

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**İŞLENMİŞ DENTİNİN KEMİK FORMASYONU ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Uğur MERCAN

**Samsun
Aralık-2012**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**İŞLENMİŞ DENTİNİN KEMİK FORMASYONU ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Uğur MERCAN

Doç. Dr. Mahmut SÜMER

**Samsun
Aralık-2012**

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince ve çalışmalarımın proje aşamasından sonuçlandırılmasına kadar geçen bütün süreç boyunca, bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, hocalık ve ağabeylik hislerini birlikte yaşatan, tezimin gerçekleştirilmesinde büyük emeği geçen Sayın Doç. Dr. Mahmut Sümer'e, doktora eğitimime ve tezime sayısız katkıları bulunan, çalışmalarımız boyunca anlayışlı, hoşgörülü, yapıcı ve eğitici olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nergiz YILMAZ'a, çalışma temposunun yoğunluğuna rağmen her fırsatta gerek lisans gerekse doktora hayatım boyunca bilimselliği ve vizyonu ile yol gösterici olan, tezime büyük katkıları bulunan Sayın Prof. Dr. Ferda TAŞAR'a, bilimsel yapıcı eleştirileri ve gösterdiği büyük özveriler için Sayın Doç. Dr. Pınar SÜMER'e, tez izleme komitemde bulunan ve değerli bilgilerini benimle paylaşan Sayın Prof. Dr. Yavuz M. GÜLBAHAR'a, patolojik incelemede emeği geçen Sayın Dr. Yonca KABAK' a, dansitometrik ölçüm aşamasında katkısından dolayı OMÜ Tıp Fakültesi Nükleer Tıp A.D. öğretim üyelerinden Sayın Yrd. Doç. Dr. Sibel UÇAK SEMİRGİN' e, çalışmamda kullanılan materyallerin elde edilmesinde katkı sağlayan Sayın Prof. Dr. Murat GÜNAYDIN' a, çalışmamın istatistiksel incelemesini gerçekleştiren OMÜ Ziraat Fakültesi öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Soner ÇANKAYA' ya, üniversitemizde sağladığı bilimsel çalışma olanakları için Dekanımız Sayın Prof. Dr. Selim ARICI' ya ve OMÜ (1904) Lisans Üstü Tezleri Destekleme Projesi kapsamında tezime sağladıkları destek için Proje Yönetim Kurulu üyelerine, lisans ve doktora eğitimime olan katkılarından dolayı değerli bölüm hocalarım'a, ayrıca tezimin yoğun geçen çalışma sürecinde zaman kavramı bilmeksizin sürekli benimle birlikte çalışan dostum Dr. Dt. Özgün ŞENYURT'a, dostluğunu ve bilgisini paylaşarak doktora sürecinde sürekli yanımda olan Dt. Akif TÜNER'e, bu yoğun süreçte yardımlarını benden esirgemeyen Dt. Umut BALLI, Dt. Hatice DURAN ve Vet. Sağ. Tek. S. Sinan BERK'e, bugünlere ulaşmamda en büyük emeğe sahip olan annem Nursel MERCAN ve babam Münir MERCAN' a, sevgilerini, anlayışlarını ve desteklerini bir an olsun benden esirgemeyen abim Dr. İlkey MERCAN ve kız kardeşim Biyolog Petek MERCAN'a, dostluğuyla ve sevgisiyle yanımda olan İrem Aral'a

Teşekkür ederim.

ÖZET

İŞLENMİŞ DENTİNİN KEMİK FORMASYONU ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı kemik greft materyali olarak kullanılan dentinin elde edilmesinde standard bir yöntem ortaya koyularak dentinin allogreft ve ksenogreft olarak kemik formasyonu üzerine etkisininin işlenmiş sığır kemiği ve kontrol grubuyla karşılaştırılarak, değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod: Çalışmada Yeni Zelanda (n-16) tavşanı kullanıldı. Tavşanların her iki parietal bölgesine birer adet olmak üzere toplam her bir tavşan için 2 adet standart kemik defekti oluşturuldu. 16 tavşanda oluşturulan 32 defekt ile n:8 olan 4 grup oluşturuldu; A1 grubu: işlenmiş insan dentininden elde edilen greft materyali; A2 grubu: işlenmiş tavşan dentininden elde edilen greft materyali; B1 grubu: işlenmiş sığır kemiği (BİO-Oss); B2 grubu: kontrol grubu. 4. ve 12. haftada DEXA ile KMY değerlendirildi ve 12. haftada patolojik inceleme yapıldı.

Bulgular: 4. ve 12. haftada DEXA ile elde edilen sonuçlara göre KMY A1, A2, B1 gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 4. haftadaki KMY değerleri açısından A1, A2 ve B1 grupları arasında istatistiksel açıdan her hangi bir fark bulunmadı fakat; 12. haftadaki KMY değerleri açısından B1'in diğer gruplarla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. 12. haftadaki patolojik değerlendirme sonuçlarına göre A1 ve A2 grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, B1 in A1 ve A2 gruplarına göre istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmada greft materyali olarak kullanılan Bio-Oss, yeni kemik oluşumunda kullanılan diğer dentin greft materyallerine ve kontrol grubuna göre daha başarılı bulundu. 4. haftadaki DEXA değerlerine göre kemik mineral yoğunluğunda; Bio- Oss' un, insan dentin grefti ve tavşan dentin grefti ile benzer sonuçlar verdiği fakat 12. haftada daha iyi olduğu belirlendi.

Anahtar kelimeler: Dentin, Kemik Grefti, Allogreft, Ksenogreft, DEXA, Kemik Mineral Yoğunluğu,

Dt. Uğur MERCAN (Doktora)

Ondokuz Mayıs Üniversitesi – Samsun, Aralık - 2012

ABSTRACT

EVALUATION OF PROCESSED DENTIN EFFECT ON BONE FORMATION

Aim: The aim of this study is to determine a standard method to obtain dentin as a bone graft material and evaluate effect of dentin as allograft and xenograft on bone formation by comparing Bio-Oss and control group.

Material and Method: In study adult male New Zealand (n-16) rabbits were used. For each rabbit's calvarium, a total two parietal bone defect was created. In this way, 32 defects in 16 rabbits, n=8, the 4 groups were created. Groups: A1; processed dentin from human teeth, A2; processed dentin from rabbit teeth; B1; processed bovine bone (Bio-Oss), B2; control group. 4 and 12 weeks bone mineral density (BMD) were evaluated by DEXA and end of the 12 weeks pathological examination were performed.

Results: According to the 4 and 12 weeks DEXA results, about BMD, group A1, group A2 and group B1 were statistically significant from control group. At the 4 weeks BMD values were not statistically different between group A1, group A2 and group B1 but at the 12 weeks BMD values for group B1 were statistically significant from group A1 and group A2. At the end of 12 weeks, according to the evaluation of pathological there was no statistically difference between group A1 and group A2, but group B1 was found statistically different from group A1 and group A2

Conclusion: In this study Bio-Oss graft material was more satisfactory than other graft materials used to create new bone. According to the 4 weeks DEXA BMD values; Bio-Oss, human dentin graft and rabbit dentin graft were found similar results but at the end of 12 weeks Bio-Oss group BMD values were higher than others.

Keywords: Dentin, Bone Graft, Allograft, Xenograft, DEXA, BMD

Dt. Uğur MERCAN (Ph.D. Thesis)

Ondokuz Mayıs University – Samsun, December - 2012

SİMGELER VE KISALTMALAR

- BD: Bağ Dokusu
- BMP: Bone Morphogenetic Protein
- DEXA: Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri
- DPA: Dual Foton Absorbsiyometri
- FDO: Fibröz Doku Oluşumu
- FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü
- HA: Hidroksi Apatit
- HE: Hematoksilen Eozin
- IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
- IM: İnter Muscular
- INF: İnflamasyon
- KBD: Kritik Boyut Defekti
- KD: Kemik Doku
- KDO: Kemik Doku Oluşumu
- KGR: Kemik Greft Partiküllerinin Rezorpsiyonu
- KI: Kemik İliği
- KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu
- PAS: Periodic Acid Shift
- PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
- SPA: Single Foton Absorbsiyometri
- SXA: Single Enerji X-Ray Absorbsiyometri
- TGF: Transforme Edici Büyüme Faktörü
- β (TGF- β): Dönüştürücü Büyüme Faktörü
- γ : Gamma

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
SİMGE VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kemik	2
2.1.1. Kemik Hücreleri.....	2
2.1.2. Kemiğin Makroskobik Yapısı	5
2.1.3. Kemiğin Moleküler Yapısı.....	7
2.1.4. Kemik Oluşumu.....	8
2.1.5. Kemik Metabolizma Düzenleyicileri.....	12
2.1.6. Kemik İyileşmesi.....	13
2.1.7. Kemik Greftleri	14
2.2. Dentin	21
2.3. Densitometrik Yöntemler.....	23
2.3.1. Single Foton Absorbsiyometre (SPA)	23
2.3.2. Dual Foton Absorbsiyometri (DPA)	24
2.3.3. Single Enerji X-Ray Absorbsiyometri	24
2.3.4. Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri	24
3. MATERYAL VE METOT	26
3.1. Deney Hayvanları.....	26
3.2. Deney Grupları	27

3.3. İşlenmiş Dentin Greftinin Elde Edilmesi	28
3.4. Cerrahi Uygulamalar	37
3.5. Cerrahi Sonrası Bakım	43
3.6. İnceleme Yöntemleri.....	43
3.6.1. Densitometrik İnceleme.....	43
3.6.2. Histopatolojik İnceleme	44
3.6.3. İstatistiksel İnceleme.....	45
4. BULGULAR	46
4.1. Densitometrik Bulgular.....	46
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	50
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	72
7. KAYNAKLAR ..	73
ÖZGEÇMİŞ	82

1. GİRİŞ

Kemik defektleri; doğum defektleri, hastalıklar, travma, malignansiler, atrofi ya da cerrahi eksizyonlar gibi pek çok nedenle meydana gelebilmektedir. Günümüzde tıp ve diş hekimliğinde bu defektlerin tedavisi amacıyla kemik greftleri sıklıkla kullanılmaktadır.

Kemik içi defektlerin tedavisi için kullanılan kemik greftlerinde altın standardı otojen kemik greftleri oluşturmaktadır. Bunun başlıca nedenleri; osteojenik özellikte olmaları, minimal antikor cevabı, kısa sürede mükemmel damarlanma vb. dir. Ancak otojen kemik greftlerinin kullanımında göz önünde bulundurulması gereken bir takım dezavantajlar da mevcuttur. Bunlar; greftte oluşacak rezorbsiyonun önceden tahmin edilememesi, alınan greft materyalinin yetersiz kalabilmesi, ikinci bir operasyon sahası açılması, verici sahada komplikasyonlar gelişebilmesi, hastanın yatarak tedavi edilmesinin gerekebilmesi, genel anesteziye ihtiyaç duyulabilmesi, grefti almak için bazı durumlarda ikinci bir cerraha ihtiyaç duyulabilmesi olarak sayılabilir.

Sayısız avantajlarına rağmen; otojen kemik greftlerinin elde edilmesi sırasında ve sonrasında oluşabilen dezavantajlar nedeniyle araştırmacılar, otojen kemik greftlerinin yerini alabilecek ideal bir kemik greft materyali arayışına yönelmişlerdir. İdeal bir kemik greft materyali; toksik olmamalı, antijenik olmamalı, irritan olmamalı, karsinojenik olmamalı, minimal enflamatuar reaksiyona sebep olmalı, biyomekanik olarak dokuların fiziksel özelliklerine uyum gösterebilmeli, çevre dokular ile uyumları iyi olmalı, biyoadeziv olmalı, biyokorozyona karşı dirençli olmalı, kolay uygulanabilmeli ve şekillendirilebilmeli, uygulandıkları bölgede osteojenik özellik göstermeli, kolay elde edilebilmeli veya üretilebilmeli, ucuz olmalı, fonksiyonel kuvvetlere karşı koyabilecek güç ve esneklikte olmalı, çabuk iyileşmeli ve enfeksiyona dirençli olmalıdır. Bu sayılan özelliklerin hepsine sahip bir materyal olmamakla birlikte farklı kemik greft materyallerinin kullanımı, geliştirilmesi, etkinliklerinin artırılması ve karşılaştırılmaları ile ilgili son yıllarda pek çok çalışma yapılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; işlenmiş dentinin kemik greft materyali olarak kullanımının değerlendirilmesi, farklı materyaller ile karşılaştırılması ve elde edilen sonuçlar ışığında ideal kemik grefti materyallerinin oluşturulmasına katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik

İnsan iskelet sisteminin temel elemanı olan kemik, mineralize organik matriks ile karakterize yüksek oranda özelleşmiş konnektif doku formudur.

Kemiğin organik matriksi; kollajen, kollajen olmayan proteinler ve proteoglikanlardan oluşur. Kollajen protein lif ağından ve bu ağa çökelmiş durumda bulunan kalsiyum fosfat (% 85), kalsiyum karbonat (%10), kalsiyum florid ve magnezyum florid (% 5) gibi mineral tuzlarından oluşur. Kemik mineralleri genellikle hidroksi apatit ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) formundadırlar. Hidroksi apatit kristallerinin kollajen liflerle olan birleşmeleri kemik dokusunun (Branemark ve ark., 1969) yüksek direnç göstermesini, duyarlı organların dış kuvvetlerden korunmasını ve vücut hemostazının devamlılığını sağlayan minerallerin katılmasını sağlar. Matriks içerisinde gömülü olarak bulunan, kollajen yapıda olmayan proteinler içerisinde en önemlisi ‘‘Kemik Morfojenik Proteinler’’(Bone Morphogenetic Proteins – BMP) adı verilen ve kemik metabolizmasında çok önemli rol oynayan protein ailesidir.

Temel olarak bütün kemikler periosteum denilen bağ doku kaynaklı bir zar ile sarılırlar (Bloom ve Fawcett, 1986; Miller, 1996). Bu zar iki katmandan oluşur. Dışta kalan fibröz tabaka zayıf bir damarsal ağ içerir, osteogenetik hücre barındırmaz ve eklem kapsülüyle devamlılık gösterir. Periostun iç kısmında kalan katmanına kambiyum denir ve kambiyumun bünyesinde bulunan zengin damarsal ağ bulunur (Miller,1996).

2.1.1. Kemik Hücreleri

- Osteoprogenitör hücreler,
- Osteositler,
- Osteoblastlar,
- Osteoklastlar,

Osteoprogenitör hücreler:

Bu hücreler mitozla çoğalabilen, mezenşimden kaynaklanan, kemik yapıcı öncü hücreler olup, osteoblastlara veya düşük oksijen konsantrasyonunda kondrojenik hücrelere farklılaşabilirler. Kemik büyümesinde ve kırık tamirinde aktif hale gelerek bölünüp, osteoblast hücrelerine dönüşürler. Genellikle soluk boyanan nükleuslu, asidofilik sitoplazmalı hücreler olup, periostun derin tabakasında, Havers kanallarında ve endosteumda bulunurlar (Kierszenbaum, 2002).

Osteositler:

Kalsiyum tuzlarının birikmesiyle sertleşen kemik matriksi içerisinde hapsolmuş osteoblastlara osteosit denir. Diğer bir deyişle; osteositler olgunlaşmış kemikteki esas hücrelerdir. Şekil olarak içinde hapsoldükleri lakün adı verilen boşluklara uyan osteositler sitoplazmik uzantılara sahiptirler ve kanalikuli adı verilen küçük kanalcıklar sayesinde diğer osteositlerle ve kan damarlarıyla ilişkidirler. Bu durum, kemiğin kalsifiye olmuş matriksi içerisinde gömülü kalmış olan bu hücrelerin kan yoluyla gelen hormonlarla nasıl uyarılabildiğini ve bunlara hücrelerin nasıl yanıt verdiğini açıklamaktadır (Kalfas, 2001 ;Junqueira ve Carneiro 2007).

Bu hücreler hücre dışı kalsiyum ve fosfor seviyelerinin kontrolüne katkıda buldukları gibi; hücreler arası etkileşim sayesinde lokal uyarılara yanıt olarak gelişen adaptif yeniden şekillendirme (remodeling) olayında da rol oynarlar (Kalfas, 2001).

Osteoblastlar:

Olgun, metabolik olarak aktif, kemik oluşturan hücrelerdir. Kemiğe güç ve dayanıklılığını kazandıran “osteoit” adlı organik matriksi salgırlar. Kalsifikasyonla ilgileri olduğu düşünülmektedir. Sentez durumunda olup olmamalarına göre morfolojik görünüşleri değişir. Kemikleşme bölgelerinde ve gelişmekte olan kemiklerin periostunun kemiğe temas eden derin bölgelerinde bulunurlar (Kierszenbaum, 2002).

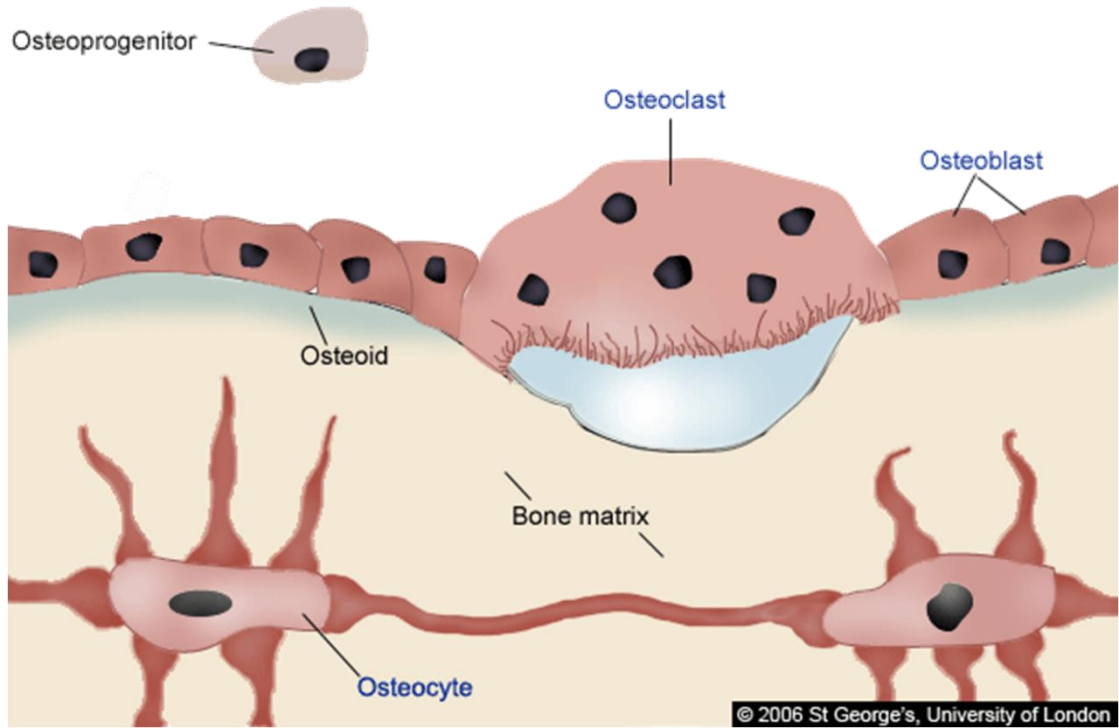
Yüksek seviyede alkalin fosfataz aktivitesi göstermeleri nedeniyle kemik matriksinde kalsiyum depolanmasını osteoblastların düzenlediği düşünülmektedir. PAS (Periodic Acid Shift) pozitif granüller bakımından zengindirler. Bu granüller kemik yapımında kemik matriksinin öncüleri olarak kabul edilir. Osteoblastlar kemik

matriksinin organik kısmını salgırlar. Kollajen fibrilleri, proteoglikanları, glikozaminoglikanları ve glikoproteinleri içeren bu organik maddeye osteoit adı verilir. Osteoblastlar salgıladıkları bu osteoit içerisinde gömülü kalırlar. Yeni aktif kemik oluşumu durduğunda osteoblastların aktiviteleri önce yavaşlar, sonra durur. Fosfataz tepkimesi hızlı biçimde düşen hücreler, sonunda osteosit haline geçerler (Borovecki ve ark., 2007; Junqueira ve Carneiro, 2007).

Osteoklastlar:

Hormonal ve hüresel mekanizmalar tarafından kontrol edilen, kemik rezorbe edici, çok çekirdekli dev hücrelerdir. Bu hücreler, çıplak kemik yüzeyine yapışarak salgıladıkları hidrolitik enzimler ile kemiğin inorganik ve organik matriksini ve kalsifiye kıkırdağı eriten “kesici koniler” adlı grupları oluşturarak fonksiyon görürler. Bu işlem sonucunda kemik yüzeyinde “Howship laknaları” adı verilen sığ, eroziv çukurlar oluşur (Kalfas, 2001).

Osteoklastlar, osteoblastlarla birlikte kemiğin yeniden biçimlenme sürecinde sert dokuların çözünüp evre dokularca emilmesinden sorumludurlar. Kalsiyumun kemik dokusundan kana salınmasında aktif rol oynayarak, kalsiyum derişiminin homeostatik düzenlemesine yardımcı olurlar (Junqueira ve Carneiro 2007). (şekil 1.)



Şekil 1. (St. George's University of London, 2006)

2.1.2. Kemiğin Makroskobik Yapısı

Kompakt Kemik:

Kompakt veya lameller kemik olarak da adlandırılır. Nonlameller kemikten yeniden yapılanma sonucu oluşur. Yassı kemiklerin iç ve dış tabakalarını, uzun kemiklerin dış yüzünü oluşturur. Kortikal kemiğin ana yapısı “Havers sistemi” olarak da adlandırılan osteondur. Osteon uzunlamasına dizili vasküler kanalları (Havers kanalları) saran silindirik şekilli vasküler kemikten oluşur. Horizontal dizilimli kanallar (Volkman kanalları) komşu osteonları birleştirir. Volkman kanalları sayesinde, Havers kanalları kemik iliği ve periosteumla bağlantı kurar. Sert bir matrikse sahip olan kemik dokusunda diffüzyon olanağı olmadığından kanal ve kanaliküllerle kemiğin dışından içine kadar ilişki kurulur ve bu şekilde metabolizma için gerekli maddeler damar ve kanaliküllerle hücrelere kadar ulaşır. Kortikal kemiğin mekanik gücü osteonların sıkı dizilimine bağlıdır (Banoth ve Alex, 2002; Kierszenbaum, 2002; Junqueira ve Carneiro, 2007)

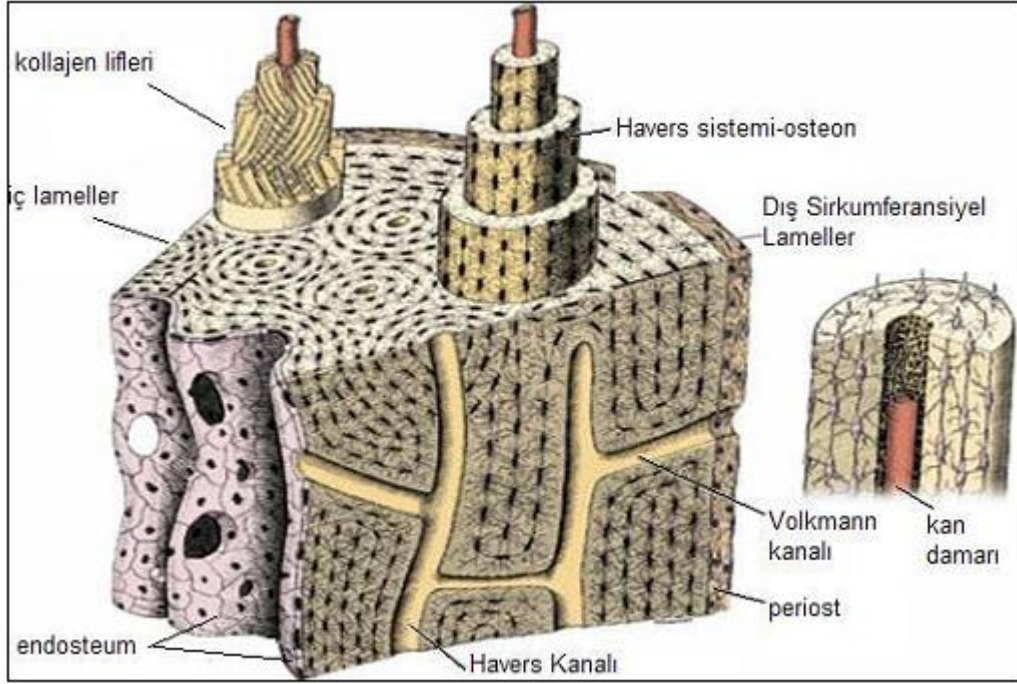
Spongiyoz Kemik:

Kortikal kemik yüzleri arasında, balpeteği görünümlü, boşluklarında hematopoetik elemanlar içeren, 1 mm kalınlığında trabeküllerden oluşur. Kortikal kemiğe göre daha gevşek yapıda olmasına rağmen, özellikle femur başında ve vertebralarda trabeküllerin kortekse dik yerleşimli dizilimi sayesinde dış yüklenmeye yapısal karşı koyma gücü oluşur. Kansellöz kemik iç endostal yüzeyde sürekli yeniden yapılanma oluşturur. (Banoth ve Alex, 2002; Kierszenbaum, 2002; Junqueira ve Carneiro, 2007)

Periost ve Endosteum:

Periost; gelişme döneminde iki katlıdır. Dış tabaka fibroblast içeren kalsifiye olmayan düzensiz sıkı bağ dokusu yapısındadır, aynı zamanda kollajen lifler bakımından da zengindir. İç tabakayı ise osteoprogenitör hücreler oluşturmaktadır. Kemik yapımı ve onarımı sırasında iç kat çok aktiftir. Olgunlaşan kemiklerde ise çok incilir, fakat yine de bir miktar osteoprogenitör hücre yedek olarak saklanır. Periost damardan zengindir. Bunlardan bir kısmı foramen nutrisyumdan kemik dokusuna girerek kemiği besler. Periost olgun kemiklerde kemik dokusuna sıkı bir şekilde yapışmıştır. Dış kattan ayrılan kollajen lifler (Sharpey lifleri) kemik dokusuna girerek dış sirkumferansiyel lamellerle yüzeye yakın ara lamellerin derinlerine kadar iner ve böylece periostu kemiğe bağlar (Müftüoğlu, 2009).

Endost; kemiğin içindeki bütün boşlukları örter ve tek katlı yassı osteoprogenitör hücreler ile çok az miktarda bağ dokusundan oluşur. Kompakt kemiklerin iç yüzleri ile spongiyoz kemikleri oluşturan trabeküllerin dış yüzleri endost ile örtülüdür. Kemik iliği dokusunun devamı olan retiküler bağ dokusundan yapılmıştır. Kemik dokusuna dönük kısmında tek sıra halinde osteoprogenitör hücreler bulunur. Endost içinde osteoblastlar ve zaman zaman aralarında osteoklastlar da bulunur. Periost ve endostun temel işlevi; kemik dokusunun beslenebilmesi, büyüebilmesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastları aralıksız olarak sağlamasıdır (Müftüoğlu, 2009). (Şekil 2.)



Şekil 2. Uzun kemiklerdeki diafiz duvarının şematik görüntüsü (Junqueira ve Carneiro, 2007'den uyarlanmıştır.)

2.1.3. Kemiğin Moleküler Yapısı

Kemiğin aselüler matriksini %40 organik ve %60 oranında inorganik kaynaklı maddeler oluşturur. Aselüler matriks bileşeni kemiğin kompresif, tensil, torsiyonel kuvvetlere karşı dayanıklılığından sorumludur.

İnorganik Matriksi:

Kalsiyum Hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$: Kemiğin inorganik matriksinin ana bileşenidir. Kemiğin üstlendiği kompresif dayanıklılığın temel kaynağıdır (Turner, 2006). Esas olarak kollajen helikal yapısı üstünde bulunan mikroporlardan girerek kollajenin içinde yer alır.

Kalsiyum fosfat: Kemiğin inorganik matriksinin geriye kalan kısmını oluşturur. (Miller, 1996; Webb ve Tricker, 2000)

Organik Matriksi:

Kollajen: Organik matriksin %90'ını oluşturur. Temel olarak tip I kollajen kemikte bulunan esas kollajen formudur. Kollajen kemiğin tensil kuvvetinden sorumludur. Kollajenin üçlü heliks yapısında bulunan mikroporlardan içeri sızan kalsiyum bileşikleri kemiğin mineralizasyonunu sağlar (Turner, 2006).

Proteoglikanlar: Glikozaminoglikan-protein komplekslerinden oluşur ve kemiğin kompresif kuvvetine katkıda bulunur.

Kollajen dışı matriks proteinleri: Bu grupta bulunan proteinlerin başlıcaları osteokalsin, osteonektin ve osteopontindir. Osteoblastlar tarafından salgılanan osteokalsin, osteoklastları aktive eder ve kemik yoğunluğunun kontrolünden başlıca sorumlu maddelerdendir. Kollajenden sonra matrikste en çok bulunan proteindir (%10-20). Osteonektin trombositler ve osteoblastlar tarafından salgılanan bir başka proteindir ve görevinin kalsiyum regülasyonu ve matriks mineralizasyonunun organizasyonu olduğu öne sürülmektedir. Osteopontin ise hücrelerin birbirlerine tutunmasını sağlayan integrin benzeri bir proteindir (Turner, 2006).

Büyüme Faktörleri ve Sitokinler: Kemikte az miktarda bulunan bu maddeler hücre farklılaşmasından ve aktivasyonundan, büyümeden ve kemik döngüsünden sorumludurlar. Kemikte bulunan bu maddelerin başlıcaları; dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), interlökinler ve kemik morfogenetik proteinleri (BMP) olarak sıralanabilir (Turner, 2006).

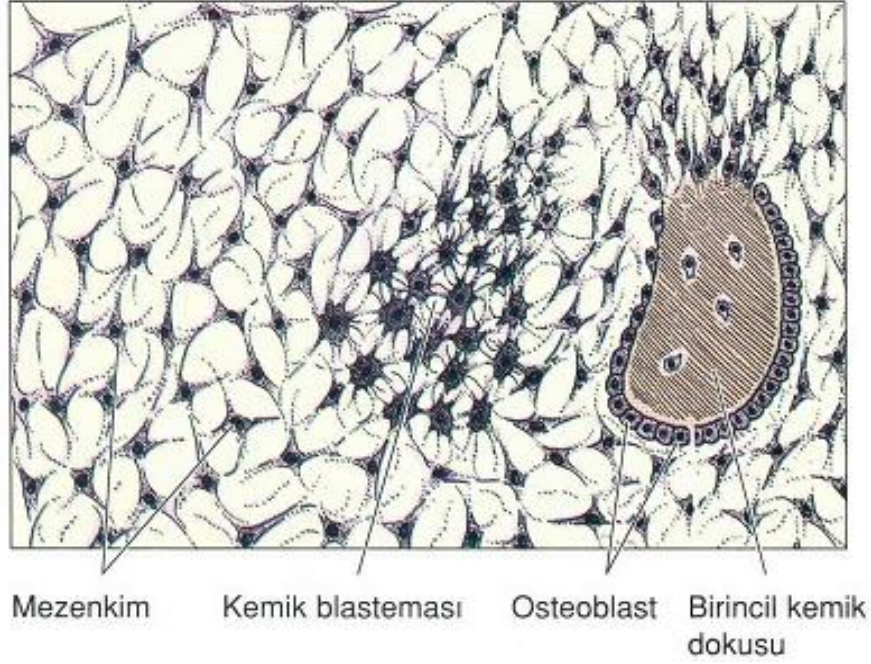
2.1.4. Kemik Oluşumu

Kemikte gelişim ve büyüme embriyonik dönemde başlayıp, genç erişkin döneme kadar devam eder. İntramembranöz ve endokondral olmak üzere 2 tür kemikleşme vardır. Bunlardan intramembranöz kemikleşme bağ dokusu, endokondral kemikleşme ise kıkırdak dokunun katılımıyla oluşmaktadır.

İntramembranöz Kemikleşme:

Mezenşimal bağ dokusundan direkt olarak kemik şekillenmesidir. İnsanda kafatası, sternum, pelvis gibi yassı kemiklerde, yüz kemiklerinde, mandibulanın

processus coronoideus ve simfisis dışındaki bölgelerinde, kısa ve uzun kemiklerin kompakt kısımlarında görülmektedir. Mezenşim hücreleri önce bölünürler ve osteoprogenitör hücreye farklılaşırlar, daha sonra da osteoblastlara dönüşerek kemik matriksini şekillendirirler. Bu dokuda bulunan kılcal damarlar osteoid dokuya kalsiyum ve fosfor iyonlarını taşırlar; bu iyonlar, osteoblastların salgıladığı alkalen fosfataz aracılığıyla kalsiyum fosfat moleküllerine dönüşerek kalsifikasyonu sağlarlar ve oluşan bu dokuya kemik trabekülleri denir. Trabeküller içinde kalan osteoblastlar aktivitesi azalmış osteositlere dönüşür. Şekillenen trabeküllerin yüzeyine osteoprogenitör hücrelerden farklılaşan osteoblastlar tek sıra halinde dizilirler ve kemik lamelleri yaparlar. Bu olayın tekrarlanması sonucu birincil kemik trabeküllerinin yüzeylerinde ve kenarlarında lamelli ikincil kemik yapısında katmanlar meydana gelir ve trabeküller kalınlaşıp uzarlar. Bu süreç içerisinde osteoklastlar kemikleri iç yüzlerinden rezorbe ederken, osteoblastlar da bir taraftan yeni kemik lamelleri oluştururlar. Böylece birincil kemik dokusu içeren trabeküller tamamen ortadan kalkar, geriye sadece ikincil kemik yapısındaki trabeküller kalır. Bir birine yakın trabeküller kaynaşarak spongiyoz kemiği şekillendirirler. Bu kemiklerin iç ve dış yüzlerine yine intramembranöz yolla bir miktar kompakt kemik eklenir ve kemikleşme sona erer. Trabeküllerin aralarında kalan mezenşim dokusundan da kemik iliği şekillenir. (Bancroft ve Stevens, 1996; Cotran ve ark., 1999; Gartner ve James, 2000; Kierszenbaum, 2002; Junqueira ve Carneiro, 2007) (Şekil 3.)



Şekil 3. İntramembranöz kemikleşmenin şematik görüntüsü (Junqueira ve Carneiro, 2007'den uyarlanmıştır.)

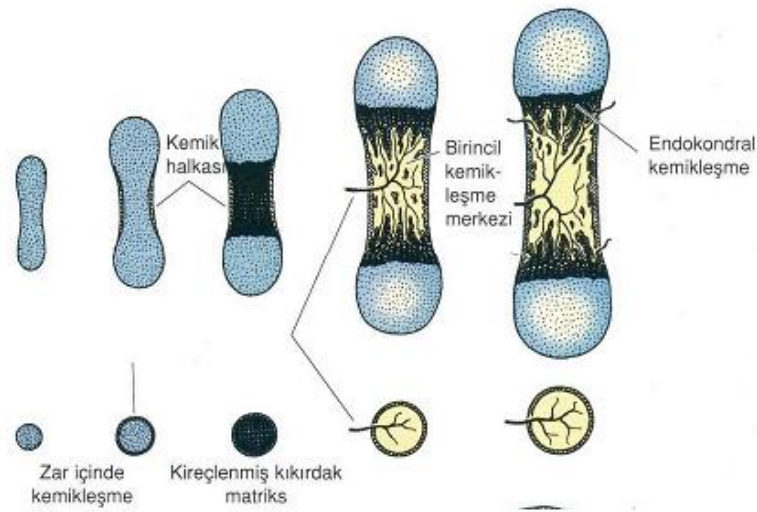
Endokondral Kemikleşme:

Daha uzun ve kısa kemiklerde görülür. Kemikleşme hyalin kıkırdaktan ufak bir modelle başlayıp, kemik dokusu oluşumuyla sonlanır. Modelin diyafiz kıkırdağını örten perikondriyumun iç katında bulunan mezenkim hücreleri osteoprogenitör hücrelere, onlar da osteoblastlara dönüşür. Osteoblastlar üst üste yerleşen kemik lamellerini yapar. Böylece yeni kemiğin periosteumu ile kıkırdak dokusu arasında silindirik biçimde bir kemik manşet ortaya çıkar. Kemik manşet, kondrositlerin beslenmesine engel olur. Oluşan iskemi, kondrositlerde önce hipertrofiye, ardından diyafizin orta kısmından başlayarak tahrip olup, ölmelerine neden olur. Kıkırdak modelin ortasında birbirleriyle devamlı boş kaviteLER oluşur (kemik iliği kavitesi). Periosteumdaki osteoklastlar kemik manşeti bazı bölgelerde delerek foramen nutrisyumları açarlar. Periosteumdaki kan damarları bu deliklerden girerek, osteoprogenitör ve hematopoetik hücreleri taşırlar. Damarlarla gelen kalsiyum ve fosfor iyonları, alkalen fosfataz aracılığıyla birleşerek kıkırdak matrikse çöker ve böylece diyafizde bir kemikleşme merkezi ortaya çıkar. Diyafizde şekillenen boşluklara kan

damarları ile gelen mezenşim hücrelerinden farklılaşan osteoblastlar, kalsifiye kıkırdak matriksi üzerine tek sıra dizilerek kemik dokusu yapmaya başlarlar. Böylece ortaları kalsifiye kıkırdak, yüzeyleri ise kemik dokusundan meydana gelen kemik trabekülleri oluşur.

Kemik trabekülleri ile kan damarlarının aralarında kalan boşluklarda kemik iliği şekillenir. Bu arada kıkırdak modelin epifizleri ile diyafizi arasında kondrositler mitoz ile çoğalarak alt alta dizilen gruplar yaparlar. Bu şekilde modelin boyu devamlı olarak uzar. Kemik manşet kalınlaşıp, epifizlere doğru uzanır ve kondrositlerin bulunduğu bölgeyi dıştan sarar. Kemikleşme merkezinde olduğu gibi önce kıkırdak matriks, ardından da ilk şekillenenlerin devamı halinde kemik trabekülleri oluşur. Endokondral kemikleşme epifizlere yaklaşıncaya, epifizlerin içlerinde ikincil kemikleşme merkezleri belirir. Eski ve yeni kemikleşme bölgeleri arasında sadece kıkırdak bir disk kalır; buna epifiz plağı denir. Kemikleşme sona erinceye kadar epifiz plaklarındaki kıkırdak hücreleri diyafiz yönüne doğru bölünüp çoğalarak devamlı kıkırdak dokusu yapar, bu kıkırdak da devamlı olarak yerini kemik dokusuna bırakır.

Böylelikle kemikler belli bir yaşa kadar uzamaya devam eder. En sonunda epifiz plakları da kemikleşir ve kemik büyüme sonlanır (Bancroft ve Stevens, 1996; Cotran ve ark., 1999; Gartner ve James, 2000; Kierszenbaum, 2002; Junqueira ve Carneiro, 2007). (Şekil 4.)



Şekil 4. Endokondral kemikleşmenin şematik görüntüsü (Junqueira ve Carneiro, 2007'den uyarlanmıştır)

2.1.5. Kemik Metabolizma Düzenleyicileri:

Kemik metabolizması çok sayıda hormonal ve lokal faktörün devamlı denetimi altındadır (Kalfas, 2001; Garg, 2004; Meyer ve Wiesmann, 2006). Bütün kemik hücre iŐlevleri, sistemik hormonlardan lokal faktörlere kadar uzanan, farklı hücreler arasında düzenlenmelerini sağlayan parakrin faktörler ve aynı hücreler arasında düzenlenmelerini sağlayan otokrin faktörler tarafından düzenlenirler (Aytekin ve Solakoğlu, 2003).

Kalsitropik hormonlardan kemik metabolizmasına en çok etki edenler arasında; paratiroid hormon, vitamin D ve kalsitonin bulunmaktadır (Kalfas, 2001; Garg, 2004; Meyer ve Wiesmann, 2006).

Paratiroid hormon kalsiyumun kalsiyum havuzuna akıŐını arttırır ve vücut ekstrasell ller kalsiyum seviyesinin nispeten sabit tutulmasına yardımcı olur. Osteoblastları etkilediği gibi potansiyel bir osteoklast etkili kemik yıkım uyaranı olarak da etki gösterir. Hüresel düzeyde paratiroid hormon ilik kültürlerinde osteoklast oluşumunu arttırmakta, metalloproteinaz oluşumunu uyarmakta, osteoblastik hücrelerde tip 1 kollajen açığa çıkmasını engellemektedir (Gehron, 1989; Gehron ve Boskey, 1996; Aytekin ve Solakoğlu, 2003).

D vitamini intestinal ve renal kalsiyum bağlayıcı proteinleri uyararak aktif kalsiyum transferine yardımcı olur.

Kalsitonin ise, plazma kalsiyum seviyesindeki bir akut yükselme durumuna yanıt olarak, tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinden salgılanır ve kalsiyuma bağlı hüresel metabolik aktiviteleri bloke eder (Kalfas, 2001; Garg, 2004; Meyer ve Wiesmann, 2006).

Kemik metabolizması ayrıca, plateletler, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından salgılanan ve “büyüme hormonu” adı verilen bir takım proteinlerden de etkilenir. Bu proteinler iyileŐmekte olan kemiğin vaskülarize olmasını, sertleŐmesini, birleŐmesi ve mekanik olarak fonksiyon görmesini sağlarlar. Monosit ve fibroblastlar gibi mezenşimal kökenli hücreleri tetikleyerek bu hücrelerin migrasyonu, proliferasyonu ve kemik hücrelerine diferansiyasyonunu tetikleyebilirler. Kemik iyileşmesini arttıran bu proteinler

arasında; kemik morfojenik proteinleri (Bone Morphogenic Proteins, BMP), insülin benzeri büyüme faktörü (Insulin-like Growth Factor, IGF), transforme edici büyüme faktörü (Transforming Growth Factor, TGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast Growth Factor, FGF) sayılabilir. Bu proteinlerden en iyi bilinenleri kemik matriksinden türeyen bir glikoprotein ailesi olan BMP'lerdir (Marx, 1999; Garg, 2004; Veillette ve McKee, 2007; Baas ve ark., 2008).

2.1.6. Kemik İyileşmesi

Kemik iyileşmesi üç safhadan meydana gelmektedir.

- İnflamasyon safhası
- Onarım safhası
- Yeniden yapılanma fazı

İnflamasyon Safhası;

Kemik dokusunda bir defekt meydana geldiğini zaman, çevredeki yumuşak dokuda ve kemik içerisinde hemoraji meydana gelir. İlk birkaç saat ve günde defekt bölgesinde bir hematoma gelişir. İnflamasyon safhasında, çevre damarlarının hasarına bağlı olarak defekt bölgesi hipoksik ve asidik pH'ya sahip olur. Lizozomal enzimler salgılanır ve osteojenik aktivite bozularak doku nekrozu meydana gelir. İnflamatuar hücreler (makrofajlar, monositler, lenfositler ve polimorfonükleer hücreler) ve fibroblastlar, prostoglandin mediyatörlüğünde kemiğe infiltre olurlar. Bu olay, granülasyon dokusunun gelişimi, vasküler dokunun iç bölgelere doğru ilerlemesi ve mezenşimal hücrelerin migrasyonu ile sonuçlanır. Bu erken dönem iyileşme süreci için gerekli olan temel besinler ve oksijen, açığa çıkan süngerimsi kemik ve kaslar tarafından sağlanır (Kalfas, 2001; Garg, 2004; Meyer ve Wiesmann, 2006).

Onarım Safhası;

Onarım safhasında fibroblastlar vasküler büyümeye yardımcı olacak bir stroma oluşturmaya başlarlar. Vasküler göç arttıkça kollajen matriks belirginleşir. Bu esnada osteoidler oluşur. Takiben mineralizasyon olur ve kırık hattı bölgesi ve çevresinde

yumuşak kallus gelişir. İlk 4-6 haftalık süre içinde oluşan bu kallusun harekete karşı direnci düşüktür (Kalfas, 2001).

Yeniden Yapılanma Safhası;

Periost ve endosteumdan hematoma içine kapillerler ve mezenkimal hücreler girer. Böylece granülasyon dokusu (yumuşak kallus) oluşumu başlar. Kırıklarda parçaların stabilizasyonu bu doku tarafından sağlanır. Yumuşak kallus; kollajen glikoproteinlerden oluşan matriks içine gömülmüş fibroblast, kondroblast ve gelişen kapiller damarları kapsar. İyileşme sürecinin ilk 4-6. haftası arasında bu yumuşak kallus oldukça zayıftır ve iyileşmenin tamamlanması için yeterli destek veya fiksasyonun sağlanması gerekir. Yumuşak kallus eksternal ve internal kallus olmak üzere iki kısımda incelenir. Ekternal kallus periostun osteojenik tabakası içindeki osteoblastların proliferasyonundan meydana gelir. İnternal kallus ise endosteal hücrelerden meydana gelir. Bu döneme organizasyon dönemi denir.

Defekt oluşumundan itibaren ilk üç ile dört hafta içinde bu olaylar sonuçlanır ve sert kallus, yani rejenerasyon dönemi başlar. İnternal ve eksternal kallus derece derece örgüsel kemiğe dönüşürler, artık düzensiz kemik yapımı başlamıştır. Hücre sayısında artış ve damarlanma devam eder, dönem ilerledikçe devaskülerizasyon gelişir. Düzensiz olan yapı osteoklastlar tarafından rezorbe edilerek düzenli kemik yapımı sağlanır. Bu dönem yeniden şekillenme (remodelling) olarak adlandırılır (Alturfan ve Akalın, 2002; Aytekin ve Solakoğlu, 2003).

2.1.7. Kemik Greftleri

Tıp ve Diş Hekimliğinde pek çok nedenden dolayı oluşan kemik defektlerinin tedavisi için kemik greftleri kullanılmaktadır. Birçok yazara göre kemik içi defektlerin tedavisi için kullanılan kemik greftlerinde altın standardı otojen kemik greftleri oluşturmaktadır (Smiler, 1992; Cranin, 1999; Babbush, 2001; Cordaro, 2002).

Birçok avantajları bulunmasına rağmen; önemli bazı dezavantajlarının da olması, araştırmacıları otojen kemik greftlerinin yerini alabilecek ideal bir kemik greft materyali arayışına yöneltmiştir.

Kemik içi defektlerin tedavisi amacıyla kemik greftlerinin kullanıldığı uygulamaların başarısı; pek çok anatomik, histolojik ve biyokimyasal prensibe bağlıdır. Bunlara ek olarak, kullanılan greftlerin bazı fizyolojik özellikleri de uygulamanın başarısını önemli ölçüde etkilemektedir. Bunlar; osteogenez, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon olarak bilinen özelliklerdir.

Osteogenez; greftin yeni kemik oluşturabilme yeteneğine verilen addır. Greftin içerisinde canlı kemik hücrelerinin bulunması osteogenezin meydana gelmesi açısından önemlidir. Osteojenik greft materyalleri yeni kemik oluşturma potansiyeline sahip hücreler (osteoprogenitör hücreler), ya da kemik yapıcı hücrelere farklılaşabilme potansiyeli olan hücreler (uyarılabılır osteojenik prekürsör hücreler) içerirler. Başarı şansını devam ettirmek için, iyileşme sürecinin erken basamaklarında greft ile konak kemiğin birleşmesine katkıda bulunacak olan bu hücrelerin canlılığının greftleme süresince korunması gerekmektedir. Osteogenez yalnızca taze otojen kemikte ve kemik iliği hücrelerinde bulunan bir özelliktir (Smiler, 1992; Rosenberg ve Rose, 1998; Kalfas, 2001; Bauer ve Togawa, 2003).

Kemik iliği ya da trabekular kemik transplantları, hematopoietik kemik iliğinde bulunan osteojenik kök hücrelerinin zamanla kemik üreten osteoblastlara diferansiye olması nedeniyle tüm greft materyalleri arasında en büyük osteojenik potansiyele sahiptirler (Bernard, 1991; Smiler, 1992; Chapman ve Rodrigo, 2000).

Osteoindüksiyon; greft materyalinin kök hücrelerini uyarak olgun kemik hücrelerine dönüşmelerini sağlama özelliğidir. Bu olay, kemik büyüme faktörlerinin greftin içerisinde mevcut olması ya da sonradan eklenmesi sayesinde mümkün olabilir. BMP osteoindüktif etkiye sahip materyallerdendir. Daha düşük düzeyde olmakla beraber, otojen ve allojen kemik greftlerinin de osteoindüktif etkileri olduğu bilinmektedir (Smiler, 1992; Rosenberg ve Rose, 1998; Kalfas, 2001; Bauer ve Togawa, 2003).

Osteokondüksiyon; uygulanan greft materyalinin ileride gerçekleşecek kemik iyileşmesi için bir yapı iskelesi olabilmesi anlamına gelen bir fiziksel özelliktir. Osteokondüktif greft materyalleri, greftin iç bölgelerine doğru neovaskülarizasyonun ilerlemesine ve osteojenik prekürsör hücrelerin infiltrasyonuna izin verirler. Bu tarz

greft materyalleri arasında; Paris alçısı, Hidroksi Apatit (HA), kollajen ve kalsiyum fosfat sayılabilir. Osteokondüktif materyaller biyouyumludur ve vücut dokularında herhangi bir toksik reaksiyon göstermezler. Ancak osteoindüktif materyallerden farklı olarak, yeni kemik gelişimini indükleyemezler (Smiler, 1992; Rosenberg ve Rose, 1998; Kalfas, 2001; Bauer ve Togawa, 2003).

Kemik Greftlerinin Sınıflandırılması

Kemik greft materyalleri otogreftler, allogreftler, ksenogreftler ve alloplastik materyaller olarak ayrılırlar. Günümüze kadar pek çok greft materyali oral ve maksillofasiyal cerrahi pratiğinde kullanıma sunulmuştur. Bu materyallerin farklı araştırma grupları tarafından farklı sınıflandırmaları yapılmıştır (Chapman ve Rodrigo, 2000; Bauer ve Togawa, 2003; Miloro, 2004; Garg, 2004; Silva ve ark., 2005).

Otogreftler: Aynı bireyde bir bölgeden alınıp başka bir bölgeye nakledilen greftlerdir.

Bauer ve Müschler 2003 yılında kemik greft materyallerini kompozisyonlarına göre sınıflandırmasında otogreftler;

- a. Aspire edilmiş kemik iliği ya da işlenmiş, kemik oluşturabilme yeteneğindeki hücreler,
- b. Süngerimsi kemik,
- c. Non-vaskülarize kortikal kemik,
- d. Vaskülarize kemik, olarak tanımlamışlardır.

Kemik defektinin tedavisi için çeşitli kemik greftleri kullanılmaktadır; bir çok yazara göre kemik içi defektlerin tedavisi için kullanılan kemik greftlerinde altın standardı otojen kemik greftleri oluşturmaktadır.

Bunun başlıca nedenleri ise;

1. Yüksek derecede osteojenik özellikte olmaları
2. Minimal antikor cevabı,

3. Biyodegradasyon gelişmemesi,
4. Kısa sürede en mükemmel damarlanma
5. Primer kallus oluşumu ve
6. Karsinogenezis potansiyeli olmayışıdır (Bernard, 1991; Smiler, 1992; Chapman ve Rodrigo, 2000; Cordaro, 2002).

Ancak otojen kemik greftlerinin kullanımında göz önünde bulundurulması gereken bir takım dezavantajlar da mevcuttur. Bunlar;

- 1) Greftte oluşacak rezorbsiyonun önceden tahmin edilememesi,
- 2) Alınan greft materyalinin yetersiz kalabilmesi
- 3) Verici sahada komplikasyonlar gelişebilmesi,
- 4) İkinci bir operasyon sahası açılması,
- 5) Genel anesteziye ihtiyaç duyulabilmesi
- 6) Hastanın yatarak tedavi edilmesinin gerekebilmesi,
- 7) Grefti almak için bazı durumlarda ikinci bir cerraha ihtiyaç duyulabilmesidir (Bernard, 1991; Smiler, 1992; Aichelmann, 1998; Bahat, 2001).

Allogreftler (Homogreftler): Aynı cinsten bir bireyden alınarak başka bir bireye nakledilen greftlerdir.

Bauer ve Müschler'in 2003 yılında kemik greft materyallerini kompozisyonlarına göre sınıflandırmasında allogreftler;

1. Greft anatomisine göre
 - a. Kortikal
 - b. Süngerimsi
 - c. Osteokondral
2. Greftin işlenişine göre

- a. Taze
 - b. Dondurulmuş
 - c. Dondurulmuş-kurutulmuş
 - d. Demineralize edilmiş
3. Greftin sterilizasyonuna göre
- a. Steril şekilde işlenmiş
 - b. Radyasyona maruz bırakılmış
 - c. Etilen dioksit uygulanmış
4. Kullanım formuna göre (paketlenmiş üründe)
- a. Toz halinde
 - b. Partiküller halinde
 - c. Jel
 - d. Macun kıvamlı
 - e. Şerit ya da blok halinde bulunur.

Ksenogreftler (Heterogreftler): Farklı cinsler arasında nakledilen greftlerdir.

Alloplastik materyaller: Sentetik veya kimyasal olarak elde edilmiş kemik bileşenleridir.

Bauer ve Müschler 2003 yılında kemik greft materyallerini kompozisyonlarına göre sınıflandırmasında alloplastik materyaller;

1. Osteokondüktif blok ya da granüller
2. Osteokondüktif simanlar
3. Osteokondüktif proteinler
4. Kompozitler

Kemik greftlerinin günümüzde kabul gören bir diğer sınıflandırması da şu şekildedir (Genco ve ark., 1990; Rosen ve ark., 2000; Carranza and Newman, 2002)

Kemik Kaynaklı Greft Materyalleri

a) Otojen Kemik Greftleri

1. Kortikal Kemik
2. Süngerimsi Kemik
 - I. Ağız içi kaynaklı
 - II. Ağız dışı kaynaklı
3. Kortikal ve süngerimsi kemik

b) Homojen kemik greftleri

1. Taze süngerimsi kemik iliği
2. Allogreftler
 - I. Taze dondurulmuş kemik
 - II. Dondurulmuş-kurutulmuş kemik

c) Heterojen kemik greftleri

1. Demineralize edilmiş kemik
2. Proteini çıkarılmış kemik

Kemik Kaynaklı Olmayan (Alloplastik) Greft Materyalleri

a) Doku Kaynaklılar

1. Dentin
2. Sement
3. Kıkırdak

4. Sklera

5. Duramater

b) Metaller

c) Jelatin Film

d) Polimerler

1. Polimetilmetakrilat

2. Propplast

3. Polialioksanon

4. Poliamide Me

5. Poliglaktin 910

6. Sert doku replasmanı (HTR)

7. Polietilenler

8. Polipropilen

9. Silikonlar

10. Politetrafluoroetilen (Teflon)

e) Kalsiyum Sülfat (Paris alçısı)

f) Kalsiyum Karbonat

g) Kalsiyum Fosfatlar

1. Rezorbe olanlar

I. Trikalsiyum Fosfat

II. Hidroksiapatit

2. Rezorbe olmayanlar

2.2. Dentin:

Diş yapısının büyük bölümünü oluşturan dentin, odontoblast hücrelerinin salgıladığı organik matriksin mineralizasyonu ile oluşmuş bir bağ dokusudur. Dişin kron kısmında mine ve kök kısmında sement dokusu ile örtülüdür (Brannström, 1981). Dentin dokusu hacimsel olarak mineyle karşılaştırıldığında karbonattan zengin, kalsiyumdan fakir apatit yapısındadır. Yaklaşık %50 mineral, %30 organik materyal ve %20 civarında sıvıdan oluşmaktadır (Marshall ve ark., 1997; Nakabayashi, 1998).

Dentinin Kimyasal Yapısı:

Dentin, ağırlık olarak %70 inorganik materyal, %20 organik materyal, %10 su ve diğer maddelerden oluşmuştur. İnorganik yapı büyük ölçüde hidroksiapatit kristallerinden ve karbonat, kalsiyum fosfat ve sülfat gibi tuzlar ile flor, bakır, demir, çinko gibi eser elementlerden meydana gelmektedir. Hidroksiapatit kristalleri minedeki kristallerden daha küçük, sement ve kemikteki kristallerle benzer büyüklükte olup, 20 nm uzunlukta ve 3.5 nm nin üzerinde genişlikteki yapılardır (Permer, 1972; Mjör, 1979; Towbridge, 2002). Diğer kollajen olmayan proteinler ve organik bileşenler az miktarda mevcuttur. Organik matriksin ise %18'i kollajen, %2'si non-kollajen yapıda olup, % 91-93 oranında kollajen ve aynı zamanda yağlar, mukopolisakkaritler, proteinler, sitrik asit, büyüme faktörlerinden meydana gelmektedir (Mjör, 1979; Towbridge, 2002). Kollajen matriks en çok Tip I kollajenden ve az miktarda Tip V kollajenden meydana gelmektedir. Dentin de mine gibi damar ve sinir yapısı içermemektedir. Bol miktarda damar ve sinir içeren pulpa dokusundan beslendiği için tamir yeteneğine sahip bir dokudur (Towbridge, 2002).

Dentin mineye göre daha gözeneklidir. Gözenekli faz pulpadan köken alan sıvıyla dolu çok sayıda tübül içerir. Dentinden mine-dentin birleşimine kadar uzanan bu tübüller, dentine geçirgenlik sağlar (Breschi ve ark., 1999).

Dentinin Yapısı:

Dentin yapısal olarak, odontoblast, odontoblastik uzantı, dentin tübülleri, periodontoblastik boşluk, peritübüler dentin ve intertübüler dentinden oluşmaktadır

(Mjör, 1979). Diğer mineralize dokularda da olduğu gibi, dentinin inorganik yapısını genel olarak kalsiyum hidroksiapatit kristalleri ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$) oluşturmaktadır. Mineye oranla inorganik içeriği daha az ve hidroksiapatit kristallerinin boyutları daha küçük olan dentin dokusu, mineye göre daha yumuşaktır (Sturdevant ve ark., 2002). Dentin içerisindeki hidroksiapatit kristallerinin boyları 200-1000 Angstrom (Å^0), genişlikleri ise 30 Å^0 dur. Sement ve kemikteki hidroksiapatit kristallerinin boyutları ile benzerlik göstermesine rağmen inorganik yapı oranının farklılığından dolayı dentin, bu dokulardan daha serttir (Avery, 1992; Sturdevant ve ark., 2002). Dentin, pulpa dokusunun en dış tabakasında tek sıra halinde dizilmiş bulunan odontoblast hücrelerinin sentezlediği kollajen ağ üzerine hidroksiapatit kristallerinin yığılması sonucunda oluşur (Nicholson, 1996). Odontoblast hücre çekirdekleri dokuların mineralizasyonu ile kademeli olarak pulpa dokusuna doğru yer değiştirir ve her gün ortalama $4 \mu\text{m}$ hız ile primer dentin yapımı gerçekleşir (Kawasaki ve ark., 1980; Avery, 1992; Jansen van Rensburg, 1995; Mjör ve Nordal, 1996; Mjör, 2002). Böylece dentin, her yönde birbirleri ile bağlantılı durumdaki mikroskobik dentin tübüllerden oluşur (Jansen van Rensburg, 1995; Nicholson, 1996). Genel olarak dentin, “intertübüler dentin” ve “peritübüler dentin” olmak üzere iki farklı yapısal kısımda incelenebilir (Nicholson, 1996). Organik yapıyı oluşturan kollajen ağ üzerine çökelmiş olan hidroksiapatit kristallerinin oluşturduğu dentin, “intertübüler dentin” olarak adlandırılır. İntertübüler dentin tüm dentin dokusunun esas kütleini oluşturur (Pashley, 2002). Tübüllerin içerisinde ise kollajenden fakir, hipermineralize, peritübüler bir halka bulunur (Perdigao ve Lopes, 1999). Tübüller arasında, kollajen ağı bulunmadığı bu kısma ise “peritübüler dentin” adı verilmektedir (Nicholson, 1996).

Primer Dentin:

Dentinogenez sırasında büyük miktarda dişin sürmesinden önce oluşmuş, gelişimsel dentin veya ortodentin olarak da adlandırılan orijinal tübüler dentindir (Pashley, 2002; Towbridge ve ark., 2002). Primer dentin yapımı dişin erüpsiyonu tamamlanıp antagonisti ile temasa geçtikten bir süre sonrasına kadar devam eder ve apeksin oluşumu ve apikal açıklığın normal çapını almasından sonra odontoblastlarda bir yavaşlama olur. İşte bu ana kadar yapılan dentine primer dentin denir (Sturdevant ve ark., 2002).

Sekonder Dentin: Kök oluşumu bittikten sonra da belirgin bir uyaran olmasa da fizyolojik dentin yapımı yavaş yavaş hayat boyunca daha az düzenli olarak devam eder ve sekonder dentin adını alır (Towbridge ve ark., 2002). Sekonder dentin tıpkı primer dentinle aynı yapıdadır, aynı odontoblastlardan oluşurlar ve tübüller devamlılık arz eder. Primer dentin ile sekonder dentin arasındaki temel fark sekonder dentinin daha yavaş salgılanmasıdır (Pashley, 2002).

Tersiyer Dentin: Çürük ve restoratif işlemler gibi travma veya irritasyon sonucu pulpa-dentin hattında oluşan irritasyon dentini, irregüler sekonder dentin, reaksiyoner dentin, tamir dentini de denilen tersiyer dentin olarak bilinir (Avery, 1991; Pashley, 2002). Daha hızlı yapılan, (Avery, 2000) daha az mineralize, düzensiz ve daha az tübüler yapı gösteren ve primer dentinden daha yüksek organik içeriğe sahip dentindir (Pashley, 2002). Primer ve sekonder dentin ile tersiyer dentinin birleşim hattı iki tip dentinin tübülleri direkt olarak ilişkide olmadığından yabancı maddelerin pulpaya geçişinde bariyer görevi görür ve bu nedenle de klinik olarak önemlidir (Pashley, 2002).

Sklerotik Dentin: Bazen pulpa boynuzları üzerinde mine bölgelerde hipermineralize peritübüler dentin, tübülleri tamamen doldurur. Bu durum kökte sementte komşu çevresel tübüllerde görülür ve sklerotik dentin veya şeffaf dentin adını alır. Sklerotik dentinin kalınlığı tıpkı reperatif dentinde olduğu gibi pulpayı korumak amacıyla yaşla birlikte artmaktadır. Sklerotik dentin minede meydana gelen atrizyon, abrazyon, kırık ve çürük sonucu oluşur (Avery, 2000).

2.3. Dansitometrik Yöntemler;

Kemik densitesinin değerlendirilmesi için kullanılan densitometrik yöntemler

2.3.1. Single Foton Absorbsiyometri (SPA)

Yumuşak doku kalınlığı ölçüm sonuçlarını etkilediğinden sadece yumuşak doku kalınlıklarının sabit olduğu vücut bölgelerinde kullanılabilir (Kutsal, 2005). Ölçüm süresi 5-15dk'dır ve foton olarak izotop radyoaktif madde kullanılır (Sindel, 2002). SPA'da ölçülen kemik bölümü kortikaldir ve %3-5 hata ile ölçüm yapar. Bu teknikte kaynağından yapılan düzenli monoenerjik foton hüzmesi, bir ekstremiteden

radasyon ile geçişinin Na iodid içeren ve radyoaktif cisim parıltılarını saptayan bir dedektör ile ölçülür (Kutsal, 2005).

2.3.2. Dual Foton Absorbsiyometri (DPA)

SPA'dan farklı olarak yağ dokusu olan kemik yapıları da ölçer. Gadalinium kaynağından çıkan iki foton hüzmelerinin iki farklı enerji ile ölçülmesidir. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kemik mineral indeksi (KMI) incelemelerinde kantitatif değerler verir. Yalancı negatif sonuç verebilmesi, radyoizotop madde maliyetinin yüksek olması, yılda bir kez kaynağın değiştirilme zorunluluğu ve buna bağlı hata payının artması gibi olumsuzlukları vardır (Kutsal, 2005).

2.3.3. Single Enerji X-Ray Absorbsiyometri (SXA)

Radyasyon kaynağı tek enerjili X ışınıdır. Yumuşak dokuların kalınlığı ölçüm sonuçlarını etkilediği için dokuların az olduğu ön kol ve kalkaneus gibi periferik bölgelerde ölçüm yapılabilmektedir (Sindel, 2002).

2.3.4. Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA)

İnvaziv olmayan kemik kütlesi ölçümlerindeki en son yenilik olan Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) tekniğı, 1987 yılında geliştirilmiştir. Bu teknik, lumbal vertebralarda, femur boynu, radius ve tüm vücudun farklı bölgelerindeki kemik mineral miktarını hassasiyetle ölçmektedir (Devlin ve Horner, 2002; Lane ve Sambrook, 2008). Altın standart olarak tanımlanan bu teknikte enerji spektrumundaki değişikliklerin yaratacağı problemler otomatik iç referans sistemi ile çözümlenmiştir. Işın önce absorpsiyon materyali içeren bir ayarlama diskinden, sonra hastanın dokusundan geçer ve hastadan elde edilen değer absorpsiyon materyalinden alınan değere oranlanarak verilir. Prezisyonu ve doğruluğu yüksektir (Sindel 2002; Kutsal, 2005). Teknik, Dual Foton Absorbsiyometri (DPA)'ye benzer, ancak enerji kaynağı olarak radyoizotop yerine X-ışını tüpünü kullanır. Bunun radyoizotop kaynaktan farkı, radyoizotop kaynağın zamanla zayıflaması ve tükenmesidir. Ayrıca DEXA tekniğinde, absorbe edilen radyasyon dozu daha azdır. Fotonu iki farklı enerji seviyesine ayıran bu teknik sayesinde ışınlar, selektif olarak filtre edilir. Sonuçta sadece iki enerji bandına ait ışınlar geçerek, absorpsiyometri için gereken ışın stabilitesi ve DEXA'nın

karakteristik dual enerji spektrumu sağlanmış olur. Çift enerjili röntgen ışınları kullanıldığından yumuşak dokuların kemik yoğunluğunu etkileyen özellikleri ortadan kalkmıştır. DEXA cihazı kemik mineral değerini, mineral miktarına göre farklı renklerde gösteren bir görüntü oluşturmaktadır. Seçilen bölgenin ortalama mineral miktarı g/cm (KMİ) ve g/cm^2 (KMY) cinsinden hesaplanmaktadır (şahin, 2002; Lane, 2006; Erdoğan ve ark, 2007).

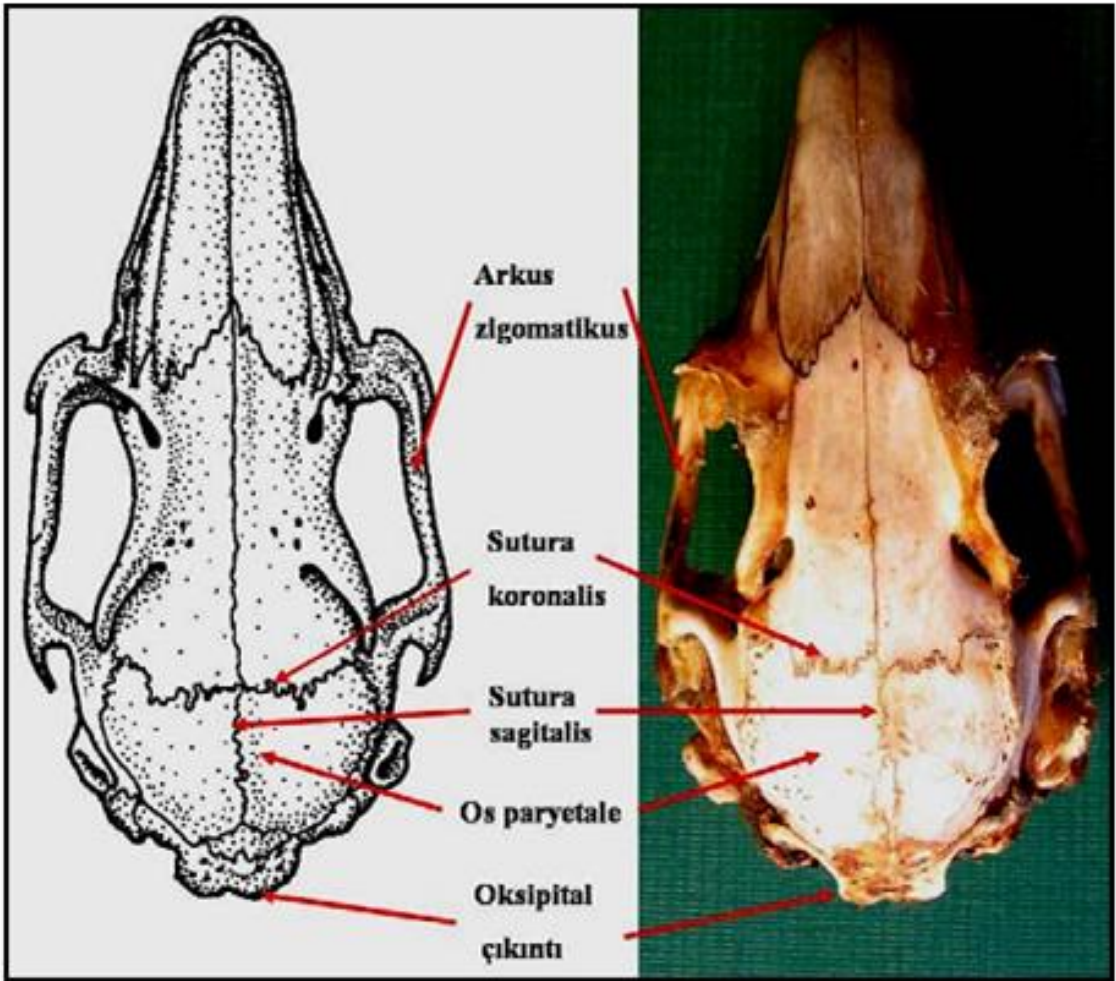
Bu çalışmanın amacı; allogreft ve ksenogreft olarak dentin greftinin, kemik defeklerindeki etkisinin; işlenmiş sığır kaynaklı greft materyali ve kontrol grubu ile karşılaştırılması, histopatolojik ve DEXA ile radyolojik olarak değerlendirilmesidir.

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde toplam 16 tavşan üzerinde yürütüldü. Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından 18.08.2010 tarih ve P.Y.O DİS.1904.10.009 nolu yazısı ile onaylanmıştır.

3.1. DENEY HAYVANLARI

Çalışmada $3,5 \pm 0,4$ kg erişkin erkek Yeni Zelanda (n-16) tavşanı kullanıldı. Hayvanlar $22 \pm 1^\circ\text{C}$ sıcaklık ve %50 nem oranında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık bir ortamda standart tavşan yemi ile beslendi. Çalışma sırasında; enfeksiyon veya başka bir nedenle herhangi bir denek kaybı yaşanmadı ve çalışma dışı bırakılmadı. (Şekil 5.)



Şekil 5. Tavşan Kalvaryum Anatomisi

3.2. DENEY GRUPLARI

OMU Tıp Fakültesi Denev Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde; tavşanların kalvaryumunun her iki parietal bölgesine birer adet olmak üzere toplam her bir tavşan için 2 adet standart kemik defekti oluşturuldu. Bu şekilde 16 tavşanda oluşturulan 32 defekt (üzerinde rakam bulunan kulak küpeleri ile) uygulanacak materyale göre aşağıdaki gibi 4 farklı gruba (n:8) ayrıldı. (şekil 6.)

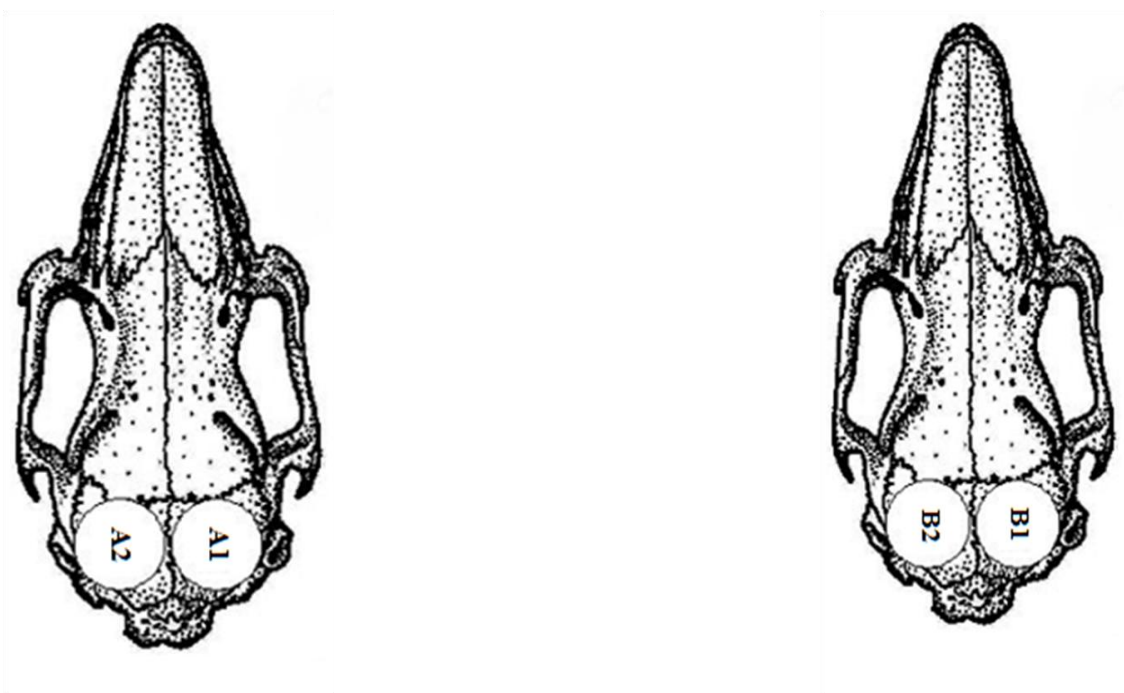
Denek grupları;

A1 grubu: İşlenmiş insan dentininden elde edilen greft materyali (n:8)

A2 grubu: İşlenmiş tavşan dentininden elde edilen greft materyali (n:8)

B1 grubu: İşlenmiş sığır kemiği (BİO-Oss), (Gistlich, Wolhusen, İsviçre) (n:8)

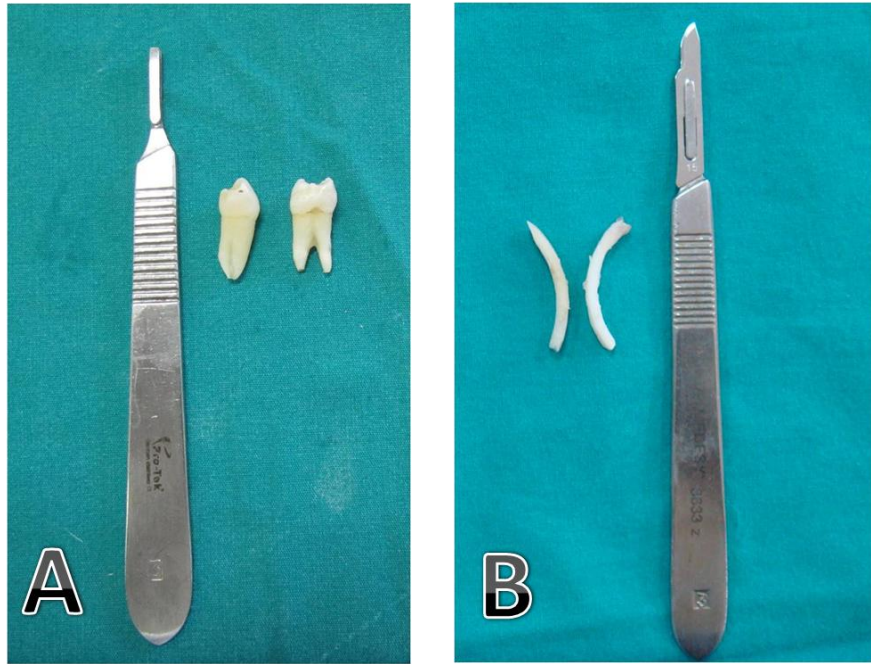
B2 grubu: Kontrol grubu (her hangi bir materyal konulmadı) (n:8)



şekil 6. İnsan dentinin (A1) ve tavşan dentinin yerleştirildiği gruplar (A2), Bio-Oss (B1) yerleştirilen grup ve kontrol grubu (B2)

3.3. İşlenmiş Dentin Greftinin Elde Edilmesi

Çalışmamızın in vitro aşamasında 2 farklı türden (insan ve tavşan) işlenmiş dentin grefti elde edildi. İnsan kaynaklı dentin grefti elde etmek amacı ile abrazyon gibi madde kayıpları olmayan, periodontal açıdan sağlıklı, ordodontik tedavi amacıyla çekilen premolar dişler; tavşandan elde edilen dentin grefti için ise anterior dişler kullanıldı. (Şekil 7.)



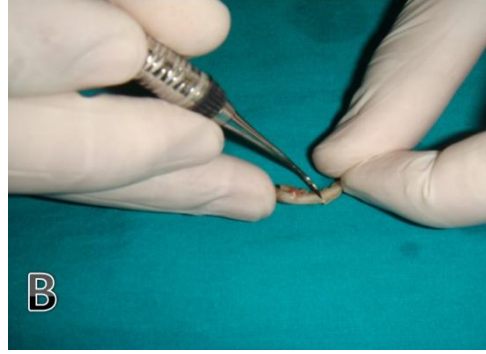
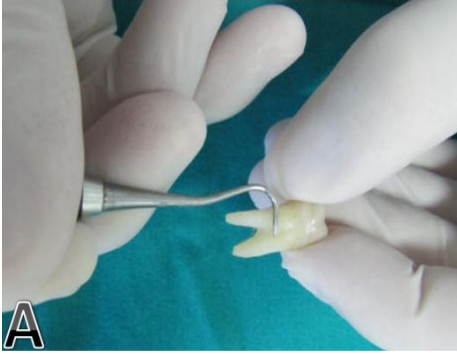
Şekil 7. A) İnsan dişi, B) Tavşan dişi

Elde edilen dişler, tüzerlerindeki doku artıkları ultrasonik Biosonic UC 125 (Coltène/Whaledent AG, Altstätten, İsviçre) cihazı ile temizlendikten sonra ağzı kapalı plastik kaplar içerisinde, oda sıcaklığındaki serum fizyolojikte muhafaza edildi. (Şekil 8.)



Şekil 8. Biosonic UC 125 aleti

Dişler üzerindeki periodontal ligament ve içindeki pulpa gibi tüm yumuşak dokular, dişler ikiye bölünerek mekanik olarak uzaklaştırıldı. (Şekil 9.)



Şekil 9. A) İnsan dişindeki yumuşak dokuların uzaklaştırılması olarak , B) Hayvan dişindeki yumuşak mekanik dokuların mekanik olarak uzaklaştırılması

Dişlerin mine tabakası elmas frezle uzaklaştırıldı. Mine tabakası uzaklaştırıldıktan sonra dişler elmas frez ile parçalara ayrıldı. (Şekil 10.)



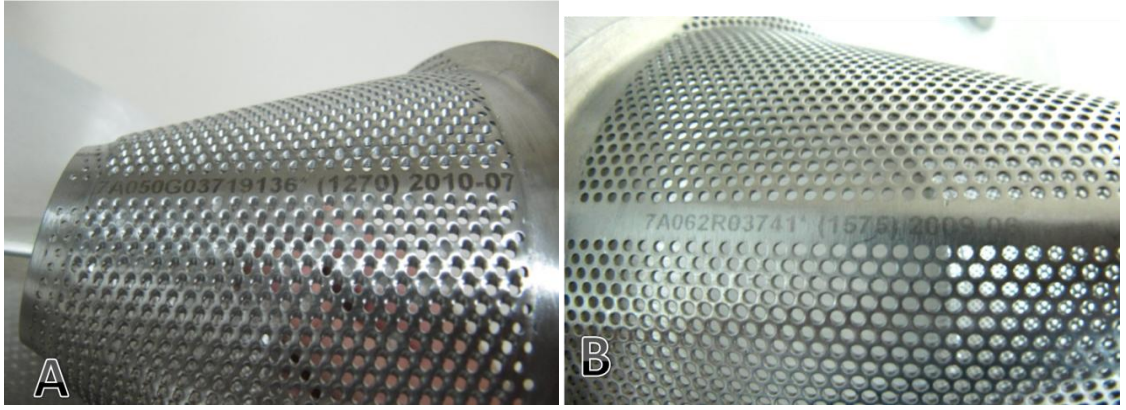
Şekil 10. Mine tabakası uzaklaştırılıp separe edilen insan dişi

Elde edilen parçalar yağ dokusu ve yumuşak dokuların uzaklaştırılması için 2 saat isopropanol alkolde bekletilerek, daha sonra distile su ile yıkandı. Yıkama işlemi sonrası dişler 100 °C suda 2 saat kaynatıldı. (Şekil 11.)

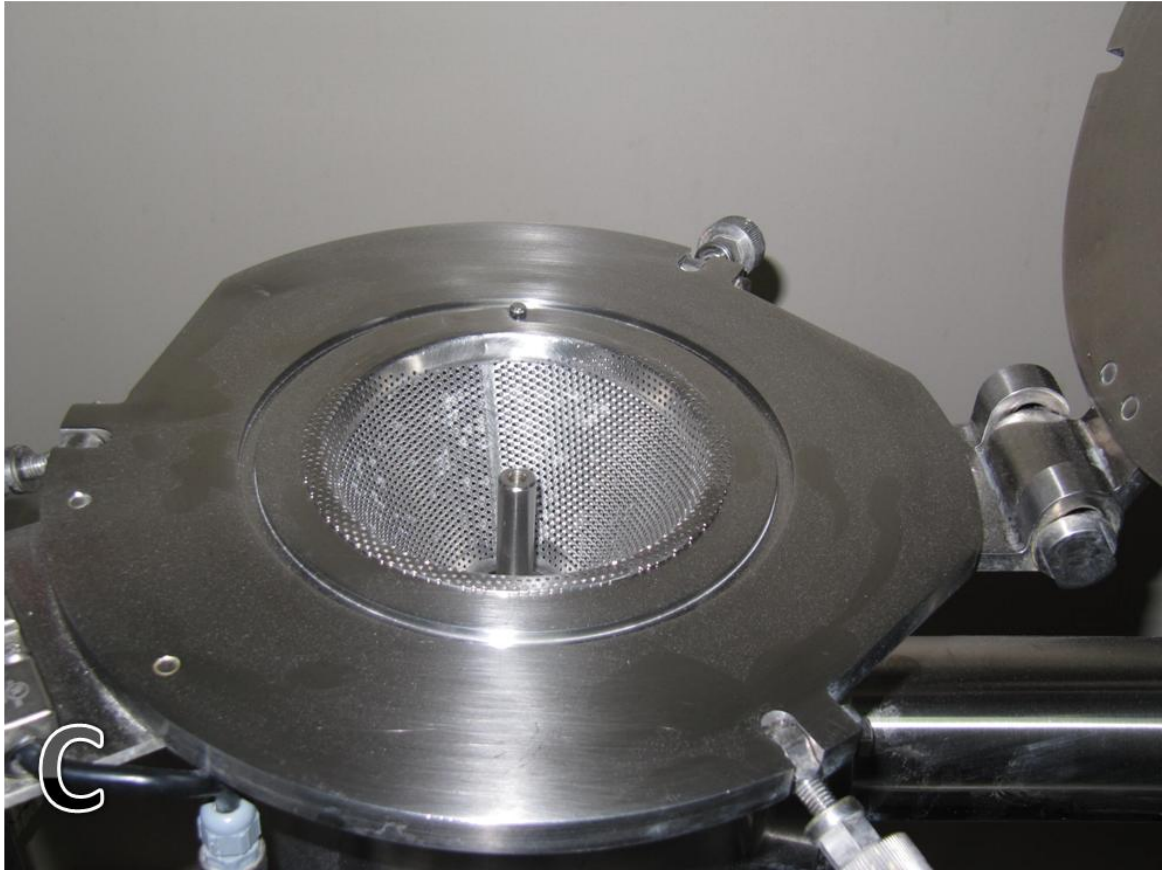
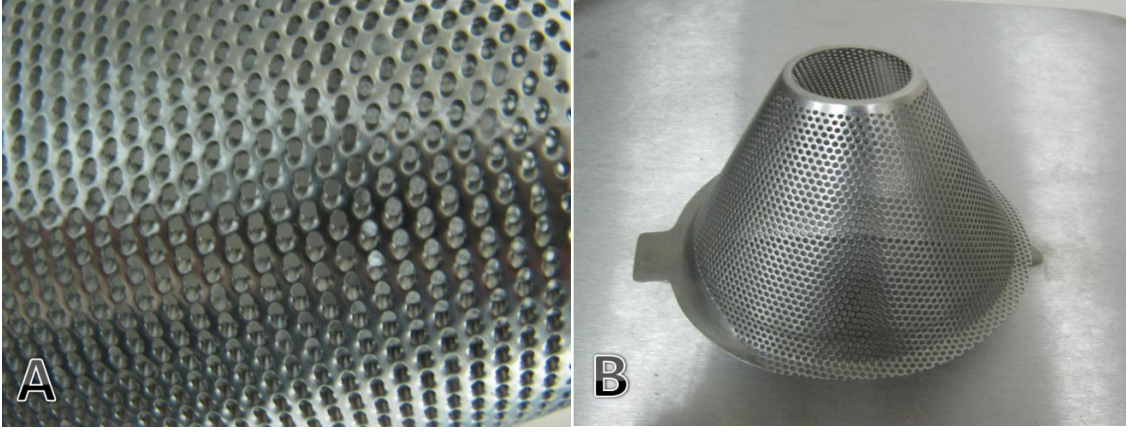


Şekil 11. Kaynatılan diş partikülleri

Dentin parçacıkları QUADRO^R COMIL^R (QUADRO, Ontario, Kanada) cihazı ile 1200 ve 1500 µm boyutlarındaki özel eleklerden geçirildi ve elde edilen dentin partiküllerinin boyutlarının standardizasyonu amacıyla Malvern Mastersizer 2000 (Malvern, Worcestershire, İngiltere) cihazı kullanıldı. (Şekil 12., 13., 14., 15.)



Şekil 12. A) 1200µm'luk elek, B) 1500µm'luk elek



Şekil 13. A) ve B) Özel partikül boyutları elde etmeyi sağlayan elek ve C) elek cihazı



Şekil 14. Dentin parçacıklarını 1200 ve 1500 μm boyutlarında parçalayan özel eleklerle sahip QUADRO^R COMIL^R (QUADRO, Ontario, Kanada) cihazı



Şekil 15. Özel elek cihazı

Kullanılan standardizasyon cihazı ile 1200 μ m-1500 μ m partikül boyutundan küçük greft materyallerinin eliminasyonu gerçekleştirildi ve bütün partikül boyutlarının 1200 ve 1500 μ m olması sağlandı. (Şekil 16., 17.)

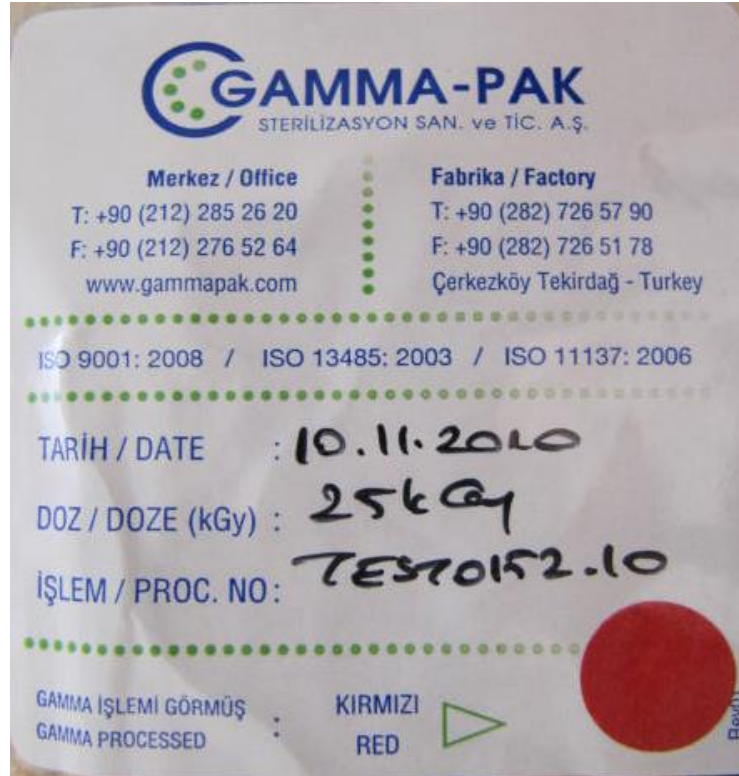


Şekil 16. Dentin partikülleri, boyutlarının standardizasyonu amacıyla kullanılan Malvern Mastersizer 2000 (Malvern, Worcestershire, İngiltere) cihazı.



Şekil 17. Dentin partikülleri, boyutlarının standardizasyonu amacıyla kullanılan Malvern Mastersizer 2000 (Malvern, Worcestershire, İngiltere) cihazı.

Partiküller sterilizasyon aşaması öncesi paketleni ve daha sonra 25 kGy dozunda γ (gamma)(Gamma Pak, Tekirdağ, Türkiye) radyasyona maruz bırakılarak dentin greftinin sterilizasyonu sağlandı. (Şekil 18. ve 19.)



Şekil 18. Gamma Pak A.Ş'ye ait gamma işlemleri görmüş etiketi



Şekil 19. İnsan kaynaklı dentin grefti ve hayvan kaynaklı dentin grefti

BİO-OSS (Geistlich Pharma AG, Wolhouse, İsviçre);

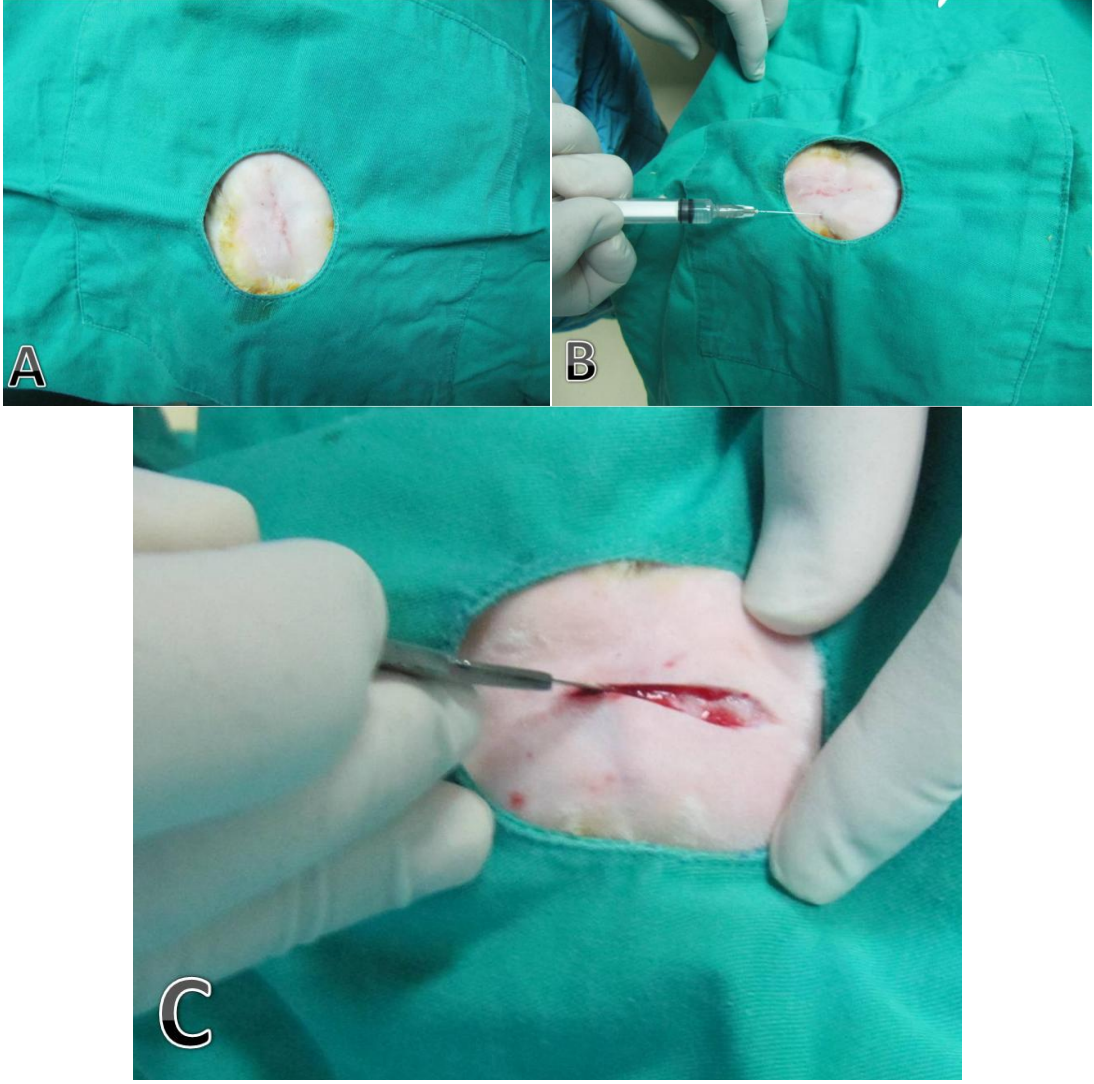
Sıyr kemiğinden elde edilen doğal bir kemik mineralidir. Bio-Oss' un süngerimsi kemik granülesi ve süngerimsi kemik blok olarak formları mevcuttur. Çalışmada partikül boyutu 1-2 mm olan süngerimsi kemik granülesi kullanıldı.(Şekil 20)



Şekil 20. Bio-Oss® (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, İsviçre)

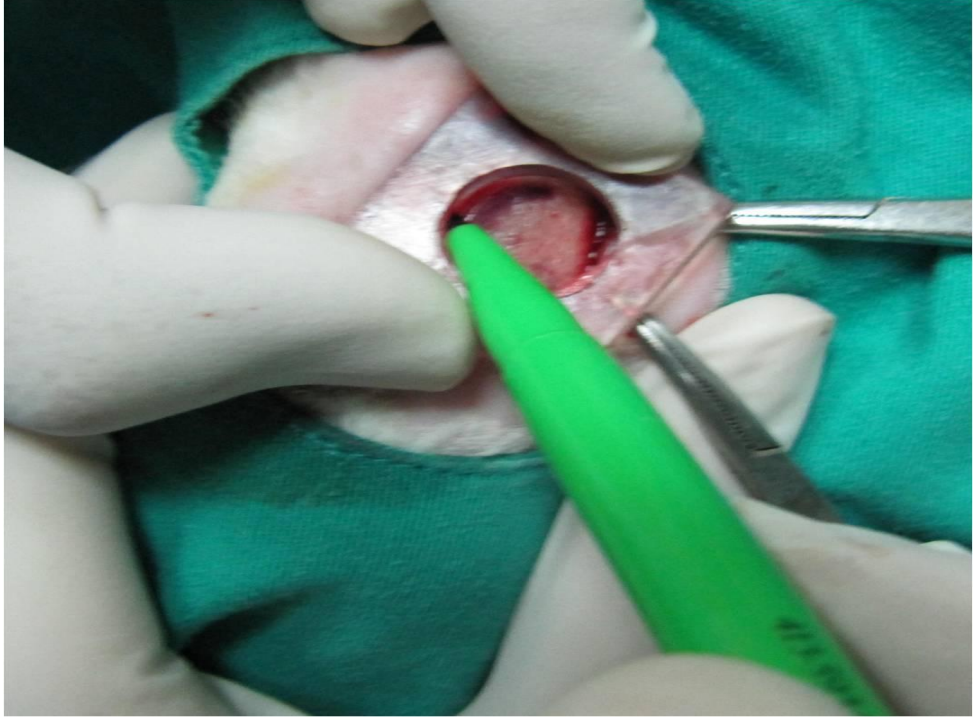
3.4. CERRAHİ UYGULAMA

Cerrahi işlem öncesi deneklerin ketamin 22-50mg/kg ml (Alfamin, Ege Vet, Türkiye) ve Ksilazin hidroklorür (3-10 mg/kg, Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) enjeksiyonu ile anestezisi sağlandı. Ayrıca ameliyat sahasına 1 ml. lokal anestezi (% 2 artikain/epinefrin, 1/200000, Ultracaine DS, Hoechst, İstanbul, Türkiye) verildi. Denek hayvanının kalvaryum bölgesi traş edildi. Aseptik hazırlık povidon iyot (Batticon, Adeka, Türkiye) solüsyon ile sağlandı. Tavşanlar ameliyat masasına bağlanıp sabitlendikten sonra; üzerlerine steril ameliyat örtüsü serildi ve böylece operasyon bölgesi izole edildi. Deneklerin kalvaryumunda, orta hatta nasal kemik ile oksipital kemikler arasında olacak şekilde insizyon yapıldı ve tam kalınlık flep kaldırıldı. Kaldırılan flep ile parietal kemik bölgelerine ulaşıldı. (Şekil 21.)



Şekil 21. A) Cerrahi alanın hazırlanması, B) Lokal anestezi uygulanması, C) İnsizyon hattı

Tavşanların kalvaryumunun çift taraflı parietal bölgesinde 2 adet kritik boyutta (kendi kendine iyileşemeyen), 15 mm çapında oluşturulacak yuvarlak defeklerin standart olması amacıyla önceden hazırlanan 15 mm çapında yuvarlak akrilik bloklar kullanıldı. Yerleştirilen bu akrilik blokların rehberliğinde, 1 mm çapındaki rond frezlerle defektlerin oluşturulacağı bölgede işaretleme yapıldı. (Şekil 22.ve 23.)

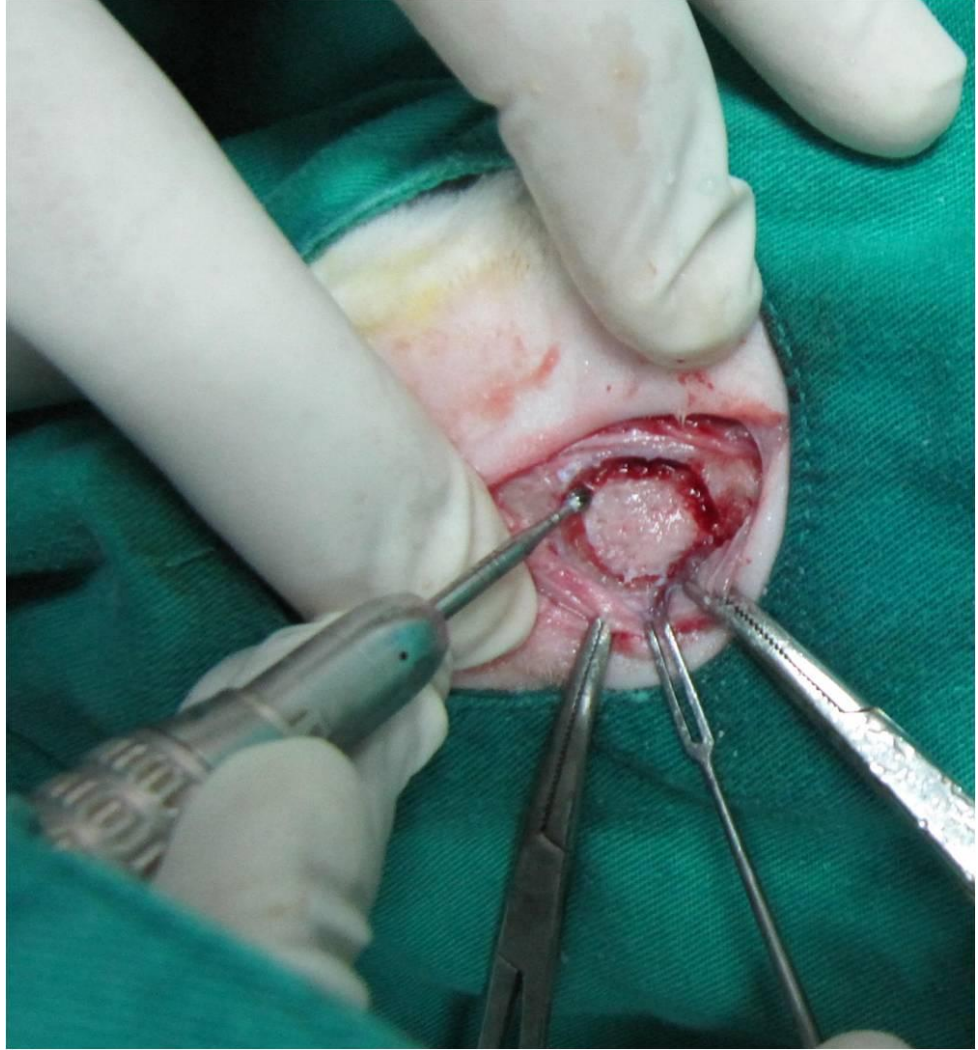


Şekil 22. 15 mm çapındaki akrilik blokla yapılan işaretleme



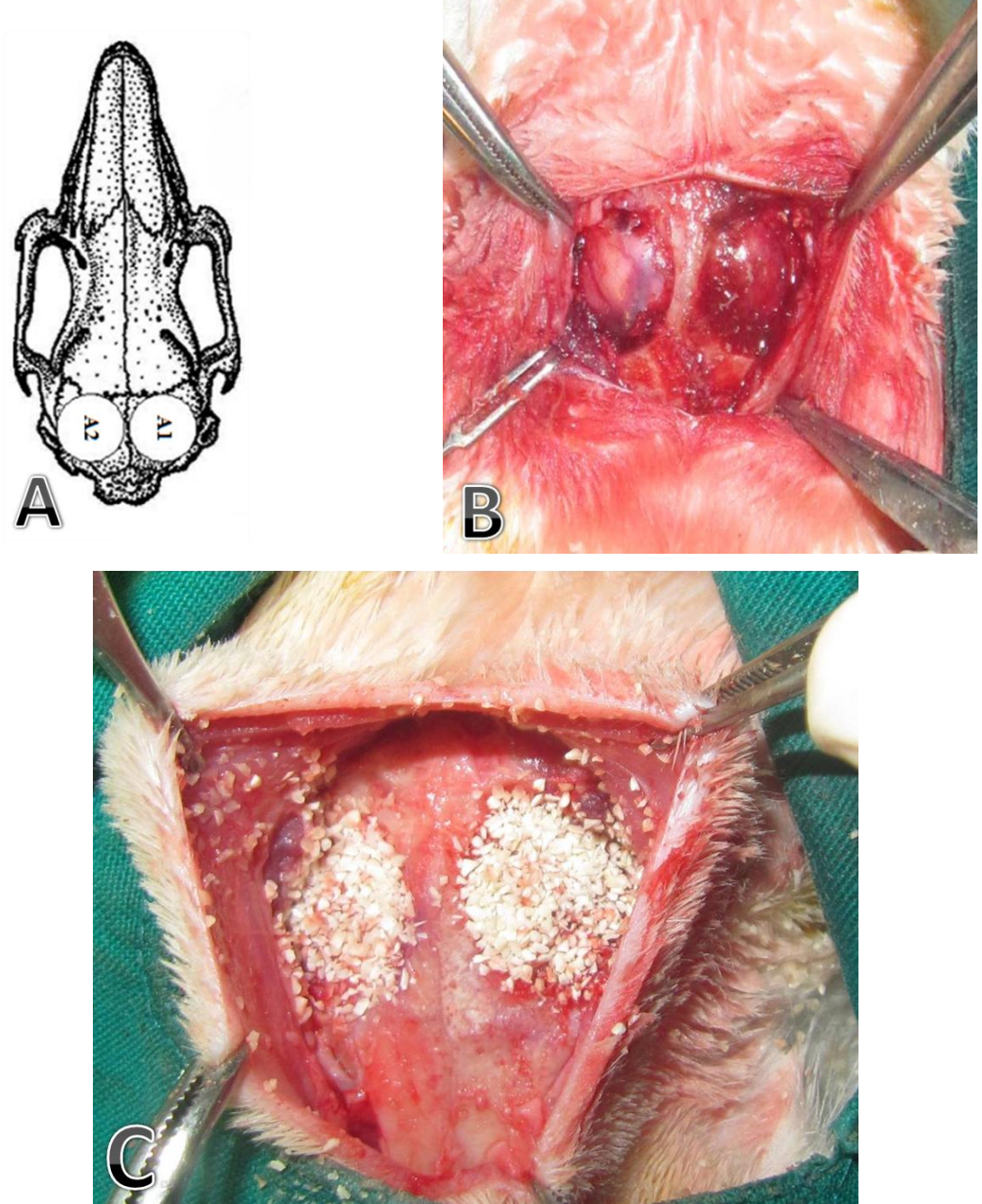
Şekil 23. 15 mm çapındaki akrilik blokla yapılan işaretleme

İşaretlemenin ardından parietal kemik, dura mater tabakasına kadar dikkatlice freze edildi. Cerrahi saha serum fizyolojik ile temizlendi ve hemostaz sağlandı. Belirlenen bu standart yöntem ile 16 adet tavşanda toplam 32 adet defek oluşturuldu ve bu defektler 4 ayrı gruba (n-8) ayrıldı. (Şekil 24.)



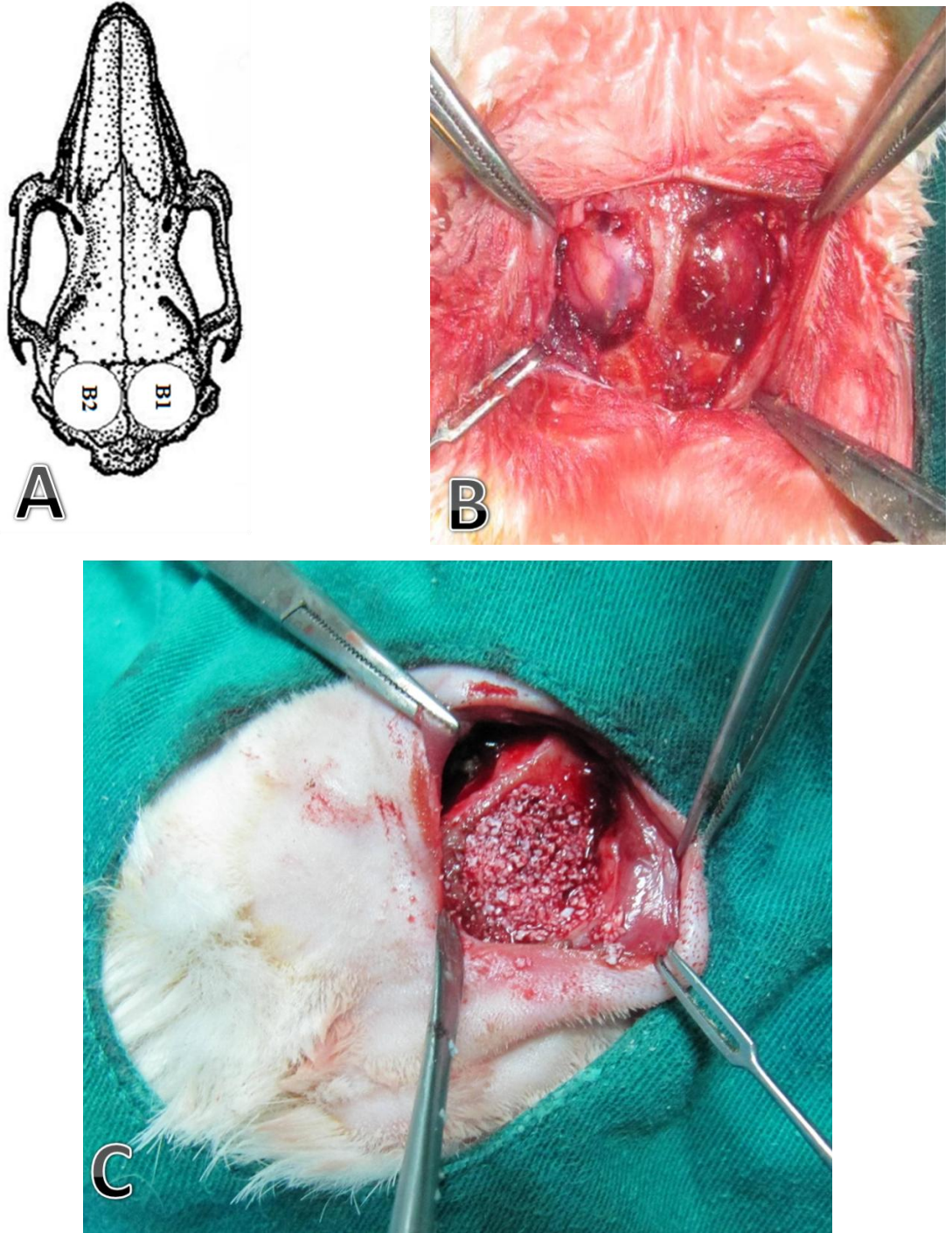
Şekil 24. Rond frezle yapılan defekt işaretleme

Denek hayvanlarından A ve B olmak üzere 2 grup oluşturuldu. A denek hayvanı grubunda oluşturulan 2 defekttten birisine A1 (insandan elde edilen greft materyali) grubunda uygulanan ve diğerine A2 (tavşandan elde edilen greft materyali) grubunda uygulanan materyaller yerleştirildi. (Şekil 25.)



Şekil 25. A) A grubunun şematik görüntüsü, B) Kalvaryum defektlerinin oluşturulması, C) İnsan dentin ve tavşan dentin kaynaklı greft materyalinin yerleştirilmesi

B denek hayvanı grubunda oluşturulan 2 defektten birine ise B1 (BİO-Oss) grubunda uygulanan materyal yerleştirilirken diğer defekt ise kontrol (B2) amacıyla boş bırakıldı.(Şekil 26.)



Şekil 26. A) B grubunun şematik görüntüsü, B) Kalvaryum defektlerinin oluşturulması, C) Bio-Oss greft materyalinin yerleştirilmesi.

Denek hayvanlarında oluşturulan defektlere çalışmada planlandığı şekilde materyaller yerleştirildi ve defekt bölgesi primer olacak şekilde 3.0 ipek sütür (İpek 3.0, Doğsan, Trabzon, Türkiye) ile kapatıldı.

3.5. Cerrahi Sonrası Bakım

OMU Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde veteriner hekim kontrolünde deney gruplarındaki hayvanlara operasyon öncesi profilaktik ve operasyon sonrası 5 gün süresince 8.75 mg/kg Amoksisilin+klavulonik asit (Sylunox, Pfizer, İtalya) 1x1 gün IM uygulandı. Analjezik etkili 2mg/kg Tramadol HCl IM (Contramal 100 mg ampul, Abdi İbrahim İlaç AŞ, Türkiye) 2 gün süresince 1x1 IM uygulandı.

Operasyon sonrası dönemde denekler ağız yolu ile beslendi ve beslenmeleri amacıyla standart tavşan yemi ve şebeke suyu verildi. Çalışmayı etkilememek amacıyla hayvanlara besleyici nitelikte ilaç verilmedi. Ameliyat bölgesine 10 gün süresince % 10'luk povidon iyod ile pansuman yapıldı. Deri yüzeylerindeki farklılıklar, diyet alışkanlıklarındaki ve hareketlerindeki her değişiklik takip edildi.

Operasyon sonrası 1. ve 3. ayda kemik densitesinin değerlendirilmesi için DEXA ile radyolojik görüntüleri alınan denekler, 3. ayda 30 mg/kg dozunda süksametonyum klorür (%2 Lysthenon forte Ampul, FAKO İlaç, İstanbul, Türkiye) IV uygulaması ile sakrifiye edildi. Deneklerden elde edilen örnekler %10'luk fosfat tamponlu formaldehite konuldu ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

3.6. İnceleme Yöntemleri

3.6.1. Dansitometrik İnceleme

Defekt bölgelerinin kemik mineral yoğunluğu (KMY) cerrahi uygulamalardan sonraki 1. ve 3. ayda OMÜ Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) cihazı kullanılarak değerlendirildi.

Elde edilen rejeneratın KMY (g/cm^2) sayısal değerleri, Hologic QDR Discovery cihazının (Bone Dansitometer, HOLOGIC, Bedford, MA, USA) QDR for

Windows XP Operating System (Standard Software Configuration, HOLOGIC, Bedford, MA, USA) programı kullanılarak hesaplandı. (Şekil 27.)



Şekil 27. DEXA görüntüsü

3.6.2. Histopatolojik İnceleme

Operasyon sonrası 3. ayda sakrifiye edilen denekelerin kalvaryumu, çevre yumuşak dokulardan ayrılarak serum fizyolojik ile yıkandı. Örnekler % 10'luk formalin solüsyonunda tespit edildi. Akan musluk suyunda yıkanan kemik dokular, %2'lik paraformaldehit ile hazırlanan %10'luk formik asit solüsyonunda, solüsyon 3 günde bir değiştirilerek, 3 hafta süresince dekalsifiye edildi. Dokular transversal olarak 3 eşit parçaya bölündükten sonra rutin doku takibinin ardından parafin bloklara gömüldü.

Doku örneklerinin hazırlanmaları ve histopatolojik incelemeleri OMÜ Veteriner Fakültesi, Patoloji A.D. laboratuvarında yapıldı.

Elde edilen parafin bloklardan mikrotom (Rotary RM-2125 RT, Leica Microsystems GmbH, Germany) aracılığıyla 5 µm kalınlığında kesitler alındı. 60°C'de etüvde ve ksilolde deparafinize edildikten sonra azalan yoğunluklu alkol serilerinden

geçirilerek rehidre edildi. Doku kesitleri hematoksilende 5 dk. süreyle boyandıktan sonra musluk suyunda yıkandı. %0.2'lik asit alkolde dekolorize edildi ve %2'lik lityum karbonat ile mavileştirildi. Distile suda yıkanan dokular 3 dk süreyle eozin ile boyandı. Dereceli alkol serilerinden geçirilip dehidre edilen dokular, ksilolde 45 dk bekledikten sonra entellan ile kapatıldı ve dokulardan hazırlanan kesitler ışık mikroskobunda (Nikon Eclipse E600W, Nikon L1-DS5M, Japan) incelendi.

Histopatolojik olarak defekt bölgesindeki; inflamasyon, kemik greft materyali çevresinde fibröz doku oluşumu, kemik greft materyali çevresinde kemik doku oluşumu, kemik greftinin rezorpsiyonu ve kemik iliği oluşumu semikalitatif olarak değerlendirildi.

3.6.3. İstatistiksel İnceleme

Denemenin planlanması esnasında yapılan Power and sample size test sonuçlarına göre örnek büyüklüğü $\alpha=0,05$ ve testin gücü % 95 için grup başına 8 olarak belirlendi. Dolayısı ile çalışma; toplam 16 hayvan, 32 defekt bölgesi ve 4 grup olacak şekilde yürütüldü. Elde edilen densitometrik değerler için istatistiksel analizlerine geçmeden önce normallik varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Test sonuçlarına göre iki grup arasındaki kıyaslamalarda eşleştirilmiş ve eşleştirilmemiş t-testleri kullanıldı. Patoloji verileri için iki grup kıyaslamalarında Wilcoxon ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır. Tüm istatistiksel değerlendirmeler MINITAB (MINITAB V 13.20,2000, Coventry, İngiltere) istatistik paket programında yapıldı.

4.BULGULAR

4.1. Dansitometrik Bulgular;

Densitometrik Ölçüm Değerlerinin İstatistiksel Analizleri

A hayvan grubundaki A1 ve A2 çalışma gruplarına 1. ayın sonunda (erken dönem) ve 3. ayın sonunda (geç dönem) olmak üzere; 2 farklı zamanda Dexa ile densitometrik Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) ölçümü yapıldı.

A1e: 1. ayın sonunda, işlenmiş insan dentin grefti yerleştirilen defekt bölgesi.

A1g: 3. ayın sonunda, işlenmiş insan dentin grefti yerleştirilen defekt bölgesi.

A2e: 1. ayın sonunda, işlenmiş tavşan dentin grefti yerleştirilen defekt bölgesi.

A2g: 3. ayın sonunda, işlenmiş tavşan dentin grefti yerleştirilen defekt bölgesi.

A hayvan grubunun istatistiksel verileri

Elde edilen istatistiksel değerlere göre;

A1e ve A1g' nin Dexa ölçüm değerleri arasında istatistiksel açıdan sonuçlar anlamlı bulundu ($P= 0.001$).

A2e ve A2g' nin Dexa ölçüm değerleri istatistiksel açıdan sonuçlar anlamlı bulundu ($P= 0.007$).

A1e ve A2e' nin 1. ayın sonunda (erken dönemde) elde edilen Dexa ölçüm değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($P= 0.632$).

A1g ve A2g' nin 3. ayın sonunda (geç dönem) elde edilen Dexa ölçüm değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($P= 0.842$).

A1 ve A2 gruplarının Dexa ile elde edilen kemik mineral yoğunluğu değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo 1'de verildi.

Tablo 1. A1 ve A2 gruplarının operasyon sonrası 1. ve 3. ayda defekt bölgelerinden elde edilen DEXA değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

GRUPLAR	Ortalama±standart sapma	P-değeri
A1e	0,945±0,060	0,632
A2e	0,934±0,066	
A1e	0,945±0,060	0,001
A1g	0,991±0,057	
A2e	0,934±0,066	0,007
A2g	0,994±0,067	
A1g	0,991±0,057	0,842
A2g	0,994±0,067	

Eşleştirilmiş t testi.

Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

B hayvan grubunun istatistiksel verileri

B hayvan grubundaki B1 ve B2 çalışma gruplarına 1. ayın sonunda (erken dönem) ve 3. ayın sonunda (geç dönem) olmak üzere; 2 farklı zamanda Dexa ile densitometrik Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) ölçümü yapıldı.

B1e: 1. ayın sonunda, işlenmiş insan dentin grefti yerleştirilen defekt bölgesi.

B1g: 3. ayın sonunda, işlenmiş insan dentin grefti yerleştirilen defekt bölgesi.

B2e: 1. ayın sonunda, işlenmiş hayvan dentin grefti yerleştirilen defekt bölgesi.

B2g: 3. ayın sonunda, işlenmiş hayvan dentin grefti yerleştirilen defekt bölgesi.

B1e ve B1g' nin Dexa ölçüm değerleri arasında istatistiksel açıdan sonuçlar anlamlı bulundu ($P < 0.001$).

B2e ve B2g' nin Dexa ölçüm değerleri arasında istatistiksel açıdan sonuçlar anlamlı bulundu ($P = 0.049$).

B1e ve B2e' nin 1. ayın sonunda (erken dönemde) elde edilen Dexa ölçüm değerleri arasında olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu ($P = 0.05$).

B1g ve B2g' nin 3. ayın sonunda (geç dönem) elde edilen Dexa ölçüm değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu ($P = 0.002$).

B1 ve B2 gruplarının Dexa ile elde edilen kemik mineral yoğunluğu değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo 2'de verildi.

Tablo 2. B1 ve B2 gruplarının operasyon sonrası 1. ve 3. ayda defekt bölgelerinden elde edilen DEXA değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

GRUPLAR	Ortalama±standart sapma	P-değeri
B1e	0,907±0,092	0,052
B2e	0,964±0,106	
B1e	0,907±0,092	0,000
B1g	1,073±0,047	
B2e	0,964±0,106	0,049
B2g	1,022±0,075	
B1g	1,073±0,047	0,002
B2g	1,022±0,075	

Eşleştirilmiş t testi.

Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Çalışmadaki bağımsız grupların densitometrik analiz sonuçlarının karşılaştırılmasında;

B1e ve A1e' nin Dexa ölçüm değerleri arasında istatistiksel açıdan sonuçlar anlamlı bulunmadı ($P = 0.335$).

B1e ve A2e' nin Dexa ölçüm değerleri arasında istatistiksel açıdan sonuçlar anlamlı bulunmadı ($P= 0.505$).

B1g ve A1g' nin Dexa ölçüm değerleri arasında istatistiksel açıdan sonuçlar anlamlı bulundu ($P = 0.007$).

B1g ve A2g' nin Dexa ölçüm değerleri arasında istatistiksel açıdan sonuçlar anlamlı bulundu ($P = 0.017$).

B1 grubunun A1 ve A2 grupları ile Dexa'dan elde edilen kemik mineral yoğunluğu değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo 3'de verildi.

Tablo 3. B1 grubu ile A1 ve A2 gruplarının operasyon sonrası 1. ve 3. ayda defekt bölgelerinden elde edilen DEXA değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması;

GRUPLAR	Ortalama±standart sapma	P-değeri
A1e	0,945±0,060	0,335
B1e	0,907±0,092	
A2e	0,934±0,066	0,505
B1e	0,907±0,092	
A1g	0,991±0,057	0,007
B1g	1,073±0,047	
A2g	0,994±0,067	0,017
B1g	1,073±0,047	

Eşleştirilmemiş t testi.

Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

B2e ve A1e' nin Dexa ölçüm değerleri arasında istatistiksel açıdan sonuçlar anlamlı bulunmuştur ($P < 0.001$).

B2e ve A2e' nin Dexa ölçüm değerleri arasında istatistiksel açıdan sonuçlar anlamlı bulunmuştur ($P < 0.001$).

B2g ve A1g' nin Dexa ölçüm değerleri arasında istatistiksel açıdan sonuçlar anlamlı bulunmuştur ($P= 0.001$).

B2g ve A2g' nin Dexa ölçüm değerleri arasında istatistiksel açıdan sonuçlar anlamlı bulunmuştur ($P < 0.001$)

B2 grubunun A1 ve A2 grupları ile Dexa'dan elde edilen kemik mineral yoğunluğu değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo 4'de verildi.

Tablo 4. B2 grubu ile A1 ve A2 gruplarının operasyon sonrası 1. ve 3. ayda defekt bölgelerinden elde edilen DEXA değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması;

GRUPLAR	Ortalama±standart sapma	P-değeri
A1e	0,945±0,060	<0,001
B2e	0,786±0,053	
A2e	0,934±0,066	<0,001
B2e	0,786±0,053	
A1g	0,991±0,057	0,001
B2g	0,868±0,039	
A2g	0,994±0,067	<0,001
B2g	0,868±0,039	

Eşleştirilmemiş t testi.

Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

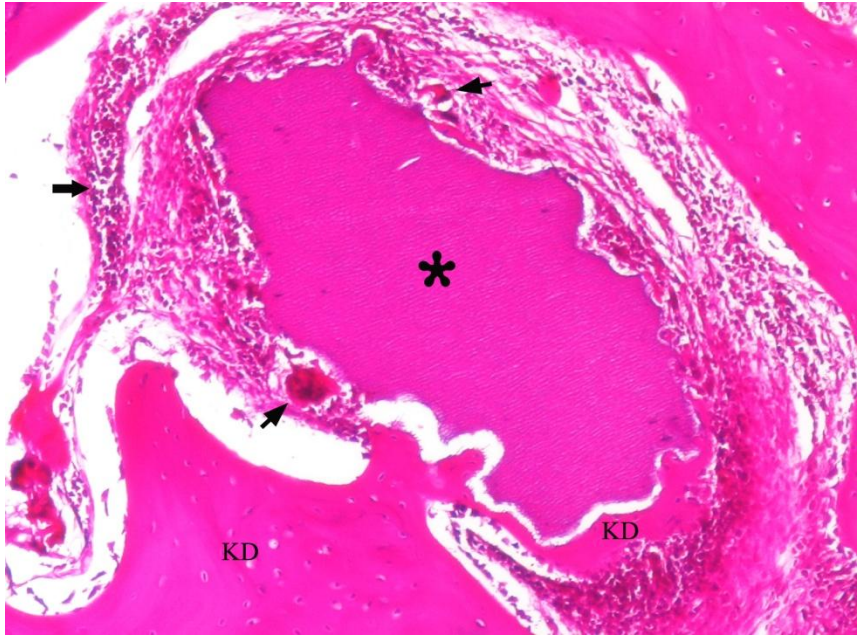
4.2. Histopatolojik Bulgular;

Histopatolojik değerlendirme, defekt bölgesindeki inflamasyon, defekt bölgesine uygulanan kemik greft partiküllerinin çevresinde fibröz bağ doku ve kemik doku oluşumu, kemik greft partiküllerinin rezorpsiyonu, kemik iliği oluşumu dikkate alınarak yapıldı.

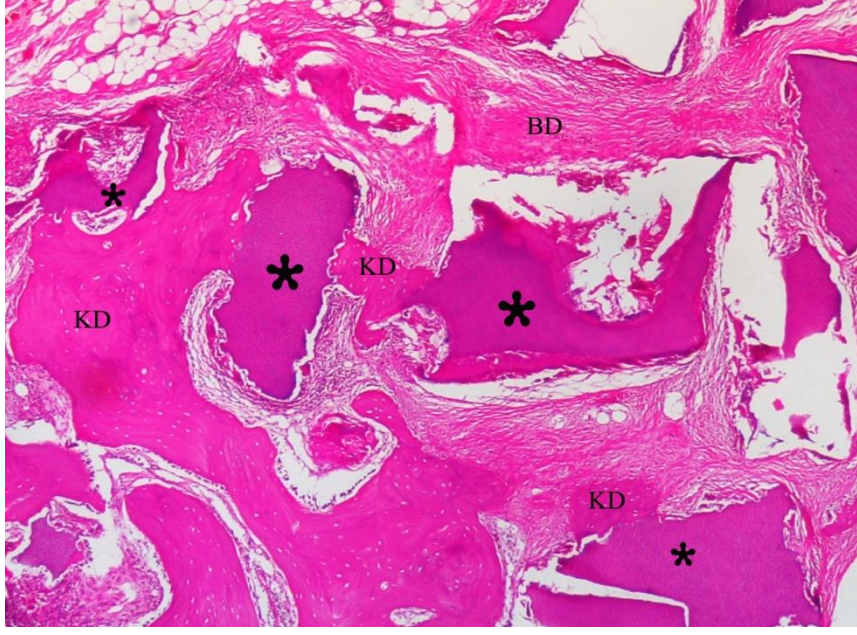
A1 ve A2 gruplarına ait tavşanların defekt bölgelerinden hazırlanan kesitlerde benzer bulgulara rastlandı. Her iki deneme grubunda da oluşturulan defekt bölgelerinde

hafif düzeyde inflamasyon vardı. Genelde kemik greft partiküllerinin çevresinde gözlenen inflamasyonda çok sayıda lenfosit ve az sayıda dev hücrelere rastlandı. Kemik greft partiküllerinin çevresinde fibröz bağ doku oluşumu iyi düzeydeydi. Gruplardaki tüm deneklerde kemik greft partiküllerinin çeşitli düzeylerde rezorbe olmaya başladığı görüldü. (Şekil 28., 29., 30., 31.)

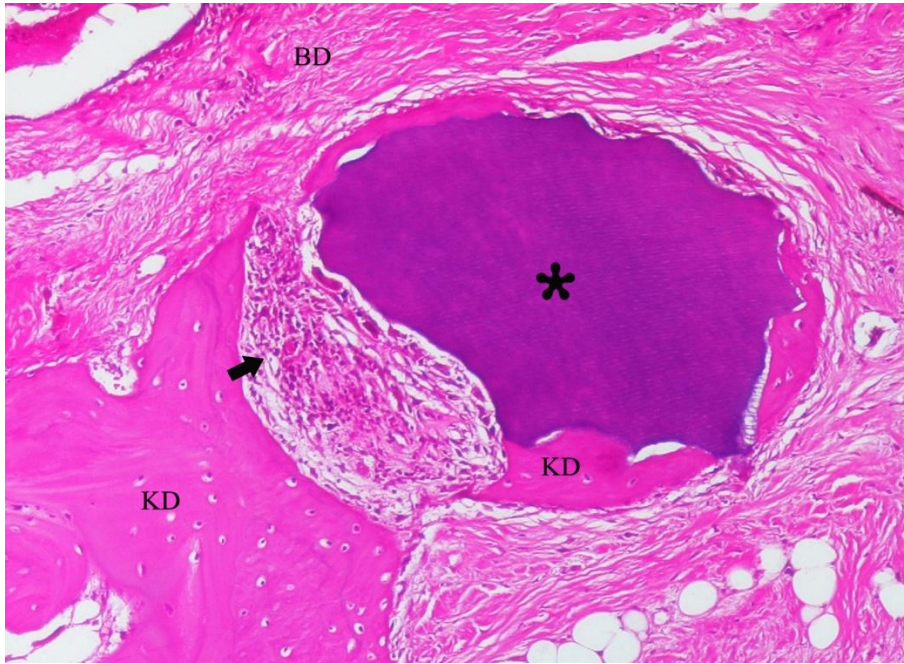
Özellikle defektin kenarlarına yakın bulunan kemik greft partiküllerinin, defektin kenarlarından intramembranöz kemikleşmeyle oluşan kemik trabeküller ile çevrelenmeye başladığı dikkati çekti. Zayıf düzeyde oluşan kemik trabeküllerinin sadece defektin kenar bölgelerinde sınırlı kaldığı, greft partiküllerinin çevresinde kemikleşmenin olmaması nedeniyle defekt bölgesinin kapanmadığı görüldü.



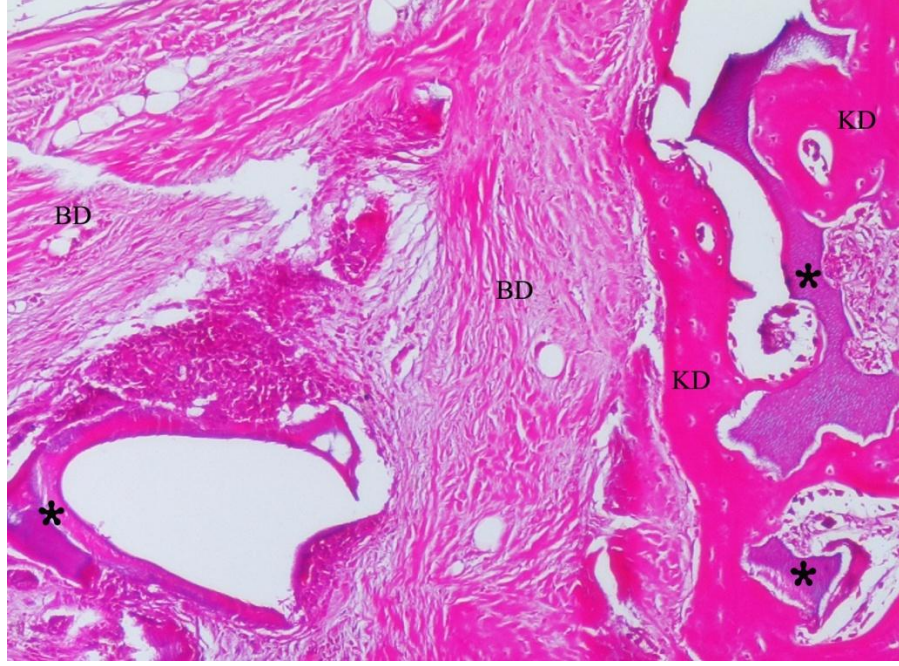
Şekil 28. A1 grubuna ait örneklerde; kemik greft partikülünün rezorpsiyonu ve inflamasyon. * Kemik greft partikülü, KD Kemik doku, İnce oklar dev hücreleri, Kalın ok inflamasyon alanı, HE,orijinal büyütme 10X



Şekil 29. A1 grubuna ait örneklerde; kemik greft partikülünün rezorpsiyonu, kemik greft partikülünün çevresinde bağ doku ve kemik doku oluşumu. * Kemik greft partikülü, KD Kemik doku, BD Bağ doku, HE, orijinal büyütme 4X

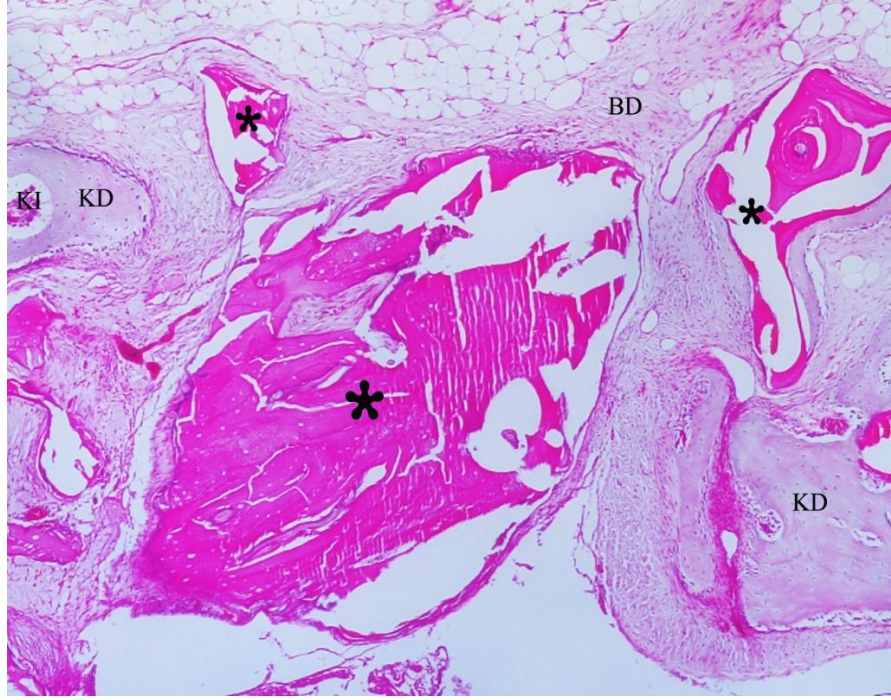


Şekil 30. A2 grubuna ait örneklerde; kemik greft partikülünün rezorpsiyonu ve inflamasyon, kemik greft partikülünün çevresinde bağ doku ve kemik doku oluşumu. * Kemik greft partikülü, KD Kemik doku, BD Bağ doku, Kalın ok inflamasyon alanı, HE, orijinal büyütme 10X



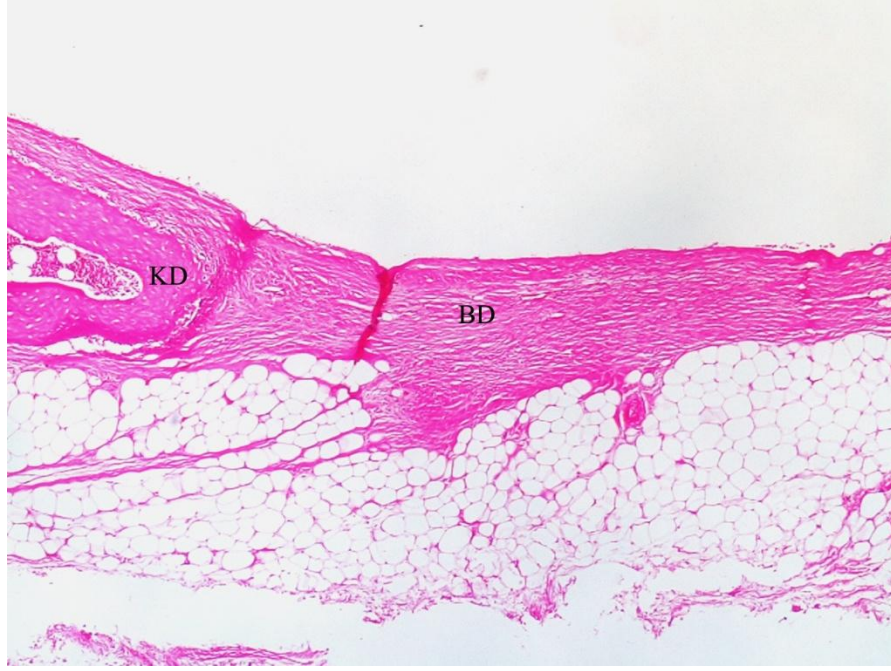
Şekil 31. A2 grubuna ait örneklerde; kemik greft partikülünün rezorpsiyonu, kemik greft partikülünün çevresinde bağ doku ve kemik doku oluşumu. * Kemik greft partikülü, KD Kemik doku, BD Bağ Doku HE, orijinal büyütme 4X

B1 grubunda oluşturulan defekt bölgesinde inflamasyona rastlanmadı. Defektin kenarlarında intramembranöz tarzda oluşan kemik trabekülleri kemik greft partiküllerini çevrelemişti. Yer yer kemik iliğinin de bulunduğu yeni oluşan kemik trabekülleri içinde kemik greft partiküllerinin tam olarak rezorbe olmadığı dikkati çekti. Defekt bölgesinin hemen hemen tamamının, kemik trabekülleri ile kapandığı fibröz doku ile çevrili kemik greft partiküllerinin çok sınırlı bir bölgede kaldığı görüldü. (Şekil 32.)



Şekil 32. B1 grubuna ait örneklerde; kemik greft partikülünün rezorpsiyonu, kemik greft partikülünün çevresinde bağ doku ve kemik doku oluşumu. * Kemik greft partikülü, KD Kemik doku, BD Bağ doku, KI Kemik iliği, HE,orijinal büyütme 4X

B2 grubunda ise defekt bölgesinin ince fibröz bağ doku ile kapandığı, bazı deneklerde defektin kenarındaki kemik dokuda çok zayıf düzeyde intramembranöz kemikleşmenin olduğu görüldü. (Şekil 33.)



Şekil 33. B2 grubuna ait örneklerde; defektin kenarındaki kemik doku ve defekt bölgesindeki bağ doku oluşumu. KD Kemik doku, BD Bağ doku, HE,orijinal büyütme 4X

Patolojik Sonuçların İstatistiksel Analizi

Sakrifikasyonları 3. ayın sonunda gerçekleştirilen deneklerden elde edilen patoloji verileri için iki grup kıyaslamalarında Wilcoxon ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır.

A1 grubu ve A2 grubunun patolojik verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde Wilcoxon testi uygulanmış ve analiz sonuçlarında;

İnflamasyon değerleri ($P= 0.157$), kemik greft materyali çevresinde fibröz doku oluşumu değerleri ($P= 0,564$), kemik greft materyali çevresinde kemik doku oluşumu değerleri ($P= 0.317$), rezorpsiyon değerleri ($P= 0.083$), kemik iliği değerleri ($P= 0.317$) arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

B1 grubu ve B2 grubunun patolojik verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde Wilcoxon testi uygulanmış ve analiz sonuçlarında;

B1 ve B2 arasındaki patolojik incelemede elde edilen değerler arasında; İnflamasyon değerleri ($P= 0.083$) arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamış iken; kemik greft materyali çevresinde fibröz doku oluşumu değerleri ($P<0.008$), kemik greft materyali çevresinde kemik doku oluşumu değerleri ($P= 0.010$), rezorpsiyon değerleri ($P= 0.008$), kemik iliği değerleri ($P= 0.008$) arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. (Tablo 5.)

Tablo 5. Patolojik bulguların istatistiksel değerlendirilme sonuçları

GRUPLAR	INF	P-değeri	FDO	P-değeri	KDO	P-değeri	KGR	P-değeri	KI	P-değeri
A1	1,00		2,00		1,00		2,00		0,00	
	(1,00-1,00)		(2,00-2,00)		(0,00-2,00)		(1,00-2,00)		(0,00-1,00)	
A2	1,00	0,157	2,00	0,564	0,50		2,00	0,083	0,00	0,317
	(1,00-2,00)		(1,00-3,00)		(0,00-2,00)		(2,00-2,00)		(0,00-1,00)	
B1	0,00		2,00		2,00		2,00		1,00	
	(0,00-1,00)	0,083	(1,00-3,00)	0,008	(1,00-3,00)	0,010	(1,00-3,00)	0,008	(1,00-2,00)	0,008
B2	0,00		0,00		0,00		0,00		0,00	
	(0,00-0,00)		(0,00-0,00)		(0,00-0,00)		(0,00-0,00)		(0,00-0,00)	

Wilcoxon işaretli sıralar testi

Veriler ortanca değer (minimum-maksimum değer) olarak verilmiştir.

INF: İnflamasyon, KGR: Kemik Greft Partiküllerinin Rezorpsiyonu, FDO: Fibröz Doku Oluşumu, KDO: Kemik Doku Oluşumu, KI: Kemik İliği

B1 grubu ve A1 grubunun patolojik verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde Mann Whitney U testleri testi uygulanmış ve analiz sonuçlarında;

B1 ve A1 arasındaki patolojik incedede elde edilen değerler arasında; İnflamasyon değerleri ($P= 0.009$), kemik greft materyali çevresinde kemik doku oluşumu değerleri ($P= 0.026$), kemik iliği değerleri ($P= 0.007$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunurken; kemik greft materyali çevresinde fibröz doku oluşumu değerleri ($P= 1.000$), rezorpsiyon değerleri ($P= 0.175$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

B1 grubu ve A2 grubunun patolojik verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde Mann Whitney U testleri testi uygulanmış ve analiz sonuçlarında;

B1 ve A2 arasındaki patolojik incedede elde edilen değerler arasında; İnflamasyon değerleri ($P= 0.007$), kemik greft materyali çevresinde kemik doku oluşumu değerleri ($P= 0.013$), kemik iliği değerleri ($P= 0.003$) arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken; kemik greft materyali çevresinde fibröz doku oluşumu değerleri ($P= 0.653$), rezorpsiyon değerleri ($P= 1.000$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır

B2 grubu (kontrol) ve A1 grubunun patolojik verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde Mann Whitney U testleri testi uygulanmış ve analiz sonuçlarında;

B2 ve A1 arasındaki patolojik incedede elde edilen değerler arasında; İnflamasyon değerleri ($P< 0.001$), kemik greft materyali çevresinde fibröz doku oluşumu değerleri ($P<0.001$), kemik greft materyali çevresinde kemik doku oluşumu değerleri ($P= 0.003$), rezorpsiyon değerleri ($P< 0.001$) arasında anlamlı bir fark bulunmuş iken; kemik iliği değerleri ($P= 0.063$) arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

B2 grubu (kontrol) ve A2 grubunun patolojik verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde Mann Whitney U testleri testi uygulanmış ve analiz sonuçlarında;

B2 ve A2 arasındaki patolojik incedede elde edilen değerler arasında; İnflamasyon değerleri ($P< 0.001$), kemik greft materyali çevresinde fibröz doku oluşumu değerleri ($P<0.001$), kemik greft materyali çevresinde kemik doku oluşumu

değerleri($P= 0.027$), rezorpsiyon değerleri ($P< 0.001$) arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur iken kemik iliği değerleri ($P= 0.143$) arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 6.)

Tablo 6. A ve B gruplarındaki bulguların istatistiksel karşılaştırmaları

GRUPLAR	INF	P-değeri	FDO	P-değeri	KDO	P-değeri	KGR	P-değeri	KI	P-değeri
A1	1,00 (1,00-1,00)	0,009	2,00 (2,00-2,00)	1,000	1,00 (0,00-2,00)	0,026	2,00 (1,00-2,00)	0,175	0,00 (0,00-1,00)	0,007
B1	0,00 (0,00-1,00)		2,00 (1,00-3,00)		2,00 (1,00-3,00)		2,00 (1,00-3,00)		1,00 (1,00-2,00)	
A2	1,00 (1,00-2,00)	0,007	2,00 (1,00-3,00)	0,653	0,50 (0,00-2,00)	0,013	2,00 (2,00-2,00)	1,000	0,00 (0,00-1,00)	0,003
B1	0,00 (0,00-1,00)		2,00 (1,00-3,00)		2,00 (1,00-3,00)		2,00 (1,00-3,00)		1,00 (1,00-2,00)	
A1	1,00 (1,00-1,00)	0,000	2,00 (2,00-2,00)	0,000	1,00 (0,00-2,00)	0,003	2,00 (1,00-2,00)	0,000	0,00 (0,00-1,00)	0,063
B2	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)	
A2	1,00 (1,00-2,00)	0,000	2,00 (1,00-3,00)	0,000	0,50 (0,00-2,00)	0,027	2,00 (2,00-2,00)	0,000	0,00 (0,00-1,00)	0,143
B2	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)	

Mann Whitney U testi

Veriler ortanca değer (minimum-maksimum değer) olarak verilmiştir.

INF: İnflamasyon, KGR: Kemik Greft Partiküllerinin Rezorpsiyonu, FDO: Fibröz Doku Oluşumu, KDO: Kemik Doku Oluşumu, KI: Kemik İliği

5. TARTIŞMA

Maksillofasiyal bölgede meydana gelen kemik defektleri; travma, konjenital anomaliler, neoplazma ve enfeksiyonlar gibi çeşitli nedenlerden dolayı oluşmaktadır (Milorio, 2004).

Oluşan kemik defektlerinin rekonstrüksiyonu amacıyla günümüze kadar birçok kemik greft materyali kullanılmakla birlikte, otojen kemik greftleri; yüksek derecede osteojenik özellikte olmaları, minimal antikor oluşturmaları, enfeksiyon riskinin düşük olması, biyodegradasyon gelişmemesi, karsinogenezis potansiyeli olmayışı, kısa sürede en mükemmel damarlanma ve primer kallus oluşumu sağlaması gibi bazı özellikleri nedeniyle altın standart olarak değerlendirilmektedir (Bernard, 1991; Cranin, 1999; Babbush, 2001; Jamali ve ark., 2002; Jensen ve ark., 2006).

Bahsedilen birçok olumlu özelliğine rağmen otojen kemik greftlerinin; ikinci bir cerrahi saha oluşturulması, hasta morbiditesindeki artış, istenilen miktarda kemik greftinin her zaman alınamaması gibi bir takım zorlukları mevcuttur. Otojen kemik greftlerinin bu dezavantajlarından dolayı allogreftler, ksenogreftler ve alloplastik greft materyallerinin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu greft materyallerinin her birinin sterilizasyon işlemi ve yöntemlerine bağlı olarak avantaj ve dezavantajları ortaya çıkmaktadır (Gazdağ ve ark. 1995; Misch ve ark., 1998; Cranin, 1999; Babbush, 2001).

Otojen greft materyallerine alternatif olarak kullanılan kemik greft materyallerinden birisi de demineralize dentindir (Bauer ve Müschler 2003). Dentin greftinin farklı greft materyalleri ile karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur (Kim ve ark., 1999; Kim ve ark., 2001). Dentinin gerek organik gerekse inorganik yapısından dolayı kemikle benzerlik gösterdiği çalışmalarda vurgulanmıştır (Min, 2007). Dentin yapısının %70-75'ini inorganik, %20'sini organik bileşenler ve %10'nu su oluşturmaktadır; dentine yapısal benzerlik gösteren alveolar kemiğin ise %65'ini inorganik, %25'ini organik ve %10'nu su oluşturmaktadır (Min, 2007).

Dentinin organik bileşenlerinin yaklaşık %90'nını başta tip I olmak üzere kollajen bağlar oluşturmaktadır ve bu bağlar kalsifikasyonda önemli rol oynamaktadır. Organik yapının diğer bileşenleri ise nonkollajen proteinler, karbonhidrat, lipid, sitrat ve laktattır (Min, 2007). Partiküler dentinle ilgili yapılan çalışmalarda materyalin yabancı

cisim reaksiyonu göstermediği, osteokondüktif etkisinin ve absorpsiyonunun iyi olduğu, kolay elde edilebildiği, çabuk uygulanabildiği ve maliyetinin düşük olduğu gösterilmiştir (Kim ve ark., 1999; 2001; Hwang ve ark., 2004; Park ve ark., 2008; Kim ve ark., 2010).

Sunulan çalışmada, 16 tavşan parietal kemiğinde kemik defektleri oluşturuldu. Oluşturulan 32 defekt, her birinde 8 defekt olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Gruplardan birinde greft materyali olarak işlenmiş insan dentini, birinde işlenmiş tavşan dentini, diğerinde ise işlenmiş sığır kemiği kullanıldı. Son grupta herhangi bir materyal kullanılmadı ve kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Literatürde kemik greft materyallerinin değerlendirildiği hayvan çalışmalarında rat, tavşan, köpek, keçi, koyun, domuz gibi çeşitli hayvanlardan yararlanılmıştır (Catanzaro ark., 1986; Walsh ve ark., 2003; Silva ve ark., 2005; Sarkar ve ark., 2006; Mooren ve ark., 2007). Çalışmamızda hayvan modeli olarak tavşan tercih edilmiştir. Bunun nedeni; hayvandan elde edilecek dentin materyalinin tavşan dişlerinden kolay sağlanabilmesi, deney koşullarının standartizasyonu, tekrarlanabilirliği, pahalı olmaması ve yüksek kemik döngüsü (turnover) gibi avantajlarıdır (Cacchioli ve ark., 2006). Tavşanlarda kemik rejenerasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda mandibula, femur, kalvaryum ve tibia gibi farklı anatomik bölgeler kullanılmıştır (Kahnberg, 1979; Frame, 1980; Aobe ve ark., 1993;1994; Najjar ve Kahn, 1997; Wheeler ve ark., 2000; Clokie ve ark., 2002). Çalışmamızda tavşanların kalvaryumunun parietal kemiği tercih edildi.

Kemik iyileşmesi ve kemik greftlerinin değerlendirildiği çalışmalarda iyileşmeyi etkileyen en önemli faktörlerden birinin oluşturulan kemik defektinin boyutu olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle kemik greftinin değerlendirilmesi için hayvan çalışmalarında oluşturulan kemik yarasının kendiliğinden iyileşemeyecek kadar büyük olması gerektiği bildirilmiştir. Bu özelliklere sahip deneysel kemik yarası kritik boyut defekti olarak adlandırılmıştır (Schmitz ve ark., 1986; Hollinger ve ark., 1990).

Kritik boyut defekti (KBD) türlere ve ilgili bölgeye bağlı olmak üzere kendiliğinden iyileşemeyecek en küçük kemik içi yara olarak tarif edilebilir. Kritik boyut defekti ile ilgili çalışmaların yapıldığı anatomik bölgeler genellikle kalvarium, mandibula ve tibia gibi uzun kemiklerdir (Schmitz ve ark., 1986; Hollinger ve ark., 1990; Aaboe ve ark., 1993,1994; Bosch ve ark., 1998).

Sarkar ve ark. (2006) trombositten zengin plazmanın uzun kemik defektlerine etkileri ile ilgili çalışmalarında, koyunların tibiyalarında 2.5 cm'lik kritik boyutta kemik defektleri oluşturmuşlardır. Mooren ve ark. (2010) ise keçilerin kafataslarında oluşturdukları 20 mm genişlikteki defektlerde trombositten zengin plazmanın kemik iyileşmesindeki erken ve geç dönem etkilerini incelemişlerdir.

Silva ve ark. (2005) farklı greftlerin kemik defektleri üzerine etkilerini ölçmek için farelerin kalvaryumunda 5 mm çapında 2 adet kritik boyutta defekt oluşturmuşlardır.

Walsh ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada tavşanların tibiasının medyal korteksinde 5x15x3 mm boyutunda kemik defekti oluşturmuşlardır. Çalışmada boş bırakılan defektlerin 24 hafta süresince iyileşmediğini ve bu durumun kritik boyut defektini desteklediğini ortaya koymuşlardır.

Wong ve ark. (2003) çalışmalarında tavşanların parietal kemiklerinde 5 mm genişliğinde, 10 mm uzunluğunda ve yaklaşık 2 mm derinliğinde kritik kemik defektleri oluşturmuşlardır. Dodde ve ark. (2000) ise tavşanların kafataslarında oluşturdukları değişik boyuttaki defektleri incelemişler ve tavşanların kalvaryumundaki kritik kemik defektinin 15 mm olduğunu ortaya koymuşlardır.

Fındıkçioğlu ve ark. (2009) tavşanların kalvariyyumunda; trombositten zengin plazmanın ve doku yapıştırıcılarının kritik boyuttaki defektlerde iyileşmeye etkisini değerlendirmişlerdir. Bu çalışma için tavşanların kalvaryumunda 15 mm çapında kritik boyutta yuvarlak defektler oluşturmuşlardır. Bu çalışmada, Fındıkçioğlu (2009) ve Dodde'un (2000) araştırmalarındaki kritik boyuttaki defekt modeline uygun olarak, tavşan deneklerinin parietal kemiğinde 15 mm çapında kritik boyutta defekt oluşturuldu. Bu defekt boyutlarının standart olması amacıyla önceden hazırlanan 15 mm çapındaki akrilik bloklar rehber olarak kullanıldı. Ayrıca elde edilen greft materyallerinin allograft ve ksenograft olarak değerlendirilmesinin daha sağlıklı yapılması amacıyla dentin greftleri aynı denekte oluşturulan kritik boyuttaki defektlere yerleştirildi. Böylece defekt bölgesinin iyileşmesini etkileyen deneğe bağlı lokal ve sistemik farklılıklar elimine edildi.

Çalışmalarda dentin greftinin elde edilmesinde farklı metodlar kullanılmıştır. Catanzaro ve ark. (1986) yaptıkları çalışmalarında demineralize dentin elde etmek amacıyla köpeklerin alt kesici dişlerini çekmişlerdir. Çekilen dişlerin pulpalari ve periodontal ligamentleri uzaklaştırılmış, demineralizasyon işlemi için dişler 2 °C 0.6 N hidroklorik asit solusyonunda 5 gün bekletilmiştir. Bütün asit kalıntıları uzaklaştırılana kadar distile suda birçok defa yıkanmış ve dentin matriksinden 2 x 2 mm boyutlarda veya 8 µm kalınlıkta elde etmek amacıyla mikrotom bıçağı kullanmışlardır. Daha sonra elde ettikleri partikülleri penisilin streptomisin solusyonunda 12 saat beklettikten sonra 70°C'lik etilen alkolde bekletmişlerdir.

Kim ve ark. (1999;2001) yaptıkları çalışmalarında insan dişlerinden elde ettikleri dentin partiküllerini sterilizasyon amacıyla 950 °C' (1742 °F) de 30 dakika fırında bekletmişlerdir.

2004 yılında Kim ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada dentin külleri elde edilmesi ve sterilizasyon amacıyla benzer yöntemi kullanmışlardır fakat; bu çalışmalarında dentin küllerinin eldesi için 1200 °C ısısını tercih etmişlerdir.

Gomes ve ark. (2001; 2002) yaptıkları çalışmalarında tavşanların santral dişlerini çekerek, pulpa ve yumuşak dokuları mekanik olarak uzaklaştırmışlar ve daha sonra dişleri 0.6 N hidroklorik asit solüsyonunda bekleterek demineralize etmişlerdir. Elde ettikleri materyalleri daha sonra %70'lik etil alkol, gentamisin solüsyonunda bekletmişlerdir.

Moharamzadeh ve ark. (2007) yaptıkları çalışmada çekilmiş sığır dişlerinden dentin greftinin elde edilmesi amacıyla pulpa ve periodondal ligamenti dişlerden uzaklaştırdıktan sonra 2 saat distile suda kaynatmışlar ve yumuşak dokunun uzaklaştırılması amacıyla 2 saat isopropanolde bekletmişlerdir. Bu işlemlerden sonra alkolün uzaklaştırılması için dentin materyalini distile suyla defalarca yıkamış ve 100 °C lik kuru sıcak hava fırınında bekletmişlerdir. Elde ettikleri işlenmiş dentini sterilizasyon amacıyla γ (gamma) radyasyona maruz bırakmışlardır.

Andersson ve ark. 2008 yılında yaptıkları çalışmada ortodontik amaçlı çekilmiş dişlerden elde ettikleri dentin partiküllerini tavşanların tibiasında ve mandibulanın angulusunda kullanarak karşılaştırmalı değerlendirme yapmışlardır. Çalışma sırasında

kullanılacak materyalin sterilizasyonu amacıyla dentin partiküllerini %10 luk klorheksidin solüsyonunda bekletmişlerdir.

Yagihashi ve ark. (2009) tavşanlarda yaptıkları çalışmada çekilmiş sığır dişlerini kullanmışlardır. Çekilen dişlerdeki yumuşak dokular uzaklaştırılarak -80 derecede 24 saat bekletmişlerdir. Dişler demineralizasyon amacıyla 0.6 N HCl'de bir hafta bekletilmiş ve daha sonra distile su ile yıkanmıştır. Yağ dokusunun uzaklaştırılması amacıyla kloroform metanolde 24 saat bekletilmiştir ve materyalin sterilizasyonu amacıyla etilen oksit gazı kullanılmıştır.

Kim ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada hastaların çekilen dişlerini otojen greft materyali olarak implant cerrahisinde kullanmışlardır. Hastaların çekilen dişleri etrafındaki yumuşak dokular uzaklaştırıldıktan sonra çapları 200 ile 1000 µm olacak şekilde toz haline getirilmiş ve tekrar yıkama işleminden geçirilmiştir. Daha sonra otojen greft dehidratasyon işlemine tabi tutulmuştur. Sterilizasyon işlemi etilen oksitle gerçekleştirilmiştir.

Kim ve ark.(2010) ratlarda yaptıkları çalışmalarında, kafatasında oluşturdukları defektlerde partiküler dentin ve Paris alçısı karışımını Tisseel grefti ile karşılaştırmışlardır. Çalışmada kullanılan partiküler dentini çekilmiş insan dişlerinden elde etmişler ve partiküler dentini 1200°C de fırınlayarak, 0,149 mm'lik eleklerden geçirilmişlerdir

Kim ve ark. 2012'de yaptıkları bir çalışmada farklı greft materyallerinin yüzey ve fizikokimyasal özelliklerini, çekilen dişlerin kron ve köklerinden elde edilen materyal ile karşılaştırmışlardır. Çalışmada kullanılan materyali elde etmek için çekilen dişlerden ilk olarak yumuşak dokular uzaklaştırılmış ve dişler kron ve kök olmak üzere iki parçaya ayrılmıştır. Partikül büyüklükleri 0.5-1 mm olacak şekilde parçalanmıştır. Daha sonra küçültülen parçalar distile su ve hidrojen peroksit eklenerek ultrasonografi cihazında yabancı cisimlerin uzaklaştırılması amacıyla bekletilmiştir. Diş partikülleri dehidratasyon amacıyla etil alkol solüsyonu ile, yağ dokusunun uzaklaştırılması amacıyla da etilen eter solüsyonu ile yıkanmıştır. Partiküllerin sterilizasyonu amacıyla etilen oksit gazı kullanılmıştır (Kim ve ark., 2012).

Literatürde yapılan çalışmalar sonucu dentin greftinin elde edilmesinde ve sterilizasyonunda kesin bir yöntem ve bir standardizasyon olmadığı görülmektedir. Bu çalışmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda çalışmamızda insan kaynaklı dentin grefti elde etmek amacı ile abrazyon gibi madde kayıpları olmayan, periodontal açıdan sağlıklı, ordodontik tedavi amacıyla çekilen premolar dişler; hayvandan (tavşan) elde edilen dentin grefti için ise anterior dişler kullanıldı. Dişler üzerindeki doku artıklarının uzaklaştırılması amacıyla ultrasonik temizleme aygıtı kullanıldı. Yumuşak dokular, periodontal ligament ve pulpa artıklarının uzaklaştırılması mekanik yolla sağlandı. Ayrıca greft materyalindeki yağ dokusunun uzaklaştırılması için isopropanol kullanıldı (Moharamzadeh ve ark. 2007). Literatürde dentin greftinin elde edilmesi ile ilgili çalışmalardan farklı olarak, bu çalışmada kullanılan greftin partikül boyut standardizasyonunu sağlamak için 1200-1500 µm luk özel elekler ve eleklerden geçen daha küçük boyutlu partiküllerin eliminasyonu için özel bir standardizasyon aleti kullanıldı.

Kemik greft materyallerinin sterilizasyonu amacıyla literatürde çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Tshamala ve ark. 1999 yılında yayınlanan çalışmalarında; köpeklerden elde ettikleri allogreft materyalinin antijenitesinin ve sterilizasyonunun kemik oluşumuna etkilerini göstermek amacıyla etilen oksit kullanmışlardır. Çalışmanın sonuçlarında etilen oksitin kemik greft materyalinde antijen oluşumuna karşı iyi bir etki göstermesine karşın yeni kemik oluşumunun önemli bir parçası olan kemik rezorpsiyonunu olumsuz etkilediği ortaya konulmuştur.

Moreau ve ark. (2000) yaptıkları çalışmada; allogreft olarak elde edilen insan kemik greftlerinin sterilizasyonu amacıyla γ (gamma) radyasyon kullanımının osteoblast benzeri hücrelere etkilerini değerlendirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada sterilizasyon amacıyla 25 000 gray γ (gamma) radyasyonun yeterli olduğunu ortaya koymuşlardır.

Yapılan çeşitli çalışmalarda kemik greftinin sterilizasyonunda γ (gamma) radyasyonun HIV virüsü, hepatit B virüsü, hepatit C virüsü ve poliovirüs gibi önemli virüslerin etkilerini ortadan kaldırdığı kanıtlanmıştır (Zhang ve ark., 1994; Pruss ve ark., 2002).

Çalışmada dentin partiküllerinden elde edilen kemik greft materyallerinde sterilizasyon etkinliği kanıtlanmış olan ve Moharamzadeh ve ark.'nın (2007) da dentin partiküllerinin sterilizasyonu amacıyla kullandığı γ (gamma) radyasyonu tercih edildi.

Çalışmamızda insan ve hayvan dentininden elde edilen greft materyallerinin karşılaştırılması, klinik çalışmalarda çok tercih edilen ve literatürde bir çok çalışmada kullanılan sığır kemik kaynaklı (Bio-Oss) greft materyali ile yapıldı (Çılbrır ve ark., 1999; Moore ve ark., 2001; Atay ve Yılmaz, 2005 ;Giannoudis ve ark., 2005 ; Jensen ve ark., 2006 ; Walsh ve ark., 2008).

Literatürde tavşanlarda oluşturulan kemik defektlerinin iyileşmesi farklı sürelerde değerlendirilmiştir. Bazı çalışmacılar tavşanlarda oluşturulan kemik defektinin erken dönem iyileşmesi için 4 haftalık sürenin patolojik ve radyolojik inceleme için yeterli olduğunu ortaya koyarken, bazı araştırmacılar 6 haftalık, 8 haftalık veya 12 haftalık patolojik ve radyolojik incelemenin uzun dönem kemik iyileşmesinin değerlendirilmesinde daha iyi olduğunu savunmuşlardır (Gomes ve ark., 2002; Li ve ark., 2009; Lin ve ark., 2010; Miloro ve ark., 2010; Kazakos ve ark., 2011).

Literatüre uygun olarak; oluşturulan kemik greftlerinin radyolojik değerlendirilmesinde, 4. ve 12. haftalarda DEXA görüntülemesi ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) incelendi. Literatürde dentin greft materyali uygulanıp KMY'nun değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmadaki deneklerin parietal kemiklerinde oluşturulan kritik boyuttaki defektlerin patolojik incelemesi ise 12. haftada sakrifikasyon sonrası gerçekleştirildi.

Klinik uygulamalarda DEXA, omurga, kalça ve diğer bölgelerde KMY ölçümünde yararlanılan, güvenilirliği yüksek, tercih edilen bir yöntemdir (Devlin ve Horner, 2002; Lane ve Sambrook, 2008). Altın standart olarak tanımlanan bu teknikte enerji spektrumundaki değişikliklerin yaratacağı problemler otomatik iç referans sistemi ile çözümlenmiştir. Çift enerjili röntgen ışınları kullanıldığından yumuşak dokuların kemik yoğunluğunu etkileyen özellikleri ortadan kalkmıştır (Blak ve Fogeman, 1997). Tarama iki boyutludur ve alansal kemik yoğunluğunu verir (Stevenson ve Marsh, 2000). DEXA yönteminin tercih edilme nedenleri arasında; düşük radyasyon miktarı (<2

mREM), kısa çekim süresi (5-15 dk), düşük maliyet ve yüksek duyarlılık gibi özellikleri bulunmaktadır. (Sindel, 2002; Kutsal, 2005).

Blom ve ark. 2005 yılında koyunların femurunda yaptıkları çalışmada farklı greft materyallerinin yeni kemik oluşumu üzerine etkilerini incelemişlerdir. Çalışmada allogreft ve Bonesave kemik greft materyali (Stryker, Howmedica Osteonics, USA) kullanılmıştır. Yapılan çalışmanın 1., 2., 4., 6., 12. ve 18. aylarında oluşan yeni KMY'sini ölçmek amacı ile DEXA kullanılmışlardır. Yapılan DEXA değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Xie ve ark. 2008 yılında çeşitli kemik greftlerinin, kemik rejenerasyonu üzerlerine etkilerini değerlendirmek için yaptıkları hayvan çalışmasında, tavşanların radiusunda defektler oluşturmuşlardır. Oluşturulan defektlere kemik greft materyali olarak kullanılabilen bioaktif cam, kollojen, hyalüranik asit ve fosfadilserili karıştırarak sığır kemik morfojenik proteinini kombine ederek ve yalnız başına koyarak değerlendirmişlerdir. Konulan greft materyallerinin, yeni kemik oluşumu üzerine etkilerinin 2., 4. ve 8. haftadaki radyolojik değerlendirilmesinde DEXA'dan yararlanmışlar ve kombine edilen greft materyalinin daha başarılı olduğunu ortaya koymuşlardır.

Winge ve ark. (2011) yaptıkları hayvan çalışmasında, ratların tibiyasında oluşturdukları defektlere koydukları greft materyallerinin kemik iyileşmesi üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. 8. hafta sonunda yapılan radyolojik incelemede KMY'nin incelenmesi için DEXA'dan yararlanmışlardır. Çalışmada kalsiyum fosfat kemik sementinin, vaskülarize ve non vaskülarize kemik greftine oranla kemik mineral yoğunluğunun yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır.

Özdemir ve Kir (2011) yaptıkları çalışmada tavşanların ulnalarında oluşturdukları defektlere otojen greft demineralize kemik matrixi yerleştirmişlerdir. Çalışmalarında otojen kanselöz kemik ile demineralize kemik matrixini karşılaştırmışlardır. Çalışmanın radyolojik incelemelerini 12 hafta sonunda yüksek çözünürlüklü radyograf ve Dual- Energy X-ray Absortimetre (DEXA) ile yapmışlardır. Çalışmanın sonuçlarında DEXA ile elde edilen kemik mineral yoğunluğunu; otojen kanselöz kemik ve demineralize kemik matrixinin konbine edilip uygulandığı grupta en yüksek bulmuşlardır.

Suzawa ve ark. (2009) yılında yaptıkları çalışmada, ratların kafatasında oluşturdukları defektlerde çalışmada kullandıkları farklı materyelleri kemik iyileşmesine etkisini 4. ve 8. haftada radyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında hidroksiapatit, kalsiyum karbonat ve ikisinin kombinasyonunu kullanarak kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Yeni kemik oluşumunu incelemek amacıyla kemik dansitesinin değerlendirilmesinde altın standart olduğunu belirttikleri DEXA'yı kullanmışlardır. Değerlendirme sonucunda kalsiyum karbonat uygulanan gruptaki DEXA değerlerinin 8. hafta sonunda diğer gruplara göre daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır.

Çalışmada literatürle uyumlu olarak yeni kemik oluşumunun radyolojik değerlendirilmesinde 4. ve 12. haftalarda DEXA kullanıldı. A1 ve A2 nin B1 ile karşılaştırılmasında hem erken dönem hem de geç dönem sonuçları kemik mineral yoğunluğu açısından anlamlı bulundu. Elde edilen değerlerin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Mooren ve ark. (2007) yılında yaptıkları hayvan çalışmasında, keçilerin kafataslarında oluşturdukları defektlerin histopatolojik değerlendirilmesinde inflamasyon, kemik greft materyali rezorpsiyonu ve fibröz bağ dokusunu incelemişlerdir.

Fındıkçioğlu ve ark. (2009) tavşanların kalvaryumunda oluşturdukları defektlere yerleştirdikleri materyalleri 4. ve 16. haftalarda histopatolojik olarak incelemişler ve yeni kemik oluşumunu, kemik iliği formasyonunu, bağ dokusu formasyonunu; 0 (yok), 1 (yetersiz), 2 (orta) ve 3 (zengin) skorlamasını kullanarak değerlendirmişlerdir.

Çalışmada 12. haftada inflamasyon, kemik greft materyali çevresinde fibröz doku oluşumu, kemik greft materyali çevresinde kemik doku oluşumu, kemik greftinin rezorpsiyonu ve kemik iliği oluşumu literatürle uyumlu olacak şekilde histopatolojik olarak değerlendirildi ve semikalitatif olarak 0 (yok), 1 (zayıf), 2 (orta) ve 3 (şiddetli) skorlandırıldı.

Kim ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada fibrin doku yapıştırıcılarını partikül dentin ile kullanarak kemik iyileşmesi üzerine etkilerini incelemişlerdir. Çalışmanın histopatolojik incelemesini 4. ve 8 haftada yapmışlardır. Yapılan histopatolojik incelemede yeni kemik formasyonu oluşumunun 4. hafta ve 8. hafta sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır. Çalışmada histopatolojik incelemede kontrol grubu ile yapılan değerlendirmede 12. haftadaki bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Kim ve ark. 2001 yılında yaptıkları hayvan çalışmasında partiküler dentinin Paris alçısı ile kombinasyonunu Bio-Oss materyali ile karşılaştırmışlardır. Yapılan çalışmada oluşturulan gruplar 8. haftada ve 16. haftada incelenmiştir. Partiküler dentinin Paris alçısı ile kombinasyonundan oluşan materyalin yerleştirildiği grupta 16. haftada inflamasyonun azaldığını ve yerleştirilen materyalin etrafında yeni kemiğin şekillenmeye başladığını ancak yeni oluşan kemiğin dentin materyali ile direkt olarak birleşmediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları bizim elde ettiğimiz bulgularla uyumlu bulundu. Kim ve ark aynı çalışmada 8. ve 16. haftada Bio-Oss materyalinin bir taraftan rezorbe olmaya başladığını diğer taraftanda yeni kemik doku oluşumu gösterdiğini ortaya koymuştur. Yaptıkları bu çalışmada araştırmacılar Bio-Oss'un partiküler dentinin paris alçısı ile kombinasyonuna nazaran daha başarılı olduğunu ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda 12. haftada elde edilen bulgular literatürle uyumlu olarak; Bio-Oss'un rezorbe olmaya başladığı, diğer taraftan da yeni kemik formasyonunun oluştuğu gösterildi. Çalışmada histopatolojik ve radyolojik sonuçları değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olarak Bio-Oss materyalinin, kemik formasyonu üzerine etkisinin, kullanılan dentin greft materyallerinden daha başarılı olduğu ortaya konuldu.

Kim ve ark. 2004 yılında osteoporotik rat modelinde yaptıkları çalışmada, diş partiküllerini paris plasteri ile kombine ederek defekt bölgelerine yerleştirmişlerdir. Hayvanların 4, 8 ve 16. haftaki sakrifikasyonlarından sonra yaptıkları histolojik incelemede, 4. haftada diş partiküllerinin paris plasterle kombine edilerek yerleştirildiği deneklerde yeni kemik formasyonu, fibröz doku ve defekt marjinine yakın bölgelerle beraber diş partikülleri etrafında yeni kemik oluşumunu göstermişlerdir. 8 haftadaki incelemelerinde defekt bölgesinde yeni kemik oluşumu ile beraber olgun kemik

lamellerinin gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda yerleştirilen diş partikülleri ile yeni oluşan kemiğin birleştiğini ortaya koymuşlardır. 16. haftadaki histopatolojik incelemede yerleştirilen diş partiküllerinin tamamen yeni kemik formasyonuna dönüştüğünü ve olgun kemik lamelleri oluştuğunu belirtmişlerdir.

Moharamzadeh ve ark. 2007 yılında sığır dişinden elde ettikleri partiküler dentini ratlarda oluşturdukları defektlere yerleştirerek dentinin greft materyali olarak yeni kemik formasyonu üzerine etkilerini incelemişlerdir. 4. haftadaki histopatolojik incelemelerinde yerleştirilen dentinin yeni oluşan kemikle bütünleştiğini ortaya koymuşlardır. Çalışmada insan dişlerinden ve tavşan dişlerinden elde ettiğimiz dentin greftlerinin 12. hafta sonundaki yeni kemik oluşumu üzerine etkisinin histopatolojik sonuçları; inflamasyon, fibröz doku oluşumu, rezorpsiyon ve kemik iliği açısından literatürle uyumlu bulundu.

Çalışmada farklı kaynaklardan elde edilen dentin greft materyalinin; allogreft ve ksenogreft olarak yerleştirildikleri defektlerde, kemik formasyonuna olan etkisi sığır kaynaklı greft materyali ile karşılaştırılarak, radyolojik ve histopatolojik olarak ortaya konuldu.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sınırlamaları dahilinde elde edilen sonuçlar ve yapılan öneriler şu şekildedir;

1. Çalışmada greft materyali olarak kullanılan Bio-Oss yeni kemik oluşturmada çalışmada kullanılan diğer greft materyallerine göre daha başarılı bulundu.

2. Bio-Oss, insan dentin grefti ve hayvan dentin greftinin kullanıldığı gruplarda defekt bölgelerinde yeni kemik oluşumu histopatolojik ve radyolojik olarak gösterildi.

3. 4. haftadaki DEXA değerlerine göre kemik mineral yoğunluğunda; Bio-Oss' un, insan dentin grefti ve hayvan dentin grefti ile benzer sonuçlar verdiği bulundu.

4. 12. haftaki DEXA değerlerine göre kemik mineral yoğunluğunun; Bio-Oss uygulanan gruplarda insan dentin grefti uygulanan ve hayvan dentin grefti uygulanan gruba göre daha iyi olduğu bulundu; bununla birlikte insan dentin greftinin hayvan dentin grefti ile benzer değerler verdiği bulundu.

5. Çalışmada işlenmiş dentinin allogreft ve ksenogreft olarak değerlendirilmesinde partikül boyutunun standartizasyonu sağlanarak yeni kemik formasyonuna etkisi histopatolojik ve densitometrik olarak ortaya konuldu.

6. Maxillofasiyal cerrahi işlemlerde greft materyali olarak kullanılabilen dentin materyalinin elde edilmesinde ve sterilizasyonunda uygun ve standart bir metod ortaya konuldu.

7. KAYNAKLAR

- Aaboe M, Pinholt EM, Hjørting-Hansen E. Solheim E., Praetorius F. Guided tissue regeneration using degradable and nondegradable membrane in rabbit tibia. *Clin Oral Impl Res* 1993; 4(4): 172-176
- Aaboe M, Pinholt EM, Hjørting-Hansen E. Unicortical critical size defect of rabbit tibia is larger than 8 mm. *J Craniofac Surg.* 1994; 5(3): 201-3.
- Aichelmann ME. Bone Replacement Grafts. *Dent Clin North Am.* 1998;42(3):491-503.
- Alturfan AK, Akalın Y. Ortopedik Travmatoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 2002;10-14
- Anderson L, Ramzi A, Joseph B. Studies on dentin grafts to bone defects in rabbit tibia and mandible; development of an experimental model. *Dent Traumatol.*2009; 25 78-83
- Atay, M. H., Yılmaz, F. R. İki farklı kemik greftinin histopatolojik olarak incelenmesi. *Dicle Tıp Dergisi.* 2005; 32: 172-178
- Avery JK. Dentin. Avery JK. *Essentials of Oral Histology and Embryology.* St. Louis, Mosby Inc. 1992; 93-104.
- Avery JK. Dentin.In: Steele PF editors. *Essentials of Oral Histology and Embryology.* 2nd Ed., Mosby. 2000;.94–106.
- Aytekin Y, Solakoğlu S. Temel histoloji. 10. Baskı, İstanbul Nobel Tıp Kitapevi Ltd. Şti. 2003;41-56
- Baas J, Elmengaard B, Jensen TB, Jakobsen T, Andersen NT, Soballe K. The effect of pretreating morselized allograft bone with rhBMP-2 and/or pamidronate on the fixation of porous Ti and HA coated implants. *Biomaterials* 2008;29:2915-2922.
- Babbush CA. *Dental Implants-The Art and Science.* W.B. Saunders Co. 2001.
- Bahat O. Complications Of Grafting In The Atrophic Edentulous Or Partially Edentulous Jaw. *Int J Periodont Rest Dent.* 2001;21:487- 495.
- Bancroft JD, Stevens A. *Theory and Practice of Histological Techniques.* 4th ed. Newyork, Churchill Livingstone, 1996; 309-339.
- Banoth S, Alex JC. Current applications of platelet-gels in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg.* 2002;18:27-32.
- Bauer TW, Müschler GF. Bone Graft Material. An Overview of the Basic Science. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;371:10-27.

- Bauer TW, Togawa D. Bone Graft Substitutes: Towards a More Perfect Union. *Orthopedics*. 2003;26(9):925-926.
- Bernard GW. Healing And Repair Of Osseous Defects. *Dent Clin North Am*. 1991;35:469-477
- Blak, G., Fogeman, I. Technical principles of dual energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med.*, (1997). 27, 210-28.
- Bloom, Fawcett. *Bone Histology Textbook of Histology*. 11th ed., W.B.Saunders Company. 1986;199-238.
- Blom AW, Cunningham JL, Hughes G, Lawes TJ, Smith N, Blunn G, Learmonth ID, Goodship AE. The compatibility of ceramic bone graft substitutes as allograft extenders for use in impaction grafting of the femur. *J Bone Joint Surg Br*. 2005 ;87:421-5.
- Borovecki F, Pecina-Slaus N, Vukicevic S. Biological mechanisms of bone and cartilage remodelling-genomic perspective. *Int Orthop*. 2007;31:799-805
- Bosch C, Melsen B, Vargervik K. Importance of the critical-size bone defect in testing bone-regenerating materials. *J Craniofac Surg*. 1998 Jul;9:310-316.
- Branemark, P-I, Breine U, Adell R., Hansson, B.O, Lindström, J, Olsson, A. Intraosseous anchorage of dental prostheses. 1. Experimental studies. *Scand Journal Plast Reconstr Surg*. 1969;3: 81-100
- Brannström, M. *Dentin and pulp in restorative dentistry*. Nacka, Sweden Dental Therapeutics. AB. 1981
- Breschi, L, Gobbi P, Mazzotti G, Ellis T.H, Sacher E, Stangel I. Field emission in-lens SEM study of enamel and dentin. *J Biomed Mater Res*, 1999; 46: 315-323.
- Cacchioli A., Spaggiari B., Ravanetti F., Martini F. M., Borghetti P., Gabbi C., The critical sized bone defect: morphological study of bone healing. *Annali della Facolta di Medicina Veterinaria Universita delgi Studi di Parma*, 2006; 16: 97-110
- Carranza FA, Newman MG. *Clinical Periodontology*. 9th edition, Los Angeles: W.B. Saunders Company. 2002; 907-910
- Catanzaro S.A., Catanzaro B.P.N., Guimarães R.B. Garcia, N. Alle. Osteogenic potential of autogenic demineralized dentin implanted in bony defects in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986;15:160–169
- Chapman MW, Rodrigo JJ. Bone Grafting, Bone Graft Substitutes, And Growth Factors. In: Chapman MW, editor. *Chapman's Orthopaedic Surgery*. 3st Ed., Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2000; 181.

- Clokie CM, Moghadam H, Jackson MT, Sandor GK. Closure of critical sized defects with allogenic and alloplastic bone substitutes. *J Craniofac Surg.* 2002 ;13:111-121
- Cordaro L. Clinical Results Of Alveolar Ridge Augmentation With Mandibular Block Bone Grafts In Partially Edentulous Patients Prior To Implant Placement. *Clin Oral Impl Res.* 2002;13:103-111.
- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbin's pathologic basis of disease.* 6th ed., London, WB Saunders Co, 1999.
- Cranin AN. *Atlas Of Oral Implantology.* Mosby. 1999
- Çılbrı, H. Ö., Karaca, İ., B., Akbay, C., Demineralize kemik tozunun kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerinin deneysel olarak incelenmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 1999; 186; 421-431
- Devlin H, Horner K. Mandibular radiomorphometric incidences in the diagnosis of reduced skeletal bone mineral density. *Osteoporosis Int.* 2002; 13: 373-8.
- Dodde R , Yavuzer R, Bier UC, Alkadri A, Jackson IT. Spontaneous bone healing in the rabbit. *J Craniofac Surg.* 2000 Jul;11:346-9.
- Erdoğan O, Shafer D, Taxel P, Freilich M. A review of the association between osteoporosis and alveolar ridge augmentation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 104(6), 738-751.
- Findikcioglu K, Findikcioglu F, Yavuzer R, Elmas C, Atabay K. Effect of platelet-rich plasma and fibrin glue on healing of critical-size calvarial bone defects. *J Craniofac Surg.* 2009 ;20(1):34-40.
- Frame JW. A convenient animal model for testing bone substitute materials. *J Oral Surg.* 1980 ; 38(3): 176-180.
- Garg AK. *Bone Biology, Harvesting, Grafting for Dental Implants: Quintessence Publishing Co, Inc.* 2004.
- Gartner LP, James LH: *Color Atlas of Histology,* 3rd ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2000; 73.
- Gazdag AR, Lane JM, Glaser D, Forster RA. Alternatives to Autogenous Bone Graft: Efficacy and Indications. *J Am Acad Orthop Surg.* 1995 ;3:1-8.
- Gehron Robey P. *The biochemistry of bone.* *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989; 18:858-902
- Gehron-Robey P, Boskey AL. *The Biochemistry of bone,* in *Osteoporosis.* Academic Pres, San Diego. 1996.

- Genco RJ, Goldman HM, Cohen DM. Contemporary Periodontics. Missouri, USA: The C.V. Mosby Company. 1990.
- Giannoudis P.V, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Injury*. 2005 ;36 Suppl 3:20-27.
- Gomes MF, Dos Anjos MJ, Nogueira TO, Guimaraes SA. Histologic evaluation of the osteoinductive property of autogenous demineralized dentin matrix on surgical bone defects in rabbit skulls using human amniotic membrane for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2001;16:563–71
- Gomes MF, dos Anjos MJ, Nogueira Tde O, Catanzaro Guimarães SA. Autogenous demineralized dentin matrix for tissue engineering applications: radiographic and histomorphometric studies. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002;17:488-97.
- Hollinger JO, Kleinschmidt JC. The critical size defect as an experimental model to test bone repair materials. *J Craniofac Surg*. 1990 ;1:60-68.
- Hwang YJ, Kim SG, Yoon JH, Lim SC. Effect of the bone regeneration of the mixture of human, bovine, pig, rabbit or dog tooth-ash and the plaster of paris in rats. *J Korean Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2004;26:155-161
- Jamali A, Hilpert A, Debes J, Afshar P, Rahban S, Holmes R. Hydroxyapatite/calcium carbonate (HA/CC) vs. plaster of Paris: a histomorphometric and radiographic study in a rabbit tibial defect model. *Calcif Tissue Int*. 2002;71(2):172-178
- Jansen van Rensburg BG. Dentine. Jansen van Rensburg BG. *Oral Biology*. IL, Quintessence Publishing Co, Inc. 1995: 271-280.
- Jensen SS, Broggini N, Hjørting-Hansen E, Schenk R, Buser D. Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Implants Res*. 2006 ;17:237-243.
- Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology Text & Atlas*. New York, The McGraw-Hill Co. 2007; 142.
- Kahnberg K.E. Restoration of mandibular jaw defects in the rabbit by subperiosteally implanted Teflon mantle leaf. *Int J Oral Surg*. 1979 ; 8: 449-56.
- Kalfas IH. Principles of Bone Healing. *Neurosurg Focus*. 2001;10:1-4
- Kawasaki K, Tanaka S, Ishikawa T. On the daily incremental lines in human dentine. *Archs Oral Biol* 1980; 24: 939-943.

- Kazakos K, Lyras DN, Thomaidis V, Agrogiannis G, Botaitis S, Drosos G, Kokka A, Verettas D. Application of PRP gel alone or in combination with guided bone regeneration does not enhance bone healing process: An experimental study in rabbits. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011 ;39:49-53.
- Kierszenbaum A.L. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology.* St. Louis, Mosby Inc. 2002 ;127.
- Kim So-Young, Kim Su-Gwan, Lim Sung-Chul, Bae Chun-Sik. Effects on Bone Formation in Ovariectomized Rats After Implantation of Tooth Ash and Plaster of Paris Mixture. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 ;62(7):852-857
- Kim Su-Gwan, Hwan-Ho Yeo, and Young-Kyun Kim. Grafting of large defect of the jaws with a particulate dentin-plaster of Paris combination. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 22-25
- Kim Su-Gwan, Kim Hak-Kyun, Lim Sung-Chul. Combined implantation of particulate dentine, plaster of Paris, and a bone xenograft (Bio-Oss) for bone regeneration in rats, *J Craniomaxillofac Surg.* 2001; 29: 282-288
- Kim W. B., Kim S. G., Lim S. C. Effect of Tisseel on bone healing with particulate dentin and plaster of Paris mixture. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109:34-40
- Kim Y. K., Kim G. S., Byeon J. H. Development of a novel bone grafting material using autogenous teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109:496-503
- Kim Y. K, Kim S. G., Yun P. Y. Autogenous teeth used for bone grafting: a comparison with traditional grafting materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2012
- Kutsal Gökçe, Y. Görüntüleme yöntemleri. In: Osteoporozda kemik kalitesi. Bölüm 9. Birinci baskı. Güneş Kitapevi Ltd. Şti, Ankara 2001. s193-211.
- Kutsal Gökçe. Osteoporozda medikal tedavi yaklaşımları/Osteoporoz tanısında görüntüleme yöntemleri ve Histomorfometri. Osteoporoz(çeviri), İkinci baskı, Ankara; Güneş Kitapevi Ltd. Şti. 2005;103-124, 234-258.
- Lane, N. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet. Gynecol.* 2006; 194(21):3-11.
- Lane N., Sambrook P. Osteoporoz ve Romatizmal Hastalıklarda Osteoporoz. Akıncı Tan. Editör, Kemiğin İncelenmesi, Birinci baskı, Ankara; Akademi Doktorlar Yayınevi. 2008; 66-76.
- Li R, Stewart DJ, von Schroeder HP, Mackinnon ES, Schemitsch EH. Effect of cell-based VEGF gene therapy on healing of a segmental bone defect. *J Orthop Res.* 2009 ;27:8-14.

- Lin CY, Chang YH, Lin KJ, Yen TC, Tai CL, Chen CY, Lo WH, Hsiao IT, Hu YC. The healing of critical-sized femoral segmental bone defects in rabbits using baculovirus-engineered mesenchymal stem cells. *Biomaterials*. 2010;31:3222-3230.
- Marshall GW Jr., Marshall SJ, Kinney J H, Balooch M. The dentin substrate: structure and properties related to bonding. *J Dent*. 1997; 25: 441-458
- Marx RE. Platelet-Rich Plasma: A Source Of Multiple Autologous Groth Factors For Bone Grafts. *Tissue Engineering*. 1999;4:71-82.
- Moharamzadeh K., Freeman C., Black K. Processed bovine dentine as a bone substitute. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 46: 110 113
- Meyer U, Wiesmann HP. *Bone and Cartilage Engineering*. Springer; 2006.
- Mjör IA. Dentin and Pulp. In: Mjör IA, Fejerskov O, editors. *Histology of the Human Tooth*. 2nd Ed., Copenhagen, Munksgaard. 1979;43–51
- Mjör IA, Nordal I. The density and branching of dentinal tubules in human teeth. *Arch Oral Biol*. 1996; 41: 401-412
- Mjör IA. Normal Structure and Physiology. *Pulp-Dentin Biology in Restorative Dentistry*. IL, Quintessence Publishing Co, Inc; 2002:1-22
- Miller MD. *Review of Orthopaedics*. second edition. W.B.Saunders Company. 1996.
- Miloro M. *Peterson's Principles of Oral and Maillofacial Surgery* 2nd Ed., Hamilton; BC Decker Inc. 2004; 783-798
- Miloro M, Haralson DJ, Desa V. Bone healing in a rabbit mandibular defect using platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 ;68:1225-30
- Min BM. *Oral biochemistry*. Seoul: Daehan Narae Publishing. 2007. p. 8-73.
- Misch CE: *Contemporary Implant Dentistry: bone augmentation for implant placement: keys to bone grafting*. 2nd ed. Mosby, St. Louis. 1998
- Moore W. R, Graves S.E, Bain G.I. Synthetic bone graft substitutes. *ANZ Journal of Surgery*. 2001; 71:354-361
- Mooren RE, Merckx MA, Bronkhorst EM, Jansen JA, Stoelinga PJ. The effect of platelet-rich plasma on early and late bone healing: an experimental study in goats. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007 ;36:626-31.
- Mooren RE, Dankers AC, Merckx MA, Bronkhorst EM, Jansen JA, Stoelinga PJ . effect of platelet-rich plasma on early and late bone healing using a mixture of particulate autogenous cancellous bone and Bio-Oss: an experimental study in goats. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 ;39:371-378

- Moreau M.F., Yves G., Michel-Felix B., Chappard D.. Gamma irradiation of human bone allografts alters medullary lipids and releases toxic compounds for osteoblast-like cells. *Biomaterials* 2000; 21: 369- 376
- Müftüoğlu S.F. Embriyoloji ve doğum defektlerinin temelleri. 2009.
- Nakabayashi N. Hybridization of dental hard tissues. Quintessence Publishing Co, Ltd. 1998
- Najjar TA, Kahn D. Comparative study of healing and remodeling in various bones. *J Oral Surg.* 1977 ; 35(5): 375-9.
- Nicholson JW. Biologic considerations. Schwartz RS, Summitt JB, Robbins JW. *Fundamentals of Operative Dentistry A Contemporary Approach.* Illinois, Quintessence Publishing Co, Inc; 1996: 1-26.
- Özdemir MT, Kir MÇ. Repair of long bone defects with demineralized bone matrix and autogenous bone composite. *Indian J Orthop.* 2011 ;45:226-30.
- Park SS, Kim SG, Lim SC, Ong JL. Osteogenic activity of the mixture of chitosan and particulate dentin. *J Biomed Mater Res A* 2008;87:618-623
- Pashley D. Pulpodentin Complex. Hargreves KM, Goodis HE. Seltzer and Bender's *Dental Pulp.* IL, Quintessence Publishing Co, Inc; 2002: 63-93.
- Permer D. Dentin. In: Permer D, editor. *Oral Embryology and Microscopic Anatomy.* 5th Ed., Philadelphia; Lea & Febiger. 1972; 54-61
- Perdigao J, Lopes M. Dentin Bonding- Questions for the New Millenium. *J Adhes Dent.* 1999; 1:191-209
- Pruss A., Kao M., Gohs U., Koscielny J., Versen R., and Pauli G.. Effect of gamma irradiation on human cortical bone transplants contaminated with enveloped and non-enveloped viruses. *Biologicals* 2002; 30: 125–133
- Rosen SPL, Reynolds AM, Bowers MG. The Treatment of Intrabony Defects With Bone Grafts. *Periodontol.* 2000;22:88-103
- Rosenberg E, Rose L. Biologic and Clinical Considerations for Autografts and Allografts in Periodontal Regeneration Therapy. *Dent Clin North Am.* 1998;43:467-490.
- Sarkar MR, Augat P, Shefelbine SJ, Schorlemmer S, Huber-Lang M, Claes L, Kinzl L, Ignatius A. Bone formation in a long bone defect model using a platelet-rich plasma-loaded collagen scaffold. *Biomaterials.* 2006 ;27:1817-23.

- Schmitz JP, Hollinger JO. The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions. *Clin Orthop Relat Res.* 1986 ;(205):299-308.
- Silva RV, Camilli JA, Bertran CA, Moreira NH. The use of hydroxyapatite and autogenous cancellous bone grafts to repair bone defects in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34:178-184.
- Sindel D. Osteoporozda Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derg,* 2002; 2:17-27
- Smiler DG. Sinus Lift Grafts And Endosseous Implants. *Dent Clin North Am.* 1992;36:151-188.
- Sturdevant JR, Lundeen TF, Sluder TB. Clinical Significance of Dental Anatomy, Histology, Physiology and Occlusion. Sturdevant JR, Heymann HO, Swift EJ. *Sturdevant's Art & Science of Operative Dentistry.* Fourth Edition, St. Louis, Mosby Inc.;2002;13-62.
- Suzawa Yoshika, Funaki Takafu mi, Junji Watana be, Soichi Iwai , Yos hiaki Yura, Takay oshi Nakano , Yuki chi Umakoshi, Mit suru Akashi. Regenerative behavior of biomineral/agarose composite gels as bone grafting materials in rat cranial defects. *J Biomed Mater Res A.*2009;965-975
- Şahin G, Duce M, Milcan A, Bağıs S, Çimen O, Cimen B, Erdogan C. Bone mineral density and grip strength in postmenopausal Turkish women with osteoporosis: site specific or systemic. *Int J Fertil Womens Med.* 2002; 47:236-239.
- Towbridge H, Kim S, Suda H. Structure and Functions of the Dentin and Pulp Complex. Cohen S, Burns RC, editors. *Pathways of the Pulp.* 8th Ed., St. Louis; Mosby. 2002; 411-419
- Tshamala M., Cox E., Cock H. De, Goddeeris B.M., Mattheeuws D.. Antigenicity of cortical bone allografts in dogs and effect of ethylene oxide-sterilization. *Vet Immunol Immunopathol* 1999; 69: 47-59
- Turner CH. Bone strength: current concepts. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2006;1068:429-446
- Veillette CJH, McKee MD. Growth factors, BMPs, DBMs, and buffy coat products: are there any proven differences amongst them? *Injury.* 2007;38:38-48
- Walsh WR, Vizesi F, Michael D, Auld J, Langdown A, Oliver R, Yu Y, Irie H, Bruce W. Beta-TCP bone graft substitutes in a bilateral rabbit tibial defect model. *Biomaterials.* 2008;29:266-271.

- Walsh WR, Chapman-Sheath PJ, Cain S, Debes J, Bruce WJ, Svehla MJ, Gillies RM. A resorbable porous ceramic composite bone graft substitute in a rabbit metaphyseal defect model. *J Orthop Res.* 2003;21:655-661
- Webb JCJ, Tricker J. A review of fracture healing. *Curr Orthop.* 2000;14:457-463.
- Wheeler DL, Eschbach EJ, Hoellrich RG, Montfort MJ, Chamberland DL. Assessment of resorbable bioactive material for grafting of critical-size cancellous defects. *J Orthop Res.* 2000;18: 140-148.
- Winge MI., Olav R., Magne R., Calcium phosphate bone cement: a possible alternative to autologous bone graft. A radiological and biomechanical comparison in rat tibial bone. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011; 131:1035–1041
- Wong RW, Rabie AB. Statin collagen grafts used to repair defects in the parietal bone of rabbits. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2003;41:244-248.
- Xie E., Hu Y., Chen X., Bai X., Li D., Ren L., Zhang Z., In vivo bone regeneration using a novel porous bioactive composite. *J Appl Surf Sci* 2008; 545–547
- Yagihashi K., Miyazawa K., Togari K., Goto S. Demineralized dentin matrix acts as a scaffold for repair of articular cartilage defects. *Calcif Tissue Int.*2009;84:210-220
- Zhang Y, Homsy D, Gates K, Oakes K, Sutherland V, Wolfinbarger L Jr. A comprehensive study of physical parameters, biomechanical properties and statistical correlations of iliac crest bone wedges used in spinal fusion surgery. IV. Effect of gamma irradiation on mechanical and material properties. *Spine* 1994; 19: 304-308

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Uğur MERCAN

Doğum Yeri: Adana

Doğum Tarihi: 30.03.1982

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Yüksek Lisans Mezunu, Hacettepe
Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2007

Çalıştığı Kurum: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız,
Diş, Çene Cerrahisi A.D

İletişim Bilgileri: ugur_mirc@yahoo.com

Cep no: 0530 3291369