

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA VE TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN
YAPILARININ KEMİK İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN HAYVAN
MODELİNDE KARŞILAŞTIRILMASI**

**ARŞ. GÖR. DT. ALPER TAŞKALDIRAN
AĞIZ, DIŞ, ÇENE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. HAKAN H. TÜZ**

**Bu tez Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kordinasyon Birimi
tarafından, 2011-64 proje numarası ile desteklenmiştir.**

KIRIKKALE-2013

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:25.06.2013

İmza

Prof. Dr. Hakan H. TÜZ

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr. Mustafa KAZKAYASI

Kırıkkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Üye

İmza

Prof. Dr. Timuçin BAYKUL

Süleyman Demirel Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Doç. Dr. Rana NALÇACI

Ankara Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Üye

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay:.....	II
İçindekiler:.....	III
Önsöz:.....	VI
Kısaltmalar:.....	VIII
Şekiller:.....	X
Çizelgeler:.....	XII
ÖZET:	1
SUMMARY:	2
1. GİRİŞ	3
1.1. KEMİK DOKUSU	3
1.1.1. Periosteum	4
1.1.2. Endosteum	5
1.2. KEMİK DOKUSUNUN HÜCRESEL ELEMANLARI	5
1.2.1. Osteoblastlar ve Osteositler	5
1.2.2. Osteoklastlar	6
1.3. KEMİK GELİŞİMİ	7
1.3.1. İntramembranöz Kemikleşme	7
1.3.2. Enkondral Kemikleşme	8
1.4. KEMİK İYİLEŞMESİ	9
1.5. MAKSİLLER SİNÜS TABANI YÜKSELTME OPERASYONU	11
1.5.1. Kapalı Sinüs Yükseltme	11
1.5.2. Açık Sinüs Yükseltme	12
1.6. ORAL ve MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE KULLANILAN GREFT MATERYALLERİ	14
1.6.1. Kemik Greftlerinin İyileşmesi	14
1.6.2. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Greft Materyalleri	15
1.6.2.1. Otojen Kemik Greftleri	16
1.6.2.2. Allojenik Kemik Greftleri	17

1.6.2.3. Alloplastik Kemik Greftleri.....	17
1.6.2.4. Beta Trikalsiyum Fosfat.....	18
1.7. TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA.....	19
1.7.1. TZIP' nin Hazırlanışı.....	21
1.7.2. TZIP' nin Oral ve Maksillofasiyal cerrahide kullanım alanları.....	22
1.7.2.1. TZIP' nin Sert Doku Greftlemelerinde Greft Materyali ile Birlikte Kullanımı... 22	
1.7.2.2. TZIP' nin Yumuşak Doku Yaralanmalarından Sonra Kullanımı.....	22
1.7.2.3. TZIP' nin Kist Enükleasyonundan Sonra Kullanımı.....	23
1.7.2.4. TZIP' nin Periferik Sinir Yaralanmalarından Sonra Kullanımı.....	23
1.7.2.5. TZIP' nin Distraksiyon Osteogenezisi Esnasında Kullanımı.....	24
1.7.2.6. TZIP' nin Yanık Tedavisinde Kullanımı.....	24
1.7.2.7. TZIP' nin Yüz Kozmetikğinde Kullanımı.....	24
1.8. TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN.....	25
1.8.1. TZF' nin Hazırlanışı.....	26
1.8.2. TZF' nin Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanım Alanları.....	26
1.8.2.1. TZF' nin Diş Çekimi Sonrasında Kullanımı.....	27
1.8.2.2. TZF' nin Kist Enükleasyonunun Sonrasında Kullanımı.....	27
1.8.2.3. TZF' nin Membran Olarak Kullanımı.....	27
1.8.2.4. TZF' nin Greft Materyali ile Kombine Olarak Kullanımı.....	28
1.8.2.5. TZF' nin Dermal Doku Rekonstrüksiyonunda Kullanımı.....	28
1.8.2.6. TZF' nin Akne tedavisinde Kullanımı	28
1.9. BÜYÜME FAKTÖRLERİ ve YARA İYİLEŞMESİNDEKİ ROLLERİ.....	29
1.9.1. Trombositten Köken Alan Büyüme Faktörü.....	30
1.9.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü.....	30
1.9.3. Transforme Edici Büyüme Faktörü.....	30
1.9.4. Epidermal Büyüme Faktörü.....	31
1.9.5. Adenozin Trifosfat ve Adenozin Difosfat.....	31
1.9.6. Anjiopoetin-2.....	31
1.9.7. Faktör V, XI, XIII, Fibrinojen, Von Willebrand Faktör.....	32

1.9.8. Fibronektin.....	32
1.9.9. Osteokalsin.....	32
1.9.10. Seratonin.....	33
1.9.11. VaskülerEpidermal Büyüme Faktörü.....	33
1.10. TROMBOSİTLERİN KEMİK REJENERASYONUNDAKİ ROLÜ.....	33
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
2.1. CERRAHİ YÖNTEM.....	36
2.2. HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	46
2.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	47
3. BULGULAR.....	48
3.1. HİSTOLOJİK BULGULAR.....	48
3.2. DÖRDÜNCÜ HAFTA HİSTOMORFOMETRİK DEĞERLENDİRME BULGULARI.....	48
3.3. ONİKİNCİ HAFTA HİSTOMORFOMETRİK DEĞERLENDİRME BULGULARI	54
4. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	61
KAYNAKLAR.....	70
ÖZGEÇMİŞ.....	79

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim boyunca her konuda desteğini gördüğüm çalışmalarımı engin mesleki bilgi ve tecrübesinden yararlanarak yaptığım, üzerimde çok büyük katkıları olan, çok sevdiğim değerli hocam sayın **Prof.Dr. Hakan H. TÜZ**'e teşekkür bir borç bilirim.

Bilgi ve tecrübelerini aktararak pek çok şeyi öğrenmemi sağlayan sayın **Prof.Dr. Umut TEKİN** ve sayın **Yrd. Doç. Dr. Fethi ATIL**'a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim boyunca bütün bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her zaman desteğini yanımda hissettiğim, tez çalışmamda büyük emeği olan, her zaman örnek aldığım değerli ağabeyim sayın **Yrd. Doç. Dr. İsmail Doruk KOÇYİĞİT** e sonsuz teşekkür ediyorum.

Doktora çalışmamda örneklerin incelenmesinde yardımlarını esirgemeyen Gazi Üniversitesi Oral Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın **Yrd. Doç. Dr. Benay YILDIRIM** a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doktora hayatım boyunca bir çok acı tatlı anıyı paylaştığım, tez çalışmamda cerrahi işlemleri birlikte yaptığım asistan arkadaşım sayın **Arş. Gör. Dt. Yunus Emre ALP** e

Doktora hayatım boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum bütün Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı personeline ve asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca benim için hiçbir emek ve fedakarlıktan kaçınmayan, bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim, **canım annem, canım babam, rahmetli büyükbabam ve babaanneme,**

Tez çalışmamın her aşamasında yardımını esirgemeyen, ömür boyu desteğini hep yanımda hissettiğim kardeşim **Dr. Yasin TAŞKALDIRAN**'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman olduğu gibi tez çalışmam esnasında da benden sevgi ve desteğini esirgemeyen, birlikte mutlu günler geçireceğim biricik eşim **Dr. Işıl TAŞKALDIRAN**'a sonsuz sevgilerimi sunarım.

Tezime maddi destek sağlayan ***Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kordinasyon Birimi*** 'ne teşekkür ediyorum.

KISALTMALAR

A: Arteria

ADP: Adenozindifosfat

ATP: Adenozintrifosfat

BMP: Kemik Morfogenetik Protein

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Cm: Santimetre

DMEM: Dulbeco' s EagleMedium

ECM: EkstraselülerMatriks

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

G: Gram

Gy: Gray

HE: HematoksilenEozin

IGF: İnsülin Büyüme Faktörü

IL: İnterlökin

IM: İntramusküler

Kg: Kilogram

Mg: Miligram

Ml: Mililitre

Mm: Milimetre

PDGF: Trombositten Köken Alan Büyüme Faktörü

Rpm: Dakikadaki dönüş sayısı

TFP: Trombositten Fakir Plazma

TCP: Trikalsiyum Fosfat

TK: Trombosit Konsantrasyonu

TZF: Trombositten Zengin Fibrin

TZJ: Trombositten Zengin Jel

TZP: Trombositten Zengin Plazma

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

YKD: Yeni Kemik Dokusu

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Kafatasının dorsal kısmı operasyon öncesi povidin iyot ile dezenfekte edilmiştir.

Şekil 2.2: Cerrahi sahaya lokal anestezi uygulanması.

Şekil 2.3: Cilt İnsizyonu.

Şekil 2.4: Periosteumun Kaldırılması.

Şekil 2.5: Maksiller sinüs duvarında hazırlanan pencerenin sınırları.

Şekil 2.6: Maksiller sinüs duvarında açılan pencerenin sınırları.

Şekil 2.7: Maksiller sinüs membranı.

Şekil 2.8: Maksiller sinüs membranınınnelevasyonu.

Şekil 2.9: Bilateral kemik pencereleri.

Şekil 2.10: Tavşan kulak veninden kan alınması.

Şekil 2.11: Santrifüj işleminden sonra elde edilen TZP.

Şekil 2.12: Enjektör içerisinde toplanan TZP.

Şekil 2.13: TZF' nin tüp içerisindeki görünümü.

Şekil 2.14: TZF ve kırmızı kan hücreleri.

Şekil 2.15: TZF ile greft materyalinin karıştırılması.

Şekil 2.16: Sinüs boşluğunun sadece TZF ile greftlenmesi.

Şekil 2.17: Greftleme işleminden sonra membran uygulaması.

Şekil 3.1: Dördüncü hafta sonunda kontrol grubunda oluşan yeni kemik dokusu (YKD) (x40 HE).

Şekil 3.2: Dördüncü Hafta sonunda TZP + β TCP kullanılan grupta oluşan YKD (x40 HE).

Şekil 3.3: Dördüncü hafta sonunda TZF + β TCP kullanılan grupta oluşan YKD (x40 HE).

Şekil 3.4: Dördüncü hafta sonunda sadece TZF kullanılan grupta oluşan YKD (x40 HE).

Şekil 3.5: Dördüncü ve Onikinci Haftadaki Kemikleşme Miktarlarının Karşılaştırılması.

Şekil 3.6: Onikinci hafta sonunda kontrol grubunda oluşan YKD (x40 HE).

Şekil 3.7: Onikinci hafta sonunda TZP + β TCP kullanılan grupta oluşan YKD (x40 HE).

Şekil 3.8: Onikinci hafta sonunda TZF+ β TCP kullanılan grupta oluşan YKD (x40 HE).

Şekil 3.9: Onikinci hafta sonunda sadece TZF kullanılan grupta oluşan YKD (x40 HE).

ÇİZELGELER

Çizelge 3.1: 4. Haftadaki Kemikleşme Miktarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Çizelge 3.2:12. Haftadaki Kemikleşme Miktarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

ÖZET

Trombosit konsantrasyon ürünleri, içerdikleri yüksek orandaki büyüme faktöründen dolayı doku iyileşmesini hızlandırmak için son yıllarda sıklıkla kullanılmaktadır. Trombositten zengin plazma ve trombositten zengin fibrin yapılarının, doku iyileşmesi üzerindeki etkilerini ayrı ayrı değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Trombositten zengin plazma ve trombositten zengin fibrin yapılarının doku iyileşmesi üzerindeki etkilerini karşılaştıran çalışma sayısı ise sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı trombositten zengin plazma ve trombositten zengin fibrin yapılarının doku iyileşmesi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması, trombositten zengin fibrin yapısının tek başına greft materyali olarak kullanılıp kullanılmayacağına değerlendirilmesidir.

Bu deneysel hayvan çalışmasında 24 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Denekler 3 eşit sayılı gruba ayrıldı. Birinci grupta bilateral sinüs yükseltme işlemi yapıldıktan sonra sağ maksiller sinüs yükseltme işlemi TZP+ β -trikalsiyum fosfat (β -TCP), ikinci grupta sağ maksiller sinüs TZF+ β -TCP, üçüncü grupta sağ maksiller sinüs sadece TZF kullanıldı. Tüm hayvanların sol maksiller sinüsleri kontrol grubu olacak şekilde sadece β -TCP ile greftlenerek toplam 4 grup oluşturuldu. Erken dönem kemik iyileşmesini değerlendirmek için operasyondan 4 hafta sonra her gruptan 4'er tavşan seçilerek sakrifiye edildi. Geç dönem kemik iyileşmesini değerlendirmek için operasyondan 12 hafta sonra her grupta kalan 4'er tavşan da sakrifiye edildi. Elde edilen örnekler histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirildi.

Histolojik incelemelerde trombosit konsantrasyon ürünlerinin kemik iyileşmesini sadece TZF grubunda ve erken dönemde istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttırdığı görülmüştür. Yapılan histomorfometrik değerlendirmeler, TZF'nin TZP'den daha uzun süre etki gösteren ve yeni kemik oluşumunu daha yüksek oranda arttıran bir ürün olduğunu göstermiştir. TZF'nin tek başına greft malzemesi olarak kullanıldığı grupta yeni kemik oluşumunun erken dönemde kontrol grubundan daha yüksek oranda gerçekleştiği belirlenmiştir. Bu grupta geç dönem yeni kemik oluşumunun daha düşük oranda gerçekleşmiş olduğu bulunmuş, buna karşılık geç dönem kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede fark olmadığı tespit edilmiştir.

SUMMARY

Since concentrations of platelets considered to contain high level of autologous growth factors they become a frequently used modality in recent years to enhance tissue healing. The effects of platelet rich plasma (PRP) and platelet rich fibrin (PRF) on tissue healing were reported separately by a number of papers. The aim of this study is to compare the effects of PRP and PRF on new bone formation in the augmented maxillary sinuses of the rabbits and evaluate PRF as a graft material when used solely.

48 maxillary sinus floor grafting of 24 New Zealand rabbits were included in the study. Rabbits were divided into 3 groups. Right maxillary sinuses were grafted with β -tricalcium phosphate with PRP following maxillary sinus elevation, in the first group (PRP-TCP). β -tricalcium phosphate with PRF was used in the second group (PRF-TCP) whereas PRF used alone in the third group (PRF-S). Left maxillary sinuses were grafted with only β -tricalcium phosphate in all groups (TCP-S). Each group was also divided into two and sacrificed at the end of the 4 weeks and 12 weeks for histologic analysis.

New bone formation was found to be statistically higher in PRF-S group than TCP-S at 4th week. No statistical difference was found when PRP-TCP and PRF-TCP groups compared with TCP-S groups though platelet concentrations were found to increase new bone formation in both groups. PRF was also found to show longer term effect when compared to PRP.

PRF alone demonstrates a more satisfactory bone formation in the early phase. Though statistically not proven, PRP and PRF seem to be an inexpensive and effective modality in the formation of new bone when used with other bone substitutes. Larger number of subjects can help more accurate statistical results.

1. GİRİŞ

Patolojik lezyonlar ya da cerrahi girişimler sonucunda oluşan kemik defektlerinin tedavisinde otojen kemik greftleri güvenilir bir şekilde kullanılmaktadır. Buna karşılık otojen kemik greftlerinin yeterli miktarda elde edilememesi ve verici sahada morbiditeye yol açması otojen kemik greftlerinin kullanımını sınırlandırmaktadır (Lee ve ark. 2010). Bu durum, otojen kemik grefti kadar başarılı iyileşme sağlayabilen yeni ürünlerin geliştirilmesi için yapılan çalışmaların artmasını sağlamıştır. Son yıllarda otojen kan dokusundan elde edilen trombosit konsantrasyon ürünlerinin kemik iyileşmesini hızlandırmak için kullanılması yaygınlaşmaktadır. Trombosit konsantrasyon ürünlerinin tek başına ya da başka malzemelerle kombine olarak kullanılmasının kemik iyileşme süresini kısaltabileceği ve yeni kemik kalitesini arttırabileceği bildirilmektedir (Lee ve ark. 2010).

Doku iyileşmesini hızlandırmak amacıyla Whitman tarafından tanımlanan birinci kuşak trombosit konsantrasyon ürünü Trombositten Zengin Plazma (TZP) olarak adlandırılmıştır (Dohan ve ark. 2009). TZP, düşük hacimdeki plazma içerisinde bulunan yüksek konsantrasyondaki trombosit ve büyüme faktörlerinden zengin bir kaynaktır. Yapılan çalışmalarda TZP'nin yumuşak dokuda, sert dokuda ve sinir dokusunda iyileşmeyi arttırdığı tespit edilmiştir. İçerdiği lökositler ve interlökin (IL)'ler sayesinde bağışıklık sistemini destekleyerek antimikrobiyal özellik gösterdiği de bildirilmektedir (Plachokova ve ark. 2008 Kathleen ve ark 2010). İkinci nesil trombosit konsantrasyon ürünü olan Trombositten Zengin Fibrin (TZF), 2001 yılında Chouckroun tarafından tanımlanmıştır. TZF, son 12 yıldır sert ve yumuşak doku iyileşmesini hızlandırdığı düşünülerek greft ve membran olarak kullanılmaktadır (Dohan ve ark. 2010).

1.1. KEMİK DOKUSU

Kemik, ekstraselüler matriksin (ECM) kalsiyum ve fosfat tuzları ile doyunlaştırılması sonucu meydana gelen kalsifiye bağ dokusudur. Kemik, esnekliğini veren organik maddeler ve sertliğini veren inorganik tuzlar olmak üzere iki ana maddeden meydana gelmektedir. Kemik dokusunun % 30-40'ını organik maddeler, % 60-70'ini inorganik maddeler oluşturmaktadır.

Normal kemik yapısının korunması için yeterli miktarda protein ve mineral gerekmektedir. Kemik kristalleri genel formülü $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ olan hidroksiapatit kristallerinden oluşmaktadır. Kemik yapısında kalsiyum ve fosfat tuzlarının yanı sıra sodyum, magnezyum ve karbonat bulunmaktadır. Kemik dokusunun organik bileşeni olan temel yapısal protein Tip I kollajendir. Kondroitin sülfat, keratan sülfat, hiyaluranik asitce zengin proteoglikan ve kollajen olmayan proteinler kemik dokusunu oluşturan diğer organik bileşenlerdir (Chung 1998, Arıncı ve Elhan 2001).

Kemik dokusu, kemiklerin % 80'ini oluşturan ve birçok kemiğin dış tabakasını yapan kortikal (kompakt) kemik ve kalan % 20'lik kısmı oluşturan, kortikal kemiğin içerisindeki süngerimsi (trabeküler) kemik olmak üzere iki tipten oluşmaktadır. Kompakt kemikte, yüzeyin hacime oranı düşüktür ve bu tip kemiklerdeki kemik hücreleri olan osteositler edilgendir. Lakuna içinde uzanarak, besin maddelerini kompakt kemiğin içini kaplayan kanalcıklar yardımı ile alırlar. Süngerimsi kemik, iğnemsî çıkıntılar veya plaklardan oluşmaktadır ve yüzeyin hacmine oranı yüksektir. Süngerimsi kemiğin metabolik etkinliği yüksektir. Süngerimsi kemikte besin maddeleri, kemiğin hücre dışı sıvısından trabeküllere sızması ile sağlanırken kompakt kemikte besin maddeleri Havers kanalları ile sağlanmaktadır. Havers kanallarının içerisinde kemik dokusunu besleyen kapiller halinde damarlar bulunmaktadır. Havers kanalları, çok sayıda kemiğin enine doğru uzanan kanallar yardımıyla kemiğin dış yüzeyine ve periosteuma kadar uzanmaktadır. Kemik dokusu çok iyi damarlanmıştır. Erişkin insanda 200-400 mL/dk kan akımına sahiptir (Bancroft ve Stevens 1996, Kierszenbaum 2006, Ganong 2002).

Kemik dokusu kas dokusu ile birlikte hareketi sağlar, vücudu destekler, organları çevreleyip korur, kan hücrelerinin yapıldığı kemik iliğini içerir ayrıca kalsiyum ve fosfor deposu olarak görev yapmaktadır (Chung 1998, Arıncı ve Elhan 2001).

1.1.1. Periosteum

Kemikle doğrudan teması olan ve kemik oluşturan hücrelerden (osteoblast) meydana gelen dış tabakaya periosteum denilmektedir. Periosteum osteogenik bir tabakadır. Periosteum kemik hasarı ve onarımı durumunda osteogenik potansiyelleri engelleyen inaktif bağ dokusu hücrelerini içermektedir (Junqueira ve Carneiro 2003).

1.1.2.Endosteum

Endosteum, kan damarlarından zengin, kemik dokusunun iç tabakasıdır. Endosteum, Volkman kanallarına girer ve Sharpey lifleri yardımıyla kemiğe tutunurlar. Havers kanallarıyla birlikte kemiğin bütün boşluklarına uzanan ve kemik iliğini barındıran süngerimsi duvarları örten endosteum, bağ doku lifleri ile yassı hücrelerden meydana gelmektedir (Bancroft ve Stevens 1996, Kierszenbaum 2006).

1.2. KEMİK DOKUSUNUN HÜCRESEL ELEMANLARI

Kemik dokusu, osteoblast ve osteositleri içeren osteoprogenitör hücreler, monosit ve makrofajları içeren osteoklast kökenli hücrelerden meydana gelmektedir. Osteoprogenitör hücreler mezenşim kökenli, çoğalma ve farklılaşma kapasitesine sahip hücrelerdir. Osteoprogenitör hücreler büyüme ve transkripsiyon faktörlerini içeren düzenleyici bir mekanizma ile osteoblastlara dönüşür. Osteoprogenitör hücreler endosteum ve periosteumun iç tabakasında bulunmaktadır. Osteoblastlar ürettikleri mineralleşmiş matriks içinde kaldıkları zaman osteositlere dönüşürler (Alpar 1980, Lynch ve ark. 1999, Kierszenbaum 2006).

Osteoprogenitör hücreler kemiği kaplayan hücreler olarak doğumdan sonraki yaşam boyunca kalır; erişkinlerde kemik kırıklarının onarımı esnasında ve diğer yaralanmalarda yeniden aktive olurlar (Junqueira ve Carneiro 2003).

1.2.1. Osteoblastlar ve Osteositler

Osteoblastlar tek tabaka halinde aktif kemik oluşumunun olduğu bütün bölgeleri kaplayan kübik ya da silindirik şekilli hücrelerdir. Osteoblastlar kemik arayüzü boyunca kemiğin mineralize olmamış organik matriksi osteoidi biriktirdikten sonra osteoid mineralleşmesini başlatır ve kontrol ederler (Bancroft ve Stevens 1996, Lynch ve ark. 1999).

Osteoblastlar tip I kollajen, osteokalsin, osteopontin ve kemik siyaloprotein üretmektedirler. Ayrıca osteoblastlar kemiği uyarıcı aktiviteler ile büyüme faktörlerini üretirler.

Osteoblastlar kemik oluşumu tamamlandıktan sonra yassılaşılarak osteositlere dönüşürler (Kalfas 2001, Kierszenbaum 2006).

Osteositler kemiğin ECM'sinin varlığını sürdüren, osteoblastlardan farklılaşan hücrelerdir. Osteositler lakün deneni lameller arasındaki küçük boşlukları işgal eden hücrelerdir. Kanalikül deneni küçük kanallar lameller boyunca ilerler ve komşu lakünleri birbirine bağlar. Besin maddeleri de Havers kanalı içindeki bitişik kan damarlarından gelerek kanalikül boyunca lakün içerisine yayılır. Bir osteositin ömrü besin difüzyonu sürecine, kemik matriksinin ömrü de osteositlere bağlıdır. Osteositler vaskülarizasyonları devam ettiği sürece canlı kalabilirler (Baden 1999, Lynch ve ark. 1999, Kalfas 2001).

1.2.2. Osteoklastlar

Osteoklastlar kemik iliğindeki osteoklast progenitör yola ayrılan monosit-makrofaj progenitör hücrelerden meydana gelmektedir. Osteoklastların öncül progenitör hücreleri monositlerdir. Monositler kemik iliğinin stromal hücreleri ve osteoblastlar tarafından düzenlenen bir işlemlle yaklaşık 30 çekirdekten meydana gelen osteoklastları oluşturmak için birleşirler ve kan dolaşımı vasıtasıyla kemiğe ulaşırlar. Osteoklastlar hedef kemik matriksine bağlandıktan sonra, kemik emilimi için gerekli olan korunmuş bir asidik çevre meydana getirirler. Kemik emilimi önce adozin trifosfat (ATP) aracılığı ile düzenlenen asidik bir ortamda inorganik kemik bileşenlerinin ayrılmasını, takiben de katepsin K deneni bir lizozomal proteaz ile organik bileşenlerin enzimatik yıkımını içermektedir (Alpar 1980, Lynch ve ark. 1999, Khan ve ark. 2000).

Osteoklastlar, kemiğin yeniden şekillenmesinde ve yenilenmesinde önemli rol oynarlar. Bu süreç çeşitli bölgelerdeki kemik ağının erimesini takiben osteoblastlar tarafından oluşturulan yeni kemik ile yer değişimini içerir (Lynch ve ark. 1999, Kierszenbaum 2006).

Osteoklastlar, metabolik bir ihtiyaca cevaben kalsiyumun kemikten kana hareketi için geçici olarak aktiflenirler. Osteoklast aktivitesi direkt olarak kalsitonin, D₃ vitamini, kemik iliğinin stromal hücreleri ve osteoblastlar tarafından üretilen düzenleyici moleküller ile sağlanır (Baden 1999, Kierszenbaum 2006).

1.3. KEMİK GELİŞİMİ (OSTEOGENEZ)

Kemik, daha önceden var olan bağ dokusunun üzerine gelişir. Embriyoda kemik oluşumu intramembranöz kemik oluşumu ve endokondral kemik oluşumu olmak üzere iki şekilde meydana gelmektedir. İntramembranöz kemikleşmede kemik dokusu doğrudan primitif bağ dokusu ya da mezenşim hücrelerinden oluşur. Endokondral kemikleşmede ise mevcut hyalin kıkırdağın yerini kemik dokusu almaktadır (Kierszenbaum 2006, Özkaynak 2007).

1.3.1. İntramembranöz Kemikleşme

Kafatasını oluşturan yassı kemikler intramembranöz kemikleşme ile oluşurlar. İntramembranöz kemikleşmede ilk önce embriyonik mezenşim damarlardan zengin bağ dokusuna dönüşür. Kollajen lifleri içeren jelatinöz bir ekstraselüler matrikste, fibroblast benzeri mezenşim hücreleri bir araya gelir. Mezenşim hücreleri daha sonra osteoblastların tipik prizmatik şeklini alır ve kemik matriksi salgılamaya başlar. Bu şekilde birçok kemikleşme merkezi gelişir ve süngerimsi kemik meydana gelir. Yeni oluşan trabeküllerde kollajen lifleri rastgele dağılım gösterdiğinden erken dönemdeki intramembranöz kemik, ağsı kemik olarak adlandırılmaktadır. Kalsiyum fosfat ise apozisyonla uzanan kemik matriksinde depo edilir. Kemik matriksi mineralizasyonu, iki yeni gelişime öncülük etmektedir. Birincisinde, trabeküllerin kalınlaşması ile osteoblastlar osteositler şeklinde hapsedilir. İkincisinde ise prevasküler kanalların kısmen kapanması ile mezenşim hücrelerinin kan yapıcı hücrelere dönüşmesi şeklinde hematopoez olaylarını sağlamaktadır. Yeni oluşan osteositler kanaliküller içindeki sitoplazmik uzantılarla birbirlerine bağlanırlar ve kan damarlarına komşu osteoprogenitör hücrelerden yeni osteoblastlar meydana gelir. İntramembranöz kemik gelişiminin sonunda lamelli kemikte yeni sentezlenen kollajen lifleri düzenli demetler oluşturmak üzere dizilirler. Havers kanalını dolduran merkezi bir kan damarı çevresinde eşmerkezli halkalar şeklinde düzenlenen lameller, osteonları veya havers sistemlerini oluştururlar. Dış ve iç bağ dokusunun yoğunlaşarak osteoprogenitör hücre potansiyeline sahip fusiform hücreler içeren periosteum ve endosteumu oluşturması ile intramembranöz kemikleşme tamamlanmış olur (Cotran ve ark. 1996, Kierszenbaum 2006).

1.3.2. Endokondral Kemikleşme

İskelet kıkırdağı modellerinin yerini kemiğe bırakması ile meydana gelen kemikleşmeye denir. Ekstremitelerdeki kemikleri, omurga vertebraları ve pelvis kemikleri hiyalin kıkırdak modelden köken almaktadır. İntramembranöz kemikleşmede olduğu gibi endokondral kemikleşme sürecinde de primer kemikleşme merkezi oluşur. İntramembranöz kemikleşmeden farklı olarak bu kemikleşme merkezi, tip-II kollajen içeren, ekstraselüler matriksi depolayan çoğalabilen kondrositlerden köken alır. Kısa süre sonra, kıkırdağın merkez bölgesindeki kondrositler olgunlaşma sürecine girerler ve hipertrofik şekil alarak hipertrofik kondrositlerin belirteci olan tip X kollajen içeren ağı sentezlerler. Hipertrofik kondrositler tarafından salgılanan anjiyogenik faktörler, vasküler endotelial hücre büyüme faktörü (VEGF) perikondriumdan kan damarlarının oluşumunu indükler. Osteoprogenitör ve hematopoetik hücreler yeni oluşan kan damarları ile dolaşıma katılırlar. Bu olaylar primer kemikleşme merkezinin oluşumu ile sonuçlanır. Kıkırdak modelinin orta hattında matriksin kalsifikasyonu gerçekleşirken hipertrofik kondrositler apoptoza giderler. Aynı zamanda içindeki perikondriyal hücreler osteogenik potansiyellerini gösterirler ve diyafiz denilen kıkırdak modelin orta noktası çevresinde kemiğin ince bir periosteal halkası (collar) oluşur. Sonuçta, primer kemikleşme merkezi bir kemik tüpü içinde yerleşmiş olur (Gartner ve James 2000).

Endokondral kemikleşme, öncelikle kondrositler tarafından doldurulan bölgeler ve bu bölgelerdeki boşluklara kan damarlarının uzanması ile başlar. Kan damarları dallanarak kemikleşme merkezinin her iki ucuna kadar uzanırlar. Osteoprogenitör hücreler ve hematopoetik kök hücreler, yayılan kan damarlarının etrafını çeviren perivasküler bağ dokusu aracılığıyla kalsifiye kıkırdağın merkezine ulaşırlar. Daha sonra, osteoprogenitör hücreler osteoblastlara farklılaşır ve kalsifiye kıkırdak yüzeylerinde toplanarak kemik matriksi depolamaya başlarlar. Endokondral kemikleşme epifizlere yaklaşıncaya epifizlerin içinde ikincil kemikleşme merkezleri belirir. Eski ve yeni kemikleşme bölgelerinde sadece bir disk kalır ki buna epifiz plağı denir. Kemikleşme sona erinceye kadar epifiz içindeki kıkırdak hücreleri diyafiz yönünde sürekli çoğalarak kıkırdak doku oluştururlar, bu kıkırdak dokusunda yerini devamlı kemik dokusuna bırakır. Böylelikle kemiklerin boyları belli bir yaşa kadar uzar. En sonunda epifiz plakları da kemikleşir ve kemik büyümesi sonlanır (Gartner ve James 2000, Kierszenbaum 2006).

1.4. KEMİK İYİLEŞMESİ

Organizmada yaralanan dokular fibröz skar oluşumu ile onarılmaktadır. Kemik dokusu ise yaralanma sonrasında uygun şartlar sağlanırsa skar oluşmadan iyileşebilmektedir (Milorio ve ark. 2004).

Birincil kırık iyileşmesi, rijit internal fiksasyondan sonra görülür ve bölgede kallus oluşmadan iyileşme sağlanmaktadır. İkincil kırık iyileşmesi ise kapalı yöntemlerle kırık tedavisi yapıldığında oluşmaktadır. İndirekt kemik iyileşmesi olarak da adlandırılan bu süreçte kırık parçaları arasında kallus oluşarak iyileşme gerçekleşmektedir (Milorio ve ark 2004).

Kemik iyileşmesi histolojik olarak 3 evrede incelenir: erken inflamatuvar safhası, onarım safhası, yeniden yapılanma safhası (remodeling). Evreler birbirinden zaman olarak kesin sınırlarla ayrılmamaktadır. Her evre daima kendinden bir önceki veya bir sonraki evre içinde bulunur (Yorgancıgil 2001).

İnflamatuvar fazda, önce kırık bölgesinde yaralanan damarlardan kanama meydana gelir, periost altında ve periost yırtılmışsa bunun etrafında hematoma oluşur. Kan damarlarının hasarı ile çevre bölgedeki osteositlerin beslenmesi bozulur bu da kırık uçlarında nekroze alanların oluşmasına neden olur. Nekroze dokular nötrofiller ve makrofajlar tarafından ortadan kaldırılırlar (Einhorn 1995).

Erken dönemde, kanamayı durdurmak için oluşan vazokonstriksiyonu, vazodilatasyon takip eder ve salgılanan prostoglandinlerin de yardımıyla bölgeye akut yangı hücreleri (nötrofiller, monositler, lenfositler) göç eder (Perry 1999).

Kırık bölgesindeki hematoma 48 saat içinde organize olduktan sonra fibrin meydana gelir. Nötrofiller ve makrofajların yardımı ile fibrin ağı oluşur. Fibrin ağı içindeki öncü hücreler, yerel biyolojik etkilerle değişik dokuları oluşturmak için farklılaşmaya başlar (Cruess 1984, Brond ve Rubin 1990, Cotran ve ark 1999).

Onarım safhası, kırık oluşumundan sonraki saatlerde başlasa da yapısal olarak tipik hale gelmesi 7–12 gün sürer. Bu evrede yerel aracılı mekanizmalarla uyarılan öncü hücreler, yeni damar, fibroblast, hücreler arası madde, destek hücreleri ve diğer hücreleri oluşturmak üzere farklılaşmaya başlar. Bunlar granülasyon dokusundan, periosteumun osteogenik tabakası ve endosteumdan köken alan pluripotent hücrelerdir. Bu aşamada kimyasal, elektriksel ve mekanik uyarılar söz konusudur. Prostoglandinlerin etkisi ile yeni osteoklast oluşumu ve mevcut osteoklast aktivitesinde artış olurken; fibroblastlar kollajen, kondroblastlar kollajen ve glikozaminoglikan, osteoblastlar ise osteosit salgırlar. Fibroblastlar, damar oluşumuna yardım

etmek üzere stromaya yerleşmeye başlar. Vasküler oluşum arttıkça, kollajen ağ belirginleşir. İyileşen kemiğin gerilmeye karşı dayanıklılığı, içerdiği kollajen kapsamıyla yakın ilişkilidir. Bu esnada osteoid salınımı ve takiben mineralizasyon olur. Kırık hattı bölgesi ve çevresinde yumuşak kallus oluşur. İlk 4–6 haftalık süre içinde oluşan bu kallusun harekete karşı direnci düşüktür. Bu nedenle kırık sabitlemesinin yeterli olması önemlidir. Kırık iyileşmesinin ilk dönemlerinde periosteal damarlar, geç dönemde ise besleyici damarlar, kılcak damar tomurcuklanmasına yardımcı olur. Sonuçta kallus ossifiye olur ve kırık yüzleri arasında lameller olmayan kemik köprüsü oluşturur. Eğer uygun ve yeterli kırık sabitlemesi yapılmazsa kallus ossifikasyonu yeterince oluşmaz ve bunun sonucunda hareketsiz olmayan fibröz birleşme gelişebilir (Cruess 1984, Brond ve Rubin 1990, Cotran ve ark 1999, Perry 1999).

Kemik iyileşmesi en uzun safhası olan ve yıllarca süren yeniden yapılanma evresi (remodeling) ile sonlanır. Bu safhada kemik orijinal güç, şekil ve yapısını kazanır. Aksiyal yüklenme ile güçlü ama düzensiz sert kallusun, normal veya normale yakın güçteki daha düzenli lamelli kemiğe dönüşümü gerçekleşir. Wolf kanununa göre kemiğin işlevsel durumundaki değişiklik, dokuda yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Bu kanun günümüzde de kemiğin yeniden şekillenmesinde temel kural olarak kabul edilmektedir. Mekanik strese maruz kalan kemiğin konveks yüzü pozitif, konkav yüzü ise negatif elektrikle yüklendiğinden, osteoklastik aktivitenin egemen olduğu konveks yüzde geri emilim ve osteoblastik aktivitenin egemen olduğu konkav yüzeyde ise yeni kemik yapımı olmaktadır (Cruess 1984, Brond ve Rubin 1990, Cotran ve ark 1999, Fındıkçıoğlu 2006).

Kemik iyileşmesini etkileyen faktörler yerel ve genel faktörler olarak incelenir. Yerel faktörler; yüksek enerjili travma, kırık parçalarının ucuca gelmemesi, yetersiz immobilizasyon ve kanlanma, eşlik eden yumuşak doku yaralanması, enfeksiyon ile kanser gibi yerel patolojiler olarak sayılabilir. Genel faktörler içinde ise ileri yaş, sigara, sistemik hastalıklar, enfeksiyon, beslenme bozuklukları, hormonal bozukluklar, vitamin eksiklikleri (A, C, D, B6, K), bazı ilaçlar (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, steroidler, sitotoksik ilaçlar) ve radyoterapi sayılabilir (Cruess 1984, Brond ve Rubin 1990, Cotran ve ark 1999, Fındıkçıoğlu 2006).

1.5. MAKSİLLER SİNÜS TABANI YÜKSELTME OPERASYONU

Diş çekimi sonrası periodontal membran tarafından alveol kemiğine iletilen stimulusların kaybına bağlı olarak alveol kemiğinde dikey ve yatay yönde kemik erimesi başlamaktadır. Özellikle maksilla posterior bölgede molar dişlerin çekimine bağlı olarak Schneider membranında osteoklastik aktivite artmaktadır. Osteoklastik aktivitenin artmasıyla maksiller sinüs alveol krete doğru sarkarak alveol kemiğinin hacmini azaltmaktadır (Vassos ve Petrik 1992, Hieu ve ark 2010). Maksilla posterior bölgede alveol kemik hacminin yetersiz olduğu durumlarda dental implant uygulamalarından önce retansiyonu arttırmak için sinüs yükseltme operasyonu yapılmaktadır (Alkan ve ark. 2008, Taschieri ve ark. 2012).

Literatürde maksiller sinüs tabanının yükseltilmesinde kullanılan 2 teknik tanımlanmıştır. Birinci teknikte maksiller sinüs yan duvarından pencere açılarak sinüs tabanı dışarıdan (açık sinüs yükseltme) yükseltilmektedir. İkinci teknikte ise sinüs tabanı osteotomlar yardımıyla alveol kemiği içerisinden (kapalı sinüs yükseltme) yükseltilmektedir (Alkan ve ark. 2008).

1.5.1. Kapalı Sinüs Yükseltme

Açık sinüs yükseltme tekniğine göre daha az invaziv olan bu tekniğin uygulanabilmesi için alveol kemiğin kret tepesi ile sinüs tabanı arasındaki kemik mesafesinin en az 5-6 mm olması önerilmektedir (Alkan ve ark. 2008). Bu teknikte öncelikle implant yuvası sinüs tabanına 2 mm mesafe olacak şekilde frezler yardımıyla hazırlanır. Final freziyle aynı çapta düz bir osteotom yardımıyla sinüs tabanında yeşil ağaç kırığı meydana getirilerek sinüs mukozası yukarı doğru yükseltilir. İmplant yuvası hazırlandıktan sonra apeksi sinüs tabanından 2 mm yukarıda olacak şekilde implant vidalanır (Misch ve ark. 2011). Bu teknik açık sinüs yükseltme tekniğine göre daha az girişimsel olmasına rağmen sinüs membranı en fazla 2-3 mm yükseltilebilmektedir. Operasyon esnasında meydana gelen membran perforasyonunun tespit edilememesi tekniğin diğer bir dezavantajı olarak görülmektedir (Alkan ve ark. 2008, Misch ve ark. 2011).

1.5.2. Açık Sinüs Yükseltme

Açık sinüs yükseltme işlemi ilk olarak 1975 yılında Tantom tarafından tanımlanmıştır. Bu teknikte maksiller sinüs membranı yükseltildikten sonra oluşturulan boşluk greftlenerek, implantın stabilizasyonu ve retansiyonunun artırılması hedeflenmiştir. Tantom tekniği tanımladığı ilk yıllarda otojen kemik grefti, 1980 yılında ise sentetik kemik greftini kullanmıştır (Vassos ve Petrik 1992, Misch ve ark. 2011).

Maksiller sinüs yükseltme işlemi öncesinde panoramik radyografi detaylı olarak incelenmeli sinüs tabanı ve sinüs yan duvarında açılacak olan pencerenin yeri belirlenmelidir (Vassos ve Petrik 1992, Misch ve ark. 2011). Çoğunlukla lokal anestezi ile gerçekleştirilen operasyon için yeterli genişlikte tam kalınlıkta mukoperiosteal flep kaldırılarak maksiller sinüs yan duvarı açığa çıkartılır (Vassos ve Petrik 1992, Misch ve ark. 2011). Maksiller sinüs ön duvarında 15mm² boyutunda lateral kemik penceresi kaldırıldıktan sonra sinüs membranı elevatörler kullanılarak maksiller sinüs tabanından yukarı doğru yükseltilir (Vassos ve Petrik 1992). Maksiller sinüs membranınin yükseltilmesi ile oluşan boşluk kemik grefti ile doldurulduktan sonra sinüs yan duvarında açılan kemik penceresi kollajen membranla kapatılarak sinüs yükseltme işlemi sonlandırılır (Hieu ve ark. 2010, Akkocaoğlu ve ark 2005).

Rezidüel kemik yüksekliğinin 4-5 mm olduğu vakalarda sinüs yükseltme işlemiyle birlikte implant uygulaması da tercih edilebilir ancak rezidüel kemik yüksekliğinin 4-5 mm'den az olduğu koşullarda implantın primer stabilizasyonu sağlanamayacağı için aynı seansta implant uygulaması önerilmemektedir (Jensen 2006). Yeterli kemik seviyesi bulunmayan durumlarda greft uygulamasından 3-4 ay sonra implantların yerleştirilmesi önerilmektedir (Akkocaoğlu ve ark 2005, Misch ve ark 2011).

Açık sinüs yükseltme operasyonunda en sık rastlanan istenmeyen durum sinüs membranınin perfore olmasıdır. Sinüs membranı; daha önceden mevcut olan perforasyon, lateral duvarın kaldırılması sırasında yırtılma, mevcut ya da önceden geçirilmiş patolojik durum ve membranın kemik duvarından kaldırılması sırasında perfore olmaktadır. Sinüs membranındaki perforasyon, greft materyalinin mukus ve sinüs içi birleşenlerle kontaminasyonunu önlemek, greft materyalinin sinüs içine dağılmasının engellemek amacıyla kapatılmalıdır. Membran perforasyonu kapatılırken açıklığın her tarafından sinüs membranı kaldırılarak perforasyonun büyümesi engellenmelidir. Perforasyonun üzerine kollajen membran yerleştirilerek açıklık kapatılmalıdır (Misch ve ark 2011).

Açık sinüs yükseltme operasyonunda kanama nadir olarak gözlenirse de *a. infraorbitalis* ve *a. alveolaris superior posteriorun* dallarına bağlı olarak kemik içinden, aşırı rezorbe maksillalarda flebin rahatlatılması esnasında kemik dışı anastomozlardan dolayı yumuşak dokudan, aşırı kanama meydana gelmektedir. Greft materyalinin enfekte olması, infraorbital sinir hasarı ve akut sinüzit, açık sinüs yükseltme operasyonundan sonra meydana gelebilecek diğer komplikasyonlardır (Misch ve ark 2011).

Sinüs yükseltme işleminden önce hastaların sistemik durumları değerlendirilmelidir. Kronik böbrek hastaları, kronik karaciğer hastaları, kontrolsüz diyabet hastaları, kontrolsüz hipertansiyon hastaları, kontrolsüz tiroid hastaları, daha önceden kemoterapi alan hastalar, immüno-supresif rahatsızlıkları olanlar ve steroid kullananlar operasyon öncesinde ilgili bölümlerle birlikte değerlendirilmeli, gerekli tedaviler yapıldıktan sonra sinüs yükseltme işlemi yapılmalıdır (Jensen 2006).

Maksiller sinüsün aşırı deforme olduğu hastalarda, tedavi edilemeyen kronik sinüzit rahatsızlıklarında, sistemik granülomatöz rahatsızlığı (Sarkoidoz, Wegener granülomatöz) olanlarda, baş boyun bölgesinden 45 Gy üzerinde radyasyon alanlarda, agresif karakterli iyi huylu tümör (ameloblastoma, miksoma) varlığında ve bölgede meydana gelen ya da bölgeye metastaz yapmış kötü huylu tümörlerin varlığında sinüs yükseltme işleminin kontrendike olduğu düşünülmektedir (Jensen 2006).

Ağız bakımı sinüs yükseltme operasyonunun ve daha sonra yapılacak dental implant tedavisinin başarısı açısından ciddi önem taşımaktadır. Ağız bakımı bozuk ve tedavi edilmemiş periodontal rahatsızlıkları olan hastalarda sinüs yükseltme operasyonu önerilmemektedir. Aşırı maloklüzyon, yetersiz kreterler arası mesafe ve parafonksiyonel hareketler sinüs yükseltme işlemini olumsuz etkilemese de daha sonra yapılacak olan implant tedavisi başarısız olacağı için bu durumlarda sinüs yükseltme işlemi önerilmemektedir (Jensen 2006).

1.6. ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE KULLANILAN KEMİK GREFTLERİ

Kemik greftleri periodontal rahatsızlıklar sonrası oluşan küçük defektlerin, tümöral lezyonların eksizyonu sonrası oluşan büyük defektlerin, konjenital deformitelerin, temporomandibuler eklem deformitelerinin ve implant tedavisi öncesinde atrofik çenelerin tedavisinde kullanılmaktadır (Kökden ve Türker 1999, Şimşek ve ark 2004, Elsalanty ve ark. 2009). İmmünolojik özelliklerine göre kemik greftleri 4 grupta sınıflandırılmaktadır;

1- Otojen kemik grefti, canlının kendisinden alınıp tekrar kendisine nakledilen greftlerdir.

2- Allojen kemik grefti, aynı türden fakat genetik açıdan alıcıyla farklı canlıdan elde edilen greftlerdir.

3- İzogen kemik grefti, alıcıyla aynı genetik yapıya sahip canlıdan elde edilen greftlerdir.

4- Ksenojen kemik grefti alıcıdan farklı türdeki canlıdan elde edilen greftlerdir (Kökden ve Türker 1999, Şimşek ve ark 2004).

1.6.1. Kemik Greftlerinin İyileşmesi

Greft materyallerinin kemikleşmesi esnasında yeniden yapılanma (remodeling) ve rezorbsiyon süreçleri birbirleriyle uyumlu biçimde işlemektedir. Bu dönemde greft materyalinin hacminde azalma meydana gelmektedir. Greft materyalinin boyutu, greft materyali olarak kullanılan kemiğin kalitesi, alıcı bölgedeki kemik dokunun kalitesi, biomekanik özellikler ve greft materyalinin alıcı bölgeye fiksasyonu greftin rezorbsiyon miktarını etkileyen faktörlerin başında gelmektedir (Alfaro ve ark. 2006).

Kemik grefti alıcı bölgeye ilk yerleştirildiğinde greftin kortikal kısmı avaskülerdir. Greft materyalinin üzerinde çok az canlı hücre bulunmaktadır. Greft materyali yerleştirildikten sonra alıcı bölge hipervaskülerize olmaktadır. Daha sonra greft materyali içerisinde anjiyoplastlar ve küçük damarlar oluşmaktadır. Bu anjiyoplastik proliferasyon greftleme işleminin ilk haftasında meydana gelmektedir. Oluşan bu kan damarları osteogenik kemik

biçimlenmesi ve greft materyalinin bölgeye tutunması için gerekli elementleri sağlamaktadır. Bu süreçte osteoklastlar da bölgeye gelerek greft materyalinin dışından rezorbe olmasını sağlamaktadırlar. Greft materyali dışarıdan içeriye doğru yeni oluşan kemik dokusu ile yer değiştirmektedir. Greft materyalinin yeni kemik dokusu ile yer değiştirmesi 3-6 ay sürmektedir. Bu süreçten sonrada bölgedeki hipervaskülarizasyon azalmaktadır (Stroud ve ark. 1980, Perry 1999).

Greft materyalinin kemikleşme süreci histolojik olarak incelendiğinde bölgede öncelikle fibroblastik ve anjiyoplastik aktivitenin artmasıyla granülasyon dokusunun meydana geldiği izlenmektedir. Daha sonra greft materyalinin çevresinde olgunlaşmamış osteoid dokular oluşmaya başlar. Osteoidlerin olgunlaşmasıyla bölgede olgun kemik dokusu meydana gelmektedir (Hollinger ve Wong 1996).

Kemik greftleri osteokondüksiyon, osteoindüksiyon, osteogenezis mekanizmalarından bir ya da birkaçının birlikte işlemeyle çevre kemik dokusuyla bütünlük sağlar ve yeni kemik dokusunu meydana getirirler (Şimşek ve ark 2004, Zhang ve ark. 2008, Elsalanty ve ark. 2009).

Osteokondüksiyon, alıcı bölgeden vasküler ve perivasküler yapıların greft materyali içerisine ilerlemesi ile kemik yüzeyinde yeni kemik dokusu oluşturması olarak tanımlanmaktadır.

Osteoindüksiyon, plüripotent hücrelerin çevre dokuda osteoblastik fenotipe dönmelerinin uyarılması olarak tanımlanmaktadır.

Osteogenezis ise greft materyali içerisindeki hücresel elemanların nakledilen bölgede hayatta kalarak, yeni kemik dokusu oluşturmaları olarak tanımlanmaktadır (Şimşek ve ark 2004, Zhang ve ark. 2008, Elsalanty ve ark. 2009).

1.6.2. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Greft Materyalleri

Otojen kemik greftleri, allogreftler ve alloplastik materyaller oral ve maksillofasiyal cerrahide sıklıkla kullanılan greft tipleridir. Bu greft materyallerinin kemikleşme mekanizmaları, kökenlerinden ve içeriklerinden etkilenmektedir. Otojen kemik greftleri organik ve otolog materyallerdir. Osteoindüksiyon, osteogenezis ve osteokondüksiyon özellikleri sayesinde yeni kemik oluştururlar. Allogreftler kortikal ya da trabeküler yapıdaki

kemik greftleridir. Osteokondüktif özelliktedirler ve nadiren osteoindüktif özellik gösterirler. Osteogenik özellikleri yoktur. Alloplastik materyaller doğal yollardan ya da sentetik olarak elde edilirler. Alloplastik materyaller osteokondüktif özellik göstermektedir (Lynch ve ark. 1999, Zorzano ve ark. 2007).

1.6.2.1. Otojen Kemik Greftleri

Otojen kemik greftleri diğer kemik greftleri ile karşılaştırıldıklarında altın standarta sahip oldukları kabul edilmektedir. Bol miktarda osteogenik hücre bulundurlar ve immünolojik reaksiyona sebep olmazlar. Otojen kemik greftleri osteogenezis, osteokondüksiyon ve osteoindüksiyon süreçlerinin hepsini içeren iyileşme göstermektedir. Bu üç süreç birbirinden tam anlamıyla ayırt edilememektedir. Devam eden iki iyileşme süreci aynı anda gözlenebilmektedir (Lynch ve ark. 1999, Kökden ve Türker 1999, Ho ve ark. 2010).

İliak kemik, tibial kemik, kalvaria ve kostal kemikler otojen kemiğin ağız dışından sağlanabildiği sahalardır (Lynch ve ark. 1999, Alfaro ve ark. 2006). Otojen kemik greftleri ağız içinden, mandibula simfiz, ramus, maksilla tüber, zigoma, koronoid çıkıntı, maksiller sinüs yan duvarından elde edilebilmektedir (Alfaro ve ark. 2006). Ağız içi yöntemlerle elde edilen kemik greftleri ağız dışı yöntemlerle elde edilenlere oranla daha az rezorbsiyon göstermektedirler. Maksiller ve mandibuler kemik gibi intramembranöz kemikleşme yoluyla oluşan kalvariadan elde edilen kemik greftlerinde de rezorbsiyon miktarı düşüktür. Ağız içi yöntemlerle elde edilen kemik greftlerinin en büyük dezavantajı ise elde edilen miktarın ağız dışı yöntemlerle elde edilenlerden çok daha az olmasıdır (Lynch ve ark., 1999 Alfaro ve ark. 2006).

Otojen kemik greftleri yüksek osteogenik kapasitesi ve kemik rejenerasyonunu artırıcı özelliklerinden dolayı günümüzde en güvenilen greft materyalleridir. Otojen kemik grefti elde etmek için ikinci bir operasyonun gerekmesi, operasyon sonrası morbidite, yeterli miktarda greft materyalinin her zaman elde edilememesi allogreftleri ve alloplastik materyalleri alternatif haline getirmiştir (Lynch ve ark. 1999).

1.6.2.2. Allojenik Kemik Greftleri

Allogreftler, kadavralardan, aynı türdeki canlılardan ya da farklı türlerdeki canlılardan elde edilen greft materyalleridir. İmmünolojik potansiyellerini azaltan tekniklerin geliştirilmesiyle günümüzde daha fazla tercih edilmektedir. Allogreftlerin immünolojik komplikasyonları ve hastalık taşıma potansiyellerini ortadan kaldırmak için dondurma, dondurarak kurutma ya da radyasyona tabi tutma gibi teknikler kullanılmaktadır (Lynch ve ark. 1999, Kökden ve Türker 1999).

Allogreftlerin hazırlanması ve sterilizasyonu sırasında yapılan işlemler, kemiğin immünojenik özelliklerini azaltırken, osteoindüktif, osteokondüktif ve mekanik özelliklerini de etkilemektedir. Donörün sağlık durumu ve bulaşıcı hastalık bulunup bulunmadığı tespit edildikten sonra ölümü takiben 24 saat içinde greftler alınır. Alınan greft materyali -20 °C de 1 yıl ve daha fazla saklanarak immünojenik etkileri azaltılır. Dondurarak kurutma yönteminde immünojenite daha da azaltılır. Dondurma kurutma yöntemi ile elde edilen greftler dondurma yöntemi ile elde edilen greftlere oranla % 50 daha az dayanıklılığa sahiptir (Şimşek ve ark 2004).

Yapılan çalışmalarda radyasyona tabi tutularak hazırlanacak allogreftlerin 30000 Gy ve üzerinde gama irradyasyonu ile hazırlanması önerilmektedir, bu doz ve üzerinde HIV virüsü dokularda saptanmamıştır. Gama irradyasyonu kemik greftinin kırılmasını arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda dondurulup kurutulan ve gama irradyasyonu ile hazırlanan kemik greftlerinin daha kırılma oldukları tespit edilmiştir (Fideler ve ark. 1994, Cornu ve ark. 2004).

Otojen kemik alımı sırasında meydana gelen morbiditenin engellenmesi, otogreftlerle tedavi edilemeyecek büyüklükteki defektlerin onarımında yeterli miktarda sağlanabilmesi, otojen kortikal greftlere oranla daha büyük boyutlarda allojen kortikal kemik grefti sağlanabilmesi, allogreftlerin tercih edilme sebepleridir. Ayrıca allogreftler; jel, toz, fiber ve macun şeklinde hazırlanarak da kullanılmaktadır (Fleming ve ark. 2000).

1.6.2.3. Alloplastik Kemik Greftleri

Yapay yoldan elde edilen, kemiğin inorganik yapısına benzeyen çeşitli sentetik greft materyalleri, kullanım kolaylıkları ve otojen greftlerin neden olduğu riskleri taşınamaları nedeniyle alternatif olarak tercih edilebilirler (Timoçin ve ark, 1993). Kolay elde edilebilmeleri

gibi avantajlarının yanında yabancı cisim reaksiyonu göstermek gibi dezavantajları da vardır. Bu materyallerin kullanımı immün reaksiyon ve antijenite oluşturabilir (Yıldız 2006).

Sentetik greft materyalleri içerisinde titanyum, polimetilmetakrilat, poliortoester, silikon, bioglass, kalsiyumfosfat grubu seramikler [hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat (TCP)] sayılabilir. Bunlar ayrı ayrı uygulanabildikleri gibi, otojen ya da allojen kemik greftleri ile kombine olarak da kullanılabilir (Block ve ark. 1987, Gongloff. 1992, Tidwell ve ark. 1992, Kaya 2006). İdeal alloplastik kemik greftlerinin özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

1. İmmünojenik olmamalı, doku dostu olmalıdır.
2. Fonksiyon gereken bölgelerde sert doku sağlamlığı ve esnekliğine sahip olmalıdır.
3. Operasyon esnasında adaptasyon için rahat şekillendirilebilmelidir.
4. Bozulmaz ve reaktif olmayan bir özelliğe sahip olmalıdır.
5. Esnekliği implant-doku yüzeyi arasındaki konnektif dokuya benzer olmalıdır.

Günümüzde en popüler olan ve geniş kullanım sahası bulunan fosfat grubu seramikler, başlıca iki materyal hidroksiapatit ve TCP'tan oluşurlar ve bu materyallerin biyouyumlulukları oldukça iyidir (İçten ve ark 1989, Mocan ve Kişnişçi 1990, Kaya 2006).

1.6.2.4. Beta-Trikalsiyum Fosfat (β -TCP)

Beta-trikalsiyum fosfat (β -TCP), biyouyumluluğu yüksek, rezorbe olabilen ve osteokondüktif özellikleri olan sentetik greft materyalidir. Bu materyal kemik içi defektlerin doldurulmasında ve maksiller sinüs yükseltme işleminden sonra maksiller sinüsün greftlenmesinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (Jensen 2006, Kim ve ark. 2012).

Hayvanlarda diş çekimi sonrası soketin β -TCP ile greftlediği çalışmalarda soket içerisinde lamellar kemiğin enfeksiyon oluşmadan meydana geldiği bildirilmiştir (Suba ve ark. 2004). Köpekler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada sığır kemiğinden elde edilen greft materyali ile β -TCP karşılaştırılmış. Mandibulada hazırlanan kritik kemik defektleri greft materyalleri ile doldurulmuş. Her iki grupta da yeterli miktarda kemik oluşumu tespit edilse de β -TCP'ın 24 ay sonra tamamen rezorbe olup yerini lamellar kemiğe bıraktığı bildirilmiştir (Artzi ve ark. 2004). Bu çalışmalar β -TCP'in rezorbe olma sürecinin diğer greft materyallerine oranla daha yüksek olduğunu bildirmektedir (Artzi ve ark. 2004, Suba ve ark. 2004).

β -TCP kaynaklı greft materyalinin başarı oranı, saflık derecesine, porözite miktarına, partikül büyüklüğü ve stabiliteye göre değişiklik göstermektedir (Jensen 2006).

TCP temelde iki fazdan meydana gelmektedir. β -TCP ısıya maruz bırakıldığında kimyasal formülünde meydana gelen değişikliğe bağlı olarak α -TCP'ye dönüşmektedir. α -TCP, β -TCP'ye oranla daha çözünebilir yapıya sahiptir. α -TCP greft materyali olarak kullanıldığında hemen rezorbe olur ancak daha sonra tekrar kristalize olur. Sonuçta rezorbe olmayan hidroksiapatit doku içerisinde kalır. Rezorbe olan biomateriyallerin rezorbsiyon hızı porözite miktarı ile kontrol edilebilir. Porözitesi yüksek olan greft materyalleri daha hızlı rezorbe olmaktadır. Yeni oluşan kan damarları ve kemik dokusu porlar arasında oluşmaktadır. Kemikleşmenin ve damarlanmanın en iyi koşullarda oluşabilmesi için porların en az 60 μ m boyutunda olması gerekmektedir. Kullanılan greft materyalinin tanecik büyüklüğü greftin stabilitesini etkilemektedir. β -TCP partiküllerinin 7-10 μ m'dan büyük olması önerilmektedir. Partiküller bu boyutlardan küçük olursa greftin stabilizasyonu sağlanamaz ve greft materyali dağılır, buna bağlı olarak en yakın lenf nodundan fagositik aktivitenin başladığı bildirilmektedir (Jensen ve ark. 2006).

1.7. TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA

TZP otojen kan dokusundan elde edilen trombosit seviyesi normalin üzerinde olan plazma parçası olarak tanımlanmaktadır. TZP içerisinde yüksek seviyede trombosit, büyüme faktörleri ve pıhtılaşma faktörleri bulunmaktadır (Kathleen ve ark. 2010). TZP yumuşak doku ve sert doku iyileşmesini hızlandırmak için kullanılmaktadır. Doğal kan pıhtısı % 95 kırmızı kan hücresi, % 4 trombosit, % 1 beyaz kan hücresi içermesine rağmen otojen kan dokusundan, % 4 kırmızı kan hücresi, % 95 trombosit, % 1 beyaz kan hücresi içeren TZP kolaylıkla elde edilebilmektedir (Raja ve Naidue 2008). Elde edilen TZP direk lezyon bölgesine enjekte edilerek ya da greft materyalleri ile karıştırılarak kullanılabilir (Pallua ve ark. 2009).

Büyüme faktörlerinden zengin TZP'de mitogenezis, makrofaj aktivasyonu ve angiogenezis üzerinde etkili olan yara bölgesinde salgılanan ilk büyüme faktörü PDGF (trombositten köken alan büyüme faktörü) ile bağ dokusu iyileşmesi ve kemik rejenerasyonu ile ilgili büyüme ve farklılaşma faktörü olan TGF (Transforme edici büyüme faktörü)'nin konsantrasyonunun yüksek olduğu, bu nedenle de TZP'nin hücrel aktiviteyi artırarak kemik ve yumuşak doku iyileşmesini hızlandırdığı düşünülmektedir (Casati ve ark. 2006, Sharkawy ve ark. 2007, Arıkan ve ark. 2008). TZP trombositlerin α -granüllerinden salgılanmaktadır. Antikoagülan ile prepare edilen TZP'nin 8 saat içerisinde kullanılması önerilmektedir. TZP'nin

hızlı bir şekilde kullanılması önemlidir, çünkü daha önceden sentezlenen, hazır haldeki büyüme faktörlerinin % 95'i bir saat içerisinde salgılanmaktadır. Operasyondan sonraki 7 gün içerisinde trombositlerin canlılıklarını koruduğu ve büyüme faktörü salgılamaya devam ettiği bildirilmektedir (Pallua ve ark. 2009).

Günümüzde oral ve maksillofasiyal cerrahide kemik grefti ve TZP'nin birlikte kullanım oranında artış gözlenmektedir. TZP salgıladığı büyüme faktörleri sayesinde kemik dokusunun iyileşme sürecini hızlandırdığı bildirilmektedir (Choi ve ark. 2005). Yapılan bazı çalışmalar, kemik greft materyalleri ile TZP uygulamalarının, erken kemik rejenerasyonu ve yumuşak doku iyileşmesine öncülük ettiğini ve matür trabeküler kemik yoğunluğunu % 15-30 arttırdığını belirtmektedir. Bazı histolojik çalışmalar TZP'nin lokal kemik oluşumunu arttırdığını ileri sürseler de aksini savunan çalışmalar da bulunmaktadır (Arıkan ve ark. 2008).

TZP'nin içerdiği büyüme faktörleri vasıtası ile yara iyileşmesini hızlandırmanın yanında makrofaj hücrelerinin aktivasyonunu da sağlayarak vücut savunmasının harekete geçmesini sağladığı düşünülmektedir. TZP'nin içerdiği lökositler ve lökositlerden salgılanan interlökinler (IL) sayesinde spesifik olmayan immün cevabın oluşmasına da katkı sağladığı düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalar TZP'nin Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Candida albicans ve Cryptococcus neoformans gibi mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal özellik taşıdığını göstermektedir (Kathleen ve ark. 2010).

TZP'nin oral ve maksillofasiyal cerrahinin yanında baş-boyun cerrahisi, otolaringoloji, kardiovasküler cerrahi, oftalmoloji, plastik cerrahi, ortopedi, periodontoloji, yanık tedavisi ve yumuşak doku lezyonlarının tedavisinde kullanıldığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Pallua ve ark. 2009, Alkan ve Esen 2005).

TZP'nin doku rejenerasyonunu arttırması, iyileşme süresini azaltması, enfeksiyon riski, ağrı ve kan kaybını azaltması özellikleri nedeniyle oral ve maksillofasiyal cerrahide sert ve yumuşak dokuda yapılan cerrahi işlemlerde kullanımının doku iyileşmesini hızlandırması açısından yarar sağlayacağı bildirilmektedir (Pallua ve ark. 2009, Simman ve ark. 2008).

Her ne kadar TZP kullanımını öneren çalışmalar olsa da yapılan çalışmalarda, TZP'nin greft materyalleri ile karıştırıldığında ya da tek başına kemik defekti içerisine enjekte edildiğinde kemik iyileşmesini arttırmadığı bildirilmektedir (Aghaloo ve ark. 2002, Mooren ve ark. 2010).

1.7.1. TZP'nin Hazırlanışı

TZP, sitrat-fosfat-dekstroz ile karıştırılarak pıhtılaşması engellenen total kanın santrifüj edilmesi ve hücrelere ayrılması ile elde edilmektedir. Yoğunluk derecesine göre total kan 3 temel bileşene ayrılır: kırmızı kan hücreleri, trombositten zengin plazma, trombositten fakir plazma (TFP) (Alkan ve Esen 2005).

TZP iki farklı yöntemle elde edilmektedir. Birinci yöntemde, TZP kan bankasından alınan kanın arka arkaya plazmaferezi ile trombositler konsantre edilerek, laboratuvar koşullarında elde edilmektedir. Laboratuvar şartlarında hazırlanan TZP farklı bir vericiden alındığı için alıcıda yüksek kardiyovasküler stres oluşturabilir, enfeksiyon riski ve yüksek maliyeti düşünüldüğünde uygulanması her zaman uygun değildir (Öztürk ve Bozkurt 2005).

İkinci yöntemde ise ameliyathane şartlarında hastanın kendisinden alınan kandan TZP toplama sistemleri kullanılarak TZP elde edilmektedir. SmartPreP (SmartPREP, Harvest Technologies Corp., Norwell, MA), Platelet Concentrating Collection Systems (3i/Implant Innovations, Palm Beach Gardens, FL.), Sorin Angel, Arterioocyte Magellan (Medtronic, Minneapolis, MN), Curasan PRP sistem (PRP kit, Curasan, Klenostheim, Almanya), RegenR Lab Kit (İsviçre) FDA'nın onayladığı TZP toplama sistemleridir. Bu farklı sistemler 2-8 kat arası artmış trombosit konsantrasyonu elde etmemizi sağlamaktadır (Turan ve ark 2011).

Ameliyathane şartlarında TZP hazırlanırken ilk önce sitratlı bir tüpe 8 ml kan alınır. Alınan kan standart santrifüjde 2400 rpm'de 10 dk santrifüj edildiğinde, tüpün üst kısmında sarımsı renkli TFP ve altta kahverengimsi kırmızı eritrositler birikir. TFP uzun bir kanül yardımıyla ikinci tüpe alınarak tekrar 3600 rpm'de 15 dk santrifüj edilir. İşlemden sonra tüpün üst kısmında TZP alt kısmında TFP birikir. Uzun bir kanül yardımıyla TZP ayrılır. Pıhtılaşmayı önlemek için % 10'luk kalsiyum klorid içeren 1 ml salin solüsyonu ve fibrin jelleşmesini aktive etmek için, eşit miktarda steril sığır trombini ile karıştırılarak uygulamaya hazır hale getirilir. 8 ml kandan yaklaşık 0,6-0,7 ml TZP elde edilmektedir (Dohan ve ark. 2006a, Dohan ve ark. 2006b).

Bu çalışmada 2003 yılında tanıtılan RegenR Lab Kit (İsviçre) kullanılmıştır. Sistemim tercih edilmesindeki en önemli sebep tek santrifüj işlemi ile yaklaşık 4 ml TZP elde edilebilmesidir (Marks 2004, Mazzuco 2009).

RegenR Lab Kit (İsviçre) sistemine göre TZP hazırlanırken soydum sitrat içeren bir tüpe, 8 ml kan alınır. Alınan kan standart santrifüjde 2400 rpm de 12 dk santrifüj edilir. Tüpün

üst kısmında TZP, ortasında ayırıcı jel, en alt kısımda ise kırmızı kan hücreleri bulunur. En üstteki TZP özel bir enjektör yardımıyla alındıktan sonra kullanılmaktadır (Marks 2004, Mazzuco 2009).

1.7.2. TZP'nin Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanım Alanları

Oral ve maksillofasiyal cerrahide son yıllarda yapılan çalışmalarında desteğiyle doku iyileşmesini hızlandırmak için TZP kullanımı artmıştır. TZP, sert doku greftlemelerinde greft materyali ile kombine olarak, yumuşak doku yaralanmalarında, yanık tedavisinde, yara iyileşmesinde, distraksiyon osteogenezisinde ve periferik sinir yaralanmalarında ise bölgeye enjekte edilerek kullanılmaktadır (Choi ve ark 2004, Agata ve ark. 2008, Kazakos ve ark. 2009).

1.7.2.1. TZP'nin Sert Doku Greftlemelerinde Greft Materyali ile Birlikte Kullanımı

Son dönemde oral ve maksillofasiyal cerrahide greftleme operasyonlarında TZP ile otojen, ksenojen, allojen greft materyallerinin kombine kullanımı sıkça başvurulan bir yöntem haline gelmiştir. TZP'nin salgıladığı büyüme faktörleri sayesinde greft materyalinin matürasyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Yapılan hayvan ve klinik çalışmalar sonucunda TZP ile kemik greftinin kombine kullanılmasının osteogenezisi ve kemik kalitesini de arttığı bildirilmiştir (Choi ve ark 2004).

1.7.2.2. TZP'nin Yumuşak Doku Yaralanmalarından Sonra Kullanımı

TZP sert doku iyileşmesinde kullanıldığı kadar yumuşak doku yaralanmalarının tedavisinde de kullanılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalara göre iyileşmeyen yumuşak doku yaralanmalarının tedavisinde, TZP kullanımının iyileşmeyi arttırdığı bildirilmiştir (Kazakos ve ark. 2009).

1.7.2.3. TZP'nin Kist Enükleasyonundan Sonra Kullanımı

TZP, trombin ve kalsiyum klorid ile muamele edildikten sonra jel halini almaktadır ve Trombositten zengin jel (TZJ) olarak da adlandırılmaktadır. Kist enükleasyonundan sonra TZP'nin jel formunda kist kavitesi içerisine uygulanmasının da kolaylaştığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda kist enükleasyonundan sonra kist kavitesine sadece TZJ uygulanmasının kemik yoğunluğunu arttırdığı bildirilmiştir. TZJ uygulaması kemik dokusunun iyileşmesini hızlandırdığı gibi uygulandığı bölgedeki yumuşak doku iyileşmesini de hızlandıracağı düşünülmektedir (Agata ve ark. 2008).

1.7.2.4. TZP'nin Periferik Sinir Yaralanmalarından Sonra Kullanımı

Maksillofasiyal bölgede yapılan ortognatik cerrahi, dentoalveoler cerrahi, implant cerrahisi, gömülü 3.molar diş cerrahisi ve maksillofasiyal bölge travmalarından sonra periferik sinir yaralanmaları gözlenmektedir. Yapılan bu cerrahi operasyonlar sonrasında inferior alveoler sinir, lingual sinir, hypoglossal sinir, fasiyal sinirlerde sıklıkla yaralanma meydana gelmektedir. Yaralanan sinir dokusunun tedavisinde mikro suturlar, fibrin-siyanoakrilat yapıştırıcılar, greftleme ve lazer uygulamaları kullanılmaktadır. Uygulanan bu tedavi tekniklerine karşın sinir dokusunun yenilenme kapasitesi sınırlı olup çok yavaş ilerleyen iyileşme sürecini içermektedir. Maksillofasiyal cerrahide kemik iyileşme sürecini hızlandırmakta kullanılan TZP'nin sinir yaralanmalarında da kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Konu ile ilgili ratlar kullanılarak bir hayvan çalışması yapılmıştır. Ratların bilateral olarak siyatik sinirlerine ulaşılmış sinir dokusu kesildikten sonra siyanoakrilat yardımı ile sinir dokusu birleştirilmiş ve bir tarafa TZP uygulaması yapılmıştır. Sinir dokusundan 12 hafta sonra alınan biopsi histolojik olarak değerlendirilmiş ve TZP uygulanan tarafta oluşan sinir lifi sayısında uygulanmayan tarafa göre istatistiksel olarak ciddi bir artış gözlenmiştir (Elgazzar ve ark. 2008). Yapılan diğer çalışmalarda da sinir dokusunun erken dönem tamirinin geç dönem tamirine göre daha iyi sonuç verdiği bildirilmektedir bu sonuca göre erken dönem iyileşmeyi arttıran TZP'nin sinir doku yaralanmalarında kullanılması önerilebilir (Lynch ve ark. 1998).

1.7.2.5. TZP'nin Distraksiyon Osteogenezisi Esnasında Kullanımı

Distraksiyon osteogenezisi ve TZP uygulamaları doku mühendisliğinde son yıllarda kullanılan büyüme eksenli uygulamalardır. Yapılan çalışmalarda distraksiyon osteogenezisi esnasında TZP uygulamalarının kemik dokusunun iyileşmesini arttıracacağı düşünülmüştür. Yapılan çalışmalar sonucunda distraksiyona operasyondan hemen sonra başlanan olgularda TZP uygulandığında kemik rejenerasyonunun arttığı gözlenmiş ancak 5 günlük bir latent periodun ardından distraksiyona başlanan olgularda kemik rejenerasyonunda artma gözlenmemiştir. Distraksiyona hemen başlanan ya da 5 günlük latent periodun ardından başlanan TZP uygulamalarında, TZP uygulanmayan olgulara oranla kemik hacminde ve yoğunluğunda istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır (Swennen ve ark. 2004).

1.7.2.6. TZP'nin Yanık Tedavisinde Kullanımı

TZP yapısının içeriğinden dolayı yanık tedavisinde de kullanılabileceği söylenmektedir. Yanık tedavisinde TZP kullanımının yara iyileşmesini hızlandıracacağı düşünülmektedir ancak günümüzde bu konu ile ilgili yapılan çalışma sayısı yeterli değildir (Norbert ve ark. 2010).

1.7.2.7. TZP'nin Yüz Kozmetikğinde Kullanımı

Yüz derisi yaşlanmaya, güneş ışınlarına, dermal dokulardaki veya yağ dokusunda meydana gelen atrofiye bağlı olarak gerginliğini kaybetmekte ve ciltte uzun süreçte çökmeler başlamaktadır. Günümüzde TZP diğer dolgu maddeleri ya da botoks gibi cilt ve dermise enjekte edilerek kullanılabilir. Keratin ve kollajen dokuları cilt gerginliğini ve esnekliğini sağlayan yapılardır. Gerginliğini kaybeden cilt dokusuna TZP enjeksiyonu kollajen, keratin sentezleyen, fibroblast ve keratinosit hücrelerinin bölgede sayılarının artması sağlanmaktadır (Lynch ve ark 1999, Sadati ve ark 2006). Bu teknik yanak bölgesindeki, alındaki, glabelladaki, dudaktaki, periorbital bölgelerdeki kırışıklıkların ve derin nasolabial sulkusun dolgunlaştırılmasında, gerginleştirilmesinde tercih edilmektedir (Sadati ve ark. 2006).

Lokal anestezi altında yapılan bu işlemde daha önceden belirlenen bölgelere TZP enjekte edilir. Yapılan çalışmalarda enjeksiyondan 3 hafta sonra cilt gerginliğinde ve esnekliğinde artış gözlemlendiği bildirilmiştir. Enjeksiyondan sonraki 8 aylık süreçte keratin ve

kollajen sentezinin halen aktif olarak devam ettiği belirtilmiştir (Lynch ve ark 1999, Sadati ve ark 2006).

Tekniğin kanser hastalarında, kemoterapi alanlarda, allerji-porfirya gibi cilt rahatsızlığı bulunan kişilerde, antikoagölan kullananlarda, metabolik ve sistemik rahatsızlığı olanlarda, hematolojik rahatsızlıkları bulunan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir. İntravasküler enjeksiyona bağlı olarak trombüs gelişimi, nadir de olsa sinir yaralanmaları, hematom, sekonder enfeksiyon ve perioral-periorbital bölgelerde şişlik gelişebilecek komplikasyonlar arasında sayılabilir (Lynch ve ark 1999, Sadati ve ark 2006).

Cilt hacminin ve esnekliğinin arttırılmasında kullanılan bir diğer teknikte ise TZP, liposuction yöntemi ile elde edilen yağ dokusu ile birlikte kullanılmaktadır. Bu teknikte lokal anestezi altında 3,0-4,0 mm lik kanüller yardımı ile alınan yağ dokusu 3000 rpm de 3dk santrifüj edildikten sonra, 1ml yağ dokusu 0,3-0,5 ml TZP ile karıştırılmış ve gerekli bölgelere enjeksiyon yapılmıştır. Yapılan çalışmanın sonucunda, 18 ay sonra hastaların yüz estetiğinde gelişim gözlendiği bildirilmiştir (Cervalli ve ark. 2009).

Yapılan çalışmalarda otojen olarak elde edilebilen TZP'nin yüz gençleştirmesi amacıyla kullanımı etkili ve uygun endikasyonla, hassas bir manöplasyonla güvenli bir tedavi tekniği olarak bildirilmiştir (Sadati ve ark 2006, Cervalli ve ark. 2009).

1.8. TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN

TZF ilk defa Fransa da Choukroun tarafından, ikinci kuşak trombosit konsantrasyon ürünü olarak tanımlanmıştır. TZF doğal kan dokusundan elde edilen, yapısında bol miktarda trombosit ve lökosit içeren fibrin yapısıdır. TZP tekniğinden farklı olarak antikoagölan ve trombin kullanılmaması tekniği daha basit, hızlı ve ekonomik hale getirmiştir (Dohan ve ark. 2009, Koçyiğit ve ark. 2012). TZF hazırlanması esnasında trombin kullanılmaması elde edilen fibrin dokusunun doğal fibrin çatısına sahip olmasını ve büyüme faktörlerinin proteolizinin önlenmesini sağlamaktadır (Ling ve ark. 2009, Koçyiğit ve ark. 2012).

Yapılan çalışmalarda TZP'nin içerdii büyüme faktörlerini çok hızlı bir şekilde salgıladığı bunun sonucunda da trombinin çevre dokularda toksik etki gösterebileceği bildirilmiştir. TZP ve TZF'nin içerdii büyüme faktörü miktarı benzer olmasına karşın TZF

içerdiği büyüme faktörlerini çevreye daha yavaş salgılamaktadır. TZP 7 gün süre ile büyüme faktörü salgılamasına karşılık TZF 14 gün süre ile aktif bir şekilde büyüme faktörü salgıladığı bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda TZF'nin etki süresinin TZP'ye oranla daha uzun sürmesinin TZF'nin kemik rejenerasyonunda daha etkili olduğunu göstermektedir (Ling ve ark. 2009).

TZF içerdiği büyüme faktörlerinin yanı sıra yapısında nötrofil, ve lökosit de içermektedir. İçeriği sayesinde yara iyileşmesini hızlandırmakla birlikte immün sistemi de desteklediği bildirilmektedir (Choukroun ve ark. 2006a, Dohan ve ark. 2006c).

TZF içerdiği yüksek miktardaki büyüme faktörleri sayesinde oral ve maksillofasiyal cerrahide sealant, greft materyali ya da membran olarak kullanımı önerilmektedir (Şençimen ve ark. 2009).

1.8.1. TZF'nin Hazırlanışı

TZF'nin hazırlanması, TZP hazırlanmasına göre daha kısa ve kolay hazırlanan bir yöntemdir. Bu sistemde içerisinde antikoagülan madde içermeyen 10ml lik tüpe 9ml kan alınır. Alınan kan 3000 rpm de 10 dk santrifüj edilir. Santrifüj işleminden sonra tüpün en altında kırmızı kan hücreleri onun üzerinde TZF ve en üst katmanda ise TFP oluşmaktadır. TFP steril bir enjektör yardımı ile ayrılır. Daha sonra periost elevatörü yardımı ile TZF tüp içerisinden çıkarılarak kullanılır (Choukroun ve ark. 2006a, Raja ve Naidu 2007, Kobayashi ve ark. 2012).

Bu teknikte antikoagülan ve trombin kullanılmaması tekniğin daha kolay ve çabuk uygulanmasını sağlamaktadır. Antikoagülan kullanılmamasından dolayı kan alımından hemen sonra tüp yüzeyine yakın bölgelerde pıhtılaşma mekanizması harekete geçmekte kan pıhtılaşmaya başlamaktadır, tekniğin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için kan alımının ardından santrifüj işlemine hızlı şekilde başlanması önerilmektedir (Dohan ve ark. 2006a).

1.8.2. TZF'nin Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanım Alanları

TZF içerdiği immün sistem elemanları ve salgıladığı büyüme faktörleri sayesinde oral ve maksillofasiyal cerrahide, doku iyileşmesini hızlandırmak amacıyla, diş çekimi sonrasında, kist enükleasyonu sonrasında, kemik defektlerinin greftlenmesinde greft materyali ya da

membran olarak, dermal ogmentasyon ve akne tedavisinde kullanılmaktadır (Choukroun ve ark. 2006a, Choukroun ve ark. 2006b).

1.8.2.1. TZF'nin Diş Çekimi Sonrasında Kullanımı

Diş çekiminden sonra soket içerisindeki TZF ile doldurulması, nörovaskülerizasyon ve epitelizasyonun hızlanmasını sağladığı düşünülmektedir. Yapılan klinik gözlemlerde TZF'nin soketin daha hızlı iyileşmesini sağladığı, TZF kullanılan olgularda iyileşme esnasında ağrı, alveolit, iltihabi komplikasyonların gözlenmediği bildirilmiştir (Choukroun ve ark. 2006a).

1.8.2.2. TZF'nin Kist Enükleasyonu Sonrasında Kullanımı

Kist enükleasyonundan sonra kist kavitesinin içerisinde kan pıhtısı oluşmakta ve iyileşme başlamaktadır. Kan pıhtısı içerisinde büyüme faktörü miktarı TZF'ye oranla çok daha azdır. Kist enükleasyonundan sonra kist kavitesi boş bırakıldığında kist kavitesi 6-12 ay içerisinde tamamen iyileşmektedir. Kist enükleasyonundan sonra kist kavitesi kan pıhtısına oranla daha iyi organize olan, TZF ile doldurulursa kavitenin 6-12 ay yerine 2 ay gibi kısa bir sürede iyileştiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Choukroun ve ark. 2006a).

1.8.2.3. TZF'nin Membran Olarak Kullanımı

İkinci nesil trombositten zengin plazma olarak adlandırılan TZF içerdiği yüksek miktardaki büyüme faktörü sayesinde membran olarak da kullanılmaktadır. Fibrin dokusunun membran olarak kullanılacağı durumlarda TZF genellikle ıslak iki spanç arasında sıkıştırılarak genişletilir ve membran olarak kullanılmaya hazır hale getirilir. TZF'den elde edilen membran, allojenik materyallere karşı gelişebilecek otoimmün reaksiyon ve enfeksiyon riskinin en aza indirilmesini sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca greft materyalinin üzerinin fibrin dokusu ile örtülmesi, greftin ekspoze olmasını dolayısıyla rezorbsiyonu önlemektedir (Şençimen ve ark. 2009).

1.8.2.4. TZF'nin Greft Materyali ile Kombine Olarak Kullanımı

TZP gibi TZF'de greft materyalleri ile kombine olarak kemik defektinin tamirinde kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada tavşan kalvaryası üzerinde oluşturulan defekt alanı TZF ile ipek böceklerinden elde edilen bir protein olan *silk fibroin* karıştırılarak kapatılmıştır. Diğer tarafta oluşturulan defekt ise boş bırakılmıştır. Çalışmanın sonucunda operasyondan 6 hafta sonra alınan bilgisayarlı tomografi (BT) ve histomorfometrik analizlerde iyileşme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış ancak 1 hafta sonra yapılan değerlendirmelerde TZF ile rekonstrükte edilen alanda kemik iyileşmesinin diğer tarafa oranla istatistiksel olarak anlamlı biçimde hızlandığı gözlenmiştir (Lee ve ark. 2010).

Tavşanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada implant ve kemik arasında oluşan defekte TZF ve ipek *silk fibroin* kombine olarak yerleştirilmiştir. Operasyondan 8 hafta sonra yapılan histomorfometrik incelemede TZF uygulanan grupta yeni kemik oluşumu % 43,07, defektin boş bırakıldığı kontrol grubunda ise % 15,37 olduğu gözlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede elde edilen sonuçlar anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada implant kemik arasındaki kontak TZF uygulanan grupta daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaya göre özellikle diş çekiminden hemen sonra implant yerleştirilen olgularda oluşan defektlerin TZF ve *silk fibroin* kullanılarak kapatılabileceği bildirilmektedir (Jang ve ark. 2010).

1.8.2.5. TZF'nin Dermal Doku Rekonstrüksiyonunda Kullanımı

Yapılan klinik çalışmalarda nazolabial sulkusun TZF kullanılarak ogmente edilmesi ile 2 hafta içerisinde bölgede gözle görünür miktarda dermal dokunun dolgunlaştığı bildirilmiştir. Bu teknikte subdermal ve intradermal olarak TZF bölgeye enjekte edilmektedir. Enjeksiyondan sonra bölgede birkaç gün süre ile ekimoz ve ödem gözlenmektedir. Tedaviden 1-2 hafta sonra bölgede dermal dokunun dolgunlaştığı belirtilmiştir (Sclafani 2009).

1.8.2.6. TZF'nin Akne Tedavisinde Kullanımı

Akne tedavisinde ciddi sıkıntılar yaşanmaktadır. Dermabrazyon tedavisi ile her zaman başarılı sonuçlar elde edilememesi, bölgeye TZF enjeksiyonunu gündeme getirmiştir. Bu

teknikte ince uçlu enjektörler kullanılarak ortalama 3 cc TZF subdermal olarak skar dokusu içerisine enjekte edilmektedir. Enjeksiyon sonrası bölgede ekimoz ve ödem gözleendiği, tedavinin sonuçlarının 1-3 hafta içerisinde gözlenebildiği bildirilmiştir (Sclafani 2009).

1.9. BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE YARA İYİLEŞMESİNDEKİ ROLLERİ

Yara iyileşmesi esnasında, doku tamirini arttırmak için çok sayıda büyüme faktörü uyum içinde çalışmaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (platelet derived growth factor-PDGF), epidermal büyüme faktörünün (epidermal growth factor-EGF), transforme edici büyüme faktörünün (transforming growth factor-TGF), fibroblast büyüme faktörünün (fibroblast growth factor-FGF), insülin büyüme faktörünün (insülin growth factor-IGF) doku tamirini hızlandırdığı gösterilmiştir (Lynch ve ark 1999, Liu ve ark. 2008, Kaushansky ve ark. 2010).

Yara iyileşmesinde önemli rol oynayan büyüme faktörleri trombositlerin α -granüllerinden salınırlar. Seviyeleri kişiden kişiye olduğu gibi yaşa ve sağlık durumuna göre de değişiklik gösterir. ELISA tekniği kullanılarak büyüme faktörlerinin seviyeleri belirlenebilmektedir (Alkan ve Esen 2005).

Yara iyileşmesi karmaşık bir olaydır. Çeşitli hücreler, büyüme faktörleri ve proteinler bir diğeri tarafından uyarılarak, yaranın kısa zamanda ve yeterli tamirini sağlarlar. Yaralanma ya da cerrahi müdahale sonucu damar bütünlüğü bozulduğunda, trombositler açığa çıkan kollajen proteinlerine yapışarak, adenozin difosfat (ADP), serotonin ve tromboksan içeren granülleri açığa çıkarırlar. Bu moleküller hemostatik mekanizmaya katılarak pıhtı oluşumunu başlatırlar. Diğer trombositler de bu bölgeye çekilerek trombosit tıkaçı oluştururlar. Bu tıkaç, fibrin olarak adlandırılan çözünmeyen protein fibril ağı ile güçlendirilerek pıhtılaşma sürecini tamamlarlar. Trombositler, yara iyileşmesini başlattıkları gibi, aktif olarak bazı büyüme faktörlerini salgılayarak yara tamirini başlatır ve desteklerler. Yaralanmayı takiben, trombositlerden komşu dokuya PDGF, TGF- β , IGF-I, EGF, anjiyogenezis faktör salınmaktadır (Öztürk ve Bozkurt 2005, Kaushansky ve ark. 2010).

1.9.1. Trombositten Köken Alan Büyüme Faktörü (PDGF)

PDGF 30.000 dalton ağırlığında, A ve B zincirleri olarak adlandırılan disülfid kaplı 2 polipeptid zincirinden oluşan bir moleküldür. Bu zincirler farklı genler tarafından kodlanmıştır. Hem homodimer (PDGF-AA, PDGF-BB) hem de heterodimer (PDGF-AB) formları bulunmaktadır. PDGF'nin asıl kaynağı trombositlerdeki α granülleridir. Ancak monositler, makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler gibi farklı hücre ve dokulardan da izole edilmiştir. PDGF mezenşimal orijinli fibroblast, glial, düz kas ve kemik hücrelerini stimüle eder. PDGF hücre proliferasyonunda bir yeterlilik faktörüdür ve IGF gibi ilerletme faktörleri ile sinerjik etki gösterir. PDGF mitojenik ve kemotaktik aktiviteleri ile bağ dokusu büyümesini ve protein sentezini stimüle ederek, yara iyileşmesinde önemli rol oynar (Hsieh ve ark. 1998, Öztürk ve Bozkurt 2005, Alvarez ve ark. 2006, Dohan ve ark. 2006b).

1.9.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)

İnsülin benzeri büyüme faktör (IGF-I ve IGF-II) ailesi proinsülin ile % 49 homoloji gösteren, tek zincirli serum proteinleridir. IGF-I ve II birbirleri ile % 62 homoloji gösterir ve karaciğer, plasenta, kemik ve düz kas gibi dokularda sentezlenir. IGF üreten ve bu faktörlere duyarlı olan kemik hücreleri, inaktif formdaki IGF'ler için bir depodur. RNA sentezi ve iletimi etkinliğinde artış ve protein yıkımında azalma gibi pleotropik etkilere sahiptir. IGF'ler insüline benzer biyokimyasal ve fonksiyonel özellikler gösteren, mitojenik büyüme faktörleridir. Fibroblast kökenli dokuların rejenerasyonunda ilerletici faktör olarak rol alırlar. Kemik hücrelerinde IGF'ler pre-osteoblastların hem proliferasyonu hem de tip 1 kollajen sentezi ile birlikte osteoblastlara farklılaşmasını aktive ederler. Böylece sentezlenen kemikteki hücre sayısını ve her bir hücrede depolanan ekstrasellüler matris miktarını artırırlar (Trippel 1998, Werner ve Katz 2004, Öztürk ve Bozkurt 2005, Dohan ve ark. 2006b).

1.9.3. Transforme Edici Büyüme Faktörü (TGF)

Transforme edici büyüme faktörü alfa ve beta sağlıklı ve neoplastik dokulardan izole edilmektedir. TGF- α tek zincirli bir polipeptid iken, TGF- β disülfid bağlı iki aminoasit zincirine sahip, dimerik bir polipeptittir. TGF- β 'nin ana kaynağı trombositler ve kemik

olmasına rağmen pek çok doku tarafından sentezlenebilmektedir. Hücre replikasyonu ve farklılaşması için majör düzenleyici olan TGF- β , çift fonksiyonlu ve pleotropiktir. Bu nedenle hücre büyümesini stimüle ya da inhibe eder. Genel olarak TGF- β tüm hücre tiplerinin matriks sentezini artırır. Kemik hücreleri için kemotaktiktir. Ayrıca tip1 kollajen ve fibronektin biyosentezini artırır, kemik matriks depozisyonunu indükler. TGF- β 'nın kemik hücre proliferasyonunda, hücrelerin farklılaşma durumu, kültür koşulları ve konsatrasyona bağlı olarak, artış ve azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. İnvitro olarak kemiğin yakınına enjekte edildiğinde, yeni kırıkta veya kemik oluşumunu arttırdığı, ancak bir kemik alanının uzağına enjekte edildiğinde, yeni kemik oluşumunu hızlandırmadığı gösterilmiştir (Dimitriou ve ark. 2005, Öztürk ve Bozkurt 2005, Dohan ve ark. 2006b) .

1.9.4. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)

Epidermal büyüme faktörü tek zincirli, 53 aminoasit içeren bir proteindir ve yapısal olarak TGF- α ile benzerdir. EGF'nin asıl kaynağı üriner ve tükürük bezleridir ayrıca trombositler ile serebrospinal ve amniyotik sıvılardan da izole edilebilmektedir. EGF, epitelyum, endotel, mezodermal kaynaklı hücrelerin DNA sentezini ve hücre büyümesini uyarır (Steed 1998, Alkan ve Esen 2005).

1.9.5. ADP (Adenozin Difosfat) ve ATP (Adenozin Trifosfat)

TZP içerisinde yüksek miktarda ADP ve ATP bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda ADP ve ATP'nin PDGF ve IGF gibi büyüme faktörleri ile sinerjik bir ilişki içerisinde olduğu ve osteoblast proliferasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (Morrison ve ark. 1998, Hoebert ve ark 2003).

1.9.6. Anjiopoetin-2

Anjiopoetin-2 vasküler endotelin iyileşmesini hızlandıran büyüme faktörüdür. Anjiopoetin, endotel proliferasyonunu arttırmaz ancak damar destabilizasyonunu ve remodelasyonunu sağlamaktadır. Anjiopoetin-2'nin direkt ya da indirekt olarak osteogenik

hücre aktivitesini, kemik rejenerasyonunu arttırdığını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır (Werner ve Grose 2003, Intini 2009).

1.9.7. Faktör-V, XI, XIII, Fibrinojen, Von Willebrand Faktör

Faktör V, faktör XI, faktör XIII, fibrinojen ve Von Willebrand faktör pıhtılaşma mekanizmasında, pıhtının oluşmasında dolayısıyla doku iyileşmesinin başlamasında ana rolü üstlenmektedirler. Bahsedilen pıhtılaşma faktörlerinden yalnız bir tanesi faktör XIII'in kemik dokusunda iyileşmeyi arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Intini 2009).

1.9.8. Fibronektin

Ekstraselüler matrikse hücre adezyonu, kemik dokusunun iyileşmesinde rol önemli oynamaktadır. Fibronektin adesiv etkisi gösteren ekstraselüler matriks bileşenidir. Aynı zamanda osteoblastların hayatta kalmasını sağlamakta, osteoblastların proliferasyonunu ve differansiasyonunu arttırmaktadır (Zimmerman ve ark. 2000, Intini 2009).

1.9.9. Osteokalsin

Osteokalsin kemik matriksi içerisinde bulunan moleküler ağırlığı küçük bir moleküldür. Yapılan bazı çalışmalarda osteokalsinin, osteoblast ve odontoblastlardan salgılandığı bildirilse de son yıllarda yapılan çalışmalarda osteokalsinin megakaryosit ve trombosit içerisinde de bulunduğu bildirilmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda osteokalsinin biyolojik fonksiyonu tam olarak açıklanamamıştır. Osteokalsinin kemik rejenerasyonu üzerindeki olumlu ya da olumsuz etkilerini gösteren bir çalışma bulunmamasına rağmen osteokalsinin kemik regülasyonunu ve formasyonunu arttırdığı düşünülmektedir (Price 1985, Intini 2009).

1.9.10. Serotonin

Serotonin vücutta sadece nörotransmitter madde olarak görev yapmakla birlikte ekstrasöral olaylarda hormon olarak görev yapmaktadır. Santral sinir sistemi, karaciğer gibi dokularda mitojenik aktiviteyi arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda kemik dokusu içerisinde de serotonin olduğu ve osteoblast proliferasyonunu arttırarak kemik rejenerasyonu üzerinde pozitif etki gösterdiği bildirilmiştir (Vitalis ve Parnavelas 2003, Gustafsson ve ark. 2006, Intini 2009).

1.9.11. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF vaskülogenezis ve anjiogenezis olaylarında ana düzenleyici görevi görmektedir. Yapılan çalışmalarda VEGF'nin anjiogenetik aktivitesi sayesinde kemik iyileşmesi üzerinde olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir (Lynch ve ark. 1998, Lee ve ark. 2007).

1.10. TROMBOSİTLERİN KEMİK REJENERASYONUNDAKİ ROLÜ

Kemik rejerasyonu, fibrin ağı oluştuktan sonra, degranüle olan trombositlerden PDGF ve TGF- β salınması ile başlar. PDGF kemik iliği kök hücrelerinde mitogenezisi ve endosteal osteoblastların sayılarını arttırarak greft alanında toplanmalarını başlatır. Endotelial hücre mitozunu uyararak, greft alanına öncü vasküler hücrelerin anjiogenezini de başlatır. TGF- β ise; fibroblast ve preosteoblastları mitoz için aktive ederek sayıca artışlarını, farklılaşarak matür osteoblastlara dönüşümlerini sağlar. TGF- β salınımının devam etmesi vasküler gelişimi desteklemek üzere, osteoblastları etkileyerek kemik matriksi oluşumunu, fibroblastları etkileyerek kollajen matriks oluşumunu arttırır. Bu aktiviteler yaranın kapatılmasının hemen ardından gerçekleşir. Üçüncü günde damarlar greft içine penetre olmaya başlar ve 14-17 günde greftlenen bölgenin damar ağı tamamen oluşur. Çok sayıda hücre iyileşirken ve rejenerasyon olurken gereken enerjiyi en aza indirmek için sürecin ilk aşamaları oldukça hızlı ilerler (Yu ve ark. 1997, Marx ve ark. 1998).

Büyüme faktörleri bu hücrelerin sayıca artmasını ve aktivite kazanmalarını sağlar. Trombositlerin ömrü 5 günden azdır ve bu süre içerdiği büyüme faktörlerinin işlev sürecini direkt etkilemektedir. İyileşme ve kemik rejenerasyon aktivitesi iki mekanizma ile devam eder.

Birincisi kemik iliği kök hücrelerinin aktivasyonu ile osteoblastlardan TGF- β salınımıdır. İkinci ve daha sık görünen mekanizma ise; makrofajların kemotaksis ile alana gelip trombositlerle yer değiştirmesi ve üçüncü günden sonra büyüme faktörlerinin ana kaynağı olmasıdır. Makrofajlar PDGF'nin etkisi ile greftte tutunurlar, greft ile sağlıklı komşu doku arasında oksijen değişimi olur. PDGF'nin etkisi azalarak yerini makrofaj kaynaklı büyüme faktörlerine ve anjiojenik faktörlere bırakır. Bu büyüme faktörleri PDGF ile aynı etkiye sahiptir, aradaki tek fark trombositlerden değil, makrofajlardan salınmalarıdır. Kemik iliği kök hücreleri, otokrin bir etki ile kendi kendilerini uyararak, TGF- β salgılamaya devam eder (Pierce ve ark. 1992, Okuda ve ark. 2003).

Dördüncü haftada revaskülarize olan greft, makrofaj aktivitesi için gerekli olan oksijen değişimine son verir. Makrofajlar alandan ayrılırken, olgunlaşmamış osteoid doku oluşmuştur. Kemik greftinin havers sistemini içeren olgun lameller kemiğe dönüşmesinde ise kemik morfojenetik protein (BMP) olarak adlandırılan ve osteoid dokudan salınan proteinler rol oynamaktadır. Yeni oluşan kemik ağından salınan BMP'ler komşu kemik hücrelerinin sayıca artarak osteoblasta farklılaşmasını ve aktif olarak kemik ağı sentezini ve mineralizasyonunu sağlar (Lynch ve ark. 1998, Öztürk ve Bozkurt 2005).

TZF ve TZP'nin belirtilen özellikleri ve içerdiği yüksek orandaki büyüme faktörleri sayesinde, kemik defektlerinin tamiri için kullanılan alloplastik kemik greftleri ile kullanımlarının sert doku iyileşme sürecini hızlandıracağı düşünülmektedir. Bundan başka TZF'nin greft materyali kullanılmadan tek başına uygulandığında da çevre kemikten kemik gelişimini uyaracağı öngörülmektedir. Durum bu şekilde ise TZF ve TZP'nin sert doku iyileşmesini hangi oranda hızlandırdığı da tespit edilebilir.

TZP ve TZF kullanımı ile kemikleşme süresinin kısaltılması, daha kolay ve ucuz yollarla elde edilen TZF'nin iyileşme süresini TZP'ye oranla daha da kısaltması, TZF'nin greft materyali ile kullanıldığında kullanılan greft miktarını azaltması, TZF'nin kemik rekonstrüksiyonunda tek başına greft materyali olarak kullanılmasının yeterli olması böylece greft maliyetinin azaltarak, dolaylı yoldan ülke ekonomisine katkı sağlamasını beklemekteyiz.

Bu deneysel hayvan çalışmasında, maksiller sinüs tabanında yükseltme yapılan tavşalarda TZF ve TZP'nin, greftin kemikleşme sürecini hangi oranda hızlandırdığının ve TZF'nin tek başına kemik oluşumuna etkisinin gruplar arasında karşılaştırma yapılarak

incelenmesi amaçlanmıştır. Bundan başka her iki kan ürününün yeni kemik dokusu oluşumunu hangi oranda arttırdığı histomorfometrik olarak değerlendirilmesi planlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

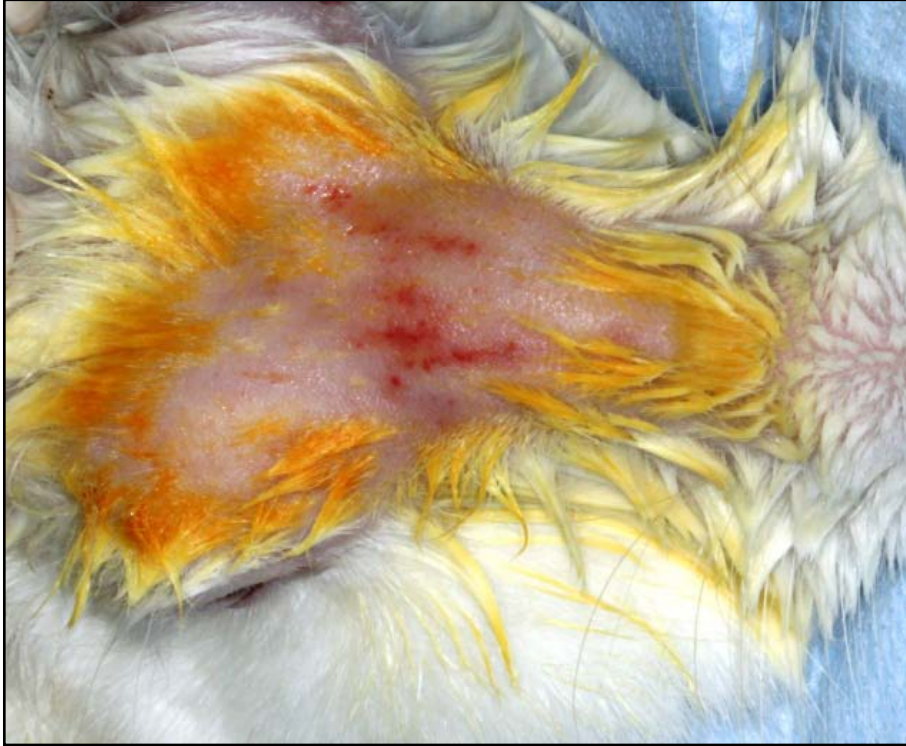
Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı'nın 11.02.2011 tarihli ve 2011.011 sayılı izni ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada 24 adet 9-12 aylık (3500-4500 g) erkek Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Tavşanlar uygun kafeslerde, $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta ve 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamın sağlandığı koşullarda barındırılmıştır. Tavşanlar yeterli sağlık şartlarının sağlanması, enfeksiyondan korunmaları, yeni yerlerine uyum sağlamaları ve sağlık durumlarının kontrolü için cerrahi operasyon öncesinde 1 ay süre ile bakıma tabi tutulmuştur. Tavşanlar standart laboratuvar yemi ve su verilerek beslenmiştir. Tavşanlar, su ve yiyeceğe rahat ulaşabilmeleri, yeterli hareket alanına sahip olmaları ve stressiz ortam sağlanması açısından her biri ayrı ayrı kafeslerde barındırılmıştır.

Denekler sinüs lift işleminden sonra kullanılacak greft malzemelerine göre her grupta 8'er denek olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki deneklerin sağ sinüsleri TZP+ β -TCP kullanılarak, sol sinüsleri ise sadece β -TCP'la greftlenmiştir. İkinci gruptaki deneklerin sağ maksiller sinüsleri TZF+ β -TCP kullanılarak, sol maksiller sinüsleri ise sadece β -TCP'la greftlenmiştir. Üçüncü gruptaki deneklerin sağ maksiller sinüsleri TZF kullanılarak, sol maksiller sinüsleri ise β -TCP'la greftlenerek 4. Grup oluşturulmuştur. Her maksiller sinüs için elevasyon miktarı ve greftleme ortalama 1 cm^3 olacak şekilde cerrahi işlem yapılmıştır. β -TCP kontrol grubu olarak bütün deneklerde kullanılmıştır. TZP, akıcı plazma yapısından dolayı sinüs lift işleminden sonra sinüs boşluğunu tam olarak dolduramayacağından ve deney hayvanlarının fizyolojik sınırının korunması gerekçesiyle tek başına greft materyali olarak kullanılmamıştır.

2.1. CERRAHİ YÖNTEM

Tüm cerrahi işlemler % 10'luk Ketamin HCl (50 mg/kg Alfamine® IM) ve ksilazin HCl (2,5 mg/kg Roumpun® IM) ile genel anestezi sağlandıktan sonra steril koşullarda aynı cerrah tarafından gerçekleştirilmiştir. Cerrahi operasyon öncesinde deneklerin kafataslarının dorsal kısmı traş edildikten sonra cilt yüzeyi povidin iyot (Betadine®, Kansuk Lab. İst.) ile dezenfekte edilmiştir (Şekil 2.1). Kanamayı azaltmak için operasyon bölgesine 2 ml 1/100000' lik

adrenalin içeren artikain HCl (Ultracain DS-forte®) enjeksiyonu yapılmıştır (Şekil 2.2). Cilt insizyonu kafatasının orta hattından geçecek şekilde yapılmıştır (Şekil 2.3).



Şekil 2.1: Kafatasının dorsal kısmı operasyon öncesi povidin iyot ile dezenfekte edilmiştir.



Şekil 2.2: Cerrahi sahaya lokal anestezi uygulanması.

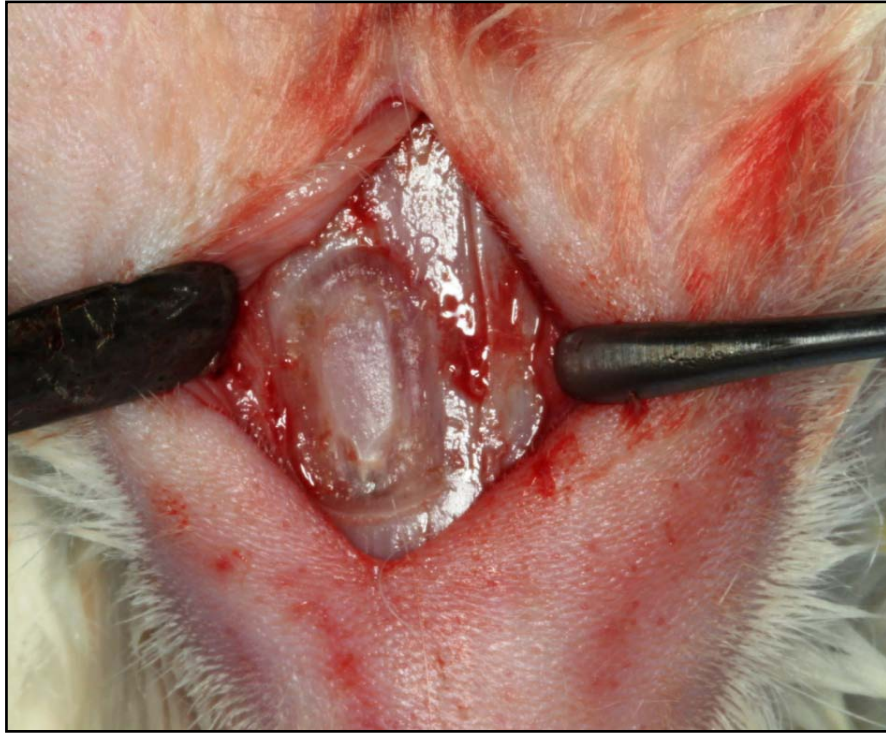
Periosteal doku elevatör yardımıyla kaldırılarak maksiler sinüse duvarı açığa çıkartılmıştır (Şekil 2.4). Maksiller sinüs lateral duvarı rond frezler yardımı ile kaldırılmıştır (Şekil 2.5, 2.6). Sinüs membranı sinüs (Şekil 2.7) tabanından dikkatli bir şekilde perforasyona izin vermeden eleve edildikten (Şekil 2.8, 2.9) sonra her grup için hazırlanan greft materyalleri, maksiler sinüs içerisinde oluşturulan boşluğa yerleştirilmiştir. Periost 4,0 'polyglycolic acid' içerikli eriyebilen dikiş (Vicryl-Johnson and Johnson®) ile cilt ise 4,0 naylon dikiş (Polipropilen-Ethicon®) kullanılarak dikilmiştir. Operasyon sonrasında deneklerin bakım ve korunmaları için 5 gün boyunca enrofloksasin (Baytril-K® 2,5 mg/kg IM) ve meloksikam (Maxicam® 1 mg/kg IM) enjeksiyonu yapılmıştır.



Şekil 2.3: Cilt İnsizyonu.



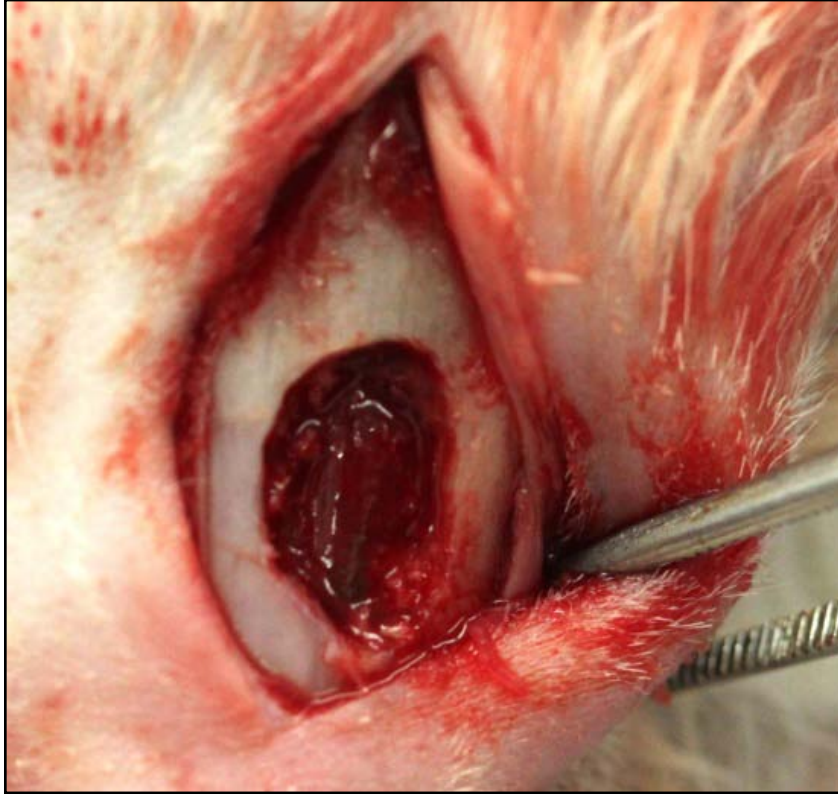
Şekil 2.4: Periosteumun Kaldırılması.



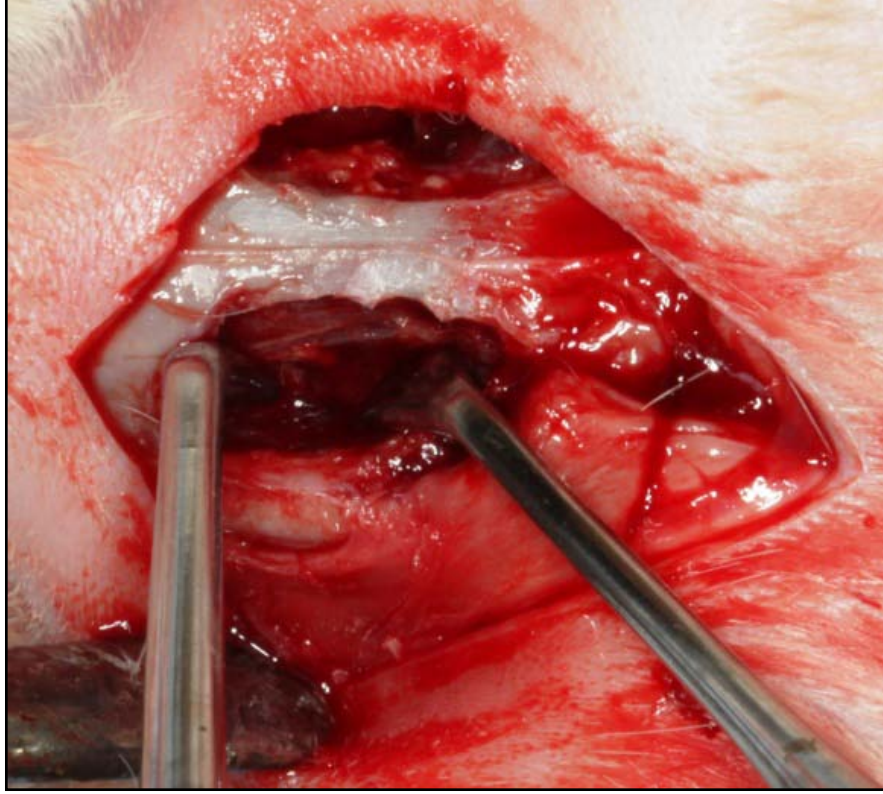
Şekil 2.5: Maksiller sinüs duvarında hazırlanan pencerenin sınırları.



Şekil 2.6: Maksiller sinüs duvarında açılan pencerenin sınırları.



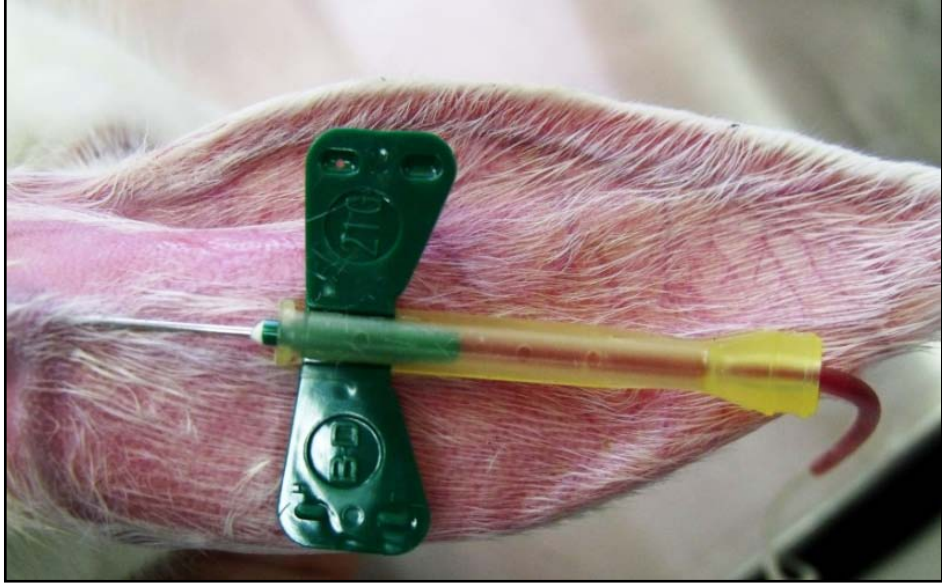
Şekil 2.7: Maksiller sinüs membranı.



Şekil 2.8: Maksiller sinüs membranının elevasyonu.



Şekil 2.9: Bilateral kemik pencereleri.



Şekil 2.10: Tavşan kulak veninden kan alınması.

TZP, RegenR Lab Kit® (İsviçre) sistemine göre hazırlanmıştır. Tavşanların kulak venlerinden (Şekil 2.10) sitratlı bir tüpe, 8 ml kan alınmış, alınan kan standart santrifüjde 2400 rpm de 12 dk santrifüj edilmiştir. Tüpün üst kısmında toplanan TZP (Şekil 2.11, 2.12) enjektör yardımıyla alınmıştır. Enjektör içerisine alınan TZP, greft kabı içerisinde β -TCP'ın üzerine enjekte edilerek karıştırılmıştır.

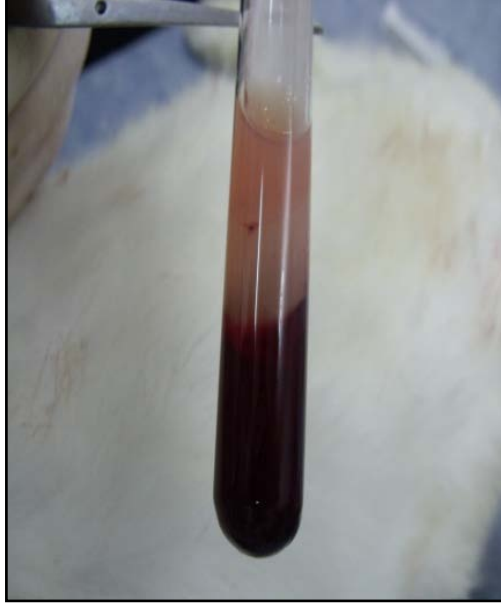


Şekil 2.11: Santrifüj işleminden sonra elde edilen TZP.

TZF tavşanların kulak veninden alınan 8 ml kanın 3000 rpm de 10 dk santrifüje edilmesi ile elde edilmiştir. Tüpün orta kısmında oluşan TZF (Şekil 2.13) uzun bir kanül yardımı ile kahverengimsi kırmızı eritrositlerden ve TFP'den ayrılmıştır (Şekil 2.14). Elde edilen TZF greft materyali ile birlikte kullanılacağı zaman makas yardımıyla birkaç parçaya bölündükten sonra greft kabı içerisinde β -TCP ile karıştırılmıştır (Şekil 2.15). TZF tek başına greft materyali olarak kullanıldığı gruplarda bölünmeden maksiller sinüs boşluğu içerisine yerleştirilmiştir (Şekil 2.16). Bütün gruplarda greft materyallerinin üzeri kollajen membranla kapatılmıştır (Şekil 2.17).



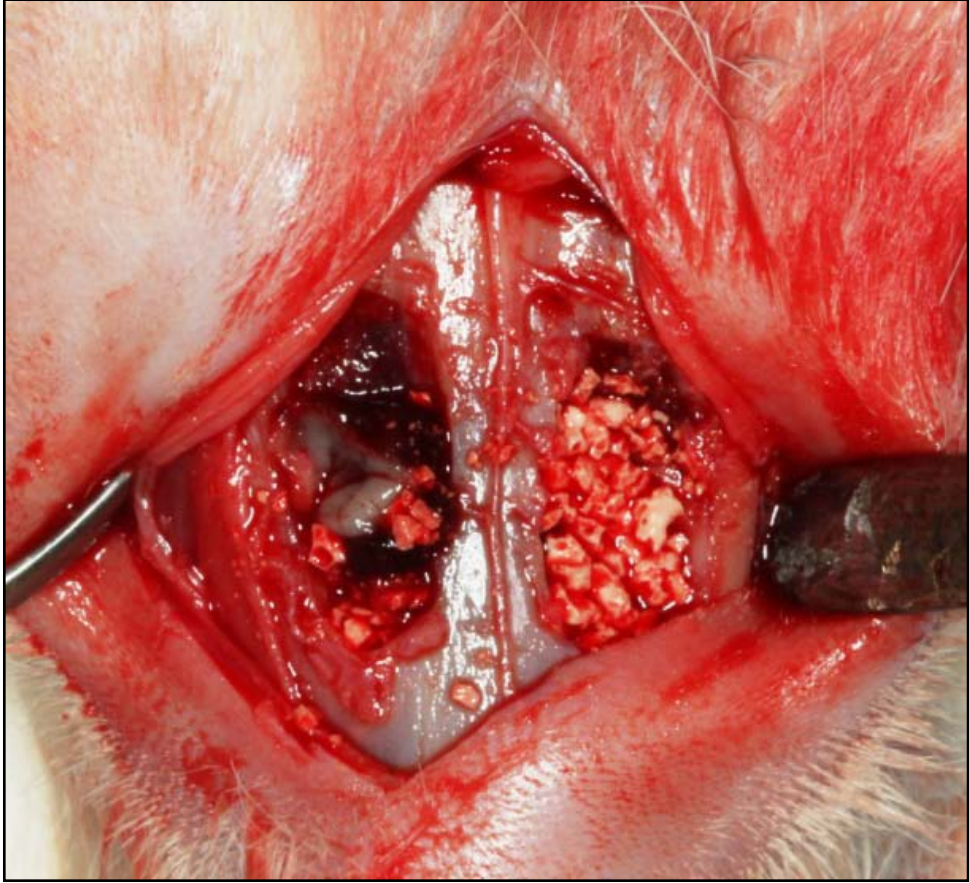
Şekil 2.12: Enjektör içerisinde toplanan TZP.



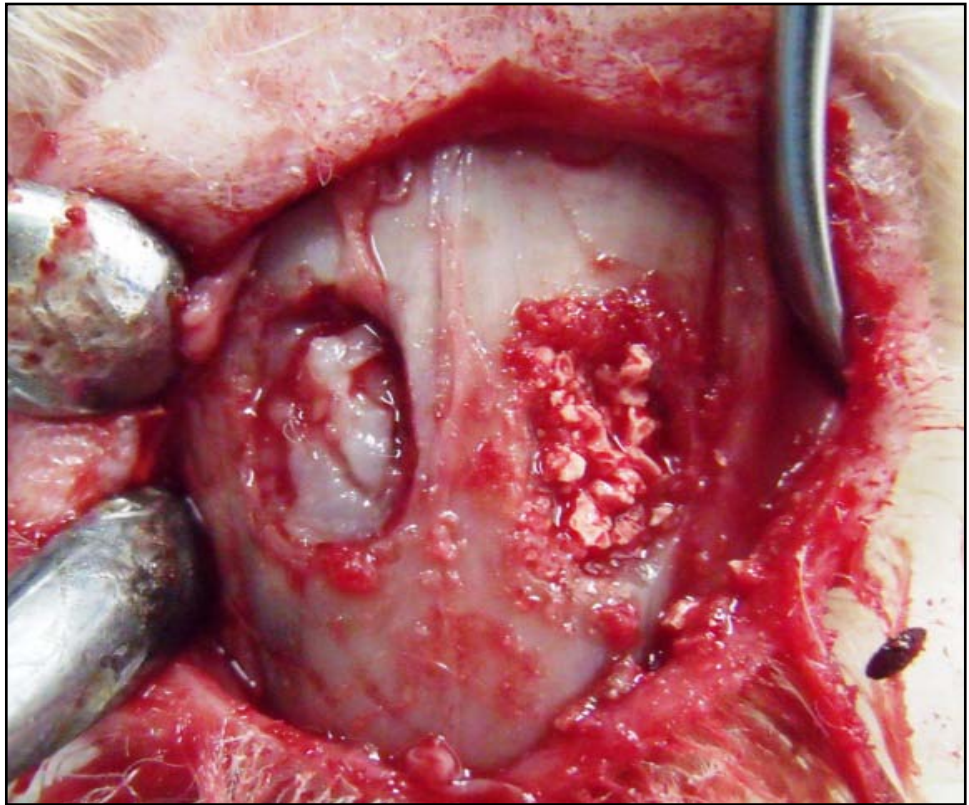
Şekil 2.13: TZF' nin tüp içerisindeki görünümü.



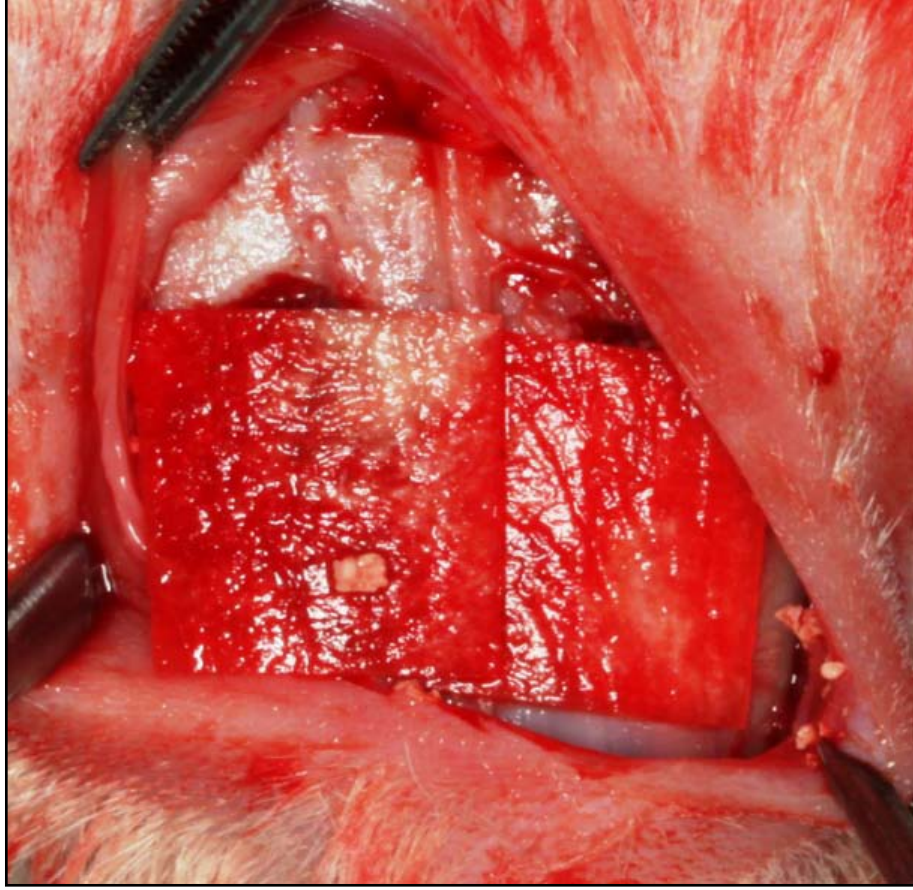
Şekil 2.14: TZF ve kırmızı kan hücreleri.



Şekil 2.15: TZF ile greft materyalinin karıştırılması.



Şekil 2.16: Sinüs boşluğunun sadece TZF ile greftlenmesi.



Sekil 2.17: Greftleme işleminden sonra membran uyuşması.

Her 2 ana gruptaki deneklerin yarısı erken dönem kemikleşmeyi değerlendirmek için 4. hafta sonunda, diğer yarısı ise geç dönem kemikleşmeyi değerlendirmek için 12. hafta sonunda letal dozda ksilazin HCl (30 mg/kg Roumpun® IM) ve % 10'luk Ketamin HCl (70 mg/kg Alfamine® IM) enjekte edilerek sakrifiye edilmiştir. Kafatasının orta hattından geçecek şekilde insizyon yapıldıktan sonra periost kaldırılmış, sinüs yükseltmesi yapılarak greftlenen bölgeye ulaşılmıştır. Maksiller sinüs içerisinde yeni oluşan kemik dokusu histolojik inceleme yapılması için trefin frez yardımıyla blok halinde çıkartılmıştır.

2.2. HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME

Operasyondan sonraki 4. ve 12. haftalarda her gruptan 4'er denek letal dozda Ksilazin HCl (30 mg/kg Roumpun® IM) ve % 10'luk Ketamin HCl (70 mg/kg Alfamine® IM) enjekte edilerek sakrifiye edilmiştir. Maksiller sinüs içerisinde blok halinde çıkartılan örnekler oda sıcaklığında % 10'luk formaldehit içerisinde 72 saat bekletilmiştir. Tüm örneklerin % 10'luk

formik asid içerisinde, asid solüsyonu 3-4 günde yenilenerek dekalsifikasyonu sağlanmıştır. Örnekler 24 saat akan suda yıkandıktan sonra Thermo Scientific Excelsiores marka otomatik doku takip cihazına alınmıştır. Dokular sırasıyla birer kez 80°, 90°, 3 kez 96° alkollerden, izopropilalkolden, 2 kez sıcak parafinden geçirilmiştir. Dokular parafin bloklara gömüldükten sonra Leica RM 2255 marka mikrotom yardımı ile 6µm kesitler elde edilmiştir. Tüm örnekler rutin hematoksilin eozin(HE) boyası ile boyandıktan sonra tüm kesitler Zeizz Primo Star marka konvansiyonel ışık mikroskobu yardımı ile histolojik olarak değerlendirilmiştir. Bütün kesitlerden *Leica Q Win V3* (2006 Leica Microsystem Switzerland) bilgisayar programı kullanılarak x40 büyütmede 2 fotoğraf çekildikten sonra görüntüler bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Bilgisayar ortamına aktarılan görüntüler üzerinde *Leica Q Win V3* yazılımı kullanılarak yeni kemik dokusu sınırları işaretlenerek, yeni oluşan kemik dokusunun toplam alanı her örnek için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Yeni kemik doku alanı hesaplandıktan sonra bu alanın toplam doku alanına oranı hesaplanarak değerlerin istatistiksel analizi yapılmıştır.

İnflamasyon değerlendirmesi ışık mikroskobunda tüm doku kesiti incelenerek yapılmıştır. Greftlenen bölgede yer alan inflamatuvar hücre tipi, yabancı cisim dev hücre varlığı ve inflamasyon yoğunluğu değerlendirilmiştir. İnflamasyon derecelendirilmesi aşağıdaki gibi skorlanmıştır.

- 0 – İnflamasyon yok
- 1 – Az inflamasyon
- 2 – Orta derecede inflamasyon
- 3 – Çok inflamasyon

2.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada elde edilen veriler “SPSS 15.0” paket programı ile değerlendirilmiştir. Dört grup arasında kemikleşme miktarı açısından farklılık incelenirken normal dağılmayan değişkenlerde “*Bonferroni düzeltilmeli Kruskal Wallis H Testi*” kullanılmıştır. Gruplar arası farklılık incelenirken; anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Deneysel çalışmamız süresince deneklerin cerrahi işlemi tolere ettiği ve operasyona bağlı herhangi bir enfeksiyon gelişmediği görülmüştür. Dördüncü ve onikinci haftalarda sakrifiye edilecek denekler rastgele seçilmiştir. Elde edilen kesitler önceden belirlenen kriterlere uygun olarak yorumlanmıştır.

3.1. HİSTOLOJİK BULGULAR

Yapılan histolojik değerlendirmeler sonrasında TZP+ β -TCP, TZF+ β -TCP ve kontrol gruplarında 4. ve 12. haftalardaki mevcut inflamasyon seviyesinin TZF grubundan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Erken dönem ve geç dönemdeki inflamasyon seviyesi karşılaştırıldığında da sadece TZF grubunda geç dönemde azalma olduğu gözlenmiştir. İnflamasyon bölgesinde sıklıkla lenfosit, makrofaj ve plazma hücreleri tespit edilmiştir. TZP+ β -TCP, TZF+ β -TCP ve kontrol gruplarında neredeyse bütün kesitlerde dev hücrelere rastlanmıştır. Dev hücrelerin greft materyali olarak kullanılan β -TCP'ye karşı yabancı cisim reaksiyonu olarak meydana geldiği düşünülmektedir, çünkü yalnızca TZF kullanılan grupta dev hücrelere rastlanmamıştır.

3.2. DÖRDÜNCÜ HAFTA HİSTOMORFOMETRİK DEĞERLENDİRME BULGULARI

Dördüncü haftada sakrifiye edilen deneklerin yapılan histomorfometrik değerlendirmesinde; TZP+ β -TCP ve TZF grubunda oluşan yeni kemik dokusunun erken dönemde arttığı gözlenmiştir. Kontrol grubunda yeni kemik dokusu ortalama % 24,17 olarak tespit edilmiştir (Çizelge 3.1, Şekil 3.1, 3.5). TZP+ β -TCP grubunda yeni kemik dokusu ortalama % 26,53 olarak tespit edilmiştir (Çizelge 3.1, Şekil 3.2, 3.5). TZP+ β -TCP grubunda oluşan yeni kemik dokusu miktarının kontrol grubuna oranla klinik olarak arttığı tespit edilse de TZP'nin yeni kemik oluşumunu istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırmadığı sonucuna varılmıştır. TZF+ β -TCP grubunda yeni kemik dokusu ortalama % 23,59 olarak tespit edilmiştir (Çizelge 3.1, Şekil 3.3). Bu grupta TZF'nin yeni kemik oluşumunu klinik olarak arttırmadığı, kontrol grubu ile aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. TZF'nin tek başına kullanıldığı grupta yeni kemik dokusu ortalama % 49,84 olarak tespit edilmiştir (Çizelge 3.1,

Şekil 3.4, 3.5). TZF tek başına greft olarak kullanıldığında erken dönemde yeni kemik oluşumunu istatistiksel açıdan anlamlı derecede arttırdığı tespit edilmiştir.

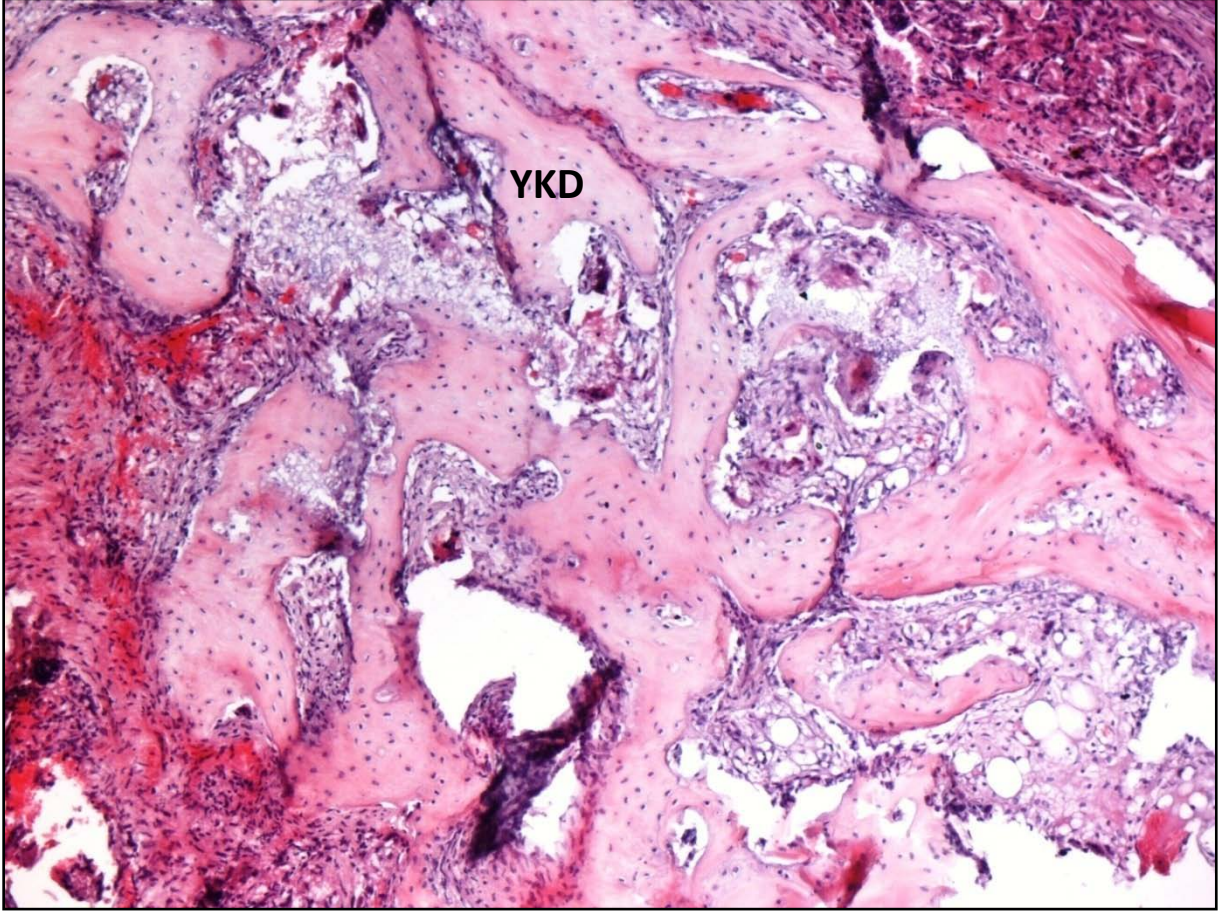
Çizelge 3.1: 4. Haftadaki Kemikleşme Miktarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

		Kemikleşme Miktarı							Kruskal-Wallis H				
		n	Mean	Median	Mode	Min	Max	ss	Sıra Ortalaması	H	p	İkili Karşılaştırma	
4. Hafta	1	TZP+Graft	4	26,53	29,0	7,5	7,5	40,6	14,1	8,5	8,02	0,045	2-3 3-4
	2	TZF+Graft	4	23,59	24,0	17,8	17,8	28,6	4,7	6			
	3	TZF	4	49,84	51,3	30,6	30,6	66,2	15,4	14			
	4	KONTROL	4	24,22	24,20	24,0	24,0	24,4	0,2	5,5			

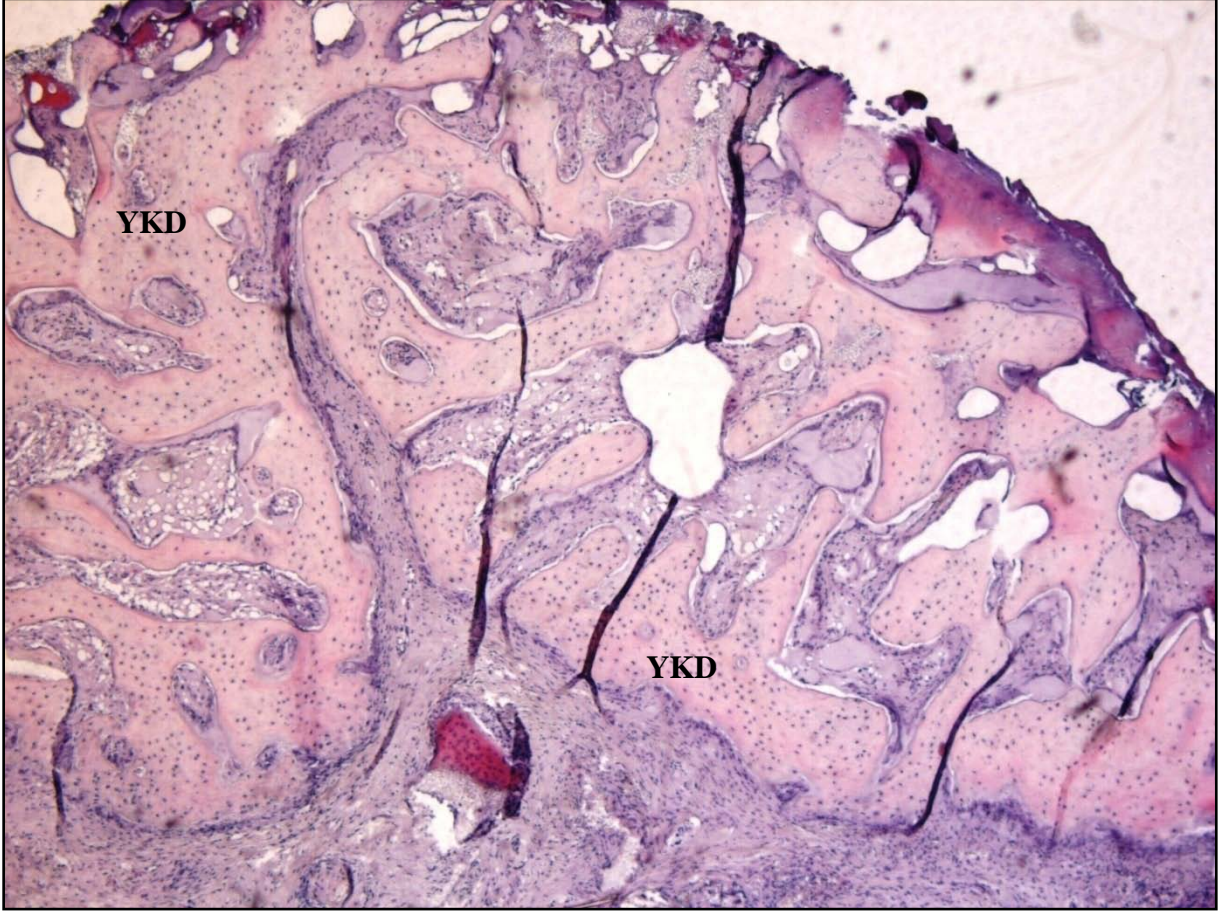
Yeni kemik oluşum miktarı sadece TZF kullanılan grupta kontrol grubundan ve TZP+grubundan 4. haftada anlamlı derecede daha fazladır ($p < 0,05$).



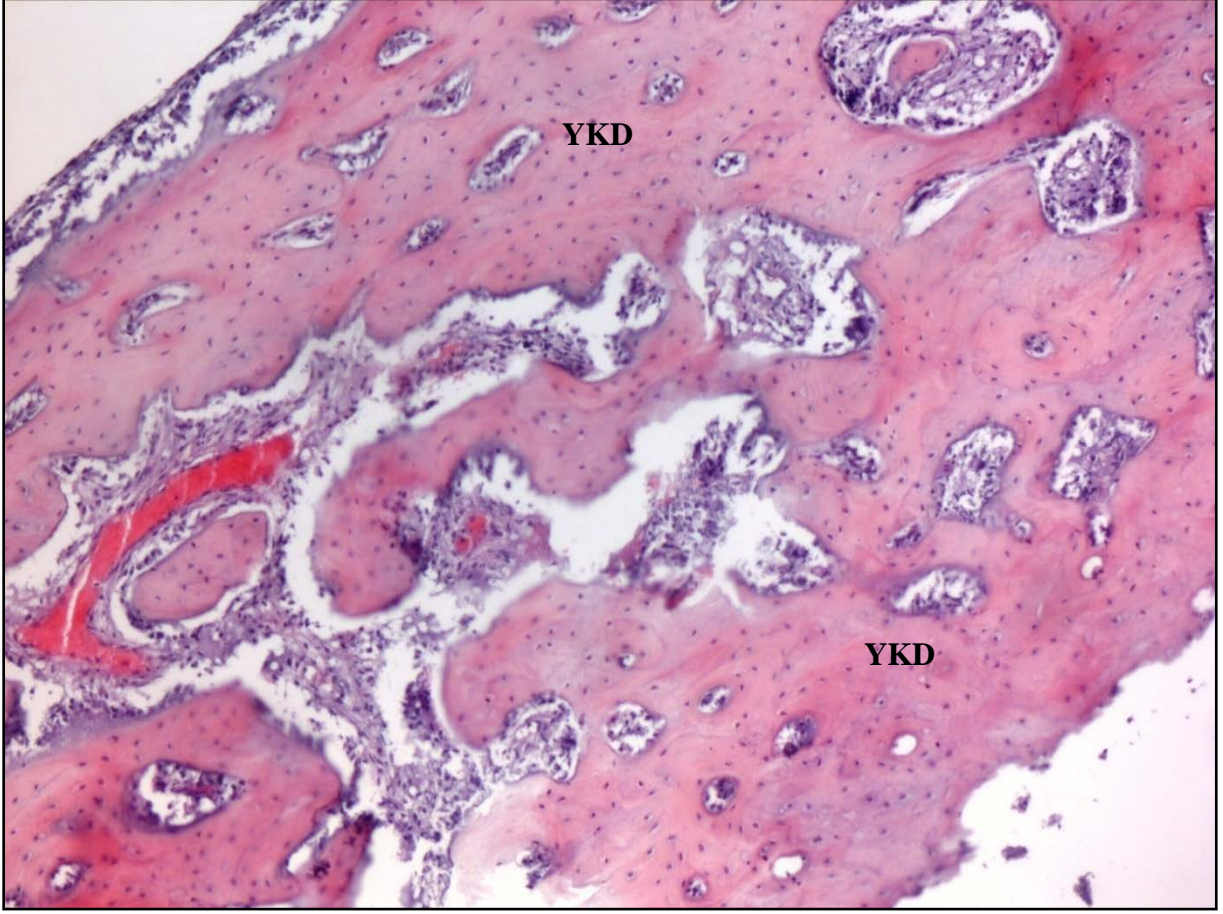
Şekil 3.1: Dördüncü hafta sonunda kontrol grubunda oluşan yeni kemik dokusu (YKD) (x40 HE).



Şekil 3.2: Dördüncü Hafta sonunda TZP + β TCP kullanılan grupta oluşan YKD (x40 HE).



Şekil 3.3: Dördüncü hafta sonunda TZF + β TCP kullanılan grupta oluşan YKD (x40 HE).



Şekil 3.4: Dördüncü hafta sonunda sadece TZF kullanılan grupta oluşan YKD (x40 HE).

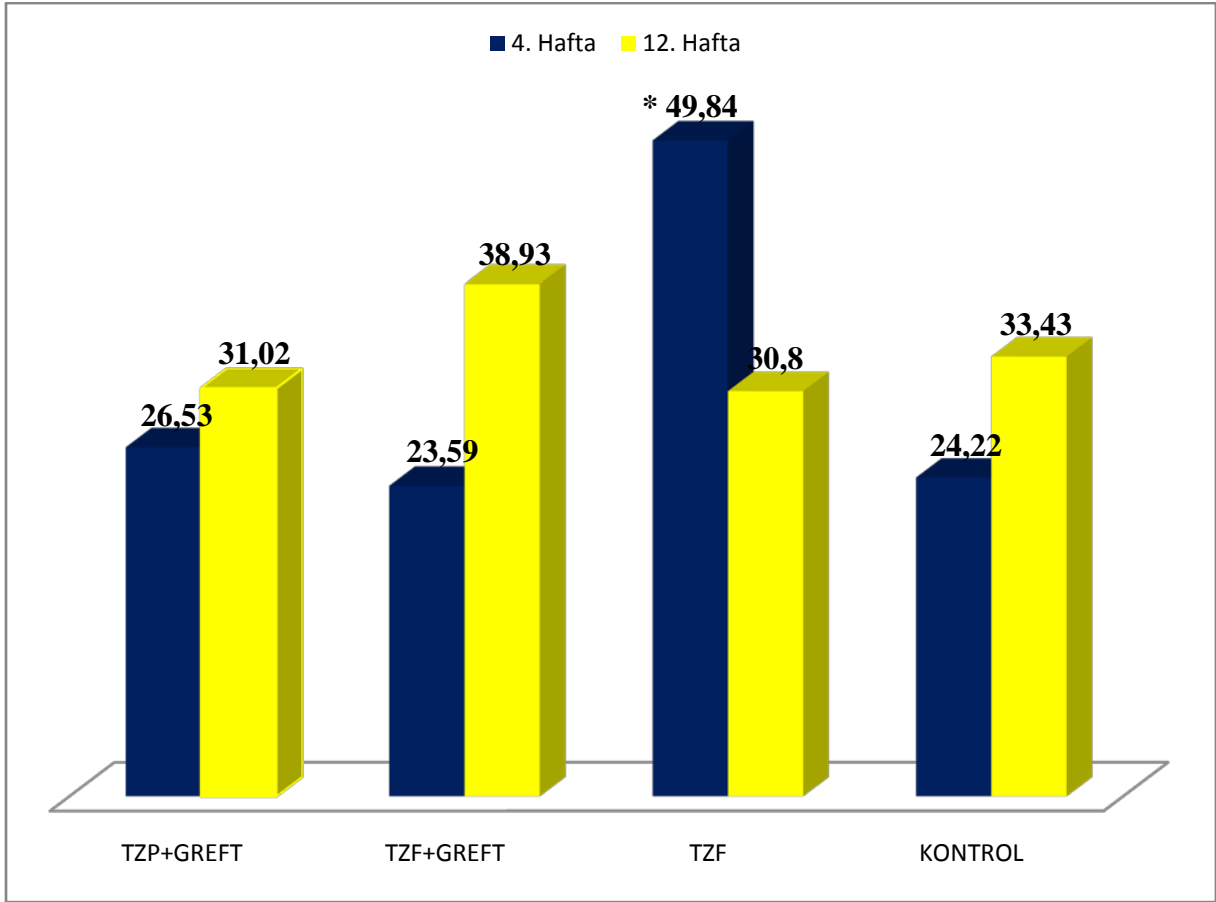
3.2. ONİKİNCİ HAFTA HİSTOMORFOMETRİK DEĞERLENDİRME BULGULARI

Onikinci haftada sakrifiye edilen deneklerin yapılan histomorfometrik değerlendirmesinde; kontrol grubunda yeni kemik dokusu ortalama % 33,52 olarak tespit edilmiştir (Çizelge 3.2, Şekil 3.5, 3.6). TZP+ β -TCP grubunda yeni kemik dokusu ortalama % 31,02 olarak tespit edilmiştir (Çizelge 3.2, Şekil 3.5, 3.7). TZP+ β -TCP grubunda yeni kemik oluşumunda kontrol grubuna oranla artış tespit edilmemiştir. TZF+ β -TCP grubunda yeni kemik dokusu ortalama % 38,93 oranında tespit edilmiştir (Çizelge 3.2, Şekil 3.5, 3.8). Bu grupta TZF'nin yeni kemik oluşumunu klinik olarak arttırdığı ancak aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır. TZF'nin tek başına kullanıldığı grupta yeni kemik dokusu ortalama % 30,80 oranında tespit edilmiştir (Çizelge 3.2, Şekil 3.5, 3.9). TZF tek başına kullanıldığında 12 haftada yeni kemik oluşumunu arttırmasa da kontrol grubu ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede bir fark bulunmamaktadır bu sonuca göre TZF tek başına greft materyali olarak kullanılabilir.

Çizelge 3.2: 12. Haftadaki Kemikleşme Miktarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

		Kemikleşme Miktarı							Kruskall-Wallis H				
		n	Mean	Median	Mode	Min	Max	ss	Sıra Ortalaması	H	p	İkili Karşılaştırma	
12. Hafta	1	TZP+Greft	4	31,02	28,6	13,2	13,2	53,6	19,6	8,5	1,34	0,718	-
	2	TZF+Greft	4	38,93	37,7	32,6	32,6	47,8	6,5	10,75			
	3	TZF	4	30,80	34,4	15,4	15,4	39,1	10,6	7,25			
	4	KONTROL	4	33,43	33,4	33,3	33,3	33,6	0,1	7,5			

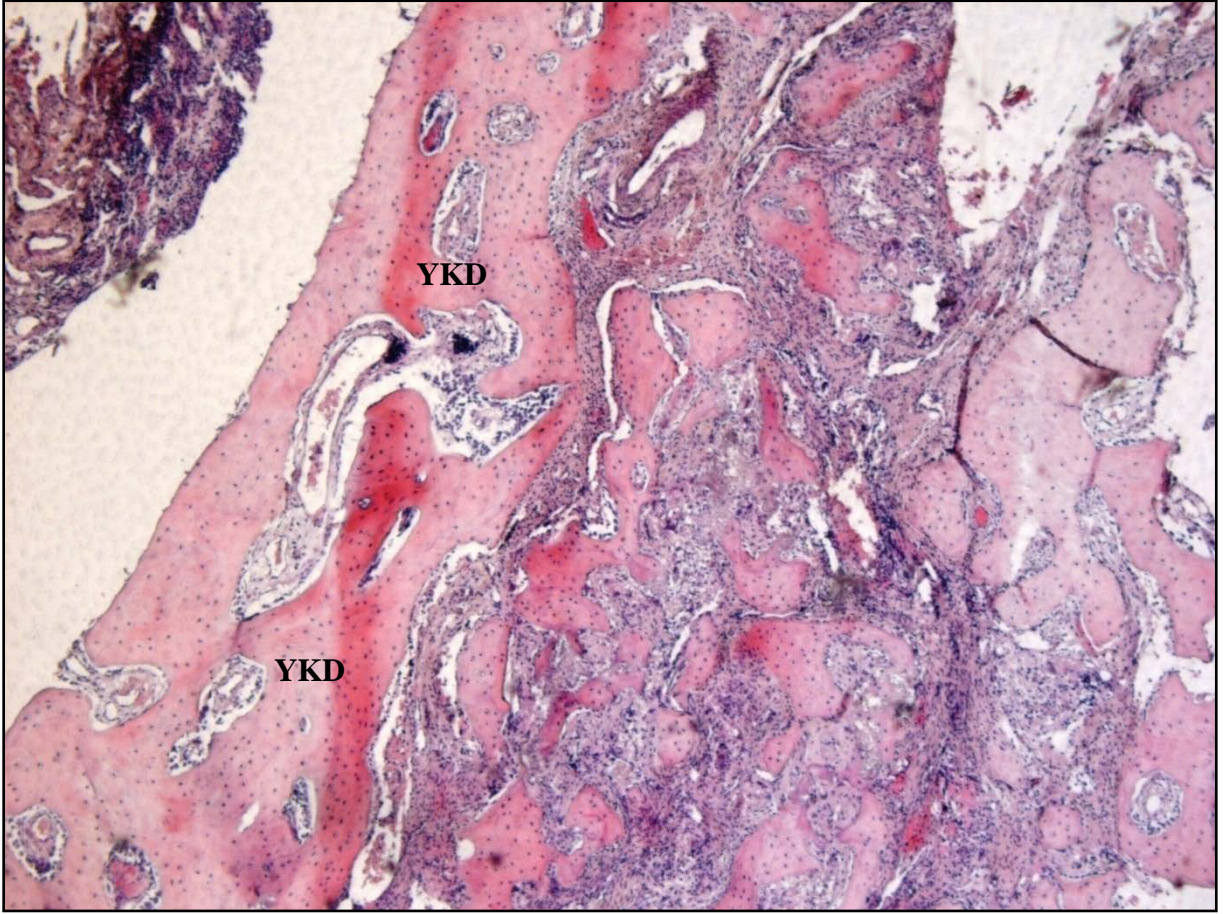
12. Haftada dört grup arasında hayvanların kemikleşme miktarları açısından anlamlı bir farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).



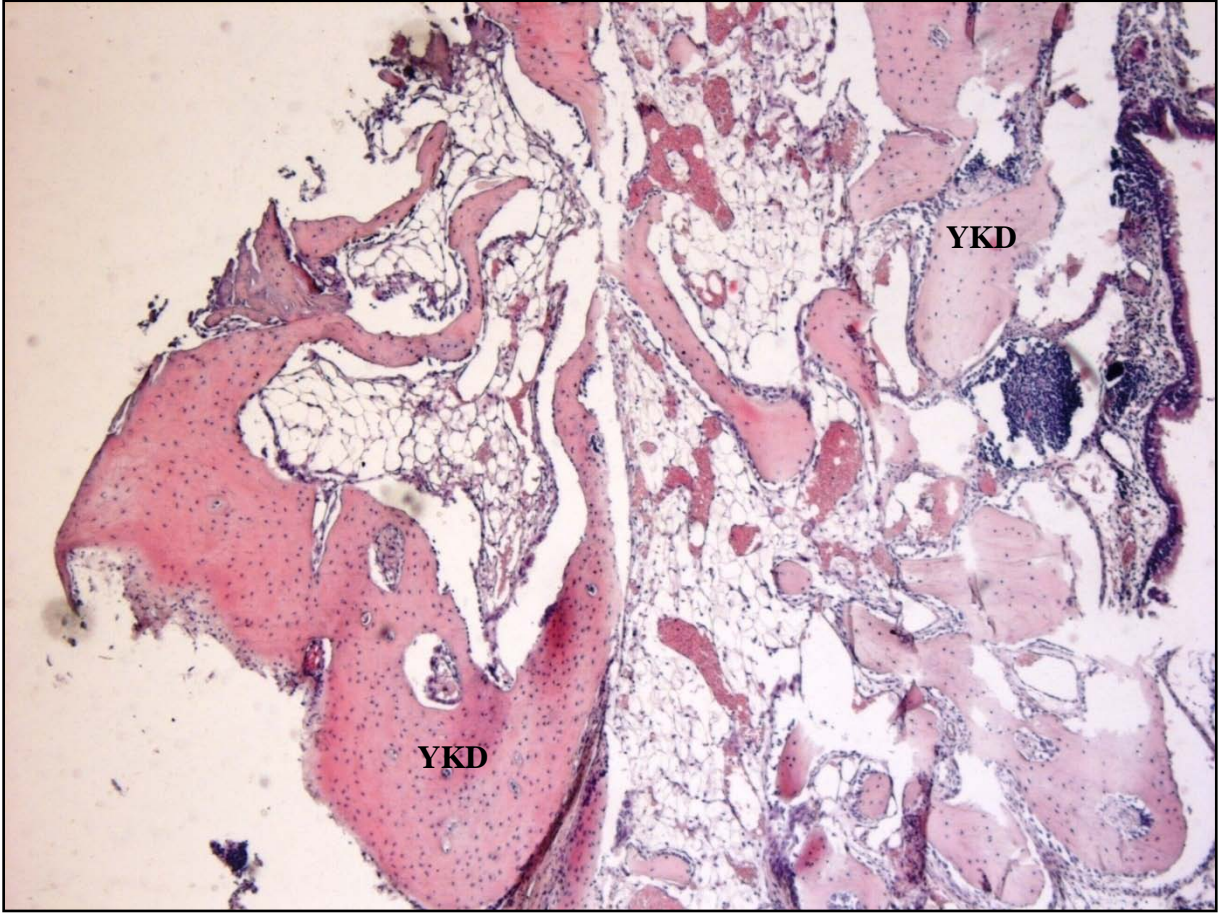
Şekil 3.5: Dördüncü ve Onikinci Haftadaki Kemikleşme Miktarlarının Karşılaştırılması.



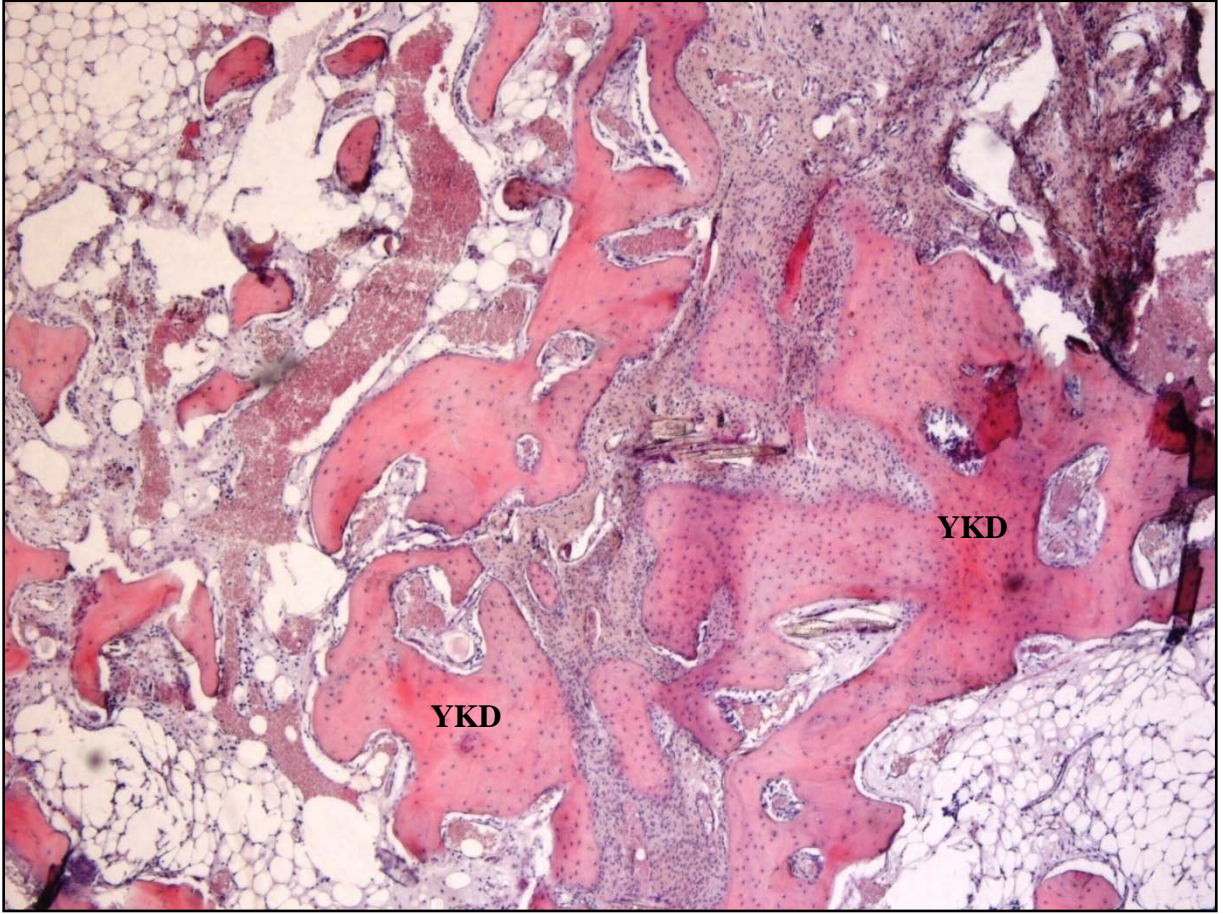
Şekil 3.6: Onikinci hafta sonunda kontrol grubunda oluşan YKD (x40 HE).



Şekil 3.7: Onikinci hafta sonunda TZP +βTCP kullanılan grupta oluşan YKD (x40 HE).



Sekil 3.8: Onikinci hafta sonunda TZF+ β TCP kullanılan grupta oluşan YKD (x40 HE).



Şekil 3.9: Onikinci hafta sonunda sadece TZF kullanılan grupta oluşan YKD (x40 HE).

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kemik greftleri, kemik defektlerinin tedavisinde, kemik hacminin yetersiz olduğu durumlarda maksilla ve mandibulanın rekonstrüksiyonunda, kullanılmaktadır (Alfaro 2006). Otojen kemik greftleri, osteogenik potansiyelleri ve biyomekanik özelliklerinden dolayı en iyi sonuç veren greft materyalleri olarak gösterilmektedir (Jensen 2006). Otojen greftlerde elde edilen kemik miktarının yetersiz olabilmesi ve verici sahada ikinci operasyon yarasının oluşması gibi nedenlerden dolayı allogreftler ve alloplastik greft materyalleri alternatif olarak kullanılmaktadır. Allogreft ve alloplastik greft materyallerinin yeterli miktarda elde edilebilmelerine karşın kemik rejenerasyonunu arttırmamaları ve osteoindüktif özelliklerinin düşük olması kullanım alanlarını sınırlandırmaktadır. Kemik rejenerasyonunu arttırmak için son yıllarda oral ve maksillofasiyal cerrahide otojen trombosit konsantrasyonlarından faydalanılmaktadır (Frenso ve ark. 2010, Gentile ve ark. 2010).

Yapılan çalışmalarda, trombositlerin α -granüllerinden bol miktarda, PDGF, TGF- β , IGF, EGF gibi büyüme faktörlerinin salgıladığı bildirilmektedir. Bu büyüme faktörlerinin kollajen sentezini arttırdığı bildirilmektedir. Kollajen sentezindeki artışın yumuşak dokuda direnci arttırdığı, kemik dokuda ise kallus oluşumunu başlattığı düşünülmektedir. Büyüme faktörlerinin etkili fonksiyon gösterdiklerinde doku iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmektedir (Deutman ve ark. 2008, He ve ark. 2009, Hsu ve ark. 2009, Shen ve ark. 2009).

Birinci kuşak trombosit konsantrasyonu olarak Marks tarafından 1998 yılında tanıtılan TZP, kemik greftlerinin iyileşmesini hızlandırmak için oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılmaktadır (Choi ve ark. 2005, Plachokova ve ark. 2008, He ve ark. 2009, Hsu ve ark. 2009). Yapılan klinik ve hayvan çalışmaları TZP'nin osteogenezisi, yeni oluşan kemiğin kalitesini, yumuşak doku iyileşmesini arttırdığını, enfeksiyon, ağrı ve kan kaybını azalttığını bildirmektedir (Choi ve ark. 2005, Gentile ve ark. 2010).

Marks tarafından yapılan bir çalışmada mandibuler defekti olan 88 hastanın 44 tanesinde sadece kemik grefti, 44 tanesinde ise kemik grefti ile birlikte TZP kullanılmıştır. Operasyondan 6 ay sonra bölge implant cerrahisi için açıldığında örnek alınarak, histomorfometrik analiz yapılmıştır. Kemik grefti ile TZP'nin birlikte uygulandığı hastalarda defekt bölgesinin ortalama % 74'ünde trabeküler kemik alanlarının olduğu, sadece kemik grefti kullanılan hastalarda trabeküler kemik alanlarının ortalama % 55,1 seviyesinde olduğu bildirilmiştir (Marks ve ark. 1998). Kemik rejenerasyon hızı insanlara (1,0-1,5mm/gün) benzeyen domuzlarda (1,2-1,5 mm/gün) yapılan bir başka çalışmada; TZP ile kombine olarak

greftlenen defektin kortikal kısmının ortalama % 55,9'unda, sadece kemik grefti kullanılan defektte kortikal kısmın ortalama % 39,3'ünde yeni kemik dokusu oluştuğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada defekt alanının merkezinden alınan örnekler incelendiğinde TZP kullanılan grubun defekt alanının ortalama % 53,6'sında, TZP kullanılmayan grubun ortalama % 37,4'ünde yeni kemik dokusu oluştuğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre TZP ile kombine olarak greftlenen olgularda yeni kemik oluşum miktarı, TZP kullanılmayan olgulara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Hakimi ve ark. 2010).

TZP'nin kemikleşmeyi arttırdığını gösteren histomorfometrik çalışmaların yanında radyolojik değerlendirmenin yapıldığı çalışmalar da bulunmaktadır. Klinik olarak yapılan bir çalışmada 15 hastaya diş çekimi ya da sinüs lift işleminden sonra TZP uygulaması, kontrol grubundaki 15 hastaya ise sadece diş çekimi yapılmıştır. Hastalar, operasyondan sonra 2. ve 5. haftalarda, 3, 6, 12, 18. aylarda, panoramik radyografi ve BT kullanılarak yeni kemik oluşumu açısından değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda TZP kullanılan hastalarda ortalama 24,1 hafta sonra hastaların % 54'ünde kemikleşmenin tamamlandığı, kontrol grubunda ise bu sürede hastaların sadece % 38'inde kemikleşmenin tamamlandığı tespit edilmiştir (Gentile ve ark. 2010). TZP kullanılarak yapılan bir başka klinik çalışmada, implant uygulaması esnasında operasyon bölgesinin kemik grefti ile rekonstrükte edilmesi gereken hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. İmplantlar maksilla anterior, premolar, posterior bölgelere kemik grefti ve TZP kullanılarak yerleştirilmiştir. Flep kapatılırken yumuşak dokuya da TZP uygulaması yapılmıştır. Operasyondan 3 ay sonra alınan BT ve panoramik radyografilerde kemik iyileşmesinin tamamlandığı bildirilmiştir. Ayrıca yumuşak doku iyileşmesinin de eksiksiz olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada implant uygulamalarında kemik matürasyonunun tamamlanması için 6-8 ay gerektiği, TZP kullanıldığında ise iyileşme sürecinin 3 aya kadar indirilebileceği bildirilmektedir (Mannai 2006).

İn-vitro olarak yapılan bir çalışmada TZP'nin TFP ve trombosit konsantrasyon ürünlerinin alveol kemiğinin yaşayabilirliği ve proliferasyonu üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışmada TZP Dulbeco' s modified Eagle medium (DMEM) kullanılarak % 1, % 5, % 10, % 20, % 50 ve % 100'lük konsantrasyonlar şeklinde dilüe edilmiştir. Bütün konsantrasyonlardaki hücre proliferasyonu ve canlılığı da ayrıca değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda % 1 ve % 5'lik TZP konsantrasyonlarında, hücre canlılığının ve proliferasyon miktarının kontrol gruplarından anlamlı derecede daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada aynı zamanda % 100'lük TZP konsantrasyonu kullanıldığında hücre canlılığının ve proliferasyon miktarının azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre

düşük konsantrasyondaki TZP hücre proliferasyonunu ve canlılığını arttırmaktadır ancak yüksek konsantrasyonda uygulanan TZP hücre kültürü üzerinde toksik etki göstermekte, hücre canlılığıyla birlikte proliferasyon miktarını da azaltmaktadır (Choi ve ark. 2005).

Yaptığımız çalışmanın sonucunda elde edilen bulgular, yukarıda anlatılan çalışmalardan farklı olarak TZP uygulanan deneklerde kemik iyileşmesinin daha fazla olmasına rağmen bu farkın anlamlı miktarda olmadığı görülmektedir. Operasyondan 4 hafta sonra alınan örneklerde kontrol grubunda oluşan yeni kemik dokusu miktarı ortalama % 24,17, TZP kullanılan grupta ise % 26,53 olarak tespit edilmiştir. Operasyondan 12 hafta sonra alınan örneklerde ise kontrol grubunda oluşan yeni kemik dokusu miktarı ortalama % 33,52, TZP kullanılan grupta oluşan yeni kemik dokusu miktarı ortalama % 31,02 olarak tespit edilmiştir. Yapılan histomorfometrik değerlendirmede TZP'nin operasyondan 12 hafta sonra kemik iyileşmesini arttırmadığı belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel analizde ise aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Yapılan araştırmalarda TZP'nin içerdiği büyüme faktörlerini çok hızlı salgıladığı buna bağlı olarak daha kısa süre etkili olduğu bildirilmektedir (Marks ve ark. 1998, He ve ark. 2009). Yaptığımız deneysel çalışmada gerçekleştirilen histomorfometrik analizler sonucunda TZP'nin kemik iyileşmesini erken dönemde, geç dönem kemik iyileşmesine göre daha fazla arttırdığı tespit edilmiştir. Bu sonuç TZP'nin içerdiği büyüme faktörlerini hızlı biçimde salgıladığını desteklemektedir.

Yapılan birçok çalışma TZP'nin kemik iyileşmesini arttırdığını savunsa da bunun aksini gösteren çalışmalarda bulunmaktadır. Yirmi adet keçi üzerinde yapılan bir hayvan çalışmasında iliak kemikten elde edilen otojen kemik grefti, allojen kemik grefti ve TZP ile karıştırılmıştır. Kontrol grubunda ise otojen ve allojen kemik grefti karıştırılmış, TZP kullanılmamıştır. Erken ve geç dönemde yapılan histolojik ve histomorfometrik analizler sonucunda TZP'nin kemik iyileşmesini arttırmadığı sonucuna varılmıştır (Mooren ve ark. 2010). TZP'nin kemik iyileşmesini arttırmadığını bildiren bir çalışmada tavşanların kafatasında kritik kemik defekti hazırlanmıştır. Defektler otojen kemik grefti, otojen kemik grefti ile TZP ve sadece TZP kullanılarak doldurulmuştur. Çalışmanın sonucunda otojen kemik grefti ile birlikte TZP kullanılan grupta kemikleşme miktarı sadece otojen kemik grefti kullanılan grupla aynı seviyede bulunmuştur. Sadece TZP kullanılan grupta ise kemikleşme miktarı diğer iki gruptan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha az bulunmuştur (Aghaloo ve ark. 2002). Bu çalışmada da TZP'nin geç dönemde yeni kemik oluşumunu arttırmadığı tespit edilmiştir.

Bahsi geçen çalışmalarda TZP'nin kemik iyileşmesini arttırmada etkisinin olmadığı gösterilmesi hayvanlardan elde edilen trombosit konsantrasyonunun varyasyonlar göstermesine bağlanmaktadır (Morren ve ark. 2010).

Son yıllarda, Choukroun tarafından ikinci kuşak trombosit konsantrasyonu olarak tanımlanan TZF'nin doku iyileşmesini arttırmak amacıyla kullanımı artış göstermiştir. TZF lökosit ve trombosit zengin fibrin biomateriyali olarak tanımlanmaktadır. Bu teknikle antikoagülana, sıgır kaynaklı trombine, kalsiyum kloride, herhangi bir jelleştirici maddeye ihtiyaç duyulmaması tekniğin daha basit ve ucuz olmasını sağlamaktadır (Koçyiğit ve ark. 2012). TZF maksiller sinüs yükseltme operasyonunda sinüs tabanının doldurulmasında, diş çekiminden sonra soketin doldurulmasında, kist kavitesinin doldurulmasında, periodontolojide furkasyon defektlerinin doldurulmasında ve yumuşak doku yaralanmalarında iyileşmeyi arttırmak amacıyla kullanılmaktadır (Prakash ve Thakur 2011).

Tavşanlar üzerinde yapılan bir hayvan çalışmasında, tavşan kafatasında 9 mm çapında iki adet defekt oluşturulmuştur. Oluşturulan defektlerden bir tanesi ipek fibroin tozu ve TZF kombine edilerek doldurulmuştur. İkinci defekt ise boş bırakılmıştır. Operasyondan 6 hafta sonra yapılan histomorfometrik analiz sonucunda, ortalama yeni kemik oluşumunun kontrol grubunda % 39,59, deney grubunda ise % 44,38 olduğu tespit edilmiştir. Altı hafta sonra yapılan analiz sonucunda TZF'nin kemik iyileşmesini arttırdığı ancak aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Onikinci haftada alınan örneklerde ise kontrol grubunda yeni kemik oluşumu ortalama % 49,86; deney grubunda ise % 59,83 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuca göre TZF'nin geç dönemde kemik iyileşmesini istatistiksel açıdan anlamlı derecede artırdığı bildirilmektedir (Lee ve ark. 2010).

Yaptığımız bu çalışmanın sonuçları 4. hafta sonunda kontrol grubunda oluşan yeni kemik dokusu miktarının ortalama % 24,17 olduğunu, TZF+ β -TCP grubunda ise % 23,59 olduğunu göstermektedir. Geç dönemde ise kemikleşme miktarının operasyondan 12 hafta sonra yapılan histomorfometrik değerlendirmede kontrol grubunda oluşan yeni kemik dokusu miktarının ortalama % 33,52 olduğu buna karşılık TZF+ β -TCP grubunda % 38,93 düzeyinde gerçekleştiği tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre TZF'nin β -TCP ile birlikte kullanıldığında erken dönemde kemikleşme miktarını arttırmasa da geç dönemde kemikleşme miktarını arttırdığı tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde yeni kemik oluşumundaki bu farkın hem erken dönemde hem de geç dönemde istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı tespit edilmiştir. Geç dönemde görülen artışa rağmen sonucun istatistiksel bir fark

oluşturmaması çalışmada kullanılan denek sayısının yetersizliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Literatürde TZF'nin büyüme faktörlerini yavaş ve uzun süreli salgıladığı bildirilmektedir (Koçyiğit ve ark. 2012). Bu çalışmada da TZF nin kemikleşmeyi 12. haftaya kadar arttırmaya devam ettiği anlaşılmaktadır.

TZF'nin etkinliğinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, 9 hastaya sinüs yükseltme işlemi planlanmış, hastalardan 3 tanesinde sadece allojen kemik grefti, 6 tanesinde ise allojen kemik grefti ile TZF birlikte kullanılmıştır. İmplant cerrahisi öncesinde greftleme yapılan bölgelerden trefin frez kullanılarak, TZF kullanılan gruptan 4 ay sonra diğer gruptan ise 8 ay sonra örnek alınmıştır. Yapılan histolojik analizde 2 grup arasında yeni kemik oluşumu açısından farklılık bulunmamış ancak TZF kullanılan grupta iyileşme süresinin 8 aydan 4 aya düştüğü bildirilmiştir. Çalışmaya göre TZF kullanılan hastalarda greft miktarının azaldığı da belirtilmiştir. Yeterli miktarda otojen kemik grefti elde edilemeyen durumlarda TZF kullanımı bu çalışmada olduğu gibi greft hacmini arttırmaktadır (Choukroun ve ark 2006b).

TZF; kompleks, 3 boyutlu fibrin maktriği yapısındadır. TZF'nin bu 3 boyutlu fibrin yapısının, greft materyali ile birlikte kullanıldığında greft hacmini arttırdığı öngörülmektedir (Koçyiğit ve ark. 2012). Yeterli miktarda otojen kemik greftinin elde edilemediği hastalarda, greft miktarını arttırmak için TZF kullanılarak otojen kemik greftinin hacmi artırılabilir. Otojen kemik greftleri, başarı oranını düşüren allojenik ya da alloplastik materyallerle karıştırmak yerine kemikleşmeyi arttıran, otojen TZF ile birlikte kullanılması operasyonun başarısını artırabilir.

TZF greft materyalleri ile kombine olarak kullanıldığı gibi tek başına greft materyali olarak da kullanılabilir. Yapılan bir hayvan çalışmasında, tavşan tibiasına implant yerleştirildikten sonra etrafında defekt oluşturulmuş ve oluşturulan defekt TZF ile kullanılarak greftlenmiştir. Yapılan histomorfometrik analiz sonucunda TZF ile greftlenen grupta yeni kemik oluşumu ortalama % 29,30; greftleme yapılmayan grupta ise ortalama % 11,06 olarak tespit edilmiştir. TZF kullanılan grupta kemik implant temas yüzeyi % 39,43; kontrol grubunda ise % 17,11 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda da TZF kullanımının yeni kemik oluşumunu ve implant kemik temas yüzeyini anlamlı derecede arttırdığı gözlenmiştir (Lee ve ark. 2012). Yapılan bu çalışmada da TZF materyali sinüs yükseltme işleminden sonra tek başına greft olarak kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda TZF'nin tek başına greft materyali olarak kullanıldığı grupta 4 hafta sonunda oluşan yeni kemik dokusu miktarı ortalama % 49,84 olarak tespit edilmiştir. Aynı dönemde sadece β -TCP kullanılan kontrol grubunda ise yeni kemik

oluşum miktarı ortalama % 24,17 olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya göre tek başına TZF kullanımı kemikleşme miktarını erken dönemde istatistiksel açıdan anlamlı derecede arttırmıştır. Operasyondan 12 hafta sonra yapılan histomorfometrik değerlendirmede TZF kullanılan grupta oluşan yeni kemik dokusu miktarı ortalama % 30,80; β -TCP kullanılan grupta ise % 33,52 olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde TZF'nin kemikleşmeyi geç dönemde istatistiksel açıdan arttırmamasına rağmen histolojik değerlendirmede greft malzemesine benzer oranda yeni kemik oluşumunu sağladığı tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlara göre 3 boyutlu fibrin matris yapısına sahip olan TZF'nin, tek başına greft malzemesi olarak kullanılabilmesinin mümkün olacağı düşünülmektedir. Yapılan histolojik değerlendirmede erken dönemde kontrol grubuna oranla yeni kemik oluşumunun fazla olduğu, geç dönemde ise yeni kemik oluşumunun kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede az olmadığı tespit edilmiştir.

TZF'nin doku iyileşmesini arttırdığını gösteren klinik ve hayvan çalışmalarının yanında in-vitro çalışmalarda bulunmaktadır. İnsandan elde edilen osteoblast, gingival fibroblast, prekeratinosit, preadiposit hücrelerinin TZF içeren hücre kültürüne yerleştirilmesi ile TZF'nin hücre artışı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda TZF'nin 4 hücre grubunda da hücre sayısının anlamlı derecede artmasını sağladığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca MTT (Sitotoksosite Deneyi) testi kullanılarak TZF'nin sitotoksik etkisi de değerlendirilmiştir. İki adet TZF içerisine yerleştirilen prekeratinosit ve preadiposit hücrelerinde, mitokondrial solunumun, kontrol grubundan daha iyi olduğu tespit edilmiştir. İki adet TZF içerisinde kültüre edilen osteoblast ve fibroblast hücreleri ile 1 adet TZF içerisinde kültüre edilenler arasında sitotoksosite açısından aynı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre TZF'nin toksik etkisi bulunmamaktadır (Dohan ve ark 2009). Aynı çalışma grubu tarafından yapılan bir başka çalışmada ise TZF'nin implant cerrahisi öncesinde insandan elde edilen mezenşimal kemik hücreleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda TZF'nin mezenşimal kemik hücre proliferasyonunu ve diferasyonunu istatistiksel açıdan anlamlı derecede arttırdığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda 2 adet TZF membranı içerisine yerleştirilen hücrelerde proliferasyonun bir adet TZF içerisine yerleştirilen gruptan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Dohan ve ark. 2010). Bizim yaptığımız çalışmada da tek başına TZF kullanılan grupta kemikleşme miktarının erken dönemde TZF+ β -TCP grubundan daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Tek başına TZF kullanılan grupta sinüs boşluğu TZF+ β -TCP grubundan daha fazla TZF ile doldurulmuştur. Bu

çalışmada da daha fazla TZF kullanılan grupta kemikleşmenin erken dönemde daha çok olması TZF'nin toksik etkisi olmadığı fikrini desteklemektedir.

TZF ve TZP'nin etkinliğinin ayrı ayrı araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır ancak TZF ile TZP'nin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu sınırlı çalışmaların bir tanesinde, TZF ile TZP'nin biyolojik özellikleri in-vitro olarak değerlendirilmiş, rat osteoblastları üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışmada TZF'nin 14. günde en fazla TGF- β salgıladığı, 7. günde salgıladığı TGF- β oranının 1. günden fazla olduğu, 21. ve 28. günlerde salgılanan TGF- β oranının 1. günle aynı olduğu tespit edilmiştir. TZP'nin 1. günde en fazla TGF- β salgıladığı 7.; 14.; 21. ve 28. günlerde salgılanan TGF- β 'nin 1. güne göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede az olduğu tespit edilmiştir. TZF'nin bütün günlerden TZP'den istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha fazla TGF- β salgıladığı tespit edilmiştir. PDGF'nin en fazla 7. günde TZF tarafından salgılandığı, 7 ve 14. günlerde salgılanan PDGF miktarının 1.; 21. ve 28. günlerden; 1. ve 21. günlerde salgılanan PDGF miktarında da 28. günde salgılanan miktardan anlamlı derece fazla olduğu tespit edilmiştir. TZP tarafından 1. günde salgılanan PDGF miktarı 7.; 14.; 21. ve 28. günlerden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha fazladır. TZP tarafından 1. günde salgılanan PDGF miktarı TZF tarafından salgılanan miktardan daha fazladır ancak 7.; 14.; 21. ve 28. günlerde TZF tarafından salgılanan miktar istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha fazladır. Rat osteoblastlarının TZF bulunan kültürlerde en fazla 14. günde proliferasyon ve mineralize olduğu, TZP içeren kültürde ise 7. günde en fazla proliferasyon ve mineralize olduğu tespit edilmiştir. TZF ve TZP içeren kültürler karşılaştırıldığında TZF'nin proliferasyon ve mineralizasyonu istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha fazla arttırdığı tespit edilmiştir (He ve ark. 2009).

Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar yukarıda anlatılan çalışma ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda TZP'nin erken dönemde (4. hafta) ve TZF'nin geç dönemde (12. hafta) kemikleşme miktarını arttırdığı tespit edilmiştir. Yapılan histolojik değerlendirmede TZF'nin geç dönem kemikleşme miktarını TZP'den daha fazla arttırdığı tespit edilmiştir. TZF+ β -TCP grubunda 4. haftada kemikleşme miktarı % 23,59 iken 12. haftada bu oran % 38,93'e çıkmıştır. TZP+ β -TCP grubunda ise kemikleşme miktarı 4. haftada % 26,53 iken 12. haftada % 31,02 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, TZF'nin TZP'den daha uzun süre büyüme faktörü salgıladığı ve kemikleşme miktarını geç dönemde daha fazla artırdığı tespit edilmiştir. TZP yapısındaki büyüme faktörlerini hızlı biçimde salgılamak üzere TZF daha uzun sürede salgılamaktadır. Buna bağlı olarak bu çalışmada erken dönem kemikleşmeyi TZP daha fazla arttırırken geç dönemde TZF daha etkili bir materyal olmuştur.

TZF içerdiği büyüme faktörlerini daha uzun sürede salgıladığı için TZP'den daha uzun süre etki göstermekte ve geç dönemde kemikleşme miktarını daha fazla arttırmaktadır. TZF kemikleşme miktarını daha fazla arttırdığı gibi TZP'ye göre daha kolay ve ucuz elde edilen bir materyaldir. TZF'nin elde edilmesinde özel bir kite ihtiyaç duyulmamaktadır. TZF basit bir santrifüj ve cam tüp yardımı ile kolaylıkla elde edilebilmektedir. TZP elde edebilmek için özel kitlerden faydalanılmaktadır. Özel kitlerin kullanımı maliyeti arttırdığı gibi kanın pıhtılaşmasını engellemek için kullanılan kalsiyum klorid ve materyalin jelleşmesini sağlamak için kullanılan sığır trombinini gibi yabancı maddeleri sistemin içine dâhil etmektedir. TZF elde edilmesinde yabancı maddelerin kullanılmaması, otojen olarak elde edilen maddenin yapısının korunmasını sağlamaktadır. TZP elde etmek için kullanılan bazı kitlerde kanın 2 defa santrifüj edilmesi gerekmektedir. TZF ise tek santrifüj işlemi ile daha kısa sürede elde edilebilmektedir.

TZF fibrin yapısı sayesinde greftle karıştırıldığında greft materyalinin hacmini arttırmakta, kullanılan greft miktarını azaltmaktadır. Özellikle yeterli miktarda greft elde edilemeyen otojen kemik greftleri ile birlikte kullanılarak greft miktarı artırılabilir. TZP plazma yapısına sahip olduğu için kullanılan greft miktarını azaltmamaktadır. Greft materyalleri ile birlikte TZF kullanımı, kullanılan greft miktarını azaltarak maliyeti düşürmektedir.

TZF kullanımının ekonomiye bir başka katkısı ise tek başına greft materyali olarak kullanılabilmesidir. Bu çalışmada da görüldüğü gibi TZF tek başına greft materyali olarak kullanıldığında, β -TCP kullanılan gruptan erken dönemde daha fazla geç dönemde çok yakın oranda kemikleşme göstermiştir. Kist enükleasyonundan sonra, sinüs yükseltme operasyonlarında, periodontal defektlerin onarımında, çenelerdeki küçük defektlerin cerrahi onarımında, diş çekiminden sonra implant yapılacak hastalarda çekim boşluğunun doldurulmasında, TZF'nin tek başına kullanımı yeni kemik oluşumunu hızlandırmak açısından fayda sağlayabilir.

TZP ve TZF'nin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmektedir. Konunun daha iyi aydınlanabilmesi için TZP ve TZF'nin etkinliğinin değerlendirildiği bütün çalışmaları analiz eden bir çalışma yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

AGATA C, TOMAZ B, TADEUSZ SG, TADEUSZ C, TOMASZ S, (2008) Improved treatment of mandibular odontogenic cyst with platelet-rich gel, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 105, 423-429

AGHALOO TL, MOY PK, FREYMILLER EG, (2002) Investigation of Platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study, *J Oral Maxillofac Surg*, 60, 1176-1181

AKKOCAOĞLU A, AKTAŞ A, (2005) Otojen kemikle maksiler sinüs ogmentasyonu ve dental implant uygulaması: olgu raporu, *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 29, 11-15

ALFARO FH, OPISPO CA, BIOSCA MJ, DIEZ EG, MEDINA JG, PAGES CM, (2006) *Bone Grafting in Oral Implantology Techniques and Clinical Applications*, 1th edition, Quintessence books, Barcelona, p:9-24

ALKAN E, ESEN E (2005) Platelet rich plasma in dentistry, *GÜ Diş Hek. Fak. Derg*, 23, 137-142

ALKAN A, ÇELEBİ N, BAŞ B, (2008) Acute maxillary sinusitis associated with internal sinus lifting: report of a case, *European Journal of Dentistry*, 2, 69-72

ALPAR K, (1980) *Ortopedi ilkeleri ve uygulamaları: Kemiğin fizyolojisi ve minerilizasyonu*, Yorgancıoğlu Basımevi, Ankara, s:100-153

ALVAREZ RH, KATARJIAN HM, CORTES JE, (2006) Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. *Mayo Clin Proc*, 81,1241-57

ARIKAN F, ÖZÇAKA Ö, BIÇAKÇI N, (2007) Trombositten zengin plazma ve kemik grefti ile kombinasyonunun dar kemik içi defektlerde başarısının karşılaştırılması, *EÜ Diş Hek. Fak. Derg*. 28, 151-161

ARINCI K, ELHAN A, (2001) *Anatomi*, 3. Baskı, Güneş Kitapevi, Ankara, s: 1-5

ARTZI Z, WEINREB M, GIVOL N, (2004) Biomaterial resorption rate and healing site morphology of inorganic bovine and beta-tricalcium phosphate in the canine: A 24-month longitudinal histologic study and morphometric analysis, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 19, 357-368

BADEN SD, (1999) Bioactive factors for bone tissue engineering, *Clin Orthop*, 367, 84-95

BANCROFT JD, STEVENS A (1996) *Theory and Practice of Histological Techniques*. 4th ed. Churchill Livingstone, s:309-339

BLOCK MS, KENT JN, ARDOIN RC, DAVENPORT W, (1987) Mandibular Augmentation in Dogs with Hidroxyapatite Combined with Demineralized Bone, *J. Oral Maxillofac. Surg*, 45, 414 – 420

BROND AR, RUBIN TC, (1990) *Fracture Healing. Surgery of the Musculoskeletal System*. 2nd ed. Churchill Livingstone, New York, p: 93-114,

CASATI MZ, GURGEL BCV, GONÇALVES PF, PIMENTEL SP, FILHO RN, NOCITI FH, SALLUM EA, (2006) Platelet rich plasma does not improve bone regeneration around peri-implant bone defects-a pilot study in dogs, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*, 36, 132-136

CERVELLI V, PALLA L, PASCALI M, ANGELIS DB, CURCIO BC, GENTILE P (2009) Autologous platelet rich plasma mixed with purified fat graft in aesthetic plastic surgery, *Aesth. Plast. Surg.* 33, 716-721

CHOI BH, ZHU SJ, KIM BY, HUH JY, LEE SH, JUNG JH (2005) Effect of platelet-rich plasma concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*, 34, 420-424

CHOUKROUN J, DISS A, SIMONPIERI A, GIRARD MO, SCHOEFFLER C, DOHAN SL, DOHAN AJJ, MOUHYYI J, DOHAN DM (2006a) Platelet rich fibrin: A second generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101, E56-60

CHOUKROUN J, DISS A, SIMONPIERI A, GIRARD MO, SCHOEFFLER C, DOHAN SL, DOHAN AJJ, MOUHYYI J, DOHAN DM (2006b) Platelet rich fibrin: 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

CHUNG KW, (1998) *Anatomi*, 3th ed. Çeviren: EKİNCİ N, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, s:1-2

CORNU O, LIBOUTON X, NAETS B, GODTS B, (2004) Freeze dried irradiated bone brittleness improves compactness in an impaction bone grafting model, *Acta Orthop Scand*, 75, 309-314

COTRAN RS, KUMAR V, ROBBINS SL, (1999) *Robbin's pathologic basis of disease*. 6th ed. WB Saunders Co, London,

CRUESS RL, *Healing of bone tendon and ligament : Fractures* (1984) 2nd ed. Lippincott Co, Philadelphia, 147-167

DEUTMAN KHC, VEHOFF JWM, SPAUWEN PHM, STOELINGA PJW, JANSEN JA, Orthotopic bone formation in titanium fiber mesh loaded with platelet rich plasma and placed in segmental defects, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*, 37, 542-549

DIMITRIOU R, TSRIDIS E GIANNOUDIS PV, (2005) Current concepts of molecular aspects of bone healing, *Injury*, 36, 1392-1404

DOHAN DM, CHOUKROUN J, DISS A, DOHAN SL, DOHAN AJJ, MOUHYYI J, GOGLY B, (2006a) Platelet rich fibrin: A second generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101, E37-44

DOHAN DM, CHOUKROUN J, DISS A, DOHAN SL, DOHAN AJJ, MOUHYYI JM, GOGLY B, (2006b) Platelet rich fibrin: A second generation platelet concentrate. Part II:

platelet related biologic features, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101, E45-50

DOHAN DM, CHOUKROUN J, DISS A, DOHAN SL, DOHAN AJJ, MOUHYI J, GOGLY, (2006c) Platelet rich fibrin: a second generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a few feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101, E51-55

DOHAN DM, RAMUSSON L, ALBREKTSSON T, (2009) Classification of platelet concentrates: from pure platelet rich plasma to leucocyte and platelet rich fibrin, *Trends in Biotechnology*, 27, 158-167

DOHAN DM, DISS A, ODIN G, DOGLIOLI P, HIPPOLYTE MP, CHARRIER JB, (2009) 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*, 108, 341-352

DOHAN DM, DOGLIOLI P, GIUSSEPPE MP, MARCO DC, (2010) Choukroun's platelet rich fibrin stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way, *Arch. Oral Biology*, 55, 185-194

ELSALANTY ME, GENECOV DG, (2009) Bone grafts in craniofacial surgery, *Craniofacial Trauma Reconstruction*, 2, 125-134

ELGAZZAR RF, MUTABAGANI MA, ABDELAAL SE, SADAKAH AA, (2008) Platelet rich plasma may enhance peripheral nerve regeneration after cyanoacrylate reanastomosis: a controlled blind study on rats, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*, 37, 748-755

EINHORN T, (1995) Current concept review: Enhancement of fracture healing, *J Bone Joint Surg Am*, 77, 940-956

FIDELER BM, VANGSNESS CT, MOORE T, LI Z, RASHEED S, (1994) Effects of gamma irradiation on the human immunodeficiency virus. A study in frozen human bone-patellar ligament bone grafts obtained from infected cadavera, *J. Bone Joint Surg AM*, 76, 1032-1035

FINDIKÇIOĞLU K, (2006) Trombositten Zengin ve Fakir Plazmanın Kritik Boyutta Kemik Defekti İyileşmesi Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı.

FLEMING JE, CORNELL CN, MUSCHLER GF, (2000) Bone cells and matrices in orthopedic tissue engineering, *Orthop Clin North Am*, 31, 357-374

FRENZO L, FONDEVILA D, BAMBO O, CHACALTANA A, GARCIA F, ANDALUZ A, (2010) Effects of platelet rich plasma on intestinal wound healing in pigs, *Vet J*, 185, 322-327

GANONG WF, (2002) *Tıbbi Fizyoloji*, 20 th ed. Çeviren: Türk Fizyoloji Derneği, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, s: 370-375

GARTNER LP, JAMES LH, (2000) *Color Atlas of Histology*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, s:73

GENTILE P, BOTTINI DJ, SPALLONE D, CURCIO BC, CERVELLI V, (2010) Application of platelet rich plasma in maxillofacial surgery: clinical evaluation, *J. of Craniofac Surg*, 21, 900-904

GONGLOFF RK, (1992) Alveolar Ridge Augmentation with Collagen Tubes Containing Bone and Hidroxylapatite, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*, 21, 12–16

GUTAFSSON BI, THOMMESEN L, STUNES AK, TOMMERAS K, WESTBROEK I, WALDUM HL, (2006) Serotonin and fluoxetine modulate bone cell function in vitro, *J Cell Biochem*, 98,139-151

HAKIMI M, JUNGBLUNT P, SAGER M, BETSCH M, HERTEN M, BECKER J, WINDOLF J, WILD M, (2010) Combined use of platelet rich plasma and autologous bone grafts in the treatment of long bone defects in mini pigs, *Injury. Int. J. Care*, 4156, 1-7

HE L, LIN Y, HU X, ZHANG Y, WU H, (2009) A comparative study of platelet rich fibrin and platelet rich plasma on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 108, 707-713

HIEU PD, CHUNG JH, YIM SB, HONG KS, (2010) A radiographical study on the changes in height of grafting materials after sinus lift: a comparison between two types of xenogenic materials, *J Periodontal Implant Sci*, 40, 25-32

HO SKC, PEEL SAF, HU ZM, SANDOR GKB, CLOKIE CML, (2010) Augmentation of the maxillary sinus: comparison of bioimplants containing bone morphogenetic protein and autogenous bone in a rabbit model, *J Can Dent Assoc*, 76, 1-7

HOEBERT A, ARNETT TR, BURNSTOCK G, (2003) Regulation of bone resorption and formation by purines and pyrimidines, *Trends Pharmacol Sci*, 24, 290-297

HOLLINGER JO, WONG MEK, (1996) The integrated processes of hard tissue regeneration with special emphasis on fracture healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 82, 594

HSIEH SC, GRAVES DT, (1998) Pulse application of platelet-derived growth factor enhances formation of a mineralizing matrix while continuous application is inhibitory. *J Cell Biochem*, 69, 169-180

HSU CW, YUAN K, TSENG CC, (2009) The negative effect of platelet rich plasma on the growth of human cells is associated with secreted thrombospondin-1, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 107, 185-192

INTINI G, (2009) The use of platelet rich plasma in bone reconstruction therapy, *Biomaterials*, 30, 4956-4966

İÇTEN O, GÜNHAN Ö, MOCAN A, CELASUN B, (1989) Effect of Tricalciumphosphate on New Bone Formation : An Experimental Study in Beagles, *J. Nihon. Univ. Sch. Dent*, 31, 507 – 517

JANG SE, PARK WJ, KWEON HY, LEE KG, KANG SW, BAEK DH, CHOI JY, KIM SG, (2010) Restoration of peri implant defects in immediate implant installations by Choukroun platelet rich fibrin and silk fibroin powder combination graft, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 109, 831-836

JENSEN OT, (2006) The Sinus Bone Graft, 2nd edition, Quintessence books, Colorado, p:3-41

JUNQUEIRA LC, CARNEIRO J, (2003) Basic Histology, 10th edition, McGraw-Hill, New York, s:144-146

KALFAS IH, (2001) Principles of Bone Healing. Neurosurg Focus, 10, 1-4.

KATHLEEN ML, DARDIK A, (2010) Platelet rich plasma: Support for its use in wound healing, Yale J. of Biology and Medicine, 83, 1-9

KAYA M, (2006) Kemik İyileşmesinde Trobositten Zengin Plazmanın Deneysel Olarak Değerlendirilmesi. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

KAZAKOS K, LYRAS DN, VERETTAS D, TILKERIDIS K, TRYFONIDIS M, (2008) The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds, Injury, Int. J. Care Injured, 40, 801-805

KAUSHANSKY K, LICHTMAN MA, BEUTLEN E, KIPPS TJ, SELIGSOHN U, PRCHAL JT, (2010) Williams Hematology, 8th edition, Medical, New York, p:41-64

KHAN SF, BOSTROM MPG, LANE JM, (2000) Bone growth factors, Orthop Clin North AM, 31, 375-389

KIERSZENBAUM AL, (2006) Histoloji ve Hücre Biyolojisi 1th ed. Çeviren: Demir R, Palme Yayıncılık, Ankara, s: 95-144

KIM BJ, KWON TK, BAEK HS, HWANG DS, KIM CH, CHUNG IK, JEONG JS, SHIN SH, (2012) A comparative study of the effectiveness of sinus bone grafting with recombinant human bone morphogenetic protein 2-coated tricalcium phosphate and platelet rich fibrin-mixed tricalcium phosphate in rabbits, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 5, 583-592

KOBAYASHI M, KAWASE T, HORIMIZU M, OKUDA K, WOLFF LF, (2012) A proposed protocol for the standardized preparation of PRF membranes for clinical use, Biologicals, 5, 323-329

KOÇYİĞİT İD, TUNALI M, ÖZDEMİR H, KARTAL Y, SÜER BT, (2012) İkinci nesil trombosit konsantrasyonunun klinik uygulamaları, Cumhuriyet Dent J, 15, 279-287

KÖKDEN A, TÜRKER M, (1999) Oral ve Maxillofasiyal cerrahide kullanılan kemik greftleri ve biyomateryaller, Cumhuriyet Dent J, 2, 134-140

LEE CYS, DAVID T, NISHIME M, (2007) Use of platelet rich plasma in the management of oral biphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases, J. Oral Implantology, 6, 371-382

LEE EH, KIM JY, KWEON HY, JO YY, MIN SK, PARK WY, CHOI JY, KIM SG, (2010) A combination graft of low molecular weight silk fibroin with Choukroun platelet rich fibrin for rabbit calvarial defect, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 109, e33-e38

LEE JW, KIM SG, KIM JY, LEE YC, CHOI JY, DRAGOS R, ROTARU H, ANYANG G, CHOI JY, (2012) Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 113, 459-463

LING H, LIN Y, HU X, ZHANG Y, WU H, (2009) A comparative study of platelet rich fibrin and platelet rich plasma on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblast in vitro, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 108, 707-713

LIU Y, ZHOU Y, FENG H, MA G, NI Y, (2008) Injectable tissue engineered bone composed of human adipose derived stromal cells and platelet rich plasma, *Biomaterials*, 29, 3338-3345

LYNCH SE, GENCO RJ, MARXS RE, (1999) *Tissue Engineering*, Quintessence books, Illinois, p: 217-226

MANNAI C, Early implant loading in severely resorbed maxilla using xenograft, autograft and platelet-rich plasma in 97 patients, (2006) *J Oral Maxillofac Surg*, 64, 1420-1426

MARX RE, CARLSON ER, EICHSTAED RM, SCHIMMELE SR, STRAUSS JE, GEORGEFF KR, (1998) Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 85, 638-646

MARX RE, (2004) Platelet-rich plasma: evidence to support its use, *J Oral Maxillofac Surg*, 62, 489-96.

MAZZUCO L, (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, 110-118.

MOCAN A, KİŞNİŞÇİ R, (1990) Non-rezorbe Hidroksilapatitler ve Klinik Uygulaması, *G. Ü. Diş Hek. Fak. Der*, 7, 203 – 214

MISCH CE, (2011) *Günümüz Diş Hekimliğinde İmplantoloji*. 3th ed. Çeviren: TULUNOĞLU İF, Atlas Kitapçılık, Ankara, s: 839-905

MILORO M, GHALI GE, LARSEN PE, WAITE PD, (2004) *Peterson's Oral and Maxillofacial surgery*, 2. Ed. BC Decker Inc Hamilton London

MORREN RECM, DANKERS ACA, MERKX MAW, BRONKHORST EM, JANSEN JA, STOELINGA PJW, (2010) The effect of platelet rich plasma on early and late bone healing using a mixture of particulate autogenous cancellous bone and Bio-Oss an experimental study in goats, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*, 39, 371-378

MORISSON MS, TURIN L, KING BF, BURNSTOCK G, ARNETT TR, (1998) ATP is a potent stimulator of the activation and formation of rodent osteoclast, *J Physiol*, 511, 495-500

OKUDA K, KAWASE T, MOMOSE M, MURATA M, SAITO Y, SUZUKI H, WOLFF LF, YOSHIE H, (2003) Platelet-rich plasma contains high level of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-B and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro, *J Periodontol*, 74, 849-857

ÖZKAYNAK C, (2007) Deneysel Olarak Diabet Oluşturulmuş Tavşanlarda Trombositten Zengin Plazma Uygulamasının Kemik İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi. Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

ÖZTÜRK MK, BOZKURT FY, (2005) Periodontal rejenerasyonda yeni bir yaklaşım: Trombositten zengin plazma, *CÜ Diş Hek. Fak. Derg*, 8, 119-127

PALLUA N, WOLTER T, MARKOWICZ, (2009) Platelet rich plasma in burns, *BURNS*, 36, 4-8

PERRY CR, (1999) Bone repair techniques bone grafts and bone substitutes, *Clin Orthop*, 360, 71-86

PIERCE GF, TARPLEY J, YANAGIHARA D, DEUEL TF, (1992) PDGF-BB, TGF-B1, and basic FGF in dermal wound healing: neovessel and matrix formation and cessation of repair, *Am J Pathol*, 140, 1375-1388

PLACHOKOVA AS, NIKOLIDAKIS D, MULDER J, JANSEN JA, CREUGERS NH, (2008) Effect of platelet rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systemic review, *Clin Oral Impl. Res* 19, 539-545

PRAKASH S, THAKUR A, (2011) Platelet Concentrates: Past, Present and Future, *J. Maxillofac. Oral Surg*, 10, 45-49

PRICE PA, (1985) Vitamin-K dependent formation of bone Gla protein (osteocalcin) and its function, *Vitam Horm*, 42,65-108

RAJA SV, NAIDU ME, (2007) Platelet rich fibrin: Evolution of a second generation platelet concentrate, *Indian J. Dent Res*, 19, 42-46

SADATI KS, CORRADO AC, ALEXANDER RW, (2006) Platelet-rich plasma (PRP) utilized to promote greater graft volume retention in autologous fat grafting, *The American Journal of Cosmetic Surgery*, 23,203-211

SCLAFANI AP, (2009) Applications of platelet rich fibrin matrix in facial plastic surgery, *Facial Plast. Surg*, 25, 270-276

SHARKAWY HE, KANTARCI A, DEADY J, HASTURK H, LIU H, ALSHAHAT M, DYKE TEV, (2007) Platelet rich plasma: growth factors and pro and anti-inflammatory properties, *J Periodontol*, 78, 661-669

SHEN YX, FAN ZH, ZHAO JG, ZHANG P, (2009) The application of platelet rich plasma may be a novel treatment for central nervous system diseases, *Med Hypotheses*, 6, 1038-1040

- SIMMAN R, HOFFMANN A, BOHINC JR, PETERSON WC, RUSS JA (2008) Role of platelet rich plasma in acceleration of bone fracture healing, *Annals of Plastic Surgery*, 61, 337-344
- STEED DL, (1998) Modifying the wound healing response with exogenous growth factors, *Clin Plast Surg*, 25, 397-405
- STROUD SW, FONSECA RJ, SANDERS GW, BURKES EJ, (1980) Healing of interpositional autologous bone grafts after total maxillary osteotomy, *J Oral Surg*, 38, 878-885
- SUBA Z, TAKACS D, GYULAI-GAAL S, KOVACS K, (2004) Facilitation of beta-trikalسيوم fosfat induced alveolar bone regeneration by platelet rich plasma in beagle dogs:A histologic and histomorphometric study, *Int. J Oral Maxillofac Implants*, 19, 832-838
- SWENNEN GRJ, SCHUTYSER F, MUELLER MC, KRAMER FJ, EULZER C, SCHLIEPHAKE H, (2004) Effect of platelet rich plasma on cranial distraction osteogenesis in sheep: preliminary clinical and radiographic results, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*, 34, 294-304
- ŞENÇİMEN M, GÜLSES A, ÖZKAYNAK Ö, VAROL A, OKÇU KM, DOĞAN N, (2009) Trombositten zengin fibrin membran kaplı otojen kemik grefti ile tek taraflı alveol yarığı onarımı, *HÜ Diş Hek. Fak. Derg*, 33, 37-42
- ŞİMŞEK A, ÇAKMAK G, CİLA E, (2004) Kemik greftleri ve kemik greftlerinin yerini tutabilecek maddeler, *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Dergisi*, 3, 1-13
- TASCHIERI S, CORBELLA S, SAITA M, TESIS I, FABBRO MD, (2012) Osteotome mediated sinus lift without grafting material: a review of literature and a technique proposal, *Int J Dentistry*, 2012, 1-9
- TİMOÇİN N, KAYNAR A, ÖZTÜRK S, SUNGUR A, DEMİRYONT M, (1993). Biocoral Uygulanan Kemik Defektlerinde İyileşmenin Radyonüklit ve Histopatolojik Yöntemlerle İncelenmesi, *İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 27, 173 -178
- TIDWELL JK, BLIJDORP PA, STOELINGA PJW, BROUNS JB, HINDERKS F, (1992) Composite Grafting of the Maxillary Sinus for Placement of Endosteal Implants.a Preliminary Report of 48 Patients, *Int J Oral Maxillofac. Surg*, 21, 204 – 209
- TRIPPEL SB, (1998) Potential role of insulinlike growth factors in fracture healing, *Clin Ortop Related Res*, 355, 301-313
- TURAN Y, ERBİL AH, KOÇ E, (2011) Trombositten Zengin Plazma ve Dermatoloji, *Dermatoz*, 3, 355-360
- VASSOS DM, PETRİK PK, (1992) The sinus lift procedure: an alternative to the maxillary subperiosteal implant, *Pract Periodontics Aesthet Dent*, 9, 9-14
- VITALIS T, PARNAVELAS JG, (2003) The role of serotonin in early cortical development, *Dev Neurosci*, 25, 245-256

WERNER H, KATZ J, (2004) The emerging role of the insulin-like growth factors in oral biology, *J Dent Res*, 83, 832-836

WERNER S, GROSE R, (2003) Regulation of wound healing by growth factors and cytokines, *Physiol Rev*, 83, 835-870

YORGANCIGİL H, (2001) Kırık İyileşmesi İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 8, 104-106

YU X, HSIEH SC, BAO W, GRAVES DT, (1997) Temporal expression of PDGF regulatory effects on osteoblastic cells in mineralizing cultures, *Am J Physiol*, 272, C1709-1716

ZHU SJ, CHOI BH, JUNG JH, LEE SH, HUH JY, YOU TM, LEE HJ, (2006) A comparative histologic analysis of tissue engineered bone using platelet rich plasma and platelet enriched fibrin glue, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 102, 175-179

ZIMMERMAN D, JIN F, LEBOY P, HARDLY S, DAMSKY C, (2000) Impaired bone formation in transgenic mice resulting from altered integrin function in osteoblast, 220, 2-15

ZORZANO LAA, TOJO MJR, URIZAR JMA, (2007) Maxillary sinus lift with intraoral autologous bone and β -tricalcium phosphate: histological and histomorphometric clinical study, *Med Oral Patol Cir Buccal*, 12, E532-536

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler:

Ad-Soyad: Alper TAŞKALDIRAN

Doğum tarihi: 02/03/1985

Doğum yeri: Çorum

Uyruğu: T.C.

Medeni Hali: Evli

Öğrenim Bilgileri:

İlkokul: 1991-1996 Çorum Zafer İlkokulu

Ortaokul: 1996-2000 Çorum Anadolu Lisesi

Lise: 2000-2002 Çorum Fen Lisesi

2002-2003 Çorum Atatürk Lisesi

Üniversite: 2003-2008 Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Doktora: 2008- Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

2009- Araştırma Görevlisi

Rotasyonlar: 2010 Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon A.D

2011 Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz A.D

2013 Sağlık Bakanlığı Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Acil Tıp Bölümü