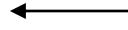
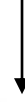


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, **YÜKSEK LİSANS TEZİ**;
Doktora ise **DOKTORA TEZİ** ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**PERİİMPANTER BEŞ DUVARLI KEMİK
DEFEKTLERİNİN İYİLEŞMESİNDE T-TZF VE L-TZF
UYGULAMALARININ İN VİVO OLARAK
HİSTOMORFOMETRİK İNCELENMESİ**

ARTHUR BOZACIOĞLU

**DANIŞMAN
PROF. DR. HAKKI TANYERİ**

**AĞIZ , DİŞ-ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Ağız Hastalıkları Doktora Programında Doktora öğrencisi Arthur BOZACIOĞLU tarafından Prof. Dr. Hakkı TANYERİ danışmanlığında hazırlanan "Periimplanter Beş Duvarlı Kemik Defektlerinin İyileşmesinde t-tzf ve l-tzf Uygulamalarının İn Vivo Olarak Histomorfometrik İncelenmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 10/09/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Danışman
Prof. Dr. Hakkı TANYERİ
İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri
Prof. Dr. Sertan ERGÜN
İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri
Doç. Dr. Vakur OLGAÇ
İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü
Klinik Onkoloji Anabilim Dalı

Jüri
Prof. Dr. Sinan UÇKAN
Medipol Üniv. Diş Hek. Fak.
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri
Prof. Dr. Ceyda ÖZÇAKIR TOMRUK
Yeditepe Üniv. Diş Hekimliği Fak.
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

ARTHUR BOZACIOĞLU



İTHAF

Annem ve Babam'a ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimi sürecimde bilgi, deneyim ve hayat tecrübelerinden sürekli yararlandığım ve desteğini eksik etmeyen danışmanım ve kıymetli hocam Prof. Dr. Hakkı TANYERİ'ye;

Tezimin histolojik bölümünde büyük desteği olan Doç.Dr. Vakur OLGAÇ'a;

Doktora eğitimim boyunca destek ve yardımlarını gördüğüm Prof.Dr.Meral ÜNÜR, Prof. Dr. Gülsüm AK, Prof. Dr. Sertan Ergun, Doç. Dr. Meltem Koray, Doç. Dr. Kıvanç Kayhan Bektaş, Doç. Dr. Alp SARUHAN OĞLU'na;

Tezimin uygulama kısmında uygun şartlarda çalışabilmem için ilk günden itibaren desteğini esirgemeyen İ. Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Kemal ALTUNATMAZ, Arş. Gör. Dr. Didar AYDIN KAYA ve Arş. Gör. Zeynep SEVİM'e;

Doktora eğitimim süresinde klinikte mesaimi paylaşan tüm arkadaşlarıma;

Anabilim dalımızdaki sevgili hemşirelerimize ve personelimize;

Yaşam sürecimde her zaman destekleriyle yoluma devam ettiğim, bana güvenen sevgili annem Rita BOZACIOĞLU, kıymetli meslektaşım babam Dikran BOZACIOĞLU'na

Teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 24814.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ.....	xii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kemik Dokusu.....	4
2.1.1. Kemiğin Yapısı.....	4
2.1.1.1. Kemiğin makroskopik yapısı:	5
2.1.1.1.1. Kortikal kemik.....	5
2.1.1.1.2. Süngerimsi (Spongiyöz) kemik	7
2.1.1.1.3. Periosteum ve endosteum	7
2.1.1.2. Kemiğin mikroskopik yapısı.....	8
2.1.1.3. Kemiğin moleküler yapısı:	10
2.1.1.3.1. Organik matriks.....	10
2.1.1.3.2. İnorganik matriks.....	11
2.1.2. Kemik Hücreleri.....	11
2.1.2.1. Osteoblastlar.....	12
2.1.2.2. Osteoprogenitör hücreler:	13
2.1.2.3. Osteoklastlar	13
2.1.2.4. Osteositler.....	14
2.1.3. Kemik Oluşumu (osteogenez).....	15
2.1.3.1. İntramembranöz Kemikleşme.....	15
2.1.3.2. Endokondral Kemikleşme.....	17
2.1.4. Kemik İyileşmesi.....	19
2.1.4.1. Kemik İyileşmesinin Oluşumu.....	19
2.1.4.2. Kırık İyileşmesindeki Evreler.....	21
2.1.4.2.1. Hematom (enflamasyon, granülasyon) oluşum evresi...21	
2.1.4.2.2. Yumuşak kallus oluşum (çoğalma) evresi.....23	
2.1.4.2.3. Sert kallus oluşum (olgunlaşma) evresi	24
2.1.4.2.4. Yeniden şekillenme (remodelizasyon) evresi.....24	
2.1.4.3. Kemik iyileşmesini etkileyen faktörler.....	25
2.1.4.3.1. Genel faktörler	25
2.1.4.3.2. Yerel Faktörler.....	27
2.1.4.4. Kemik iyileşmesinin kontrolü.....	27

2.2. Kemik Greftleri.....	30
2.2.1. Kemik Greftinin İyileşme Mekanizması.....	31
2.2.2. Etki Şekline Göre Kemik Greft Materyallerinin Sınıflandırılması	32
2.2.2.1. Osteogenezis	32
2.2.2.2. Osteoindüksiyon.....	33
2.2.2.3. Osteokondüksiyon.....	33
2.2.3. Kemik Greft Materyallerinin Sınıflandırılması.....	33
2.2.4. Oral Cerrahide Kullanılan Kemik Greft Materyalleri	35
2.2.4.1. Otojen Greftler.....	35
2.2.4.1.1. Ağız İçi Otojen Greft Kaynakları	37
2.2.4.1.2. Ağız Dışı (Ekstraoral) Otojen Greft Kaynakları.....	37
2.2.4.2. Allogreftler.....	38
2.2.4.2.1. Dondurulmuş Kemik Allogrefti (DKA)	39
2.2.4.2.2. Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti (DKKA)...40	
2.2.4.2.3. Demineralize Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti (DDKKA).....	40
2.2.4.3. Ksenogreftler (heterojen kemik greftleri).....	41
2.2.4.4. Alloplastlar.....	43
2.2.4.4.1. Seramikler	44
2.2.4.4.2. Polimerler	45
2.3. TROMBOSİTTEN ZENGİN KAN ÜRÜNLERİ.....	46
2.3.1. Trombositten Zengin Kan Ürünlerinin İçeriği.....	47
2.3.1.1. Trombositler.....	47
2.3.1.2. Lökositler.....	49
2.3.1.3. Büyüme Faktörleri.....	51
2.3.1.4. Sitokinler	53
2.3.1.5. Fibrinojen.....	54
2.3.1.6. Fibrin.....	54
2.3.2. Trombositten Zengin Kan Ürünlerinin Sınıflandırılması.....	55
2.3.2.1. Saf- Lökositten Fakir Trombositten Zengin Plazma (S-TZP)....	55
2.3.2.2. Lökosit ve Trombositten Zengin Plazma (L-TZP).....	56
2.3.2.3. Saf- Lökositten Fakir Trombositten Zengin Fibrin (S-TZF).....	58
2.3.2.4. Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin (L-TZF).....	58
2.3.2.5. Titanyum ile Hazırlanmış Trombositten Zengin Fibrin (T-TZF)59	
2.4. DENTAL İMPLANTLAR.....	62
2.4.1. Dental İmplantların Tarihçesi.....	62
2.4.2. İmplant Makromorfolojisi	62
2.4.3. İmplant mikromorfolojisi	64
2.4.4. İmplant yüzey modifikasyon çeşitleri.....	64
2.4.4.1. Fiziksel ve kimyasal modifikasyonlar.....	64
2.4.4.2. Biyokimyasal modifikasyonlar	65
2.4.4.3. Morfolojik modifikasyonlar.....	65
2.4.4.3.1. Aşıdırma teknikleri.....	65
2.4.4.3.2. Ekleme teknikleri.....	67
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	70
3.1. Gereçler.....	70
3.2. Yöntem.....	71
3.2.1. Deney hayvanları ve Planlama.....	71
3.2.2. Preoperatif Hazırlık.....	72

3.2.3. Cerrahi Operasyon.....	72
3.2.4. Postoperatif Dönem.....	82
3.2.5. Histolojik değerlendirme.....	82
3.2.6. İstatiksel Değerlendirme.....	83
4. Bulgular.....	85
4.1. Işık mikroskobu değerlendirmeleri.....	85
4.2. İstatiksel Değerlendirmeler ve Histomorfometrik bulgular.....	91
5. Tartışma.....	101
6. Sonuçlar.....	118
7. Kaynaklar.....	119



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Greft + implantlarda uygulamalara göre nekroz, iltihap, yabancı cisim reaksiyonu, fibrozis ve rezidüel greft değerlendirilmesi

Tablo 4-2: Greft - implantlarda uygulamalara göre nekroz, iltihap, yabancı cisim reaksiyonu, fibrozis ve rezidüel greft değerlendirilmesi

Tablo 4-3: T-TZF grubunda greft varlığına göre nekroz, iltihap, yabancı cisim reaksiyonu, fibrozis ve rezidüel greft değerlendirilmesi

Tablo 4-4: L-TZF grubunda greft varlığına göre nekroz, iltihap, yabancı cisim reaksiyonu, fibrozis ve rezidüel greft değerlendirilmesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3-1: Deneklerde uygulanan materyallerin planlaması

Şekil 3-2:Jugular veinden kan eldesi

Şekil 3-3:Titanyum Tüplerin Santrifuj cihazına yerleştirilmesi

Şekil 3-4:Titanyum tüp ile elde edilen T-PRF görünümü

Şekil 3-5: Cerrahi bölgenin steril edilmesi

Şekil 3-6: Cerrahi bölgenin steril servietlerle sınırlandırılması

Şekil 3-7: Deri insizyonunun yapılması.

Şekil 3-8:Kas ve yumuşak dokuların diseke edilmesi

Şekil 3-9: İleum kanadının açığa çıkarılması

Şekil 3-10: Trefin frezi ile 9mm çaplı defekt hazırlanışı

Şekil 3-11: 9mmlik defeklerin birbirlerine göre konumları

Şekil 3-12: İmplant soketlerinin hazırlanması

Şekil 3-13: 3mm derinlikte hazırlanan kemik defektinden çıkarılan kemik bloğu

Şekil 3-14:Kemik defekteri ve implant soketlerinin birlikte görünümü

Şekil 3-15: İmplant uygulanması

Şekil 3-16: Uygulanan implantların etrafındaki defektlerle görünümü

Şekil 3-17: Kontrol gruplarındaki boş kavite ve greft uygulanan kavitelerin görünümü

Şekil 3-18: Deney gruplarındaki yalnız TZF ve TZF+Graft uygulanan kavitelerin görünümü

Şekil 3-19: Operasyon bölgesinin sütür ile kapatılması

Şekil 4-1: İmplant çevresinde implantla kontakt halinde yeni kemik dokusu ve arada yağlı kemik iliği (H&E X100).

Şekil 4-2: İmplantın yivlerine uyan alanlarda yüzeyle kontakt halinde kompakt kemik dokusu (H&E X 100)

Şekil 4-3: İmplant çevresinde reaktif fibröz bağ dokusu arada irice greft parçaları çevresinde ince yeni kemik dokusu ve çevrede yağlı kemik iliği (H&E X 40)

Şekil 4-4: İmplant çevresinde, Greft parçacıkları çevresinde, intrabeküller halinde yeni kemik yapımı (H&E X40).

Şekil 4-5: İmplant çevresinde, implant ile değim halinde, greft çevresinde yapılmış ve greftten apozisyon çizgileri ile ayrılmış yeni kemik dokusu (H&E X 40).

Şekil 4-6: İmplant yivleri çevresinde yeni kemik yapımı ve arada rezidüel greft parçacıkları (H&E X 40).

Şekil 4-7: İmplant çevresinde osteointegrasyonu sağlayan, kompakt yapıda yeni kemik dokusu (H&E X100).

Şekil 4-8: İmplant çevresinde, yeni kemik yapımı alanları ve arada varlığını sürdüren greft parçacıkları (H&E X40).

Şekil 4-9: İmplant çevresinde implantın yivlerine uygun oluşmuş yeni kemik dokusu ve arada büyük oranda rezorbe olmuş rezidüel greft parçacıkları (H&E X 40).

Şekil 4-10: İmplant yivleri çevresinde kompakt yapıda yeni kemik dokusu, greft materyalinin ortadan kalktığı ve yerini tümüyle kemik dokusuna bıraktığı izlenmektedir (H&E X 100).

Şekil 4-11: İmplant çevresinde yeni kemik oluşumu ve arada yağlı kemik iliği (H&E X 100).

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Al ₂ O ₃ :	Alüminyum oksit
bFGF:	Basic fibroblast growth factor
BMP:	Kemik Morfogenetik Proteinleri
Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂ :	Kalsiyum hidroksiapatit
CDGF:	Kondroblast kökenli büyüme faktörü
DKA:	Dondurulmuş kemik allogrefti
DKKA:	Dondurulmuş - kurutulmuş kemik allogrefti
DDKKA:	Demineralize dondurulmuş - kurutulmuş kemik allogrefti
FGF:	Fibroblast Büyüme Faktörü
GD:	Glow-Discharge
H ₂ SO ₄ :	Hidrosülfirik
HA:	hidroksiapatit
HCl:	Hidroklorik
HF:	Hidroflorik asit
HNO ₃ :	Hidronitrit
IGF:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL:	İnterlökinler (Interleukin)
L-TZF:	Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin
L-TZP:	Lökosit ve Trombositten Zengin Plazma
MDGF:	Makrofaj kaynaklı büyüme faktörü
PDAF:	Trombosit kaynaklı anjiogenez faktörü
PDGF:	trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PDEGF:	Trombosit kaynaklı epitelyal büyüme faktörü
PE:	Polietilen
PEG:	Polietilenglikol
PGA:	poliglikolik asit
PLA:	Polilaktikasit
PMMA:	Polimetilmetakrilat
PP:	Poliprofilen
PTH:	Paratiroid Hormon

RANKL: Ligand Reseptör Aktivatörü

S-TZP: Saf- Lökositlen Fakir Trombositten Zengin Plazma

S-TZF: Saf- Lökositlen Fakir Trombositten Zengin Fibrin

T-TZF: Titanyum Destekli Trombositten Zengin Fibrin

TCP: Trikalsiyum fosfat

TFP: Trombositten Fakir Plazma

TGF- β : Dönüştürücü büyüme faktörü- β

TGF- β 1:Dönüştürücü büyüme faktörü- β 1

TiO₂:Titanyum di oksit

TNF: Tümör nekrozis faktör

TPS: Titanyum Plazma Sprey

M-CSF: makrofaj koloni stimüle faktörü

VEGF: vasküler endotelyal büyüme faktörü

vWf: Von-Willebrand faktörün

ÖZET

BOZACIOĞLU A (2019). Periimplanter beş duvarlı kemik defektlerinin iyileşmesinde t-tzf ve l-tzf uygulamalarının in vivo olarak histomorfometrik incelenmesi: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş, Çene Cerrahisi AD. Doktora Tezi. İstanbul.

Oral ve maksillofasiyal cerrahide, diş çekiminin ardından immediat implant uygulaması diş kayıplarının rehabilitasyonunda uygulanan tedavi yöntemidir. Çekimi takiben implantın uygulandığı bölgede kemik şekillenmesine ek olarak çekim soketinin duvarıyla implantın boynu arasında boşluk kalabilir. Bu boşluğa uygulanan birçok materyal ve bu materyali uygulama tekniği bulunur. Çalışmamızın amacı implant çevresi defektlerde koyun kanından elde edilen otolog Titanyum Destekli Trombositten Zengin Fibrin T-TZF ve Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin L-TZF gibi farklı trombosit ürünlerinin tek başlarına ya da hayvan kaynaklı kemik greftiyle birlikte uygulanmasının, kemik iyileşmesinin histomorfometrik yöntemlerle incelenmesidir. Çalışmamızda 7 adet ortalama 30 ± 40 kg ağırlığında erkek koyun kullanıldı. Koyunların ileumlarına ikişer adet, 9mm çapında ve 3mm derinliğinde oluşturulan defektlerin ortalarına gelecek şekilde 3.75mm çapında 10mm boyunda implantlar uygulanmıştır. Kavite sınırları ile implantlar arasında kalan boşluklar kontrol amaçlı boş bırakılmış ya da greft uygulanmıştır. Deney gruplarında ise boşluklara tek başlarına T-TZF ve L-TZF; greft ile birlikte T-TZF ve L-TZF uygulanmıştır. Denekler operasyonları takip eden 10. hafta sakrifiye edildikten sonra histolojik değerlendirme yapıldı. Tüm gruplardan hazırlanan örnekler iltihap, nekroz, fibrozis, yabancı cisim reaksiyonu ve oluşan kemik-implant yüzeyi açısından değerlendirildi. Değerlendirmeler sonucunda sadece greft uygulanan defektlerde; kontrol grubunun kemik implant yüzeyi, T-TZF ve L-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Diğer tüm değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler : Peri-implant, defekt, TZF, greft, İmplant

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 24814

ABSTRACT

BOZACIOĞLU A (2019). Histomorphometric examination of t-prf and l-prf in vivo applications in the healing of periimplanter fivewall bone defects: Istanbul University Institute of Health Sciences, Oral and Maxillofacial Surgery PhD Thesis. Istanbul.

In oral and maxillofacial surgery, immediate implant application after tooth extraction is the treatment method applied in the rehabilitation of tooth loss. In addition to the bone formation in the area where the implant is applied following the extraction, there may be a gap between the wall of the extraction socket and the neck of the implant. There are many materials applied to this space and the technique of applying this material. The aim of our study was to evaluate the bone healing around implant surrounding defects with different platelet products, such as autologous Titanium-Prepared Platelet-Rich Fibrin T-PRF and Leukocyte and Thrombocyte Rich Fibrin L-PRF, obtained from sheep blood. In our study, male sheep with a mean weight of 30 ± 40 kg were used. The implants 10mm length and 3.75mm diameter were applied to the middle of the defects prepared with a diameter of 9mm in diameter and 3mm in depth of the sheep ileums. The gaps between the cavity borders and the implants were left empty or grafted for control groups. L-PRF, T-PRF alone; L-PRF and T-PRF were applied together with the graft were used in experimental groups. The subjects were sacrificed 10 weeks after the operations and histological evaluation was performed. The sections obtained from all groups were evaluated for inflammation, necrosis, fibrosis, foreign body reaction and bone-implant contact. As a result of the evaluations, only in graft applied groups; The bone implant surface of the control group was found to be significantly lower than the T-PRF and L-PRF groups. No statistically significant difference was found in all other evaluations.

Key Words: Peri-implant, defect, PRF, graft, Implant

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No: 24814

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Oral ve maksillofasiyal cerrahide, diş çekiminin ardından immediat implant uygulaması ön bölge diş kayıplarının rehabilitasyonunda bir tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır. Operasyon süresi ve sayısının azalması bu yaklaşımın avantajları arasındadır. (Lazzara 1989; Becker ve ark. 1994). Diş çekimini takiben implantın uygulandığı bölgede kemiğin yeniden şekillenmesine ek olarak çekim soketinin duvarı ile implantın boyun kısmı arasında bir boşluk kalabilir ve bu boşluk kritik boyuttaki boşlukla kıyaslanır. Birçok çalışmada implant çevresinde yer alan boyun defektleri 2mm'den az ise herhangi bir kemik ogmentasyonu uygulanmadan defekt bölgesinin kendiliğinden iyileştiği bildirilmiştir. (Covani ve ark. 2003; Chen ve ark 2004; Jung ve ark. 2007). Ancak 2 mm'den geniş boşluklar için kemik ogmentasyonları tam kemikleşmesini sağlamak amacıyla önerilmektedir. (Cornelini ve ark. 2004; Polyzois ve ark. 2007; Chen ve ark. 2007). İmmediat implantasyonu takiben implant çevresine uygulanması gereken materyal ve tekniği bulmak için birçok çalışma yapılmıştır. Fakat günümüzde bir diğerine göre daha üstün özelliklere sahip tek bir materyal bulunmamaktadır. (Chen ve ark. 2004; Chen ve ark. 2009). Bunun yanı sıra, otojen kemik greftleri yapısında bulunan osteojen hücreler, immünolojik reaksiyona neden olmaması, hastalık transferinin mümkün olmaması gibi özellikleri ile altın standard olarak görülse de limitli hacimleri, verici bölge morbiditesi, greft kontaminasyonu sonucu enfeksiyona sebep olma gibi dezavantajları mevcuttur. (Blay ve ark. 2003; Etcheson ve ark. 2007; Tezulas ve ark. 2008). Bu dezavantajlarından dolayı kemikteki defektlerin rejeneratif tedavisinde otojen kaynaklı greftlere alternatif olarak allogreftler, alloplastik greft materyalleri ve ksenogreftler geliştirilmiştir (Kim ve ark. 2001, Kim ve ark. 2003, Kim ve ark. 2012, Misch 1999). Allogreftler ve ksenogreftler immun reaksiyon meydana getirmeleri, enfeksiyona sebep olmaları ve maliyetlerinin fazla olması sentetik kaynaklı greftler olan alloplastların kullanımını gündeme gelmiştir. Maliyeti daha düşük olan, hastalık riski taşımayan ve yeterli miktarlarda elde edilebilen alloplastların osteoindüktif ve osteojenik özellikleri bakımından oldukça düşük oldukları gözlemlenmiştir (Brydone ve ark. 2010; Kim ve ark. 2010, Lee ve ark. 2013). Bu sebepten dolayı kemik defektlerinin rejenerasyonuna alternatif biyomateryallerin geliştirilmesi hakkında çalışmalar devam etmektedir.

Büyüme faktörlerinin ve hormonların kemik gelişiminde önemli rolleri bulunmaktadır. Diferansiyasyon, proliferasyon, morfogenez ve kemotaksis gibi hücresel olayların düzenlenmesinde özellikle rol alırlar (Kasabah ve ark. 2002). Bu faktörlerin uygulandıkları alanda damarlanmayı, hücre göçünü, hücre proliferasyonunu, hücre değişimini ve matrix sentezini uyarıcı etkileri bulunduğu için doku tamiri için önemlidir. Bu faktörler kemik matriksi ve plasmada düşük konsantrasyonlarda bulunurlar. Klinik ve laboratuvar çalışmaları yeni kemik oluşumunda, kemik miktarı ve kalitesi açısından büyüme faktörlerinin geleneksel greft materyallerine kıyasla üstün özelliklerinin bulunduğu kanıtlanmıştır. Birçok büyüme faktörü arasında PDGF dikkat çekmektedir. Bu faktör trombositler, monositler, makrofajlar, endotelyal hücreler ve osteoblastlar tarafından sentezlenirler (Andrew ve ark. 1995) Yapısında PDGF ile beraber birden çok büyüme faktörünü bulunduran TGF'nin yara iyileşmesine etkisinin bulunduğu belirtilmiştir. (Dohan ve ark. 2006, Choukroun ve ark. 2006, Shah ve ark. 2014, Shah ve ark. 2015).

Yeni biyomateryalin geliştirilme sürecinde, bir biyomateryalin biyouyumluluğunu değerlendirmek amacıyla yapılan klinik ve deneysel çalışmalar önem taşımaktadırlar. Biyouyumluluk testlerini değerlendirmek için sıçan, fare, tavşan, ginepig, keçi, köpek, ve koyun gibi deney hayvanları kullanılmaktadır. Bununla birlikte testler subkütanöz, intraperitoneal, intramusküler; femur, mandibula, kranial kemik ve tibia gibi intraosseöz bölgeler değerlendirilmektedir (Nuss ve ark. 2006, Hunziker 2003, Sousa ve ark. 2010). İnsan kemiğinin iyileşme süreci, anatomisi, biyokimyasal ve biyomekanik özellikleri; öteki canlı türleri ile farklılık göstermektedir (Mills ve ark. 2012). Koyunlar; insan ağırlığına yakın olması, kemik rejenerasyonunu ve kemik yapısının öteki denek hayvanlarına kıyasla insan kemiğine daha fazla benzerlik göstermesiyle, kemikte yapılan deneylerde daha değerlidir. Kemirgenlerin daha ucuza mal edilebilmelerine karşılık, kemik yapısının insan kemiğinden farklı olması ve kemik yüzeyinde daha küçük deney bölgesine sahip olmaları gibi olumsuz yönlerinden ötürü tercih edilmeyebilir (Theiss ve ark. 2005, Nuss ve ark. 2006, Liu ve ark. 2013). Kansellöz ve kortikal kemiğe sahip olan koyunların kemik iyileşme mekanizmaları insan kemiği ile benzerlik gösterir. Bunun yanı sıra uzun ve geniş kemiklere sahip olmaları, farklı deney materyallerinin aynı deney hayvanı üzerinde, aynı anda çalışılmasına izin vermektedir.

Bu sayede deney hayvanı sayısı azaltılarak yeterli istatistiksel değerlerin oluşması sağlanır (Newman ve ark. 1995, Pearce ve ark. 2007, Mills ve ark. 2012, Liu ve ark. 2013)

Çalışmamızda koyun ileumunda hazırladığımız 9mm çapında ve 3mm derinliğinde oluşturulan defektlerin ortalarına gelecek şekilde 3.75mm çapında 10mm boyunda implantlar uygulanmıştır. Kavite sınırları ile implantlar arasında kalan boşluklar kontrol amaçlı boş bırakılmış ya da greft uygulanmıştır. Deney gruplarında ise boşluklara tek başlarına T-TZF ve L-TZF; greft ile birlikte T-TZF ve L-TZF uygulanmıştır. Denekler operasyonları takip eden 10. hafta sakrifiye edildikten sonra histolojik değerlendirme yapılmıştır. Kesitler iltihap, nekroz, fibrozis, yabancı cisim reaksiyonu ve oluşan kemik-implant yüzeyi açısından değerlendirilerek ideal materyali tespit etmek amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu

Kemik doku hücrelerden, liflerden ve temel maddeden oluşur. İçeriğinde bulundurduğu farklılaşmış hücrelerin ve ara maddenin; fosfat ve kalsiyum tuzlarıyla mineralize olmasının sonucunda esneklik ve sağlamlık gibi fiziksel özellikler kazanmış kalsifiye bağ dokusudur (Arıncı ve ark. 2001; Roberts ve Hartsfield 2004). Hücrelerin arasında kalsifiye olan maddeye *kemik matriksi* adı verilir (Junguiera ve ark, 1998). İnsan iskeletinin en önemli parçası olan kemik dokusunun işlevleri; gövdeye mekanik destekte bulunmak, kaslarla beraber harekete olanak vermek; kalp, beyin, akciğer gibi organları korumak, kemik iliğini içermesinden ötürü dolaylı olarak kan üretiminde görev almak ve fosfor ya da kalsiyum gibi bazı mineralleri depolamaktır (Sommerfeldt ve Rubin 2001; Miller ve ark. 2007). Kemik dokusu; hücre içerisinde iletişim yollarında gerekli olan kalsiyumu depolayarak, gerektiğinde kalsiyum ihtiyacını karşılayarak, akciğerler ve böbreklerle uyum içinde çalışıp vücudun pH dengesinin sağlanabilmesi için ilave fosfat ve karbonat üretimini destekleyerek endokrin sisteme yardımcı olur. Bunun yanı sıra kas ve sinir arasında olan elektriksel değişikliklerin iletimini sağlar (Garg AK 2004; Ward ve ark. 2005; Carranza 2002; Baron 1999).

Kemik bu fonksiyonlarının yanı sıra kendi başına kendisini onarabilen, şekil, hacim ve yapısal özelliğini mekanik gereksinimlerine bağlı olarak uyarlayabilen yapıdadır. Kemik dokunun iç ve dış yüzeyleri hücreler; bu hücrelerin uzantılarıyla kaplanmıştır ve kemik matriksi, organik ve inorganik bileşenlere sahiptir. Kemiğin yapısı ve içeriği; yaşa, vücutta bulunduğu bölgeye, hormonal ve mekanik uyarılara bağlı olarak değişim gösterebilir (Jee 2001; Mercan 2008).

2.1.1. Kemiğin yapısı

Kemik doku, tüm kemiklerin %80'ini meydana getiren ve birçok kemiğin dış tabakasını örten kortikal kemik (kompakt kemik) ve %20'lik geri kalan kısmı oluşturan, kortikal kemiğin içinde yer alan süngerimsi kemik (spongiyöz kemik) olmak üzere iki tipten oluşur. Kemik doku; kimyasal olarak organik ve inorganik maddelerden oluşur. Kemik dokunun organik kısmında proteoglikan, kollajen, büyüme faktörleri, proteinler (osteokalsin, osteopontin, osteonektin, kemik sialoprotein) ve sitokinler bulunur. Dokunun inorganik kısmı, birçoğu hidroksiapatit formda olarak kristal tuzları (Kalsiyum Fosfat, Kalsiyum Hidroksiapatit) bulundurlar (Ashammakhi ve ark. 2003; Kierszenbaum 2006.).

Kemiğin yapısı; makroskopik yapı, mikroskopik yapı, moleküler yapı olmak üzere üç farklı başlıkta incelenebilir(Garg 2004).

2.1.1.1. Kemiğin makroskopik yapısı:

Kemik doku morfolojik bakımdan uzun ve yassı kemikler olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Uzun kemikler anatomik açıdan; merkezi (diafiz) ve uç kısım (epifiz) veya sekonder ossifikasyon merkezini bulundurlar. Diafiz ve epifizin birleşim alanlarına epifizyal plak adı verilir ve burası kemiğin büyüme alanıdır. Bu alan uzunlamasına büyümenin olduğu bölgedir. Epifizyal plaklar yassı kemiklerde bulunmazlar (Ward ve ark. 2005).

İnsan ve diğer memelilerin kemik dokuları porozitelerine göre iki farklı tür dokudan oluşur. Bu dokular kortikal doku ve süngerimsi kansellöz dokudur. Kortikal kemikle süngerimsi kemiğin matriks içeriği ve yapısı aynıdır. Ancak birim alana düşen kemik matriks miktarı, kortikal kemikte daha fazla bulunur. Kan damarları, sinirler ve çeşitli tipte hücreler içeren ilik, kemik içerisinde mineralize olmamış boşluklarda bulunmaktadır. İlik kandaki temel hücreleri üretmekle görevlidir (Junguiera ve ark. 1998; Carranza 2002).

Kortikal kemik veya kompakt kemik, kemik makroskopik olarak incelendiğinde en dış kısımda görülür. Kemiğe mekanik destek sağlayan bu kısımdır ve lameller formda ince kollajen fibrillerden meydana gelmiştir. Metabolik faaliyetlerden sorumlu kemiğin merkezinde kansellöz, trabeküler ya da süngerimsi kemik adı verilen kısım bulunur. Burada düzgün sıralanmış fibriller görülmez, matriksi daha gevşek yapıdadır. Balpeteği veya kafes görünümü vardır ve üzerinde hematopoetik elemanları bulunur (Ashammakhi ve ark. 2003).

2.1.1.1.1. Kortikal kemik

Kortikal kemik; kemik kütlesinin %80'ini oluşturur ve uzun kemiklerin aksında bulunur. Süngerimsi kemiklerin etrafında ise bir kabuk meydana getirir (Ward ve ark. 2005). Kortikal kemik biyofonksiyonel kuvvetlere direnç gösterir, hayati organları korur, harekete olanak sağlar ve iç dengeye uygun kaynak meydana getirir (Martin ve Burr 1989).

Kortikal kemik, kemik lamellerinden oluşur ve bunların çoğunluğu kemiğin ana yapı birimi osteon'u (Haversian sistem) meydana getirir. Lamellerin yapısal özellikleri ve geometrik dizilimlerine göre dış çevresel (dış sirkumferansiyel), iç çevresel lameller (iç sirkumferansiyel), osteonlar (Haversian Sistemi) ve ara lameller (intertisyel) olarak sınıflanırlar. Kompakt kemiğin dış yüzeyinde bulunan periosteumun altında ve iç yüzeyinde endosteuma yakın üst üste daireler biçiminde bulunan lameller dış çevresel lamellerdir. Dış çevresel lameller, iç çevresel lamellerle benzerlik gösterirler. (Junguiera ve ark. 1998; Martin ve Burr 1989; Ten Kate 1994; Gönüloğlu 2010; Gartner ve Hiatt 2001).

Haversian kanal sistemi, kortikal kemiğin merkezinde bulunan kan damarları etrafında yer alan osteoblastlarca örülmüş elipsoid uyuma sahip ekstraselüler kemik matriksi ve iç içe yerleşmiş halkalar şeklinde olan kümelenmiş kemik silindirleri biçiminde organize olmuş kemik lamelleri tarafından meydana getirilir. Haversian kanalları kemiğin uzun eksenine paralel olmak üzere sıralanmıştır (Fawcett ve ark. 1994; Junqueira ve ark. 2007; Wang ve ark. 2010). Haversian kanalı her Osteon'un merkezinden geçer. Damar ve sinir paketini içeren bu kanalların iç yüzü osteoblastlar ve osteoprogenitör hücrelerle ince bir tabaka olmak üzere döşenmiştir (Ten Kate 1994; Gartner ve Hiatt 2001; Junqueira ve ark. 2007). Haversian kanalları kendi aralarında ve kemik dış yüzeyi arasında iletişimi sağlayan ve yüzeye dik olarak seyreden Volkmann kanallarıyla birbirlerine bağlıdırlar. Bu kanalların içerisinde damar-sinir paketi geçer ve kompakt kemik içerisinde zengin bir damar ağı oluştururlar (Ten Kate 1994). Osteonların aralarında bulunan alanları dolduran düzensiz farklı çaptaki üçgen şekilli lameller ise ara (intertisyel sistem) lameller olarak adlandırılır. Bu lameller mikroskopik olarak gözlemlenebilir ve bir osteonun bitip komşu osteonla sınır olan ve sement çizgisi adı verilen alana dek devam ederler. Kortikal kemik; yoğun olan kemik matriksinden oluşmuştur, matriks yüzeyinde kemik hücrelerinin (osteositlerin) bulunduğu lakün olarak adlandırılan boşluklar bulunur. Bu küçük lakünalar kanalikülü denilen ince kanalcıklarla birbirlerine ya da havers kanallarına açılabilir, fakat hiçbir kanalikülü sement çizgisini aşmaz. Kanaliküliler ara madde içerisinde yanlarındaki lakünlerin kanalikülileriyle anastomoz yaparlar. Bu şekilde birbirlerinden ayrı lakünleri bu kanalcıkların oluşturduğu ağla birbirleriyle sürekli ilişki haline sokarlar. Bu dar geçitlerin görevi kemik hücrelerinin beslenmesidir (Fawcett 1994; Sanrı 2013; Akay 2001).

Kortikal kemiğin, süngerimsi kemikle kıyaslandığında diğer özellikleri; kortikal kemik daha rijit ve serttir (yüksek Young modülusu), bükülme ve torsiyoona karşı daha dayanıklıdır, kanlanması daha azdır ve düşük kemik döngüsüne sahiptir (Sanrı 2013).

2.1.1.1.2. Süngerimsi (Spongiyöz) kemik

Trabeküler veya kansellöz kemik olarak da isimlendirilebilen süngerimsi kemik tüm vücutta bulunan kemiklerin yaklaşık %20'sini oluşturur. Düz kemiklerde, uzun kemiklerde ve kubik kemiklerin medüller boşluklarında ve metafizlerinde yer alır (Garg 2004; Carranza 2002; Wang ve ark 2010). Süngerimsi kemik gözenekli yapıya sahip olup, kemik matriksi birbirleri ile anastomoz yapmış kemik trabeküllerinden meydana gelir. Trabeküller aslında lameller yapılardan oluşup dizilimleri paralel olmadığından dolayı girintili çıkıntılı bir görünüme sahiplerdir (Garg 2004; Carranza 2002; Wang ve ark . 2010). Yüzeyin hacme oranı yüksektir, buna bağlı olarak yoğunluğu azdır ve elastiktir. Bu durum kanlanmanın fazla olmasını, kemik döngüsünün daha hızlı olmasını sağlar ve bunların sonucunda daha fazla yeniden modellenme kabiliyeti olur (Garg 2004; Carranza 2002; Wang ve ark. 2010). Medullar kaviteleri kemik iliği ile doludur (Carranza 2002; Gönüloğlu 2010).

2.1.1.1.3. Periosteum ve endosteum

Kemik dokusunun iç ve dış yüzeyleri özelleşmiş bağ dokusu tabakaları ile örtülü olup, bu doku tabakalarının osteojenik potansiyeli vardır. Kemik ile teması olan ve kemik üreten hücrelerden oluşmuş dış tabaka periosteum adındadır (Junqueira ve ark. 2007; Akay MT 2001). Olgunlaşmış kemiklerde ince olan periosteum, kortikal kemikle etrafında yer alan yumuşak doku veya kas arasında bağlantıyı kurmaktadır. (Jee 2001; Gönüloğlu 2010; Fawcett 1994). Periosteum altında bulunan kemik dokusuna kollajen liflerden meydana gelen Sharpey lifleriyle yapışık olup, kemiğin hasarı ya da onarımı halinde osteojenik potansiyellerini engelleyen inaktif haldeki bağ dokusu hücrelerini bulundurur (Junqueira ve ark. 2007; Cowin 2001; Erdoğan ve ark. 1999).

Endosteum, kemik dokusunun iç tabakasını oluşturur ve kan damarı bakımından zengindir. Kemiğin bütün boşluklarına haversian kanallarıyla uzanır ve kemik iliğini içeren süngerimsi duvarların üzerinde bulunan endosteum, tek kat yassı osteoprogenitör hücrelerle az miktarda bağ dokusundan oluşmaktadır (Junqueira ve ark 2007; Cowin 2001; Erdoğan ve ark 1999). Bu hücreler kemik onarımı sırasında bölünerek osteoblastlara dönüşürler. Endosteum, Volkmann kanallarının içerisine girer ve Sharpey fibrilleri ile kemiğe bağlanır (Fawcett 1994; Bancroft ve Stevens 1996; Erdoğan ve ark. 1999).

2.1.1.2. Kemiğin mikroskopik yapısı:

Mikroskopik anlamda incelendiğinde kemik dokunun iki türünün bulunduğu görülmektedir. Bunlar primer kemik (nonlamellar, immature veya woven) ve sekonder kemik (lameller veya mature) olarak isimlendirilmektedir. Embriyolojik dönemde, tamir ve kırık olaylarında gözlemlenen ilk kemik doku primer kemiktir ve geçicidir. Bu kemik doku yetişkin bireylerde yerini sekonder kemiğe bırakır (Manson 1994; Delacure 1994). Sadece diş soketi etrafında, kafatasında düz kemik suturalarında ve bazı tendonların bağlanma alanlarında sürekli olarak görülebilmektedir. Yaşam boyunca yetişkin bireylerde primerle sekonder kemik yer değiştirmektedir ve bu değişime *yeniden şekillenme-remodeling* adı verilmektedir. Kemiğin iyileşmesi sırasında önemi büyük olan primer kemik hızla oluşabilmesinin aksine organize olamamış bir yapısı bulunur ve mekanik kuvvetlere karşı yeteri kadar sağlam olamamaktadır. Primer kemik iyileşme boyunca hızla mineralize olarak sekonder kemiği meydana getirir (Manson 1994; Delacure 1994).

Olgunlaşmış ya da lameller kemik olarak da isimlendirilen sekonder kemik, primer kemiğin remodelingi ertesi sekonder kemiğe dönüşmesiyle haversian kanalları çevresine paralel ya da eşmerkez yerleşimi bulunan lamellerden oluşur. Mineralizasyon ve organize kollajen proteiniyle meydana gelen kemik lamelleri kemiğin işlev gösteren en ufak birimi *osteon*’u meydana getirir. Osteonlar, üç boyutlu kolonlar biçimindeki dizilimiyle en güçlü yapıyı gelen kuvvetlere karşı meydana getirir. Haversian ve Volkmann kanallarının çevresindeki dairesel olarak dizilmiş lakünlerdeki osteositleri bu kanallarının içinde bulunan damar ağı besler. Osteositler

sitoplazmaları yardımıyla birbirleri ve süngerimsi kemikteki endosteum ve periosteumun kambiyum tabakasındaki yüzeyel osteojen hücreler ile ilişki içerisinde. Osteonlar elektron mikroskopik seviyede incelendiği zaman bir mikrometre çapında olan kollajen liflerin birleşmesiyle kanal sistemi ve kemik lamellerini meydana getirdikleri görülür. Kollajen liflerin üzerini hidroksiapatit (HA) kristalleri örter ve kemiğin mikroskobik yapısı belirlenir (Weiner ve ark. 1999; Korkusuz ve ark. 2011).

Kollajen fibrillerinin seyrine göre kemik mikroskobik seviyede örgü, kompozit, lameller ve içsi kemik olmak üzere dört tiptedir. Örgü kemik çabuk oluşur ve iyileşmede ana rol oynar, fakat düzensiz bir yapısı vardır. Havers sistemi ile lameller yapı örgü kemikte bulunmaz. Bundan dolayı yumuşak yapıya sahiptir, biyomekanik gücü düşüktür ve dayanıklı değildir. İyileşme süresince örgü kemik, faz 1 kemik olarak isimlendirilir. Çabuk rezorbe olup yerini faz 2 kemik olarak isimlendirilen olgun lameller kemik alır. Örgü ve lameller kemik arasındaki geçişteki yapı kompozit kemiktir. Lameller kemikse vücutta en çok bulunan, dirençli ve olgun kemiktir. Lameller kemik yavaş oluşur ve iyi yapılanmış mineralize, kollajen ve protein yapısına sahip olarak çok tabakalı bir yapı meydana getirir. İçsi kemik ise eklemler ve ligamentler çevresinde yer alır. Ligamentler arasında çizgisel bağlantılar oluşturur (Carranza 2002; Gönülol 2010).

Periosteum mikroskobik incelemelerde birbirlerinden belirgin sınırlarla ayrılmayan, dış tabaka (stratum fibrosum) ve iç tabaka (stratum cambium) olarak iki tabakadan oluştuğu gözlemlenmektedir. Fibroblastlar ve kollajen liflerden oluşan dış tabaka fibröz yapıya sahip olup periosteumun iç kısmından çevresel lamellere doğru ilerleyen sharpey liflerini bulundurur. Sharpey lifleri, kemik dokusu ile üzerini örten periosteum arasındaki ilişki kurulmasına yardımcı olur. Kambiyum ise periosteumun iç katmanında bulunur; mikrovasküler yapıdan ve osteoprogenitör hücrelerden zengindir (Jee 2001; Cowin 2001; Ozaki 2000). Tek kat yassı osteoprogenitör hücrelerle az sayıda bağ dokusundan oluştuğu için periosteumdan, endosteum daha

ıncıdır. Hem hemopoetik, hem de osteojenik potansiyeli bulunur (Ozaki 2000; Taşkaldıran 2013).

2.1.1.3. Kemiğin moleküler yapısı:

Kemik doku hücreler ve '*matriks*' olarak adlandırılan hücreler arası maddeden oluşur. Organik ve inorganik yapıları içeren matriks, hücrelere göre daha geniş bir alana yayılır. Kemik matriksinin %60-70'i inorganik, %30-40'ı organik matriks ve %10-29'u da sudan oluşur. İnorganik matriksde fosfat ve kalsiyum bol miktarda bulunur. Bunlara ek inorganik matriks sitrat, bikarbonat, potasyum, magnezyum ve sodyum da bulundurur (Junguiera ve ark. 1998; Erdoğan ve ark. 1999). Organik matriks proteoglikanlardan, kollajen ve kollajen olmayan proteinlerden oluşur. Organik matriks içerisinde fosfat ve kalsiyum iyonları uygun formlarda dizilerek hidroksiapatit kristallerini oluştururlar. Bu kristaller kemik dokunun yüklere karşı dirençli olmasını, vücudun hemostazının sürekliliğini sağlayan minerallerin katılımını ve duyarlı organların dış kuvvetlerden korunmasına olanak sağlar (Lindhe ve ark. 2003; Görmez 2008). Yeterli miktarda protein ve mineral kemik yapısının korunması için gerekmektedir. Kemiğin dayanıklılık ve esnekliğinin başta kollajen ve de organik matrikse, sertliği ise inorganik bileşenlere bağlıdır (Arıncı ve ark. 2001; Fawcett 1994; Akay 2001).

2.1.1.3.1. Organik matriks:

Osteoid madde kemiğin organik matrisine verilen addır. Organik matriks inorganik tuzların şekillenmesinde rol alır ve formunu kemiğe verir; matriks dokusunun yaklaşık %20-25'ini oluşturur ve bunu kollajen dışındaki proteinler, sitokinler, büyüme faktörleri ve proteoglikanlar oluşturur (Soydan 1992, Ward ve ark. 2005; Miller ve ark. 2007; Ömeroğlu 2010).

Tip I kollajen temel olarak bağ dokusunda bulunan kollajene benzer ve kemikte bulunan esas kollajendir. Kemikte gerilme kuvveti ve esneklik oluşturan kollajen fibrilleri kemiğin kolay kırılmamasını sağlar. Bu kollajen fibrilleri HA kristallerinin oluşumu için organik bir iskelet görevi de görür. Kemiğin minerelizasyonunu yapan kollajenin yapısında bulunan mikroporlardan içeri geçen

kalsiyum bileşikleridir (Fawcet 1994; Akay 2001; Turner 2006) Kemikte hücre farklılaşması ve aktivasyonundan; büyümeden ve kemik döngüsünden büyüme faktörleri ve sitokinler sorumludurlar. Bu maddelerin başlıcaları; insülin benzeri büyüme faktörü (Insulin like Growth Factor, IGF), dönüştürücü büyüme faktörü- β (Transforming Growth Factor beta, TGF- β), interlökinler (Interleukin, IL), bFGF (basic fibroblast growth factor) ve kemik morfojenetik proteinleri (Bone Morphogenetic Protein, BMP) olarak sıralanır (Miller ve ark. 2007; Gönülol 2010; Ömeroğlu 2010; Turner 2006).

Proteoglikanlar kemiğin sıkıştırma kuvvetine katkı sağlarlar. Organik matrikste yer alan glikozaminoglikanlar; keratan sülfat, kondroitin sülfat ve hiyaluronik asittir. Kollajen dışı matriks proteinlerinin başlıcaları ostektin, osteokalsin ve osteopontindir. Kemiğin lifsel çatısını organik maddeler arasında en çok bulunan osteokalsin oluşturur. (Fawcet 1994; Akay 2001; Soydan 1990; Tuncer 2006).

2.1.1.3.2. İnorganik matriks:

Kuru kemik kütlelerinin yaklaşık olarak %60'ını meydana getiren inorganik matriks, temel olarak trikalsiyum fosfat(TCP) tuzları ve HA olarak fosfor ve kalsiyum iyonlarını bulundurur(Janguiera ve ark 1998; Ömeroğlu 2010). İnorganik yapının içerisinde % 85 kalsiyum fosfat, %10 kalsiyum florid, %10 kalsiyum karbonat, magnezyum hidroksit, magnezyum florid ve magnezyum sülfat bileşikleriyle sitrat ve karbonat iyonları bulunur. HA kristalleri ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) ilk önce kemikte kalsiyum ve fosforla şekilsiz olarak depolanır sonra yeniden şekillenir (Fawcet 1994 ;Akay 2001).

2.1.2. Kemik hücreleri

Osteoblast, osteoprogenitör, osteoklast ve osteosit hücreleri olmak üzere kemikte dört çeşit hücre vardır. Osteoblast, osteoprogenitor ve osteosit hücreleri mezenkimden

köken alır ve aynı hücrenin farklı görevdeki tipleri olarak tanımlanabilir. Osteoklastlara monositlerden köken alırlar, bunlar kemik iliğinden oluşur ve kanda bulunurlar(Fawcett 1994).

2.1.2.1. Osteoblastlar

Osteoblastlar aktif kemik oluşumunun olduğu tüm alanları örten tek tabaka halinde bulunurlar, protein yapımın histolojik belirteci olan pürüzlü ve endoplazmik retiküluma sahip silindirik veya kübik şekilde hücrelerdir (Bancroft ve ark. 1996; Lynch ve ark. 1999; Ashammakhi ve ark. 2003). Bu hücreler kemik oluşumundan görevli hücreler olup organik matriks komponentlerinin mineralizasyonunun ve sentezlenmesinin kontrolünü yaparlar. Osteoblastlar bütünüyle farklılaşmış hücrelerdir. Proliferasyon ve migrasyon yetenekleri yoktur. Bir alanda kemik oluşumunun olabilmesi için o alana farklılaşmamış osteoprogenitör hücreler göç etmeli ve osteoblastları oluşturmak için prolifer olmalıdır (Lindhe ve ark. 2003; Görmez 2008; Friedenstien 1973). Osteoblastlar, kemik yapımı kontrolünü yapmak için glukokortikoid, östrojen reseptörleri ve paratiroid hormon içerirler (Miller ve ark. 2007).

Osteoblastlar tip I kollajen, osteopontin, osteokalsin, trombospondin, osteonektin, kemik siyaloproteini, alkalin fosfataz ve kemik morfojenik proteinlerini üreterek hücreler arası matriksin mineralizasyonunu düzenler. Bu hücreler; kemik morfojenik protein elemanlarının birçoğunu (BMP-2, BMP-7, IGF-1, TGF- β , IGF-2, FGF- β , PDGF) salgılayarak kemik oluşumu ve tamirini belirgin bir şekilde hızlandırır. Kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesinde osteoklastlarla birlikte osteoblastlar görev alırlar. Normal fizyolojik koşullarda meydana gelen rezorpsiyon esnasında interlökin 6; İnterlökin 1 ve tümör nekrozis faktör alfa tarafından uyarılan osteoblastlarca salgılanır. İnterlökin 6 osteoklastların rezorpsiyon etkisini artırır (Ten Kate 1994).

Osteoblastlarca kalsifiye olamamış yeni sentezlenmiş matrikse *osteoid doku* adı verilir. Canlı osteoblastların varlığı kemiğin inorganik bölümünün yapılması için önemlidir. (Junguiera ve ark. 1998; Soydan 1990). Osteoblastlar zaman içerisinde salgıladıkları osteoid içerisinde gömülü kalarak ve sentezlenen matriksle sarılarak *osteosit* halini alırlar (Junguiera ve ark. 1998, Fawcett 1994).

2.1.2.2. Osteoprogenitör hücreler:

Osteoprogenitör hücreleri mezenkim kökenli hücrelerdir. Bu hücreler özelleşmiş bir dokuya farklılaşmamış ise yaşamları süresince çoğalabilme özelliğine sahiptirler. Olgun kemiklerin periosteum ve endosteumunda bulunurlar. Bu kemiklerin içlerinde yer alan havers ve volkman kanallarında bulunabilirler. Bu alanların yanı sıra büyüyen kemikte yer alan metafizdeki kıkırdak matriksin trabeküllerinde yer alırlar. Osteoprogenitör hücreler oval ve iğsi yapıda çekirdekli dirler. Bu hücreler bölünüp çoğalırlarken osteoklast ya da osteoblast gibi hücrelere dönüşebilirler (Kierszenbaum 2006; Gartner ve Hiatt 2001; Erdoğan ve ark. 1999; Soydan 1990). Endoplazmik retikulumları gelişmemiş ve az gelişmiş golgi cisimciği bulunduran osteoprogenitör hücreler preosteoblastlardır ve bu hücrelerden osteoblastlar oluşur. Mitokondrileri belirgin ve serbest ribozomlara sahip hücrelerden ise osteoklastlar gelişir (Gartner ve Hiatt 2001; Dindar 2018). Osteoprogenitör hücrelerden osteoblast oluşması ve farklılaşması trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF); IGF; fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleriyle alakalıdır (Lindhe ve ark. 2003; Görmez 2008). Osteoprogenitör hücreler doğumdan sonraki yaşam boyunca kalır; erişkinlerde kırık kemiklerin onarımında, kemik büyümesi esnasında ve diğer yaralanmalarda tekrar aktif olurlar (Junqueira ve ark. 2007; Taşkaldıran 2013). Bu hücreler kemik oluşmasından, rezorbsiyonundan ve kemiğin yapısal devamlılığından görevlidirler. (Gartner ve Hiatt 2001). Friedenstein indüklenebilir ve belirlenmiş osteojenik prekürsörler olarak osteoprogenitör hücreleri iki grupta incelemiştir. Belirlenmiş osteoprogenitör hücreler endosteumda, periosteumda ve kemik iliğinde yer alırlar. Belirlenmiş osteoprogenitör hücreler farklılaşma ve osteoblastlara dönüşme kapasitesindedirler. İndüklenebilir prekürsör hücreler özel uyarana maruz kaldığı zaman kemik meydana getiren hücreleri yapan mezenkimal hücrelerin temsilcisidir (Lindhe ve ark. 2003; Görmez 2008; Friedenstein 1973).

2.1.2.3. Osteoklastlar

Öteki kemik hücrelerinden farklı olarak osteoklastlar çok çekirdekli dir ve hematopoetik dokularda bulunan granülosit-makrofaj progenitör hücrelerden köken alırlar. Monositler osteoblastlar ve kemik iliğinin stromal hücrelerince kontrol edilen

bir işlemle yaklaşık 30 çekirdekten oluşan osteoklastları oluşturmak üzere bir araya gelirler ve kan dolaşımı ile kemiğe ulaşırlar (Carranza 2002; Taşkaldıran 2013; Lynch ve ark. 1999). Osteoklastların etkinlikleri ve sayıları hormonal kontrol altında olan tiroksin hormon ve paratiroid hormon kontrolünde artar, östrojen hormonu ve kalsitonin hormon etkisiyle azalır (Soydan 1990). Osteoklastlar kemik rezorbsiyonunda görevli hücrelerdir ve kemik rezorbsiyonunun başladığı bölgelerde, enzimatik olarak açılmış olan howship lakünlerinde bulunurlar (Carranza 2002; Erdoğan ve ark. 1999). Bu lakünlerdeki osteoklast varlığı aktif kemik resorpsiyonunu tanımlar. Hücre zarlarının spesifik bir bölgesi kemikte rezorpsiyon olabilmesi için kemik yüzeyi ile temasta bulunmalıdır (Junguiera ve ark. 1998; Carranza 2002).

Osteoklastlar sadece rezorbsiyondan sorumlu olmayıp aynı esnada rezorbsiyon sonucunda meydana gelen artıkların ortadan kaldırılmasından sorumludurlar (Junguiera ve Carneiro 1998, Fawcet 1994; Akay 2001, Minkin ve Marinho 1999).

Osteoklastlar, kemiğin yenilenmesinde ve yeniden şekillenmesinde önemli rola sahiptir. Bu süre farklı bölgelerdeki kemik ağının erimesinin ardından osteoblastlarca meydana getirilen yeni kemikle yer değişimini içerir (Kierszenbaum 2006; Lynch ve ark. 1999).

2.1.2.4. Osteositler

Osteositlerin kökeni osteoblastlardır. İnce selüler yapı ile beraber öteki kemik hücrelere bağlanan, mineralize matriksi bulunduran hücrelerdir (Junguiera ve ark, 1998; Görmez 2008). Osteositler matriks lamelleri arasındaki lakünlerde bulunurlar. Her lakünde bir osteosit bulunur. Komşu lakünleri, kanalikül denen küçük kanallar lameller boyunca ilerleyerek birbirine bağlar (Junguiera ve ark 1998; Lynch ve ark. 1999). Boyut olarak osteositler öncü hücreleri olan osteoblastlara göre küçülürken kanüliküliler içerisinde sitoplazmik uzantılara sahiptirler. Bu uzantılar kanalikülilerden geçerek komşu osteositlerle ilişki kurup, besinlerin bu yapılarla hücreden hücreye geçişine olanak sağlarlar. Bir kemik matriksinin ömrü osteositlere, osteositlerin ömrü de besin alımına bağlıdır. (Junguiera ve ark. 1998; Junqueira ve ark. 2007, Fawcet 1994; Akay 2001; Lynch ve ark. 1999).

2.1.3. Kemik Oluşumu (osteogenez)

Osteogenez; kemik dokusunun oluşumu olarak bilinir ve embriyonik süreçte normal iskelet yapının oluşmasının yanı sıra yetişkin süreçte kırıkların iyileşmesinde meydana gelir. İskeleti meydana getiren iki ana yapı kemik ve kıkırdak dokulardır. Bu iki dokunun hücre dışı matriksi içinde özel hücre türleri bulunur. Kemik doku içinde osteoblast adı verilen kemik oluşturan hücrelerle osteoklast adı verilen kemik yıkıcı hücreler bulunur.

Kıkırdak dokunun içinde kondrosit olarak isimlendirilmiş özelleşmiş kıkırdak hücreleri yer alır. Kemikleşme; hücre göçü, çoğalması, farklılaşması; salgılama ve sentez yapmaları, hücre dışı mineralizasyon gibi birbirini takip eden aynı zamanlı ve karmaşık bir grup işlem neticesinde olur. İskeletin gelişimi erken embriyonik ve fetal süreçte başlarken, büyüme doğum ertesi başlar ve adölesan dönemine kadar devam eder. Kemik, önceden var olmuş bağ dokusu üzerine gelişmektedir. Kemiğin gelişmesi, kemiğe öncülük eden dokunun kıkırdak olup veya olmamasına bağlı olarak intramembranöz kemikleşme ve endokondral kemikleşme olmak üzere iki yolla oluşur. Her iki tipte kemik matriks mineralizasyon ve birkimi benzer şekilde oluşur. İlk olarak süngerimsi kemik meydana gelir. Bu kemiğin büyük bölümü sonradan yoğun kompakt kemiği meydana getirir. Kemik doku bir defa oluştuktan sonra hayat boyunca dinamik durumunu sürdürür. Bu şekilde büyümeyi sağlayarak ve homeostaz işlemi için gerekli durumda mineral iyonlarını salmaya devam eder(Kierszenbaum 2006; Yıldırım ve ark. 2009 ; Müftüoğlu ve ark. 2009).

2.1.3.1. İntramembranöz Kemikleşme

Zarlar arası kemikleşme yani intramembranöz kemikleşme, mezenkimal dokunun kan akımınca zengin olduğu alanlarda mezenkimal hücrelerden başkalaşan osteoblastlardan salgılanan matriksin mineralizasyonu ile direkt kemik dokunun oluşması neticesinde oluşur (Kierszenbaum 2006). Kemiğin bu şekilde oluşumu bağ dokusunca olur. Kıkırdak safhayı geçirmeksizin mezenkimal membranlar içerisinde meydana gelen bu kemiğe membran kemik adı da verilmektedir (Arıncı ve ark. 2001, Fawcett 1994). Mandibula, klavikula kemikleri ve kafatası yassı kemikleriyle uzun ve kısa kemiklerin kompakt kısımları intramembranöz kemikleşmeyle oluşur (Erdoğan ve ark. 1999; Yıldırım ve ark. 2009).

İntramembranöz kemikleşmede süreç, embriyonik mezenkim damarlardan zengin bağ dokusuna dönüşmesiyle başlar ardından mezenkim hücreleri damarlar etrafında toplanarak çoğalırlar. Bu hücreler süratle bölünüp osteoprogenitör hücreleri oluştururlar. Bu hücreler ise osteoblastlara bölünerek dönüşürler. Osteoblastlar prizmatik şekilleri alarak kendilerinin ve kollajen lifleri de içinde yer aldığı kemiğin organik matriksini oluştururlar. Bu esnada araya kalsiyum bileşikleri henüz çökmemiştir. Osteoid doku meydana gelir. Bu alan kemikleşme merkezi olarak adlandırılır. Kapiller damarlardan çıkarak osteoid dokuya giren fosfor ve kalsiyum iyonları bu bölgedeki osteoblastlar tarafından salgılanan alkali fosfatazın aracılığı ile kalsiyum fosfat moleküllerini meydana getirirler. Böylelikle osteoid doku mineralize olur ve primer kemik dokusu oluşur. Yeni meydana gelen farklı büyüklük ve şekildeki kemik parçacıklarına kemik trabekülü adı verilir. Erken dönemde ise bu yapıya ağı kemik veya intramembranöz kemik denir.

Kemik matriksinin mineralizasyonu iki yeni gelişime öncülük eder.

Birinci gelişimde, trabeküllerin kalınlaşması neticesinde osteoblastlar osteosit olarak hapsedilir. İkinci gelişimde ise prevasküler kanallar kısmen kapanır ve böylelikle mezenkim hücrelerinin kan yapan hücrelere farklılaşması şeklinde hematopoez olayları sağlanır. Yeni meydana gelen osteositler kanaliküller içerisine sitoplazmik uzantılar verirler ve birbirlerine bağlanırlar, damarlara komşu olan osteoprogenitör hücrelerden yeni osteoblastlar oluşur.

Damar çeperindeki osteoblastların osteositlere dönüşmesiyle boş kalan alanlara yeni hücreler gelerek olayda devamlılık sağlanmış olur. Şekillenen trabekül yüzeyinde yeniden oluşan osteoblastlar tek sıra dizilirler. Ardından kemik lamellerini oluşturmaya başlarlar. Primer kemik trabeküllerinin yüzey bölgelerinde sekonder kemik yapısındaki katmanlar meydana gelir. Bu şekilde spongiyöz kemik dokusu şekillenir. Osteoklastlar ise iç yüzeylerinden kemikleri rezorbe ederler. Spongiyöz kemikler son biçimlerini aldıkları zaman ise primer kemik dokusu bulunduran trabeküller bütünüyle yok olur. Geride yalnız sekonder kemik trabekülleri kalır. Ardından bu kemiklerin içine ve dışına intramembranöz olarak az da olsa kompakt kemik eklenerek kemikleşme sonlanır. Trabeküllerin arasında bulunan mezenkim dokudan kırmızı kemik iliği oluşur. İntramembranöz kemik gelişmesinin neticesinde

sentezlenen kollajen lifleri lamelli kemikte düzenli demetler meydana getirmek için dizilirler. İç ve dış bağ dokusundan yoğunlaşarak osteoprogenitör hücre potansiyeline sahip fusiform hücreler bulunduran endosteumu ve periosteumu oluşturmasıyla inramembranöz kemikleşme sona ermiş olur (Kierszenbaum 2006; Gönüloğlu 2001; Erdoğan ve ark. 1999; Taşkaldıran 2013).

2.1.3.2. Endokondral Kemikleşme

Fetal dönem süresince ve postnatal dönemde endokondral kemikleşme, kemiğin iskelet kıkırdak modellerinin yerini almasıyla oluşan kemikleşmeye denir (Kierszenbaum 2006; Gartner ve Hiatt 2001; Müftüoğlu ve ark. 2009). Hyalin kıkırdak hücreleri ile endokondral kemikleşme oluşur. Bu nedenden dolayı intrakartilagenöz kemikleşme adı da verilmiştir. Kıkırdak modelin önemi yalnız oluşacak kemiğe öncülük etmek değil, aynı anda ilerleyen dönemde uzun kemiklerin büyümesine gerekli olan zemini hazırlaması da kıkırdak dokunun görevi arasındadır.. Omurga vertebraları, ekstremiteler ve pelvis kemikleri hyalin kıkırdaktan temel alır (Gartner ve Hiatt 2001). Endokondral kemikleşme endokondral ve perikondral olarak 2 tiptedir (Fawcett 1994; Leeson ve ark. 1988).

Endokondral kemikleşme tipinde; kıkırdak hücreleri önemli rol oynamaktadırlar. Öncelikle meydana gelecek kemiğin şekline benzeyen hyalin kıkırdaktan meydana gelmiş bir kemik modeli oluşur. Ardından kemik doku bu kıkırdak modelin yerini alır. Kemiğin oluşacağı bölgeye mezenkimal kök hücrelerinin gelip burada bir yoğunluk oluşturmalarıyla kıkırdak modelin şekillenmesi başlar. Bu mezenkimal yoğunlaşmanın ardından, bu hücreler kıkırdak hücresi olan ve kıkırdak dokunun hücre dışı matriksini meydana getiren yapıların oluşumundan sorumlu olan kondrosit hücrelerine dönüşerek meydana gelecek olan olgunlaşmış kemik benzeri bir modeli oluştururlar. Bu aşamaya kondrogenez denir. Meydana gelen kıkırdak model değişikliğe uğrayarak kan damarı invazyonunu, mineralizasyonu ve kemik doku ile yer değişimini kolaylaştırır (Leeson ve ark. 1988, Fawcett 1994; Yıldırım ve ark. 2009 ; Müftüoğlu ve ark. 2009)

Perikondral kemikleşme tipinde; kıkırdak yüzeyinde yer alan mezenkimal kökenli hücreler osteoblastlara dönüşürler ve bu alanda tabakalaşma yaparlar. Bu hücreler ara maddeyi salgılayarak osteositlere dönüşürler. Bu olayı kalsifikasyon takip eder. Sonunda ise diyafizin ortasında ve uçlara doğru gelişip kıkırdak saran perikondral

kemik dokusu meydana gelir. Kemikleşmenin tamamlanmasının ardından perikondrium periosteum ismini alır. Kompakt yapıda bulunan perikondral kemik kemiğin enine büyümesiyle sağlanır (Fawcett 1994).

Endokondral kemikleşme sürecinde de, intramembranöz kemikleşmeye benzer primer kemikleşme merkezi meydana gelir. İntramembranöz kemikleşmeden değişik olarak bu merkezde, ekstraselüler matriksi depolayan tip-II kollajen içeren kondrositler bulunur (Kierszenbaum 2006; Gartner ve Hiatt 2001). Her bir kıkırdak modelin merkezinde bulunan kondrosit hücreleri bölünmeye ara vererek olgunlaşma evresine geçerler. Bu hücreler hipertrofik şekil alırlar ve hipertrofik kondrositlerin belirteci olan tip X kollajen bulunduran ağı salgırlar. Kondrositler hipertrofiye uğramalarının ardından kalsifiye ekstraselüler matrikslerce sarılırlar. Hipertrofik kondrositlerce salgılanan anjiyogen faktörleri, vasküler endotelial hücre büyüme faktörü (VEGF) perikondriumdan damarların meydana gelmesini uyarırlar. Bir sonraki basamakta kemikleşme merkezlerinin meydana gelmesini sağlayacak olan osteoprogenitör hücreler, kalsifiye hücre dışı matriks içinde gelişen damarsal invazyon ile şekillenirler. Yeni meydana gelen kan damarları ile Osteoprogenitör hücreler ve hematopoetik hücreler dolaşıma katılırlar. Böylece bu hücreler kalsifiye kıkırdakın merkezinde bulunan damarların etrafını çeviren perivasküler bağ dokusuyla ulaşırlar. Ardından osteoprogenitör hücreler osteoblast hücrelerine farklılaşırlar, kalsifiye kıkırdak yüzeylerinde toplanırlar ve kemik matriksi depolanmaya başlanır. Matriksin kalsifikasyonu kıkırdak modelin orta bölgesinde meydana gelirken, hipertrofik kondrositler apoptoza uğrarlar. İç tarafta yer alan perikondriyal hücreler aynı zamanda osteojenik potansiyel gösterirler (Gartner ve Hiatt 2001; Kierszenbaum 2006; Yıldırım ve ark. 2009; Müftüoğlu ve ark. 2009).

Bu olayların neticesinde primer kemikleşme merkezi ilk oluşan kıkırdak taslağın uç kısımlarının orta bölgesinden ayrılmasıyla oluşur. Kıkırdakın iki ucunun çapı büyümesini sürdürür. Bu esnada orta bölgenin uç bölümlerinde yer alan kıkırdak kemikleşmeye ve değişim olmaya başlar. Epifizlerin içinde ikincil kemikleşme merkezleri, endokondral kemikleşme epifizlere yaklaştıkça belirir. Yeni ve eski kemikleşme alanlarında yani epifizle diyafiz arasında yalnızca bir disk kalır. Bu diske

epifiz plağı adı verilir. Epifiz içindeki kıkırdak hücreleri, kemikleşme sona erinceye kadar diyafizle aynı yönde sürekli çoğalıp kıkırdak doku meydana getirirler ve bu kıkırdak doku yerini sürekli kemik dokuya bırakır. Böylece belirli bir yaşa kadar kemiklerin boyları uzar. Tipik büyüme plağı istirahat halinde olan kondrositlere ek hipertrofik ve proliferatif kondrositleri bulundurur. Kemiğin yeniden şekillenmesi olarak adlandırılan bu işlem ile kemikler embriyonik sürecin tamamında ve yetişkin dönemin çoğu dönemlerinde sürekli bir şekilde yıkılır ve yapılırlar. Neticede epifiz plakları da kemikleşerek, kemik büyüme süreci son bulur (Soydan 1990 ; Gartner ve Hiatt 2001; Kierszenbaum 2006;).

2.1.4. Kemik iyileşmesi

Enfeksiyon, travma, metabolik veya onkolojik hastalıkların ertesinde kemik dokuda yaralanma (defekt veya kırık) meydana gelebilir (Brinker ve O'conner 2008; Miclau ve ark. 2008; Ömeroğlu 2010). Yaralanan doku orijinal dokuya işlevsel ve yapısal anlamda benzemeden doku oluşturarak iyileşmesine tamir adı verilir. Organizmada yaralı doku onarımı fibröz skar oluşturmaktır. Fonksiyonun ve yapının tamamen yeniden restorasyonuysa doku rejenerasyonudur (Lindhe ve ark. 2003; Görmez 2008 ; Miloro ve ark. 2004).

Rejenerasyon yeteneğı olan osseöz dokuda kemik iyileşmesi, yaralanma sonrasında skar bırakmaksızın gelişir. Önemli ve dinamik bir süreç olan iyileşme yaralanmanın karakterine uygun olarak rejenerasyon ve tamir sürecini beraber içerir. Uygun konumunda sabitlenmiş dar kemik fraktürü rejenerasyonla iyileşirken geniş kemik içi defektler genelde tamir süreciyle iyileşir (Fawcett 1994; Akay 2001; Görmez 2008).

2.1.4.1. Kemik iyileşmesinin oluşumu

Kemik iyileşmesi, orijinal fonksiyonu ve iskeletsel yapıyı oluşturmak üzere meydana gelen sıralı onarım sürecinden meydana gelir. Kemik defektinin onarımı için kırık onarımı bir model olarak değerlendirilebilir. Kemik defektinin onarımı kırık iyileşmesine kıyasla kanlanma bozukluğundan ve mekanik faktörlerden daha az etkilenebilir (Gönülol 2001; Sanrı 2013 ; Cotran ve ark. 1994). Kemikte meydana gelen travmanın neticesinde genel doku tepkimeleri yaralı bölgede görülür. Çekim

soketi, alveoler kemikteki defekt iyileşmesinin bir örneği olarak değerlendirilebilir. Soket öncelikle kanla dolar, kanamanın ardından granülasyon dokusunun meydana getirdiği pıhtılaşma olur. Yara bölgesine inflamatuvar hücreler göç ederek yara bölgesini temizlerler. Pıhtı ve granülasyon dokusuna; vasküler doku ve mezenkimal hücreler sokulurlar. Periosteumdan kaynak alan kan damarlarının çeperlerinde bağ dokusuyla beraber defekte penetre olarak bu alanı bol hücreli ve bol damarlı granülasyon dokusuyla doldururlar. Bağ dokusu, kademeli şekilde bu granülasyon dokusuyla yer değiştirir ve yeni kemik oluşumu başlamış olur. Soket kademeli olarak örgü kemik ile dolar. Şekillenme ve yeniden şekillenmeyle kemik iliği ve lameller kemiğe dönüşür (Fawcett 1994; Akay 2001; Görmez 2008).

Söz konusu kemik kırığıysa endosteum da bu süreçte rol alır. Bağ dokusu içerisinde kemik yapımı bağ dokusu osteoblastlara farklılaşan fibroblastların kemik dokuyu oluşturmasıyla gerçekleşen intramembranöz ossifikasyon ile veya defekt yerini bol damarlı bağ dokusu içerisinde kırık dokunun gelişmesi ertesinde kırıkdağın yavaş yavaş rezorbe olup yerini kemik dokuya bırakması ile oluşan endokondral ossifikasyon ile oluşur. Her iki yollarda meydana gelen kemik iyileşmesinde defekt bölgesinde ilk olarak oluşan kemik lamelsiz yapıdadır. Sonrasında bu kemik doku rezorbe olur ve kemiğin fonksiyonel ihtiyacına ve genel düzenine uygun bir şekilde lamelli kemik doku meydana gelir (Manson 1994; Delacure 1994).

Kırık kemiğin iyileşmesi iki farklı yolla olur. Bunlar birincil kemik iyileşmesi (primer) ve ikincil kemik iyileşmesidir (sekonder) (Frost 1989).

Sert iç sabitlemenin (rijid internal fiksasyon) ardından birincil kemik iyileşmesi, belirli ve görülür bir dış kallus meydana gelmeden yalnızca iç kallusla süren temas iyileşmesidir (Milorio ve ark. 2004; Brond ve ark. 1990 ; Kılıçoğlu 2002). Kemiğin birincil iyileşmesinde kırık segmentler tam bir şekilde birbirinden ayrılmamıştır veya segmentler cerrah manipülasyonu ile kendi orjinal konumuna getirilerek sabitlenmiştir. Her iki koşulda da kortikal ve kansellöz kemikte dış kallus meydana gelmez. Önce az miktarda fibröz doku meydana gelir, ardından iç kallus oluşarak kemikleşme gerçekleşir. İkincil kemik iyileşmesi ise kapalı yöntemler ile ameliyat olmaksızın kırık tedavisi gerçekleştirildiğinde oluşur. İkincil iyileşme kırılan kemik dokuları arası mesafe 1mm veya daha fazlaysa gerçekleşir. İndirek kemik

iyileşmesi olarak da isimlendirilen dönemde kırık parçaları arası kallus oluşup iyileşme gerçekleşir. Kemik defektlerinin tedavisinde kullanılan yöntemlerin kemik iyileşmesi çoğunlukla sekonder iyileşmedir (Milorio ve ark. 2004).

2.1.4.2. Kırık iyileşmesindeki evreler

Farklı araştırmacılarca farklı evrelerle kırık iyileşmesi tarif edilmeye çalışılmıştır. Bu yönde iyileşme morfolojik olarak (yumuşak kallus, sert kallus, inflamasyon, remodelizasyon), biyokimyasal olarak (kondroid, kondroosteoid, mezenkimal, osteojenik) ve biyomekanik olarak evreler ile tariflenebilir. Uzun kemiklerdeki kırıkların iyileşmesi, geleneksel olarak iç içe bulunan dört evrede tariflenmenin yanı sıra bu tablo çoğunluk olarak sağlıklı yumuşak doku örtüsü olan kırıkların deneysel ve klinik histolojik gözlemlerine dayanır (Hayda ve Brighton 1998). Evreler kendi içinde gerçekleşen hücresel aşamalarına göre: hematoma (granülasyon, inflamasyon), yumuşak kallus oluşması (çoğalma), sert kallus oluşması (olgunlaşma) ve yeniden şekillenme (remodelizasyon) olarak basamaklanır (Gönülol 2001; Junqueira ve Carneiro 2007). Histolojik anlamda iyileşme sürecindeki evreler zaman olarak birbirinden net sınırlar ile ayrılmazlar ve her bir evre mutlaka kendinden bir önceki veya bir sonraki evre içerisinde yer alır (Brond ve Rubin 1990). Bu evrelerin her biri kendisine has hücresel ve moleküler reaksiyonlar grubudur. Hücresel düzeyde inflamatuvar, vasküler, osteokondral prekürsör hücreler ve osteoklast hücreleri iyileşmede önemli rol sahiptirler. Moleküler anlamda üç temel faktör tarif edilmiştir. Bu faktörler; proinflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri, proosteojenik ve anjiyogenetik faktörlerdir. Bunlar ilgili hücrelerin büyümesini ve farklılaşmasını stimüle ederler. Ekstraselüler matriksin oluşmasındaysa faz 1’de tip III, faz 2’de tip II kollajen, faz 3 ve 4’de de ise tip I kollajen hâkim rol oynar (Hiltunen ve ark. 1998).

2.1.4.2.1. Hematom (enflamasyon, granülasyon) oluşum evresi:

Kırık oluşumunun ardından ilgili bölgeyi örten yumuşak doku bütünlüğü, normal kan damarsal aktiviteler ve kemik iliği anatomisi bozulmaktadır. Matrikste kemik kırığı tahribe, hücrelerde nekroza, endosteum ve periosteumda yırtıklara,

kırılmış kemik uçlarında yer değişmesine sebep olur (Kılıçoğlu 2002; Shindeler ve ark. 2008). Kan damarlarında olan hasar sonucunda kan miktarında düşme ve çevre bölgedeki osteosit beslenmelerinde bozulma olur. Buna bağlı olarak meydana gelen hücreölüm neticesinde kemik uçlarında nekroz ve bu aseptik nekrozun sonucunda enflamasyon ve ödem meydana gelir. Damarlardaki ve dokulardaki hasarın ardından meydana gelen kanamayla periosteum yırtılmış ise bunun etrafında ya da periosteumun altında hematoma oluşur (faz 1) (Ward ve ark 2002). Kemikte oluşan bu hasar organizmanın bütün dokularında ortak olan yara iyileşme mekanizmasında olduğu gibi makrofajların, trombositlerin ve diğer inflamatuvar hücrelerin (lenfositler, granülositler, ve monositler) aktivasyonuna neden olur. Bu aktive olan hücreler ilgili bölgeye trombosit kaynaklı büyüme faktörü (platelet derived growth factor-PDGF), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2), dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), makrofaj koloni stimüle faktörü (M-CSF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), kemik morfogenetik proteini (BMP), interlökin-1 ve interlökin-6 (IL-1 ve IL-6) ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salınmasını sağlarlar (Shindeler ve ark. 2008). Bu sitokinler periosteumda, kemik iliğinde ve kırık hematomaunda yer alan farklı hücelere etki edip onarım sürecinin başlamasında önemli rol oynarlar (Ömeroğlu 2010, Miclau ve ark, 2008). Hücreölümünün başlangıcını, inflamatuvar cevap ve hematomaın meydana gelmesi oluşturur. 8-12 saatde periosteumun kambiyum tabakasında bulunan hücelerde DNA sentezi ile birlikte çoğalma başlar (Ward ve ark. 2002; Gönülol 2001). FGF'nin etkisiyle mezenkimal hücelerin çoğalması başlar. Mezenkimal hücelere ve fibroblastlar kırık hematomaının yerine geçerler. Kırığın iyileşmesinde önemli rol alan ve çok yönlü farklılaşma yeteneğine sahip olan mezenkimal kök hücelere hematopoietik sistemden, çevre yumuşak dokulardan ve periosteumdan kırık bölgesine göç ederler. Osteoprogenitor hücelere ve ilkel mezenkimal hücelere BMP salgırlar. BMP ailesi hücre farklılaşmasında, büyümesinde ve apoptoziste (programlı hücre ölümü) görevlidir (Gartner ve Hiatt 2001; Ömeroğlu 2010 ; Brinker ve O'conner 2008; Miclau ve ark. 2008). Bu süreç içerisinde farklılaşan hücelerin fibroblastlara, kondrojenik potansiyeli bulunan hücelere ve osteoblastlara farklılaşma yetenekleri vardır. Kapiller oluşum başlar ve bunu takiben fibroblastlar kollajen salgırlar. Kırık hematomaının olgunlaşmasıyla damarlanma artar ve kollajen matriks meydana gelir. Zengin kapillerler ağ ve kollajen matriksin meydana gelmesi,

granülasyon dokusunu oluşturur (Ward ve ark. 2002; Gönüloğlu 2001; Brinker ve O'connor 2008).

2.1.4.2.2. Yumuşak kallus oluşum (çoğalma) evresi:

Kıkırdağın oluşması ve yeni kapillerlerin mevcut damarlardan meydana gelmesi(anjiyogenezis) evresidir. Kırık oluşumunun hemen ardından başlamasına karşın yapısal anlamda belirgin hal alması 7–12 günlük sürede olur. Bu dönemde granülasyon dokusundan, periosteumun osteojenik katmanı ve kökeni endosteum olan pluripotent hücreler; fibroblast, yeni damar, destek hücreleri, hücreler arası madde ve diğer hücreleri meydana getirmek üzere farklılaşmaya başlar. Bu evrede elektriksel, kimyasal ve mekanik uyarılar söz konusudur. Prostaglandinlerin etkisiyle yeni osteoklastların meydana gelmesi ve osteoklastların aktivitesinde artma meydana gelirken; kondroblastlar kollajen ve glikozaminoglikan, fibroblastlar kollajen, osteoblastlar osteosit salgırlar (faz 2). Bu evre içerisinde hücresel seviyede fibroblast ve kondrosit hâkimiyeti olmasının yanı sıra farklı tiplerdeki kırıklarda farklı hücre hâkimiyetleri görülebilmektedir. Bu hücreler kırık bölgesine mekanik destekte bulunan yumuşak yarı sert kallus üretimini yaparlar. Fibroblastlar, damar oluşmasına yardımcı olmak için stromaya yerleşmeye başlarlar. Kollajen ağ, damarsal oluşum arttıkça belirgin hale gelir. Mezenkimal hücrelerden köken alan kondrositler fibröz granülasyon dokunun yerine geçecek olan kıkırdak matriksi oluştururlar. Yeni üretilen kıkırdak alanları ilerleyici biçimde büyüyerek kırık uçlarının arasında merkezi fibrokartilaj tıkaç meydana getirmek için bir araya gelirler. Sonunda kondrositler apoptozise (programlı hücre ölümü) uğramadan önce hipertrofi olurlar ve kıkırdak matriksi mineralize ederler (Faz 3). Bu yolla kırık hattında ve çevresinde yumuşak kallus meydana gelir. Bu kıkırdak kallus aslında avasküler (damarsız) yapıda olmasına karşın üçüncü evrede meydana gelen örgülü kemik damarsal invazyonlar içerir (damarsal yayılım). Fibroblastlarla kondrosit çoğalması ve farklılaşması arasında bulunan denge moleküler düzeyde birçok büyüme faktörü ile sitokinin birbirleri ile uyumlu etkileşimlerine bağlıdır. Aynı biçimde yumuşak kallusa damarsal endotel hücreleri ve yeni meydana gelen kapillerlerin dağılımı da ilgili moleküler uyarımların koordinasyonu ile oluşur. Fakat kondrositlerin kıkırdak

matriks salgılaması yetersiz ise ilgili bölge fibroblast hücrelerince üretilen fibröz doku ile dolar (Taşkaldıran 2013; Brond ve Rubin 1990 ; Shindeler ve ark. 2008).

2.1.4.2.3. Sert kallus oluşum (olgunlaşma) evresi

En aktif kemik oluşmasının olduğu evredir. Mevcut bulunan kırıkta bulunan yapının mineralizasyonu sonucunda (enkondral kemikleşme) örgülü kemik meydana gelir (faz 3). Bu evre mineralize kemik matriksin meydana gelmesi ve yüksek düzeyde osteoblast aktivitesi ile karakterizedir. Kırıkta bulunan kallusun içerisinde artan damarlanmanın neticesinde ilgili alana daha fazla besin ve oksijen taşınmış olur. Bu durum da ortamda osteoblastların oluşumunu sağlar. Bu osteoblastların osteoid maddeyi salgılamasıyla çeperden merkeze doğru olan kalsifikasyonun neticesinde sert kallus meydana gelir. Kallusun ossifye hale gelmesiyle iyi organize ancak mekanik bakımdan zayıf primer kemik meydana gelir. Bu primer kemik tipik olarak remodelizasyondan yoksun ve düzensiz örgülü kemiktir (Mehra ve ark 2008). Meydana gelen örgülü kemik yapısı, mineralize ve proteinden zengin hücre dışı bir matriks formunda olup osteojenik faktörlerin etkisi altında kalmış osteoprogenitör hücrelerin farklılaşmasıyla ikincil olarak oluşmuş olgun osteoblastlarca üretilmiştir. Diğer büyüme faktörlerinin bu süre içerisinde artışı olmasının yanı sıra osteoprogenitör hücre farklılaşması ve çoğalmasına olan etkileri net olarak açıklanamamaktadır. İyileşmenin ilk zamanlarında periosteal damarlar, iyileşmenin geç zamanlarındaysa besleyici damarlar, kılcal damarların tomurcuklanmalarına destek olurlar. Sonuç olarak kırık yüzlerinin arasında lameller yapıda olmayan kemik köprüsü meydana getirir (Lynch ve ark. 1999; Mehra ve ark. 2008; Shindeler ve ark. 2008).

2.1.4.2.4. Yeniden şekillenme (remodelizasyon) evresi:

Kemiğin eski gücünü, şeklini ve yapısını yeniden kazandığı evredir. Aksiyal yüklenmesiyle düzensiz lamelli, örgülü ve zayıf kemiğin sert kallusunun, osteoklastik kemik yıkımı ve osteoblastik kemik oluşumu dengesiyle orijinal trabeküler ve kortikal kemiğin şeklinde olan normal veya normale yakın güçte olan daha düzenli lamelli

kemiğe dönüşür. İkincil kemik oluşumu olarakda adlandırılabilir. BMP gibi bu evrede salgılanan faktörler olaylara yön verir. Yeni damarların oluşum süreci (anjiyogenezis) bu evrede de devam eder. Osteoklastlar bu fazın kilit hücreleridir ve mineralize kemiği rezorbe ederler. Osteoblastlarca salgılanan NFkB Ligand Reseptör Aktivatörü (RANKL) ve makrofaj-koloni stimüle faktörün (M-CSF) osteoklastları uyarması bu fazda kritik öneme sahiptir. Hematopoetik kök hücrelerin osteoklastlara farklılaşması için birincil uyarıcı M-CSF'dir. RANKL ise olgun osteoblastlarca üretilir. Bu sitokinler kemik oluşumuyla yıkımı arasında olan dengenin koordinasyonundan sorumlu faktörlerdir. Diğer sitokinlerden ve büyüme faktörlerinden BMP, TNF- α , ve TGF- β 'nın osteoklastların oluşumunu uyardığı bilinir (Brond ve ark 1990; Cotran ve ark 1994; Shindeler ve ark 2008).

2.1.4.3. Kemik iyileşmesini etkileyen faktörler:

Bu faktörler genel ve yerel faktörler olmak üzere iki başlıkta incelenir (Kılıçoğlu 2002).

2.1.4.3.1. Genel faktörler

Genel faktörlerin içinde tıbbi genel durum, sistemik hastalıklar, hormonal bozukluklar, sigara, enfeksiyon ileri yaş, beslenme bozuklukları, vitamin eksiklikleri (A, C, D, B6, K), kişinin kullandığı medikal ajanlar (steroidler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, sitotoksik ilaçlar), kırık oluşumu sonrası rehabilitasyon süresi, hiperbarik oksijen tedavisi alımı ve radyoterapi sayılabilir (Brond ve ark. 1990, Hayda ve ark. 1998).

Diyabet, tüberküloz, anemi, raşitizm gibi hastalıklar ve beslenmede olan bozukluklar kırık iyileşme sürecini geciktirirler. Diyabette sinir ve damar dokularında oluşan hasar, iyileşmede gecikmeye neden olur. İltihabi olaylar (kronik hastalıklar, tüberküloz), hiperemiden dolayı kalsiyum tuzlarının çözünmesini etkilerler. Sayıca fazlalaşan lökositlerin proteolitik enzimleri, matriksin bozulmasına sebep olur ve osteoid oluşumuna engel olur. Anemisi olan hastada kemiğin iyileşmesinde görülen azalma kısmi oksijen basıncı değişiklikleriyle alakalı görülmektedir. Beslenmedeki yetersizlik sonucunda oluşan fosfor ve kalsiyum azalmalarının kallus matriksinin mineralizasyonunu ve dolayısı ile kırığın kaynamasını azaltır. Dolaşım sistemi

hastalıklarında görülen hiperemi osteoporoza ve kemikleşmenin azalmasına neden olur (Lynch ve ark. 1999; Khan ve ark. 2000; Kılıçoğlu 2002).

Kemiğin yeniden şekillenmesini uyarılmasında, osteoklast sayısını artırılmasında ve osteositleri uyarmada paratiroid hormonunun (PTH) etkisi bulunur. Bu hormon gereken hallerde kalsiyum akışını arttırıp vücutta kalsiyum seviyesini bir düzeyde sabit tutar. Osteoblastlar paratiroid hormon reseptörüne sahip olan tek kemik hücreleridir. (Kılıçoğlu 2002, Wozney ve ark. 1990).

Büyüme hormonu ve insülin gibi anabolizma hormonları kırık iyileşmesini hızlandırır. Bu hormonlar, proteine bağlı olan kalsiyum artışını etkilerler ve kırık iyileşmesine destek olurlar. Büyüme hormonu, kallus hacminde artmaya neden olur (Wozney ve ark. 1990; Khan ve ark. 2000; Kılıçoğlu 2002,).

Kortikosteroidler ise mezenkimal hücrelerden matriks oluşumu ve osteoblast gelişimi için gerekli olan temel yapı taşlarının sentezlenmesini yavaşlattıklarından dolayı kırık iyileşmesini geciktirirler ve kallus oluşmasını azaltırlar. EGF, FDGF, ve PDGF üzerine antagonist etkide bulunarak kırık iyileşmesini negatif yönde etkilerler (Gronowicz ve ark. 1995).

Hasta yaşı kırık iyileşmesinin hızını etkiler. Yeni kemik dokusu gelişimi, mezankimal hücre farklılaşması ve kırığın yeniden şekillenmesi artan yaşla doğru orantılı olarak yavaşlar. Mezenkimal hücre farklılaşması ve kemik onarımı için gerekli yeni damarlanma çocuklarda çok hızlıdır. Çocukluk çağında periosteumda damarlanma ve fonksiyonel hücre miktarı daha fazlayken yaş ilerledikçe fibröz, büyük, uyku halinde bulunan osteoblastik hücreleri barındıran tek kambiyum tabakası gözlenir (Lind ve Bonger 2001; Kılıçoğlu 2002).

Normal dozda A vitamini mezankimal hücre farklılaşmasını uyarır ve kemik iyileşmesine yardımcı olur. Eksikliğinde osteoklast aktivitesinde ve osteoblast düzenlenmesinde bozulma meydana gelir ve kemik oluşumu bu şekilde engellenir. Kollajen yapıya desteğinden dolayı C vitamini, iyileşmeye olumlu yönde etki eder. Normal dozda kemik iyileşmesini D vitamini, hızlandırır; eksikliğinde kalsiyum seviyesi düşer ve kemiğin kalsifikasyonu zayıflar. K Vitamini antagonistleri ve B6

Vitamini eksikliği kırık iyileşmesine negatif yönde etki ederler (Khan ve ark. 2000; Kılıçoğlu 2002; Yılmaz ve ark. 2001; Lind ve Bunger 2001).

2.1.4.3.2. Yerel faktörler

Kırılan kemiğin türü, yüksek enerjili travma, kırık alanındaki kan dolaşımının durumu, kırık çizgisinin özelliği, kırık hatlarının birbirlerine göre konumu, kırık parçalarının ucuca gelmesi, kırığın eklem içi ya da eklem dışı olması, kırığın açık ya da kapalı kırık olması, yetersiz hareketsizlik, lokal iltihap varlığı, hatalı tedavi, kırıkla beraber yumuşak doku yaralanması, kırık bölgesiyle alakalı sinir dokusu hasarına ikincil olarak meydana gelen kırık denervasyonu, kanser gibi lokal patolojiler yerel faktörler olarak sıralanabilirler (Brond ve ark. 1990; Yılmaz ve ark. 2001; Kılıçoğlu 2002; Sanrı 2013). Günde iki saat 2-3 atmosfer basınç altında oksijen uygulanmasının kırık iyileşmesine yardımcı olduğu izlenirken, 6 saat/gün dozda olan uygulamaların kırık iyileşmesini geciktirdiği gözlemlenmiştir. İyi tespit ve redükte edilmiş kırık kemiklerine kontrollü yük ve erkenden fonksiyon verilirse kemik gelişimi uyarılarak başarılı sonuç alınabilmektedir. Bunun sebebi ise prostoglandinlerin miktarındaki artma ve bu alandaki dolaşıma olumlu yönde etkisinin olmasıdır (Kılıçoğlu 2002).

2.1.4.4. Kemik iyileşmesinin kontrolü:

Kırık oluşumu esnasında osteoklastlar ve osteoblastlar iyileşme için yeterli sayıda değildir. Bu dönemde kırığın iyileşmesi öncü hücreler ve destek hücreleri, lenf, kılcıl damar, sinir sistemi ve yerel aracılı mekanizmalar ile sağlanır. Kırık alanında bölgesel üretilen ya da kan dolaşımıyla alana gelen, bölgesel seviyede kemik dengesini kurabilen kenetleyici coupling faktörlere gerek duyulur. Bu faktörlerin arasında prostoglandinlerle kemik uyarıcı faktörler bulunur (Ozaki 2000, Khan ve ark. 2000; Kılıçoğlu 2002).

Prostoglandinler; hücre membranında yer alan arşidonik asitten oluşan yağ asitleridir. Kollajenin ve hücre duvarının yaralanmalarında sentezlenirler. İltihap hücrelerine karşı kemotaktik etkileri bulunur ve akut iltihabi reaksiyonların önemli araçlarıdır. Hücrenin dışına ve içine kalsiyum geçişini kolaylaştırırlar . PGI2 ve PGE2'nin kemiğe geri emilim (rezorpsiyon) gücü yüksektir. PGE1 ve PGE2 yeni kemik üretimini artırır (Kılıçoğlu 2002, Lind ve Bunger 2001).

Kemik Uyarıcı Faktörler;farklaşmamış mezenkimal hücrelerin mitozuna destek olurlar ve yeni kemik hücrelerinin oluşmasını sağlarlar (Kılıçoğlu 2002, Lind ve Bunger 2001).

BMP, kültür ortamında fibroblastları dönüştürme becerilerinden ve geniş büyüme faktörü ailesi olmalarından ötürü dönüştürücü büyüme faktörü olarak isimlendirilen grupta alt üyelerdir. BMPler yakın sürede ayrıştırılan yirmiye yakın proteini içerir. Dönüştürücü ve mitojenik bir faktördür. Hücrelerin gelişmesini ve embriyodaki organların ve dokuların organizasyonlarını düzenlemekle sorumludur. Kemik boyut ve sayısını, uzuv gelişimini değiştirerek vücudun oluşumunu etkilerler. (Çankaya 2006, Einhorn 2003).

FGF, kaynağı fibroblastlar olan büyüme faktörüdür. FGF ailesi, birbirine benzer polipeptit yapıdaki en az on üyeyi içerir. İnsanda en çok asidik(FGF-1) ve bazik formu (FGF-2) yer alır. FGF makrofajlar, monositler, kondrositler ve osteoblastlar tarafından sentezlenirler ve kırıkdağın oluşumu sırasında kallusu genişletirler (Khan ve ark. 2000).

PDGF, kaynağı trombosit olan büyüme faktörüdür. Monositler, trombositler, endotelial hücreler ve makrofajlar tarafından sentezlenir. Kırık sahasında lokal olarak bulunabildikleri gibi kan dolaşımında da yer alırlar. Bağ dokularında kollajen üretimini artırır. Mezenkimal hücre mitozunu, fibroblastların çoğalmasını, monositlerin ve makrofajların kırık bölgesine hareketini sağlayarak iyileşme sürecinde önemli bir yere sahip olurlar (Kılıçoğlu 2002, Wozney ve ark. 1990).

TGF- β , dönüştürücü büyüme faktörüdür. Doku tamirinden ve iltihaptan sorumludur. En önemli kaynağı trombositler ve kemik hücre dışı matriksidir. Kondrositlerle beraber osteoblastlarda sentezlenirler ve encondral kemikleşme esnasında hücre dışı matrikste birikimleri olur. Onarım zincirinde rol oynamak üzere trombositlerden de salınırlar. Granülasyon dokusu oluşmasına etki ederler (Ozaki 2000, Khan ve ark. 2000, Wozney ve ark. 1990).

İnterlökinler, monosit ve makrofaj kökenlidir. IL-1 fibroblastların çoğalması, PGE- 2 ve kollajenaz üretiminden sorumludur. Bunun yanı sıra kemik geri emilimini osteoklastlar üzerine etkide bulunarak etkilerler. **CDGF**, kondroblast kökenli büyüme faktörüdür ve 2 tipi bulunur. Tip II hiyaluronik asit ve kollajen için düzenleyicidir. **MDGF**, makrofaj kaynaklı büyüme faktörüdür. Sıçanlarda kondrositler ve osteoblasta benzer hücreler için mitojeniktir (Kılıçoğlu 2002, Wozney ve ark. 1990).

IGF; insüline benzer büyüme faktörüdür. (IGF)-I somatomedin, IGF-II'se iskelet büyüme faktörü olarak da isimlendirilmektedir. IGF-II, kemik matriksi içerisinde en fazla yer alan büyüme faktörüdür. IGF-I, IGF-II'ye kıyasla 4-7 kat daha kuvvetlidir. Deneysel çalışmalarda kemik defektlerinin iyileşmesini IGF-I'in hızlandığı, IGF-II'nin ise insanlarda kırık iyileşmesinin granülasyon fazında mezenkimal ve endotelyal hücrelerde gösterilmiştir (Sanrı 2013, Wozney ve ark 1990, Çankaya 2006).



2.2 Kemik Greftleri

Kemik dokusu yüksek rejenerasyon potansiyeli ile kendi orjinal fonksiyonunu ve yapısını tamamen eski haline getirebilmesine karşılık, kemiğin kenarında veya içinde bulunan ve yeni kemik ile dolması beklenen kemik defektleri; kemik dokusunun kendini yeniden şekillendirme ve rejenere etme özellikleri ile iyileşmenin yanı sıra, bu sistemin yetersiz olduğu zamanlarda kemik dokuyla dolacak biçimde iyileşmeyebilir. Kraniomaksillofasiyal uygulamalarda travmaya bağlı veya konjenital olarak meydana gelmiş kemik patolojilerinin ve deformitelerinin cerrahi olarak eksize edilmesi nedeniyle oluşan geniş kemik defektlerinin tedavisinde, atrofik çenelerin implant tedavisi öncesinde ve periodontal rahatsızlıklar ertesi meydana gelen küçük defektlerin tamirinde kemik iyileşmesinin desteklenmesi ve yeni kontür sağlanması için kemik yerine kullanılan materyallerin veya kemik greftlerinin kullanımı gereklidir (Bernard 1991, Elsalanty ve Genecov 2009).

Kemik greftleri immünolojik özelliklerine göre 4 alt başlıkta sınıflandırılmaktadır;

- 1- Otojen kemik grefti, canlının kendisinden alınarak yine kendisine uygulanan grefttir.
- 2- Allojen kemik grefti, aynı tür içerisinde fakat genetik açıdan alıcıdan başka canlıdan elde edilen grefttir.
- 3- İzogen kemik grefti, alıcıyla ortak genetik yapıya sahip canlıdan elde edilen grefttir.
- 4- Ksenojen kemik grefti alıcıdan farklı türde olan canlıdan elde edilen grefttir (Moharamzadeh ve ark. 2008; Mehrara ve ark. 2008).

1668 yılında kemik grefti uygulaması ilk olarak Job van Meek tarafından bir insan kafatasındaki defekte, köpek kafatasından aldığı bir parça kemiğin nakliyle gerçekleştirilmiştir. Nussbaum 1864'de insanda uygulanan ilk başarılı otogreft uygulamasını, Macewen 1881'de ilk olarak başarılı allogreft uygulamasını gerçekleştirmişlerdir (Craft ve ark. 1989; Ursit ve ark. 1994). Bunları takiben ilk başarılı seri operasyonlar 1908 yılında Lexer, ilk başarılı büyük serilerse 1923 yılında Albee (3000 vakalık bir seri) tarafından sunulmuştur. Herndon ve ark. 1950'li yıllarda allogreftlerin immünolojisi hakkında yaptıkları çalışmalarda allogreftlerin antijenik

özelliklerinin dondurma işlemi ile azalmasını sağladığını göstermesi ile allogreftlerin klinik kullanımları yaygınlaşmıştır. Önemli aşamalar, 1965 yılında Smith'in kondrositleri koruyarak saklama yöntemlerini geliştirmesiyle osteokondral greftlerin kullanılmasında kaydedilmiştir. 1867'de ise kemik bankası fikri ilk olarak Ollier'in kemik saklama tekniklerini yayınlamasıyla ortaya konulmuştur (Manhin ve ark. 1983; Şener ve Özger 1995).

2.2.1. Kemik Greftinin İyileşme Mekanizması

Tek başlarına greftler biyolojik aktivite gösteremezler. Greftlerin; kendi uyarılarına yanıt verecek hücrelere ve de kan desteği içinse komşu dokulara ihtiyaçları vardır. Mekanik yükler tarafından kemik greftleri yeniden şekillendiklerinden dolayı greftin uygulandığı bölgenin mekanik özellikleri de önem taşır. Aşırı yüklerin uygulama bölgesine etkisi başarısız sonuçlara sebep olabilir. Sağlam kemik dokunun kemik greftleriyle birleşme süreci karmaşık bir süreç olup birçok faktör birleşme hızı ve tamamlanma süresine etki eder (Kömürcü ve ark. 2011; Shegarfi ve Reikeras 2009; Plominski ve ark. 2008). Greft materyalinin kemikleşmesi sırasında yeniden yapılanma (remodeling) ve rezorbsiyon evreleri birbirleri ile uyum içerisinde ilerlemektedir. Bu süreçte greft materyali hacminde azalma meydana gelir. Greft materyali olarak uygulanan kemik kalitesi, greft materyalinin boyutu, alıcı bölgede bulunan kemik dokunun kalitesi, greft materyalinin uygulanan bölgeye sabitlenmesi ve biomekanik özellikler greftin rezorbsiyon miktarına etki eden faktörlerin başında gelir (Alfaro ve Opispo 2006). Birleşme esnasında, greft başarısız olabilir ve kademeli bir şekilde yok olabilir ya da alıcı bölgenin mekanik fonksiyon gören bir kısmı haline gelebilir. Greft iyileşme sürecinin başarılı olabilmesi için iyileşme fazının başarılı olarak sonuçlanması gereklidir. Büyük boyutlardaki greftler bu iyileşme sürecini küçük boyutta olan greftlere göre daha uzun sürede tamamlar (Frost 1989; Benlidayı 2008).

Greft materyallerinin kemikleşme sürecinde histolojik olarak inceleme yapıldığında bölgede herşeyden önce anjiyoplastik ve fibroblastik aktivitenin artması ile granülasyon dokusunun oluştuğu izlenir. Alıcı bölgeye kemik grefti ilk yerleştirildiği zaman greft üzerinde çok az miktarda canlı hücre bulunur. Alıcı sahada bulunan ölü greft çevresindeki yumuşak ve sert dokular iyi bir kan desteğine sahip olmalıdırlar. Greft materyalinin yerleştirilmesinin ardından alıcı alan hipervaskülerize

olur ve greft materyalinin içinde küçük kan damarları ve anjiyoblastlar oluşur. Bu kan damarları greft materyalinin bölgeye tutunabilmesi ve osteojenik kemik biçimlenmesi için gerekli olan elementleri sağlar. Greftleme işleminin ertesinde birkaç hafta içinde alıcı saha interstisyel hücreler ve materyaller; yeni damarlar ve osteoblastlar oluşarak örgü kemiği oluştururlar. Bu şekilde, greft-örgü kemik kompleksi meydana gelir. Mekanik destek sağlamak için örgü kemik, greft ve alıcı kemik arasında sıkı bağ olmalıdır. Daha sonra greft materyalinin etrafında olgunlaşmamış osteoid dokular belirmeye başlar. Osteoidlerin olgunlaşması ile beraber ilgili alanda lameller kemik dokusu oluşur. Çok hücreli bütünü yeniden şekillenmesi greft örgü kemik yapısının, lameller kemik ile yer değiştirmesi sürecini başlatır. Bu süreç içerisinde osteoklastlar da bölgeye gelirler ve greft materyalinin dışarıdan rezorbe olmasını sağlayıp greft-örgü kemik bütünlüğünü internal ve eksternal olarak şekillendirirler. Dışarıdan içeriye doğru yeniden oluşan kemik doku greft materyaliyle yer değiştirirken yeni oluşan lameller kemiğin greft materyaliyle alıcı kemiğin sıkıca bağlanması beklenir. Yeni kemik dokusunun greft materyali ile yer değiştirme süreci 3-6 ay sürmektedir. Bu sürecin ardından bölgede oluşan hipervaskülarizasyon azalır (Benlidayı 2008; Perry 1999).

2.2.2. Etki Şekline Göre Kemik Greft Materyallerinin Sınıflandırılması

2.2.2.1 Osteogenezis

Osteogenezis, greft materyali içinde bulunan canlı osteoblastik hücrelerden ve organik materyallerden direk olarak yeni kemiğin oluşumunun sağlanmasıdır. Osteojenik özellik, greft materyalinin osteoblastik farklılaşma yeteneğine sahip olan mezenkimal kök hücrelerini bulundurması şeklinde tanımlanır. Bu hücreler greft materyalinin yerleştirilmesinin ardından uyarılarak osteoblastik transformasyon gösterirler ve yeni kemik meydana getirmeye başlarlar. Farklılaşmamış mezenkim hücrelerinin dokuda bulunmadığı durumlarda bile bu tip organik madde ler osteogenez yeteneğine sahiptirler. Otojen kemik grefti, osteojenik özelliğe sahip olan tek greft materyalidir (Perry 1999; Sandor ve ark. 2003).

2.2.2.2 Osteoindüksiyon

Alıcı dokuda bulunan birçok hücre tipine dönüşebilme yeteneği olan mezenkimal kök hücrelerin uyarılmasıyla osteoblastik fenotipe sahip olan hücrelere farklılaşması osteoindüksiyon olarak adlandırılır. Osteoindüksiyon, kemik matriksinden köken alan bir ya da daha fazla indüksiyon ajanlarının etkisiyle oluşur. Büyüme faktörleri greft içerisinde ve canlı kemikte yer alan mezenkimal kök hücrelerin kondroblastlara ya da osteoblastlara dönüşmesini uyarıp osteogenezin gerçekleşmesini sağlarlar. Yeniden şekillenme fazında osteoindüktif materyaller kemik oluşmasına daha fazla dahil olurlar. Kemiğin bulunmadığı cilt altı gibi ektopik alana yerleştirildikleri durumlarda kemik yapımını uyardıkları gösterilmiştir (Şimşek ve Çakmak 2004; Elsalanty ve Genecov 2009; Urist ve ark. 1967; Mish 1999; Moore ve ark. 2001).

2.2.2.3 Osteokondüksiyon

Temel olarak osteokondüksiyon, pasif bir kemikleşme anlamında olup alıcı bölgeden gelen kapiller damarların, çevre damarsal dokuların ve osteojen hücrelerin greft materyali içerisinde ilerlemesine olanak sağlayıp kendi yüzeyi üzerinde yeni kemik büyümesini desteklemesi olarak tanımlanır. Graft materyali bu süreçte kademeli olarak rezorbe olur. Osteokondüktif özelliği olan materyaller matriks oluşturarak osteogeneze rehberlik ederler fakat direk kemik oluşmasına katkı sağlamazlar. Kemik oluşumu, osteokondüksiyonda komşu kemikteki apozisyonla karakterizedir. Bu sebeple, kemik veya farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin varlığında osteokondüksiyon olur. Bu materyaller biyoyumludur (Urist ve ark. 1967; Bernard 1991; Mish 1999; Albrektsson ve Johansson 2001; Elsalanty ve Genecov 2009).

2.2.3. Kemik Graft Materyallerinin Sınıflandırılması

Kaynaklarına, fiziksel ve biyolojik özelliklerine ya da işlenme metodlarına göre kemik greftleri farklı şekilde sınıflandırılır. Graft materyallerinin kaynaklarına göre sınıflandırılması şöyledir:

❖ KEMİK ESASLI GREFT MATERYALERİ

➤ Otojen Kemik Grefti (Otogreft)

- Ağız dışı kaynaklı
- Ağız içi kaynaklı

➤ **Homojen Kemik Grefti**

- İzogreft
- Allogreft
 - Dondurulmuş kemik allogrefti (DKA)
 - Dondurulmuş - kurutulmuş kemik allogrefti (DKKA)
 - Demineralize dondurulmuş - kurutulmuş kemik allogrefti (DDKKA)

➤ **Heterojen Kemik Grefti (Heterogreft, Ksenogreft)**

- Sığır kaynaklı hidroksiapatitler
- Mercan kaynaklı hidroksiapatitler
- At kaynaklı heterojen kemik grefti
- Domuz kaynaklı heterojen kemik grefti

❖ **KEMİK ESASLI OLMAYAN GREFT MATERYALLERİ (ALLOPLASTLAR)**

➤ **Doku Kaynaklılar**

- Dentin
- Sement
- Kıkırdak

➤ **Metaller**

➤ **Jelatin Film**

➤ **Polimerler**

- Polimetilmetakrilat
- Proplast
- Polyalioksanone
- Sert doku replazmanı htr
- Polietilenler
- Polipropilen
- Silikonlar
- Politetrafluoroetilen(teflon)

➤ **Seramikler**

- Kalsiyum sülfat (Paris alçısı)
- Kalsiyum aluminat
- Bioaktif cam ve cam seramikler
- Kalsiyum karbonat
- Kalsiyum fosfat (Trikalsiyum fosfat, Hidroksiapatit)
- Yağlı kalsiyum hidroksit süspansiyonu

❖ **DOĞAL MATERYALLER**

- Kollajen
- Kemik morfojenik proteinler (BMP)
- Trombositten zengin plazma (PRP-platelet rich plasma) (Goldberg 2001; Adem 2007).

2.2.4. Oral Cerrahide Kullanılan Kemik Greft Materyalleri

Otojen kemik greftleri, allogreftler, ksenogreftler ve alloplastik greft materyalleri Oral ve maksillofasiyal cerrahide sıkça uygulanan greft tipleridir (Kökden ve Türker 1999).

2.2.4.1. Otojen Greftler

Bireyin vücudunun bir bölgesinden alınarak aynı bireyin farklı bir bölgesine uygulanan greftler otojen greftler olarak tanımlanır. Bu greftler transplante kansellöz kemik hücrelerinden direk kemik üretimini sağlayabilen tek greft materyalleridir. Otojen greftlerde transferin ardından az miktarda canlı olgun osteoblast kalmasının yanı sıra yeterli sayıda olan osteoprogenitor hücrelerden olgun osteoblastlar gelişmektedir. Otojen greftler, birleşme fazı esnasında ilgili bölgeye BMP yayarak kemik büyümesine yardımda bulunur. Bu sebeplerden dolayı osteojenik etkisi bulunan tek greft materyali olmasından dolayı altın standart olarak kabul edilirler (Kökden ve Türker 1999; Misch ve Dietsh 1993; Brydone ve ark. 2010). Uygulanan greft osteogenezis, osteokondüksiyon ve osteoindüksiyon süreçleriyle iyileşir. Serbest otojen kemik greftleri, yerleştirilmelerinin ardından ilk 2 hafta osteojen etki gösterirler. Greftlemenin 2-6 hafta sonrasında osteoindüktif etkiler başlayarak 6 ay sürer. Son olarak apozisyonel kemik oluşumu osteokondüktif etkiyle gerçekleşir. Greftin organik içeriği olan kollajen; grefte dayanıklılık, stabilite ve esneklik

kazandırırken; greftin rijiditesine inorganik komponent HA katkı sağlar (Kökden ve Türker 1999; Görmez 2008; Lynch ve ark. 1999).

Makroskopik olarak otojen greftler kortikal ya da kansellöz olmak üzere ikiye ayrılırlar fakat elde edilme biçimlerine göre kansellöz, kortikal ve kortikokansellöz olarak incelenirler (Ersu 2007).

Kansellöz kemik greftleri kemik iliği ve meduller kemiği içerirler. Bu greftin avantajı, osteogenezisi artırma yeteneğidir. Bu özelliği, osteojeniteyi indüklemek kapasitesinin olmasının yanı sıra, osteoblastlara dönüşme yeteneği olan hücrelere sahip olmalarına bağlıdır. Geniş yüzeyi ve partiküler yapısı sebebiyle kansellöz kemik greftleri kortikal kemik greftlerine göre daha hızlı ve tümüyle damarlanmakta bu sayede birçok sayıda hücre canlı kalabilmektedir. Yeniden şekillenme sırasında ilk olarak appozisyona ardından rezorpsiyona uğrarlar ve sonra yeni kemikle bütünüyle yer değiştirirler. Bu yöntem, yapısal bütünlüğün korunmasının gerektiği boyut olarak küçük defektlerde iyi klinik sonuçlara sahiptir. Fakat periosteumun bulunmadığı durumlarda ve defekt daha büyük olduğu zaman; mekanik devamlılık ve yeterli formu saf kansellöz greft sağlayamamaktadır (Kökden ve Türker 1999; Ersu 2007).

Kortikal greftler lamellar kemik parçacıklarıdır ve bu greftlerde transfer edilen esas hücre osteositlerdir. Osteoblastların transferleri gerçekleştirilemez, çünkü bu tür greftlerde revaskülarizasyonun olabilmesi için uzun zamana gerek vardır. Remodeling aşamasında, kansellöz kemik greftlerinde görülen mekanizmanın tersi görülür. Önce osteoklastik aktivite ile rezorpsiyon ardından kemik oluşumu olur. Kemik oluşumu, kemik greftiyle greftin uygulandığı kemik dokunun ilişkide olduğu bölgeden başlayarak tabakalar şeklinde meydana gelir. Bu durum *creeping substitution* olarak isimlendirilir. Alıcı bölgede kortikal kemik greftleri iyi mekanik dirence sahiptirler, kemiğin remodelingi için çatı oluşturur ve yıllarca hacimlerini koruyabilirler (Lynch ve ark. 1999; Ersu 2007).

Kortikal kemik ve altındaki kansellöz kısmı birlikte içeren greftlere kortikokansellöz greftler denir. Bu kemikler kansellöz kemiğe kıyasla osteogenezisi artırıcı özelliğe sahip değildirler. Bunun sebebi poröz yapısı olmayan bir yapı olan kortikal kemik katmanına sahiptirler. Bu tür greftlerin avantajı ise kansellöz kemik tabakasıyla osteogenezin iki fazını birden destekleyebilecek yeterli endosteal osteoblastların yanı sıra mezenkimal hücreleri ihtiva etmesi aynı zamanda kortikal kemik tabakasıyla yapısal bütünlük ve mekanik sağlamlığı sağlamasıdır (Misch ve Dietsh 1993, Ersu 2007).

Alındıkları bölgeye göre otogreftler ağız içi (intraoral) ya da ağız dışı (extraoral greftler) olmak üzere iki grupta incelenirler.

2.2.4.1.1 Ağız İçi Otojen Greft Kaynakları

Ağız içinden alınan otojen kemik greftleri; ramusun ön yüzü, mandibulanın semfiz bölgesi, mandibulanın gövdesi, maksillanın tüber çıkıntısı, koronoid çıkıntı, zigomatik buttress ve maksiller sinüslerin yan duvarlarından elde edilmektedir. Bu alanların yanı sıra torus çıkıntıları uygun bölgeler arasındadır. Ayrıca aspirasyon sırasında operasyon alanındaki kemik parçalarını toparlayabilmek için aspiratör ucuna takılan “bone collector” ile ve kemik toparlamaya yarayan özel aletlerle az miktarda ağız içi otojen greft toparlanabilir. (Ashammakhi ve ark. 2003; Sanrı 2013; Alfaro ve ark. 2006).

İntraoral bölgelerden otojen greft alma, verici bölge ile alıcı bölgenin aynı bölgede yer alması, sadece lokal anestezinin yeterli olması, verici bölgenin morbidite riskinin az olması, operasyon sonrası komplikasyon riskinin az olması, skar oluşmaması ve maliyetsiz olması gibi avantajları vardır. Bunların yanısıra mikrobiyolojik kontaminasyon riskinin olması, sinirsel ve damarsal yapılara yakınlığı, diş köklerine ve bunların zarar görme olasılığı, extraoral greftlere kıyasla sınırlı greft elde edilebilmesi dezavantajları arasındadır (Silva ve ark. 2006; Dayangaç 2008).

2.2.4.1.2 Ağız Dışı (Ekstraoral) Otojen Greft Kaynakları

Geniş atrofik bölgeler için, ağız içi bölgelerden yeterli greft elde etmenin mümkün olmadığı durumlarda ağız dışı bölgelerden otojen kemik grefti elde edilebilir.

Ağız dışından elde edilen otojen kemiğin sağlanabildiği sahalara: İliac kemik, kostal kemikler, kalvaria ve tibial kemiktir. Birçok çalışmada kullanılıp başarılı bulunan ekstraoral otojen greft iliak kemikten elde edilen kansellöz kemiktir. Kansellöz tipteki otojen greft alıcı bölgedeki kemik doku ile osteoentegre olarak hızlı iyileşme gösterir (Alfaro ve ark. 2006). Ekstraoral otojen greft kaynakları geniş hacimli greft uygulaması gerekli kemik augmentasyonu işlemi için tercih edilse de bu kaynakların postoperatif süreçte hasta rahatsızlığı, genel anestezi gerekliliği, hastanede yatış gereksinimi, yüksek maliyeti ve endokondral iyileşmeden dolayı greft rezorbsiyon potansiyelinin yüksek olması gibi dezavantajları vardır (Benlidayı 2008).

Yapısında bulunan osteojen hücreler ve immünolojik reaksiyona neden olmamasıyla otojen kemik greftleri en avantajlı greft materyalleri olarak bilinmektedirler. Bunların yanı sıra hastalık transferinin mümkün olmaması ve enfeksiyona gösterilen direnç ile diğer greft materyallerine karşı üstün özellikleri olarak göze çarpmaktadır. Fakat donör alanda ikinci operasyona gereksinim duyulması, postoperatif ağrı, verici alan morbiditesi, operasyon ve anestezi süresinin artması, sınırlı miktarda greft elde edilmesi ve bu greftin rezorbe olması gibi dezavantajlarından ötürü alternatif greft materyallerine gereksinim duyulmuştur (Kökden ve Türker 1999; Gazdag ve ark. 1993; Moore ve ark. 2001).

2.2.4.2. Allogreftler

Farklı genetik yapıda ancak aynı türden olan bireylerden elde edilen greft materyalleri allogreftlerdir. Kadavralardan ya da yaşayan ilgili kişilerden elde edilir, işlenir, farklı şekil ve boyutlarda hazırlanırlar; ileri zamanda kullanılmak için steril şartlarda kemik bankalarında depolanırlar. Osteojen hücre içermemesi haricinde otojen kemik greftleriyle aynı özellikleri göstermektedirler. Geniş defektlerin onarımında başarılı olması, operasyon esnasında kan kaybının olmayışı, otojen kemik sağlanması esnasında oluşan verici bölge cerrahisi ve morbiditesinin olmayışı, gerekli miktarda elde edilebilmesi ve operasyon sonrası ağrının olmaması allogreftlerin avantajları arasındadır.

Bunların yanı sıra viral hastalıkları taşınması, bakteriyel enfeksiyon ve yabancı cisim reaksiyon potansiyelinin bulunması gibi dezavantajları vardır (Brydone ve ark. 2010; Buck ve ark. 1994; Betz 2002). Bu greft materyallerinin hazırlanma aşamalarında

hastalık taşıma potansiyelleri ve alıcı alanda meydana gelen bu immünolojik reaksiyonları ortadan kaldırmak amacıyla dondurma, dondurup kurutma (liyofilizasyon) teknikleri, radyasyon uygulama, otoklavize etmek, deproteinize etme yada kaynatma gibi işlemler uygulanmaktadır. (Kökden ve Türker 1999; Lynch ve ark. 1999; Swenson ve ark. 2003). Bu teknikler kemik dokunun histolojisini korur ancak bunun yanı sıra yabancı cisim reaksiyonunu ortadan kaldırmak için bu tekniklerle canlı hücreler yok edilir. Bu teknikle hazırlanan allogreftlerin hücrelerinin canlı olmamasından dolayı osteojenik özellikleri zayıflar (Kökden ve Türker 1999; Betz 2002).

Donörün bulaşıcı hastalığa sahip olup olmadığı ve sağlık durumu saptandıktan sonra ölümü takip eden 24 saatte greftler alınır. Bu greftler -20° C derecede en az bir yıl süre saklanarak immunojenik etkiler zayıflatılır; fakat ortadan kaldırılamaz. Dondurarak kurutma (freeze drying) işlemiyle immünojenik etkiler daha da azaltılır. (Swenson ve ark. 2003; Cornu ve ark. 2004; Şimşek ve ark. 2004). Bu tekniklerle elde edilmiş farklı tipte 3 allogreft bulunur:

1. Dondurulmuş kemik allogrefti (DKA)
2. Dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogrefti (DKKA)
3. Demineralize dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogrefti (DDKKA)

2.2.4.2.1. Dondurulmuş Kemik Allogrefti (DKA)

Taze dondurulmuş kemik yalnızca hazırlanma sürecinde dondurma işleminden geçirilir ve yapısında osteoindüktif proteinleri taşır. DKA'nın, osteoindüktif potansiyeli olmasının yanı sıra oral cerrahide kullanımı nadirdir. Çünkü osteoindüktif proteinler zarar görmediğinden dolayı alıcı dokuda bulaşıcı hastalık ve immun yanıt oluşturma tehlikesi vardır (Misch ve Dietsh 1993; Ashammakhi ve ark. 2003; Atay ve Yılmaz 2005).

2.2.4.2.2. Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti (DKKA)

DKKA'da greft materyali, önce dondurma ardından vakum içerisinde var olan buzun direkt tüm süreçte sıvı faz olmadan buharlaştırılması ve kemik greftinin düşük sıcaklıkta liofilizasyonu ile elde edilir (Görmez 2008; Atılğan 2006; Kaya ve ark. 2010). Bu işlemle, greft içerisindeki canlı hücrelerin öldürülüp uzaklaştırılması ile immün reaksiyon riski azalırken, diğer bir yönden de osteojen özelliği kaybolmaktadır (Moore ve ark. 2001; Betz 2002). Dondurup kurutma yöntemi, inflamatuvar reaksiyonu kemik greftine karşı önemli oranda azaltmasının yanı sıra greftin mekanik özelliklerini azaltmaktadır. Dondurma kurutma işlemiyle elde edilen greftler dondurma işlemiyle elde edilen greftlerle karşılaştırıldığında %50 daha az mekanik dayanıklılığa sahiptirler. Dondurulup kurutulmuş greftlerin iyileşmesi, rezorpsiyon ve osteokondüksiyonla olurken; osteoindüksiyon bu greftlerde görülmez (Atay ve Yılmaz 2005; Şimşek ve Çakmak 2004; Cornu ve Libouton 2004). Osteojenik indüksiyon kapasitesi dondurulmuş kurutulmuş kemik greftlerinde az olduğundan dolayı rezorbsiyon esnasında fibröz doku ile bir miktar yer değiştirir ve uygulanan greft bölgesinde bir küçülme gözlenir. DKKA kortikal kemik cipsleri içermesi, antijenik aktivitesinin düşük olması ve kollajen miktarının yüksek olmasından dolayı tercih edilebilir. DKKA'nın demineralize olmuş ve demineralize olmayan iki tipi bulunur. Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik liofilizasyon ve asit uygulamasından dolayı içeriğinde BMP bulunur ve osteoindüksiyon özelliği kaybolmaz (Atay ve ark. 2005; Buck ve ark. 1994; Kökden ve Türker 1999; Cornu ve ark. 2004; Kaya ve ark. 2010).

2.2.4.2.3. Demineralize Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti (DDKKA)

Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti terimini oral ve maksillofasial cerrahlar kullanırlarken, ortopedist ve nörocerrahlar DDKKA'yı Demineralize Kemik Matriksi (DKM) olarak isimlendirirler (Kaya ve Şahin 2010; Zhang ve Powers 1997).

İlk olarak Urist ve arkadaşları tarafından tarifi yapılan ve Reddi ve Huggins tarafından geliştirilip standardize edilen yöntem ile DKM elde edilmektedir. Bu yöntemle allojen kemik grefti 74-420 μm partikül büyüklüğünde olana dek ezilir. Bu işlemden sonra üç saat boyunca 0,5N HCLmEq/gr'da demineralize edilir. Graft içerisinde kalan asit etanol, steril su ve etil eterle yıkanır ve yağlar eritililerek elde edilir. (Urist ve Silverman 1967; Urist ve Dawson 1981). Proteinlerin %90'ı bu işlemler ile yok edilir. Yoğun olarak yıkanmanın ardından dondurulup kurutulur. Bu işlemin sonucunda BMP kemikte kalan proteinlerden biridir. DKM elde edilme aşamalarına göre (ısı, asit uygulaması, demineralizasyon zamanı, yağ arındırıcı ajan uygulamaları ve gama ışını veya etilen oksitle sterilizasyon) firmalar ve doku bankaları arasında farklılıklar bulundurlar. (Şimşek ve ark. 2004; Swenson ve ark. 2003; Finkemeier 2002).

2.2.4.3. Ksenogreftler (heterojen kemik greftleri)

Alıcı canlıdan farklı türden canlılardan elde edilen greft materyalleri ksenogreftlerdir. Heterojen kemik greftlerinin insanlarda uygulamaları 17.yy'dan itibaren var olmasının yanında, çene yüz bölgesinde uygulanması yenidir. Maksillofasiyal cerrahide kemik defektlerinde, greftin gerekli olduğu osteotomilerde ve bazı durumlarda otojen kemik greftleriyle birlikte uygulanmaktadırlar. Bu greftler memelilerin kemiklerinden (sığır,domuz) ya da mercanların dış iskeletinden elde edilmektedirler (Kökden ve Türker 1999; Ashammakhi ve ark. 2003; Sanrı 2013).

Mercan kaynaklı greftler, kolay şekillenip hazırlanabilen, maliyeti düşük ve biyouyumlu olan greftlerdir. Bu greftler, direk osteoblastik aktivasyon için iskelet görevi görürken yeni kemik oluşumu esnasında osteokondüktif etki gösterirler (Kökden ve Türker 1999; Rekow 2003).

Ksenogreftlerin uygulandığı deneysel hayvan araştırmalarında greft materyalinin ideal yapı iskeleti bulunduğu görülmektedir. Bu greftlerin iyileşme mekanizmaları incelendiği zaman alıcı alandaki kemikte osteojen özelliğe sahip hücrelerin etkisiyle kemik büyümesinin başladığı görülür. Bu durumda örgü kemikten oluşan köprülerin greft partiküller

Ksenogreftler, piyasada farklı şekil ve boyutlarda bulunurlar. Maksillofasiyal cerrahi ile plastik ve rekonstrüktif cerrahi de blok formları onlay greft olarak kullanılır, çekim kavitelerinde, periodontal kemik defektlerinde ve minör kist operasyonlarında granül formları başarılı olarak hem estetik hem de fonksiyonel kayıplarda rahat olarak kullanılırlar. (Kökden ve Türker 1999; Adem 2007; Peetz 1997).

Pyrost %93'ü HA, %7'si alpha-TCP olarak tamamı deproteinize ksenojen kemik greft materyalidir. Maksillofasiyal ve oral cerrahide greft gerektiren çeşitli osteotomilerde, kemik defektlerinde ve bazı durumlarda kemik greftleriyle birlikte kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda pyrostun herhangi bir yabancı cisim reaksiyonuna ya da immün cevaba sebep olmadan, insan vücudunda başarılı olarak uygulandığı kanıtlanmıştır (Kökden ve Türker 1999; Karaca ve ark. 1994; Karaca ve ark. 1999).

Bio-Oss®, içeriğinde karbonat apatit olan anorganik sığır kemiğinden oluşmuş ve tamamen kemiğin deproteinize edilmesi ile elde edilmiş ksenojenik doğal greft materyalidir. Sığır kemiğinden elde edilmiş heterojenik kemik greft materyali Bio-Oss® 300 C° derecede 15 saatten uzun sürede ısıtma işlemiyle deproteinize edilmiş ve bu şekilde içerisinde olan tüm organik ve antijenik yapılar yok edilmiştir. Ardından greft materyaline alkalin ile işlem uygulanmaktadır. Alkalin işlem sonrasında karbonattan ve hidroksiapatitten oluşan materyal 160 C° derecede steril edilmektedir. Bu işlemle birlikte greft materyalinin yüksek porözite ile beraber 10-60nm boyutlarında kristal yapının oluşması sağlanır (Kasabah ve ark. 2002; Bozkaya 2006; Bozkaya ve ark. 2008).

Yapılan araştırmalarda; doğal bir morfolojik yapısının bulunduğu kemikle kıyaslandığında daha geniş porözite ve iç yüzeye, kemikle benzer kimyasal bileşime, kristal yapıya, kalsiyum/ fosfor oranına ve elastikiyete sahip olduğu kanıtlanmıştır. Bu özelliklerinden dolayı Bio-Oss®, son dönemlerde greft materyali olarak maksillofasiyal cerrahi ve periodontoloji dallarında kullanımları yaygınlaşmıştır. Maksillofasiyal cerrahide alveoler kret yükseltme işlemlerinde, sinüs liftingde, implant ve dişler çevresinde bulunan defektlerin tedavisinde, maksilla ve mandibula

rekonstrüksiyonunda, diş çekiminde çekim soketi içerisinde kullanılmaktadır (Kasabah ve ark. 2002; Bozkaya 2006; Bozkaya ve ark. 2008; Carmagnola ve ark. 2002).

2.2.4.4. Alloplastlar

Alloplastlar canlılardan elde edilmeyen kemik ogmentasyonları ve kemik defektlerinin doldurulmada kullanılan sentetik olarak üretilen greft materyallerine verilen addır. Otojen greftlerin sınırlı miktarda elde edilebilmesi, ksenogreftler ve allogreftlerin hastalık taşıma riskleri gibi dezavantajlarından ötürü son yirmi yıldan uzun süredir araştırmacılar sentetik yolla üretilen greft materyallerine yönelmişlerdir ve kemik dokuda kullanılmak üzere sentetik biyouyumlu greft materyalleri üretmiştir (Tuskan ve Yaltırık 2002, Elsalanty ve Genecov 2009, Moore ve ark 2001, Finkemeier 2002). İdeal alloplastik greftlerin taşınması gereken özellikler şunlardır:

- Biyouyumlu olmalı, karsinojen, sitotoksik ve irritan olmamalı, alerjik reaksiyon yapmamalı, bağışıklık sistemi mekanizmalarını harekete geçirmemelidir.
- Az da olsa fibrotik reaksiyona sebep olmamalıdır.
- Remodelinge ve yeni kemik oluşumuna izin vermelidir.
- Mekanik olarak yerine konulduğu kansellöz veya kortikal kemiğe benzer elastisite modülüne sahip olmalı, kemiğe gelen streslere yeterli direnci gösterebilmelidir.
- Fiziksel değişikliklere mekanik basınçlar ile uğramamalı, bükülme ve kırılmaya karşı dayanıklı olmalıdır.
- Reaktif olmayan bir özelliğe sahip olmalıdır.
- Bozulmadan steril edilebilmelidir
- Depolanmaya elverişli olmalıdır.
- Uygulama ertesinde özelliklerinde ve yapısında bir değişiklik olmamalıdır.
- Enfeksiyonlara karşı dirençli olmalıdır.

- Osteoindüktif ve osteokondüktif özelliğe sahip olmalıdır.
- Yapısı hidrofilik olmalıdır ve implante edildiği doku ile fiziksel benzerlikler göstermelidir. (Moore ve ark. 2001; Dumitrescu 2011).

Otojen greftlerle karşılaştırıldığında istenilen miktarda ve kolay eldeleri, donör sahaya gereksinim duyulmaması gibi avantajlarının yanı sıra yabancı cisim reaksiyonu ve enflamatuar tepki göstermek gibi dezavantajları mevcuttur (Dumitrescu 2011).

2.2.4.4.1. Seramikler

Trikalsiyum fosfat ve hidroksiapatit gibi kalsiyum fosfat içeren bileşikler seramik matriksler olarak isimlendirilirler. Bu gruba kalsiyum sülfat tuzları dahildir. Trikalsiyum fosfat, sentetik hidroksiapatitler ve ikisinin kombinasyonu en fazla kullanılan greft materyallerindendirler (Moore ve ark 2001, Dumitrescu 2011).

- **Trikalsiyum fosfat (TCP)**

TCP, bir kalsiyum fosfat formudur. Kristal yapısı ve kimyasal kompozisyonu ile kemiğin mineral yapısıyla benzerlik gösterir. Trikalsiyum fosfat, HA gibi biyoabsorbe olan biyouyumlu bir materyaldir fakat HA'e kıyasla daha hızlı rezorbe olur. Materyalin rezorpsiyonun hızı materyalin kimyasal yapısına göre değişir (Ashammakhi ve ark. 2003; Horch ve ark. 2006; Dumitrescu 2011).

- **Hidroksiapatit (HA)**

Hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), kemiğin inorganik doğal içeriğidir. Minenin % 98'ini ve yetişkin iskeletinin % 60-70'ini oluşturur. Hidroksiapatit; kemiğin mineral bileşeni olarak bulunmasından sonra maksillofasiyal, dental ve ortopedik cerrahilerde greft materyali olarak geliştirilmiştir. Biyouyumlu olmasıyla kemik dokuya ve bağ dokusuna kolay yapışır ve inflamatuvar cevabı az gösterir (Kökden ve Türker 1999; Moore ve ark. 2001; Horch ve ark. 2006; Brydone ve ark. 2010).

- **Kalsiyum karbonat:**

Kalsiyum karbonat mercan kaynaklıdır. Bu materyalin rezorpsiyon süresi uzundur. Bunun yanı sıra kemik oluşumu için yüzey değişikliğine ihtiyaç duymaz bu sayede daha süratli kemik oluşumu sağlanır. Bu greftler, yüksek derecede hemostatik özelliğe sahiptirler ve ilgili bölgeden kolayca uzaklaştırılmazlar. (Dumitrescu 2011; Öztürk 2003).

2.2.4.4.2. Polimerler

Sentetik polimerler, yumuşak ve sert dokunun her ikisinde kullanım alanı bulan yaygın kullanılan biyomateryallerdir. Yüzeyleri biyokimyasal ve kimyasal olarak değiştirilebilir. Polimerler sayısız konfigürasyonda şekillendirilebilir. Hidrofilik yapıda polietilenglikol (PEG) gibi suda çözünebilirler ya da poliprofilen (PP), polimetilmetakrilat (PMMA), Polietilen (PE) gibi hidrofobik yapıda olabilirler. Bazı polimerler bozunabilirken, bazıları insan vücudunda neredeyse hiç bozunmadan kalırlar. Polilaktik asit (PLA)ve poliglikolik asit (PGA) kombinasyonları uzun süredir rezorbe olabilen suture olarak kullanılmaktadır. Son dönemlerde rezorbe olabilen fiksasyon ve kemik vidaları olarak da kullanılmaktadırlar (Sanrı 2013; Dumitrescu 2011; Nuss ve ark. 2008; Li ve ark. 1997).

2.3 Trombositten Zengin Kan Ürünleri

Hemostaz, yara iyileşmesini hızlandırmak ve yara bölgesinde enfeksiyonun gelişimine karşı trombosit zengin biyomateryaller 40 yıldan uzun süredir kullanılmaktadırlar. Kan kaynaklı trombosit biyomateryallerinin iyileşme üzerine katkıları yapılarındaki yoğun lökosit ve trombosit içeriklerine bağlıdır. Kanın santrifüjü sonrasında konsantre halde bulunan kan hücrelerinden salgılanan sitokinler ve büyüme faktörlerinin kemik doku iyileşmesi ve yumuşak doku iyileşmesine olumlu katkıları bu ürünlerin oral ve maxillofasial cerrahideki kullanımının giderek yaygınlaşmasına sebep olmuştur (Dohan ve Choukroun 2007; Yazgi ve ark. 2015).

Kan kaynaklı trombosit konsantrelerinin eldesindeki esas ilke tam kan içerisinde bulunan bileşenlerin seçici olarak ayrıştırılmasıdır. Kanın bileşenlerine santrifüj kuvvetiyle ayrışması Stoke Law'un tanımladığı fizik kanununa göre olmaktadır. Bu kanunda santrifüj esnasında kan üzerine etki eden birkaç kuvvet bulunur. Kana belirlenmiş sürede yüksek devirlerde santrifüj uygulanarak, santrifüj kuvveti artırılır. Böylelikle santrifüj kuvveti, sürtünme kuvveti ve kaldırma kuvvetini aşar ve döndürmenin merkezinden tüp tabanına doğru ilerleyen santrifüj kuvveti meydana gelir. Bu kuvvet parçacık kütlesiyle doğru orantılıdır. Bu sebepten santrifüj kuvveti altında, diğerlerine kıyasla daha büyük kütlesi olan eritrositler tüp tabanında konumlanırlar; trombositler ve lökositler plazma ile beraber tüpün tepesine doğru hareket ederler. Bu şekilde, trombositler eritrositlerden seçici olarak ayrışmasına izin verilir (Arora ve Agnihotri 2017).

Tam kanın toplanmasıyla prosedür başlar, bir çok trombosit konsantresinde, kalsiyuma bağlanarak protrombinin trombine dönüşmesini bloke eden, pıhtılaşmanın başlamasını engelleyen bir antikoagülan eşliğinde oluşur (Marx 2001). Tam kana, elde edilmek istenen biyomateryal özelliklerine bağlı bir ya da iki kez santrifüj edilir (Arnoczky ve ark. 2011; Dohan Ehrenfest ve ark. 2009b).

PRF gibi antikoagülan uygulanmadan elde edilen konsantrelerde santrifüj sürecinde kan ve pıhtılaşma elemanlarının ayrışması aynı anda olur. (Shah ve ark., 2017). Sonuçta yara iyileşmesine katkıda bulunmayan eritrositler, kandan belirgin şekilde ayrışır ve pıhtı özünde trombositler, fibrin ve lökositler ile şekillenmektedir (Marx 2001; Shah ve ark. 2017).

2.3.1 Trombositten Zengin Kan Ürünlerinin İçeriği

2.3.1.1. Trombositler

Büyüme faktörlerinin, son zamanlarda yara iyileşmesinin üzerindeki etkileri pek çok çalışmada ele alınmıştır. Büyüme faktörlerinin doğal kaynağı trombositlerdir.

Kemik iliğinde yer alan megakaryositlerin sitoplazmik olarak parçalanmalarıyla trombositler meydana gelirler. Normal şartlarda kanın 1 mm³'ünde 150 – 400 bin trombosit bulunur. Transfüzyon için uygulanan trombosit zengin plazma bir birimde $0,5 \times 10^{11}$ adet trombosit içerir (Dohan 2009). Dolaşım sistemine katıldıkları zaman çekirdek bulundurmazlar. Bu sebeple 7-10 gün ömürleri bulunur. Çekirdek bulundurmamalarına rağmen metabolik olarak aktif hücrelerdir. Trombositler lizozomal, alfa ve yoğun olarak üç farklı tipte granül içerirler. Sindirim enzimlerini lizozomal tipteki granüller içerirler. Adenozin difosfatın salgılanması ve depolanmasından yoğun tipteki granüller sorumludurlar, serotonin ve kalsiyum içerirler. Alfa granüllerinde β -tromboglobulin gibi trombosit özel olan; fibrinojen, fibronektin, trombospondin, immunoglobulinler, büyüme faktörleri, pıhtılaşma faktörleri, ve fibrinolizis inhibitörleri gibi trombosit özel olmayan bazı proteinleri içerisinde bulundurlar (Rivera ve ark. 2000; Morgenstern ve ark. 2001; Jedlitschky ve ark. 2012).

Dinlenme evresinde bulunan trombositlerin fonksiyonu ve yapısı, anatomik olarak dört farklı bölgeye ayrılır (White 2007):

Dış tabaka

Dış tabaka; glikokaliks ve glikoproteince zengindir, 10–20 nm kalınlığındır. Bu tabakanın temel görevi hücre-damar duvarı, hücre-hücre etkileşimini sağlamak için reseptör işlevi görmektir. Trombositlerin adezyonundan ve agregasyonundan dış tabaka sorumludur (White 2007, Tsiara ve ark. 2003; Hartwig ve Italiano 2003).

Trombosit membranı

Trombosit membranı çok yönden öteki kan hücrelerinin membranlarıyla benzer özellikler gösterirler:

1- Fosfolipitce zengin, çift katlı lipitten oluşmaları

2- Hücre içi ve dışı arasında fizyokimyasal bariyer sağlamaları

3- Sodyum potasyum ve adenozin trifosfataz gibi anyon ve katyon pompalarını içermesinden dolayı zardan geçen iyonların dengede kalabilmesinde önemli role sahiptirler. Trombosit membran, pıhtılaşma mekanizmasında ana katalizördür (Kosaki 2005; Jedlitschky ve Greinacher 2012).

Membran altı bölge

Fonksiyonel ve anatomik anlamda sitoplazmik filament sistemi ve membran glikoproteinleriyle ilişkilendirilmiş mikofilament ağlarını bulundurur (Morgenstern ve ark. 2001; Kosaki 2005; Jedlitschky ve ark. 2012).

Sol –Jel bölge

Sol-jel bölge, sitoplazma matriksine verilen addır. Sol-jel bölge iki fiber sistemin aktivasyonu sırasında değişkenlik göstermesiyle oluşur. Trombositin şeklini korumasına yardımcı olan alt membranın altında dinlenme evresinde olan kıvrılmış mikrotübüller yer alır. Bu mikrotübüller aktivasyon ile, merkezde bir arada bulunan organellerin etrafında sıkı halkalar şeklinde bulunurlar. (Morgenstern ve ark. 2001; Italiano ve ark. 2015; Jedlitschky ve ark. 2012).

İkinci grup fiberler ise sol-jel içinde yer alan aktin mikofilamentleridir. Aktin dinlenme evresinde olan trombositlerde yalnız % 30-40 filamentlerde polimerize olur. Aktivasyon ile beraber polimerizasyonda artış meydana gelir. (Rivera ve ark. 2000; Tsiara ve ark. 2003).

Organel bölgesi

Organel bölgesi diğer bölgelerden ayrı olarak seçilemez fakat sitoplazma içerisinde dağılmış yoğun cisimcikleri, depo granülleri, lizozomları, peroksizomları ve mitokondrileri barındırır. Bu bölge bazı metabolik olaylarla ilgilidir. Bunun yanı sıra

proteinler, serotonin, kalsiyum, enzimler ve adenin nükleotidi için bir depo alanı oluşturur. (Nurden ve ark. 2011; White 2007).

Membran sistemi

Bu bölge plazma membranını ve trombosit içinde derinlerde yer alan çok sayıda kıvrımı barındırır. Genelde açık kanaliküler sistem şeklinde adlandırılan ve hücresel transport amacıyla geniş yüzey oluşturan bu kanallar etkileşim boyunca şekil değişikliğiyle trombosit aktivasyonunu devam ettirir (Tsiara ve ark 2003; Hartwing ve Italiano 2003; White 2007).

İkinci membran sistemini sıkı tübüler sistem meydana getirir. Bu sistem hem prostoglandinin hem de kalsiyumun sentezinden sorumlu enzimlere depo alanı oluşturur. Bu iki sistem birbirleri ile direk ilişkidirler ve aralarında içerik alışverişi bulunmaktadır (Arbaeen ve ark. 2016; Morgenstern ve ark. 2001; White 2007).

Fosfolipid yapıdaki trombosit membranı trombin ve kollajen gibi moleküllerin resöptörlerini bulundurur. Yaralı bölgeye göç ederek hemostaza destek olmak ve hemostazı başlatabilmek amacıyla ilk başta aktive olması gerekir. Trombositlerin degranulasyonu neticesinde hücre göçünü ve hücrelerin çoğalmasını stimule etmek için sitokinler ve PDGF, TGF- β , IGF-1, FGF, VEGF ve EGF gibi büyüme faktörlerini ortama salar ve bu faktörler fibrin matriksin içerisinde bulunur. İyileşmenin ilk basamağı bu evredir. (Yazigi ve ark. 2015; Wasterlain ve ark. 2012; Dohan 2006).

2.3.1.2. Lökositler

Lökositler, bağışıklık sisteminin hareketli hücreleridir. Vücutta bulunan ölü doku artıklarını, mikroorganizmaları, yabancı partikülleri kendi ürettikleri antikorlar veya fagositoz ile yok etmeye çalışırlar. Sağlıklı insanın kanında bulunan lökosit miktarı ortalama 4000–10000/ μ l' dir (Mazzucco ve ark. 2008; Leitner ve ark. 2006).

Lökositler; kendi sitoplazmalarında granül bulundurup, bulunmamasına bağlı olarak; granülositler ve agranülositler olarak ikiye ayrılırlar. Granülositler, kemik iliğinde bulunan miyeloidden meydana gelirler ve nükleusları loblu veya parçalı olduğundan dolayı polimorf nükleer lökosit olarak adlandırılırlar. Sitoplazmalarında bulunan granüllerin boyalanma özelliklerine göre; Eozinofil, nötrofil, bazofil olarak üç tipte bulunurlar (Kurtzman 2016; Mazzucco ve ark. 2009).

Agranülositler ise monosit ve lenfosit olarak ikiye ayrılırlar. Agranülositlerin sitoplazmalarında ince granüller görülebilse de granülositlerdeki gibi belirgin granüller yoktur. Monositler, retiküloendotelyal sistemde gelişirken, lenfositler lenfoid dokularda gelişirler (Dohan ve ark. 2009).

İmmun regülasyona katkıları ve antienfeksiyöz etkilerinden ötürü trombosit konsantratlarında yer alan lökosit miktarı büyük önem taşır. Bu etkilerini lökositler içeriklerinde bulunan iyileşme sitokinleri ve enflamatuvar sitokinler ile sağlarlar (Dohan ve ark. 2009).

Lökositler enflamasyon hücreleri olmalarının yanı sıra, içeriklerindeki antienflamatuvar sitokinler ve opioid peptitler ile patolojik ağrı giderilmesinde etkin rol oynarlar. Bu özellikleriyle trombositte zengin kan ürünleri ağrı giderici etkiye sahiptirler. (Wasterlain ve ark. 2012; Dohan ve David 2014; Bielecki ve ark. 2012).

Lökositler, anabolik uyarıları arttıran trombositlerin tersine, katabolik etkiyi arttıran ve enflamasyonun başlangıcını veren sitokinleri bulundurlar. En başta nötrofil granülleri jelatinaz, kollagenaz, elastaz, lizozim, miyeloperoksidaz ve serprosidin gibi dokuda yıkımı meydana getiren katabolik enzimleri bulundurur (Faurischou ve ark, 2003). Bunun yanı sıra nötrofiller TZP içerisinde bulunan IL-1 β ve MMP-9 , monositlerse IL-1 β konsantrasyonu ile alakalıdır (Sundman ve ark. 2011). Trombosit konsantratlarında bulunan fazla lökosit sayısı VEGF sentezine neden olur. Lökositler ve trombositler arasında olan bu antagonist ilişki, sitokinler ile büyüme faktörleri arasında dengeyi kurmakta ve vücutta gerçekleşen anabolik ve katabolik reaksiyonları düzenlemektedir (Wasterlain ve ark. 2012).

Lökositlerin, trombosit konsantratlarının antimikrobiyal etkilerinde de önemli rolleri bulunur. Lökosit bulunduran ya da bulundurmeyen iki farklı çeşit TZP'nin antimikrobiyal etkinliklerinin karşılaştırıldıkları araştırmada, koroner arter by pass operasyonu olmuş 1400 hastanın geriye dönük göğsünde bulunan yaraya, L-TZP uygulanmış hastalarda, lökosit bulundurmeyen, saf TZP uygulanmış vakalara kıyasla diren takılma ve göğüs yarası enfeksiyonu oluşma oranlarında azalma görüldüğü rapor edilmiştir. (Khalafi ve ark. 2008).

Trombositte zengin kan ürünlerinde bulunan lökositlerin etkin olmalarında, lökositlerin konsantre olarak bulunmalarının yanı sıra kalitesi de önem taşır. Santrifüj sırasında hasarlanan, tüpte sert ve ani hareketler altında kalan, uygun sıcaklıklarda

korunmayan, uzun süre saklanan ürünlerde bulunan lökositler zarar görürler ve patolojik enflamasyona sebep olurlar (Dohan ve ark. 2014).

2.3.1.3. Büyüme Faktörleri

Trombositten zengin kan ürünlerinin içeriğinde bulunan hücreler, santrifüjlerinin ertesinde farklı büyüme faktörleri oluştururlar (Tablo 2.1).

- Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1)

TGF- β , dönüştürücü büyüme faktörüdür. TGF- β kemik matriksinde yer alan kemik yapıcı hücrelerin bir ürünüdür ve bu hücrelerde yapım sürecine etki etmektedir. Kemik rezorpsiyonu sırasındaki salınımında, osteoblastların sayıca artmasını sağlayan parakrin etkiye sebep olurken alkalın fosfataz, kollagen ve osteoblastlarda osteopontin yapımı arttırmada otokrin etkiye sebep olmaktadır. TGF- β 'nın osteojen hücre büyümesinde, gen yazılımının kontrolünü bulunduran sinyal iletme yollarının önemli noktalarını aktive edip, direk etki yaptığı belirlenmiştir. Bunun yanında, kemik morfojen proteinlerin osteoindüktif aktivitesini arttırdığı gözlemlenmiştir (Bostrom ve ark. 2000; Garant. 2003).

- Platelet Derived Growth Factor (PDGF)

PDGF trombosit kaynaklı büyüme faktörüdür. PDGF trombositler, monositler, makrofajlar ve endotelyal hücrelerce sentezlenirler. Osteoblastik hücreler üzerinde mitojenik ve kemotaktik yönde rol oynarlar. Kemik matriksinin proteinlerin üretimini yükseltir. TGF- β uyarmasına yanıt olarak PDGF osteoblastlardan sentezlendiğinden, kemik oluşumunda TGF- β 'nın yapım etkilerine otokrin olarak aracılık etmektedirler. Bir diğer biyolojik etkileriye, hücre çoğalmasıyla kollagen olan ve kollajen olmayan protein üretimini arttırmaktır (Lopez ve ark. 2016; Garant. 2003).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü; fibroblastlar, düz kas hücreleri ve glial hücrelerin mitogenezi ve kemotaksisi uyarır, kollagen sentezini düzenlerler. Endotel anjiogenezi ve kemotaksisini uyararak embriyonik gelişiminde ve doku yenilenme sürecinde görev alır. Bu nedenden dolayı PDGF'ler fizyolojik iyileşme ve fibroproliferatif rahatsızlıklarda önemli role sahiptirler (Martande ve ark. 2016; Yu ve ark. 2003).

- Vasculer Endotelial Growth Factor (VEGF)

VEGF vaskular endotelial büyüme faktörüdür. VEGF endotel hücrelerin üzerlerinde mitojen etkiye sahiptir bunun yanı sıra anjiogenezis ve vaskülogenezisde önemli role sahiptir. Von-Willebrand faktörün (vWf) salınımını artırır ve prostosiklinin üretilmesini uyarır. Vasküler geçirgenliğin artmasında histaminden ve bradikinine kıyasla fazla etkiye sahiptirler.(Bostrom 2000; Garant 2003; Yazır 2007).

- Insulin like Growth Factor (IGF)

IGF insülin benzeri büyüme faktörüdür. IGF fibroblastlar ve osteoblastlar gibi birçok hücre tarafından sentezlenmektedir, IGF-bağlayıcı proteinlerle kemik matriksi içerisinde depolanmaktadır. Kemiğin rezorpsiyonu sırasında, TGF- β ile beraber osteoblastik aktivite ve yeni kemik sentezlenmesini arttırabilmek amacıyla bağlayıcı proteinlerden ayrılırlar. Bunun yanı sıra, IGF-bağlayıcı protein sentezinin TGF- β tarafından baskılanması ile ortamda bulunan IGF'nin varlığı artmaktadır. IGFler, osteojenik hücrelerin çoğalmasını ve bu hücrelerde bulunan alkalın fosfataz, kollagen, integrinlerin ve osteokalsin sentezini uyarırlar. IGF, osteojenik hücrelerin farklılaşması ve çoğalmasını artırmasından ötürü, TGF- β ile beraber kemik yapım ve yıkım döngüsünün önemli üyeleri olarak değerlendirilirler (Kurtzman 2016; Garant 2003;).

Tümör hücreleri de dahil olmak üzere bir çok hücrenin farklılaşmasında ve çoğalmasında rol oynar. Matrikslerinde bulunan apoptotik uyarılara karşı hücreleri koruyarak apoptozu düzenlerler. Plazma içerisinde yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar (Leitner ve ark. 2006).

- Platelet Derived Epitelial Growth Factor (PDEGF)

PDEGF trombosit kaynaklı epitelyal büyüme faktörüdür. PDEGF kollagenaz sentezini, endotelial kemotaksiyi ve anjiogenezisi uyarır. Mezankimal ve epitel hücre mitogenezisini uyarırlar. (Yu 2003).

- Platelet Derived Angiogenesis Factor (PDAF)

PDAF trombosit kaynaklı anjiogenez faktörüdür. PDAF yeni damar oluşumunu ve damarın geçirgenliğini artırır. Endotel hücrelerin mitogenezisini uyarır (Weibrich ve ark. 2003;Weibrich ve Kleiss 2002).

Hücre tipi	İlgili büyüme faktörü
Lökosit	PDGF, VEGF
Nötrofil	MMP-9, IL-1 β
Monosit	IL-1 β
Trombosit	PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, VEGF, TGF- β

Tablo 2.1: Trombositten zengin kan preparatlarının içerisinde bulunan farklı hücrelerden salınan büyüme faktörleri (Wasterlain ve ark 2012)

2.3.1.4. Sitokinler

- Enflamatuar sitokinler:

Enflamatuar sitokinlerin içerisinde en önemlileri IL-6, IL-1 β ve TNF- α 'dır. T Helper lenfositleri IL-1 β tarafından uyarılarak enflamasyon kontrol edilir. IL-1 β , TNF- α ile beraber yeni kemik formasyonunu engelleyip bunun yanı sıra kemik yıkımını artırır. TNF- α , enflamatuar hücrelerinin sitotoksitesini ve fagositoz kapasitesini IL-6 ve IL-1 sentezini arttırmaları. IL-6, T lenfositler için aktivatör, B lenfositler için ise farklılaşma faktörüdür ve antikor salınmasını uyarır (Gaur ve Aggarwal 2003; Dohan ve ark. 2006).

- İyileşme sitokinleri:

IL-4 ve VEGF iyileşme sitokinleridir. IL-4'ün enflamasyonda olan esas görevi IL-1 β aracılığıyla gerçekleşen tüm enflamatuar sinyal yollarını engelleyerek iyileşmeyi desteklemektir (Tamimi ve ark. 2007).

Endotel hücrelere özel etkisi bulunan VEGF, PDGF süper ailesinin üyesidir . PDGF, TGF- α , TGF- β gibi etkenlerin yanında, VEGF'yi uyarıcıların başlıca sebebi hipoksidir (Li ve ark. 2005; Almodovar ve ark. 2009). Var olan lokal kan damarlarından gelişen anjiogenezisde, VEGF endotelial hücre migrasyonu, proliferasyonu ve motilitesini uyararak anjiogenezi gerçekleştirir (Andrae ve ark. 2011). VEGF, kemik oluşumu boyunca hipertrofik kondrositlerden ve osteoprogenitörlerden salınarak

damarlanmayı gerçekleştirir ve kondrositlerle osteoblastların farklılaşmalarında önemli rol oynarlar (Keramaris ve ark. 2008; Wang 2011).

2.3.1.5. Fibrinojen

Koagülasyon reaksiyonları neticesinde oluşan ve son ürün olan fibrinojen, fibrin monomerlerinin birincil molekülüdür. Su içerisinde çözünebilen fibrinojen, trombinin etkisi ile beraber su içerisinde çözünemeyen fibrin yapıya dönüşerek yarada bulunan skatrisyel matriksin ana yapısını meydana getirir. Fibrinojen, doku hasarlanmasına yanıt olarak meydana gelen makrofaj ve monositlerin aktivitelerini düzene sokarak, iyileşme sürecinde oluşan rejeneratif ve enflamatuvar reaksiyonları dengede tutar (Flick ve ark. 2004). Fibrin matriksin damarlanma özelliği fibrin yapının üç boyutlu anatomisi ve fibrin ağ içerisinde kalan sitokinlerin aktiviteleriyle açıklanır (Van Hinsbergh. 2001; Dohan ve ark. 2007; Choukroun ve ark. Part IV, 2008).

Trombositten zengin kan preparatlarının yapısında bulunan fibrin ağının yoğunluğu ve biyokimyasal özellikleri bireyden elde edilen kanda bulunan fibrinojen ve trombin oranına bağlıdır. Trombin konsantrasyonunun yüksek olması hızlı polimerizasyona sebep olur ve böylelikle sıkı bir ağ yapı meydana getirir. Bu sıkı olan ağ yapı hücre göçünü ve sitokin salınımını engeller. Bunların tersine yavaş polimerizasyonsa sitokin salınımına ve hücre göçünü sağlayan esnek fibrin ağ oluşmasına izin verir (Van Hinsbergh 2001; Dohan ve ark. Part IV. 2008;Dohan ve ark. 2014).

Kişiden kişiye farklılık gösteren fibrinojen, genetik çeşitliliğe sahip bir protein molekülüdür. Bireyin kendi kanından, herhangi bir katkı maddesi eklenmeksizin santrifüj edilerek oluşan TZF’de bulunan fibrinin polimerizasyonun miktarı ve ağsı yapısı bireye özgüdür. Fakat bireyden alınarak elde edilen kanın sıgır trombinini ile birlikte polimerizasyonunun sonucunda oluşan TZP jelin ağsı anatomisi bireye özel değildir, eklenen sıgır trombinin niteliği ve miktarına göre farklılık gösterir (Wasterlain ve ark. 2012; de Maat ve ark. 2005;).

2.3.1.6. Fibrin

Fibrinojenin trombin ile aktivasyonu neticesinde oluşan protein yapıya fibrin denir. Plazmada ve trombositlerde bulunan α granüllerinde yer alan fibrin molekülü

hemostaz sırasında trombositlerin agregasyonlarında önemli rol oynar. Trombosit tıkaçında doğal bir yapıştırıcı olarak çalışan fibrinden ötürü oluşan pıhtı, yeni meydana gelen damarsal ağa koruyucu olacak bir duvar rolü oynar (Dohan ve ark. 2005; Yazıcı ve ark. 2015).

Fibrin ağın içerisinde vitronektin, fibronektin ve trombospodin yer alır (Nacopoulos ve ark.2014).

Doku mühendisliğinde kullanılan trombositten zengin kan preparatları, yaralanma neticesinde trombosit tıkaçı içinde olan fibrin matriksin taklidi, ağ yapıda, farklı sitokinler ve büyüme faktörleri bulunduran bir yapı oluşturma amacıdır. Bu matriksin fonksiyonu, yapısı, fibrinojen konsantrasyonu, stabilizasyon zamanı, fibrin sıklığı ve polimerizasyon derecesi uygulamanın yapıldığı dokunun rejenerasyon yeteneğini direk etkiler (Laurens 2006; Dohan 2009).

2.3.2. Trombositten Zengin Kan Ürünlerinin Sınıflandırılması

Oral ve maxillofasial cerrahisinde trombosit preparatlarının uygulanması son 15 yılda yaygınlaşmıştır. Fakat bu preparatların terminolojileri, hazırlanma teknikleri, materyalin yapısı ve nerelerde uygulanabileceğiyle alakalı yayınlanmış olan ortak bir karar olmamasından dolayı “Periodontoloji, Oral Cerrahi, Estetik ve İmplant Dişhekimliği Organizasyonu (POSEIDO)” 2013’de trombositten zengin kan preparatlarının sınıflanmasıyla ilgili rehber yayınlamıştır (Dohan Ehrenfest ve ark. 2013).

Bu rehber oluşturulurken preparatların yapısı ve preparatlarda bulunan hücre miktarları gözetmeksizin trombosit ürünlerinin tümü sınıflandırmaya dahil edilmiştir. Bunun yanı sıra lökosit miktarı ve fibrin ağının yapısı esas alınarak, bu farklılıkların ürünlerin deneysel ve klinik kullanımlarında yarattığı etkiler gösterilmiştir (Dohan Ehrenfest ve ark. 2013). Bu değerlendirmelere bağlı olarak ürünler dört ana gruba ayrılmışlardır:

2.3.2.1. Saf- Lökositten Fakir Trombositten Zengin Plazma (S-TZP)

Hastadan elde edilen venöz kanın santrifüjüyle olan trombosit aktivasyonunun ardından düşük yoğunluktaki fibrin ağı bulunan ve lökosit bulundurmeyen preparat eldesi meydana gelir. Bu preparat likid halde, spor hekimliğinde özellikle tendon ve

eklem yaralanmalarında; jel formu hazırlanarak cilt yaralanmalarında ya da fibrin yapıştırıcı gibi dikiş aralarına uygulanabilir. (Dohan Ehrenfest ve ark.2014).

Hematoloji laboratuvarlarında bulunan hücre seperatörleri ile plazmaferez yöntemiyle ya da büyüme faktörü bakımından zengin plazmanın hazırlanması yöntemiyle eldesi sağlanır. Plazmaferez yöntemi olarak adlandırılan plazma değişim işlemi, tüm kanın vücudun dışına alınarak kandan plazmanın ayrıştırılıp geriye kalan hücresel kısmın replasman sıvısıyla beraber tekrardan dolaşıma iadesi esasına dayanan bir yöntemdir. Kan bankasından elde edilen kanın üst üste plazmafereziyle trombositler konsantre halde hazırlanarak laboratuvar ortamında elde edilebilmesinin yanı sıra, ameliyathane ortamında veya dental ünitde operasyon öncesinde ya da esnasında hazırlanabilir. Fakat laboratuvar koşullarında elde edilen S-TZP’de, farklı bir donörün kanının kullanılmasından ötürü otolog etki göstermez ve enfeksiyon riski taşır. Bunun yanı sıra laboratuvar ortamının sağlanmasının maliyeti fazladır. Enfeksiyon riskinin azaltılması, maliyetin düşürülmesi ve otolog ürün eldesi için iki farklı ticari sistem piyasada yer alır. Bu sistemlerden biri Anitua’nın geliştirdiği büyüme faktörünce zengin plazmanın hazırlanma yöntemi (Endoret, BTI Biotechnology Institute, Vitoria, İspanya) ve diğeri ise Nahita’nın S-TZP sistemidir (Nahita, Navarra, İspanya) (Dohan Ehrenfest ve ark. 2014; Weibrich ve ark.2005; Dohan Ehrenfest ve ark.2009; Tamimi ve ark.2007).

2.3.2.2. Lökosit ve Trombositten Zengin Plazma (L-TZP)

Anitua tarafından ilk olarak 1999 yılında hazırlanan trombositten zengin plazmadır. L-TZP hastadan elde edilen 54 ml venöz kanın içerisinde antikoagülan 6 ml’lik sitrat dekstroze A bulunan tüplerde 3200 rpm hız ile 12 dakika boyunca (GPS I Trombosit Konsantrasyon Sistemi; Biomet, Warsaw, Indiana) santrifüj edilmesi ile elde edilir (Anitua 1999). Santrifüjün ardından tüpün en alt kısmında %55 haciminde olan eritrosit hücreleri, orta tabakada bulunan %5 hacimindeki trombosit ve üst tabakada yer alan %40’lık oranda trombositten fakir plazma (TFP) meydana gelir. İlk santrifüjün ertesinde tüpün üst kısmında yer alan L-TZP, TFP ve bir miktar eritrosit ile birlikte 30ml hacimde alınarak ikinci tüpe taşınır. Eritrosit ve L-TZP’nin ayrışabilmesi için daha yüksek hızda ve daha uzun süre ile ikinci bir santrifüj işlemi uygulanır. S-TZP’ya benzer şekilde, bu grupta yer alan tüm ürünler likit ya da jel formda

kullanılabilmektedir. L-TZP jel üretebilmek için, elde edilmiş olan 6 ml L-TZP, ve %10'luk kalsiyum klorid çözeltisi içerisinde bulunan 1,5 ml 1600 U/ml sığır trombiniyle karıştırılır. L-TZP'nin bu teknikle hazırlanması yaklaşık 30 dakika sürmektedir. (Mazzucco ve ark. 2008; Bielecki ve ark. 2007; Weibrich ve ark. 2003; Dohan Ehrenfest ve ark. 2014; Dohan Ehrenfest ve ark. 2009).

L-TZP'nin içeriğinde trombosit, trombin, lökositler, trombositlerden salınan sitokinler, büyüme faktörleri, dolaşımda yer alan kök hücreler ve kalsiyum klorit bulunur. L-TZP jelde yüksek miktarlarda doğal fibrinojen ve trombosit bulunur. Bu trombositlerin aktivasyonu ile meydana gelen büyüme faktörlerinin yardımıyla yara iyileşmesi uyarılır. (Garg 2000).

Oral implantolojide L-TZP sinüs tabanının yükseltilmesi operasyonlarında, soket koruma tekniğinde, kret ogmentasyonlarında, serbest dişeti greftlenmesinde, yumuşak doku fleplerinde ve bağ dokusu greftlerinde uygulanmaktadır. Sinüs tabanının yükseltilmesinde L-TZP jel halinde olarak, direk olarak sinüs membranı üzerinde ya da membran perforasyonlarında kullanılabilir. (Rosenberg ve Torosian2000). Alveol kretinin ogmentasyonunda greft ve L-TZP kombinasyonları uygulanabilmektedir. Soket koruma yönteminde ise greft materyalleri ile beraber ya da tek olarak kullanılabilir. İmplant yüzeyi açığa çıkmış durumlarda serbest yumuşak doku grefti kullanılacaksa verici bölgeye hemostazı sağlamak amacıyla TFP ya da L-TZP uygulanabilir. Alıcı sahaya yerleştirilmenin öncesinde bağ doku grefti L-TZP ile kaplanabilir (Vijayalakshmi ve ark.2012).

Trombositten zengin plazma içerisindeki lökosit etkinliği hakkında görüş farklılıkları bulunur. Kimi araştırmacılar; yüksek miktarlarda lökositin yara sahasına uygulanmasının iyileşme süresini uzatacağını ya da katabolik proenflamatuar sitokinlerin sentezlenmesini arttıracaklarını savunmaktadırlar (Roman-Blas ve ark.2007; McCarrel ve Fortier2009). Kimi araştırmacılar da lökositlerin ilgili alanda antimikrobiyal etki sağladığını ve büyüme faktörlerinin salınımını arttırdığını belirtmektedirler (Zimmerman2001).

2.3.2.3. Saf- Lökositten Fakir Trombositten Zengin Fibrin (S-TZF)

Hastadan elde edilen venöz kanın santrifüjünün ardından lökosit bulundurmeyen ve yüksek yoğunluktaki fibrin ağı bulunan ürün oluşturulur. Elde edilen bu ürün yalnızca jel formundadır ve enjekte edilemez. Bu sebepten dolayı fibrin yapıştırıcıların yerine uygulanamaz. S-TZF'nin eldesinde kullanılan tek sistem Fibrinet PRFM'dir (Cascade Medical, Wayne, NJ, ABD). L-TZF ile kıyaslandığında bu ürünün hazırlanışının daha zor ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle kullanımı azdır. (Dohan Ehrenfest ve ark.2014; Dohan Ehrenfest ve ark.2009).

2.3.2.4. Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin (L-TZF)

İlk olarak 2001 yılında, L-TZF protokolü Fransa'da Joseph Choukroun tarafından ağız, diş ve çene cerrahisinde kullanılmak için geliştirilmiştir. Lökosit, trombosit ve büyüme faktörleri bakımından zengin bir membran oluşturmayı amaçlayan L-TZF ikinci nesil trombosit preparatı olarak adlandırılmaktadır. Bu protokol için özelleştirilmiş tıbbi bir alete ihtiyaç yoktur ve tüm hekimlerce kolaylıkla uygulanabilmektedir. TZF ya da fibrin yapıştırıcının tersine pıhtının eldesinde hiç bir ek materyal yardımı yoktur, otologdur. Hastadan alınan venöz kan 10 ml'lik içi boş kuru silika tüplere toplanarak 2700 rpm 12 dakika ya da 3000 rpm 10 dakika santrifüj edilir (,PC-02 kiti Nice, Fransa). Bu teknikte kana dışarıdan bir antikoagülan eklenmediğinden dolayı kan tüp çeperine temas ettiği andan itibaren pıhtılaşma süreci başlar. Antikoagülan yokluğunda trombositlerin aktive olması ve de fibrin polimerizasyonu hemen tetiklenir. Fibrinojenin trombinler tarafından fibrine dönüştürülmesinin öncesinde tüpün baş kısmında fibrinojenler toparlanır. Ardından ortasında toplanırlar. Fibrin ağ içerisinde trombositler hapsolülür. Bu nedenden dolayı santrifüj sonrasında tüpün en üstünde hücresiz plazma, tabanında eritrositler ve ortasında L-TZF pıhtı kalacak şekilde üç ayrı tabaka oluşur. (Anitua ve ark.2004; Choukroun ve ark.2006; Choukroun ve ark.2001).

Tekniğin başarısı, kan alımının ardından kanın santrifüj cihazına transferi arasında geçen süreye de bağlıdır. Tüp içerisinde antikoagülan madde bulunmadığından ötürü kanın, tüpün iç çeperiyle temasıyla beraber fibrin polimerizasyonu başlar. Pıhtılaşma sürecine başlayan venöz kanın santrifüjünün ardından az miktarda TZF eldesi olur. (Dohan ve ark. Part I,2006).

L-TZF'nin eldesi sitokinlerin ve trombositlerin doğal fibrin ağının içerisinde hapsedilmesiyle uygulanan bir yöntemdir. Sitokinler iyileşme ve inflamasyon için kilit rol oynarlar. Yerleştirildikleri alanda epitel hücre migrasyonu ile birlikte damarlanmayı da sağlarlar. Bunun yanı sıra içerisinde bulundurduğu lökositler ve lökosit migrasyonunu tetiklemesi ile yara alanını enfeksiyonlardan korur (Dohan ve ark. Part III,2006). İçeriğinde bulunan sitokinler ve büyüme faktörleri ile yara iyileşmesinde hızlandırıcı etki yaparlar. Bu özelliklerinden dolayı alveolitis riskine karşı ve soket koruma işlemlerinde kullanılabilir (Choukroun ve ark. Part IV,2006). L-TZF içerisinde koagülasyonda büyük öneme sahip olan trombospodin-1'in yoğun olarak salınıyor olması, bu preparatın yalnız iyileşmeyi olumlu yönde etkilemesi değil aynı zamanda cerrahi sahada kanamayı kontrol edici bir ajan olarak da uygulanabileceği sonucuna ulaşılmıştır (He ve ark,2009; Dohan ve ark. 2006;Dohan ve ark. 2006a, Dohan ve ark.2006b, Dohan ve ark.2006c,).

2.3.2.5. Titanyum ile Hazırlanmış Trombositten Zengin Fibrin (T-TZF)

Yumuşak dokunun iyileşme sürecinde L-TZF'nin diğer otojen olmayan materyaller ve subepitelyal bağ dokusu greftlerine kıyasla başarılı olduğu kanıtlanmıştır (Tunalı ve ark.2015). L-TZF'nin insanda 7-11 gün olan rezorbsiyon süresinin, olumlu yumuşak doku iyileşmesi adına yeterli olduğu ancak yönlendirilmiş kemik rejenerasyonundaki başarının belirsiz olduğu belirtilmektedir (Tunalı ve ark.2015; Del Corso ve ark.2009).

O'Connel, L-TZF'de fibrin oluşumu ve trombositlerin aktivasyonunda kanın santrifüjü sırasında, otolog kana silika parçalarının geçtiğini, bu durumun da hasta sağlığını olumsuz yönde etkileyebileceğini savunmaktadır (O'Connell2007).

Tunalı ve arkadaşlarının 2013 yılında öne sürdükleri trombosit aktivasyonu sırasında silikaya kıyasla, titanyumun daha fazla etkili preparat olduğu hipotezinden yola çıkılarak, silikanın yerine titanyum tüplerin kullanılmasıyla, bireyden elde edilen 9 ml'lik kanın 2800 rpmda 15 dakika satrifüj edilmiş ve titanyumla hazırlanmış trombosit zengin fibrin elde edilmiştir. (Tunalı ve ark,2013). POSEIDO tarafından T-TZF; 2013'de hazırlanan trombosit zengin kan preparatları sınıflamasında yer alan tabloda L-TZF başlığının altında yerini almıştır (Dohan Ehrenfest ve ark. 2013).

T-TZF,L-TZF ile karşılaştırıldığında histolojik yapıların benzer fakat T-TZF'nin daha küçük mikro boşluklu ve daha kalın fibrin ağına sahip olduğu görülmüştür. Bunun

sebebi, titanyum materyalinin silikaya kıyasla kana daha iyi uyum göstermesiyle TZF'nin fibrin matriksinin daha güçlü yapıya sahip olduğu öne sürülmüştür. Bireyden elde edilen kanın, santrifüj sırasında titanyum tüpün iç çeperine temasıyla fibrin polimerizasyonu başlar. Elde edilen fibrin yapı, doğal koagülasyon süreciyle oluşan fibrin matrikse benzer özellik gösterir ve silika tüp içerisinde elde edilen fibrin yapıya kıyasla daha iyi polimerize olmaktadır. Dokuda; doğala daha yakın, daha güçlü ve sıkı bir fibrin matrikse sahip T-TZF, L-TZF'ye kıyasla daha uzun süre rezorbe olmaksızın bulunur. Bu durum yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda T-TZF'nin yeni kemik meydana gelmesi için çatı görevini üstlenmesini sağlar ve bu materyale öteki trombosit zengin kan ürünlerine kıyasla daha fazla osteokondüktif etki kazandırır (Tunalı ve ark.2015). Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizinde lökosit miktarında ve trombosit aktivasyonunda fark bulunmadığı belirtilmiştir. Silika partikülünün elde edilen trombosit konsantratıyla ameliyat alanına taşınma riski ortadan kalkmıştır (Tunalı ve ark.2013).

Trombosit Konsantratları Sınıflaması ve Terminoloji	Üretim Yöntemi (otomatil/manuel, genel adı, detaylı adı, firma, şehir, ülke)	
S-TZP (Saf Trombosit Zengin Plazma), Trombosit aktivasyonundan önce (S-TZP jel, Trombosit aktivasyonundan sonra)	O	-Hücre ayırıcı TZP (deneysel) -Vivostat PRF (Vivolution, Alleroed, Danimarka)
	M	-PRGF/ Endoret (BioTechnology Institute, Vitoria, İspanya) -E-PRP (Göz Trombosit Zengin Plazma, deneysel) -Nahita PRP (Nahita, Navarra, İspanya)

L-TZP (Lökosit ve Trombositten Zengin Plazma) Trombosit aktivasyonundan önce (L-TZP jel, Trombosit aktivasyonundan sonra)	O	-PPCS PRP (Trombosit Konsantratu Toplama Sistemi, 3I, Palm Beach Gardens, FL, ABD) - SmartPReP TZP (Harvest Corp, Plymouth, MA, ABD) - Magellan PRP (Magellan APS Medtronic, Minneapolis, MN, ABD) - Angel PRP (Angel Tam Kan İşleme Sistemi (AWBPS), Sorin Group, Mirandola, İtalya) - GPS PRP (Biomet Biologic, Warsaw, IN, ABD)
	M	- Friadent PRP (Friadent- Schütze, Viyana, Avusturya) - Curasan PRP (Curasan, Kleinostheim, Almanya) - Regen PRP (Regen Laboratuvarı, Mollens, İsviçre) - Plateltex PRP (Plateltex, Prague, Çek Cumhuriyeti) - Ace PRP (Cerrahi Destek ve Cerrahi Bilim Sistemleri, Brocton, MA, ABD)
S-TZF (Saf Trombositten Zengin Fibrin)	M	Fibrinet PRFM (Cascade Medical, Wayne, NJ, ABD)
L-TZF (Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin)	M	-Intra-Spin L-PRF (Intra-Lock, Boca Raton, FL, ABD) -Ti- PRF (Titanyum ile hazırlanmış TZF) (deneysel)

Tablo 2.2: POSEIDO 2013 rehberine göre trombosit konsantratlarının elde edilme yöntemlerinin dört ana başlık altında sınıflandırılması. O: İşlemler otomatik prosedürle gerçekleştirilir. M: İşlemler manuel prosedürle gerçekleştirilir (Dohan Ehrenfest ve ark, 2013).

2.4 Dental İmplantlar

2.4.1. Dental İmplantların Tarihçesi

İmplant kelimesi latin kökenli olup anlamı canlı dokulara ve insan vücuduna yerleştirilen canlı olmayan cisimlerdir. Dental implantlara ait ilk çalışmalar Çin’de İmparator Chin-Nong’un MÖ 3000 yıllarında diş eksikliklerinin tedavisinde akupunktur, gümüş ve altın iğnelerle implantasyon ve reimplantasyon çalışmaları şeklinde olarak görülmektedir(Balaji 2007).

Harris ve ark. 19. Yüzyılda California’da ilk olarak kemik içi implantı demirden yapmayı denemiştir. Lewis ve ark. ise çekim alanının ölçüsünü alarak, çekim yerinin anatomisine uygun implant yapmaya çalışmış, ancak başarılı olamamışlardır.(Reva ve ark. 2003).

Linkow ve ark. 1968’de; o zamana kadar denenmiş implantlardan farklı olarak, yüzey ve derinlik kavramlarının dışında genişlik boyutunu da göz önüne alarak blade tip implantları geliştirmişlerdir.(Linkow ve ark. 1970; Misch 1999; Taylor ve Agar 2002).

Günümüze dek birçok şekil ve yapıda implant sistemi geliştirilmiştir ve bu başlıkla birçok çalışma yapılmıştır. Esposito ve ark. nın 1998de oluşturduğu implant sınıflaması şu şekildedir (Esposito ve Irsch JM 1998):

- Subperiostal implantlar
- Ramus Frame implantlar
- Endosseous implantlar
- Transosteal implantlar

2.4.2. İmplant Makromorfolojisi

İmplant şekli, yüzeyine eklenen makro düzensizlikler, yüzeyinde yivlerin varlığı gibi implantın kemikle mekanik bağlantısının artırılmasına katkıda bulunan işlemlerin hepsi implantın dizaynını oluşturmaktadır (May ve Romanes 2002). Bu zamana dek üç farklı tipte implant dizayn edilmiştir. Bunlar;

1. Silindir tip implantlar
2. Vida tip implantlar
3. Blade tip implantlardır (Bischoff ve Nedir 2004).

May ve Romanos'un 2002 yılında yaptıkları çalışmada implant makromorfolojisinin implantın primer stabilitesinde büyük rol oynadığını belirtmişlerdir. Çalışmaların bir çoğunda primer stabiliteyi ve yüzey alanını arttırdığı için vida şeklinde olan implantların tercih edilmesini öne sürmüşlerdir. Her iki çenede de yivi olmayan ve pürüzsüz implantların kullanıldığı çalışmalarda genelde başarılı olunmadığından dolayı ve primer stabiliteyi de artırma amacıyla pürüzlü ve yivli implantların kullanımı önerilmektedir (May ve Romanes 2002).

İmplant yüzeylerine ilave edilen makro düzensizlikler; oluk, çıkıntı ve çentik gibi şekillerle olabilirler. Bu ilavelerle kemik ile implant arasında mekanik bir bağ söz konusu olur. Bunun yanısıra implantların içleri boş ya da dolu, duvarları açılı, birbirine paralel ya da basamaklı şekillere sahiptirler. Anatomik olarak yuvarlak, düz ya da apikal sonlanabilirler (Sykaras ve ark. 2000).

Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonucunda üç tip yiv dizaynı öne çıkarılmıştır. Bunlar :

- 1) V-tipi yivler
- 2)Kare tipi yivler
- 3)Butress (Destekli) yivlerdir.

Mailath ve ark. geniş çapla tasarlanmış silindirik implantların, konik implantlarla kıyaslandığında stresleri çevre kemik dokulara düzenli olarak dağıtıldığını göstermişlerdir(Mailath ve ark. 1989).

Reiger ve ark. yaptıkları çalışmalarında farklı kemik içi implantların baskı altında davranışlarını incelemiş ve bunların arasında silindirik implantların içerisinde

bulunduğu üç tip implantta da boyun bölgelerindeki kemikte rezorpsiyona rastlandığı belirtilmiştir.(Rieger ve ark 1989)

2.4.3. İmplant mikromorfolojisi

Uygulanan dental implantların biyouyumluluklarının gerçekleşebilmesi için yüzey özelliklerinin gözenekli olması gereklidir. Bu şekilde kaliteli bir osseointegrasyon sağlanmakta ve implant yüzeyinde kemik oluşumu indüklenmiş olmaktadır. Yüzey tabakası modifiye edilerek konkav veya konveks yüzeylerin oluşumu sağlanmaktadır.

Titanyum veya hidroksiapatit plazma spreyle kaplanma, kimyasal veya fiziksel buhar biriktirme işlemleriyle konveks yüzey oluşturma; kumlama gibi mekanik işlemlerle ve alkali/asit ile dağlama gibi kimyasal işlemlerle konkav yüzey oluşturulmaktadır (Lim ve ark. 2001).

Klinik çalışmalarda, kaplama tekniğiyle üretilen implantların implantasyon sırasında mekanik yönden yeterli dayanıklılık gösteremedikleri görülmüştür. Bu nedenden dolayı bu teknikle üretilen implantların olumlu başarılarına karşın genellikle kumlama ya da asitleme teknikleriyle üretilen implantlar kullanılmaktadır.(Nishimoto 2008; Thull 2002; Velasco-Ortega ve Jos 2010) Bunun yanı sıra kumlama işlemi esnasında implant yüzeyinde oluşan negatif yük de osseointegrasyonda olumlu yönde etki ettiği gözlemlenmiştir.(Guo ve ark. 2012)

2.4.4. İmplant yüzey modifikasyon çeşitleri

2.4.4.1. Fiziksel ve kimyasal modifikasyonlar

İmplant yüzeyinin enerjisini ve içeriğini değiştirme amacıyla uygulanan işlemler fizikokimyasal teknikler olarak isimlendirirler.(Keyf ve ark. 2003)

Yapılan çalışmalarda, x-ışını destekli fotoelektron spektroskopisi'le (XPS) titanyum plakları incelendiği zaman yüzeyde bulunan materyalin saf titanyumdan değişik olarak karbon kirliliğine sahip olduğu gözlemlenmiştir. XPS'le yapılan incelemede, hava ile temasta olan implant yüzeyinde, hiç kullanılmamış implantlar olsalar bile, TiO₂ tabakası

ile karşılaşmıştır. Bu durumun sebebi ise titanyum implantların havayla temas ettikleri anda yüzeylerinde bulunan titanyumun oksitlenerek yüzeyinin TiO_2 'ye dönüşmesi olarak gösterilmektedir.(Ameen ve ark. 1993; Mouhyi ve ark. 1998)

İmplant yüzeyinde oluşabilecek kontaminasyonun önüne geçmek amacıyla kullanılan en etkili teknik Glow-Discharge (GD) tekniğidir.(Vargas ve Baier 1992) Bu teknik; doku adezyonunu ve yüzey enerjisini artırma amacıyla kullanılır. Bu teknikle implant yüzeyinde bulunan tüm mikroorganizmalar yüzeyden uzaklaştırılır ve mikroorganizmalar bakımından temiz ve bunun yanı sıra elektriksel olarak yüklü yüzey elde edilir. Elektrostatik bakımdan yüklenmiş bu yüzeylerin doku ile bileşiminde bağlayıcı etkisinin bulunduğu düşüncesinin aksine; yapılan bazı araştırmalarda ise elektrostatik bakımdan yüksüz ve yüklü yüzeylerin her ikisinin de çevresinde kemik oluşumuna rastlanmıştır. (Vargas ve ark. 1992; Kasemo ve Lousmaa 1988)

2.4.4.2. Biyokimyasal modifikasyonlar

Biyokimyasal yöntemlerle oluşturulan yüzey modifikasyonlarının esas amacı; implant yüzeyine uygulanan biomateryallerle peptid, enzimler ve proteinleri uyararak kemik implant arasında olan osseointegrasyonu arttırmaktır. Bu amaca yönelik trombosit kaynaklı büyüme faktörü B1, biotransform büyüme faktörü BB ve interlökin büyüme faktörü gibi osteoindüktif etkileri bulunan biyolojik etkileri bulunan faktörleri osteoindüksiyonu yükseltmek için kemik-implant yüzeyine katılmaktadır. (Ong ve ark. 2004; Rahal ve ark. 2000)

2.4.4.3. Morfolojik modifikasyonlar

Yapılan çalışmalarda implant yüzeyinin pürüzlendirilmesiyle osseointegrasyonun ve mekanik stabilitenin arttığını gösteren çalışmalar vardır. Günümüzde morfolojik yöntemlerle implant yüzeyinin pürüzlendirilmesi için uygulanan başlıca iki teknik vardır. Bu teknikler; aşındırma ve ekleme teknikleridir (Cook ve ark. 1988; Galante ve Jacobs 1992).

2.4.4.4. Aşındırma teknikleri

Aşındırma tekniğinde uygulanan en yaygın methodlar; asitleme ve kumlamadır.(Karabuda ve Gültekin 2004)

-Kumlama:

Kumlama metodu ile implant yüzeyine titanyum di oksit (TiO_2), alüminyum oksit (Al_2O_3), trikalsiyum fosfat (TCP) ve hidroksiapatit (HA) partikülleri kullanılarak yüzeyde aşındırma yapılarak yüzey pürüzlülüğü sağlanmış olur.(Karabuda ve ark. 2004)

Bu işlemin uygulanmasının ertesinde dekontaminasyon işlemiyle implant yüzeyinde arda kalan partiküllerin komşu dokularda inflamatuvar cevap oluşturmalarına sebep verdiğini belirten birçok araştırma vardır (Van Noort 2002).

Kumlama işleminin ertesinde implantın yüzeyinde arda kalan partiküllerin implant çevresinde bulunan dokularda enflamatuvar cevap oluşturduğunu destekleyen çalışmalar bulunmasının yanı sıra kumlama sonrası implant yüzeyinde kalan Al_2O_3 iyonlarının osseointegrasyona negatif etkisinin olmadığını, bunun nedenininse bu partiküllerin biouyumlu özellik göstermesi, yüzeye yapışan partiküllerin az sayıda ve çok küçük olmasını gösteren çalışmalar mevcuttur (Kieswetter ve ark. 1996; Wennerberg ve Albrektsson 1996a; Wennerberg ve Albrektsson 1996b).

-Asitleme:

Asitleme tekniğiyle titanyum olan implant yüzeyleri hidroklorik (HCl), hidronitrit (HNO_3), hidrosülfirik (H_2SO_4) ve hidroflorik asit (HF) gibi kuvvetli asitlerle dağlanma yaparak pürüzlendirilir. Bu işlem ile implantın yüzeyinde 1,5 - 2 μm çapında mikro çukurlar oluşturulması amaç edinilir. Asitle pürüzlendirme işleminin osteointegrasyonu anlamlı şekilde arttırdığı ve TPS ile karşılaştırıldığı zaman daha fazla implant-kemik kontakt yüzeyi sağladığı belirtilmiştir.(Gu'Ehennec ve Soueidan 2007) Yapılan başka bir çalışmada, yalnız TiO_2 kumlama ile olan implantların TiO_2+HF ile asitlenmiş implantlara kıyasla daha az implant-kemik temasına sahip olduğu ve ters torklama değerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (Wennerberg ve Albrektsson 2009).

Kumlamanın ertesinde asitleme günümüzde en çok uygulanan implant yüzeyi pürüzlendirme tekniğidir. Aşıdırma yönteminde kullanılan iki farklı metod bulunur. Bu yöntemler aistleme-kumlama ve çift asitleme yöntemleridir(Cho ve Park 2003). Asitlenmiş ve kumlanmış implant yüzeylerinin; TPS ile örtülmüş, yalnız asitlenmiş ya da yalnız kumlanmış yüzeyli implantlarla kıyaslandığında daha yüksek implant-kemik kontağı sağlandığı belirtilmiştir(Puleo ve Thomas 2006).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada; asitleme ve kumlanma işlemi uygulanmış implantlar ile cilalanmış yüzeye sahip implantlar kıyaslanmış ve asitlenmiş-kumlanmış implantların cilalanmış yüzeyli implantlara kıyasla implant-kemik yüzey temas alanları anlamlı olarak fazla bulunmuştur.(Marinho ve ark. 2003)

2.4.4.5. Ekleme teknikleri:

Bu teknikle implant yüzeyine madde eklenerek pürüzlü yüzey elde edilmektedir. Güncel olarak uygulanan en yaygın metod, implant yüzeylerinin farklı materyallerle kaplanmasıdır. Kaplama tekniğiyle en fazla kullanılan iki yöntem biyoaktif kalsiyum fosfat seramik ve titanyum plazma sprej kaplamalardır. (Hayakawa ve ark. 2000; Weinlaender ve ark. 1992).

-Titanyum plazma sprej kaplamalı implantlar:

İlk olarak Schroeder ve ark. tarafından implant plazma sprej (TPS) kaplama yöntemi dental implantlar üzerinde uygulanmıştır ve modern kaplama yöntemlerinin başlangıcı olarak tanımlanmıştır. Kaplama yöntemlerinden en uzun süre uygulanan bu tekniktir. Temelinde implant yüzeyinin pürüzlülüğünü sağlayarak kemik ve implant temasının arttırılmasını amaçlamaktadır. (Schroeder ve ark. 1988; Haas ve ark. 1996)

Bu yöntemde 40 mikrometre büyüklüğünde titanyum hidrit partikülleri, yüksek derecelerde gaz akışına bırakılarak hızlandırılıp, kaplanması planlanan metal altyapı yüzeyine yapıştırmak amaçlanır (Haas ve ark. 1996). Bu teknik ile hidrojen ve argon

gibi soygazlar kullanılır. Kullanılan bu gazlar, işlem özelliği nedeniyle atomlarına ve elektronlarına ayrıışmış olarak bulunur. Gazların bu hallerine plazma hali adı verilmektedir (Schroeder ve ark. 1988).

HA ve TPS gibi metodların avantajları; uygun pürüzlü ve geniş yüzey alanını arttırma, primer stabilitenin artmasında gösterdiği başarı ve kemik – implant temasının artmasıdır. Bu metodların dezavantajları ise; kemik kaybı neticesinde implant yüzeyinde açılan kaplanmış implant yüzeyinin plak birikimi açısından elverişli alan sağlaması, kaplama tekniklerinin aşındırma tekniklerine göre daha karmaşık olmaları, HA kaplamaların implantın uygulanması esnasında ve ertesinde rastlanılabilen kaplamanın yüzeyden kopması, parçalanması ve erimesidir (Gross ve ark1997; Klein ve ark1994; Whitehead ve ark. 1993).

-Hidroksiapatit kaplamalı implantlar:

Hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), bir kalsiyum fosfat bileşenidir ve kemiğin mineral matriks içeriğinin ana bileşimidir. 1980'li yıllarda ilk olarak hidroksiapatit bileşiğinin biyouyumlu bir materyal olmasından yola çıkılarak implantların yüzeylerinin hidroksiapatit ile kaplanma düşüncesi ortaya çıkmıştır. (Puleo ve Thomas 2006).

HA kaplamalarda en uygun kaplama kalınlığı; implant şekline, kullanılan kaplama çözünürlüğüne, yapışma kuvvetine ve kristalin yapısına bağlıdır.(Miclau ve ark. 2007). HA kaplamanın kalınlığının artması kaplamanın stabilitesini arttırırken, bunun yanı sıra az olması mekanik özelliklerini arttırırken, rezorbsiyon riskinin ortaya çıkmasına sebep olur. Günümüzdeki kaplama teknikleriyle HA kaplama kalınlığı yaklaşık 50-100 mikron olarak elde edilir (Milorio ve ark. 2004).

-Biyoaktif kalsiyum fosfat seramikler:

Biyoaktif ve yüksek derecede biyouyumlu olan kalsiyum fosfat seramikler, kemik apozisyonunu indüklemek ve kemiğe uygulandıkları zaman implant-kemik yüzeyi arasında fibröz doku olmaksızın kemik yapımını uyarma gibi özelliklere sahiptirler. Bu tip avantajlarının yanı sıra mekanik olarak yeteri kadar iyi olmamaları sebebiyle kuvvetlere karşı yeterli direnci göstermezler. Bu sebepten dolayı implant yüzeyine kaplama olarak uygulanırlar. Bu seramiklerin osteofilik yapısından faydalanılarak daha başarılı bir kombinasyon yaratmak amaçlanır. TCP ve HA kalsiyum fosfat seramikleri ile kaplama tekniğinde kullanılmaktadır. Uygulamada asit ile dağlama işlemi de; tornalama ve kumlama işlemlerine ek olarak yapılır (Brond ve ark. 1990).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

Çalışmamızda:

- En düşük 35-40 kg ağırlığında 7 tane erkek koyun
 - 2 tane Rompun®, flakon 50ml, Bayer, Almanya
 - 49 tane 1 g seftriakson preparat (İsef, flakon, 1 g, İ.E Ulugay İlaç)
 - 3 tane ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı)
 - %7.5'lik polivinilpirolidon iyot solusyonu (Batticon, Adeka, Türkiye)
 - %10'luk polivinilpirolidon iyot solusyonu (Batticon, Adeka, Türkiye)
 - %70'lik etil alkol
 - Yapışkanlı film örtü (3M™ Steri-Drape™ Ensizyon Örtüleri)
 - 7,5 ve 8 numara 4'er tane endotracheal entübasyon tüpü
 - 15 tane pembe renk anjiokat
 - 4 şişe isofloran (Florane Likid, ABBOTT Laboratories, İngiltere)
 - 5 adet 1 litrelik izotonik sodyum klorür
 - Fizyodispenser ve dental anguldruva
 - Santrifuj Makinası
 - 10 tane 10ml boş vakumlu tüp (TıpKimSan)
 - 2 tane titanyum tüp
 - Dış çapı 9mm'lik trefin frez
 - Formaldehit çözeltisi (%10)
 - 28 tane 3.75mm çapında 10mm boyunda implant (Dentegris GmbH, Almanya)
 - İmplant uygulama seti (Dentegris GmbH, Almanya)
 - 1-2 mm gren büyüklüğünde 2 gr ksenojen kemik grefti (Bio-Oss, Geistlich, Almanya)
 - 4.0 yarım yuvarlak 16mm vicryl dikiş ipliği (Ethicon Coated Vicryl®, Johnson&Johnson)
 - 3.0 yarım yuvarlak 16mm ipek dikiş ipliği (Doğsan, Türkiye)
 - Cerrahi set
- kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

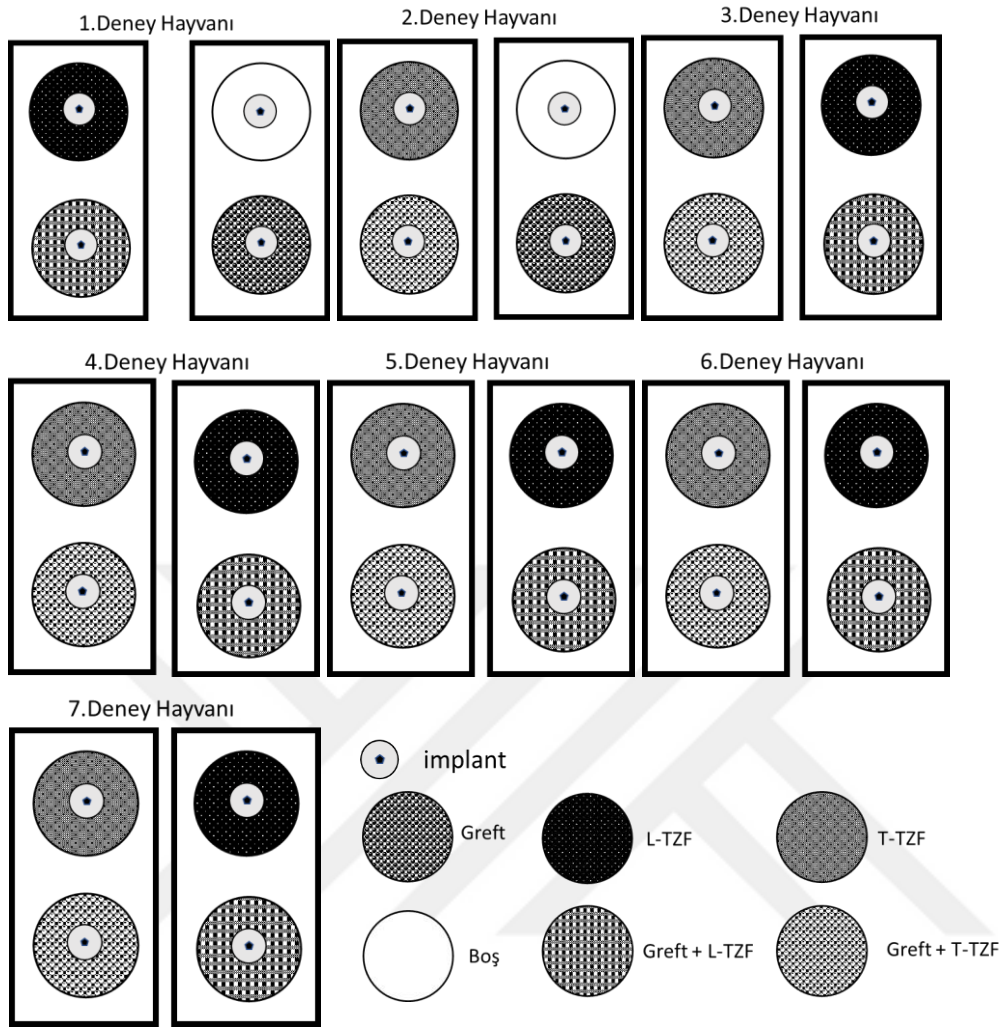
3.2.1. Deney hayvanları ve planlama

Tez çalışması; İstanbul Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kuruluna proje olarak sunulmuş, 28.11.2016 tarihli toplantıda onaylanmıştır. Ameliyathane çalışmalarında hayvanların kullanımı ve bakımında uluslararası etik kurallarına uyum gösterilmiştir.

Çalışmanın deney hayvanlarının ameliyatları İstanbul Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalında, kemik dokularının histolojik ve histomorfometrik incelemeleri İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Patoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir.

Deneklerde uygulanacak materyallerin planlanması:

- 1.Denek: Sağ ileumundaki defektlerden birincisi boş bırakıldı, ikincisine greft materyali uygulandı; sol ileumundaki defektlerden birincisine L-TZF, ikincisine L-TZF ve greft materyali karışımı uygulandı.
- 2.Denek: Sağ ileumundaki defektlerden birincisi boş bırakıldı, ikincisine greft materyali uygulandı; sol ileumundaki defektlerden birincisine T-TZF, ikincisine T-TZF ve greft materyali karışımı uygulandı.
- 3.Denek: Sağ ileumundaki defektlerden birincisine L-TZF, ikincisine L-TZF ve greft materyali karışımı uygulandı; sol ileumundaki defektlerden birincisine T-TZF, ikincisine T-TZF ve greft materyali karışımı uygulandı.
- 4.Denek: Sağ ileumundaki defektlerden birincisine L-TZF, ikincisine L-TZF ve greft materyali karışımı uygulandı; sol ileumundaki defektlerden birincisine T-TZF, ikincisine T-TZF ve greft materyali karışımı uygulandı.
- 5.Denek: Sağ ileumundaki defektlerden birincisine L-TZF, ikincisine L-TZF ve greft materyali karışımı uygulandı; sol ileumundaki defektlerden birincisine T-TZF, ikincisine T-TZF ve greft materyali karışımı uygulandı.
- 6.Denek: Sağ ileumundaki defektlerden birincisine L-TZF, ikincisine L-TZF ve greft materyali karışımı uygulandı; sol ileumundaki defektlerden birincisine T-TZF, ikincisine T-TZF ve greft materyali karışımı uygulandı.
- 7.Denek: Sağ ileumundaki defektlerden birincisine L-TZF, ikincisine L-TZF ve greft materyali karışımı uygulandı; sol ileumundaki defektlerden birincisine T-TZF, ikincisine T-TZF ve greft materyali karışımı uygulandı.(Şekil 3-1)



Şekil 3-1: Deneklerde uygulanan materyallerin planlaması

3.2.2. Preoperatif hazırlık

Tez çalışmasında 35-40 kg ağırlığında 7 tane erkek koyun kullanıldı. Denekler, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Çiftliğinden temin edildi.

Ameliyata alınacak deneklere, ameliyattan önce bir gün süreyle su ve yemek kısıtlaması yapıldı. Deney hayvanlarına ameliyat öncesi Seftriakson grubu antibiyotik (İsef,flakon,1 g,İ.E Ulugay İlaç) i.m olarak bir saat önce bir doz uygulandı.

3.2.3. Cerrahi operasyon

Çalışmamızda her denek hayvanına anestezi uygulanmadan önce TZF preparatları hazırlanmak üzere jugular venlerinden tüplere kan alındı(Şekil 3-2).

İlk denneğin jugular veininden iki silica tüpe, ikinci denneğin jugular veininden iki titanyum tüpe olmak üzere her bir tüpe 6ml toplamda 12 ml kan alındı. Üçüncü, dördüncü, beşinci, altıncı ve yedinci deneklerin her birinin jugular veininden ikisi silica tüp, ikisi titanyum tüp olmak üzere her bir tüpe 6ml toplamda 24 ml kan alındı. Tüpler

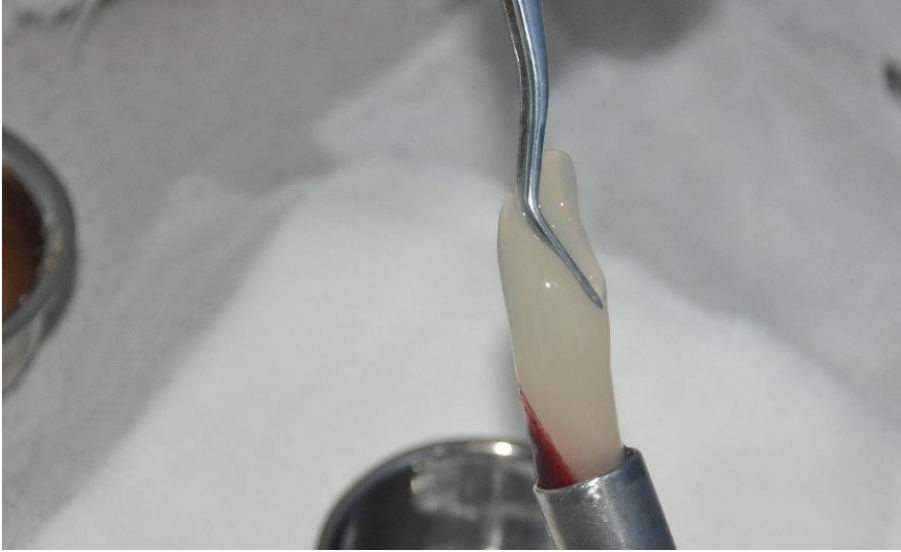
santrifuj aletinde (Hettich Eba 200) 2700rpm de 12 dakika işlendikten sonra trombositten zengin fibrinler gaz tampon üzerinde uygulamaya kadar bekletildi(Şekil 3-3).



Şekil 3-2: Jugular veinden kan eldesi



Şekil 3-3: Titanyum Tüplerin Santrifuj cihazına yerleştirilmesi

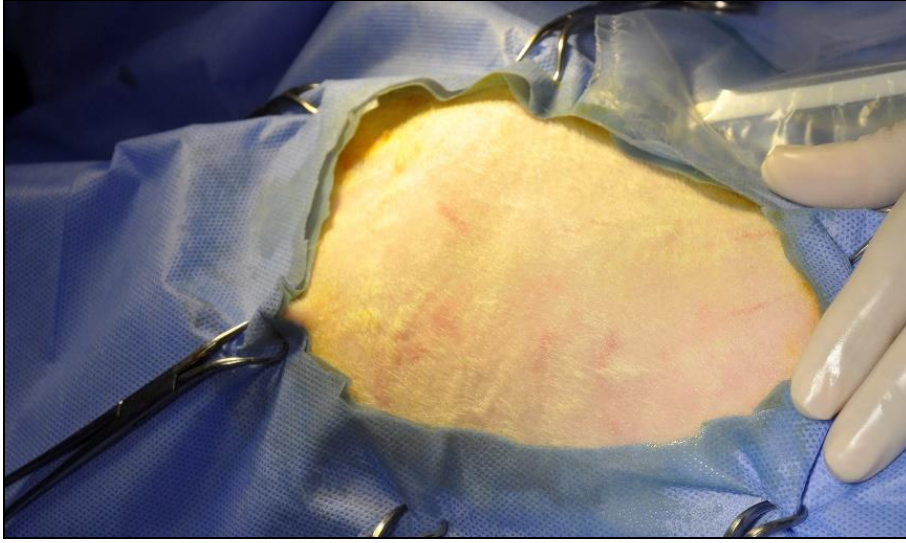


Şekil 3-4:Titanyum tüp ile elde edilen T-PRF görünümü

Deneklere pre-anestezik olarak xylazine (Rompun,Bayer,Almanya) 0,2-0,5mg/kg im ve ketamin hidroklorür (Ketalar,Eczacıbaşı) 5 mg/kg i.v uygulandı. Ardından isofloran (Florane,Abbott) ile genel anestezi sağlandı. Deneklerde genel anestezi sağlandıktan sonra kalça kılları tıraş edildi. Denekler ameliyat edilecek kalçaları üstte kalacak şekilde yan yatış pozisyonunda ameliyat masasına yatırıldı. Ameliyat bölgesinin derisi, önce %7.5'lik polivinilpirolidon iyot solusyonu (Batticon, Adeka, Türkiye) ile temizlendi ardından %10'luk polivinilpirolidon iyot solusyonu (Batticon, Adeka, Türkiye) ile dezenfekte edilip, %70'lik etil alkol ile temizlendi(Şekil 3-5). Bu işlemten sonra bölge steril serviyetlerle sınırlandırıldı. Ayrıca ameliyat bölgesi steril cerrahi alan sağlayan steril, yapışkanlı film örtüleriyle (3M™ Steri-Drape™ Ensizyon Örtüleri) örtüldü(Şekil 3-6).



Şekil 3-5: Cerrahi bölgenin steril edilmesi



Şekil 3-6: Cerrahi bölgenin steril servietlerle sınırlandırılması.

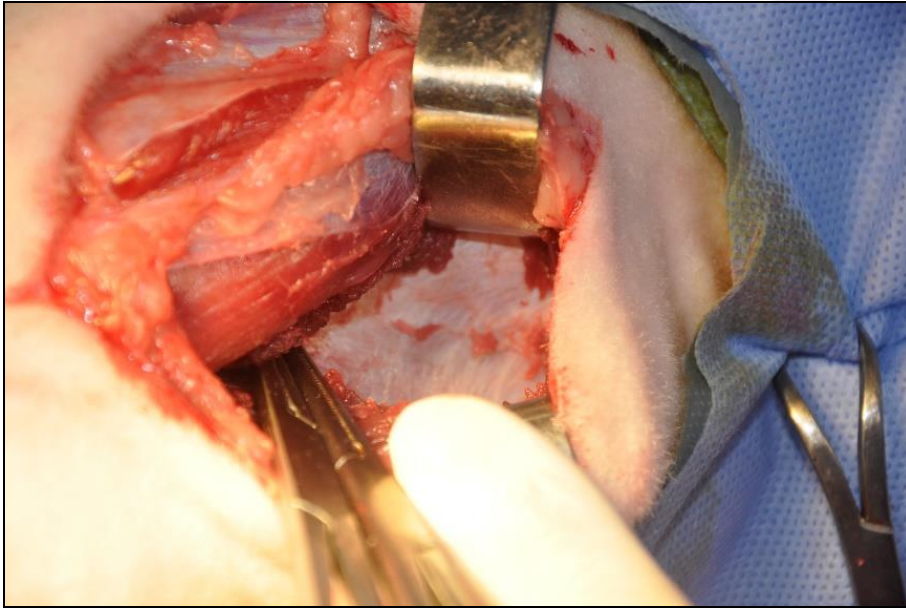
İliac krestin orta noktasına dik olacak şekilde 15 cm boyunca Tuber coxae dan tuber ischii ye kadar olan hat üzerinden deri insizyonu yapıldı(Şekil 3-7). Derialtı bağ dokusu ve yağlar diseke edildi. Musculus tensor fascia latae ensize edilerek musculus radius'a ulaşıldı(Şekil 3-8). Musculus gluteus radius ekartör yardımı ile çekilerek musculus gluteus profundus incertio ortaya çıkartıldı ve ala osis ilium' a ulaşıldı. İleumun kanadında 4cm yarı çapında bir alan ekspozite edildi(Şekil 3-9).



Şekil 3-7: Deri insizyonunun yapılması.



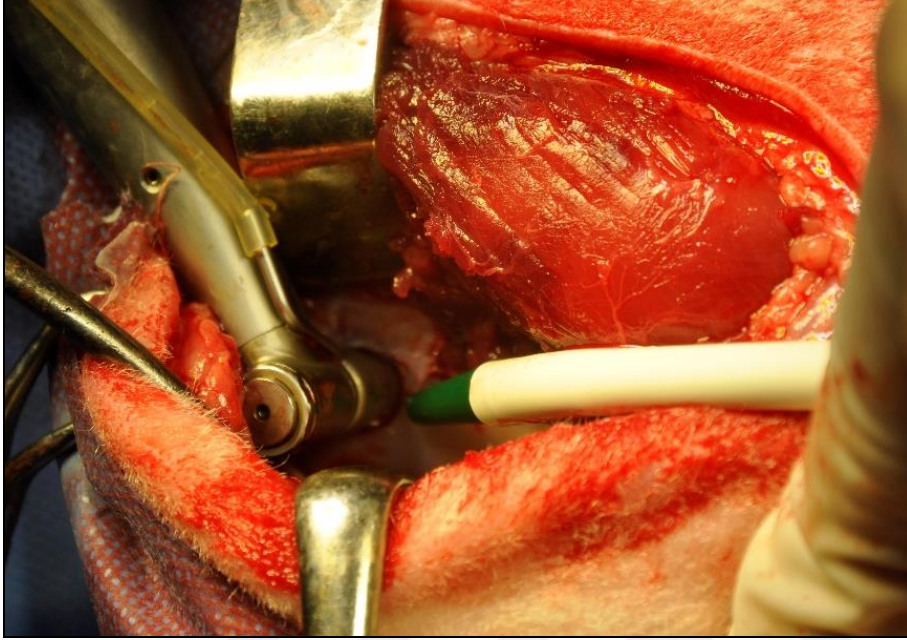
Şekil 3-8:Kas ve yumuşak dokuların diseke edilmesi



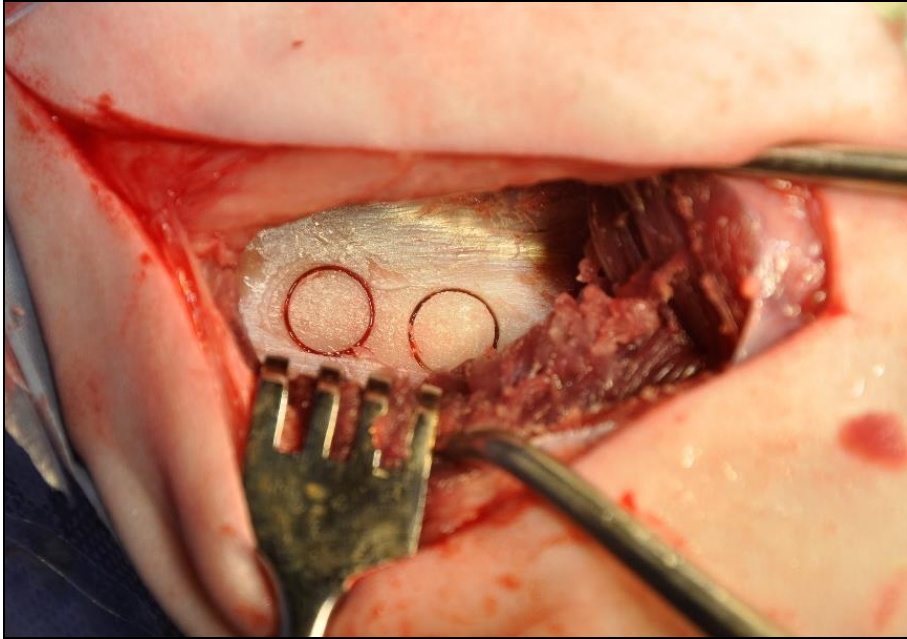
Şekil 3-9: İleum kanadının açığa çıkarılması

Fizyodispensıra bağlı angldruva ucundaki 9mm çaplı trefin frezi ile 800-1000 devir/dakikada steril serum fizyolojikle soğutma altında aralarında 5 er mm mesafe kalacak şekilde iki adet 3mm derinliğinde kaviteler hazırlandı(Şekil 3-10,Şekil 3-11). Hazırlanan kavitelerin ortalarına denk gelecek şekilde implant firmasına (Dentegris GmbH, Almanya) ait cerrahi seti kullanarak sırası ile işaretleme frezi, 2.0 mmlik ikinci frez, 2.80 mmlik üçüncü frez, 3.25 mm dördüncü frez kullanılarak kavite ağzından 10 mm derinliğinde implant kaviteleri hazırlandı(Şekil 3-12,Şekil 3-14). Çapı 3.75mm

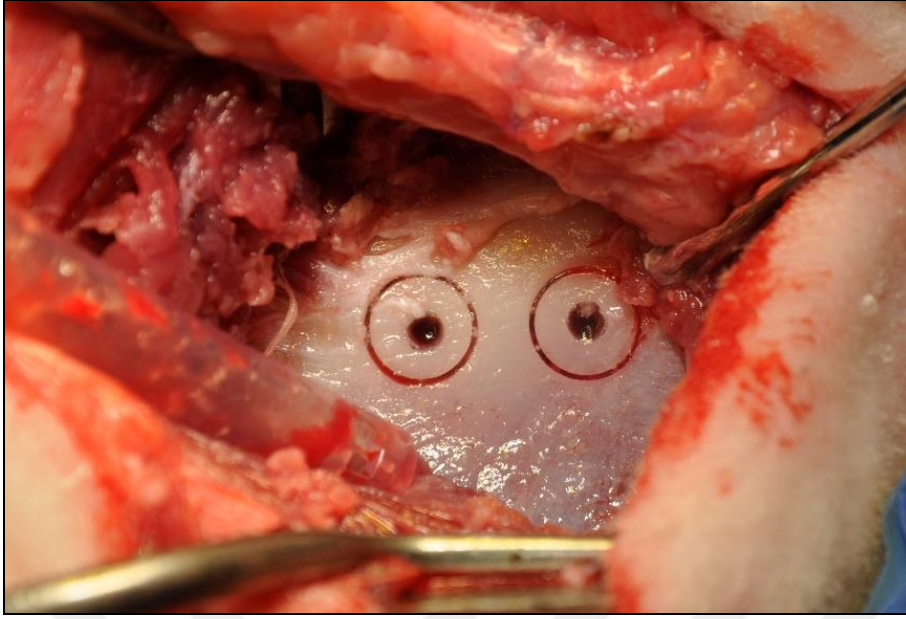
boyu 10 mm ikişer adet dental implant (Dentegris GmbH, Almanya) her iki ileuma yerleştirildi(Şekil 3-15,Şekil 3-16).



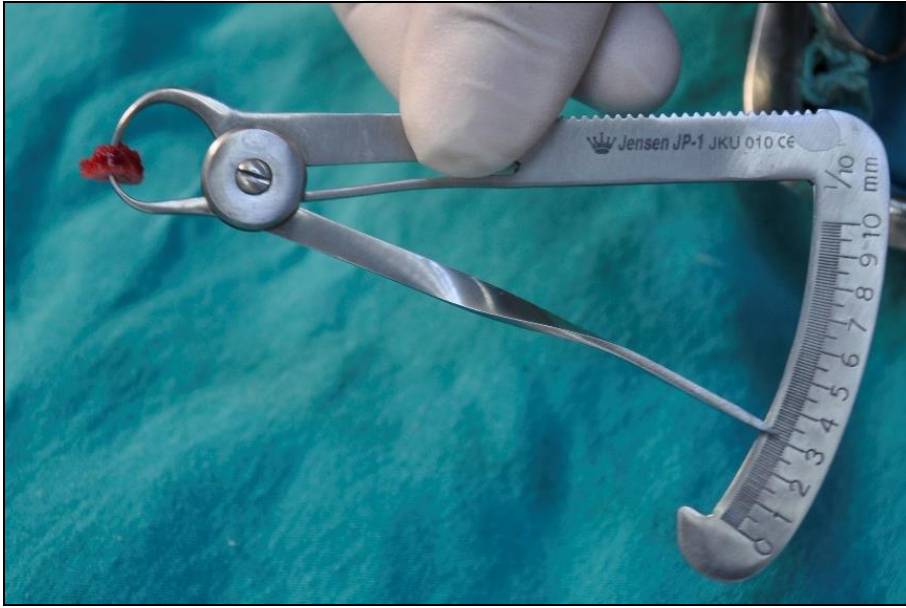
Şekil 3-10: Trefin frezi ile 9mm çaplı defekt hazırlanışı



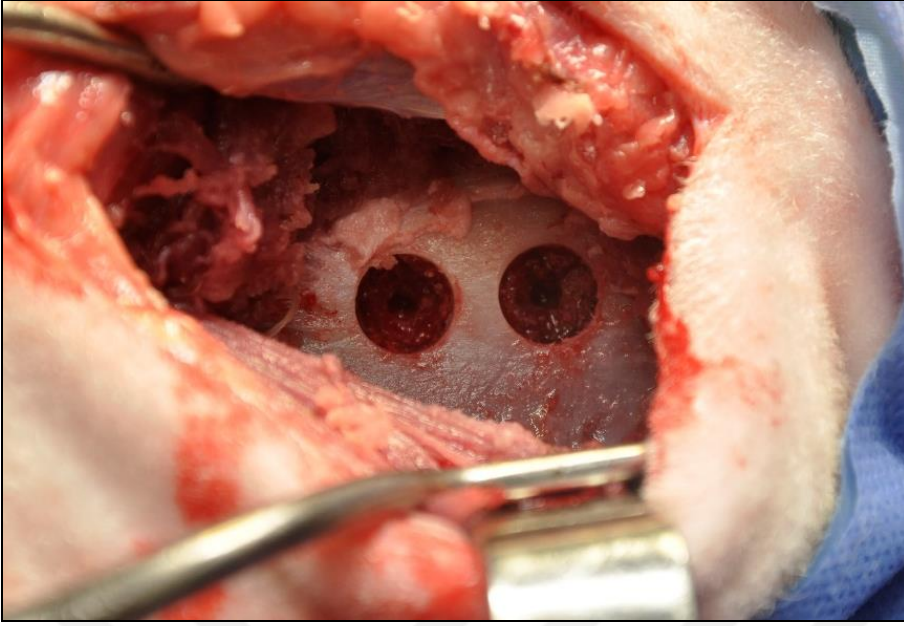
Şekil 3-11: 9mmlik defeklerin birbirlerine göre konumları



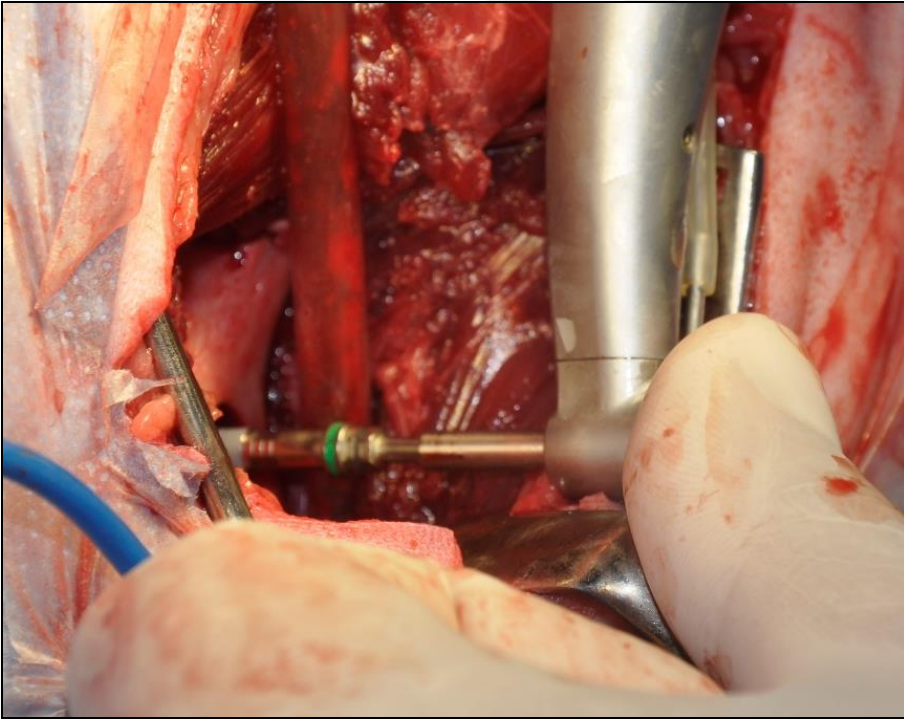
Şekil 3-12: İmplant soketlerinin hazırlanması



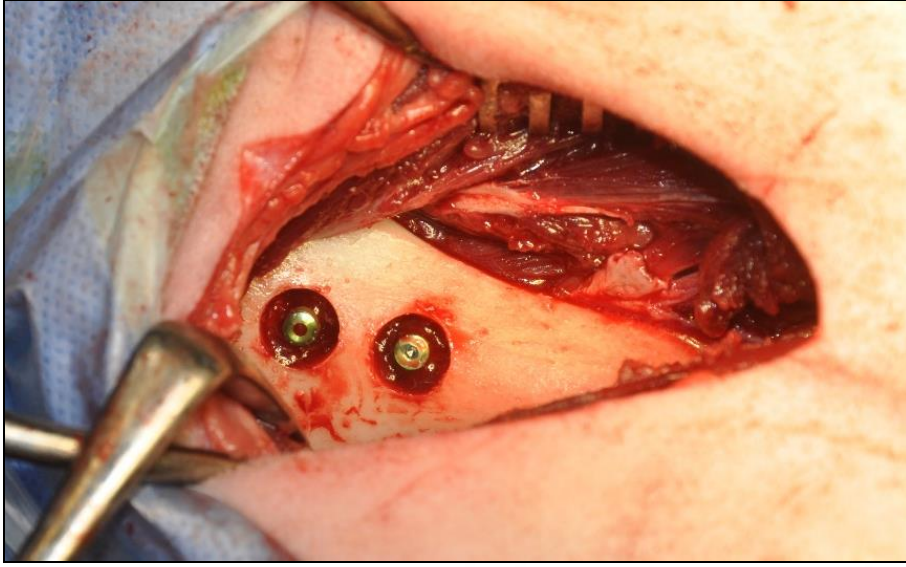
Şekil 3-13: 3mm derinlikte hazırlanan kemik defektinden çıkarılan kemik bloğu



Şekil 3-14:Kemik defekteri ve implant soketlerinin birlikte görünümü

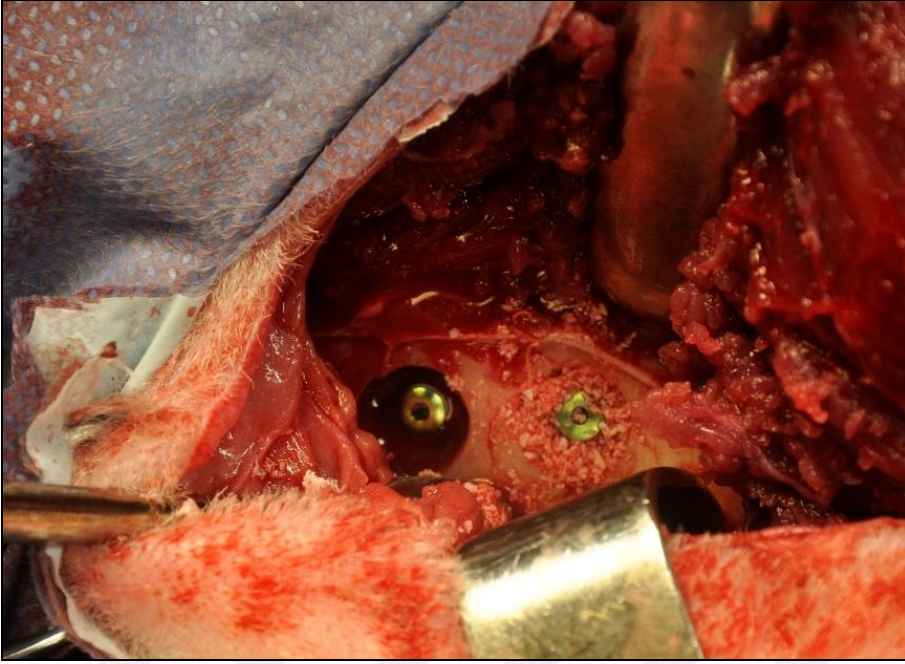


Şekil 3-15: İmplant uygulanması

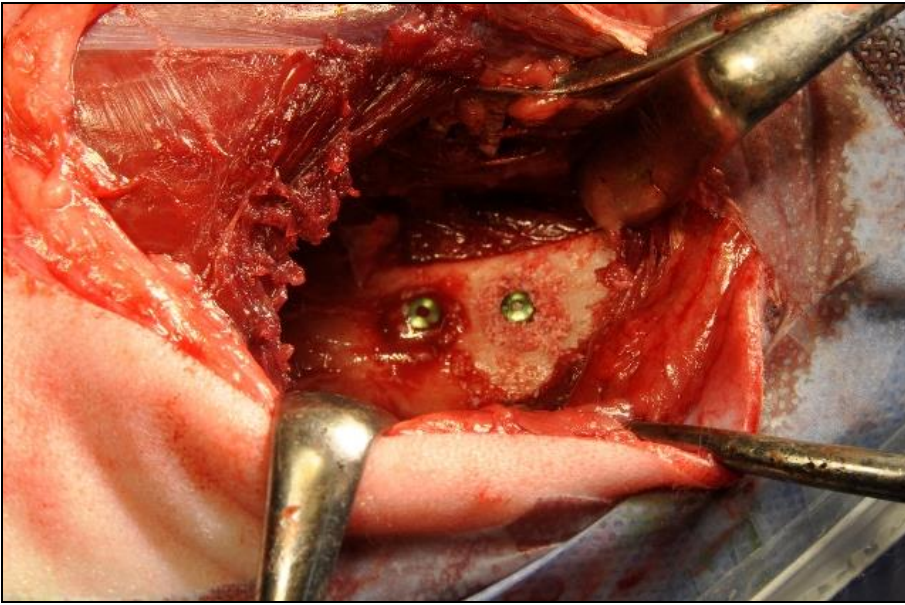


Şekil 3-16: Uygulanan implantların etrafındaki defektlerle görünümü

Birinci ve ikinci deneklerin sağ ileumlarında kavite sınırları ile implant yüzeyi arasında kalan boşluğa kontrol amaçlı bir defekt boş bırakıldı öteki defekt ise tek başına hayvan kaynaklı greft (Bio-Oss, Geistlich, Almanya) uygulandı (Şekil 3-17). Bu deneklerin birincisinin sol ileumunda kalan defektlerin birine tek başına L-TZF diğerine L-TZF ile birlikte hayvan kaynaklı kemik grefti karışımı uygulandı. İkinci denekte ise sol ileumdaki defektlere tek başına T-TZF ve T-TZF ile birlikte hayvan kaynaklı kemik grefti uygulandı. Üçüncü, dördüncü, beşinci, altıncı ve yedinci deneklerin sol ileumunda kalan defektlerin birine tek başına T-TZF diğerine T-TZF ile birlikte hayvan kaynaklı kemik grefti karışımı uygulandı. Bu beş deneğin sağ ileumunda kalan defektlerin birine tek başına L-TZF diğerine L-TZF ile birlikte hayvan kaynaklı kemik grefti karışımı uygulandı (Şekil 3-18)

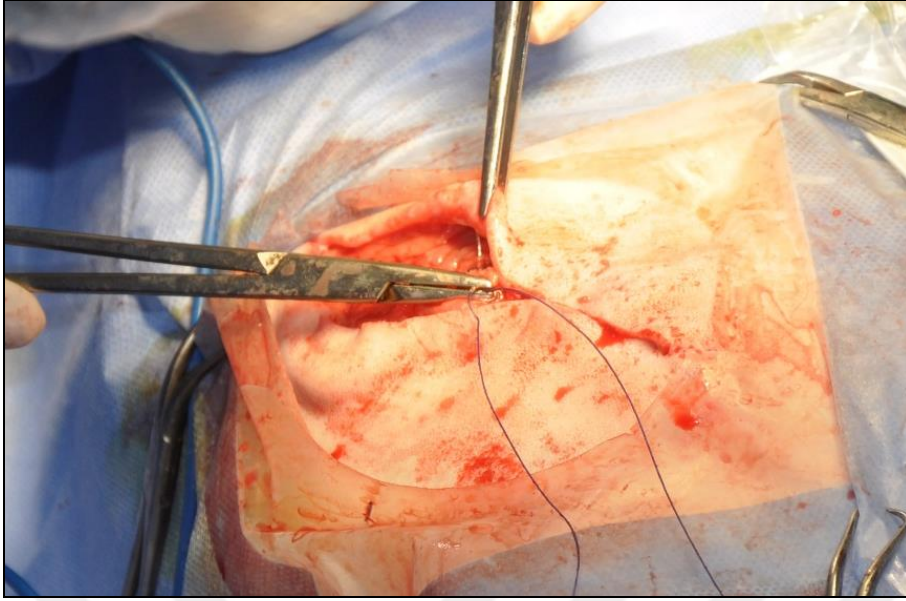


Şekil 3-17: Kontrol gruplarındaki boş kavite ve greft uygulanan kavitelerin görünümü



Şekil 3-18: Deney gruplarındaki yalnız TZF ve TZF+Graft uygulanan kavitelerin görünümü

Uygulamaların ardından absorbe olabilen 4.0 sutur ile cilt altı, 3.0 ipek sutur ile cilt suture edildi.(Şekil 3-19)



Şekil 3-19: Operasyon bölgesinin sütür ile kapatılması

3.2.4. Postoperatif dönem

Denekler İ.Ü. Veteriner Fakültesine ait olan çiftlikte barındırıldı. Bakım yerleri 2x4 m genişliğinde olup 12 saat aydınlatması bulunmaktaydı. Deneklerin beslenmesi konsantre yem ve kaba yemden oluşan kombinasyonlarla sağlandı. Tüm olgulara postoperatif olarak 20-40 mg/kg dozunda Seftriakson Sodyum (İsef,flakon,1 g,İ.E Ulugay İlaç) IV, 1 hafta süreyle uygulandı.

Denekler operasyondan sonraki 10uncu hafta sonunda 80 mg/kg dozunda Sodyum Pentotal'ın intravenöz enjeksiyonu ile ötenazi edildi.

3.2.5. Histolojik Değerlendirme

Deneklerden alınan parçalar %10'luk tamponlanmış formaldehit solusyonu içerisinde 1 hafta süre ile fiksede edildi. Fiksasyonun ardından %20 sodyum sitrat ve %50 formik asit solusyonundan birer ölçek alınarak hazırlanmış solusyonda dekalsifiye edildi . Dekalsifikasyon işleminin ertesinde implantlar ters tork ile çıkartılarak implant soketlerinden geçecek şekilde kesitler alındı. Alınan kesitler rutin doku takibinden geçirilerek hazırlanan parafin bloklardan elde edilmiş 3 mikron kalınlığında olan kesitler hematoksilin eozin ile boyanıp ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

Kesitlerin değerlendirilmesinde 10. haftada;

- **Nekroz:** Yapılan uygulamaların doku ölümüne kadar varacak ve adaptif sınırları aşan reaksiyonlara sebep olup olmadığını değerlendirmek amacıyla,
- **İltihap:** Enflamatuvar yanıtın kemik iyileşmesinin ilk dönemi ile sınırlı kalıp kalmadığını, uygulamaların patolojik düzeyde bir enflamasyona yol açıp açmadığını görmek amacıyla,
- **Yabancı cisim reaksiyonu:** Uygulanan greft materyalinin yabancı cisim reaksiyonuna sebep olup olmadığını değerlendirmek amacıyla;
- **Fibrozis:** Yumuşak kallus dönemini belirteci. Sert kallus dönemine geçilip geçilmediğini, kemik yapımının başlayıp başlamadığının belirtir. Bu sürecin ne kadar uzadığını belirlemek için kontrol edilir. Kemikleşme olmazsa fibrozis dönemi uzamaktadır. Kemik oluşumunun başlayıp başlamadığını tespit etmek amacıyla;
- **Rezidüel greft varlığı:** Greft materyalinin sakrifikasyon döneminde varlığını sürdürüp sürdürmediğini belirlemek için;
- **İmplant kemik kontakt yüzeyi:** Osteointegrasyonun kemik yüzeyinde oluşup oluşmadığını değerlendirmek amacıyla dikkate alındı.

Nekroz, iltihap, yabancı cisim reaksiyonu ve rezidüel greft materyali 0: yok, 1: var olarak değerlendirildi.

İmplantla kontakt halinde olan ve implant yivlerine uyan bölgelerdeki üzerinde sadece kemik dokusu bulunan alanlar Olympus analySİS 5 görüntü analiz programı (Tokyo – Japan) ile X100 büyütme altında alınan dijital fotoğraflar üzerinde mm cinsinden ölçülerek hesaplandı. Hesaplama sırasında X100 büyütme alanına sığmayan parçalarda iki ayrı alan fotoğrafları ölçümlerin toplamı alındı.

3.2.6. İstatiksel Değerlendirmeler

Çalışma sonucunda elde edilen bulguların değerlendirilmesinde, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma sonuçları değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testiyle değerlendirildi. Çalışma sonuçları değerlendirilirken niceliksel verilerin

karşılaştırılması için normal dağılım göstermeyen gruplar arası parametrelerin karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa sebep olan grubun tespitinde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gözlenmeyen parametrelerin iki grup arasında karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırmalarında ise Fisher's Exact testi ve Fisher Freeman Halton testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Deneklerin tümünün cerrahi operasyonları iyi tolere ettiği gözlemlendi. Hiç bir denek hayvanında ameliyata ikincil olarak gelişen deri nekrozu, yara yeri enfeksiyonu veya başka bir komplikasyon görülmedi. Toplamda 7 hayvan ile planlanan çalışmamız post-op dönem sırasında kayıp yaşanmadan tamamlandı. Deneklerin sakrifikasyonu 10. Haftada yapıldı.

4.1. Işık mikroskobu değerlendirmeleri,

Kesitler nekroz oluşumu açısından incelendiklerinde hiçbir örnekte nekroza rastlanılmamıştır. Örneklerin tümünde yeni kemik oluşumu gözlemlenmiştir. Greft uygulanan gruplarda fibröz bağ doku içerisinde greft partikülleri ve bunların çevrelerinde büyük bölümü greft materyaliyle kontakt halinde ve greft materyalinden apozisyon çizgisiyle ayırt edilen yeni kemik trabekülleri gözlemlendi.

Greft uygulanmayan; L-TZF uygulanan grupta sadece bir T-TZF uygulanan grupta sadece bir ve kontrol grubunda sadece bir örnekte iltihabi reaksiyona rastlanılmıştır.

Yabancı cisim reaksiyonu sadece L-TZF grubunda bir örnekte bulunmuştur. Örneklerde fibrozise bakıldığında T-TZF uygulanan grupta dört, L-TZF uygulanan grupta üç, Kontrol grubunda iki örnekte fibrozise rastlanılmıştır.

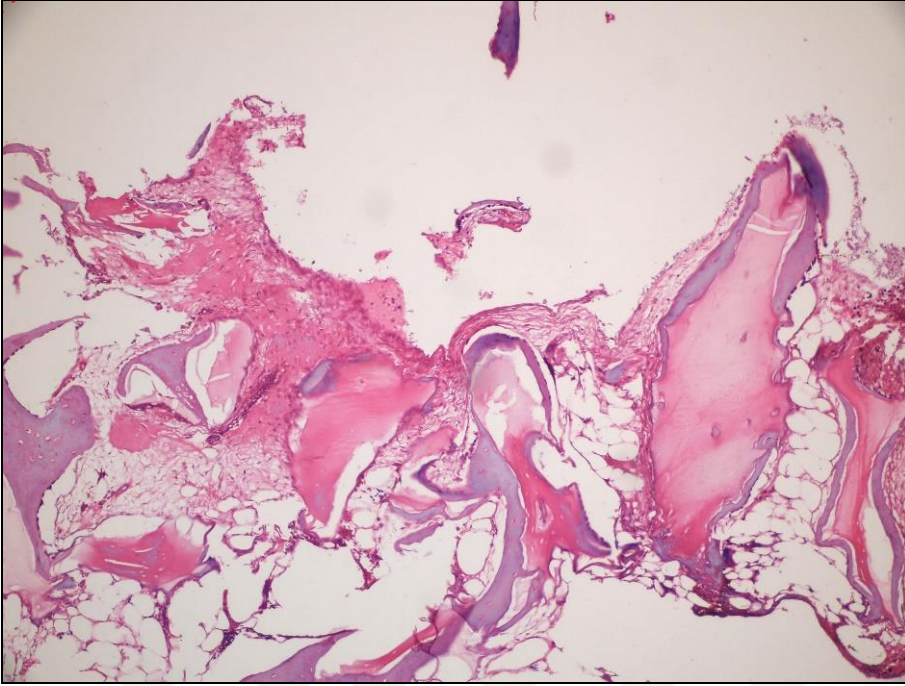
Greft uygulanan gruplarda, T-TZF bulunan grupta bir örnekte iltihabi reaksiyon bulunmaktadır. Yabancı cisim reaksiyonuna sadece L-TZF bulunan grupta bir örnekte rastlanılmıştır. Örneklerde fibrozise bakıldığında; T-TZF bulunan grupta üç, L-TZF bulunan grupta altı, kontrol grubunda iki örnekte fibrozise rastlanılmıştır.



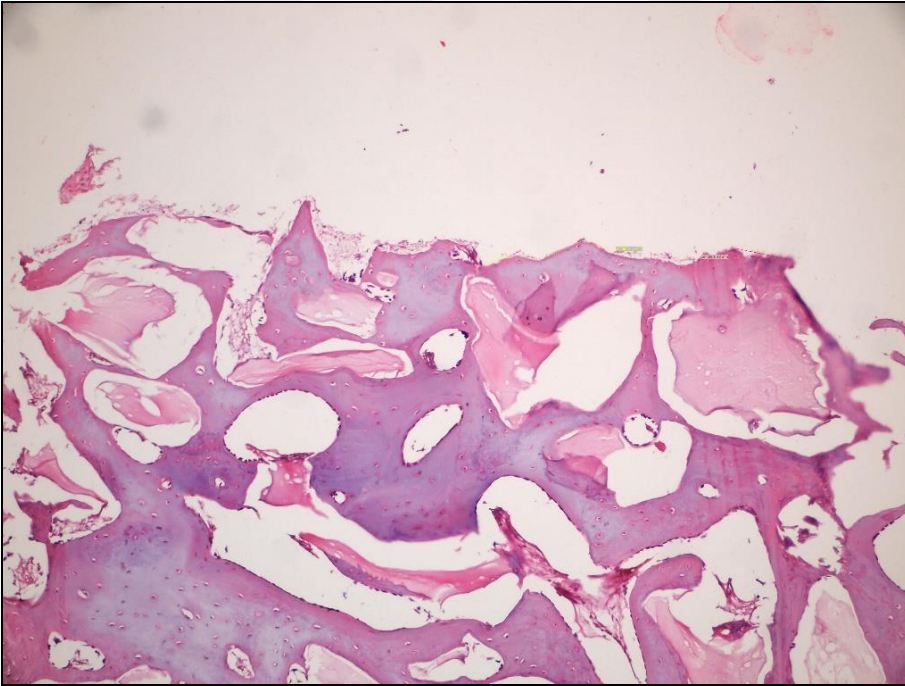
Şekil 4-1: İmplant çevresinde implantla kontakt halinde yeni kemik dokusu ve arada yağlı kemik iliği (H&E X100).



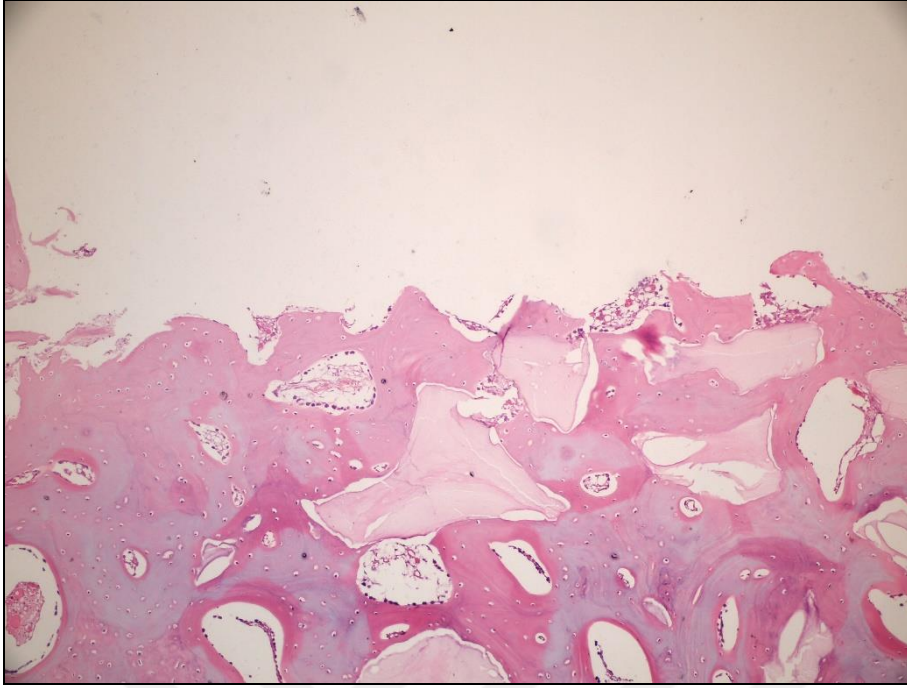
Şekil 4-2: İmplantın yivlerine uyan alanlarda yüzeyle kontakt halinde kompakt kemik dokusu (H&E X 100)



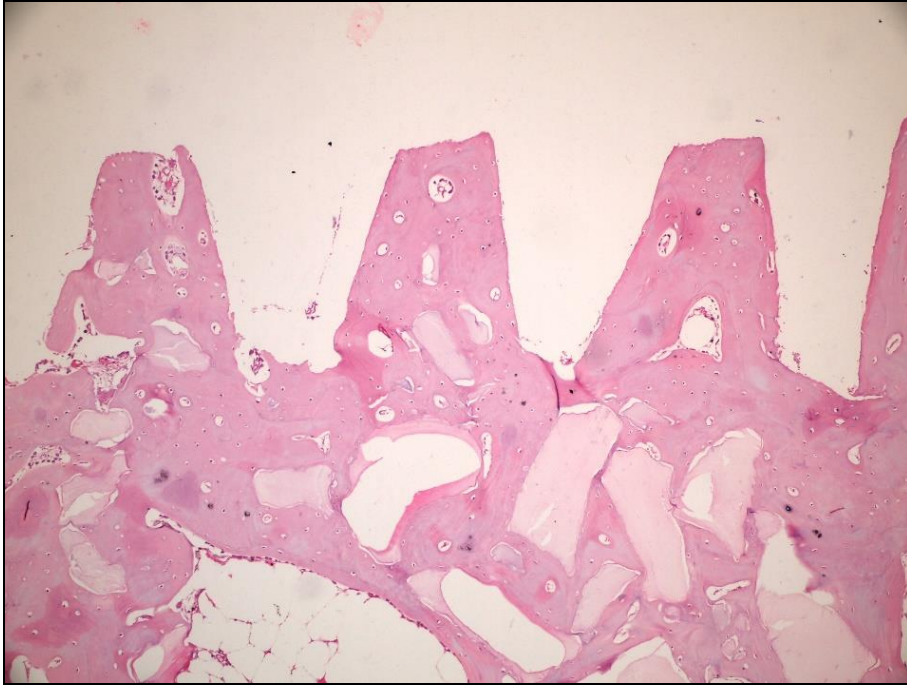
Şekil 4-3: İmplant çevresinde reaktif fibröz bağ dokusu arada irice greft parçaları çevresinde ince yeni kemik dokusu ve çevrede yağlı kemik iliği (H&E X 40)



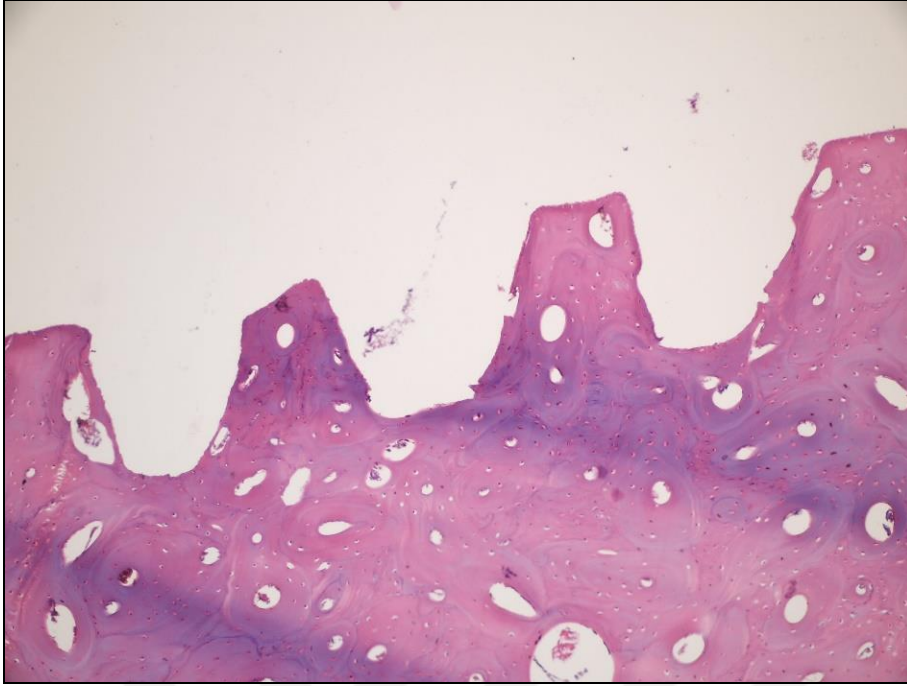
Şekil 4-4: İmplant çevresinde, Graft parçacıkları çevresinde, intrabeküller halinde yeni kemik yapımı (H&E X40).



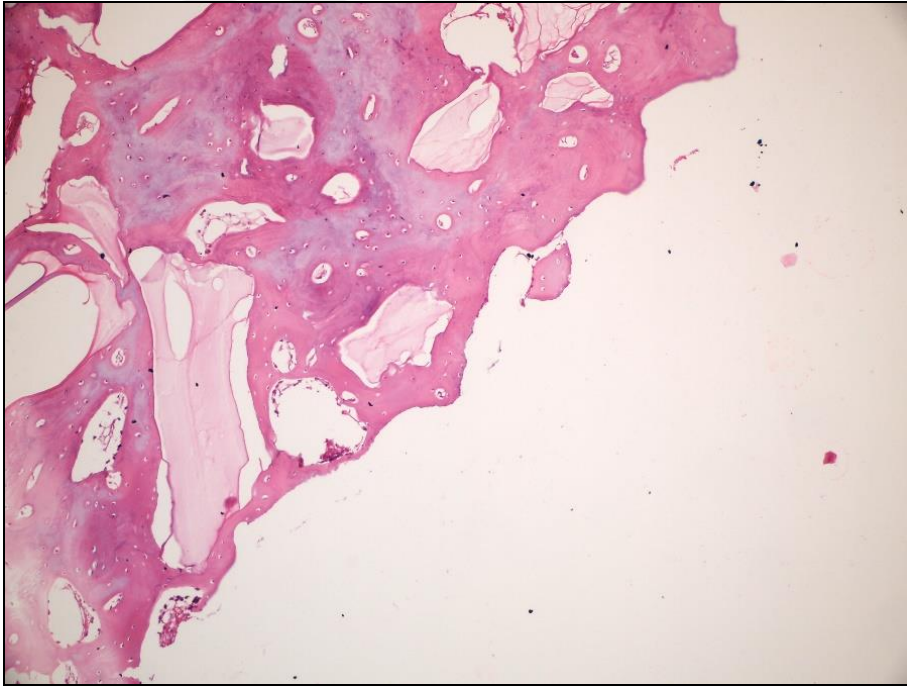
Şekil 4-5: İmplant çevresinde, implant ile değim halinde, greft çevresinde yapılmış ve greften apozisyon çizgileri ile ayrılmış yeni kemik dokusu (H&E X 40).



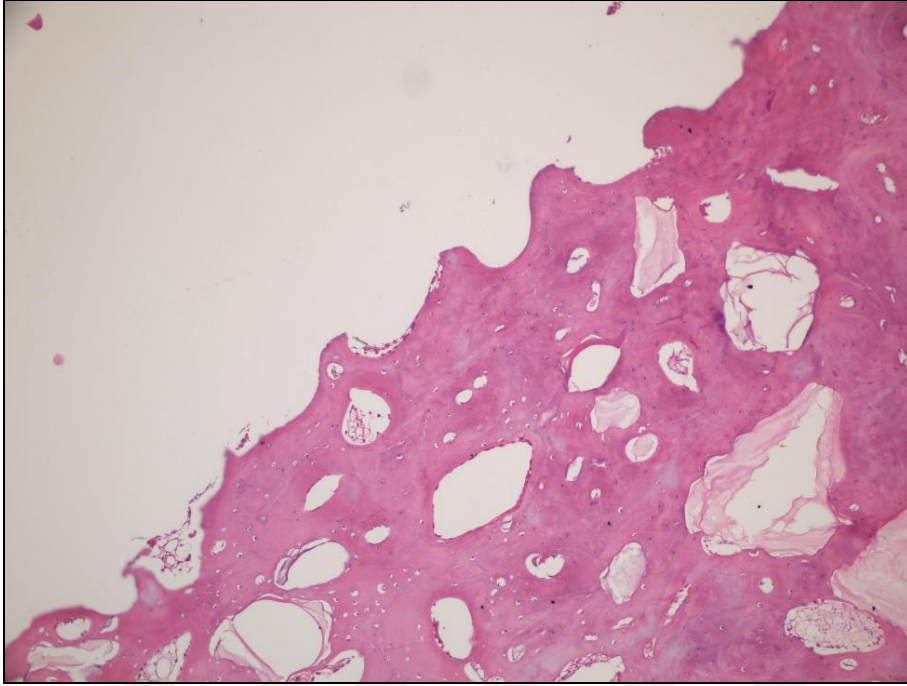
Şekil 4-6: İmplant yivleri çevresinde yeni kemik yapımı ve arada rezidüel greft parçacıkları (H&E X 40).



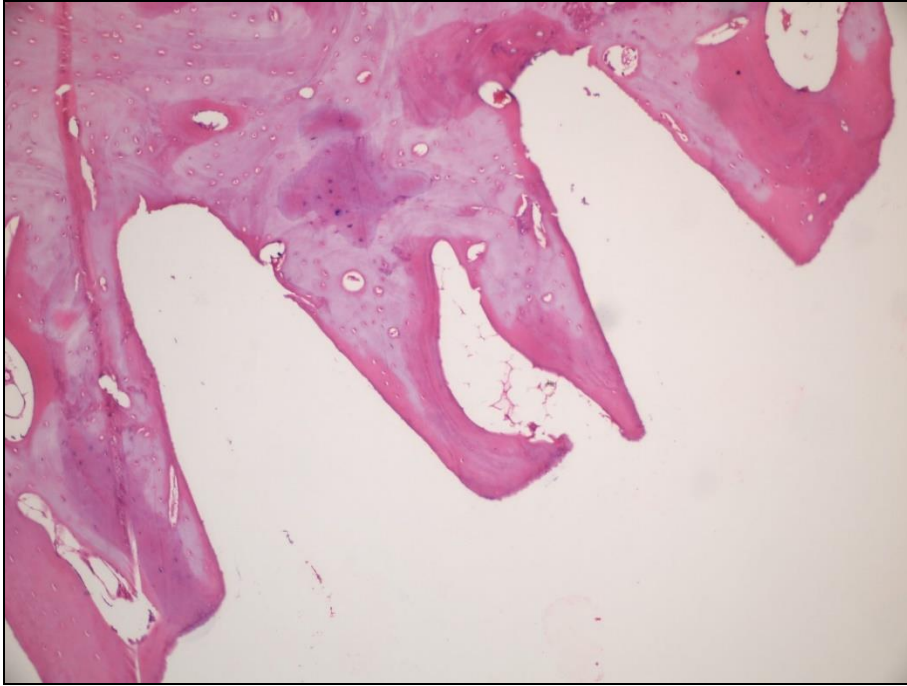
Şekil 4-7: İmplant çevresinde osteointegrasyonu sağlayan, kompakt yapıda yeni kemik dokusu (H&E X100).



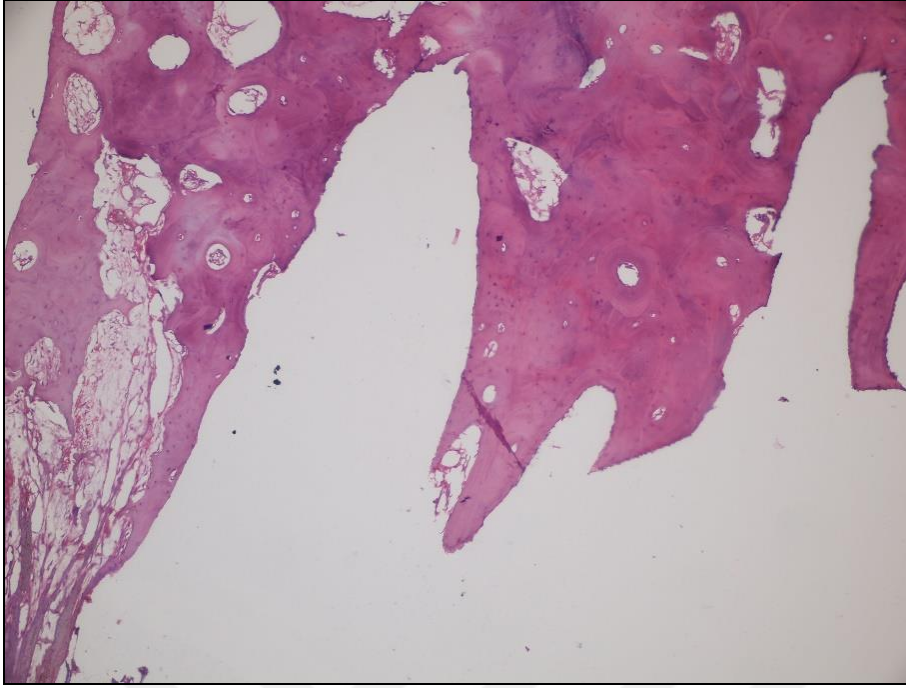
Şekil 4-8: İmplant çevresinde, yeni kemik yapımı alanları ve arada varlığını sürdüren greft parçacıkları (H&E X40).



Şekil 4-9: İmplant çevresinde implantın yivlerine uygun oluşmuş yeni kemik dokusu ve arada büyük oranda rezorbe olmuş rezidüel greft parçacıkları (H&E X 40).



Şekil 4-10: İmplant yivleri çevresinde kompakt yapıda yeni kemik dokusu, greft materyalinin ortadan kalktığı ve yerini tümüyle kemik dokusuna bıraktığı izlenmektedir (H&E X 100).



Şekil 4-11: İmplant çevresinde yeni kemik oluşumu ve arada yağlı kemik iliği (H&E X 100).

4.2. İstatiksel Değerlendirmeler ve Histomorfometrik bulgular

Tablo 4-1: Greft + implantlarda uygulamalara göre nekroz, iltihap, yabancı cisim reaksiyonu, fibrozis ve rezidüel greft değerlendirilmesi

		Greft +			p
		T-TZF	L-TZF	Kontrol	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Nekroz	Yok	6 (%100)	6 (%100)	2 (%100)	-
İltihap	Yok	5 (%83,3)	6 (%100)	2 (%100)	1,000
	Var	1 (%16,7)	0 (%0)	0 (%0)	
Yabancı cisim reaksiyonu	Yok	6 (%100)	5 (%83,3)	2 (%100)	1,000
	Var	0 (%0)	1 (%16,7)	0 (%0)	
Fibrozis	Yok	3 (%50)	4 (%66,7)	0 (%0)	0,505
	Var	3 (%50)	2 (%33,3)	2 (%100)	
Rezidüel greft	Yok	1 (%16,7)	0 (%0)	0 (%0)	1,000
	Var	5 (%83,3)	6 (%100)	2 (%100)	

Fisher Freeman Halton Test

Greft uygulanan grupların hiçbirinde nekroz görülmemiştir.

Greft uygulanan T-TZF grubunda bir implantta iltihap görülürken (%16.7), L-TZF ve Kontrol gruplarında iltihap görülmemiştir. Gruplar arasında iltihap görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Greft uygulanan L-TZF grubunda bir implantta yabancı cisim reaksiyonu görülürken (%16.7), T-TZF ve Kontrol gruplarında yabancı cisim reaksiyonu görülmemiştir. Gruplar arasında yabancı cisim reaksiyonu görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Greft uygulanan T-TZF grubunda fibrozis görülme oranı %50, L-TZF grubunda %33.3, Kontrol grubunda %100 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Greft uygulanan T-TZF grubunda rezidüel greft görülme oranı %83.3, L-TZF grubunda %100, Kontrol grubunda %100 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4-2: Greft - implantlarda uygulamalara göre nekroz, iltihap, yabancı cisim reaksiyonu, fibrozis ve rezidüel greft değerlendirilmesi

		Greft -			p
		T-TZF	L-TZF	Kontrol	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Nekroz	Yok	6 (%100)	6 (%100)	2 (%100)	-
İltihap	Yok	5 (%83,3)	5 (%83,3)	1 (%50)	0,505
	Var	1 (%16,7)	1 (%16,7)	1 (%50)	
Yabancı cisim reaksiyonu	Yok	6 (%100)	5 (%83,3)	2 (%100)	1,000
	Var	0 (%0)	1 (%16,7)	0 (%0)	
Fibrozis	Yok	2 (%33,3)	3 (%50)	0 (%0)	0,775
	Var	4 (%66,7)	3 (%50)	2 (%100)	
Rezidüel greft	Yok	6 (%100)	6 (%100)	2 (%100)	-

Fisher Freeman Halton Test

Greft uygulanmayan grupların hiçbirinde nekroz görülmemiştir.

Greft uygulanmayan T-TZF grubunda iltihap görülme oranı %16.7, L-TZF grubunda %16.7, Kontrol grubunda %50 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Greft uygulanmayan L-TZF grubunda bir implantta yabancı cisim reaksiyonu görülürken (%16.7), T-TZF ve Kontrol gruplarında yabancı cisim reaksiyonu görülmemiştir. Gruplar arasında yabancı cisim reaksiyonu görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Greft uygulanmayan T-TZF grubunda fibrozis görülme oranı %66.7, L-TZF grubunda %50, Kontrol grubunda %100 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Greft uygulanmayan grupların hiçbirinde rezidüel greft görülmemiştir.

Tablo 4-3: T-TZF grubunda greft varlığına göre nekroz, iltihap, yabancı cisim reaksiyonu, fibrozis ve rezidüel greft değerlendirilmesi

		T-TZF		p
		Greft +	Greft -	
		n (%)	n (%)	
Nekroz	Yok	6 (%100)	6 (%100)	-
İltihap	Yok	5 (%83,3)	5 (%83,3)	1,000
	Var	1 (%16,7)	1 (%16,7)	
Yabancı cisim reaksiyonu	Yok	6 (%100)	6 (%100)	-
Fibrozis	Yok	3 (%50)	2 (%33,3)	1,000
	Var	3 (%50)	4 (%66,7)	
Rezidüel greft	Yok	1 (%16,7)	6 (%100)	0,015*
	Var	5 (%83,3)	0 (%0)	

Fisher's Exact Test

* $p<0.05$

T-TZF grubunda;

Greft uygulanan ve uygulanmayan implantların hiçbirinde nekroz ve yabancı cisim reaksiyonu görülmemiştir.

Greft uygulanan ve uygulanmayan implantların %16.7'sinde iltihap görülmüştür ($p>0.05$).

Greft uygulanan implantların %50'sinde, uygulanmayan implantların %66.7'sinde fibrozis görülmüş olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Greft uygulanan implantlarda rezidüel greft görülme oranı (%83.3), greft uygulanmayan implantlardan (%0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.015$; $p<0.05$).

Tablo 4-4: L-TZF grubunda greft varlığına göre nekroz, iltihap, yabancı cisim reaksiyonu, fibrozis ve rezidüel greft değerlendirilmesi

		L-TZF		p
		Greft +	Greft -	
		n (%)	n (%)	
Nekroz	Yok	6 (%100)	6 (%100)	-
İltihap	Yok	6 (%100)	5 (%83,3)	1,000
	Var	0 (%0)	1 (%16,7)	
Yabancı cisim reaksiyonu	Yok	5 (%83,3)	5 (%83,3)	1,000
	Var	1 (%16,7)	1 (%16,7)	
Fibrozis	Yok	4 (%66,7)	3 (%50)	1,000
	Var	2 (%33,3)	3 (%50)	
Rezidüel greft	Yok	0 (%0)	6 (%100)	0,002*
	Var	6 (%100)	0 (%0)	

Fisher's Exact Test

* $p<0.05$

L-TZF grubunda;

Greft uygulanan ve uygulanmayan implantların hiçbirinde nekroz görülmemiştir.

Greft uygulanmayan implantların %16.7'sinde iltihap görülürken, greft uygulanan implantlarda iltihap görülmemiştir ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Greft uygulanan ve uygulanmayan implantların %16.7'sinde yabancı cisim reaksiyonu görülmüştür ($p>0.05$).

Greft uygulanan implantların %33.3'ünde, uygulanmayan implantların %50'sinde fibrozis görülmüş olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Greft uygulanan implantlarda rezidüel greft görülme oranı (%100), greft uygulanmayan implantlardan (%0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.002$; $p<0.05$).

Tablo 4-5: Kontrol grubunda greft varlığına göre nekroz, iltihap, yabancı cisim reaksiyonu, fibrozis ve rezidüel greft değerlendirilmesi

		Kontrol		p
		Greft +	Greft -	
		n (%)	n (%)	
Nekroz	Yok	2 (%100)	2 (%100)	-
İltihap	Yok	2 (%100)	1 (%50)	1,000
	Var	0 (%0)	1 (%50)	
Yabancı cisim reaksiyonu	Yok	2 (%100)	2 (%100)	-
Fibrozis	Yok	2 (%100)	2 (%100)	-
Rezidüel greft	Yok	0 (%0)	2 (%100)	0,333
	Var	2 (%100)	0 (%0)	

Fisher's Exact Test

Kontrol grubunda;

Greft uygulanan ve uygulanmayan implantların hiçbirinde nekroz, yabancı cisim reaksiyonu ve fibrozis görülmemiştir.

Greft uygulanmayan implantların %50'sinde iltihap görülürken, greft uygulanan implantlarda iltihap görülmemiştir ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Greft uygulanan iki implantta da rezidüel greft görülürken (%100), greft uygulanmayan implantlarda (%0) rezidüel greft görülmemiştir ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4-6: Gruplara göre nekroz, iltihap, yabancı cisim reaksiyonu, fibrozis ve rezidüel greft değerlendirilmesi

		Grup						p
		T-TZF +Graft	T-TZF	L-TZF+Graft	L-TZF	Graft	Boş	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Nekroz	Yok	6 (%100)	6 (%100)	6 (%100)	6 (%100)	2 (%100)	2 (%100)	-
İltihap	Yok	5 (%83,3)	5 (%83,3)	6 (%100)	5 (%83,3)	2 (%100)	1 (%50)	0,620
	Var	1 (%16,7)	1 (%16,7)	0 (%)	1 (%16,7)	0 (%)	1 (%50)	
Yabancı cisim reaksiyonu	Yok	6 (%100)	6 (%100)	5 (%83,3)	5 (%83,3)	2 (%100)	2 (%100)	1,000
	Var	0 (%)	0 (%)	1 (%16,7)	1 (%16,7)	0 (%)	0 (%)	
Fibrozis	Yok	3 (%50)	2 (%33,3)	4 (%66,7)	3 (%50)	0 (%)	0 (%)	0,582
	Var	3 (%50)	4 (%66,7)	2 (%33,3)	3 (%50)	2 (%100)	2 (%100)	
Rezidüel greft	Yok	1 (%16,7)	6 (%100)	0 (%)	6 (%100)	0 (%)	2 (%100)	0,000*
	Var	5 (%83,3)	0 (%)	6 (%100)	0 (%)	2 (%100)	0 (%)	

Fisher Freeman Halton Test

** $p<0.05$*

Grupların hiçbirinde nekroz görülmemiştir.

T-TZF+Graft, T-TZF, L-TZF ve Boş gruplarında bir implantta iltihap görülürken (%16.7, %16.7, %16.7, %50), L-TZF+Graft ve Graft gruplarında iltihap görülmemiştir. Gruplar arasında iltihap görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

L-TZF+Graft ve L-TZF gruplarında bir implantta yabancı cisim reaksiyonu görülürken (%16.7), T-TZF+Graft, T-TZF, Graft ve Boş gruplarında yabancı cisim reaksiyonu görülmemiştir. Gruplar arasında yabancı cisim reaksiyonu görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

T-TZF+Graft grubunda fibrozis görülme oranı %50, T-TZF grubunda %66.7, L-TZF+Graft grubunda %33.3, L-TZF grubunda %50, Graft grubunda %100 ve Boş grubunda %100 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

T-TZF+Graft grubunda rezidüel greft görülme oranı %83.3, T-TZF grubunda %0, L-TZF+Graft grubunda %100, L-TZF grubunda %0, Graft grubunda %100 ve Boş

grubunda %0 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$).

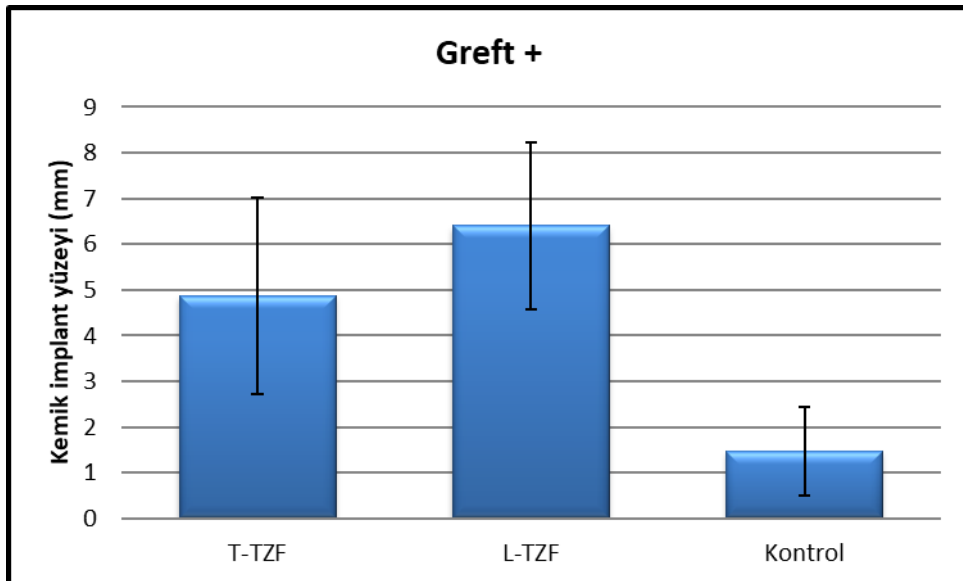
Tablo 4-7: Greft uygulanan ve uygulamayan implantlarda uygulamalara göre kemik implant yüzeyinin değerlendirilmesi

Greft	Uygulama	Kemik implant yüzeyi (mm)
		Ort $\pm$ SS (medyan)
Greft+	T-TZF	4,87 $\pm$ 2,15 (5)
	L-TZF	6,41 $\pm$ 1,83 (6,9)
	Kontrol	1,47 $\pm$ 0,98 (1,5)
	p	0,035*
Greft-	T-TZF	6,05 $\pm$ 1,72 (6,8)
	L-TZF	6,45 $\pm$ 1,58 (6,9)
	Kontrol	6,02 $\pm$ 1,65 (6)
	p	0,875

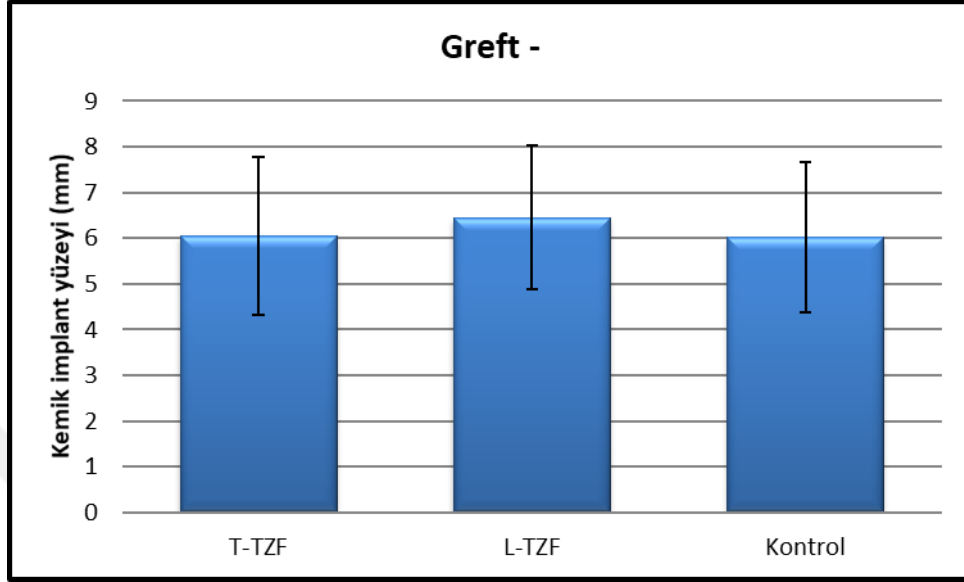
Kruskal Wallis Test

* $p<0.05$

Greft uygulanan implantlarda; Uygulama grupları arasında kemik implant düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.035$; $p<0.05$). Kontrol grubunun kemik implant yüzeyi, T-TZF ve L-TZF gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.046$; $p<0.05$). T-TZF ve L-TZF uygulama grupları arasında kemik implant düzeyi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Greft uygulanmayan implantlarda; Uygulama grupları arasında kemik implant düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Tablo 4-8: Uygulama gruplarında greft varlığına göre kemik implant yüzeyinin değerlendirilmesi

Uygulama	Greft	Kemik implant yüzeyi
		Ort±SS (medyan)
T-TZF	Greft+	4,87±2,15 (5)
	Greft-	6,05±1,72 (6,8)
	p	0,337
L-TZF	Greft+	6,41±1,83 (6,9)
	Greft-	6,45±1,58 (6,9)
	p	1,000
Kontrol	Greft+	1,47±0,98 (1,5)
	Greft-	6,02±1,65 (6)
	p	0,121

Mann Whitney U Test

T-TZF grubunda; Greft uygulanan ve uygulanmayan implantlar arasında kemik implant yüzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

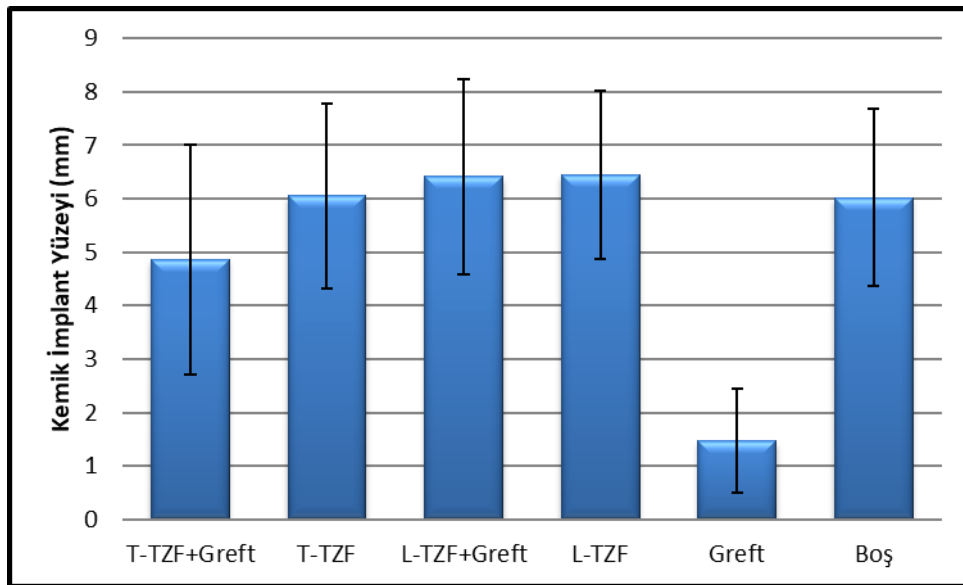
L-TZF grubunda; Greft uygulanan ve uygulanmayan implantlar arasında kemik implant yüzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kontrol grubunda; Greft uygulanan ve uygulanmayan implantlar arasında kemik implant yüzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4-9: Gruplara göre kemik implant yüzeyinin değerlendirilmesi

Grup	Kemik implant yüzeyi
	Ort±SS (medyan)
T-TZF+Graft	4,87±2,15 (5)
T-TZF	6,05±1,72 (6,8)
L-TZF+Graft	6,41±1,83 (6,9)
L-TZF	6,45±1,58 (6,9)
Graft	1,47±0,98 (1,5)
Boş	6,02±1,65 (6)
p	0,140

Kruskal Wallis Test



Gruplar arasında kemik implant yüzeyi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



3. TARTIŞMA

Oral ve maksillofasiyal cerrahide, diş çekiminin ardından immediat implant uygulaması ön bölge diş kayıplarının rehabilitasyonunda bir tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır. Operasyon süresi ve sayısının azalması bu yaklaşımın avantajları arasındadır. (Lazzara 1989; Becker ve ark. 1994). Diş çekimini takiben implantın uygulandığı bölgede kemiğin yeniden şekillenmesine ek olarak çekim soketinin duvarı ile implantın boyun kısmı arasında bir boşluk kalabilir ve bu boşluk kritik boyuttaki boşlukla kıyaslanır. Birçok çalışmada implant çevresinde yer alan boyun defektleri 2 mm'den az ise herhangi bir kemik ogmentasyonu uygulanmadan defekt bölgesinin kendiliğinden iyileştiği bildirilmiştir. (Covani ve ark. 2003; Chen ve ark 2004; Jung ve ark. 2007). Ancak 2 mm'den geniş boşluklar için kemik ogmentasyonları tam kemikleşmesini sağlamak amacıyla önerilmektedir. (Cornelini ve ark. 2004; Chen ve ark. 2007; Polyzois ve ark. 2007). İmmediat implantasyonu takiben implant çevresine uygulanması gereken materyal ve tekniği bulmak için birçok çalışma yapılmıştır. Fakat günümüzde bir diğerine göre daha üstün özelliklere sahip tek bir materyal bulunmamaktadır. (Chen ve ark. 2004; Chen ve ark. 2009). Otojen kemik greftleri yapısında osteojenik hücreler barındırması, immünolojik reaksiyona ve hastalık transfer riskine neden olmaması gibi özellikleri ile altın standard olarak görülse de limitli hacimleri, verici bölge morbiditesi, greft kontaminasyonu sonucu enfeksiyona sebep olma gibi dezavantajları da vardır. (Blay ve ark. 2003; Etcheson ve ark. 2007; Tezulas ve ark. 2008). Bu dezavantajlarından dolayı kemikteki defektlerin rejeneratif tedavisinde otojen kaynaklı greftlere alternatif olarak allogreftler, alloplastik greft materyalleri ve ksenogreftler geliştirilmiştir (Kim ve ark. 2001, Kim ve ark. 2003, Kim ve ark. 2012, Misch 1999). Allogreftler ve ksenogreftlerin immun reaksiyon meydana getirmeleri, enfeksiyona sebep olmaları ve maliyetlerinin fazla olması nedeniyle sentetik kaynaklı greftler olan alloplastların kullanımını gündeme gelmiştir. Maliyeti daha düşük olan, hastalık riski taşımayan ve yeterli miktarlarda elde edilebilen alloplastların osteoindüktif ve osteokondüktif özellikler bakımından oldukça düşük oldukları gözlemlenmiştir (Brydone ve ark. 2010; Kim ve ark. 2010, Lee ve ark. 2013). Bu sebepten dolayı kemik defektlerinin rejenerasyonuna alternatif biyomateryallerin geliştirilmesi hakkında çalışmalar devam etmektedir.

Büyüme faktörlerinin ve hormonların kemik gelişiminde önemli rolleri bulunmaktadır. Bu faktörler diferansiyasyon, proliferasyon, morfogenez ve kemotaksis gibi hücresel olayların düzenlenmesinde özellikle rol alırlar. (Kasabah ve ark. 2002). Uygulandıkları alanda damarlanmayı, hücre göçünü, hücre proliferasyonunu, hücre değişimini ve matrix sentezini uyarıcı etkileri bulunduğu için doku tamirinde önemlidir. Bu faktörler kemik matriksi ve plasmada düşük konsantrasyonlarda bulunurlar. Klinik ve laboratuvar çalışmaları yeni kemik oluşumunda, kemik miktarı ve kalitesi açısından büyüme faktörlerinin geleneksel greft materyallerine kıyasla üstün özelliklerinin bulunduğu kanıtlamıştır. Birçok büyüme faktörü arasından PDGF dikkat çekmektedir. Bu faktör trombositler, monositler, makrofajlar, endotelial hücreler ve osteoblastlar tarafından sentezlenirler (Andrew ve ark. 1995) Yapısında PDGF ile beraber birden çok büyüme faktörünü bulunduran TGF'nin yara iyileşmesine etkisi olduğu bildirilmiştir (Choukroun ve ark. 2006, Shah ve ark. 2014, Shah ve ark. 2015, Dohan ve ark. 2006).

Yeni biyomateryalin geliştirilme sürecinde, bir biyomateryalin biyouyumluluğunu değerlendirmek amacıyla yapılan klinik ve deneysel çalışmalar önem taşımaktadırlar. Biyouyumluluk testlerini değerlendirmek için sıçan, fare, tavşan, ginepig, keçi, köpek, ve koyun gibi deney hayvanları kullanılmaktadır. Bununla birlikte testler subkütanöz, intraperitoneal, intramusküler; femur, mandibula, kranial kemik ve tibia gibi intraosseöz bölgelerde değerlendirilmektedir (Nuss ve ark. 2006, Hunziker 2003, Sousa ve ark. 2010). İnsan kemiğinin iyileşme süreci, anatomisi, biyokimyasal ve biyomekanik özellikleri; öteki canlı türleri ile farklılık göstermektedir (Mills ve ark. 2012). Koyunlar; insan ağırlığına yakın olması, kemik rejenerasyonunu ve kemik yapısının öteki denek hayvanlarına kıyasla insan kemiğine daha fazla benzerlik göstermesiyle, kemikte yapılan deneylerde daha değerlidir. Kemirgenlerin daha ucuza mal edilebilmelerine karşılık, kemik yapısının insan kemiğinden farklı olması ve kemik yüzeyinde daha küçük deney bölgesine sahip olmaları gibi olumsuz yönlerinden ötürü tercih edilmeyebilir (Nuss ve ark. 2006, Liu ve ark. 2013, Theiss ve ark. 2005). Kansellöz ve kortikal kemiğe sahip olan koyunların kemik iyileşme mekanizmaları insan kemiği ile benzerlik gösterir. Bunun yanı sıra uzun ve geniş kemiklere sahip olmaları, farklı deney materyallerinin aynı deney hayvanı üzerinde, aynı anda çalışılmasına izin vermektedir.

Bu sayede deney hayvanı sayısı azaltılarak yeterli istatistiksel değerlerin oluşması sağlanır (Mills ve ark. 2012, Liu ve ark. 2013, Pearce ve ark. 2007, Newman ve ark. 1995).

Dişi canlıların hormonal döngüsünün kemik iyileşmesine önemli etkisi bulunur. Kemiğin mineral yoğunluğu üreme ve endokondral büyüme dönemlerinde baskılanmaktadır (Mills ve ark. 2012).

Hayvan yaşının kemiğin kalite ve iyileşme zamanını etkilediği yapılan deneylerde bildirilmiştir. Koyunlar genel olarak primer kemik yapısına sahiptirler; lameller kemik, gelişimini sonlandırmış hayvanlarda şekillenir. Yaşın artmasıyla beraber mitoz bölünme yavaşlamasıyla birlikte mitoz bölünmeye az miktarda hücre katılmakta ve mezenkimal hücrelerce üretilen osteojen öncü hücrelerin miktarı azalmaktadır. Bu sebeple kemiğin iyileşmesi ve ana yapısı göz önünde bulundurularak deneğin yaşı dikkatle seçilmelidir. Bununla beraber yaşla ilgili net bir bilgi bildirilmemiştir. (Liu ve ark. 2013, Pearce ve ark. 2007)

Choo ve ark 2011, koyunlarda yaptıkları pilot çalışmada PDGF ve beta trikalsiyum fosfatı kombine bir şekilde implant çevresine hazırlanan kritik boyuttaki defektlere uygulamışlardır. Çalışmada kalça modeli birden çok implant uygulamasına ve geniş defekt hazırlanmasına müsait olduğu; operasyon alanına erişimin kolay olması ve canlı anatomik alanlar için bir komplikasyon yaşatmaması adına seçildiği belirtilmiştir. Bunların yanı sıra ağız hijyeninin sağlanmasındaki güçlük, implant üzerine çığneme kuvveti gelmesi ve enfeksiyon riski gibi operasyon sonrası komplikasyon riskini azaltıcı faktörlerin bulunması kalça kemiğinin seçilmesinin nedenleri arasında olduğu bildirilmiştir. Koyun modelinin; insan kemik yapısına, kemik remodelingine ve boyutuna benzerliğinden dolayı kemik iyileşmesi, ortopedik ve dental implant araştırmalarında kullanıldığı bildirilmektedir. (Auer ve ark. 2007, Ferguson ve ark. 2008, Langhoff ve ark. 2008). Buna ek olarak koyun ve insan PDGF %90 lık bir oranla benzerdir (Donnelly ve ark. 2006). Ayrıca, bu hayvanların diğer hayvanlara göre fiziksel olarak kontrolleri nispeten daha kolaydır.

Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda gelişimini sonlandırmış erkek koyunların kullanılması, deney ve kontrol gruplarının aynı denek üzerinde uygulanarak denek sayısının azaltılması amaçlandı.

Kemik içi defektlerde iyileşmenin önemli oranda defekt büyüklüğüne bağlı olduğu ve greft materyalinin osteojenik potansiyelinin tam olarak değerlendirilebilmesi için defektin spontan iyileşmeye engel olabilecek kadar büyük olmasının önemi bildirilmiştir. Bu özelliklerde hazırlanan kemik defektleri kritik boyut defekti (KBD) olarak isimlendirilmiştir. KBD, ilk olarak Hollinger ve Kleinschmidt (Hollinger ve ark. 1990) tarafından osteojenik özelliğe sahip materyallerin değerlendirilmesinde standart model olarak önerilmiştir. KBD, ilgili bölgeye ve türlere göre farklı olmak üzere yaşam boyu kendiliğinden iyileşemeyecek en küçük kemik içi yara olarak tanımlanmıştır. Bununla beraber birçok çalışmada araştırmanın deneğin tüm hayatı boyunca sürdürülememesinden ve sürenin kısıtlı olmasından ötürü KBD'nin hayvan çalışmalarında deney sürecinde iyileşemeyen defektleri ifade ettiği bildirilmiştir (Hollinger ve ark. 1990, Kim ve ark. 2002).

Choo ve ark.'ları 2011 yılında koyunlarda yaptıkları pilot çalışmada, implantın boyun bölgesinde 3 mm derinliğinde ve 3.25 mm genişliğinde çevresel defektler hazırlanmıştır.

Bu defektlere kontrol grubu olarak boş bırakılmış, deney grubu olarak ise defektler PDGF-BB veya b-TCP uygulamıştır. Çalışmada 4 hafta sonunda kontrol defektlerinde tam olarak kemik iyileşmesi gözlemlenmemiştir. Deney defektlerinde ilk kemik iyileşmesi defekt duvarlarında ve tabanında gözlemlenmiştir. Kemik iyileşmesinin bu şekilde olmasının sebebi o bölgelerde süngerimsi kemiğin açılması ve o alanların kan ile beslenmesinin iyi olması sebebiyle osteojenik ve anjiyojenik hücrelerin buraya göçünün sağlanmasıdır (Yoon ve ark. 2008, Araujo ve ark. 2010). Tedavi seçeneklerini test etmek üzere erken iyileşme dönemi (2. ve 4. haftalar) seçilmiştir. PDGF-BB'nin kemik iyileşmesine erken dönemdeki etkisinin belirgin bir şekilde yüksek olduğu belirtilmiştir (Stefani ve ark. 2000, Sarment ve ark. 2006). 2. haftada PDGF-BB konulmuş defektlerin kontrol defektleriyle karşılaştırıldığında iki kat, b-TCP ile doldurulmuş defektler ile karşılaştırıldığında 10 kat daha fazla kemikleştiği takip edilmiştir. 4. hafta sonunda PDGF-BB konulmuş defektlerin kontrol defektleriyle ve b-TCP ile doldurulmuş defektler ile karşılaştırıldığında 2 kat daha fazla kemikleştiği takip edilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada PDGF-BB ve b-TCP parçacıklarının peri-implanter kritik boyut defektlerde kemik iyileşmesini arttırdığı belirtilmiştir. Ancak bu sonuçlar az sayıda hayvan denekler ile pilot çalışmada elde edilmiştir ve insan vücudunda karşılığı değildir.

Zorba ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmalarında kadın ve erkek bireylerde daimi üst ve alt birinci ve ikinci molar dişlerin servikal mesio-distal (M-D) ve bucco-lingual (B-L) mesafelerini ölçmüşlerdir. Öltükleri 254 dişte M-D ölçümler kadınlarda üst birinci molar dişler için ortalama 7.43 mm, üst ikinci molar dişler için ortalama 7.26 mm, alt birinci molar dişler için ortalama 8.39 mm, alt ikinci molar dişler için ortalama 8.65 mm; erkeklerde üst birinci molar dişler için ortalama 7.65 mm, üst ikinci molar dişler için ortalama 7.79 mm, alt birinci molar dişler için ortalama 8.75 mm, alt ikinci molar dişler için ortalama 9.12 mm ölçülmüştür. B-L ölçümler kadınlarda üst birinci molar dişler için ortalama 10.09 mm, üst ikinci molar dişler için ortalama 9.88 mm, alt birinci molar dişler için ortalama 8.60 mm, alt ikinci molar dişler için ortalama 8.45 mm; erkeklerde üst birinci molar dişler için ortalama 10.65 mm, üst ikinci molar dişler için ortalama 10.59 mm, alt birinci molar dişler için ortalama 9.16 mm, alt ikinci molar dişler için ortalama 9.07 mm ölçülmüştür. (Zorba ve ark. 2013)

Çalışmamızda bu ölçümler ve KBD göz önüne alarak, çekim ertesinde alveol kretinde oluşabilecek kemik defektinin çapı ortalama 9 mm olabileceği düşünülmüş ve 9mm çapta hazırlanan defektlerin ortasına gelecek şekilde 3.75 çapında implant uygulanmıştır.

Öncü ve ark.'ları 2016'da tavşanlarda yaptıkları çalışmalarında, denek tibialarına çalışma için özel üretilmiş 3 mm genişliğinde 5 mm uzunluğunda implantlar uygulamışlardır. Deney gruplarındaki implantlar L-TZF ile birlikte kontrol gruplarındakiler ise L-TZF uygulanmadan yerleştirilmiştir. Denekler ikinci, üçüncü ve dördüncü haftalarda sakrifiye edilmişlerdir. Histomorfometrik incelemelerinde L-TZF nin ikinci haftaya kadar varlığı tespit edildiği bildirilmiştir. Test grubunda implantların çevresindeki L-TZF'ye üçüncü ve dördüncü haftalarda önemli bir kemik oluşumuyla beraber rastlanıldığı belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda implant yerleştirilmesi sırasında L-TZF'nin uygulanmasının osseointegrasyonu arttırdığı bildirilmiştir.

Choo ve ark.'ları 2011 yılında koyunlarda yaptıkları pilot çalışmada, implantın boyun bölgesinde 3 mm derinliğinde ve 3.25 mm genişliğinde çevresel defektler hazırlanmıştır. Bu defektlere kontrol grubu olarak boş bırakılmış, deney grubu olarak ise defektler PDGF-BB veya b-TCP uygulamıştır. Çalışmada 4 hafta sonunda kontrol defektlerinde tam olarak kemik iyileşmesi gözlemlenmemiştir. Deney defektlerinde ilk kemik iyileşmesi defekt duvarlarında ve tabanında gözlemlenmiştir. Tedavi seçeneklerini test etmek üzere erken iyileşme dönemi (2. ve 4. haftalar) seçilmiştir. 2. haftada PDGF-BB konulmuş defektlerin kontrol defektleriyle karşılaştırıldığında iki kat, b-TCP ile doldurulmuş defektler ile karşılaştırıldığında 10 kat daha fazla kemikleştiği takip edilmiştir. 4. hafta sonunda PDGF-BB konulmuş defektlerin kontrol defektleriyle ve b-TCP ile doldurulmuş defektler ile karşılaştırıldığında 2 kat daha fazla kemikleştiği takip edilmiştir.

Lee ve ark.'ları 2012 yılında sekiz yeni zellanda beyaz tavşan tiabiasında yaptıkları çalışmalarında deney gruplarında defektlere TZF uygulanmış kontrol grupları ise boş bırakılmıştır. İmplantasyonu takiben 8. haftada yapılan histomorfometrik analizler neticesinde deney gruplarında kemik implant kontakt yüzeylerinin ve yeni kemik oluşumunun kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiştir. (Lee ve ark. 2012)

You ve arkadaşlarının 2007 yılında altı mongrel köpeğinde yaptıkları çalışmalarında implant çevresi defektlerde uygulanan Bio-Oss'a ek olarak uygulanan Trombositten zengin plasmanın (TZF) etkisini araştırmışlardır. Dört ay sonunda TZF'nin bio-oss ile beraber kullanımlarında kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkilediğini kanıtlamışlardır. (You ve ark 2007)

Vlamink ve arkadaşlarının 2008 yılında koyunlarda yaptıkları çalışmalarında taze çekim soketine implant uygulamış kemik ve implant arasında kalan boşluğa a biyouyumlu poly-methyl-methacrylate ve poly-hydroxyl-ethyl-methacrylate kompoziti uygulanmış 30, 90, 180 günlerde klinik ve radiografik değerlendirmeler yapılmıştır. (Vlamink ve ark 2008)

İlgili literatürlerin materyal ve metodlarında belirtilmiş olan 2 hafta – 6 ay arasında ki sakrifikasyon süreleri göz önüne alındığında çalışmamızda deneyin sonlandırılma ve sakrifikasyon sürecini 10 hafta olarak belirledik.

1990'dan beri, farklı trombosit preparatları sunulmaktadır. (Anitua 1990, Leitner ve ark 2006). Genel olarak bu preparatlar, kemik iyileşmesini hızlandırmak üzere büyüme faktörleri ve proteinleri salgılayan sınırlı miktarda trombositçe zengin plasmaya sahiptirler. Trombositten zengin ürünler kemik iyileşmesi ve daha hızlı titanyum implant osseointegrasyonunu sağlamak gibi tedavilerde uygulanır. İkinci olarak, implant kemik kontağında dinamik dengeyi sağlayarak implantın stabilitesini kesinleştirir (Cochran 2006) Ancak literatürde bu uygulamaların potansiyel yararlarına bağlı olarak tartışmalar mevcuttur (Anitua ve ark. 2006) Aslında bazı yazarların yumuşak doku iyileşmesinde ve kemik iyileşmesinde trombositten zengin plasmanın kullanılmasının belirgin bir gelişme sağlamasına rağmen bazı yazarlar ise bu gelişmeye rastlamamıştır (Aghaloo ve ark. 2004, Plachakova ve ark. 2006) Görüşlerdeki bu uyumsuzluğun esas sebebi bu preparatların hazırlanmasında uygun standardizasyonunun ve tanımının olmaması olarak yorumlanmaktadır.

Trombositten zengin plazma (TZP) ile karşılaştırıldığında, trombositten zengin fibrin (TZF), daha kolay hazırlanma, daha yoğun fibrin ağına sahip olma ve kana herhangi bir kimyasal eklemeye gerek duymaksızın hazırlanabilme gibi avantajlara sahiptir. (Dohan ve ark 2009) TZF'nin 3-boyutlu ağ mimarisi, antikoagulan içermeyen bir kan eldesi sonrası santrifüjleme işlemi ile trombositleri, beyaz kan hücrelerini, sitokinleri, büyüme faktörlerini ve matris glikoproteinlerini toplayabilir. (Kang ve ark. 2011)

Oyama ve arkadaşları, alveolar yarıkların tedavisinde TZF ve TZP'nin etkinliklerini karşılaştıran klinik çalışmada; TZP eldesinde sığır trombininin kullanılmasının hızlı fibrin polimerizasyonuna ve trombosit aktivasyonuna neden olduğu bildirilmiştir. TZF'nin elde edilmesinde, otolog trombinle fibrinojen aktivasyonu sağlanır. TZF'de doğal ve yavaş polimerize olan fibrin fizyolojik membran yapısındadır, 7 günden fazla süre içerisinde matris glikoproteini ve büyüme faktörlerinin salınımını devam ettirerek, yara bölgesinde fizyolojik iyileşme sürecini destekler. Bu şekilde gerçekleşen yavaş salınma mekanizması TZP uygulamalarında mümkün değildir. Bu sebepten dolayı TZF uygulandığı alanda TZP gibi hızlı trombosit aktivasyonuna sebep olmamaktadır (Oyama ve ark. 2004).

Mosesson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; TZP'de kalsiyum klorit ve sığır kaynaklı trombin kullanılarak meydana getirilen fibrin yapısı ile, TZF'de doğal yollarla üretilen fibrin matriksin biyolojik ve mekanik özellikler bakımından farklı olduğunu belirtilmektedir (Mosesson ve ark. 2001).

He ve arkadaşları, TZP'nin ve TZF'nin büyüme faktörleri salınımı bakımından karşılaştırıldığında, TZF'de bulunan PDGF-AB seviyesinin 7. Günde, TGF- β 1 seviyesinin ise 14. günde maksimum değerlere ulaştığını, TZP'de bulunan büyüme faktörlerinin ise 1. günde en yüksek değerlere ulaştığını belirtmişlerdir. Bu sonuçlar ile TZF'nin TZP'ye kıyasla daha uzun ve kontrollü salım yaptığı kanıtlanmıştır (He ve ark. 2009) .

2001 yılında Choukroun ve arkadaşlarının oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılmak için geliştirdikleri L-TZF, antikoagülan içermemesi, tek aşama ile üretilmesi ve trombositlerin aktivasyonu için TZP jel üretilmesinde de kullanılan topikal sığır trombini ya da kalsiyum kloride ihtiyaç duyulmamasıyla önceki trombosit ürünlerinden ayrılır. L-TZF, bu sebeple ikinci jenerasyon trombosit konsantratu olarak da adlandırılmaktadır (Dohan ve ark. 2009a, Dohan ve ark. 2009b, Choukroun ve Adda, 2001). Bazı araştırmacılar bir vaka bildirilmemekle birlikte TZP jel üretimi için kullanılan sığır kaynaklı trombinin pıhtılaşma faktörü 5 ve pıhtılaşma faktörü 11' e karşı antikor oluşmasına neden olarak hayati risk yaratması ve koagülopatilerin oluşmasına sebep olabileceğini bildirmişlerdir. Trombositlerin aktivasyonu için L-TZF üretiminde herhangi bir maddenin dışarıdan eklenmesine ihtiyaç olmaması bu riski önlemektedir (Choukroun ve Adda 2001).

Lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-TZF) ikinci jenerasyon otojen trombosit konsantrasyonudur ve lökosit, büyüme faktörleri, proteinler ve sitokinleri hapsetmiş fibrin ağ içerir (Choukroun 2006). L-TZF, trombositten zengin plazma (TZP) ve trombositten zengin büyüme faktöründen yapı olarak farklı materyallerdir. L-TZF güçlü fibrin yapısı ve antikoagülan gibi bir kimyasala ihtiyaç olmadan elde edilebilmesiyle diğer materyallere kıyasla avantaja sahiptir (Dohan ve ark. 2004).

Kim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, tavşan maksiller sinüsünün duvarında meydana getirilen yuvarlak defektlerden bir grubu trikalsiyum fosfatla (TKF) doldurulurken, öteki gruplar TKF+L-TZF veya TKF+rekombinant insan kemik

morfojenetik protein-2 (rhBMP-2) ile doldurmuşlardır. Dört, altı ve sekizinci aylarda kemik oluşumu incelendiğinde, L-TZF ya da rhBMP-2 eklenen gruplarda yeni kemik dolumunun TKF grubuna kıyasla daha fazla olduğu, L-TZF uygulanan grupta ise kemik iyileşmesinin diğer gruplara kıyasla daha fazla olduğu belirtilmiştir (Kim ve ark. 2012).

Knapen ve arkadaşlarının tavşanlarda yapıları çalışmada ise kalvaryada oluşturdukları defektlerde, tek başına sıgır HA, tek başına L-TZF, sıgır HA+L-TZF ve kontrol grubu olarak dört ana gruba ayrılmıştır. 1, 5 ve 12. haftalarda yapılan histomorfometrik ve histolojik incelemelerin sonucunda, kemik kalitesi ve miktarı bakımından tüm grupların birbirleriyle benzer oldukları, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonuna L-TZF'nin herhangi bir katkısının bulunmadığı belirtilmiştir (Knapen ve ark. 2015).

Dohan ve arkadaşlarının, 15 gönüllüde yaptıkları çalışmada bireylerden alınan venöz kan, santrifüj edildikten sonra tüpün en üst bölümünde bulunan trombositlerden fakir plazmayla L-TZF'de bulunan sitokin miktarı karşılaştırılmış ve L-TZF'de anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. L-TZF'de bulunan sitokinler fibrin ağının içerisinde hapsolmuştur ve lökositlerin degranülasyonu ile yavaş şekilde salınmaktadır. Bu çalışmayla L-TZF'nin yalnızca trombosit konsantrisi olmadığı aynı anda savunma mekanizmasını uyarırken immün sistemide düzenleyici özelliğinin de bulunduğu bildirilmiştir. Böylelikle cerrahi operasyonlar sonrasında oluşabilecek enfeksiyon riskinin TZF kullanımı ile azaltılabileceği belirtilmiştir (Dohan ve ark Part III, 2006).

2007 yılında O'Connell'ın yaptığı çalışmada, kanın silikayla aktivasyonu sırasında silika parçacıklarının, tüp içerisinde pıhtı, fibrin ya da trombositlerden fakir plazma içinde kalarak, hastaya geçme tehlikesi bulunduğu belirtilmiştir (O'Connell, 2007).

Titanyum tüple hazırlanan trombositlerden zengin fibrin(T-TZF) yeni fibrin konsantratıdır. T-TZF hazırlama metodu, titanyum materyalinin fibrin aktivasyonunda Choukroun'un metodunda kullanılan silika tüplerden daha etkili olduğu hipotezine dayanmaktadır. 2012 yılında Tunalı ve arkadaşları trombosit aktivasyonu için titanyumun, silikaya kıyasla güvenilir ve etkili bir materyal olduğunu kanıtlamak üzere, titanyum tüplerde bireyden elde edilen intravenöz kan santrifüj edilerek T-TZF'yi elde

etmişlerdir T-TZF, cam ya da cam kaplı plastik tüplerin kısa veya uzun dönem yan etkilerinden kaçınmak için ve silica materyali hakkındaki tartışmalı görüşlerin önüne geçmek için tasarlanmıştır.(Choukroun ve ark. 2001; Ehrenfest ve ark. 2009; Tunalı ve ark. 2012).

Tunalı ve ark, tavşanların T-TZF için yapılacak deneysel çalışmalarda hayvan modeli olarak kullanılabileceğini kanıtlamışlardır. Yeni bir trombosit ürünü olan T-TZF'nin erken dönem canlı araştırmalarında, tavşanlarda yeni bağ dokusu oluşturma yeteneği olduğu belirtilmiştir. T-TZF, sadece membran formunda uygulandığında bağ dokusunun iyileşme modeliyle kemik dokunun oluştuğu gözlenmiştir. T-TZF membranı tavşan dokusunda beşinci gün resorbe olmaya başlamış ve onuncu gün sonunda da dokuda kalabilmiştir. Bu süre yeni kemik oluşumunun başlaması için yeterlidir (Tunalı ve ark, 2012). Bunun yanı sıra T-TZF'nin L-TZF'ye kıyasla histolojik bakımdan daha sıkı ve kalın fibrin ağına sahip olmasından dolayı, T-TZF'nin uygulandığı alanda daha uzun zaman kalarak doku rejenerasyonunu daha fazla tetiklediği düşünülmektedir(Tunalı ve ark, 2012).

Tunalı ve arkadaşlarının 2014 yılında 21- 35 yaş arası 10 sağlıklı erkek bireyde yaptıkları çalışmada bireylerden 9 ml silika tüpe, 9 ml titanyum tüpe olacak şekilde, toplamda 18 ml kan alınmış ve her iki tüp de 12 dakika boyunca 2800 rpm hızda santrifüj edilmiştir. Elde edilen trombosit konsantrelerinin ışık mikroskopunda değerlendirmesi, elektron mikroskopisi (Scanning Electron Microscope, SEM), immunohistokimyasal analizi ve histomorfometrik analizi yapılmıştır. Çalışmanın sonucu olarak T-TZF ile L-TZF'nin histolojik yapılarının birbirlerine benzer özelliklere sahip olduğu, fakat T-TZF'nin daha kalın ve sıkı fibrin ağına sahip olduğu, bu farkın nedeni titanyumla kanın uyumlu yapısı ve fibrin ağın polimerizasyonunun daha iyi olması olarak belirtilmiştir. Daha kalın ve sıkı fibrin ağın, dokuda rezorbe olmadan daha uzun süre kaldığı, yara iyileşmesini hızlandırabildiği ve salgıladığı büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin greft materyalinin olgunlaşma zamanını kısaltabildiği belirtilmiştir. SEM analiziyle aktive olan trombosit ve lökosit miktarlarında anlamlı fark olmadığı gözlemlenmiştir (Tunalı ve ark. 2014).

Choukroun ve arkadaşları; geçmişte yaptıkları çalışmada, insanda uygulanan L-TZF protokolünü tavşan modeline göre modifiye etmişlerdir. (Ezirganli ve ark. 2013, Ozdemir ve ark. 2013). Dohan, tavşana kıyasla insan kütesinin ve kan hacminin fazla olması nedeniyle tavşan modelinde, yeterli kanın az sürede toplanmasının mümkün olmayacağını ve insan protokolüyle hazırlanan TZF gibi preparatların hayvan deneylerinde gerçek sonuçları yansıtmayacağını savunmaktadır (Dohan ve ark. 2010).

Tunalı ve arkadaşları tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada T-TZF'nin insan protokolüyle hazırlanmasının Dohan'ın daha önceki tavşan modellerinde tarif ettiği şekilde oluşturulabildiği, kanı elde etme zamanını kısaltmalarına karşı etkin tutarlılıkta T-TZF'nin eldesini başaramadıkları bildirilmiştir (Tunalı ve ark, 2013). Bu durumun nedenini, Kinlough ve arkadaşları, trombositlerin aktivasyonu sonucunda açığa çıkan SFLLRN ve SFLLRNPNDKYEPF isimli peptidlere karşı tavşanların ve insanların trombin reseptörlerinde farklı cevaplar meydana gelmesiyle açıklamaktadır. İlgili peptidlerin sayısı arttığı zaman insanda trombositlerin pıhtılaşması, şekli, tromboksan salınımı ve granül içerikleri değişirken, sıçanlarda ve tavşanlarda bir farklılık olmadığı bildirilmiştir. Deneylerde tavşan kanını santrifüjde yeni protokol gereksinimi, trombosit aktivasyonunda meydana gelen bu farklılığa dayanmaktadır(Kinlough ve ark, 1993).

Çalışmamızda koyun kanından elde edilen L-TZF ile T-TZF'nin implant çevresinde bulunan defektlerin iyileşmesine olan etkisi incelenmiştir.

Günümüzde diş çekiminin hemen ardından implant uygulamaları (immediat implantasyon) sıklaşmıştır. Bu prosedür tedavinin süresini kısaltmakla beraber cerrahi işlem sayısını azaltır ve hastaların rahatsızlıklarını en aza indirir. Bununla beraber, molar bölgelerde immediat implantasyonun klinik etkinliği tartışılmaktadır. İmmediat implant yerleştirilmesinin, diş çekimi sonrasında alveoler kemik boyutunun değişmesine ve kemiğin yeniden yapılanmasına etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir.(Clementini ve ark 2015) Bununla birlikte, immediat implant yerleştirilmesine eş zamanlı olarak membran ve kemik greftlerinin uygulanması, orijinal bukkal kemik boyutunun yatay erimesini yaklaşık % 15'e kadar azaltabildiği belirtilmiştir. (Chen ve ark. 2007)

Zhou ve ark.'ları immediat implant uygulamasının tedavi süresini kısaltması, daha az cerrahi işlem ve hastaya olumlu yönde psikolojik destek sağlaması gibi

avantajlara sahiptir. Çalışmalarda estetik nedenlerden ötürü ön bölge immediat implant uygulamalarından bahsedilir. Ancak azı bölge uygulamalarında çok az araştırma mevcuttur. Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalarda, azı ve küçük azı bölgelerinde immediat implantasyonun geç implant uygulamalarına karşı radyografik ve klinik olarak daha üstün olduğu bildirilmiştir(Kim ve Yoon 2017) Kamel ve Abd-Elwahab (Kamel ve Abd-Elwahab 2018) klinik çalışmalarında immediat implant uygulamaların molar bölgelerde gecikmiş uygulamalara bir alternatif olabileceğini kanıtlamışlardır. Son dönemlerde, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) sağlamak için sığır kaynaklı ksenogreft ile beraber TZFnin çekim soketi üzerine uygulanmasının büyüme faktörleri ve proteinlerin salınmasıyla immediat uygulamada yumuşak doku iyileşmesini hızlandırdığı belirtilmiştir(Valenzuela ve ark. 2018). Bu nedenle, immediat implant yerleştirilmesinin YDR ile birlikte uygulandığında molar bölgede daha elverişli sonuç vereceği kanıtlanılmıştır. Fakat anatomik ve fizyolojik kısıtlamalar nedeniyle alt ve üst çene posterior bölgelerde immediat implant yerleştirilmesi sonrası flap kapatılmasında yetersiz yumuşak doku ve çekim alanında flap açıklığı gibi olumsuzluklar ortaya çıkmaktadır(Griffin ve Cheung 2004).

İmmediat implant yerleştirilmelerinde uygulanan en yaygın biyomateryaller ile ilgili yapılan yayınların taranmasında uygun greft materyalinin immediat implantasyon yerleştirilmesinde kullanılması için implant osseointegrasyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir(Santos ve ark 2013). Rejeneratif diş hekimliğinde ideal materyal olarak deproteinize sığır kemik grefti sıkça kullanılır. Fakat, otojen kemik grefti ile karşılaştırıldığında deproteinize sığır kemik grefti daha az osteojenik potansiyel gösterir (Broggini ve ark 2011).

Ksenogreft olan Bio-Oss®, deproteinize edilmiş anorganik sığır kemiğiyle oluşan ve yapısında HA bulunan doğal bir greft materyalidir. Bu materyal 300°C’de 15 saatten daha uzun bir süre ısı ile deproteinize olmakta ve bu şekilde tüm organik ve antijen içerikli komponentleri ortadan kaldırılmaktadır(Kasabah ve ark. 2002, Bozkaya 2006, Richardson ve ark. 1999). Ardından materyal alkaline işleme alınmaktadır. Alkaline uygulandıktan sonra karbonat ve hidroksiapatitten meydana gelen materyal 160 °C ısıda steril edilmektedir. Bu işlemler sonucunda materyal yüksek poröziteyle beraber 10-60 nm büyüklüğünde kristal yapının oluşması sağlanır. Son

yıllarda Bio-Oss®, maksillofasiyal cerrahi ve periodontoloji dallarında kemik grefti olarak kullanılmıştır. Maksillofasiyal cerrahide alveoler kret yükseltme işlemlerinde, sinüs liftingde, maksilla ve mandibula rekonstrüksiyonunda, implant ve dişlerin çevresinde bulunan defektlerin tedavisinde ve çekim boşluklarının doldurulmasında kullanılmaktadır.

Bio-Oss®'un kemik greft materyali olarak kullanılmasıyla ilgili ilk çalışma Mandelkow ve ark. tarafından 1990 yılında yapılmıştır. Koyun denekler üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında her koyunun tibiasında çapı 6 mm olan sekiz adet defekt oluşturmuşlar ve bu defektlerden yedisini Pyrost, Bio-Oss®, dondurulmuş allojenik spongios kemik materyali ve otojen kemik ile doldurmuşlardır. Altı hafta sonunda elde edilen örneklerin incelemesi sonucunda tamamen inorganik olan Pyrost ve Bio-Oss®'un yeni kemik oluşumunu stimüle etmediği ve boş defektlerle aralarında bir fark olmadığını belirtmişlerdir (Mandelkow ve ark. 1990).

Merkx ve ark.'nın keçilerde yaptıkları 3 ayrı çalışmada; frontal sinüsü kaplayan kemikte 14 mm çapında 4 adet tam kalınlıktaki kritik boyutta olan defekt oluşturmuş ve bu defektlere kortikal kemik parçacıkları, kansellöz kemik parçacıkları, Bio-Oss®'un spongios parçaları yerleştirilmiş ve geri kalan defektler ise kontrol amacıyla boş bırakmışlardır. Histolojik incelemelerin sonucunda araştırmacılar; Bio-Oss® ile doldurulan defektlerin yalnızca kenarlarında yeni kemik oluşumlarının gözlemlendiğini ve az miktarda Bio-Oss®'un kemik dokusuyla birleştiğini belirtmişlerdir. Sadece Bio-Oss®'un kritik boyuttaki defekt modelinde osteokondüksiyonu uyarmadığını, buna karşılık aralarında olan gevşek ilişkiden dolayı osteoklastik aktiviteyi uyardığını ileri sürmüşlerdir (Merkx ve ark.1999).

Fukuta ve ark. yetişkin tavşanda yaptıkları çalışmada; deneklerin kafataslarında meydana getirdikleri tam kalınlık defektlerin bir kısmını poröz hidroksiapatit granülü, otojen kemik tozu ve Bio-Oss® parçacıklarıyla doldurmuşlardır, geri kalan defektleri de kontrol amacıyla boş bırakmışlardır. Histolojik incelemelerin ardından Bio-Oss®'un kemik dokusuyla önemli enflamatuvar reaksiyon oluşturmadan birleştiğini, yeni kemiğin oluşum miktarının hidroksiapatit, Bio-Oss® ve kontrol grubunda aynı miktarda olduğunu, otojen kemik tozunun buna karşılık daha fazla miktarda yeni kemik oluşumu

meydana getirdiğini, bununla beraber Bio-Oss®'un poröz hidroksiapatite benzer yeterli osteokondüktif özelliğinin bulunduğunu ve kemik grefti olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Fukuta ve ark. 1992).

Çalışmamızda immediat implantasyon kriterli göz önüne alınarak defekt hazırlanmış ve implant çevresinde oluşturulan beş duvarlı defektlerde L-TZF ve T-TZF uygulamaları sığır kaynaklı kemik grefti BIOSS ile birlikte uygulanmıştır.

Uzun dönem başarı için implantların osseointerasyonu önemlidir. Farklı teknikler mekanik sonuçlardan ve doku entegrasyonundan ödün vermeden osseointegrasyon için gerekli süreyi hızlandırmada kullanılmıştır (Brånemark ve ark. 1997; Germanier ve ark. 2006). İmplant yüzey özellikleri erken dönem kemik implant kontakt yüzeyi için önemli rol oynamaktadır ve implant çevresinde kemik oluşumu kemiğin iyileşme kapasitesine bağlıdır (Germanier ve ark. 2006; Wennerberg ve Albrektsson 2009).

Titanyum oksit tabakasının kimyasal ve fiziksel yöntemlerle implantların yüzey özelliklerinin modifikasyonu ile kemik implant kontakt yüzeyi artırılır (Wennerberg ve Albrektsson 2009).

Osseointegrasyon süresini arttırmak için bir diğer teknik ise kemiğin implant yerleştirilmesine verdiği iyileşme cevabının modülasyonudur (Germanier ve ark. 2006; Wennerberg ve Albrektsson 2009). Bu modülasyon biyolojik olarak aktif olan moleküller tarafından, implant yerleştirilmesi sırasında osteokondüksiyonu uyararak osteoblastic aktiviteyi arttırmak ve implant çevresi kemiğin iyileşmesini uyarmaktır (Wennerberg ve Albrektsson 2009, Sanchez-Ilarduya 2013). Büyüme faktörleri, kemik morfojenik proteinleri ve osteoprogenitor hücreler doku olgunlaşmasını uyararak daha iyi bir osseointegrasyonu sağlarlar (Wennerberg ve Albrektsson 2009). Hastanın kendi kanından elde edilen trombosit kaynaklı preparatlar piyasada bulunan bioaktif materyallere kıyasla daha ucuz materyallerdir. Aktive olmuş trombositler, protein ve büyüme faktörlerini içerirler. Bunlar; Kemik morfojenik proteini, PDGF insülin benzeri büyüme faktörü, dönüştürücü büyüme, dönüştürücü büyüme faktörü - β 1 ve dönüştürücü büyüme faktörü - β 2 (Anitua 1999).

L-TZF bir haftadan yirmisekiz güne kadar kilit role sahip büyüme faktörü salgılar. Bu faktör yara iyileşmesinin erken döneminde ilgili bölgeyi uyarır (He ve ark. 2009). L-TZF titanyum implant yüzeyine uygulandığında trombositlerin ve büyüme faktörlerinin barınabileceği bir fibrin tabaka oluşur (Simonpieri ve ark. 2012). Son zamanlarda rat osteoblastlarında proliferasyon ve diferasyonda TZP ve TZFnin etkileri değerlendirilmiştir. TZFnin rat osteoblastlarında proliferasyonu ve diferasyonu TZPye göre daha uzun süre ve daha fazla uyardığı in vitro olarak görülmüştür (He ve ark. 2009; Simonpieri ve ark. 2012). Henüz L-TZFnin implant uygulamalarında yeterliliği in vivo olarak kanıtlanması sınırlıdır.

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonundaki T-TZF'nin etkisini incelemek için Tunalı ve arkadaşları 2015 yılında, tavşan kalvaryasında yaptıkları çalışmalarında, ilk grup defekte boş bırakılmış, ikinci grup defekte T-TZF, üçüncü grup defekte sığır kaynaklı kemik grefti, dördüncü grup defekte ise sığır kaynaklı kemik grefti ve T-TZF birlikte yerleştirilmiştir. Birinci ay T-TZF membranının rezorbe olmadan defektin olduğu bölgede kaldığı, T-TZF grubunda meydana gelen yeni kemik oluşumu kontrol grubuna kıyasla üçüncü ayda belirgin miktarda daha fazla olduğu, T-TZF ve greft'in beraber uygulandığı defektle sadece T-TZF uygulanan grubun birbirlerine benzer osteokontüktif etkiye sahip olmalarına karşı, T-TZF grubunda yeni meydana gelen kemik miktarının daha fazla gözlemlendiği belirtilmiştir. Sadece T-TZF bulunan grupta yeni meydana gelen kemiğin olgunlaşma süresi diğer gruplara kıyasla daha kısa bulunmuştur. T-TZF ve greftin birlikte uygulandığı grupta rezorpsiyona uğrayan greft miktarı, sadece greft bulunan grupla benzer bulunmuştur. Bu sonuca dayanarak, L-TZF'nin greft rezorbsiyon süresini azalttığını bildiren Choukroun ve arkadaşlarının çalışması ile farklılık bulunmamaktadır. (Choukroun ve ark Part V, 2006, Tunalı ve ark, 2015).

Abushahba ve ark 2008 yılında köpeklerde yaptıkları çalışmada her bir deneğin yarım çenesine dört adet implant yapmışlardır. Bunlardan biri kontrol amaçlı normal protokolde uygulanmıştır. Diğer üç implantın koronal 5mm kısmında çevresel olarak 1.35 mm genişliğinde defektler hazırlanmıştır. Bu defektler Bio-Oss greft materyali, otojen greft ve kan ile ayrı ayrı doldurulmuştur. 3 ayın sonunda denekler sakrifiye edilerek, her implantın koronal 5 mmlik kısımlarının kemik implant birleşim yüzeyleri

histomorfometrik olarak incelenmiştir. Sonuç olarak otojen kemik grefti ve bio-oss kullanımı boyun defektlerinde sert doku oluşumu ve kemik implant yüzeyinin artmasında önemli rol oynamaktadır(Abushahba ve ark. 2008).

You ve ark.'ları köpek tibiasına implant ile kemik duvarı arasında 2mmlik bir boşluk olacak şekilde implant uygulamışlardır. Kemik ile implant arasında kalan boşluklar Bio-Oss ya da Bio-Oss ile PRP beraber uygulanmıştır. 4 ay sonunda sadece Bio-Oss uygulanan defektlerde Bio-Oss ve PRP'nin birlikte defektlere kıyasla daha fazla kemik implant yüzeyi oluştuğuna rastlanmıştır(You ve ark. 2007).

Zhou ve ark.'larının 2018 yılında iki hasta ile yaptıkları vaka raporunda birinci hastanın üst birinci molar dişini çekmiş implant uygulamışlardır. İmplant ile kemik duvarı arasında kalan boşluğa TZF ve Bio-Oss birlikte uygulamışlardır. İkinci hastadan alt birinci molar diş çekmişlerdir ve sadece TZF uygulamışlardır. Sonuç olarak immediat implantasyonda implant ile kemik arasında kalan boşluğun TZFyi yalnız olarak veya Xenogreft ile beraber kullanıldığında sert ve yumuşak dokuda iyileşmenin başarılı olduğunu gözlemlemişlerdir (Zhou ve ark. 2018).

Çalışmamızda greft uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bununla beraber greft uygulanan grupların grup içi karşılaştırılmasında L-TZF ve T-TZF uygulanan gruplarda implant kemik kontakt yüzeyi sadece greft uygulanan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonucumuz you ve ark.'larının çalışmaları ile uyumlu değildir fakat zhou ve ark.'larının yaptıkları çalışma ile uyumludur.

Öncü ve ark.'ları 2016'da tavşanlarda yaptıkları çalışmalarında, denek tibialarına çalışma için özel üretilmiş 3 mm genişliğinde 5 mm uzunluğunda implantlar uygulamışlardır. Deney gruplarındaki implantlar L-TZF ile birlikte kontrol gruplarındakiler ise L-TZF uygulanmadan yerleştirilmiştir. Denekler ikinci, üçüncü ve dördüncü haftalarda sakrifiye edilmişlerdir. Histomorfometrik incelemelerinde L-TZF nin ikinci haftaya kadar varlığı tespit edildiği bildirilmiştir. Test grubunda implantların çevresindeki L-TZF'ye üçüncü ve dördüncü haftalarda önemli bir kemik oluşumuyla beraber rastlanıldığı belirtilmiştir. Kontrol grubunda dördüncü haftanın sonunda implant çevresinde yeni kemik oluşumu toluidine mavisiyle boyanmış fakat implant kemik kontağına az rastlanılmıştır ya da hiç rastlanılmadığı rapor edilmiştir. Bilindiği

kadarıyla bu çalışma L-TZF'nin osseointegrasyona etkisinin araştırıldığı ilk deneysel çalışmadır. Çalışmanın sonucunda implant yerleştirilmesi sırasında L-TZF'nin uygulanmasının osseointegrasyonu arttırdığı bildirilmiştir. Özellikle erken yükleme yapılacak bölgelerde implant ile birlikte L-TZF uygulanması önerilmektedir(Öncü ve ark. 2016).

Anitua ve ark.'ları 2008 yılında keçilerde yaptıkları çalışmada, deneklerin tibialarına 26 adet implant yapmışlardır. Bu implantların 13'ünün yüzeyi deneklerden elde edilen PDGF ile ıslatılarak uygulanmıştır. Diğer 13 implant ise direkt uygulanmıştır. İmplantlar yerleştirildikten 8 hafta sonra kemik implant yüzeyini değerlendirmek üzere denekler sakrifiye edilmiş ve örnekler alınmıştır. PRGF ile ıslatılan implantlardan alınan örneklerde kemik implant kontakt yüzeyi PRGF ile ıslatılmadan direkt uygulanan implantlara kıyasla anlamlı bir şekilde fazla olduğu belirtilmiştir(Anitua ve ark. 2008).

Lee ve ark.'ları 2012 yılında sekiz yeni zellanda beyaz tavşan tiabiasında yaptıkları çalışmalarında 3mm çapında 8mm boyunda implant uygulayarak etraflarında 3mm derinliğinde 5 mm çapında defektler hazırlamışlardır. Deney gruplarında defektlere TZF uygulanmış kontrol grupları ise boş bırakılmıştır. Histomorfometrik analizler neticesinde deney gruplarında kemik implant kontakt yüzeylerinin ve yeni kemik oluşumunun kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiştir (Lee ve ark. 2012).

Çalışmamızda greft uygulanmayan implantlarda; boş bırakılan, yalnız L-TZF ve yalnız T-TZF uygulanan gruplar arasında kemik implant kontakt yüzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu sonuçlar Öncü ve ark.'ları, Anitua ve ark.'ları, Lee ve ark.'larının sonuçları ile uyumlu değildir.

Karayürek ve ark.'ları 2019 yılında tavşan modelinde yaptıkları çalışmalarında deneklerin kalvarialarında 10 mm çapında defekler hazırlamışlardır. Defeklere otojen greft, TZF+otojen greft, xenogreft(Bio-oss®, Geistlich, Switzerland, 250 mm to 1 mm), TZF+xenogreft, b-TCP, TZF+b-TCP ve kontrol grubu olarak yalnız TZF uygulamışlardır ve boş bırakmışlardır. Denekler 8. Hafta sonunda sakrifiye edilmiştir.

Fibrozise bakıldığında; TZF uygulanmayan gruplardan, sadece otojen greft uygulanan defekt diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fazladır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında tüm greftler istatistiksel olarak anlamlı üstünlükleri vardır. TZF uygulanan gruplarda, otogreft+TZF grubu yalnız TZF uygulanan defekte, otogreft+TZF grubu Xenogreft+TZF grubuna, xenogreft+TZF grubu yalnız TZF grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı üstün özellikler göstermektedirler. Gruplar arası kıyaslamada TZF uygulanan gruplar ile uygulanmayan gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Enflamasyon ve nekroz açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yabancı cisim reaksiyonu açısından değerlendirme yapıldığında kontrol grupların ve otojen grupların tümünde yabancı cisim reaksiyonuna rastlanmamışlardır. Ancak Xenogreft ve b-TCP gruplarındaki yabancı cisim reaksiyonu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Residuel greft görülme miktarı; tüm gruplar içinde en olumlu sonuç otojen grupta görülmüştür. Buna ek olarak, Xenogreft ve b-TCP grupları, kontrol ve otojen gruplarıyla kıyaslandığında hem TZF bulunan hem TZF bulunmayan gruplarda belirgin üstün olarak bildirilmişlerdir. (Karayürek ve ark. 2019)

Çalışmamızda L-TZF'nin ve T-TZF'nin tek başlarına uygulanması ile L-TZF'nin ve T-TZF'nin hayvan kaynaklı kemik greftiyle birlikte uygulanmaları fibrozis açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç ile Karayürek ve ark.'larının sonuçlarını desteklememektedir. Bunun yanı sıra çalışmamızda gruplar arası kıyaslama yapıldığında L-TZF, T-TZF'nin tek başlarına uygulandıkları ve L-TZF ile hayvan kaynaklı greft, T-TZF ile hayvan kaynaklı greftin birlikte kullanıldıkları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda tüm grupların hiçbirinde nekroz görülmemiştir. T-TZF+Graft, T-TZF, L-TZF ve boş olan gruplarda birer implant çevresi defekte iltihap görülürken, L-TZF+Graft ve yalnızca Graft uygulanan gruplarda iltihap görülmemiştir. Gruplar arasında iltihap görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Bu sonuç Karayürek ve ark.'larının sonuçlarını desteklemektedir.

Çalışmamızda L-TZF+Graft ve L-TZF uygulanan gruplarda birer implant çevresi defekte yabancı cisim reaksiyonu görülürken, T-TZF+Graft, T-TZF, sadece greft uygulanan ve boş bırakılan gruplarda yabancı cisim reaksiyonu görülmemiştir. Gruplar arasında yabancı cisim reaksiyonu görülme oranları açısından istatistiksel olarak

anlamalı bir farklılık bulunmamaktadır. Bu sonuç Karayürek ve ark.'larının sonuçları ile örtüşmektedir.

Bizim çalışmamızda T-TZF+Graft uygulanan grupta rezidüel greft görülme oranı %83.3, T-TZF grubunda %0, L-TZF+Graft grubunda %100, L-TZF grubunda %0, yalnızca greft grubunda %100 ve boş bırakılan grupta %0 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamalı farklılık bulunmaktadır. Bu sonuçlar Karayürek ve ark.'larının sonuçları ile uyumludur.



4. SONUÇLAR

Koyun kanından elde edilen otolog L-TZF ve T-TZF'nin koyun kalçasında oluşturulan deneysel implant çevresi defektlere greftli veya greftsiz uygulanmasının etkisinin 10. haftada histomorfometrik incelemesinin yapıldığı çalışmamızın sonuçlarına göre;

1. Kan alımındaki kolaylık ve yeterli miktarda otolog TZF üretebilmek için gerekli kan hacminin elde edilebilmesi amacıyla koyun modeli TZF çalışmaları için uygun model bir modeldir.
2. Genel anestezi altında yapılan operasyonlarda koyunların operasyon esnasında ve sonrasında süreci tolere edebilmektedir.
3. Planlanan kemik deneylerinde koyun kalçasında yeterli hacimde kemiğin varlığı ve bu bölgenin post-op dönemde kontamine edici materyallerden ve travmadan izole bir alandır.
4. Deney gruplarının hiçbirinde nekroza rastlanılmamıştır.
5. 10. Hafta sonunda deney ve kontrol grupları arasında fibrozis, iltihap ve yabancı cisim reaksiyonu bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.
6. 10. Hafta sonunda L-TZF ile greftin birlikte uygulandığı ve T-TZF ile greftin birlikte uygulandığı gruplarla greftin tek başına uygulandığı gruba kıyasla kemik implant kontakt yüzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak L-TZF ile greftin birlikte uygulandığı ve T-TZF ile greftin birlikte uygulandığı gruplar arasında kemik implant kontakt yüzeyi kıyasladığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Gelecekte yapılması planlanan çalışmalarda;

- Histomorfometrik analizlerin yanı sıra sonuçların bilgisayarlı tomografiyle de incelenmesinin,
- Kan kaynaklı materyallerdeki yeniliklerin takip edilmesi ve bu materyallerin uygulamalarının incelenmesinin,
- Örnek sayısının artırılarak çalışmaların istatistiksel bakımdan değerlendirilmesinin,
- Uygulamaların insanlar üzerinde araştırılabileceği düşüncesindeyiz

5. KAYNAKLAR

- Abushahba F1, Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Effect of grafting materials on osseointegration of dental implants surrounded by circumferential bone defects. An experimental study in the dog. Clin Oral Implants Res. 2008 Apr;19(4):329-34. doi: 10.1111/j.1600-0501.2007.01455.x. Epub 2008 Feb 20.
- Adem A. Yağlı Kalsiyum Hidroksit Süspansiyonun ve Ksenograft + Trombositten Zengin Plazma (Tzp) Karışımının Deneysel Olarak Kemik Defektlerinde Uygulanmasının Kemik İyileşmesi Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırmalı Olarak Histolojik Değerlendirilmesi İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Dış Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi 2007; İstanbul.
- Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Evaluation of platelet rich plasma in combination with anorganic bovine bone in the rabbit cranium: A pilot study. Int J Oral Maxillofac Implants 2004;19:59–65.
- Akay MT. Genel Histoloji. Beşinci Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2001.
- Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. Eur Spine J, 2001; 10: 96-101
- Alfaro FH, Opispo CA, Biosca MJ, Diez EG, Medina JG, Pages CM. Bone Grafting in Oral Implantology Techniques and Clinical Applications. 1th edition. Barcelona: Quintessence books; 2006. p. 9-24
- Almodovar CR, Lambrechts D, Mazzone M and Carmeliet P (2009). Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. Physiological reviews. 89: 607-648.
- Ameen AP, Short RD, Johns R, Schwach G. The surface analysis of implant materials.1. The surface composition of a titanium dental implant material. Clin Oral Implants Res; 1993;4(3):144-150
- Andrae J, Gallini R and Betsholtz C (2008). Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. Genes & development. 22:1276-1312.
- Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden, AT (2004). Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. Thromb Haemost. 91: 4-15.
- Anitua E. Enhancement of osseointegration by generating a dynamic implant surface. J Oral Implantol. 2006;32:72-6.

- Anitua E, Sánchez M, Zalduendo MM (2009). Fibroblastic response to treatment with different preparations rich in growth factors. *Cell Prolif.* 42: 162-170.
- Anitua E, Sa'nchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andı'a I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol* 2006;5:227–234.
- Anitua E., Orive G, Pla R., Roman P., Serrano V., Andı I The effects of PRGF on bone regeneration and on titanium implant osseointegration in goats: A histologic and histomorphometric study, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*
- Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;14:529-35.
- Arbaeen AF, Serrano K, Levin E, Devine DV (2016). Platelet concentrate functionality assessed by thromboelastography or rotational thromboelastometry. *Transfusion.* Aug 16. doi: 10.1111/trf.13760.
- Arıncı K, Elhan A. *Anatomi.* 3. Baskı. Ankara:Güneş Kitapevi; 2001. s: 1-5.
- Ashammakhi N, Ferretti P. *Topics in tissue engineering.* (Electronic book). 2003; 1: Chapter 7:1-46.149
- Arora S, Agnihotri N. (2017) Platelet Derived Biomaterials for Therapeutic Use: Review of Technical Aspects. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017 Jun;33(2):168
- Atay M, Yılmaz R. İki Farklı Kemik Greftinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2005; 32(4): 172-178.
- Atılğan SS. Kalsiyum Sülfat Partikülleri ile β -Trikalsiyum Fosfat/Hidroksiapatit Granüllerinin Kemik İçi Kaviterlerinde Osteogenezis Üzerine Olan Etkilerinin Deneysel Olarak Karşılaştırılması. *Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız-Diş-Çene Hastalıkları Ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi* 2006; Diyarbakır.
- Andrew, J.G., Hoyland, J.A., Freemont, A.J. & Marsh, D.R. (1995) Platelet-derived growth factor expression in normally healing human fractures *Bone* 16: 455–460.
- Becker, W., Dahlin, C., Becker, B. E., Lekholm, U., van Steenberghe, D., Higuchi, K. & Kultje, C. (1994) The use of e-PTFE barrier membranes for bone promotion around titanium implants placed into extraction sockets: a prospective multicenter study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 9: 31–40.
- Auer, J.A., Goodship, A., Arnoczky, S., Pearce, S., Price, J., Claes, L., Von Rechenberg, B., Hofmann-Amtenbrinck, M., Schneider, E., Müller-Terpitz, R., Thiele, F., Rippe, K.P. & Grainger, D.W.(2007) Refining animal models in fracture research:

seeking consensus in optimising both animal welfare and scientific validity for appropriate biomedical use. *BMC Musculoskeletal Disorders* 8: 172.

Araujo, M., Liljenberg, B. & Lindhe, J. (2010) Betatricalcium phosphate in the early phase of socket healing: an experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research* 21: 445–454.

Araujo, M., Liljenberg, B. & Lindhe, J. (2010) Betatricalcium phosphate in the early phase of socket healing: an experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research* 21: 445–454.

Anitua E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of the use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:529–535

Balaji SM. Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery, New Delhi: Elsevier; 2007

Bancroft JD, Stevens A. Theory and Practice of Histological Techniques. 4th ed. Churchill Livingstone; 1996. p.309-339

Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. İçinde Favus M, editor. Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism. 4th ed. Lippincottwilliams&Wilkins, 1999.

Becker, W., Becker, B.E., Handelsman, M., Ochsenbein, C. & Albrektsson, T. (1991) Guided tissue regeneration for implants placed into extraction sockets: a study in dogs. *Journal of Periodontology* 62: 703–709.

Becker, W., Dahlin, C., Becker, B. E., Lekholm, U., van Steenberghe, D., Higuchi, K. & Kultje, C. (1994) The use of e-PTFE barrier membranes for bone promotion around titanium implants placed into extraction sockets: a prospective multicenter study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 9: 31–40.

Becker, W., Lynch, S. E., Lekholm, U., Becker, B. E., Caffesse, R., Donath, K. & Sanchez, R. (1992) A comparison of ePTFE membranes alone or in combination with platelet-derived growth factors and insulin-like growth factor-I or demineralized freeze-dried bone in promoting bone formation around immediate extraction socket implants. *Journal of Periodontology* 63: 929–940.

Bernard GW: Healing and Repair of Osseous Defects. *Dent Clin North Am.* 1991; 35(3): 469.

Benlidayı ME. Sinüs Tabanı Greftlemesi ve Eş Zamanlı İmplant Yerleştirme İşlemlerinde Sığır Kaynaklı Spongioz Hidroksiapatit Blok ve Granül Hidroksiapatit Greft Materyallerinin Deneyisel Olarak Karşılaştırılması. Çukurova Üniversitesi Sağlık

Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi 2008; Adana.

Betz RR. Limitations of autograft and allograft. New synthetic solutions. Orthopedics. 2002; 25: 561-70.

Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM, Everts PA, Wiczowski A (2012). The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense: new perspectives. Curr Pharm Biotechnol. 13: 1153–1162.

Bielecki, T.S. Gazdzik, J. Arendt (2007). Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. J Bone Joint Surg 89-B:417-20.

Bischoff, M., Nedir, R., Szmukler-Moncler, S., Bernard, J.P., Samson, B. Implant stability measurements of delayed and immediately loaded implants during healing. A clinical RFA study with SLA ITI implants. Clin. Oral Impl. Res., 2004;15: 529-539

Blay, A., Tunchel, S. & Sendyk, W.R. (2003) Viability of autogenous bone grafts obtained by using bone collectors: histological and microbiological study. Brazilian Oral Research 17: 234–240.

Bostrom MP, Seigerman DA (2005). The clinical use of allografts, demineralized bone matrices, synthetic bone graft substitutes and osteoinductive growth factors: a survey study. HSS J, 1: 9–18.

Bostrom MPG, Yang X and Koutras I (2000). Biologics in bone healing. Current Opinion in Orthopaedics. 11: 403-412.

Bozkaya S. Maksillofasiyal Cerrahide Kemik Rejenerasyonunu Kolaylaştırmak için Greft Materyali Olarak Deproteinize Sığır Kemiği Minerali (Bio-Oss®)'in Kullanımı. Klinik Bilimler Dergisi 2006; 1(1): 61-70.

Brånemark R, Öhrnell LO, Nilsson P, Thomsen P. Biomechanical characterization of osseointegration during healing: an experimental in vivo study in the rat. Biomaterials. 1997;18:969-78.

Brånemark, L Öhrnell, P Nilsson, P Thomsen Biomechanical characterization of osseointegration during healing: an experimental in vivo study in the rat Biomater, 18 (1997), pp. 969-978

Brinker MR, O'Connor DP. Basic sciences. In: Miller MD, editor. Review of orthopaedics 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1-132.

- Broggini N, Hofstetter W, Hunziker E, et al. The influence of PRP on early bone formation in membrane protected defects. A histological and histomorphometric study in the rabbit calvaria. *Clin Implant Dent Relat Res* 2011;13:1–2.
- Brond AR, Rubin TC. Fracture Healing. *Surgery of the Musculoskeletal System*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990. p.93-114
- Bozkaya S, Karaca İ, Oygür T, Barış E. Deproteinize Kemik Grefti (Bio-Oss®)’nin Kemik İyileşmesi Üzerine Etkisinin Deneysel Olarak İncelenmesi. *Klinik Bilimler Dergisi* 2008; 2(2): 87-97.
- Brydone AS, Meek D, Maclaine S. Bone grafting, orthopaedic biomaterials, and the clinical need for bone engineering. *Proc Inst Mech Eng H*. 2010; 224(12): 1329-43.
- Carmagnola D, Berglundh T, Lidhe J. The Effect of a Fibrin Glue on the Integration of Bio-Oss with Bone Tissue. A Experimental Study in Labrador Dogs. *J Clin Periodontol* 2002; 29(5): 377-83.
- Carranza F.A. Bone loss and patterns of bone destruction In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA (eds). *Carranza’s Clinical Periodontology*. 9. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Publishing; 2002. p.354-358.
- Chen, S.T., Beagle, J., Jensen, S.S., Chiapasco, M. & Darby, I. (2009) Consensus statements and recommended clinical procedures regarding surgical techniques. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 24(Suppl.): 272–278.
- Chen, S.T. & Buser, D. (2009) Clinical and esthetic outcomes of implants placed in postextractionsites. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 24(Suppl.): 186–217.
- Chen, S.T., Darby, I.B. & Reynolds, E.C. (2007) A prospective clinical study of non-submerged immediate implants: clinical outcomes and esthetic results. *Clinical Oral Implants Research* 18: 552–562.
- Chen, S.T., Wilson, T.G., Jr. & Hammerle, C.H. (2004) Immediate or early placement of implants following tooth extraction: review of biologic basis, clinical procedures, and outcomes. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 19: 12–25.
- Cho SA, Park KT. The removal torque of titanium screw inserted in rabbit tibia treated by dual acid etching. *Biomater* 2003; 24: 3611-3617.
- Choukroun J, Diss A, Simonpieri A. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: e56-60.

Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard A O, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Dohan DM (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101: 299-303.

Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. An opportunity in perioimplantology: the PRF. *Implantodontie* 2001;42:55–62 [in French].

Cochran DL. The evidence for immediate loading of implants. *J Evid Base Dent Pract* 2006;6:155–163.

Clementini M, Tiravia L, De Risi V, et al. Dimensional changes after immediate implant placement with or without simultaneous regenerative procedures: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2015;42:666–77.

Cook SD, Thomas KA, Haddad RJ Jr. Histologic analysis of retrieved human porous-coated total joint components. *Clin Orthop Relat Res* 1988; 234: 90-101.

Cornelini, R., Cangini, F., Martuscelli, G. & Wennstrom, J. (2004) Deproteinized bovine bone and biodegradable barrier membranes to support healing following immediate placement of transmucosal implants: a short-term controlled clinical trial. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 24: 555–563.

Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbin's Pathologic Basis of Disease*. Fifth Ed. London: WB Saunders Co; 1994.

Covani, U., Cornelini, R. & Barone, A. (2003) Bucco-lingual bone remodeling around implants placed into immediate extraction sockets: a case series. *Journal of Periodontology* 74: 268–273.

Cowin SC. *Bone Mechanics Handbook*. Boca, Raton, London, New York, Washington: CRC Press. 2001; Bölüm 1: 1-68.

Çankaya B. Deneysel Olarak Oluşturulan Kemik Defektlerinde İki Farklı Kriyojen Madde Olan Sıvı Nitrojen ve Karbondioksit Gazı Uygulamasının Kemik İyileşmesi Üzerine Olan Etkilerinin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi. *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı* 2006; İstanbul.

Dayangaç E. Mandibuler Onlay Greft Uygulamalarında Kortikal Perforasyonun Kemik İyileşmesine Olan Etkisinin Histolojik ve Radyolojik Olarak İncelenmesi. *Başkent Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi* 2008; Ankara.

De Maat MP, Verschuur M (2005). Fibrinogen heterogeneity: Inherited and noninherited. *Curr Opin Hematol* 12:377-383.

Delacure MD. Physiology of Bone Healing and Bone grafts. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1994; 27(5): 859-73

Dindar B. Deneysel Kemik Defektlerinde Lokal Olarak Uygulanan Simvastatinin İyileşme Üzerine Etkilerinin Histopatolojik Yöntemler İle İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi 2012; İstanbul.

Dohan DM (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101: 56-60.

Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, Barbé G, Del Corso M, Inchingolo F, et al. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13:1145-52.

Dohan Ehrenfest, David M. Dohan (2014). Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *MLTJ Muscles, Ligaments and Tendons Journal* 4.1. 3-9.

Dohan Ehrenfest DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101: e51-55.

Dohan, D. M, Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouhyi, J., Gogly, B. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(3), e37-e44.

Dohan Ehrenfest DM, Diss A, Odin G, Doglioli P, Hippolyte MP, Charrier JB. In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108:341-52.

Dohan Ehrenfest DM and Choukroun J (2007). PRP, cPRP, PRF, PRG, PRGF, FC... How to find your way in the jungle of platelet concentrates? Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology, 103:305-306.

Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T (2009). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). Trends Biotechnol, 27: 158-167.

Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T (2014). Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. Muscles Ligaments Tendons J. 4(1):3-9.

Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. J Periodontol 2010;81:546-55.

Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Inchingolo F (2010). Selecting a relevant in vitro cell model for testing and comparing the effects of a Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) membrane and a platelet-rich plasma (PRP) gel: tricks and traps. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics. 110:409-11.

Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G (2009). Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. Growth Factors. 27:63-69.

Dohan D, Rasmusson L, Albrektsson T (2009b). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). Trends in Biotechnology, 27, 158–167.

Dohan Ehrenfest DM, Sammartino G, Shibli JA, Wang HL, Zou DR, Bernard JP (2013). Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma -PRP, or Platelet-Rich Fibrin -PRF): the international classification of the POSEIDO. POSEIDO. 1(1):17-27. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 101: 51-55.

- Donnelly, B.P., Nixon, A.J., Haupt, J.L. & Dahlgren, L.A. (2006) Nucleotide structure of equine platelet-derived growth factor-A and -B and expression in horses with induced acute tendinitis. *American Journal of Veterinary Research* 67: 1218–1225.
- Dumitrescu AL. Chemicals in Surgical Periodontal Therapy. Bone Grafts and Bone Graft Substitutes in Periodontal Therapy. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. p. 73-144
- Einhorn TA. Clinical Applications of Recombinant Human BMPs: Early Experience and Future Development. *J. Bone Joint Surg.* 2003; 85A(3): 82-88.
- Elsalanty ME, Genecov DG. Bone grafts in craniofacial surgery. *Craniofacial Trauma Reconstruction* 2009; 2: 125-134.
- Erdoğan D, Hatipoğlu M, Görgün M, Ilgaz C. Genel Histoloji, İkinci baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 1999.
- Ersu B. İmplant Dişhekimliğinde Kullanılan Ağız İçi Otojen KemikGraftleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2007; 10(2): 135-140.
- Esposito M, Irsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. 1. Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci* 1998; 106: 527-51
- Etcheson, A.W., Miley, D.D. & Gillespie, M.J. (2007) Osseous coagulum collected in bone traps: potential for bacterial contamination and method for decontamination. *Journal of Oral Implantology* 33: 109–115.
- Fawcett DW. Bloom and Fawcett: A Textbook of Histology. Twelfth Edition. New York: Chapman&Hall; 1994.
- Ferguson, S.J., Langhoff, J.D., Voelter, K., von Rechenberg, B., Scharnweber, D., Bierbaum, S., Schnabelrauch, M., Kautz, A.R., Frauchiger, V.M., Mueller, T.L., van Lenthe, G.H. & Schlottig, F.(2008) Biomechanical comparison of different surface modifications for dental implants. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 23: 1037–1046.
- Finkemeier CG. Bone-grafting and bone-graft substitutes. *J Bone Joint Surg Am.* 2002; 84-A(3): 454-64.
- Flick MJ, Du X, Degen JL (2004). Fibrin(ogen)-alpha M beta 2 interactions regulate leukocyte function and innate immunity in vivo. *Exp Biol Med*(Maywood) 229:1105-1110.

- Fontana S, Olmedo DG, Linares JA, Guglielmotti MB, Crosa ME. Effect of platelet-rich plasma on the peri-implant bone response: an experimental study. *Implant Dent.* 2004;13:738.
- Fukuta K, Har-Shai Y, Collares MV, Lichten JB, Jackson IT. Comparison of Inorganic Bovine Bone Mineral Particles with Porous Hydroxyapatite Granules and Cranial Bone Dust in the Reconstruction of Full-Thickness Skull Defect. *J Craniofac. Surg.* 1992; 3(1): 25-9. Abstract.
- Friedenstein AJ. Determined and inducible osteogenic precursor cells. In: *Hand Tissue Growth Repair and Remineralisation. Aba Foundation Symposium.* 1973; 11:169-181.
- Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1989; 248: 283-293.
- Haas R, Mensdorff-Pouilly N, Mailath G, Watzek G. Survival of 1,920 IMZ implants followed for up to 100 months. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996; 11(5): 581-8.
- Hayakawa T, Yoshinari M, Nemoto K, Wolke JG, Jansen JA. Effect of surface roughness and calcium phosphate coating on the implant/bone response. *Clin Oral Implants Res* 2000; 11(4): 296-304.
- Hayda RA, Brighton CT, Esterhai JL Jr. Pathophysiology of delayed healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1998; 355 :31-40.
- Hiltunen A, Aro HT, Vuono E. Regulation of extracellular matrix genes during fracture healing in mice. *Clm Orthop.* 1993; 297: 23-27.
- Horch HH, Sader R, Pautke C, Neff A, Deppe H, Kolk A. Synthetic, purephase beta-tricalcium phosphate ceramic granules (Cerasorb) for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws. *Int J Oral Maxillofacial Surg.* 2006; 35(8): 708-713.
- Galante JO, Jacobs J. Clinical performances of ingrowth surfaces. *Clin Orthop Relat Res* 1992; 276: 41-9.
- Garant PR (2003). *Oral cells and tissues.* Quintessence Pub. Co. P.203.
- Garg AK. *Bone: Biology, harvesting, grafting for dental implants.* Berlin:Quintessence; 2004.
- Garg AK (2000). The use of platelet-rich plasma to enhance the success of bone grafts around dental implants. *Dental Implantol Update,* 11: 17-21.
- Gartner LP, Hiatt JL. *Color textbook of Histology.* Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2001.

- Gaur U, Aggarwal BB (2003). Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. *Biochem Pharmacol.* Oct 15;66(8):1403-8.
- Gazdag AR, Lane JM, Glaser D, et al. Alternatives to Autogenous Bone Graft: Efficacy and Indications. *J Am Acad Orthop Surg.* 1995; 3: 1-8.
- Germanier Y, Tosatti S, Brogini N, Textor M, Buser D. Enhanced bone apposition around biofunctionalized sandblasted and acid-etched titanium implant surfaces. A histomorphometric study in miniature pigs. *Clin Oral Implants Res.* 2006 Jun;17(3):251-7
- Goldberg VM. Bone grafts and their substitutes: facts, fiction, and futures. *Orthopedics* 2001; 24(9): 875-6.
- Gönülol E. Kemik Defektlerinde Kullanılan Farklı Greft Materyallerinin Tavşanlarda Lipit Peroksidasyon Oluşumu Üzerine Etkisi, Doktora Tezi 2010; Samsun.
- Görmez U. Dental İmplant Çevresinde Cerrahi Olarak Oluşturulan Kemik Defektlerinde Sığır Kaynaklı Laktoferrinin Kemik Rejenerasyonuna Etkisi. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi 2008; Adana.
- Griffin TJ, Cheung WS. The use of short, wide implants in posterior areas with reduced bone height: a retrospective investigation. *J Prosthet Dent* 2004;92:139–44.
- Gronowicz GA, McCarthy MB. Glucocorticoids inhibit the attachment of osteoblasts to bone extracellular matrix proteins and decrease integrin levels. *Endocrinology* 1995; 136: 598-608.
- Gross KA, Bemdt CC, Goldschlag DD, Iacono VJ. In vitro changes of hydroxyapatite coating. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997; 12(5): 589-97.
- Gu'Ehennec LL, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface Treatments of Titanium Dental Implants for Rapid Osseointegration. *Dental Materials* 2007;23:844–54.
- Guo YC, Matinlinna JP, Tang ATH. Effects of surface charges on dental implants: past, present and future. *Int J Biomater* 2012.
- Hartwig, J. and J. Italiano, Jr. (2003). The birth of the platelet. *J Thromb Haemost* 1(7):1580-6.
- Hunziker EB. Tissue engineering of bone and cartilage. From the preclinical model to the patient. *Novartis Found Symp* 2003; 249: 70-78.
- He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H (2009). A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of

rat osteoblasts in vitro. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod;108:707-713.

Ito K, Yamada Y, Naiki T, Ueda M. Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. Clin. Oral Impl. Res. 17,

Italiano J, Hartwig J (2015). Production and Destruction of Platelets, The Non-Thrombotic Role of Platelets in Health and Disease, Dr. Steve W. Kerrigan (Ed.), InTech 8(3): p.26-27, DOI: 10.5772/60678.

Jedlitschky G, Greinacher A, Kroemer H (2012). Transporters in human platelets: physiologic function and impact for pharmacotherapy, Blood. 119:3394-3402; doi:10.1182/blood-2011-09-336933.

Jee WSS. Integrated Bone Tissue Physiology: Anatomy and Physiology. In: Cowin SC, editor.

Bone Mechanics Handbook. 2.ed. CRC Press, Florida; 2001. p.1-68.

Junguiera LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel Histoloji. 8.Baskı. İstanbul: Barış Kitabevi Ltd. Sti; 1998; 132-151.

Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology Text & Atlas. New York: The McGraw-Hill Co; 2007; Chap. 8.

Jung, U.W., Kim, C.S., Choi, S.H., Cho, K.S., Inoue, T. & Kim, C.K. (2007) Healing of surgically created circumferential gap around non-submerged type implants in dogs: a histomorphometric study. Clinical Oral Implants Research 18: 171– 178.

Kamel S, Abd-Elwahab Radi I. Limited evidence suggests immediate implant placement could be an alternative to delayed implants in molar regions. J Evid Based Dent Pract 2018;18:260–2.

Kang YH, Jeon SH, Park JY, et al. Platelet-rich fibrin is a bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. Tissue Eng Part A 2011;17:349–59.

Kang Y, Kim H, Byun J, Kim U, Sung L, Cho Y, Park B (2015), Stability of simultaneously placed dental implants with autologous bone grafts harvested from the iliac crest or intraoral jaw bone, BMC Oral Health 15:172.

Karabuda C, Gültekin BA, Yalqm S, Özdemir T. implant yüzey özellikleri ve osseointegrasyona olan etkileri. Dişhekimliğinde Klinik 2004; 4(18): 122-8

- Karayürek F et al., Combining platelet rich fibrin with different bone graft materials: An experimental study on the histopathological and immunohistochemical aspects of bone healing, *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*
- Kasabah S, Simunek A, Krug J, Lecaro MC. Maxillary Sinus Augmentation with Deproteinized Bovine Bone (Bio-Oss) and Impladent Dental Implant System. Part II. Evaluation of Deproteinized Bovine Bone (Bio-Oss) and Implant Surface. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2002; 45(4): 167-71.
- Kasemo B, Lousmaa J. Biomaterial and implant surfaces: a surface science approach. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1988; 3(4): 247-59.
- Karaca İ, Çılbrı Ö, Sabuncuoğlu B, Akbay C. Saf Mineralize Kemik Grefti Pyrostun Membranlı ve Membransız Uygulamalarının Kemik İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Deneyisel Olarak İncelenmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 1999; 2(2): 91-97.156
- Karaca İ, Türker M, Akbay C. Experimental Investigation of Bone Regeneration Using Pyrost in Animals. *J.Nihon Univ.Sch.Dent.* 1994; 36: 95-101.
- Keramaris N, Calori G, Nikolaou V, Schemitsch E and Giannoudis P (2008). Fracture vascularity and bone healing: a systematic review of the role of VEGF. *Injury* 39:S45-S57.
- Keyf F, Uzun G, Mutlu M. The effects of HEMA-Monomer and air atmosphere treatment of glass fiber on the transverse strength of a provisional fixed partial denture resin. *J Oral Rehabil* 2003;30: 1142-8.
- Khan SF, Bostrom MPG, Lane JM. Bone growth factors. *Orthop Clin North Am.*2000; 31: 375-389
- Kılıçoğlu SS. Mikroskopi Düzeyinde Kırık İyileşmesi. *AÜTF Dergisi* 2002;55(2): 143-150.
- Kierszenbaum Al. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*. 1th ed. Ankara: PalmeYayıncılık; 2006. p. 95-144
- Kieswetter K, Schwartz Z, Dean DD, Boyan BD. The role of implant surface characteristics in the healing of bone. *Crit Rev Oral Biol Med* 1996; 7: 329-345
- Kim JK, Yoon AJ. Clinical and radiographic outcomes of immediate and delayed placement of dental implants in molar and premolar regions. *Clin Implant Dent Relat Res* 2017;1–7.
- Kim YK, Lee JK, Kim KW, Um IW, Murata M. Healing Mechanism and Clinical Application of Autogenous Tooth Bone Graft Material. In: *Advances in*

- Biomaterials Science and Biomedical Applications. Chapter 16. Pignatello R.editor. Materials Science, Biomaterials; 2003. p. 405-435. <http://dx.doi.org/10.5772/53200>.
- Kim SG, Kim HK, Lim SC. Combined implantation of particulate dentine, plaster of Paris, and a bone xenograft (Bio-Oss) for bone regeneration in rats. *J Craniomaxillofac Surg*. 2001; 29: 282-8.
- Kim YK, Kim SG, Byeon JH, Lee HJ, Um IU, Lim SC, Kim SY. Development of a novel bone grafting material using autogenous teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 109(4): 496-503
- Kim YK, Kim SG, Yun PY, Yeo IS, Jin SC, Oh JS, Kim HJ, Yu SK, Lee SY, Kim JS, Um IW, Jeong MA. Autogenous teeth used for bone grafting: a comparison with traditional grafting materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Aug 29. [Epub ahead of print].
- Klinge B, Alberius P, Isaksson S, Jönsson J. Osseous response to implanted natural bone mineral and synthetic hydroxylapatite ceramic in the repair of experimental skull bone defects. *J Oral Maxillofac Surg*. 1992; 50(3): 241-249.
- Klein CP, Patka P, Wolke JG, de Blieck-Hogervorst JM, de Groot K. Longterm in vivo study of plasma-sprayed coating on titanium alloys of tetracalcium phosphate, hydroxyapatite and alpha-tricalcium phosphate. *Biomaterials* 1994; 15(2): 146-50.
- Knapen M, Gheldof D, Drion P, Layrolle P, Rompen E, Lambert F (2015). Effect of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) on bone regeneration: a study in rabbits. *Clin Implant Dent Relat Res*. Jan;17 Suppl 1:e143-52. doi: 10.1111/cid.12146. Epub 2013 Sep 4.
- Korkusuz F, Tomin E, Yetkinler DN, Timuçin M, Öztürk A, Korkusuz P. Yapaykemik dokusu. *TOTBİD Dergisi*. 2011; 10(2): 134-142.
- Kökden A, Türker M. Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan kemik greftleri ve biyomateryaller. *Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 1999; 2(2): 134-140.
- Kömürcü E, İnanmaz ME, Işık C, Akan B, Köse KÇ. Kemik Yerine GeçenBiyomateryaller 1. Kısım: İnsan Kaynaklı Greftler. *Düzce Tıp Dergisi* 2011;13(2): 59-61.
- Langhoff, J.D., Voelter, K., Scharnweber, D., Schnabelrauch, M., Schlottig, F., Hefti, T., Kalchofner, K., Nuss, K. & von Rechenberg, B. (2008) Comparison of chemically and pharmaceutically modified titanium and zirconia implant surfaces in dentistry: a

- study in sheep. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 37: 1125–1132.
- Laurens N, Koolwijk P, de Maat MP (2006). Fibrin structure and wound healing. *J Thromb Haemost* 4: 932-939.
- Lazzara, R.J. (1989) Immediate implant placement into extraction sites: surgical and restorative advantages. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 9: 332–343.
- Lee JW, Kim SG, Kim JY, Lee YC, Choi JY, Dragos R, Rotaru H. Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Apr;113(4):459-63. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.03.043. Epub 2011 Jul 20.
- Lee JY, Kim YK, Yi YJ, Choi JH. Clinical evaluation of ridge augmentation using autogenous tooth bone graft material: case series study. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2013; 39: 156-160.
- Leeson T, Leeson R, Raparo A. *Text and Atlas of Histology*. Philadelphia: WB. Saunders Co; 1988.
- Leitner GC, Gruber R, Neumuller J, Wagner A, Kloimstein P, Hocker P, Kormoczi GF, Buchta C (2006). Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems. *Vox Sang.* 91(2):135-9.
- Lim YJ, Oshida Y, Andres CJ, Barco MT. Surface characterization of variously treated titanium materials. *Int J Oral and Maxillofac Implants* 2001; 16(3): 333-342.
- Linkow IL, Chercheve R. *Theories and techniques of oral implantology vol 1*. St. Louis: Mosby; 1970.
- Lind M, Bunger C. Factors stimulating bone formation. *Eur Spine J.* 2001;10: 102-109.
- Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 4th Ed. Oxford: Blackwell Publishing Company; 2003.
- Liu T, Wu G, Wismeijer D, Gu Z, Liu Y. Deproteinized bovine bone functionalized with the slow delivery of BMP-2 for the repair of critical sized bone defects in sheep. *Bone.* 2013; 56(1): 110-8.
- Lopez-Jornet P, Sanchez Perez A, Amaral Mendes R, Tobias A (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg.* Aug;44(8):1067-72. doi: 10.1016/j.jcms.2016.05.004. Epub 2016 May 20.

- Lynch SE, Genco RJ, Marx RE. Tissue Engineering. Illinois: Quintessence books; 1999. p. 217-226.
- Mailath G, Stoiber B, Watzek G, Matejka M. Z Stomatol. Bone resorption at the entry of osseointegrated implants--a biomechanical phenomenon. Finite element study 1989 Jun;86(4):207-16
- Mandelkow HK, Hallfeldt KK, Kessler SB, Gayk M, Siebeck M, Schweiberer L. New Bone Formation Following Implantation of Various Hydroxyapatite Ceramics. Animal Experiment with Bore Hole Models of the Sheep Tibia. Unfallchirurg 1990; 93(8): 376-9. Abstract.
- Manhin JH, Doppelt S, Tomlord W. Clinical Experience with Allograft Implantation. Clin Orthop. 174; 69: 1983.
- Manson PN. Facial Bone Healing and Bone grafts. Clin, Plast, Surgery. 1994; 21(3): 331-348.
- Marinho VC, Celletti R, Bracchetti G, Petrone G, Minkin C, Piattelli A. Sandblasted and acid etched dental implants: a histologic study in rats. Int J Oral Maxillofac Implants 2003; 18(1): 75-81
- Martin RB, Burr DB. Mechanical adaptation, in Structure, Function and Adaptation Of Compact Bone. New York: Raven Press; 1989. chaps.2,4,7 and 8.
- Martande SS, Kumari M, Pradeep AR, Singh SP, Suke DK, Guruprasad CN (2016). Platelet Rich Fibrin Combined With 1.2% Atorvastatin for Treatment of Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. J Periodontol. Sep;87(9):1039-46. doi: 10.1902/jop.2016.150306. Epub 2016 Jun 13.
- Marx, R.E. (2001). Platelet Rich Plasma: Evidence to Support its Use. J. Oral Maxillofac. Surg. 62: 489 – 496.
- May, D., Romanes, G.E. Konik kuronlar ile taşınan immediat implant destekli mandibular overdenture: yeni bir tedavi konsepti. Quintessence Türkçe, 2002;2: 61-68
- Mazzucco L, Balbo V, Cattana E, Borzini P (2008). Platelet-rich plasma and platelet gel preparation using Plateltex, Vox Sang. 94, 202-208
- Mazzucco L, Balbo V, Cattana E, Guaschino R, Borzini P (2009). Not every PRP-gel is born equal. Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: Fibrinet, RegenPRP-Kit, Plateltex and one manual procedure. Vox Sang. 97(2):110-8.

McCarrel T, Fortier L (2009). Temporal growth factor release from platelet-rich plasma, trehalose lyophilized platelets, and bone marrow aspirate and their effect on tendon and ligament gene expression. *J Orthop Res* 27:1033-1042.

Mercan AŞ. Farklı Antiembolik Ajanların Kırık İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Ratlarda İncelenmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Baltalimanı Metin Sabancı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi 2008; İstanbul.

Merkx MA, Maltha JC, Freihofer HP, Kuijpers-Jagtman AM. Incorporation of three types of bone block implants in the facial skeleton. *Biomaterials* 1999; 20(7): 639-45.

Miclau III T, Bozic KJ, Tay B, Kim HT, Colnot C, Puttlitz CM, et al. Bone injury, regeneration and repair. In: Einhorn TA, O'Keefe RJ, Buckwalter JA, editors. 3rd ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2007. p. 331-48.

Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite PD. Peterson's Oral and Maxillofacial surgery. 2. Ed. London: BC Decker Inc Hamilton; 2004.

Miller JD, McCreadie BR, Alford AI, Hankenson KD, Goldstein SA. Form and function of bone. In: Einhorn TA, O'Keefe RJ, Buckwalter JA, editors. Orthopaedic basic science. Foundations of clinical practice. 3rd ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2007. p. 129-59.

Mills LA, Simpson AHRW. Instructional Review: Research. In Vivo Models Of Bone Repair. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2012; 94(7):865-874.162

Minkin C, Marinho VC. Role of the Osteoclast at the Bone-Implant Interface. *Adv. Dent. Res*. 1999; 13: 49-56.

Misch CE. Bone augmentation for implant placement: Keys to bone grafting. In: Misch CE Ed. Contemporary Implant Dentistry, St. Louis: Mosby; 1999. p. 451-469.

Misch CE, Dietsh F. Bone-grafting materials in implant dentistry. *Implant Dent*. 1993; 2(3): 158-167.

Misch CE, implant dentistry. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1999. pp. 684.

Moharamzadeh K, Freeman C, Blackwood K. Processed bovine dentine as a bone substitute. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 46(2): 110-3: 147

Moore WR, Graves SE, Bain GI. Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J Surg*. 2001; 71(6): 354- 361.

- Mouhyi J, Sennerbery L, Pireaux JJ, Doutov N, Nammour S, Van Reck J. An XPS and SEM evaluation of six chemical and physical techniques for cleaning of contaminated titanium implants. *Clin Oral Implants Res*; 1998;9(3):185-94.
- Morgenstern E, Kehrel BE, Matzdorff A (2001). How do platelets aggregate? *Ann Hematol* 80: 48.
- Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA (2001). The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci*, 936:11–30.
- Nacopoulos C, Dontas I, Lelovas P, Galanos A, Vesalas AM, Raptou P, Mastoris M, Chronopoulos E, Papaioannou N (2014). Enhancement of bone regeneration with the combination of platelet-rich fibrin and synthetic graft. *J Craniofac Surg*. Nov;25(6):2164-8. doi: 10.1097/SCS.0000000000001172.
- Newman E, Turner AS, Wark JD. The potential of sheep for the study of osteopenia: current status and comparison with other animal models. *Bone* 1995; 16: 277–284.
- Nishimoto SK, Nishimoto M, Park S, Lee KM, Kim HS, Koh JT, Ong JL, Liu Y, Yang Y. The effect of titanium surface roughening on protein absorption, cell attachment and cell spreading. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008; 23(4): 675-680.
- Nuss KM, Auer JA, Boos A, von Rechenberg B. An animal model in sheep for biocompatibility testing of biomaterials in cancellous bones. *BMC Musculoskelet Disord* 2006; 7: 67.
- O'Connell SM (2007). Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontics*. 103: 587(author reply)587-93.
- Ömeroğlu H. Kas İskelet Sisteminde Temel Anatomik Oluşumların Yapısı, İşlevi, İyileşmesi Ve Kemik Metabolizması. *TOTBİD Dergisi* 2010; 9(2): 78-84.
- Ong JL, Carnes DL, Bessho K. Evaluation of titanium plasma-sprayed and plasma-sprayed hydroxyapatite implants in vivo. *Biomaterials* 2004; 25(19): 4601-6.
- Oyama T, Nishimoto S, Tsugawa T, Shimizu F (2004). Efficacy of platelet-rich plasma in alveolar bone grafting. *J Oral Maxillofac Surg*. 62: 555–558.
- Ozaki A. Role of fracture hematoma and periosteum during fracture healing in rats. Interaction of fracture hematoma and the periosteum in the initial step of the healing process. *J Orthop Sci*. 2000; 5(1): 64-70.

- Öncü E, Bayram B, Kantarcı A, Gülsever S, Alaaddinoğlu EE. Positive effect of platelet rich fibrin on osseointegration. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. (2016), doi:10.4317/medoral.21026
- Pearce AI, Richards RG, Milz S, Schneider E, Pearce SG. Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur Cell Mater* 2007; 13:1–10.
- Peetz M. Characterization of xenogenic bone material. In: Boyne PJ, Evensen L. Eds. *Osseous reconstruction of the maxilla and the mandible: surgical techniques using titanium mesh and bone mineral*. Carol Stream: Quintessence Publishing; 1997.p. 87–100.
- Perry CR. Bone repair techniques bone grafts and bone substitutes. *Clin Orthop*. 1999; 360: 71-86.
- Plachakova AS, van der Dolder J, Stoelinga PJ, Jansen JA. The bone regenerative effects of platelet rich plasma in combination with an osteoconductive materials in rat cranial defects. *Clin Oral Implant Res* 2006;17:305–311.
- Plominski J, Watral Z, Kwiatkowski K. Dynamic testing of bone grafts. *Acta Bioeng Biomech*. 2008; 10(4): 27-31.
- Polyzois, I., Renvert, S., Bosshardt, D.D., Lang, N.P. & Claffey, N. (2007) Effect of Bio-Oss® on osseointegration of dental implants surrounded by circumferential bone defects of different dimensions: an experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research* 18: 304–310.
- Puleo DA, Thomas MV. Implant Surfaces. *Dent Clin N Am* 2006;50:323–38.
- Rahal MD, Delorme D, Branemark PI, Osmond DG. Myelointegration of titanium implants: B lymphopoiesis and hemopoietic cell proliferation in mouse bone marrow exposed to titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2000;15(2):175-184.
- Rekow D. Informatics challenges in tissue engineering and biomaterials. *Adv. Dent. Res*. 2003; 17: 49- 54.
- Reva MB, Thomas WO, Meredith N, Cochran DL. Resonans frequency measurement of implant stability in vivo on implants with a sandblasted and acid-etched surface. *Int J Oral Maxillofac Implant* 2003; 18:641-651.
- Richardson CR, Mellonig JT, Brunsvold MA, Mc Donnell HT, Cochran DL. Clinical Evaluation of Bio-Oss: A Bovine-Derived Xenograft for the Treatment of Periodontal Osseous Defects in Humans. *J Clin Periodontol* 1999; 26(7): 421-8.

- Rieger MR, Fareed K, Adams WK, Tanquist RA. Bone stress distribution for three endosseous implants. *J Prosthet Dent*. 1989 Feb;61(2):223-8.
- Rivera J, Lozano ML, Navarro-Núñez L, Vicente V. Platelet receptors and signaling in the dynamics of thrombus formation. *Haematologica* 2009; 94:700-711.
- Roberts WE, Hartsfield JK Jr. Bone development and function: genetic and environmental mechanisms. *Semin Orthod*. 2004; 10: 100–122.
- Roman-Blas JA, Stokes DG, Jimenez SA (2007). Modulation of TGF-beta signaling By proinflammatory cytokines in articular chondrocytes. *Osteo-arthritis Cartilage* 15:1367-1377.
- Rosenberg ES, Torosian J. Sinus grafting using platelet-rich plasma-initial case presentation. *Pract Periodontics Aesthet Dent*. 2000; 12: 843-850.
- Sanrı M. Cerrahi Olarak Oluşturulan Kemik Defektlerinde Sığır Kaynaklı Anorganik Kemik Grefti ve Kanama Durdurucu Bitki Ekstresinin Kombine Kullanımının Kemik Rejenerasyonuna Etkisi. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi 2013; Adana.
- Santos PL, Gulinelli JL, Telles Cda S, et al. Bone substitutes for peri-implant defects of postextraction implants. *Int J Biomater*. 2013;2013:307136.
- Sánchez-Ilárduya MB, Trouche E, Tejero R, Orive G, Raviakine I, Anitua E. Time-dependent release of growth factors from implant surfaces treated with plasma rich in growth factors. *J Biomed Mater Res A*. 2013 May;101(5):1478-88. Epub 2012 Nov 7
- Sarment, D.P., Cooke, J.W., Miller, S.E., Jin, Q., McGuire, M.K., Kao, R.T., McClain, P.K., McAllister, B.S., Lynch, S.E. & Giannobile, W.V. (2006) Effect of rhPDGF-BB on bone turnover during periodontal repair. *Journal of Clinical Periodontology* 33: 135–140.
- Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, Little DG. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. *Semin Cell Dev Biol*. 2008; 19(5): 459-466.
- Schroeder A, Sutter F, Krekeler G. Transversal fixation of restorations in combination with the Octa abutment of the ITI dental implant system. Thieme, Stuttgart: New York; 1988.
- Shah M, Deshpande N, Bharwani A, et al. Effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2014; 18: 698-704.

Shah M, Patel J, Dave D, Shah S. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin with demineralized freeze-dried bone allograft in periodontal infrabony defects: A randomized controlled clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2015; 19: 56-60.

Shegarfi H, Reikeras O. Review article: Bone transplantation and immune response. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2009; 17(2): 206-11.

Silva FM, Cortez AL, Moreira RW, Mazzonetto R. Complications of intraoral donor site for bone grafting prior to implant placement. *Implant Dent*. 2006; 15(4):420-426.

Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13:1231-56.

Sommerfeldt DW, Rubin CT. Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton. *Eur Spine J*. 2001; 10(2): 86-95.

Sousa CJ, Loyola AM, Versiani MA, Biffi JC, Oliveira RP, Pascon EA: A comparative histological evaluation of the biocompatibility of materials used in apical surgery. *Int Endod J* 2004, 37(11): 738-748.

Soydan N. Genel Histoloji. Birinci Baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları; 1992.

Stefani, C.M., Machado, M.A.N., Sallum, E.A., Sallum, A.W., Toledo, S. & Nociti, F.H., Jr. (2000) Platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-1 combination and bone regeneration around implants placed into extraction sockets: a histometric study in dogs. *Implant Dentistry* 9: 126–132.

Sykaras N, Iacopino AM, Marker VA. Implant materials, designs and surface topographies: their effect on osseointegration. A literature review. *Int J Oral Maxillofac. Implants* 2000; 15(5): 675-90

- Şener N, Özger H. Kemik greftleri ve kemik bankaları. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 1995; 29: 335-338.
- Şimşek A, Çakmak G, Cila E. Kemik greftleri ve kemik greftlerinin yerini tutabilecek maddeler. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi* 2004; 3(3-4): 21-34.
- Tae-Min You, Byung-Ho Choi, Jingxu Li, Jae-Hyung Jung, Hyeon-Jung Lee, Seoung-Ho Lee Seung-Mi Jeong(2007) The effect of platelet-rich plasma on bone healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss: a pilot study in the dog tibia *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:e8-e12
- Taşkaldıran A. Trombositten Zengin Plazma Ve Trombositten Zengin Fibrin Yapılarının Kemik İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Hayvan Modelinde Karşılaştırılması. Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi 2013; Kırıkkale.
- Tamimi FM, Montalvo S, Tresguerres I, Blanco Jerez L. (2007) A comparative study of 2 methods for obtaining platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.*65(6):1084-93.
- Taylor TD, Agar JR. Twenty years of progress in implant prosthodontics. *J Prosthet Dent* 2002; 88(1):89-95.
- Ten Kate AR. *Oral Histology*. 4th ed. St Louis: Mosby; 1994. pp. 120-146.
- Tezulas, E. & Dilek, O.C. (2008) Decontamination of autogenous bone grafts collected from dental implant sites via osteotomy: a review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 106: 679–684.
- Theiss F, Apelt D, Brand B, Kutter A, Zlinsky K, Böhner M, Matter S, Frei C, Auer J, von Rechenberg B. Biocompatibility and resorption of a brushite calcium phosphate cement. *Biomaterials* 2005; 26: 4383-4394.
- Thull R. Physicochemical principles of tissue material interactions. *Biomol Eng* 2002; 19: 43-50. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP (2003). Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost.* 9(3):177-190.
- Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Fıratlı E (2016). A New Centrifugation Method for the Improvement of Platelet-rich Fibrin Products: A Preliminary Study. *British Journal of Medicine and Medical Research*, ISSN: 2231-0614, Vol.: 13, Issue.: 6.
- Tunali M, Ozdemir H, Arabaci T, Gurbuzer B, Pıkdoken ML, Fıratlı E (2015). Clinical evaluation of autologous platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of

multiple adjacent gingival recession defects: A 12-month study. *Int J Periodontics Restorative Dent.*35:105-14.

Tunali M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Ezirganli S, Baris E, Akman S, Atay A, Firatli E (2015). A novel platelet concentrate for guided bone regeneration: Titanium Prepared Platelet-Rich Fibrin (T-PRF). *Gülhane Tıp Derg,* 57:102106. doi:10.5455/gulhane.173504

Tunali M, Özdemir H, Küçükodacı Z (2014) A Novel Platelet Concentrate: Titanium-Prepared Platelet-Rich Fibrin, *BioMed Research International*, Article ID 209548, 7 pages, 2014. doi:10.1155/2014/209548.

Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Fıratlı E. (2013) In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *Br J Oral Maxillofac Surg.* Jul;51(5):438-43. doi: 10.1016/j.bjoms.2012.08.003.

Turner CH. Bone strenght: current concepts. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006; 1068: 429-446.

Tuskan C, Yaltirik M. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Biyomateryaller. İstanbul Üniversitesi DisHekimliği Fakültesi Yayınları 2002

Urist MR, Silverman BF, Buring K, Dubuc FL, Rosenberg JM. The bone induction principle. *Clin Orthop.* 1967; 53: 243-83.

Urist MR, Dawson E. Intertransverse process fusion with the aid of chemosterilized autolyzed antigen-extracted allogenic (AAA) bone. *Clin Orthop.* 1981; 154: 97-113.

Urist MR, O'conner BT, Burwell RG. Bone Grafts, Derivatives and Substitutes. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd; 1994

Valenzuela S., Olivares J. M., Weiss N., Benadof D. Immediate implant placement by interradicular bone drilling before molar extraction: clinical case report with one-year follow-up. *Case Reports in Dentistry.* 2018;2018:5. doi: 10.1155/2018/6412826.6412826

Van Noort R. Introduction to Dental Materials. Edinburgh: Mosby; 2002

Van Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P (2001). Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci,* 936: 426-437.

- Vargas E, Baier RE, Meyer AE. Reduced corrosion of CP Ti and Ti-6Al-4V alloy endosseous dental implants after glow-discharge treatment: a preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992;7(3):338-344.
- Velasco-Ortega E, Jos A, Camean AM, Pato-Mourelo J, Segura-Egea JJ. In vitro evaluation of cytotoxicity and genotoxicity of a commercial titanium alloy for dental implantology. *Mut Res Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2010; 702(1): 17-23.
- Vijayalakshmi R, Rajmohan C S, Deepalakshmi D, Sivakami G (2012). Use of platelet rich fibrin in a fenestration defect around an implant. *J Indian Soc Periodontol*,16:108-12.
- Wang C-J, Huang K-E, Sun Y-C, Yang Y-J, Ko J-Y, Weng L-H and Wang F-S (2011). VEGF modulates angiogenesis and osteogenesis in shockwave-promoted fracture healing in rabbits. *Journal of Surgical Research* 171:114-119.
- Wang X, Nyman JS, Dong X. *Fundamental Biomechanics in Bone Tissue Engineering Synthesis Lectures on Tissue Engineering #4*. Morgan & Claypool Publishers; 2010.
- Ward BB, Edwards SP, Feinberg SE. Healing of traumatic injuries. In: *Oral and Maxillofacial Trauma*. In Fonseca RJ, Walker RV, Betts NJ, Barber HD, Powers MP, editors. Third Ed. Elsevier Saunders, Philadelphia; 2005. p.5-67.
- Wasterlain, Amy S., Hillary J. Braun, and Jason L. Dragoo (2016). Contents and Formulations of Platelet Rich Plasma. *Platelet Rich Plasma in Musculoskeletal Practice*. Springer London, 1-29.
- Weibrich, G (2003). Comparison of platelet, leukocyte, and growth factor levels in point-of-care platelet-enriched plasma, prepared using a modified Curascan kit, with preparations received from a local blood bank. *Clin. Oral Implants Res.* 14, 357-362.
- Weibrich G, Kleis WK (2002). Curascan PRP kit vs. PCCS PRP system. Collection efficiency and platelet counts of two different methods for the preparation of platelet-rich plasma. *Clin Oral Implants Res.*,13(4):437-43.
- Weibrich G, Kleis WK, Buch R, Hitzler WE, Hafner G (2003). The Harvest Smart PRePTM system versus the Friadent-Schutze platelet-rich plasma kit. *Clin Oral Implants Res*,14(2):233-9.
- Weiner S, Traub W, Wagner HD. Lamellar bone: structure function relations. *J Struct Biol.* 1999; 126: 241-55. 7677.

- Weinlaender M, Kenney EB, Lekovic V, Beumer J, Moy PK, Lewis S, Histomorphometry of bone apposition around three types of endosseous dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992; 7(4): 491-6.
- Wennerberg A, Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009 Sep;20 Suppl 4:172-84. doi: 10.1111/j.1600-0501.2009.01775.x. Review.
- Wennerberg A, Albrektsson T, Andersson B. Bone tissue response to commercially pure titanium implants blasted with fine and coarse particles of aluminium oxide. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996a; 11(1): 38-45.
- Wennerberg A, Albrektsson T, Lausmaa J. Torque and histomorphometric evaluation of C.P. titanium screws blasted with 25- and 75- microns-sized particles of A1203. *J Biomed Mater Res* 1996b; 30(2): 251-60.
- White JG (2007). *Platelets Structure. Platelets*, Editor Alan D. Michelson, London, UK, Second Edition, 45-73.
- Whitehead RY, Lucas LC, Lacefield WR. The effect of dissolution on plasma sprayed hydroxylapatite coating on titanium. *Clin Mater* 1993; 12(1): 31-9.
- Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 1294.
- Wozney JM, Rosen V, Byrne M, et al. Growth factors influencing bone development. *J Cell Sci Suppl.* 1990; 3: 149.
- Yazigi Junior JA, Dos Santos JB, Xavier BR, Fernandes M, Valente SG, Leite VM (2015). Quantification of platelets obtained by different centrifugation protocols in SHR rats. *Rev Bras Ortop.* Oct 20;50(6):729-38. doi: 10.1016/j.rboe.2015.10.008.
- Yazir Y (2007). Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (Vegf): Reseptörleri Ve Fonksiyonları. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 29 (3): 128-136.
- Yıldırım A, Tunik S, Çetin Ç, Akkuş M. Osteogenezde Fibroblast Büyüme Faktörleri (Fbf) ve Kemik Morfogenetik Proteinlerin (Kmp) Rolü. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2009; 16(2): 135-140.
- Yılmaz C, Erdemli E, Selek H, Kınık H, Arıkan M. The Contribution of Vitamin C to Healing of Experimental Fractures. *Arch Trauma Surg.* 2001; 121: 426-8.

- Yu J, Ustach C, Kim HR (2003). Platelet-derived growth factor signaling and human cancer. *J Biochem Mol Biol.* 36: 49-59.
- Yoon, H.C., Choi, J.Y., Jung, U.W., Bae, E.K., Choi, S.H., Cho, K.S., Lee, H.Y., Kim, C.K. & Shim, J.S. (2008) Effects of different depths of gap on healing of surgically created coronal defects around implants in dogs: a pilot study. *Journal of Periodontology* 79: 355–361.
- You TM, Choi BH, Li J, Jung JH, Lee HJ, Lee SH, Jeong SM. The effect of platelet-rich plasma on bone healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss: a pilot study in the dog tibia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Apr;103(4):e8-12. Epub 2007 Jan 31.
- Zhang M, Powers R, Wolfinbarger L. Effects of Demineralization Process on the Osteoinductivity of Demineralized Bone Matrix. *J Periodontol* 1997; 68: 1085- 1092.
- Zhou J, Li X, Sun X, Qi M, Chi M, Yin L, Zhou Y Bone regeneration around immediate placed implant of molar teeth with autologous platelet-rich fibrin Two case reports *Medicine* (2018) 97:44(e13058)
- Zorba E, Spiliopoulou C, Moraitis K Evaluation of the accuracy of different molar teeth measurements in assessing sex. *Forensic Sci Med Pathol* (2013) 9:13–23 DOI 10.1007/s12024-012-9372-8

6. HAM VERİLER



7. FORMLAR



8. ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayın Prof. Dr. Hakkı TANYERİ
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Başvuru : 21.10.2016

Toplantı Tarihi : 28.11.2016

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen, **Doktora Öğrencisi Arthur BOZACIOĞLU**'na ait "Periimplanter beş duvarlı kemik defektlerinin iyileşmesinde t-tzf ve l-tzf uygulamalarının in vivo olarak histomorfometrik incelenmesi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Koyun
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	7
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi	15.01.2017/15.01.2018	

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
İÜ HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK
Üye

Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY
Üye

Prof. Dr. İlhan İLKILIÇ
Üye

Doç. Dr. Alper OKYAR
Üye

Yard. Doç. Dr. Altan ARMUTAK
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye

Dr. Burak OLGUN
Mak. Yük. Müh.
Üye

Avukat Selma DEMİR -
Üye

9. PATENT HAKKI İZNİ



10. İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Periimplanter beş duvarlı kemik defektlerinin iyileşmesinde t-tzf ve l-tzf uygulamalarının in vivo olarak histomorfometrik incelenmesi

ORIJINALLIK RAPORU

% 15	% 4	% 1	% 13
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 12
2	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
3	www.arсланbora.com İnternet Kaynağı	<% 1
4	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	www.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	www.totbid.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
8	www.dent.ege.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

11. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Arthur	Soyadı	Bozacıoğlu
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	15.09.1987
Email	Arth194@hotmail.com	Uyruğu	T.C

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2012
Lise	Saint. Michel Fransız Lisesi	2005

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Diş Hekimi	Muayenehane	2012-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
Fransızca	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		
Ermenice	Zayıf	Çok iyi	Zayıf		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES	68,85510	66,26171	55,24947

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Word	Orta
Microsoft Excel	Orta
Microsoft Powerpoint	Orta

Katıldığı Kongreler:

101. FDI Congress 2013
7. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Uluslararası Bilimsel Kongresi 2014
21. TDA International Dental Congress 2015
4. Congress of The Mediteerranean Multidisciplinary Oncology Forum 2015
23. TAOMS International Scientific Congress 2016
10. AÇBİD International Congress 2016
- 13.Biennial Congress European Association of Oral Medicine 2016
- European Association For Osseointegration 2016
- Türk İmplantoloji Derneği 18. Uluslararası Bilimsel Kongresi 2017
- 11.AÇBİD International Congress 2017
24. TAOMS International Scientific Congress 2017
23. TDA International Congress 2017
10. International Sofia Dental Meeting 2017
- IAOMS-AÇBİD Joint Congress 2018
- IAOMS-AÇBİD Joint Congress 2019