$ ) (Şekil 4.7).

Her bir gruba ait birinci ve üçüncü ay hacim değerleri karşılaştırıldığında hacim ölçümleri arası farklılık önemli bulundu ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.8).



Şekil 4.7 Gruplara ait 1. ve 3. ay hacim değerlerinin karşılaştırılması

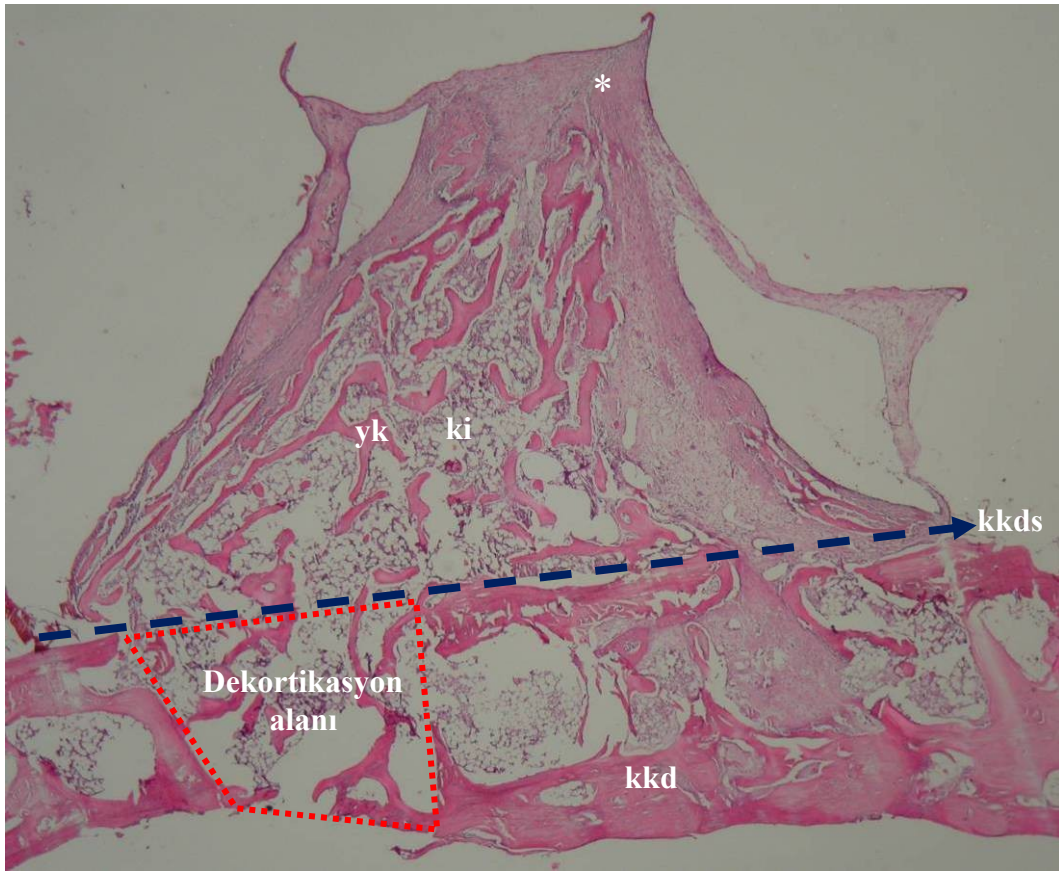


Şekil 4.8 Her bir gruba ait 1. ve 3. ay hacim değerlerinin karşılaştırılması

### 4.3 Histolojik ve Histomorfometrik Bulgular

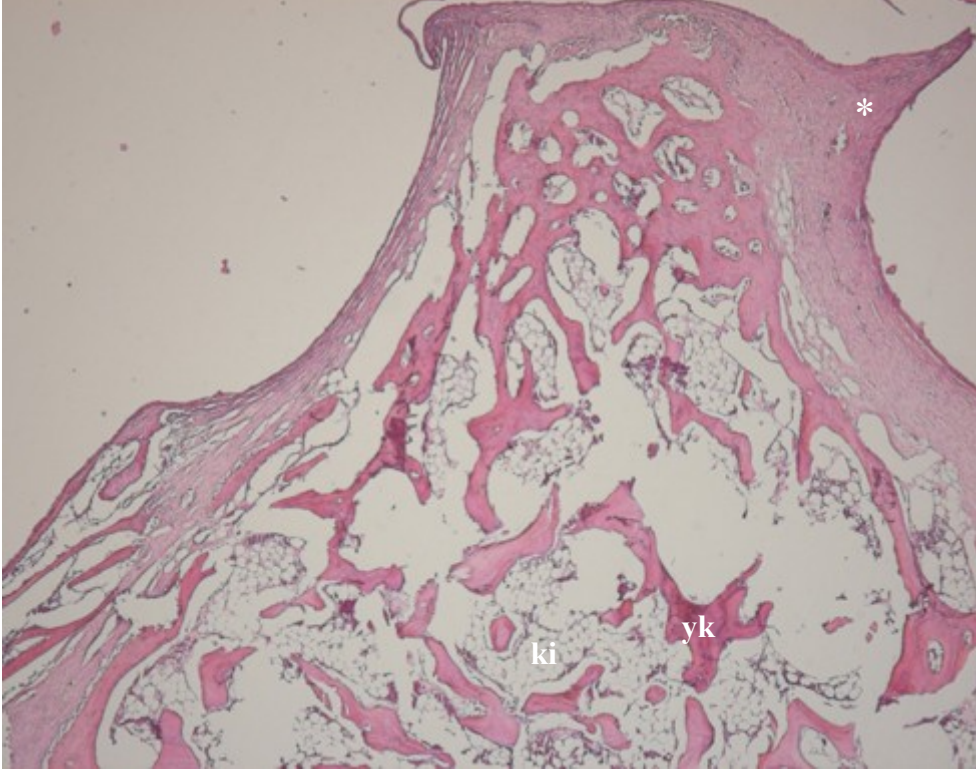
#### 4.3.1 Birinci Aya Ait Histolojik Bulgular

**Grup 1:** Kollajenden zengin bağ dokusu ve olgunlaşmış kemik alanları mevcuttu. İncelenen altı örneğin tümünde yerleştirilen titanyum bariyerin sınırları net bir şekilde görülmekteydi. Bu gruptaki örneklerde, titanyum bariyerin tamamını doldurmayan sert ve yumuşak doku gelişimi görüldü. Örneklerde defekt alanının fibrosellüler bağ doku, belirgin osteoblastik çevrelenme bulunduran örgü kemik yapısında yeni kemik dokusu ve bunların arasında kemik iliği yapıları ile dolu olduğu görüldü (Şekil 4.9).



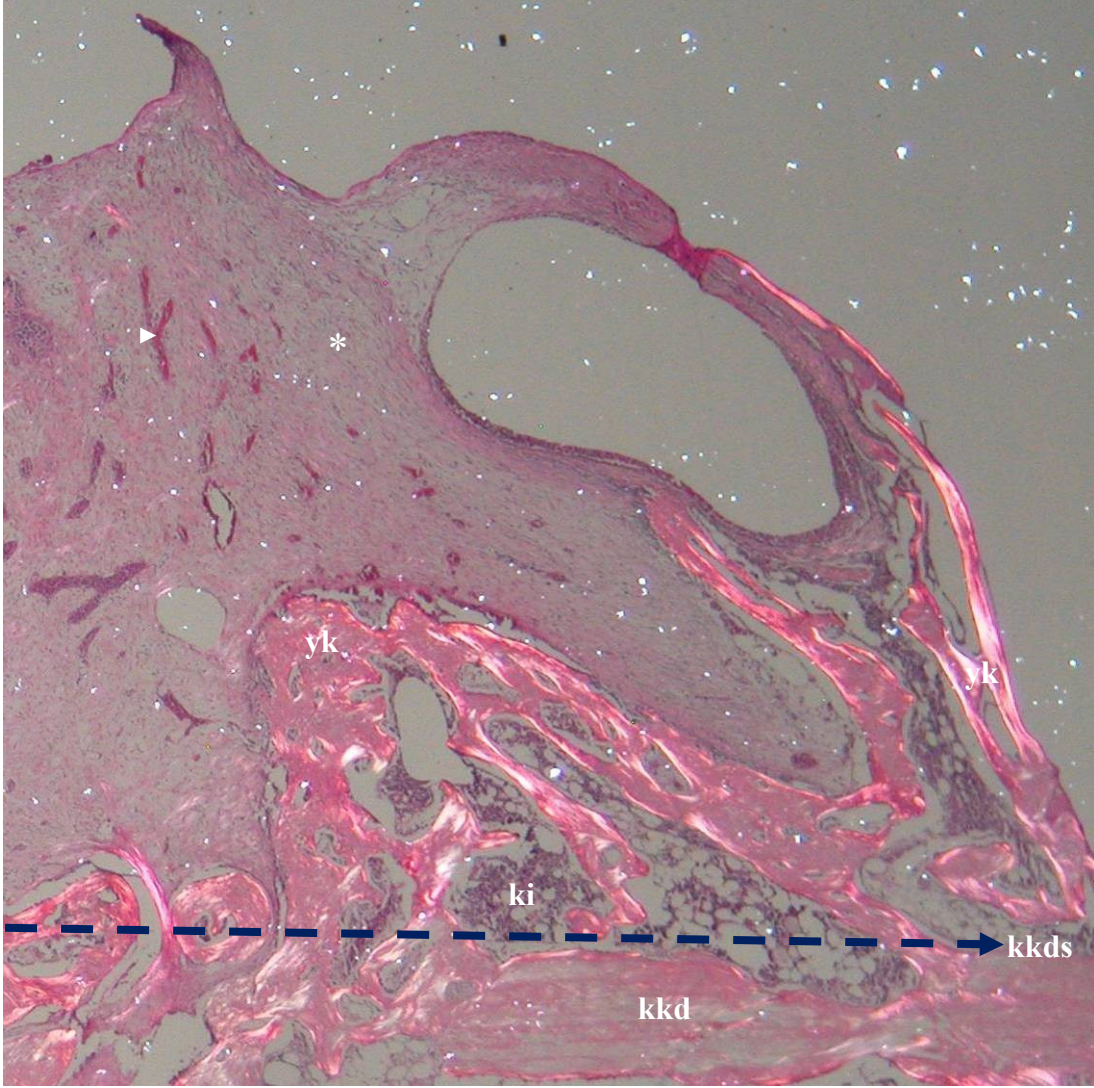
Şekil 4.9 Birinci ay grup 1'e ait örnek fotoğraf (Oluşan yeni dokunun sınırları ve yeni kemik alanları izlenmektedir.\*: fibrosellüler bağ dokusu, ki: kemik iliği, kkd: konak kemik dokusu, kkds: konak kemik dokusu birleşim sınırı, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X20)

**Grup 2:** Grup 1'deki örneklere benzer şekilde fibrosellüler bağ dokusu çatısı içerisinde geniş kemik iliği alanları bulunduran, çoğunluğu örgü kemik yapısında yeni kemik oluşumu görüldü (Şekil 4.10). Grup 1'den farklı olarak fibröz bağ dokusunun genişlemiş kılcal kan damarları yapısından zengin olduğu dikkati çekti (Şekil 4.11).



Şekil 4.10 Birinci ay grup 2'ye ait örnek fotoğraf (Fibrosellüler bağ dokusu çatısı içerisinde geniş kemik iliği alanları bulunduran, çoğunluğu örgü kemik yapısında yeni kemik oluşumu izlenmektedir.\*: fibrosellüler bağ dokusu, ki: kemik iliği, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X40)

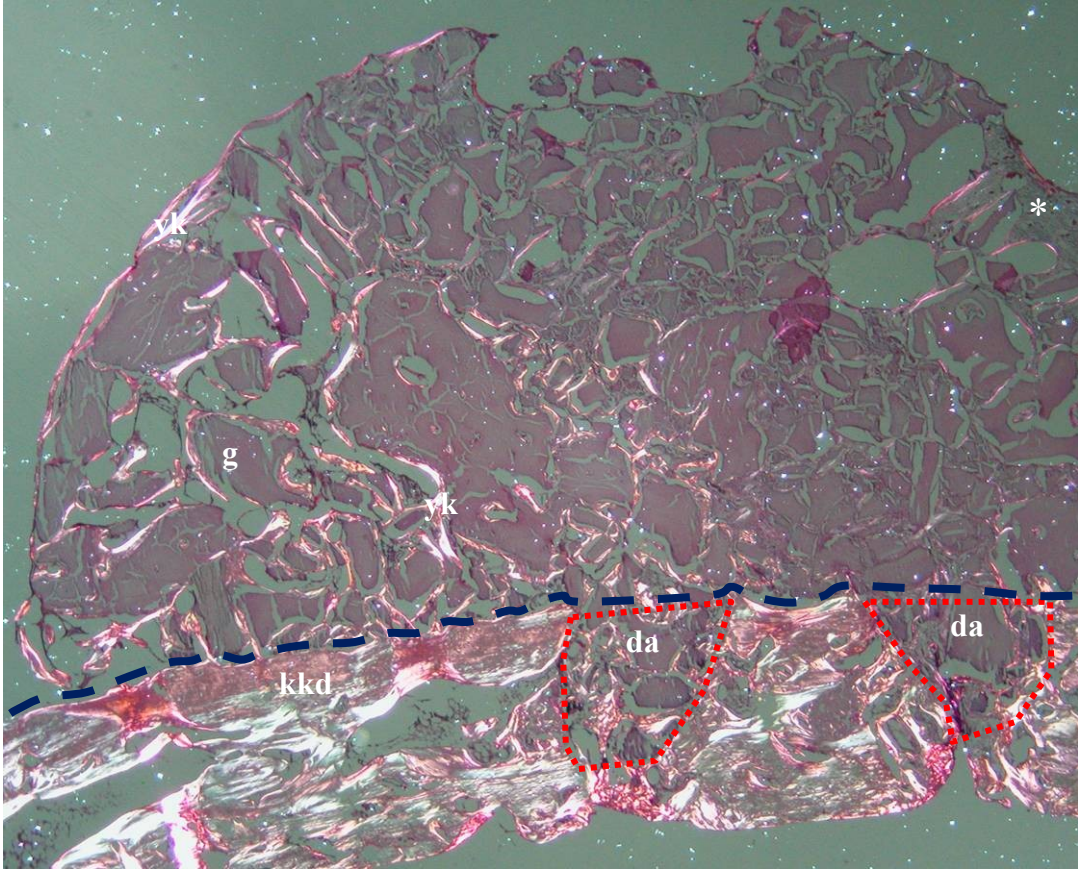




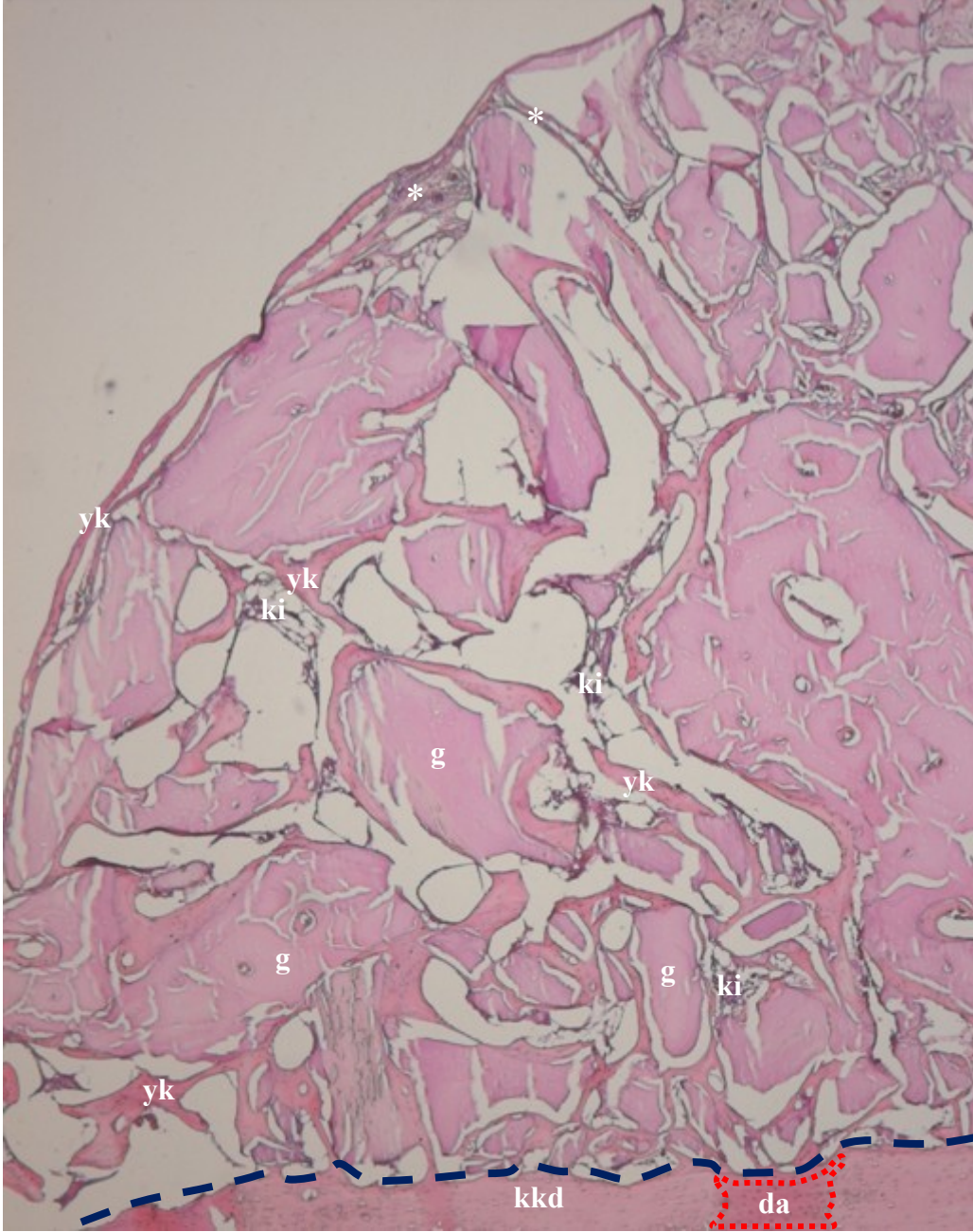
Şekil 4.11 Birinci ay grup 2'ye ait polarize ışık altında çekilmiş örnek fotoğraf (Oluşan yeni dokunun sınırları ve yeni kemik alanları izlenmektedir. Fibröz bağ dokusunun genişlemiş kılcal kan damarları yapısından zengin olduğu dikkati çekti. \*: fibrosellüler bağ dokusu, ►: kılcal damar, ki: kemik iliği, kkd: konak kemik dokusu, kkds: konak kemik dokusu birleşim sınırı, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X40)



**Grup 3:** Titanyum bariyerin şeklini alacak şekilde tamamına yakınının greft materyali, örgü kemik yapısında yeni kemik, kemik iliği ve bağ dokusu ile dolu olduğu görüldü. Bu alanı ağırlıklı olarak greft materyali doldurmaktaydı. Greft materyaline ait partiküller arasında kalan, dar alanlar halinde izlenen ve yer yer gevşek kollajenden zengin ancak çoğunluğu fibröz yapıda olan bağ dokusu saptandı. Greft materyallerinin dış kısmından başlayan ve partikülleri sarar tarzda belirgin osteoblastik çevrelenme gösteren bir kısmı osteosit içeren örgü kemik tarzındaki yeni kemik yapımı dikkati çekti (Şekil 4.12–4.15).

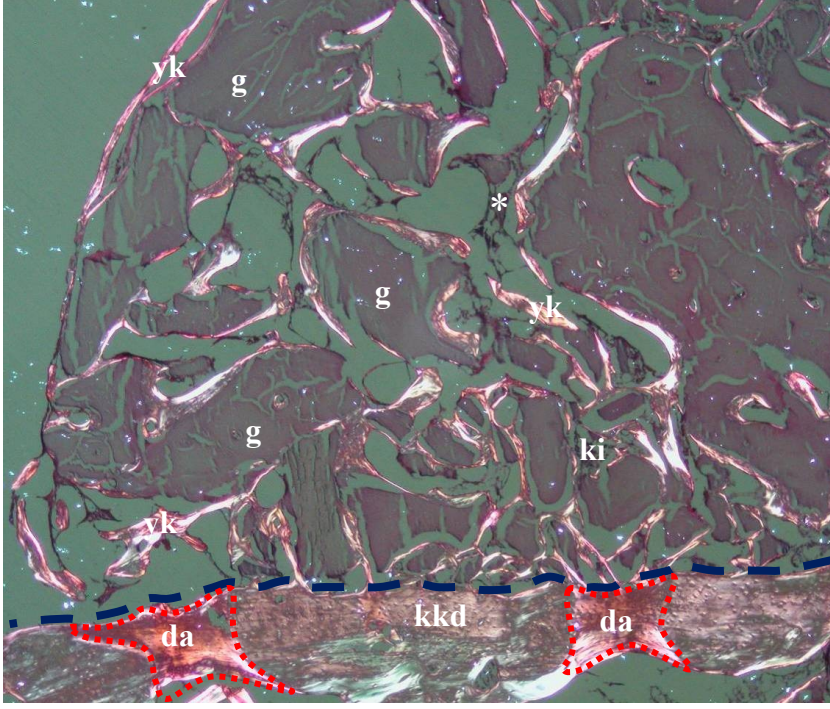


Şekil 4.12 Birinci ay grup 3'e ait polarize ışık altında çekilmiş çoğu alanın görüldüğü örnek fotoğraf (\*: fibroellüler bağ dokusu, --- : konak kemik dokusu birleşim sınırı, da: dekortikasyon alanı, g: greft, kkd: konak kemik dokusu, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X20)

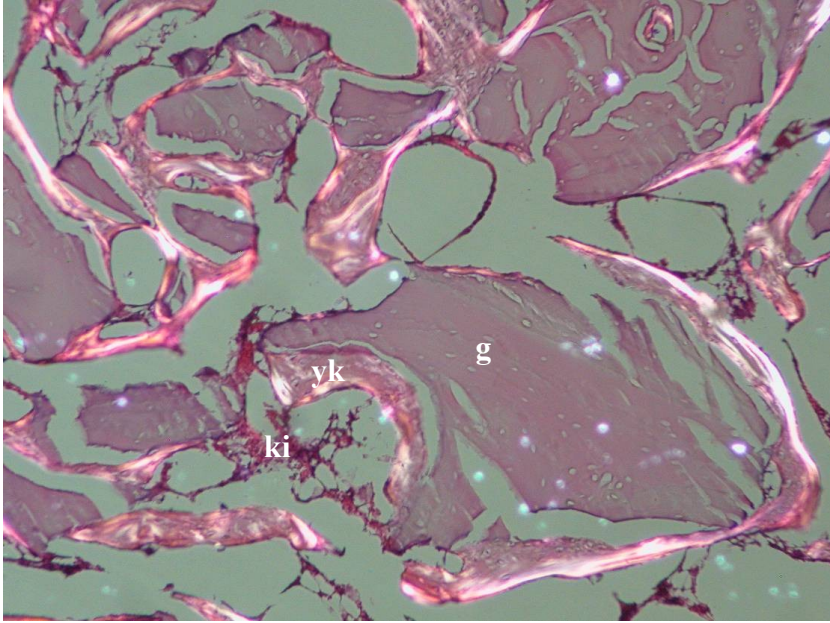


Şekil 4.13 Birinci ay grup 3'e ait örnek fotoğraf (Oluşan yeni dokunun sınırları, greft materyalleri, kemik iliği, fibrosellüler bağ dokusu ve yeni kemik alanları izlenmektedir. \*: fibrosellüler bağ dokusu, ---: konak kemik dokusu birleşim sınırı, da: dekortikasyon alanı, g: greft, ki: kemik iliği, kkd: konak kemik dokusu, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X40)



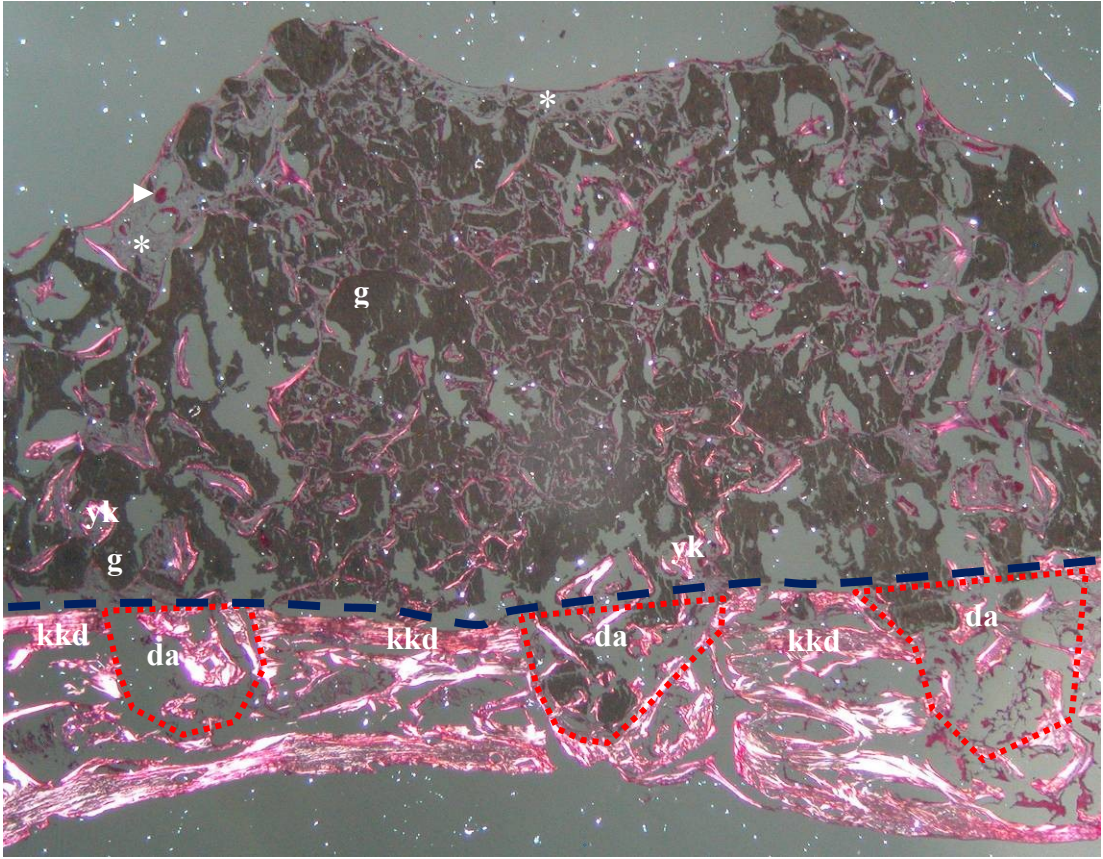


Şekil 4.14 Birinci ay grup 3'e ait polarize ışık altında çekilmiş yeni oluşan kemik dokunun net olarak görüldüğü örnek fotoğraf (\*: fibrosellüler bağ dokusu, ---: konak kemik dokusu birleşim sınırı, da: dekortikasyon alanı, g: greft, ki: kemik iliği, kkd: konak kemik dokusu, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X40)



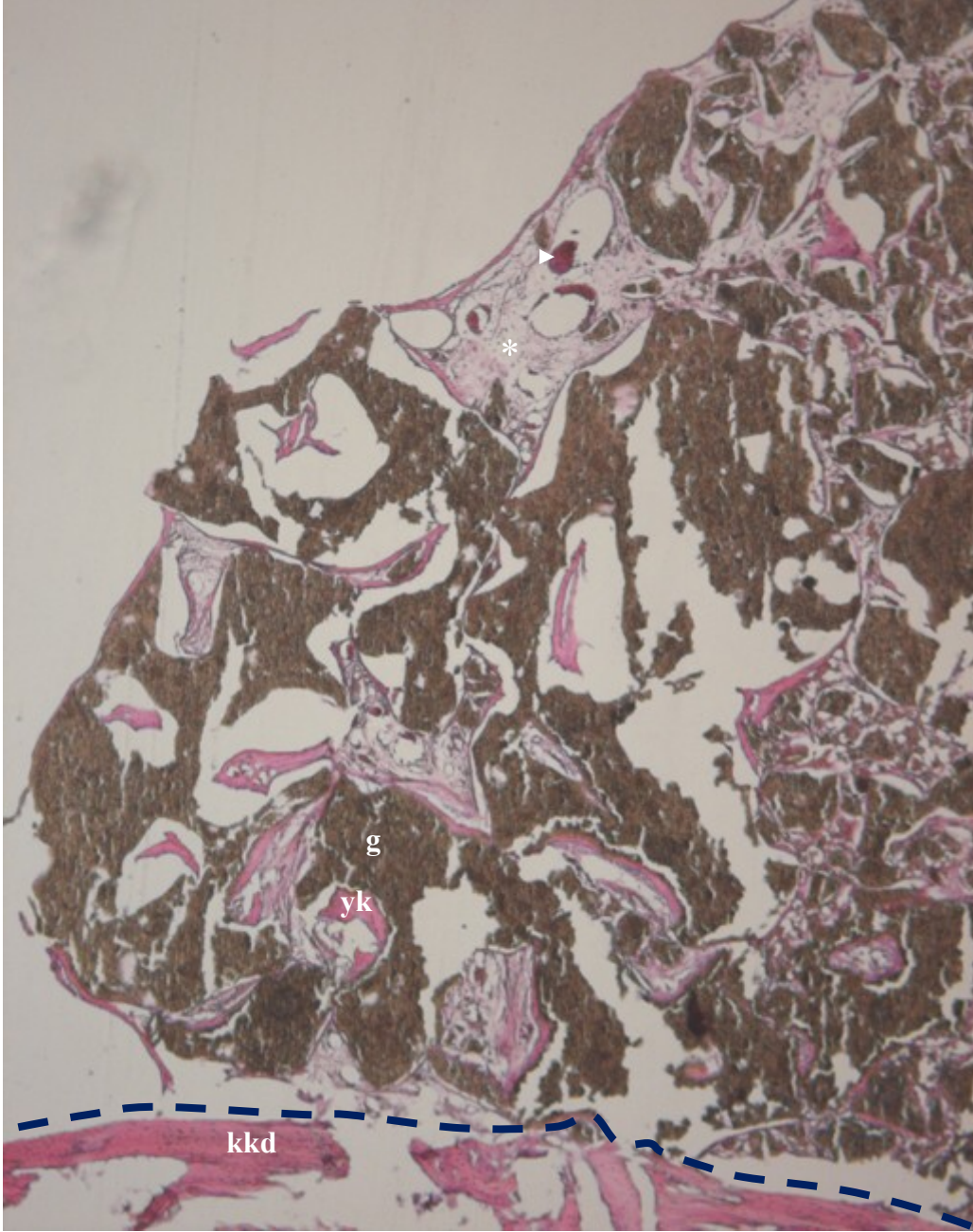
Şekil 4.15 Birinci ay grup 3'e ait polarize ışık altında X100 büyütmede çekilmiş örnek fotoğraf ( g: greft, ki: kemik iliği, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X100)

**Grup 4:** Grup 3'e benzer şekilde titanyum bariyerin şeklini alacak şekilde tamamına yakınının greft materyali, yeni kemik dokusu, kemik iliği ve bağ dokusu ile dolu olduğu görüldü. Bu yapıyı ağırlıklı olarak granüler yapıda izlenen greft materyallerinin oluşturduğu görülmekle birlikte, bu yapının daha az oranda partiküller arasında sınırlı olarak yer alan kılcal kan damarları yapılarından zengin olan genellikle gevşek kollajen yapıdan oluştuğu saptandı. Bir iki örnekte ise gevşek kollajen yapı yerine fibrotik bağ dokusundan oluştuğu belirlendi. Örneklerin neredeyse tamamına yakınında greft materyallerini çevreler tarzda belirgin osteoblastik çevrelenme gösteren bir kısmının osteositleri belirgin olan örgü kemik alanları görüldü (Şekil 4.16–4.18).

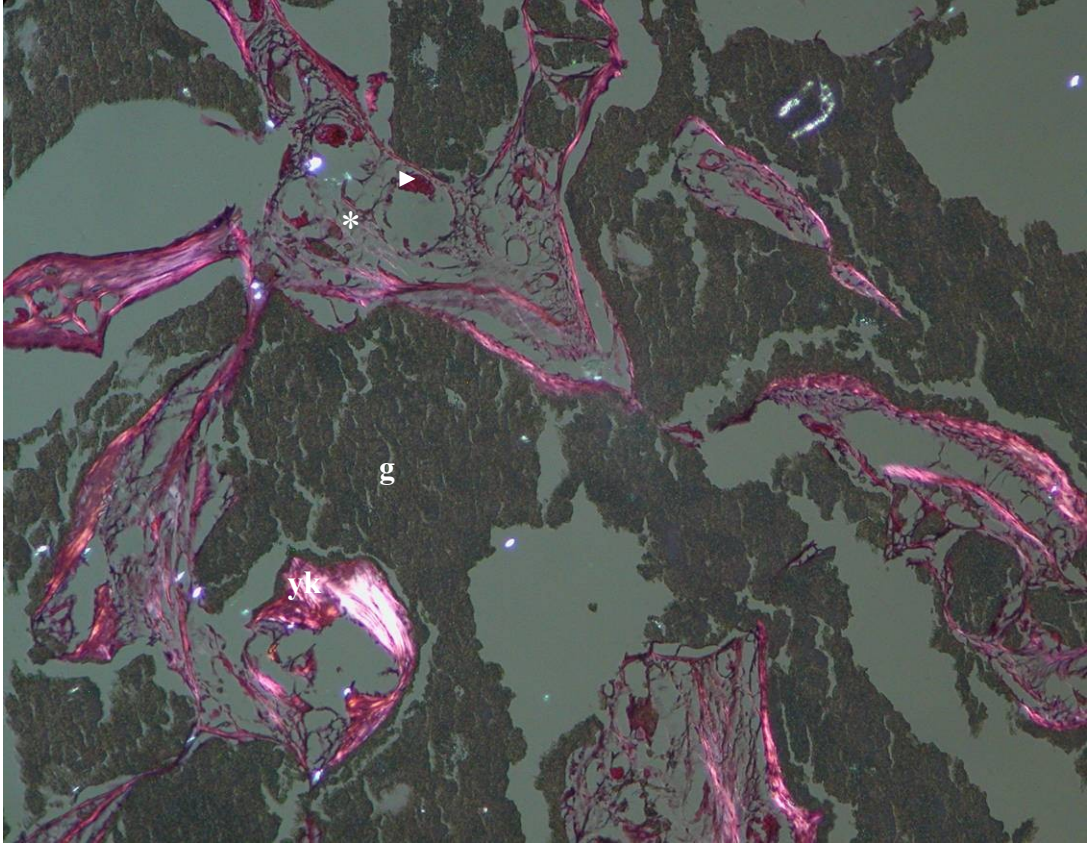


Şekil 4.16 Birinci ay grup 4'e ait polarize ışık altında çekilmiş çoğu alanın görüldüğü örnek fotoğraf (\*: fibrosellüler bağ dokusu, ►: kılcal damar, ---: konak kemik dokusu birleşim sınırı, da: dekortikasyon alanı, g: greft, kkd: konak kemik dokusu, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X20)





Şekil 4.17 Birinci ay grup 4'e ait örnek fotoğraf (Oluşan yeni dokunun sınırları, greft materyalleri ve yeni kemik alanları izlenmektedir. \*: fibrosellüler bağ dokusu, ►: kılcal damar, ---: konak kemik dokusu birleşim sınırı, kkd: konak kemik dokusu, g: greft, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X40)

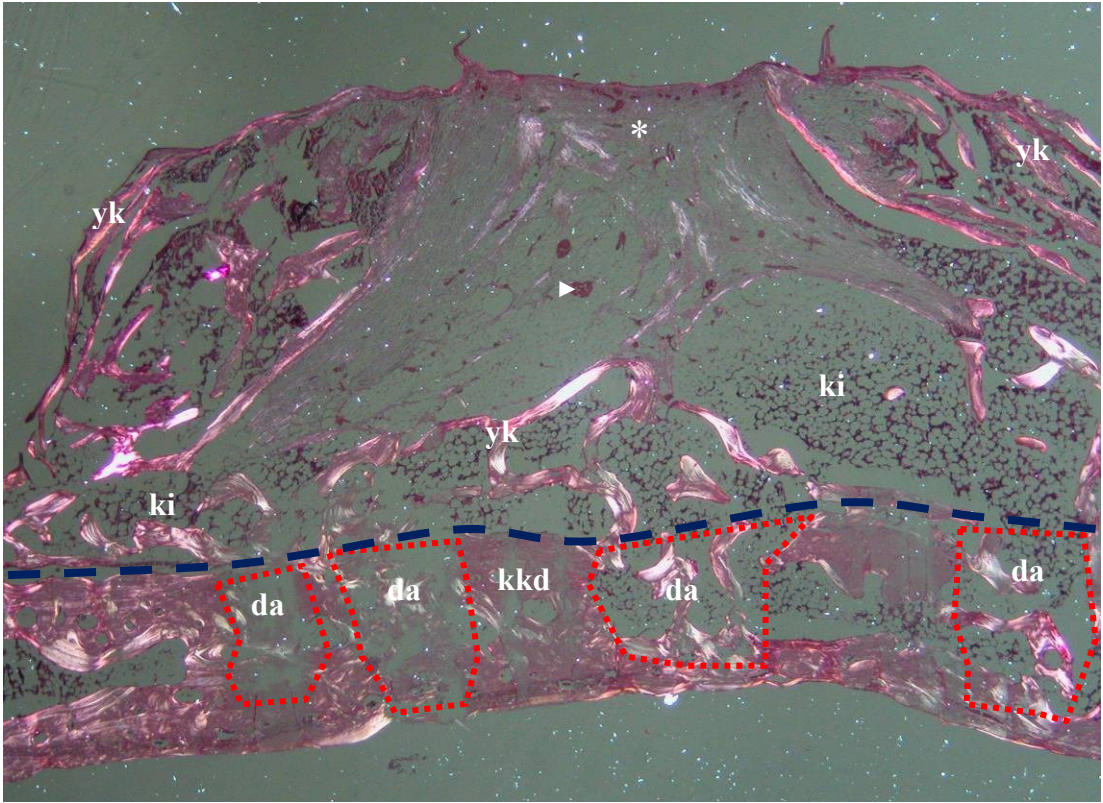


Şekil 4.18 Birinci ay grup 4'e ait polarize ışık altında X100 büyütmede çekilmiş örnek fotoğraf (Oluşan yeni kemik dokusu, greft partikülleri, fibrosellüler bağ dokusu ve kan damarları izlenmektedir. \*: fibrosellüler bağ dokusu, ►: kılcal damar, g: greft, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X100)

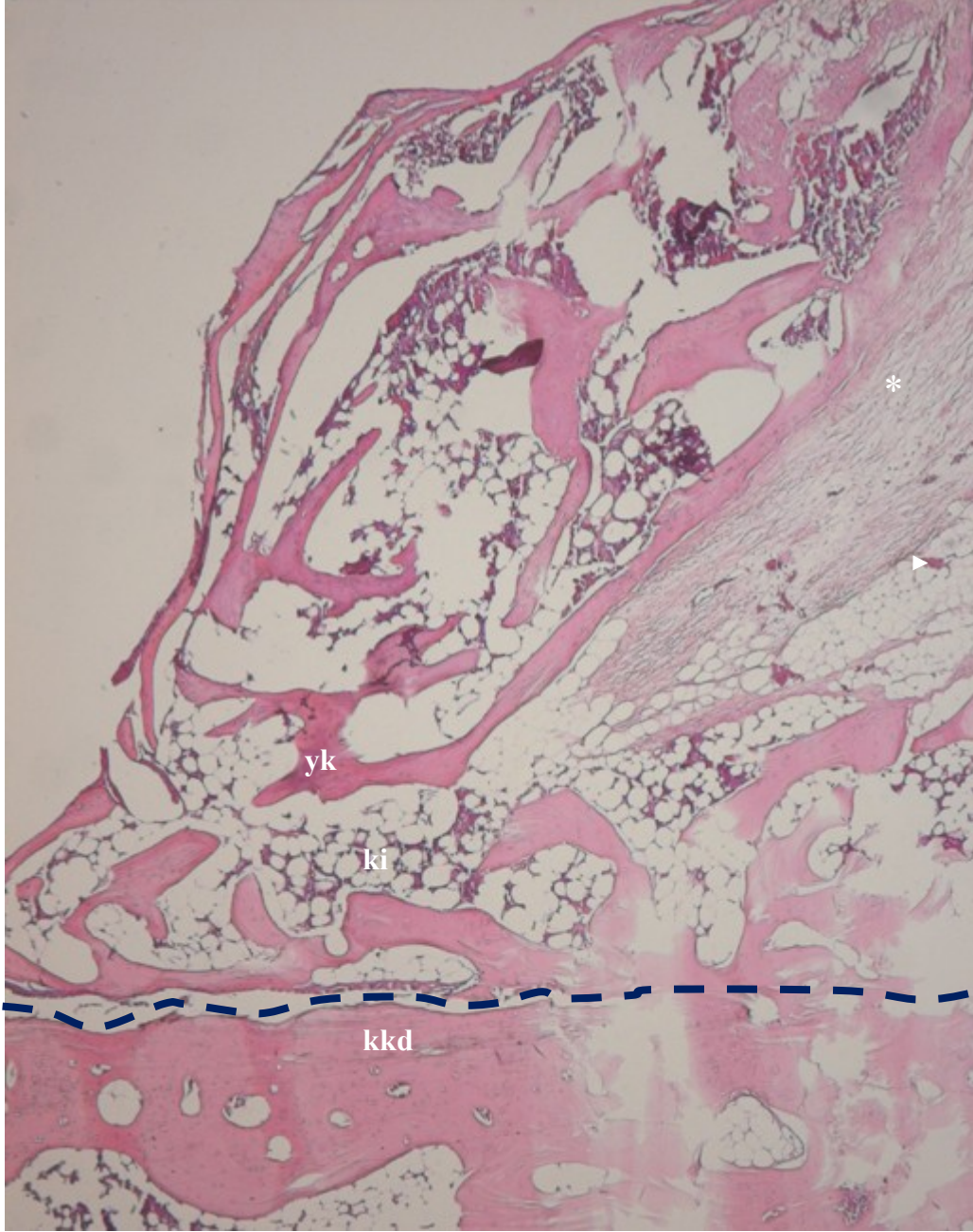


### 4.3.2 Üçüncü Aya Ait Histolojik Bulgular

**Grup 1:** Titanyum bariyerlerin içerisinde tamamının dolmadığı görüldü. Sadece iki örnekte tabanın yeni kemikle dolmuş olduğu ve tepeye doğru gidildiğinde ise sellüritesi birinci aya göre nispeten azalmış kollajenden zengin bağ dokusu ile dolu olduğu görüldü. Diğer dört örnekte ise bariyerlerin neredeyse tamamının bir birleriyle çok ince bağlantılar oluşturan yeni kemik trabekülleri arasında çok büyük oranda kemik iliği ve daha az oranda gevşek kollajenden zengin bağ dokusu ile dolu olduğu saptandı (Şekil 4.19–4.21).

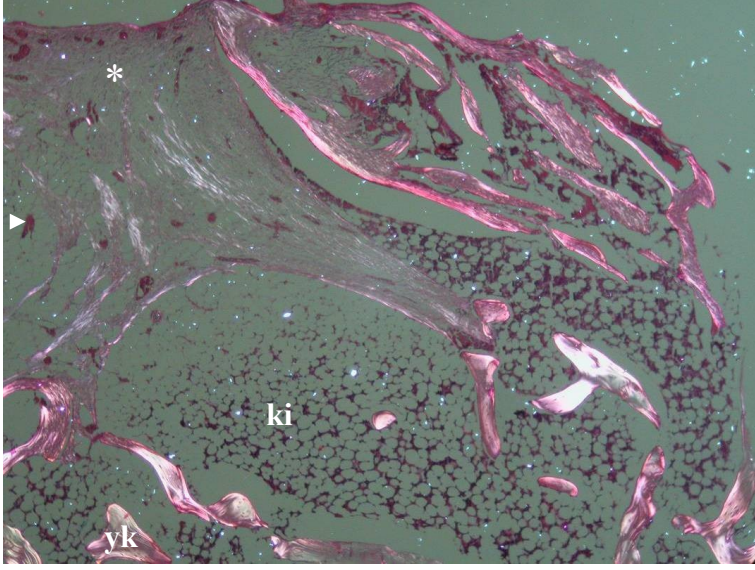


Şekil 4.19 Üçüncü ay grup 1'e ait polarize ışık altında çekilmiş çoğu alanın görüldüğü örnek fotoğraf (Oluşan yeni dokunun sınırları, fibrosellüler bağ dokusu, kemik iliği alanları, kan damarları ve yeni kemik alanları izlenmektedir.\*: fibrosellüler bağ dokusu, ►: kılcal damar, ---: konak kemik dokusu birleşim sınırı, da: dekortikasyon alanı, ki: kemik iliği, kkd: konak kemik dokusu, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X20)



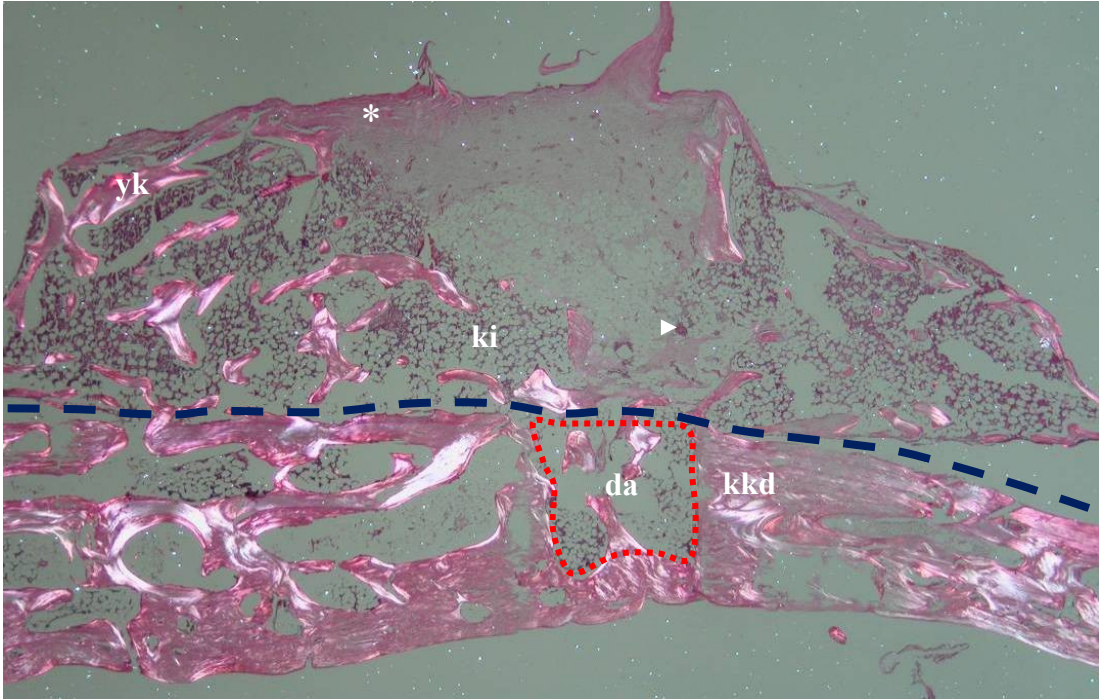
Şekil 4.20 Üçüncü ay grup 1'e ait örnek fotoğraf (Oluşan yeni dokunun sınırları, fibrosellüler bağ dokusu, kemik iliği alanları, kan damarları ve yeni kemik alanları izlenmektedir. \*: fibrosellüler bağ dokusu, ►: kılcal damar, ---: konak kemik dokusu birleşim sınırı, ki: kemik iliği, kkd: konak kemik dokusu, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X40)



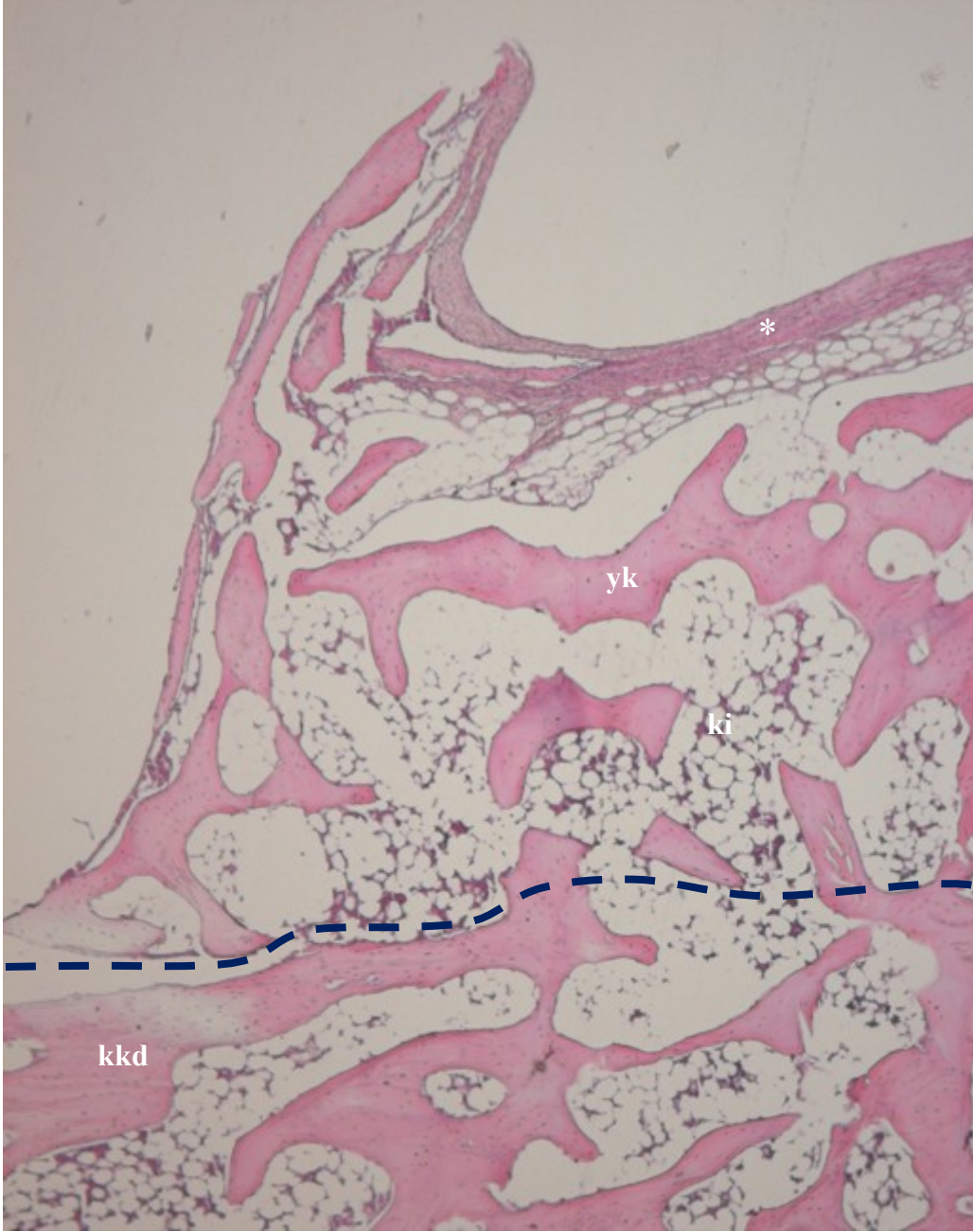


Şekil 4.21 Üçüncü ay grup 1'e ait polarize ışık altında X40 büyütmede çekilmiş örnek fotoğraf (\*: fibrosellüler bağ dokusu, ►: kılcal damar, ki: kemik iliği, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X40)

**Grup 2:** Grup 1 ile benzer histolojik bulgular taşıdığı görüldü (Şekil 4.22–4.24).

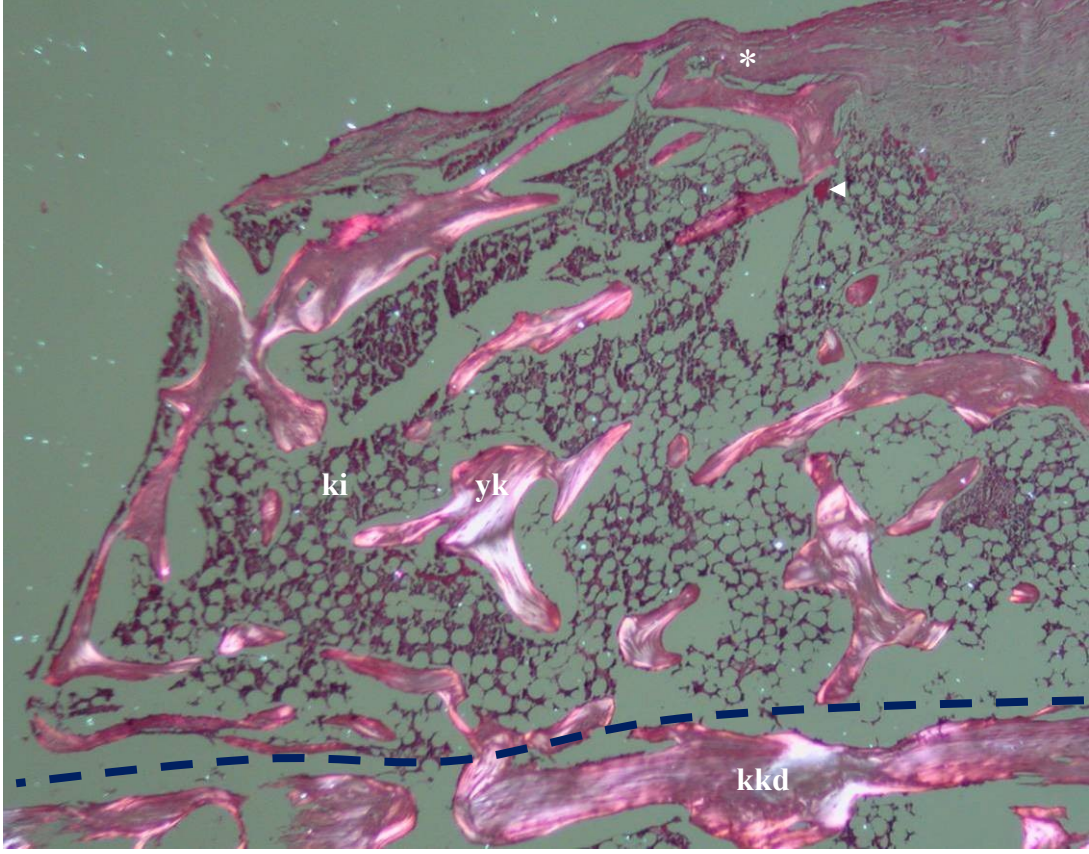


Şekil 4.22 Üçüncü ay grup 2'ye ait polarize ışık altında çekilmiş çoğu alanın görüldüğü örnek fotoğraf (Oluşan yeni dokunun sınırları, fibrosellüler bağ dokusu, kemik iliği alanları ve yeni kemik alanları izlenmektedir. \*: fibrosellüler bağ dokusu, ►: kılcal damar, ---: konak kemik dokusu birleşim sınırı, da: dekortikasyon alanı, ki: kemik iliği, kkd: konak kemik dokusu, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X20)



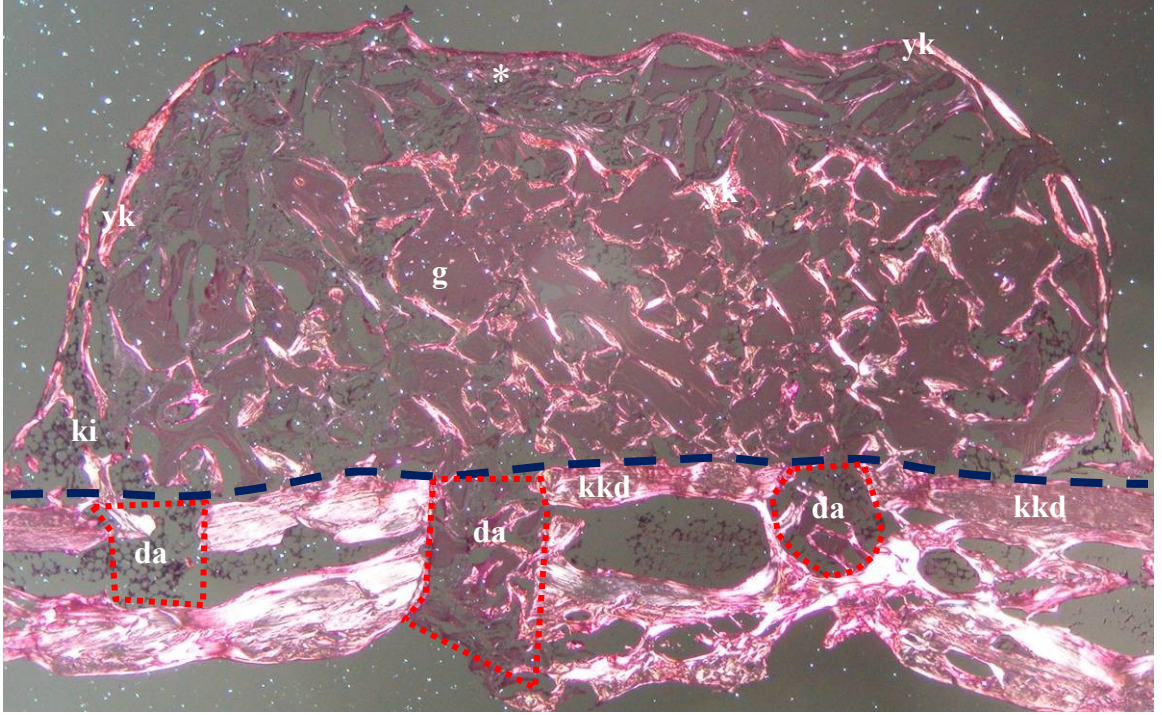
Şekil 4.23 Üçüncü ay grup 2'ye ait örnek fotoğraf (Oluşan yeni kemik alanları, üst kısmı saran fibroellüler bağ dokusu ve geniş bir alanı kapsayan kemik iliği izlenmektedir. \*: fibroellüler bağ dokusu, ---: konak kemik dokusu birleşim sınırı, ki: kemik iliği, kkd: konak kemik dokusu, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X40)





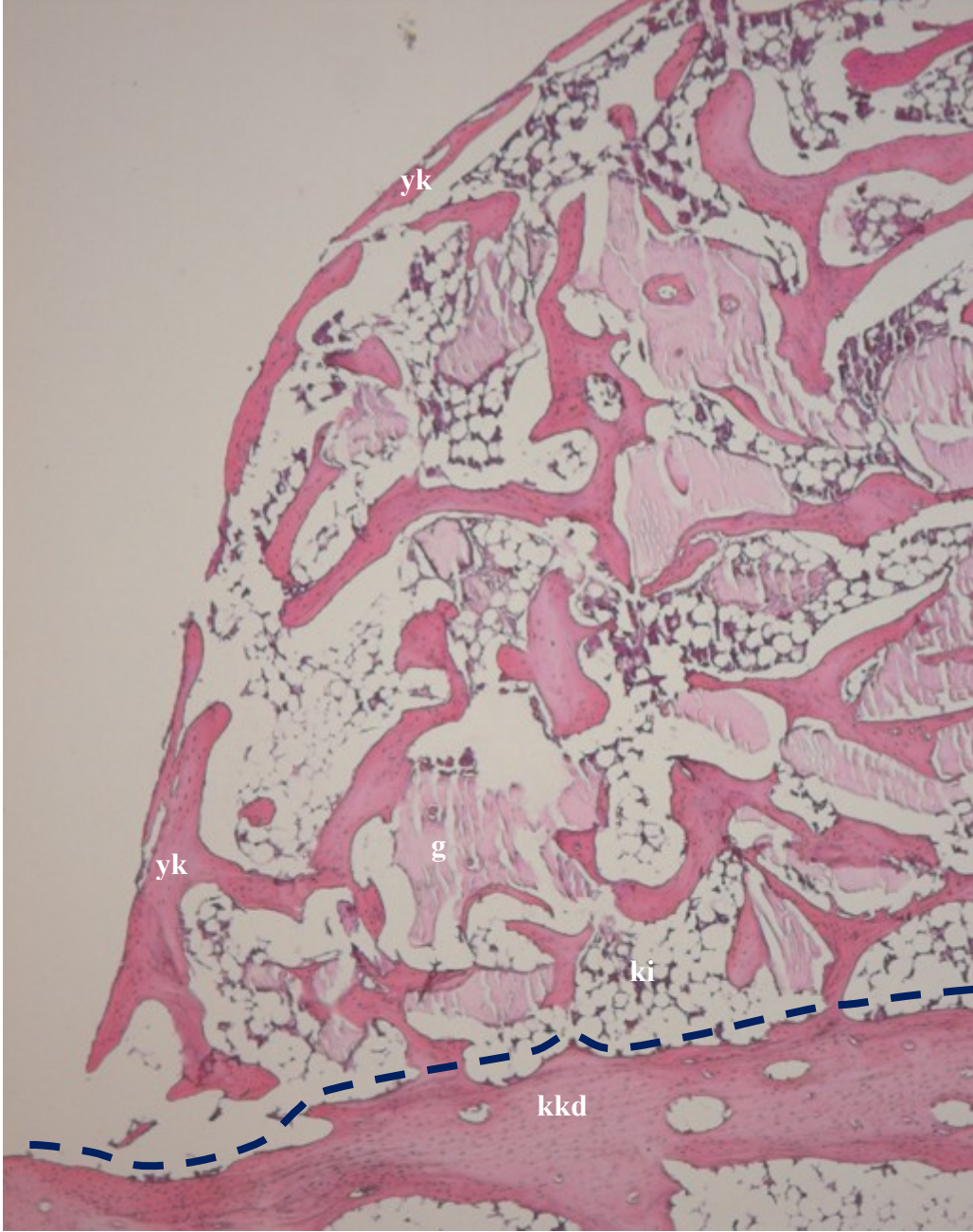
Şekil 4.24 Üçüncü ay grup 2'ye ait polarize ışık altında X40 büyütmede çekilmiş örnek fotoğraf (\*: fibrosellüler bağ dokusu, ►: kılcal damar, ---: konak kemik dokusu birleşim sınırı, ki: kemik iliği, kkd: konak kemik dokusu, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X40)

**Grup 3:** Çoğu alanı dolduran greft materyali etrafında, bir kısmı birbiriyle bağlantı kuran birinci aya göre nispeten daha fazla oranda izlenen örgü kemik tarzında yeni kemik üretimi izlenmektedir. Bazı greft materyallerinin çevresinde az sayıda osteoklast varlığı tespit edildi (Şekil 4.25–4.27).

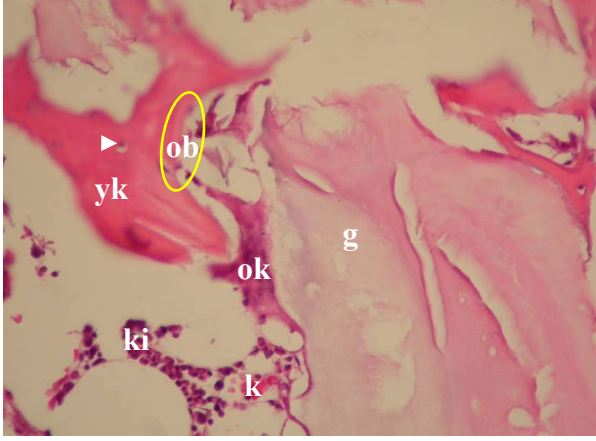


Şekil 4.25 Üçüncü ay grup 3'e ait polarize ışık altında çekilmiş çoğu alanın görüldüğü örnek fotoğraf (\*: fibrosellüler bağ dokusu, ---: konak kemik dokusu birleşim sınırı, da: dekortikasyon alanı, g: greft, ki: kemik iliği, kkd: konak kemik dokusu, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X20)



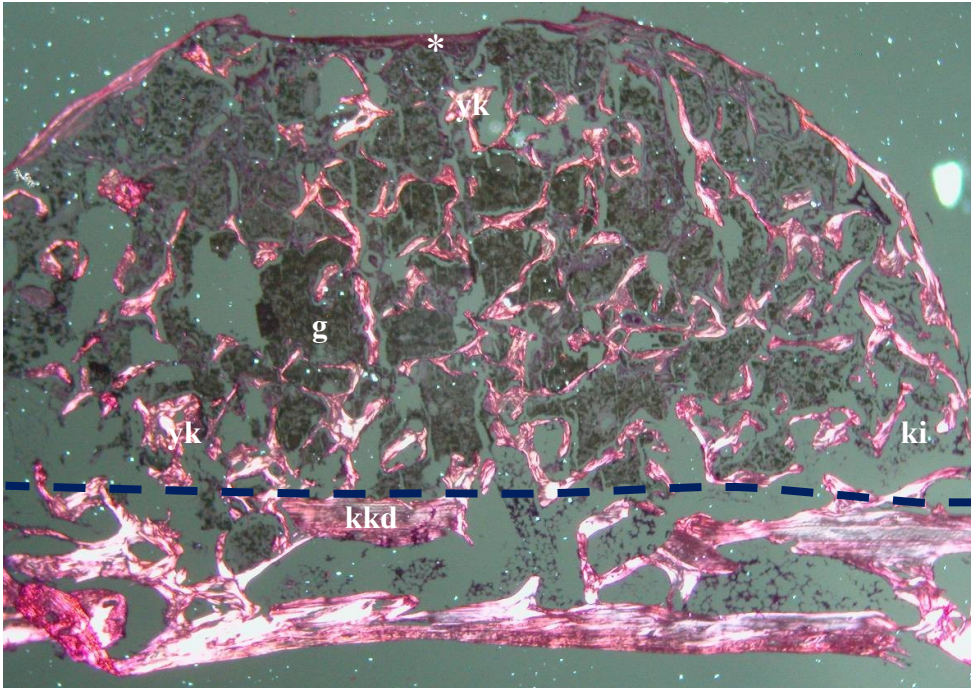


Şekil 4.26 Üçüncü ay grup 3'e ait örnek fotoğraf (Graft materyallerini çevreleyen kemik dokusu, üst kısmı saran fibrosellüler bağ dokusunun yerini almış olan yeni kemik dokusu alanları ve graft materyallerinin arasında kalan alanlarda yer alan geniş kemik iliği alanları izlenmektedir. ---: konak kemik dokusu birleşim sınırı, g: greft, ki: kemik iliği, kkd: konak kemik dokusu, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X40)



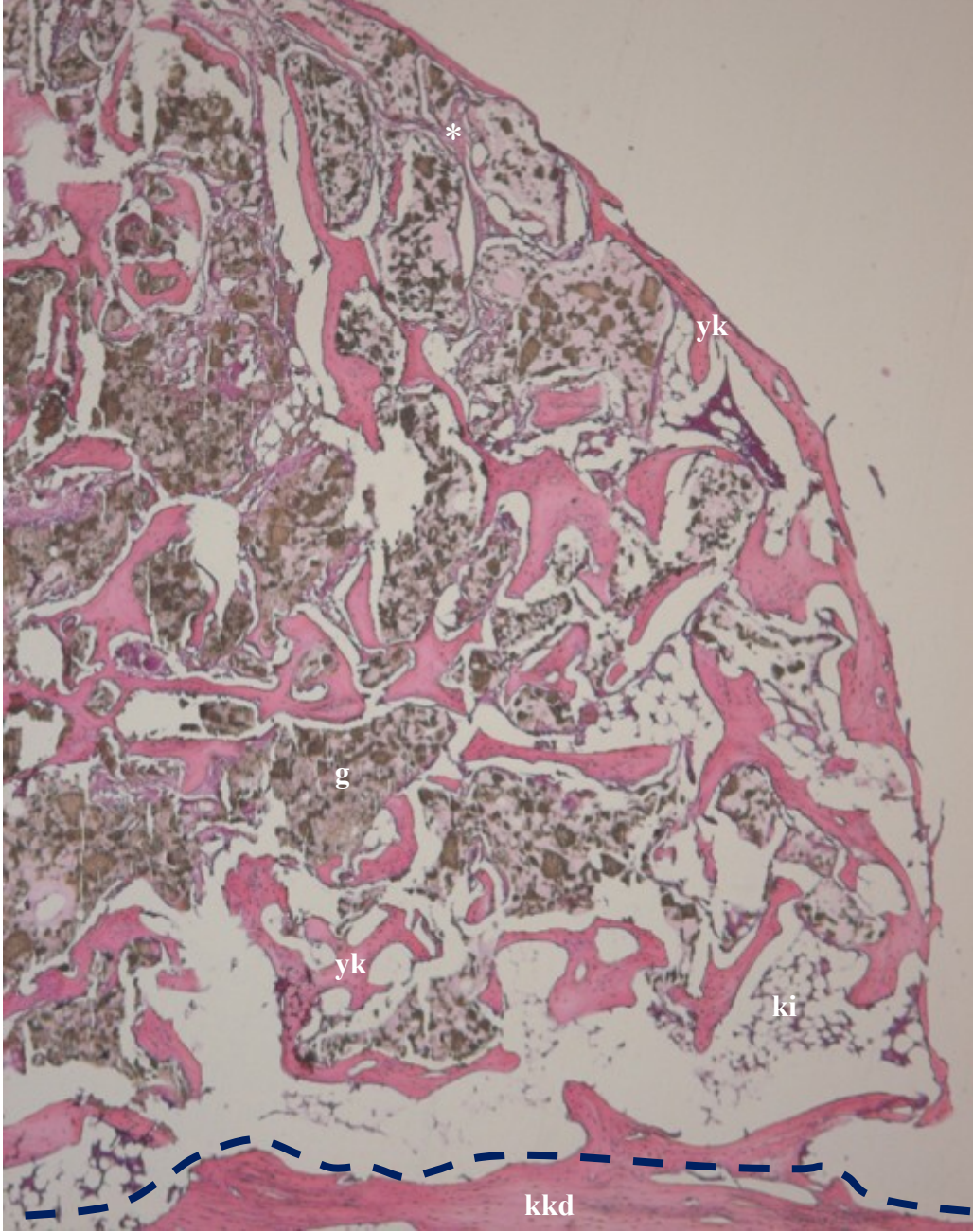
Şekil 4.27 Üçüncü ay grup 3'e ait X400 büyütmede çekilmiş örnek fotoğraf (Oluşan yeni kemik dokusu üzerinde osteositler, osteoblastlar, greft materyali ile ilişkili osteoklast varlığı ve kemik iliği izlenmektedir. ►: osteosit, ob: osteoblast, ok: osteoklast, g: greft, k: kılcal damar, ki: kemik iliği, Boya: HE X400)

**Grup 4:** Çoğu alanı dolduran greft materyalleri etrafında, bir kısmı birbiriyle bağlantı kuran örgü kemik tarzında yeni kemik üretimi izlenmektedir. Bazı greft materyalleri çevresinde birden çok osteoklast varlığı saptandı. Grup 3'e göre osteoklastik aktivite daha fazla olduğu görüldü (Şekil 4.28–4.31).

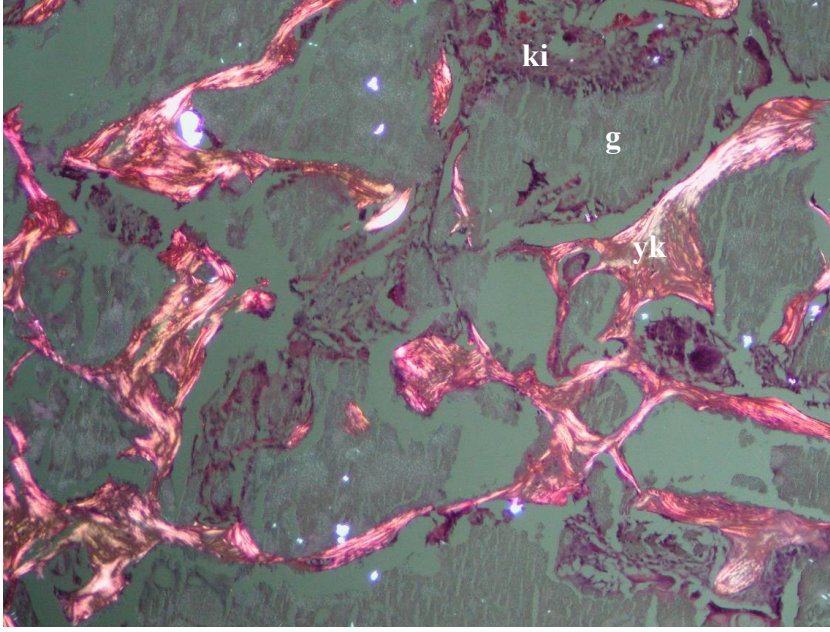


Şekil 4.28 Üçüncü ay grup 4'e ait polarize ışık altında çekilmiş çoğu alanın görüldüğü örnek fotoğraf (\*: fibrosellüler bağ dokusu, ---: konak kemik dokusu birleşim sınırı, g: greft, ki: kemik iliği, kkd: konak kemik dokusu, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X20)

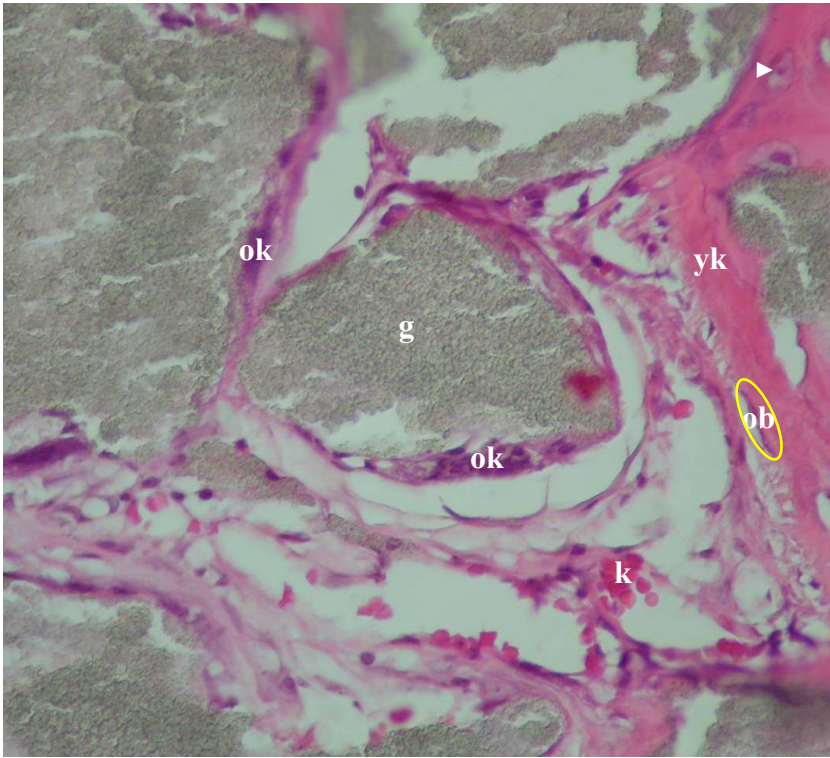




Şekil 4.29 Üçüncü ay grup 4'e ait örnek fotoğraf (Graft materyallerini çevreleyen kemik dokusu, üst kısmı saran fibrosellüler bağ dokusunun yerini almış olan yeni kemik dokusu alanları ve graft materyallerinin arasında kalan alanlarda yer alan geniş kemik iliği alanları izlenmektedir. \*: fibrosellüler bağ dokusu, ---: konak kemik dokusu birleşim sınırı, g: greft, kkd: konak kemik dokusu, ki: kemik iliği, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X40)



Şekil 4.30 Üçüncü ay grup 4'e ait polarize ışık altında X100 büyütmede çekilmiş örnek fotoğraf (Oluşan kemik dokusu alanları net bir şekilde izlenmektedir. g: greft, ki: kemik iliği, yk: yeni oluşan kemik dokusu, Boya: HE X100)



Şekil 4.31 Üçüncü ay grup 4'e ait X400 büyütmede çekilmiş örnek fotoğraf (Oluşan kemik dokusu alanları üzerinde osteositler, osteoblastlar ve greft materyalleri ile ilişkili osteoklastların varlığı dikkati çekmektedir. ►: osteosit, ob: osteoblast, ok: osteoklast, g: greft, k: kılcal damar, Boya: HE X400)



Üçüncü ayda greft uygulanan örneklerde yeni kemik trabekülleri birbiriyle birleşerek greft uygulanan alan içerisinde ağ benzeri bir yapı oluşturduğu görüldü. Greft uygulanmayan diğer gruplarda, alanın dış kısmını takip ederek ilerleyen yeni kemik yapımı mevcut iken alanın merkezinde ise, halen kollajenden zengin bağ dokusu bulunmaktaydı.

#### 4.3.3. Histomorfometrik Bulgular

Yeni oluşan kemik alanlarının ortalama değerleri standart sapma miktarı ile birlikte ve ortanca değerleri  $\mu\text{m}^2$  cinsinden Çizelge 4.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2 Histomorfometrik değerlendirme sonuçları ( $\mu\text{m}^2$ )

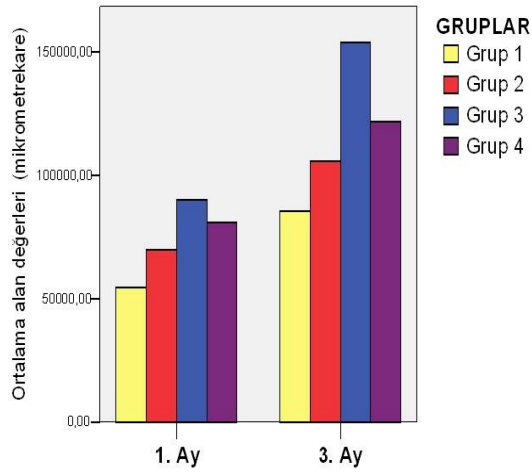
GRUPLAR	1. AY $\bar{X}\pm Ss$	3. AY $\bar{X}\pm Ss$	SONUÇ
<b>Grup 1</b>	54397,17±30685,81	85376,17±45301,21 <sup>a</sup>	p=0,173 p>0,05
<b>Grup 2</b>	69718,83±31767,93	105546,0±30360,19	p=0,345 p>0,05
<b>Grup 3</b>	90140,33±5984,16	153837,8±22561,79 <sup>b</sup>	p=0,028 p<0,05
<b>Grup 4</b>	80647,67±23636,41	121591,5±18716,03	p=0,029 p<0,05
<b>SONUÇ</b>	KW= 4,367 p= 0,224 p>0,05	KW= 10,753 p= 0,013 p<0,05	

$\bar{X}$ : Ortalama değer, Ss: Standart sapma, KW: Kruskal–Wallis ve Wilcoxon testi

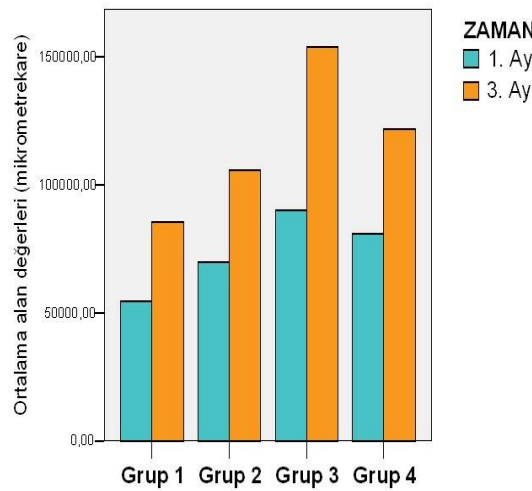
a–b, p=0,005 (p<0,05)

Gruplara ait birinci ay histomorfometrik alan ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulundu ( $p>0,05$ ). Gruplara ait üçüncü ay değerleri karşılaştırıldığında ise, gruplar arası farklılık önemli bulundu ( $p<0,05$ ). Gruplara ait histomorfometrik ölçüm değerleri ikiyeşerli olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile Bio-Oss® kullanılan grup arasındaki farklılık önemli bulunurken ( $p<0,05$ ), diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ( $p>0,05$ ) (Şekil 4.32).

Kontrol grubu ve kan uygulanan gruba ait birinci ve üçüncü ay histomorfometrik alan ölçüm değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunurken ( $p>0,05$ ), Bio-Oss® ve 4Bone™ uygulanan gruplara ait birinci ve üçüncü ay histomorfometrik değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulundu ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.33).



Şekil 4.32 Gruplara ait 1. ve 3. ay histomorfometrik değerlerin karşılaştırılması



Şekil 4.33 Her bir gruba ait 1. ve 3. ay histomorfometrik değerlerin karşılaştırılması

## 5. TARTIŞMA

Kemik defektlerinin tamiri, ağız ve çene yüz cerrahisinde üzerinde yoğun çalışmaların yapıldığı bir alandır (Kent ve ark., 1972; Froum ve ark., 1982; Beirne, 1986; Lukash ve Stephen, 1989; Ohgushi ve ark., 1989; Zide ve Karas, 1992; Georgiade ve ark., 1993). 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 (Klinge ve ark., 1992). 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 (Kent ve ark., 1972; Froum ve ark., 1982; Beirne, 1986; Kent ve ark., 1986a, 1986b; Lukash ve Stephen, 1989; Ohgushi ve ark., 1989; Zide ve Karas, 1992; Byrd ve ark., 1993; Georgiade ve ark., 1993).

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 (Younger ve Chapman, 1989; Banwart ve ark., 1995; Hadjipovlou ve ark., 2000; Göğüş ve ark., 2001; Heary ve ark., 2002).

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 (Gazdag ve ark., 1995; Khan ve ark., 2000). 1999 yılında ABD’de, iliak kemikten greft alınması ve verici bölgenin iyileşmesi işleminin maliyeti 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 yöneltmiştir. Çocuklarda ve osteoporoz şüphesi olan yaşlılarda otogreft elde etmek mümkün değildir (Aslan, 2002). 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 (Bozkaya, 2008).

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 (Froum ve ark., 2006). Bu greft materyallerinden biri olan Bio-Oss<sup>®</sup>'un tüm protein yapıların uzaklaştırılmış olması nedeniyle osteokondüktif bir greft materyali olduğu belirtilmektedir (Bozkaya, 2008). Günümüze kadar yapılan çoğu deneysel ve klinik çalışma, Bio-Oss<sup>®</sup>'un kemik defektlerinde kemik dokusunun yerine geçebilecek bir greft olarak kullanılabilmesini göstermektedir (Richardson ve ark., 1999; Su-Gwan ve ark., 2001; Araujo ve ark., 2002; Kasabah ve ark., 2002; Tadjoeidin ve ark., 2003). Bazı çalışmalarda ise Bio-Oss<sup>®</sup>'un kemik iyileşmesine bir katkı sağlamadığı belirtilmektedir (Pinholt ve ark., 1991; Stassen ve ark., 1994; Merckx ve ark., 1999; Carmagnola ve ark., 2000). Mevcut çalışmada ise, Bio-Oss<sup>®</sup>'un sadece dekortikasyon yapılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla miktarda yeni kemik oluşumuna katkı sağladığı görüldü.

Hastalık bulaştırma riskine sahip olan heterogreftlere ve allogreftlere uygulanan sterilizasyon yöntemleri ile greftlerin hastalık bulaştırma olasılığı önlenilebilmekle birlikte, uygulanan sterilizasyonun greftlerin biyolojik özelliklerini olumsuz yönde etkilemesi söz konusudur. Bu nedenle günümüzde bu greftlere alternatif olarak demineralize kemik matriksi, mercan kaynaklı hidroksiapatit, biyoaktif camlar ve seramikler, değişik matrikslere emdirilmiş kemik morfojenik proteini ve kalsiyum sülfat dihidrat gibi ek morbiditeye neden olmayan ve istenildiği kadar elde edilebilen

alloplastik materyaller mevcuttur. % 60'ı HA, % 40'ı  $\beta$ -TKF'den oluşan 4Bone™ biyoseramik greft materyali de bunlardan biridir (Varlet ve Hingrez, 1985; Einhorn, 1995; Hadjipovlou ve ark., 2000; Göğüş ve ark., 2001; Anonim, 2010b).

Sert doku defekt bölgelerinde uygulandıkları alanlarda uzun süre fiziksel yapılarını koruyan ve son yıllarda kemik greft materyali olarak önemi artan  $\beta$ -TKF esaslı greft malzemeleri klinikte yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Bu materyal özellikle protez öncesi cerrahide, büyük kistlerin cerrahi operasyonu sonrasında kist boşluğunun doldurulmasında, sinüs tabanını yükseltme operasyonunda, kemik hacmini arttırmada, periodontal cerrahi tedavisinde, implant cerrahisinde ve travmatolojide kullanım alanları bulmuştur. Yapılan çalışmalarda,  $\beta$ -TKF'nin tam olarak rezorbe olması için gerekli sürenin 12–18 ay arasında olduğu gösterilmiştir. Kemik grefti uygulamalarında rezorbsiyon hızı ve mekanizmasının anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Uygulanacak olan malzeme yeni kemik yapımında osteoindüktif ve osteokondüktif etki gösterirken, zaman içerisinde ortamdan tamamen uzaklaştırılarak yeni kemikle yer değiştirebilmelidir. Greft malzemesinin ortalama 6–42 ay süreyle varlığının tespit edildiği çeşitli çalışmalar da literatürde bulunmaktadır (Utku, 2006).

Kalsiyum fosfat ve HA esaslı yapılar, kemiğin doğal mineral bileşenlerinden olmalarına rağmen, kemik morfogenezinin baskılanması yönünde etki gösterir ve defekt bölgesinin doğal kemikle dolmasını geciktirirler (Wiltfang, 2003). HA popüler bir kemik greft materyali olmakla birlikte rezorbe olmayan ve çok yoğun bir kristal yapıya sahip materyaldir. Kemik varlığında direkt kemik–HA ara yüzü gözlenebilir. Bu durum iyileşme bölgesinde fibröz doku yoksa daha sık gözlenebilmektedir. Fibröz doku günde 0,5 mm hızla büyürken kemik dokusu fibröz dokuya göre çok daha yavaş bir büyüme (günde yaklaşık olarak 50  $\mu$ m) gösterir. Bu nedenle, greft materyali kemik üzerine yerleştirildiğinde her ne kadar greftin temas halindeki yüzeyinde kemik oluşabilse de materyalin büyük kısmı fibröz doku tarafından çevrilir. Greft materyali kemik dokunun içine, dış çekim boşluğu veya maksiller sinüs gibi benzer bir boşluğa yerleştirildiğinde veya bariyer bir membran ile kaplandığında, yani fibröz dokunun greft materyaline ulaşmasına engel olduğunda ara yüzde gelişen dokunun kemik olması daha olasıdır (Misch, 1999).

Bio-Oss® çok yavaş rezorbe olabilen bir materyaldir ve tamamen rezorbe olabilmesi için 3–6 yıl gibi uzun bir süreye ihtiyaç vardır (Taylor ve ark., 2002). Bio-Oss® ile yapılan çalışmalarda, materyalin rezorbsiyonu konusunda çelişkili

görüşler vardır. Bazı çalışmalarda (Valentini ve ark., 1998, 2000) greftin uygulanmasını takiben rezorbsiyon bulgularının görülmediği, bazı çalışmalarda (Pinholt ve ark., 1991; Hammerle ve ark., 1998; Tadjoedin ve ark., 2003; Orsini ve ark., 2007) kısmi bir rezorbsiyon, bazılarında ise (Clark, 1998; Merckx ve ark., 1999) belirgin bir rezorbsiyon olduğu rapor edilmiştir. Tamimi ve ark. (2006) yaptıkları benzer çalışmada, Bio-Oss® da bir ay sonunda herhangi bir rezorbsiyon bulgusuna rastlayamamışlardır. Mevcut çalışmada, 1. ayda greft kullanılan deneklerde osteoklastik bir aktiviteye rastlanılmazken, ancak 3. ayda greft materyallerinin çevresinde osteoklastlara rastlanıldı.

Osteotomi bölgelerindeki kemik defektlerinde, iyileşme boyunca fibröz doku oluşumu sonucu klinik olarak kaynamama ve enkapsülasyon gibi istenmeyen durumlar oluşabilmektedir. YKR tekniği ile fiziksel bariyer oluşturarak fibröz doku elemanlarının yara bölgesine girişinin engellenmesi ile bu tür istenmeyen durumları ortadan kaldırmaktadır (Mundell ve ark., 1993; Sandberg ve ark., 1993; Zellin ve ark., 1995).

Sandberg ve ark. (1993) yaptıkları çalışmada, rezorbe olabilen bir bariyer membran kullanmışlar ve bir olguda membranın pozisyonunun bozulduğunu saptamışlardır. Bu da hiç istenmeyen bir durumdur. Rezorbe olmayan sert bariyerlerde bu olumsuz durum söz konusu değildir. Çalışmada kullandığımız sert titanyum bariyerin şeklinin ve konumunun bozulmaması rezorbe olabilen diğer bariyerlere göre büyük bir avantaj sağlamaktadır.

Belirli koşullar altında alçak oksijen basıncında osteoprogenitör hücreler kondrojenik hücrelere dönüşebilmektedirler (Aslan, 2002). Sandberg ve ark. (1993) yaptıkları çalışmada, rezorbe olan membran uygulanan defektlerde eser miktarda kıkırdak doku görülürken, rezorbe olmayan membran uygulanan defektlerde daha fazla oranda kıkırdak dokusu saptamışlardır. Kıkırdak dokusunun görülmesi, oksijenlenmenin azaldığını göstermektedir. Rezorbe olmayan membranlarda periosteumdan gelen kanlanma engellenmektedir. Oksijenlenmenin azalması bu sebeptendir (Aslan, 2002). Mevcut çalışmada ise, hiç kıkırdak dokunun saptanmaması oksijenlenmesinin yeterli olduğu yönünde yorumlanmıştır.

YDR tekniği için ilk şekillendirilen membranlar PTFE esastır ve bu rezorbe olmayan membranlar, ilk kez periodontolojide furkasyon defektlerinde ve genel cerrahi ile ortopedide kullanılmıştır. Daha sonraları ise çok çeşitli klinik, laboratuvar ve hayvan çalışmalarında kullanılmıştır. Rezorbe olmayan PTFE esaslı membranlar, doku

sıvılarına karşı seçici geçirgendirler ve bu özelliklerini ancak 3–4 hafta koruyabilmektedirler. Sonrasında ise bakterilerin nüfuz etmesine bağlı olarak enfeksiyon gelişebilmektedir (Pontoriero ve ark., 1989; Grevstad ve Leknes, 1992; Simion ve ark., 1994; Valdevit ve ark., 2000; Mardas ve ark., 2002; Rossa ve ark., 2006; Fontana ve ark., 2008; Dong ve ark., 2010).

YKR tekniğinde, yeterli sertlikte rezorbe olmayan bariyerlerin kullanılması ile (örneğin PTFE ile güçlendirilenler) rezorbe olabilen bariyerlerin (örneğin polilaktik asid) kullanımından daha fazla hacimde kemik sağlandığı rapor edilmiştir (Koichi ve ark., 1998).

YKR tekniğinde sert titanyum bariyerler kullanılabilir. YKR tekniğinde yarım küre benzeri oklüziv sert titanyum bariyerler kullanılarak, yeterli miktarda (3–4 mm yüksekliğinde) yeni kemik elde edilebileceği hem hayvan (Lundgren ve ark., 1998a, 1998b; Seibert ve Nyman, 1990; Schmid ve ark., 1994) hem de insan (Buser ve ark., 1990; Becker ve ark., 1994) çalışmalarında gösterilmiştir.

Tavşanlar, insanlara benzer sert ve yumuşak doku cevabı vermekle birlikte kafatası ve yüz bölgesindeki dokulardaki kemik biyolojisi ile ilgili çalışmalar için uygun memeli hayvan modellerinden birisidir (Siegel ve Mooney, 1990). Mevcut çalışmada, bakımlarının ve beslenmelerinin kolay olması, maliyetlerinin düşük olması, kolay elde edilebilir olması ve elde edilen sonuçların literatürde yapılan diğer çalışmalar (Lundgren, 1998b; Watzinger ve ark., 2000; Van Steenberghe ve ark., 2003; Marechal ve ark., 2005; Tamimi ve ark., 2006; Min ve ark., 2008) ile karşılaştırılabilmesi için tavşan kafatası tercih edildi. Mevcut çalışmada, her bir tavşan kafatasına yerleştirilen bir çift titanyum bariyer ve bariyerlerin içerisine konulan tavşanın kendi kanı (otojen kan) ve bu kan ile karıştırılarak yerleştirilen Bio-Oss® ve 4Bone™ greft materyallerinin yeni kemik oluşumundaki etkinlikleri YKR tekniği kullanılarak karşılaştırılmalı olarak incelendi.

Mevcut çalışmada tavşan kafatasına 9 adet delik açıldı. Yapılan benzer çalışmalarda da bariyerler yerleştirmeden önce tavşan kafatasına çok sayıda delik açılarak dekortikasyon yapıldığı görülmektedir (Van Steenberghe ve ark., 2003; Marechal ve ark., 2005; Murai ve ark., 2005; Min ve ark., 2008). Min ve ark. (2008) ise yaptıkları çalışmada, delik çapının yeni şekillenen kemiğin miktarını etkilemediğini göstermişlerdir.

Kemik morfogenetik proteinleri (KMP), kemik oluşumunda osteoindüktif rol oynarlar. KMP'ler mezenkimal kök hücrelerinin kemik hücrelerine farklılaşmasını tetikleyerek kemik oluşmasını sağlarlar. Bazı KMP'lerin osteoklastik farklılaşmayı inhibe ettikleri bazılarının ise kemiğin yeniden şekillenmesini uyardıkları görülmüştür. Waris ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada, mezenkimal kök hücrelerden kaynaklı bazı KMP'lerin varlığını insan kemik iliğinde saptamışlardır (Waris ve ark., 2010). Mevcut çalışmada, kemikte dekortikasyon yapılarak konak kemik iliği açığa çıkartılmış ve kanama odağı sağlanmış olundu. Konak kemik iliğinde mevcut ve kemik oluşumunda etkili olan KMP'ler etkin hale getirilmiş olundu. Dolayısıyla ekstra olarak dışarıdan kemik oluşumunu başlatmak için her hangi bir materyal kullanmaya gerek kalmamıştır.

Titanyum bariyerler tavşanın kafatasına trefin frezle açılan yuvaya yerleştirilerek (Murai ve ark., 2005; Tamimi ve ark., 2006; Min ve ark., 2008) veya NBSA ile yapıştırılarak (Van Steenberghe ve ark., 2003; Marechal ve ark., 2005) sabitlenebilmektedirler. Kullanımının pratik olması, doku uyumlu olması ve güçlü bir doku yapıştırıcısı olmasından dolayı mevcut çalışmada NBSA tercih edildi. YKR'de sert titanyum bariyerin sabitlenmesinde NBSA'nın kullanılması, ameliyat sırasında vida kullanımına gerek kalmadan pratik olarak kullanım kolaylığı sağlamaktadır. YKR tekniğinde sert titanyum bariyerlerin klinik olarak kullanılmasında, NBSA'nın sağladığı avantaj göz önünde bulundurulduğunda anahtar rol oynayacağı düşünülmektedir. YKR tekniğinde yumuşak doku göçünün önlenmesi açısından titanyum bariyerlerin, kemik elde edilmesi istenilen alanı hermetik olarak kapatması gerektiği düşünüldüğünde, sert titanyum bariyerlerin hermetik olarak kemiğe sabitlenmesinde en kullanışlı yöntemin bariyerlerin NBSA ile kemiğe yapıştırılması olduğu kanısına varılmıştır.

YKR tekniğinde sert titanyum bariyerler ile birlikte çeşitli greft materyalleri kullanılabilir. Titanyum bariyerler ile birlikte greft materyallerinin kullanıldığı çalışmalar, literatürde oldukça sınırlı sayıdadır (Murai ve ark., 2005; Tamimi ve ark., 2006). Eğer ekonomik olarak greft kullanılması mümkün değilse, hastanın kendi kanı kullanılabilceği gibi sadece dekortikasyon yapılarak da yeterli miktarda kemik elde edilebileceği yapılan çalışmada gösterilmiştir.

Tavşanı da içeren hayvan modellerinde, yeni kemik oluşumu ve anjiogenezisin gözlemlenmesi için 4 haftalık bir sürenin yeterli bir zaman dilimi olduğu görüşü hakimdir (Schmid ve ark., 1997; Boo ve ark., 2002; Herron ve ark., 2003). Literatürde yapılan benzer çalışmalarda genelde birinci ve üçüncü ayda oluşan kemik miktarlarına



bakılmıştır (Yamada ve ark., 2003; Murai ve ark., 2005; Tamura ve ark., 2005). Mevcut çalışmada birinci ayda yeni kemik oluşumu gözlemlendi. Üçüncü ayda ise kemik oluşumunun birinci aya göre istatistiksel olarak önemli oranda fazla olduğu görüldü.

Mikro-BT'nin kullanımı, kemik yapılarının üç boyutlu olarak in vitro değerlendirilmesinde Feldkamp ve ark., (1989) tarafından 1989 yılında tanıtıldı. O zamandan beri bu teknoloji trabeküler kemiğin üç boyutlu yapısını değerlendirmede altın standart olmuştur. Mikro-BT değerlendirme, trabeküler kemiğin üç boyutlu olarak yapısını değerlendirmede altın standart olmasına rağmen, kortikal kemiğin mikro-yapısını gösterme değeri nispeten sınırlıdır. Mevcut çalışmada oluşan kemiğin hacmini üç boyutlu olarak değerlendirmede altın standart olduğu için, in vitro olarak mikro-BT kullanıldı (Yang ve ark., 2010).

Kemik hücrelerini, aktivitelerinin ve kemik matriksini in situ olarak direkt değerlendirilebilen tek yöntem histomorfometri olduğu için, kemiği değerlendirmede altın standart olarak kabul edilir (Iwaniec ve ark., 2008; Humadi ve ark., 2010) Mevcut çalışmada, hücresel bazda oluşan değişiklikleri incelemek amacıyla örnekler histopatolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirildi.

Marechal ve ark. (2005) sert titanyum bariyer kullanarak yaptıkları benzer çalışmada, oluşan kemik miktarını mikro-BT ve histolojik kesitler kullanarak değerlendirmişler ve sonuçta mikro-BT ve histolojik kesitlerinden elde edilen veriler arasında yüksek oranda korelasyon bulmuşlar. Mevcut çalışmada da histomorfometrik ve mikro-BT değerlendirme sonuçları arasında korelasyon bulundu.

## 6. SONUÇLAR

Deneysel çalışmamızın bulguları değerlendirildiğinde, aşağıdaki sonuçlar çıkartılabilir:

1. Yumuşak doku hücrelerinin ortama girişi engellenerek, sabit bir çatı sağlandığında, anatomik oluşumların sınırı ötesinde dahi yeni kemik oluşturulabildiği görüldü.
2. Titanyum bariyerlerin farklı greftler ya da otojen kanla doldurulması ile elde edilen yeni kemik miktarlarının birbirlerine yakın miktarda olduğu gözlemlendi.
3. YKR'de deliksiz sert titanyum bariyer ile birlikte otojen kanın kullanılması ve bariyerlerin NBSA ile sabitlenmesi, greft materyallerinin kullanılmasına alternatif olabilir. Bu konuda yapılacak olan yeni hayvan ve insan çalışmaları neticesinde otojen kanın yeni kemik oluşumda daha etkin kullanılabileceği ve gelecekte greftlerin yerini alabileceği düşünülebilir.

## KAYNAKLAR

- Alberius, P., Dahlin, C. and Linde, A. (1992). Role of Osteopromotion in Experimental Bone Grafting to the Skull: A Study in Adult Rats Using a Membrane Technique, *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 50, 829–834.
- Alfaro, F.H. (2006). *Bone Grafting in Oral Implantology Techniques and Clinical Applications*, Quintessence Publishing Co. Inc., London, 9–15p.
- Anonim (2010). Kemik Dokusu, Temmuz, (<http://www.aof.anadolu.edu.tr/kitap/EHSM1219unite07.pdf>)
- Anonim (2010). Mis 4Bone, Ağustos, ([http://www.mis-implants.com/pdf/online\\_catalog/4bone/MC-SB6MF\\_e.pdf](http://www.mis-implants.com/pdf/online_catalog/4bone/MC-SB6MF_e.pdf))
- Araujo, M.G., Sonohara, M., Hayacibara, R., Cardaropoli, G. and Lindhe, J. (2002). Lateral Ridge Augmentation by the Use of Grafts Comprised of Autologous Bone or a Biomaterial. An Experiment in the Dog, *J. Clin. Periodontol.*, 29, 1122–1131.
- Aslan, M. (2002). Kemik Defektlerinin İyileşmesinde Heterojen Kemik Greftinin ve Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu Yönteminin Etkilerinin İncelenmesi ve Karşılaştırılması, Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 2–16s.
- 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.
- Barber, H.D., Lignelli, J., Smith, B.M. and Bartee, B.K. (2007). Using a Dense PTFE Membrane without Primary Closure to Achieve Bone and Tissue Regeneration, *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 65, 748–752.
- Barnett, P., Jarman, F.C., Goodge, J., Silk, G. and Aickin, R. (1998). Randomised Trial of Histoacryl Blue Tissue Adhesive Glue Versus Suturing in The Repair of Paediatric Lacerations, *J. Paediatr. Child. Health.*, 34, 548–550.
- Becker, W., Dahlin, C., Becker, B.E., Lekholm, U., Van Steenberghe, D., Higuchi, K. and Kultje, C. (1994). The Use of PTFE Barrier Membranes for Bone Promotion Around Titanium Implants Placed into Extraction Sockets: A Prospective Multicenter Study, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 9, 31–40.
- Behring, J., Junker, R., Walboomers, X.F., Chessnut, B. and Jansen, J.A. (2008). Toward Guided Tissue and Bone Regeneration: Morphology, Attachment, Proliferation, and Migration of Cells Cultured on Collagen Barrier Membranes. A Systematic Review, *Odontology.*, 96, 1–11.
- 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.
- Bernard, G.W. (1991). Healing and Repair of Osseous Defects, *Dent. Clin. North Am.*, 35, 469–477.
- 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.
- 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.

- 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 II, *J. Periodontol.*, 60, 675–682.
- 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.
- 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.
- Bruce, R.A. and Dziewiatkowski, D.D. (1987). Differentiation of the Organic Matrix in Bone Repair, *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 45, 939–944.
- Bruns, T.B., Simon, H.K., McLario, D.J., Sullivan, K.M., Wood, R.J. and Anand, K.J. (1996). Laceration Repair Using a Tissue Adhesive in a Children's Emergency Department, *Pediatrics.*, 98, 673–675.
- Buser, D., Bragger, U., Lang, N.P. and Nyman, S. (1990). Regeneration and Enlargement of Jaw Bone Using Guided Tissue Regeneration, *Clin. Oral Implants. Res.*, 1, 22–32.
- Byrd, H.S., Hobar, P.C. and Shewmake, K. (1993). Augmentation of the Craniofacial Skeleton with Porous Hydroxylapatite Granulas, *Plast. Reconst. Surg.*, 91, 15–22.
- Carmagnola, D., Berglundh, T., Araujo, M., Albrektsson, T. and Lindhe, J. (2000). Bone Healing Around Implants Placed in a Jaw Defect Augmented with Bio-Oss. An Experimental Study in Dogs, *J. Clin. Periodontol.*, 27, 799–805.
- Cheng, W. and Saing, H. (1997). A prospective Randomized Study of Wound Approximation with Tissue Glue in Circumcision in Children, *J. Paediatr. Child. Health*, 33, 515–516.
- Chierico, A., Valentini, R., Majzoub, Z., Piattelli, A., Scarano, A., Okun, L. and Cordioli, G. (1999). Electrically Charged GTAM Membranes Stimulate Osteogenesis in Rabbit Calvarial Defects, *Clin. Oral Implants Res.*, 10, 415–424.
- Clark, A.E. (1998). Re: Comparison of Porous Bone Mineral and Biologically Active Glass in Critical-Sized Defects, *J. Periodontol.*, 69, 1312–1314.
- Cortellini, P. and Tonetti, M.S. (2000). Focus on Intrabony Defects: Guided Tissue Regeneration, *Periodontol.*, 22, 104–132.
- Cosyn, J. and De Bruyn, H. (2009). Guided Bone Regeneration: General Survey, *Rev. Belge Med. Dent.*, 64, 160–172.
- Currey, J.D. (1988). The Effect of Porosity and Mineral Content on the Young's Modulus of Elasticity of Compact Bone, *J. Biomech.*, 21, 131–139.
- Çelik, D. (2006). Tavşanlarda Septal Kartilajın Anterior Nazal Spinaya Tespiti İçin Kullanılan N-Butil-2 Siyanoakrilat (Histoacryl) Etkinliği ve Histopatolojik Değerlendirilmesi (Deneysel Çalışma), *Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, İstanbul*, 24–38s.
- Çizmeli, M.O. ve Ilgıt, E.T. (1992). İntrakraniyal Lezyonlarda Girişimsel Nöroradyoloji, *Türk Nöroşirürji Derg.*, 4, 236–247.
- Dahlin, C., Linde, A., Gottlow, J. and Nyman, S. (1988). Healing of Bone Defects by Guided Tissue Regeneration, *J. Plast. Reconst. Surg.*, 81, 672–676.
- Dahlin, C., Gottlow, J., Linde, A. and Nyman, S. (1990). Healing of Maxillary and Mandibular Bone Defects Using a Membrane Technique, *Scand. J. Plast. Reconstr. Hand Surg.*, 24, 13–19.

- Dahlin, C., Alberius, P. and Linde, A. (1991). Osteopromotion for Cranioplasty. An Experimental Study in Rats Using a Membrane Technique, *J. Neurosurg.*, 74, 487–491.
- Doblin, J.M., Salkin, L.M., Mellado, J.R., Freedman, A.L. and Stein M.D. (1996). A Histologic Evaluation of Localized Ridge Augmentation Utilizing DFDBA in Combination with e-PTFE Membranes and Stainless Steel Bone Pins in Humans, *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 16, 120–129.
- Dong, L., Hongyu, X. and Gao, Z. (2010). Augmentation Rhinoplasty with Expanded Polytetrafluoroethylene and Prevention of Complications, *Arch. Facial Plast. Surg.*, 12, 246–251.
- Efeoğlu, A. (2009). Periodontal Kemik Cerrahisi, Şubat ([http://www.istanbul.edu.tr/dishekimligi/notlar/Periodontal\\_Kemik\\_Cerrahisi.pdf](http://www.istanbul.edu.tr/dishekimligi/notlar/Periodontal_Kemik_Cerrahisi.pdf))
- Einhorn, T.A. (1995). Current Concepts Review: Enhancement of Fracture Healing, *J. Bone Joint. Surg.*, 77, 940–956.
- Ellis, D.A.F. and Shaikh, A. (1990). The Ideal Tissue Adhesive in Facial Plastic and Reconstructive Surgery, *J. Otolaryngol.*, 19, 68–72.
- Elmasalme, F.N., Matbouli, S.A. and Zuberi, M.S. (1995). Use of Tissue Adhesive in the Closure of Small Incisions and Lacerations, *J. Pediatr. Surg.*, 30, 837–838.
- Erdoğan, D., Hatipoğlu, M., Görgün M. ve Ilgaz, C. (1999). Genel Histoloji, Hatipoğlu Yayın Evi, Ankara, 107–117s.
- Erkmen, E., Yücel, E. ve Günhan, Ö. (2004). Spongioza Blok Kemik Greftinin, Dura Mater veya Fascia Lata Greft Materyalleri ile Birlikte Uygulandığı Segmental Osteotomiler Sonrasında İyileşmenin Histopatolojik Olarak İncelenmesi, *G.Ü. Diş Hek. Fak. Derg.*, 21, 187–196.
- Evrard, S., Dumonceau, J.M., Delhaye, M., Golstein, P., Deviere, J. and Le Moine, O. (2003). Endoscopic Histoacryl Obliteration vs. Propranolol in The Prevention of Esophagogastric Variceal Rebleeding: A Randomized Trial, *Endoscopy.*, 35, 729–735.
- Finkemeier, C.G. (2002). Bone-Grafting and Bone-Graft Substitutes, *J. Bone Joint Surg. Am.*, 84, 454–464.
- Fontana, F., Santoro, F., Maiorana, C., Iezzi, G., Piattelli, A. and Simion, M. (2008). Clinical and Histologic Evaluation of Allogeneic Bone Matrix Versus Autogenous Bone Chips Associated with Titanium-Reinforced e-PTFE Membrane for Vertical Ridge Augmentation: A Prospective Pilot Study, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*, 23, 1003–1012.
- 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.
- 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, 211–219p.
- Garg, K.A. (2004). Bone Biology, Harvesting, Grafting for Dental Implants: Rationale and Clinical Applications, Quintessence Publishing Co. Ltd., Chicago, 21–33p.
- 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.
- Georgiade, N.G., Hanker, J., Ruff, G. and Levin, S. (1993). The Use of Particulate Hydroxylapatite and Plaster of Paris in Aesthetic and Reconstructive Surgery, *Aesthetic Plast. Surg.*, 17, 85–92.

- Glowacki, J. (1992). Tissue Response to Bone-Derived Implants. In: Habal, M.B. and Reddi, A.H. Bone Grafts & Bone Substitutes, W.B.Saunders Co., Philadelphia, 84-92p.
- Gottlow, J. (1993). Guided Tissue Regeneration Using Bioresorbable and Nonresorbable Devices: Initial Healing and Long-Term Results, *J. Periodontol.*, 64, 1157-1165.
- Göğüş, A., Şener, N., Akman, Ş. ve Bilgiç, B. (2001). Kemik Defektlerinin İyileştirilmesinde Kalsiyum Sülfat ve Kalsiyum Hidroksiapatitin Karşılaştırılması, *Hacettepe Ortopedi Derg.*, 11, 49-54.
- Göktas, N., Karcıoglu, O., Coskun, F., Karaduman, S. and Menderes, A. (2002). Comparison of Tissue Adhesive and Suturing in the Repair of Lacerations in the Emergency Department, *Eur. J. Emerg. Med.*, 9, 155-158.
- Greenstein, G., Greenstein, B., Cavallaro, J. and Tarnow, D. (2009). The role of Bone Decortication in Enhancing the Results of Guided Bone Regeneration: A Literature Review, *J. Periodontol.*, 80, 175-189.
- Grevstad, H.J. and Leknes, K.N. (1992). Epithelial Adherence to Polytetrafluoroethylene (PTFE) Material, *Scand. J. Dent. Res.*, 100, 236-239.
- Güven, O. ve Keskin, A. (2001). Çağdaş Preprotetik Cerrahi, *Özyurt Matbaası*, Ankara, 77-98s.
- 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.
- Hammerle, C.H., Chiantella, G.C., Karring, T. and Lang, N.P. (1998). The Effect of a Deproteinized Bovine Bone Mineral on Bone Regeneration Around Titanium Dental Implants, *Clin. Oral Implants Res.*, 9, 151-162.
- 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.
- 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. (Belle Mead NJ)*, 32, 581-584.
- 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.
- Iwaniec, U.T., Wronski, T.J. and Turner, R.T. (2008). Histological Analysis of Bone, *Methods Mol. Biol.*, 447, 325-341.
- Junqueira, L.C. and Carneiro, J. (2006). Temel Histoloji, Nobel Tıp Kitabevleri (Çeviri: AYTEKİN, Y., SOLAKOĞLU, S.), İstanbul, 141-154s.
- Kahnberg, K.E. (2005). Bone Grafting Techniques for Maxillary Implants, Blackwell Publishing Ltd., Oxford, 1-5p.
- Kalfas, I. (2001). Principles of Bone Healing, *Neurosurg. Focus*, 10, 1-5.
- Karaca, İ., Çıldır, Ö., Sabuncuoğlu, B. ve Akbay, C. (1999). Saf Mineralize Kemik Grefti Pyrostun Membranlı ve Membransız Uygulamalarında Kemik İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Deneysel Olarak İncelenmesi, *Cumhuriyet Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.*, 2, 91-97.
- Kasabah, S., Simunek, A., Krug, J. and Lecaro, M.C. (2002). Maxillary Sinus Augmentation with Deproteinized Bovine Bone (Bio-Oss) and Implantent Dental Implant System. Part II. Evaluation of Deprotienized Bovine Bone (Bio-Oss) and Implant Surface, *Acta Medica. (Hradec Kralove)*, 45, 167-171.



- 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.
- 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.
- 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.
- Khan, S.N., Tomin, E. and Lane, J.M. (2000). Clinical Applications of Bone Graft Substitutes, *Orthop. Clin. North Am.*, 31, 389–398.
- Klein–Nulend, J., Nijweide, P.J. and Burger, E.H. (2003). Osteocyte and Bone Structure, *Curr. Osteoporos. Rep.*, 1, 5–10.
- 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.
- Koichi, I., Koichi, N. and Murai, S. (1998). Effects of Bioabsorbable and Non–Resorbable Barriers on Bone Augmentation in Rabbit Calvaria. *J. Periodontol.*, 69, 1229–1237.
- Kökden, A. ve Türker, M. (1999). Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Kemik Greftleri ve Biyomateryaller, *Cumhuriyet Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.*, 2, 134–140.
- Kuo, M.J., Yeh, H.Z., Chen, G.H., Poon, S.K., Yang, S.S., Lien, H.C. and Chang, C.S. (2007). Improvement of Tissue–Adhesive Obliteration of Bleeding Gastric Varices Using Adjuvant Hypertonic Glucose Injection: A Prospective Randomized Trial, *Endoscopy.*, 39, 487–491.
- Kurtiş, B., Ünsal, B. ve Akbay, C. (2001). Sıçanlarda Subkutan Olarak Yerleştirilen Kollagen Yapısındaki Membranların Rezorbsiyon Özelliklerinin Transmisyon Elektron Mikroskopunda İncelenmesi, *G.Ü. Diş Hek. Fak. Derg.*, 18, 13–18.
- Lang, N.P., Hammede, C.H., Bragger, U., Lehman, B. and Nyman, S.R. (1994). Guided Tissue Regeneration in Jawbone Defects Prior to Implant Placement, *Clin. Oral Implant Res.*, 5, 92–97.
- Lekholm, U. and Zarb, G.A. (1985). Patient Selection and Preparation. In: Branemark, P.I., Zarb G.A. and Albrektsson, T. *Tissue–Integrated Prosthesis, Osseointegration in Clinical Dentistry*, Quintessence Publishing Co. Inc., Chicago, 199–209p.
- 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.
- Lukash, F.H. and Stephen, A.S. (1989). Functional Mandibular Reconstruction: Prevention of the Oral Invalid, *Plast. Reconstr. Surg.*, 84, 234–244.
- Lundgren, A., Lundgren, D. and Taylor, A. (1998). Influence of Barrier Occlusiveness on Guided Bone Augmentation. An Experimental Study in the Rat, *Clin. Oral Implants Res.*, 9, 251–260.
- Lundgren, A.K., Sennerby, L. and Lundgren, D. (1998). Guided Jaw–bone Regeneration Using an Experimental Rabbit Model, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 27, 135–140.
- Lundgren, D., Nyman, S., Mathisen, T., Isaksson, S. and Klinge, B. (1992). Guided Bone Regeneration of Cranial Defects, Using Biodegradable Barriers: An Experimental Pilot Study in the Rabbit, *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 20, 257–260.

- 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.
- Mardas, N., Kostopoulos, L. and Karring, T. (2002). Bone and Suture Regeneration in Calvarial Defects by e-PTFE-Membranes and Demineralized Bone Matrix and the Impact on Calvarial Growth: An Experimental Study in the Rat, *J. Craniofac. Surg.*, 13, 453–462.
- 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.
- Marechal, M., Luyten, F., Nijs, J., Postnov, A., Schepers, E. and Van Steenberghe, D. (2005). Histomorphometry and Micro-Computed Tomography of Bone Augmentation Under a Titanium Membrane, *Clin. Oral Implants Res.*, 16, 708–714.
- Matsuzaka, K., Shimono, M. and Inoue, T. (2001). Characteristics of Newly Formed Bone During Guided Bone Regeneration: Observations by Immunohistochemistry and Confocal Laser Scanning Microscopy, *Bull. Tokyo Dent. Coll.*, 42, 225–234.
- Mayfield, L.J., Skoglund, A., Hising, P., Lang, N.P. and Attström, R. (2001). Evaluation Following Functional Loading of Titanium Fixtures Placed in Ridges Augmented by Deproteinized Bone Mineral: A human Case Study, *Clin. Oral Implants Res.*, 12, 508–514.
- Merkx, M.A., Maltha, J.C., Freihofer, H.P. and Kuijpers-Jagtman, A.M. (1999). Incorporation of Three Types of Bone Block Implants in The Facial Skeleton, *Biomaterials*, 20, 639–645.
- Miller, M.D. (1996). *Review of Orthopaedics*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1–36p.
- Min, S., Sato, S., Saito, M., Ebihara, H., Arai, Y. and Ito, K. (2008). Micro-Computerized Tomography Analysis: Dynamics of Bone Augmentation within a Titanium Cap in Rabbit Calvarium, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 106, 892–895.
- Misch, C.E. (1999). *Contemporary Implant Dentistry*, Mosby, St. Louis, Missouri, 451–456p.
- Mundell, R.D., Mooney, M.P., Siegel, M.I. and Losken, A. (1993). Osseous Guided Tissue Regeneration Using A Collagen Barrier Membrane, *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 51, 1004–1012.
- Murai, M., Sato, S., Koshi, R., Yokoyama, K., Ikeda, K., Narukawa, M., Takayama, T., Yoshinuma, N. and Ito, K. (2005). Effects of the Enamel Matrix Derivative and Beta-Tricalcium Phosphate on Bone Augmentation within a Titanium Cap in Rabbit Calvarium, *J. Oral Sci.*, 47, 209–217.
- Müftüoğlu, S. (1993). Kemik Nasıl Oluşur, *Bilim ve Teknik Derg.*, 26, 907.
- Nevins, M. and Jovanovic, S.A. (1997). Localized Bone Reconstruction as an Adjunct to Dental Implant Placement, *Curr. Opin Periodontol.*, 4, 109–118.
- Nyman, S., Lang, N.P., Buser, D. and Bragger, U. (1990). Bone Regeneration Adjacent to Titanium Dental Implants Using Guided Tissue Regeneration: A Report of Two Cases, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*, 5, 9–14.
- Nyman, S. (1991). Bone Regeneration Using the Principle of Guided Tissue Regeneration, *J. Clin. Periodontol.*, 18, 494–498.

- Ogiso, B., Hughes, F.J., Melcher, A.H. and McCulloch, C.A. (1991). Fibroblasts Inhibit Mineralised Bone Nodule Formation by Rat Bone Marrow Stromal Cells In Vitro, *J. Cell Physiol.*, 146, 442–450.
- 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.
- Orsini, G., Scarano, A., Degidi, M., Caputi, S., Iezzi, G. and Piattelli, A. (2007). Histological and Ultrastructural Evaluation of Bone Around Bio-Oss Particles in Sinus Augmentation, *Oral Dis.*, 13, 586–593.
- Osmond, M.H., Quinn, J.V., Sutcliffe T., Jarmuske M. and Klassen T.P. (1999). A Randomized, Clinical Trial Comparing Butylcyanoacrylate with Octylcyanoacrylate in The Management of Selected Pediatric Facial Lacerations, *Acad. Emerg. Med.*, 6, 171–177.
- Ozturan, O., Miman, M.C., Aktas, D. and Oncel, S. (2001). Butylcyanoacrylate Tissue Adhesive for Columellar Incision Closure, *J. Laryngol. Otol.*, 115, 535–540.
- Park, J.B. (2010). Healing of Extraction Socket Grafted with Deproteinized Bovine Bone and Acellular Dermal Matrix: Histomorphometric Evaluation, *Implant Dent.*, 19, 307–313.
- Parrish, L.C., Miyamoto, T., Fong, N., Mattson, J.S. and Cerutis, D.R. (2009). Non-Bioabsorbable vs. Bioabsorbable Membrane: Assessment of Their Clinical Efficacy in Guided Tissue Regeneration Technique. A Systematic Review, *Journal of Oral Science*, 51, 383–400.
- Pinholt, E.M., Bang, G. and Haanaes, H.R. (1991). Alveolar Ridge Augmentation in Rats by Bio-Oss, *Scand. J. Dent. Res.*, 99, 154–161.
- Pontoriero, R., Lindhe, J., Nyman, S., Karring, T., Rosenberg, E. and Sanavi, F. (1989). Guided Tissue Regeneration in The Treatment of Furcation Defects in Mandibular Molars. A Clinical Study of Degree III Involvements, *J. Clin. Periodontol.*, 16, 170–174.
- Pretorius, J.A., Melsen, B., Nel, J.C. and Germishuys, P.J. (2005). A Histomorphometric Evaluation of Factors Influencing the Healing of Bony Defects Surrounding Implants, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 20, 387–398.
- Quinn, J.V., Drzewiecki, A., Li, M.M., Stiell, I.G., Sutcliffe, T., Elmslie, T.J. and Wood, W.E. (1993). A Randomized, Controlled Trial Comparing A Tissue Adhesive with Suturing in the Repair of Pediatric Facial Lacerations, *Ann. Emerg. Med.*, 22, 1130–1135.
- Richardson, C.R., Mellonig, J.T., Brunsvold, M.A., McDonnell, H.T. and Cochran, D.L. (1999). Clinical Evaluation of Bio-Oss: A Bovine-Derived Xenograft for the Treatment of Periodontal Osseous Defects in Humans, *J. Clin. Periodontol.*, 26, 421–428.
- Roos, R.P. (2001). Controlling New Prion Diseases, *N. Engl. J. Med.*, 344, 1548–1551.
- Ross, M.H. and Reith, E.J. (1985). *Histology a Text and Atlas*, Lippincott Comp., Newyork, 138–171p.
- Rossa, M.L., Lima, L.A., Pustiglioni, F.E., Hespanhol, A.M., Kon, S., Grigolli Filho, J. and Novo, N.F. (2006). SEM Analyses of Bacterial Contamination of e-PTFE Membranes and GTR Clinical Results, *J. Int. Acad. Periodontol.*, 8, 115–124.
- Sandberg, E., Dahlin, C. and Linde, A. (1993). Bone Regeneration by the Osteopromotion Technique Using Bioabsorbable Membranes: An Experimental Study in Rats, *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 51, 1106–1114.

- Santamaria, J., Garcia, A.M., De Vicente, J.C., Landa, S. and Lopez-Arranz, J.S. (1998). Bone Regeneration After Radicular Cyst Removal with and without Guided Bone Regeneration, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 27, 118–120.
- Saygun, O., Topaloglu, S., Avsar, F.M., Ozel H., Hucumenoglu, S., Sahin, M. and Hengirmen, S. (2006). Reinforcement of the Suture Line with An ePTFE Graft Attached with Histoacryl Glue in Duodenal Trauma, *Can. J. Surg.*, 49, 107–112.
- Seibert, J. and Nyman, S. (1990). Localized Ridge Augmentation in Dogs: A Pilot Study Using Membranes and Hydroxyapatite, *J. Periodontol.*, 61, 157–165.
- Schenk R.K., Buser, D., Hardwick, W.R. and Dahlin, C. (1994). Healing Pattern of Bone Regeneration in Membran, E-Protected Defects: A Histologic Study in the Canine Mandible, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 9, 13–29.
- Schmid, J., Hammerle, C.H., Olah, A.J. and Lang, N.P. (1994). Membrane Permeability is Unnecessary for Guided Generation of New Bone. An Experimental Study in the Rabbit, *Clin. Oral Implants Res.*, 5, 125–130.
- 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.
- Schmitz, J.P., Schwartz, Z., Hollinger, J.O. and Boyan, B.D. (1990). Characterization of Rat Calvarial Nonunion Defects, *Acta Anat. (Basel)*, 138, 185–192.
- Siedentop, K.H., Harris, D.M. and Loewy, A. (1983). Experimental Use of Fibrin Tissue Adhesive in Middle Ear Surgery, *Laryngoscope.*, 93, 1310–1313.
- Siegel, M.I and Mooney, M.P. (1990). Appropriate Animal Models for Craniofacial Biology, *Cleft Palate J.*, 27, 18–25.
- Sikavitsas V.I., Temenoff J.S. and Mikos A.G. (2001). Biomaterials and Bone Mechanotransduction, *Biomaterials*, 22, 2581–2593.
- Simion M., Trisi, P., Maglione, M. and Piattelli, A. (1994). A Preliminary Report on a Method for Studying the Permeability of Expanded Polytetrafluoroethylene Membrane to Bacteria In Vitro: A Scanning Electron Microscopic and Histological Study, *J. Periodontol.*, 65, 755–761.
- Simion, M., Scarano, A., Gionso, L. and Piattelli, A. (1996). Guided Bone Regeneration Using Resorbable and Nonresorbable Membranes: A Comparative Histologic Study in Humans, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 11, 735–742.
- Soehendra, N., Grimm, H., Nam, V.C. and Berger, B. (1987). N-butyl-2-Cyanoacrylate: A Supplement to Endoscopic Sclerotherapy, *Endoscopy*, 19, 221–224.
- Stassen, L.F., Hislop, W.S., Still, D.M. and Moos, K.F. (1994). Use of Anorganic Bone in Periapical Defects Following Apical Surgery—A Prospective Trial, *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 32, 83–85.
- 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.
- Stevenson S. (1999). Biology of Bone Grafts, *Orthop. Clin. North Am.*, 30, 543–552.
- Sudarsan, S., Arun, K.V., Priya, M.S. and Arun, R. (2008). Clinical and Histological Evaluation of Alloderm GBR and BioOss in The Treatment of Siebert's Class I Ridge Deficiency, *J. Indian Soc. Periodontol.*, 12, 73–78.
- Su-Gwan, K., Hak-Kyun, K. and Sung-Chul, L. (2001). Combined Implantation of Particulate Dentine, Plaster of Paris, and a Bone Xenograft (Bio-Oss) for Bone Regeneration in Rats, *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 29, 282–288.

- Tadjoedin, E.S., De Lange, G.L., Bronckers, A.L., Lyaruu, D.M. and Burger, E.H. (2003). Deproteinized Cancellous Bovine Bone (Bio-Oss) as Bone Substitute for Sinus Floor Elevation. A Retrospective, Histomorphometrical Study of Five Cases, *J. Clin. Periodontol.*, 30, 261–270.
- Tamimi, F.M., Torres, J., Tresguerres, I., Clemente, C., Lopez-Cabarcos, E. and Blanco, L.J. (2006). Bone Augmentation in Rabbit Calvariae: Comparative Study Between Bio-Oss and a Novel Beta-TCP/DCPD Granulate, *J. Clin. Periodontol.*, 33, 922–928.
- Tan, P.C., Hou, M.C., Lin, H.C., Liu, T.T., Lee, F.Y., Chang, F.Y. and Lee, S.D. (2006). A Randomized Trial of Endoscopic Treatment of Acute Gastric Variceal Hemorrhage: N-butyl-2-Cyanoacrylate Injection Versus Band Ligation, *Hepatology.*, 43, 690–697.
- 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, *Archives of Oral Biology*, 45, 1059–1064.
- Taylor, J. C., Cuff, S. E., Leger, J. P., Morra, A. and Anderson, G. I. (2002). In Vitro Osteoclast Resorption of Bone Substitute Biomaterials Used for Implant Site Augmentation: A Pilot Study, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 17, 321–330.
- Türker, M. ve Yücetaş, Ş. (1999). *Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi*, Atlas Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara, 456s.
- Urist, M., O'Connor, B.T. and Burwell, R.G. (1994). *Bone Grafts, Derivates and Substitutes*, Butterworth-Heinemann Comp., Oxford, 3–80p.
- Utku, C. (2006). *Deneysel Kemik Defektlerinde Uygulanan Eriyebilen Greft Materyalinin Biyolojik Etkilerinin İncelenmesi (Rat, Tibia ve Viseral Organlar)*, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 5–29s.
- Valdevit, A., Türegün, M., Kambic, H., Siemionow, M. and Zins, J. (2000). Cranial Defect Repair Using e-PTFE: Part I. Evaluation of Bone Stiffness, *J. Biomed. Mater. Res.*, 53, 62–66.
- Valentini, P., Abensur, D., Densari, D., Graziani, J.N. and Hammerle, C. (1998). Histological Evaluation of Bio-Oss in a 2-Stage Sinus Floor Elevation and Implantation Procedure. A human Case Report, *Clin. Oral Implants. Res.*, 9, 59–64.
- Valentini, P., Abensur, D., Wenz, B., Peetz, M. and Schenk, R. (2000). Sinus Grafting with Porous Bone Mineral (Bio-Oss) for Implant Placement: A 5-year Study on 15 Patients, *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 20, 245–253.
- Van Steenberghe, D., Johansson, C., Quirynen, M., Molly, L., Albrektsson, T. and Naert, I. (2003). Bone Augmentation by Means of a Stiff Occlusive Titanium Barrier, *Clin. Oral Implants Res.*, 14, 63–71.
- Varlet, A. and Hingrez, M. (1985). Osteogenetic Induction by Antibiotic Loaded Plaster of Paris Pellets Combined with Decalcified Bone Matrix, *Rev. Chir. Orthop.*, 71, 73–78.
- Waris, V., Waris, E., Sillat, T. and Konttinen, Y.T. (2010). BMPs in Periprosthetic Tissues Around Aseptically Loosened Total Hip Implants, *Acta Orthop.*, 81, 420–426.
- Watzinger, F., Luksch, J., Millesi, W., Schopper, C., Neugebauer, J., Moser, D. and Ewers, R. (2000). Guided Bone Regeneration with Titanium Membranes: A Clinical Study, *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 38, 312–315.
- Webb, J.C.J. and Tricker, J. (2000). A Review of Fracture Healing, *Current Orthopaedics*, 14, 457–463.



- Wiltfang, J., Schlegel, K.A., Schultze–Mosgau, S., Nkenke, E., Zimmermann, R. and Kessler, P. (2003). Sinus Floor Augmentation with Beta–Tricalciumphosphate (Beta–TCP): Does Platelet–Rich Plasma Promote Its Osseous Integration and Degradation, *Clin. Oral Implants. Res.*, 14, 213–218.
- Yamada, Y., Nanba, K. and Ito, K. (2003). Effects of Occlusiveness of a Titanium Cap on Bone Generation Beyond the Skeletal Envelope in the Rabbit Calvarium, *Clin. Oral Implants Res.*, 14, 455–463.
- Yang, Y., Li, W., Liu, G., Zhang, X., Chen, J., Wu, W., Guan, Y., Xiong, Y., Tian, Y. and Wu, Z. (2010). 3D Visualization and Quantification of Rat Cortical Bone Porosity Using a Desktop Micro–CT System: A Case Study in the Tibia, *J. Microsc.*, 240, 32–37.
- Yavuz, S.Ş, Kaplan, M., Kut, M.S. ve Demirtaş, M.M. (2003). Kardiyovasküler Cerrahide Doku Yapıştırıcısı Olarak Kullanılan Etil 2–Siyanoakrilat’ın Antibakteriyal Etkinliğinin ve Mikrobiyal Kontaminasyon Riskinin Araştırılması, *Türk Göğüs Kalp Damar Cer. Derg.*, 11, 141–146.
- Younger, E.M. and Chapman, M.W. (1989). Morbidity at Bone Graft Donor Sites, *J. Orthop. Trauma.*, 3, 192–195.
- Zellin, G., Gritli–Linde, A. and Linde, A. (1995). Healing of Mandibular Defects with Different Biodegradable and Nonbiodegradable Membranes: An Experimental Study in Rats, *Biomaterials*, 16, 601–609.
- 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	Şeref EZİRGANLI
Doğum Yeri ve Tarihi	Bafra, 29/12/1980
Medeni Hali	Bekar
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 58140-Sivas.
E-posta Adresi	seref.ezirganli@gmail.com

### Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Bafra Lisesi, 1995–1998
Yüksek Lisans	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 1999–2004
Doktora	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 2006–2010

### İş Tecrübesi

Cumhuriyet Üniversitesi	Araştırma görevlisi, 2009–
-------------------------	----------------------------