BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ DOKTORA PROGRAMI

RATLARDA OLUŞTURULAN KRİTİK BOYUT DEFEKTLERİNDE MECSİNA HEMOSTOPPER'IN KEMİK REJENERASYONU ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN HİSTOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN
Dt. Pelin AYDIN

ANKARA-2019

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ DOKTORA PROGRAMI

RATLARDA OLUŞTURULAN KRİTİK BOYUT DEFEKTLERİNDE MECSİNA HEMOSTOPPER'IN KEMİK REJENERASYONU ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN HİSTOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN
Dt. Pelin AYDIN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sıdıka Sinem AKDENİZ

ANKARA-2019

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Pelin Aydın tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08/11/2019

Tez Konusu : "Ratlarda Oluşturulan Kritik Boyut Defektlerinde Mecsina Hemostopper'ın Kemik Rejenerasyonu Üzerine Olan Etkisinin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi"

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Sıdıka Sinem Akdeniz

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Prof Dr. Kenan Araz	Başkent Üniversitesi
Prof. Dr. Burak Bayram	Başkent Üniversitesi
Prof. Dr. Ayşegül Mine Tüzüner	Ankara Üniversitesi
Doç Dr. Sıdıka Sinem Akdeniz	Başkent Üniversitesi
Doç Dr. İsmail Doruk Koçyiğit	Kırıkkale Üniversitesi

ONAY: Bu tez, Başkent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun 12. / 11... / 2019 tarih ve 50-4.. Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Fatma Belgin ATAÇ
Enstitü Müdürü

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORİJİNALLİK RAPORU

Tarih: 26/11/2019

Öğrencinin Adı, Soyadı: Pelin Aydın

Öğrencinin Numarası: 21620230

Anabilim Dalı: Ağız Diş ve Çene Cerrahisi

Programı: Ağız Diş ve Çene Cerrahisi

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı: Doç. Dr. Sıdıka Sinem Akdeniz

Tez Başlığı: Ratlarda Oluşturulan Kritik Boyut Defektlerinde Mecsina Hemostopper'ın Kemik Rejenerasyonu Üzerine Olan Etkisinin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 69 sayfalık kısmına ilişkin, 18/10/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %4'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

"Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını" inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:

Onay

26/11/2019

Öğrenci Danışmanı

Doç. Dr. Sıdıka Sinem Akdeniz

TEŞEKKÜR

Ağız Diş ve Çene cerrahisi doktora eğitimim boyunca engin bilgisi ve tecrübesi ile bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Kenan Araz'a,

Doktora eğitimim boyunca ne zaman yanına gitsem bana kapısını açan, ne kadar yoğun olursa olsun her zaman derdimi çözmeye çalışan, adaletine, bilgisine özverisine hayran olduğum, benim için her şeyden önce abla olan değerli hocam, danışmanım Doç. Dr. Sıdıka Sinem Akdeniz'e,

Eğitimim boyunca bana büyük emeği geçen, kendisinden çok şey öğrendiğim, danıştığım her konuda yoluma ışık tutan, her zaman yanımda olacağını bildiğim değerli hocam Prof. Dr. Burak Bayram'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım Dr. Öğr. Üyesi Nur Altıparmak, Dr. Öğr. Üyesi Seçil Çubuk, Uzm. Dt. Esra Beyler, Uzm. Dt. Ezgi Ergezen Özaşir ve bütün asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmam boyunca hiçbir emeğini esirgemeyen, ne zaman arasam hep ulaşabildiğim, çalışmama kendi çalışması kadar değer veren Dr. Öğr. Üyesi Eda Yılmaz Akçay'a,

Her zaman arkamda olduklarını bildiğim, bütün üzüntülerim, sevinçlerimde hep birlikte olduğumuz, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, beni ben yapan canım ailem; babam Abdurrahman Aydın'a, annem Ayhan Aydın'a, ablam Esin Aydın Aksoy'a ve kardeşim Seçkin Aydın Akdağ'a,

Sonsuz minnetlerimi sunarım.

ÖZET

Dt. Pelin Aydın, Ratlarda Oluşturulan Kritik Boyut Defektlerinde Mecsina Hemostopper'ın Kemik Rejenerasyonu Üzerine Olan Etkisinin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi, Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 2019

Çene ve yüz bölgesinde meydana gelen tüm defektlerin rekonstrükte edilmesi, böylece hastalara estetik, fonasyon, fonksiyon gibi özelliklerin tekrar kazandırılması oral ve maksillofasiyal cerrahinin en zorlu işlemlerindendir. Bu çalışmada; sığır kaynaklı ksenojenik kemik greftinin ve Mecsina Hemostopper isimli bitki özleri içeren kanama durdurucu ajanın uygulanması sonrası sert dokuda meydana gelen iyileşmesnin değerlendirilmesi amaçlandı. Bu amaçla; 28 tane Sprague Dawley cinsi erkek ratın kafatası bölgesinde, kritik boyut defektleri oluşturuldu. Denekler; sadece Mecsina Hemostopper uygulanan Mecsina grubu, Mecsina ve Greftin birlikte uygulandığı Mecsina+Greft grubu, sadece Greft uygulanan Greft grubu ve herhangi bir ajanın uygulanmadığı kontrol grubu olarak 4 gruba ayrıldı. Kritik boyut defektlerine 0,1 cc likit Mecsina ve 0,12 cc Greft uygulandı. Cerrahiyi takip eden 28. günde, tüm deneklere sakrifikasyon işlemi yapıldı ve alınan örnekler histopatolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme sonucu, Mecsina'nın kullanıldığı gruplarda daha fazla kemik iliği ve kemik oluşumu ve daha fazla vasküler proliferasyon izlenirken; histomorfometrik değerlendirme sonucu, Mecsina kullanılan gruplardaki trabeküler ve osteoid kalınlık daha fazla görüldüğünden daha kaliteli kemik oluşumunu sağladığı istatiksel olarak saptandı. ($p<0,05$) Bu çalışma ile Mecsina tek başına uygulandığında da grefte ek olarak uygulandığında da kemik iyileşmesini arttırmada etkili bir ajan olarak bulunmuştur. Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: DA18/05) ve Başkent Üniversitesi Araştırma fonunca desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kritik Boyut Defekti, Mecsina Hemostopper, Kemik İyileşmesi, Ksenojenik Kemik Grefti, Histomorfometrik Analiz

ABSTRACT

Dt. Pelin Aydın, Histological Evaluation of the Effect of Mecsina Hemostopper on Bone Regeneration in Critical Size Defects in Rats, Baskent University Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, 2019

Reconstruction of the defects in the oral and maxillofacial region to reprovide aesthetic, phonation and function to the patients, is one of the most challenging procedures in oral and maxillofacial surgery. The aim of this study is to evaluate the recovery of hard tissue healing after application bovine xenogenic bone graft and Mecsina Hemostopper using as a herbal blood stopper. For this purpose; critical size defects were created on the calvarial bone region of 28 Sprague Dawley male rats. The groups are Mecsina group with only Mecsina Hemostopper, Mecsina + Graft group with Mecsina and Graft, Graft group with only Graft and control group without any agent were used. Critical size defects were filled with 0.1 cc liquid Mecsina and 0.12 cc Graft. On the 28th day following surgery, all animals underwent sacrification and the samples were evaluated histopathologically and histomorphometrically. As a result of histopathological evaluation, more bone marrow and bone formation and more vascular proliferation were observed in the groups where Mecsina was used; histomorphometric evaluation showed that trabecular and osteoid thickness was higher in Mecsina groups and it was found to provide higher quality bone formation statistically. ($p < 0,05$) In this study, Mecsina was found to be an effective agent in increasing bone healing when applied alone or in addition to the graft. This study was aooroved by Baskent University Institutional Review Board (Project no: DA18/05) and supported by Baskent University Research Fund.

Keywords: Critical Size Defect, Mecsina Hemostopper, Bone Healing, Xenogenic Bone Graft, Histomorphometric Analysis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii
ÖZET iv
ABSTRACT v
İÇİNDEKİLER vi
TABLOLAR LİSTESİ viii
ŞEKİLLER LİSTESİ ix
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ xi
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Kemik Dokusu 4
2.1.1. Kemik dokusunun fizyolojisi 4
2.1.2. Kemik dokusunun yapısı 4
2.1.3. Kemik tipleri 7
2.1.4. Kemik oluşumu 9
2.1.5. Kemik İyileşmesi 10
2.1.6. Kemik iyileşmesini etkileyen faktörler 12
2.2. Greft Materyalleri 13
2.2.1. Greft materyallerinin fizyolojisi 14
2.2.2. Oral ve Maksillofasiyal bölgede yapılan cerrahilerde kullanılan greft materyallerinin sınıflandırılması 15
2.3. Mecsina Hemostopper 25
2.3.1. Ön Bilgiler 25
2.3.2. Mecsina Hemostopper'ın içeriği 25
2.3.3. Etki mekanizması 32
3. GEREÇ VE YÖNTEM 33
3.1. Deneklerin Seçimi 33
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler 34
3.2.1. Bio-Oss kemik grefti 34
3.2.2. Likit Mecsina Hemostopper 10 mL 35
3.3. Çalışma Grupları 36
3.4. Çalışma Planı 36

3.4.1. Mecsina uygulaması 38
3.4.2. Greft uygulaması 39
3.4.3. Çalışmanın sonlandırılması ve deneklerden örneklerin elde edilmesi 40
3.5. Histolojik değerlendirmeler 41
3.6. İstatiksel değerlendirmeler 44
4. BULGULAR 45
4.1. Histopatolojik ve histomorfometrik analiz sonucunda elde edilen bulgular 45
4.1.1. Histopatolojik değerlendirme sonuçları 45
4.1.2. Histomorfometrik analiz sonuçları 49
4.2. İstatiksel analiz sonucunda elde edilen bulgular 50
4.2.1. Histopatalojik değerlendirme sonucu elde edilen bulgular 50
4.2.2. Histomorfometrik değerlendirme sonucu elde edilen bulgular 53
5. TARTIŞMA 58
6. SONUÇ 69
7. KAYNAKLAR 71
ETİK KURUL ONAYI 88

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1. Histopatolojik değerlendirme sonuçları 51
Tablo 4.2. Vasküler proliferasyona ilişkin tanımlayıcı istatistikler..... 52
Tablo 4.3. Vasküler proliferasyonun grup ortalamaları ve gruplar arası farklılıklar 52
Tablo 4.4. Histomorfometrik ölçümlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler 53
Tablo 4.5. Histomorfometrik parametrelerin ortalamaları ve gruplar arası farklılıklar . 54

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Glycyrrhiza Glabra 26
Şekil 2.2. Thymus vulgaris 27
Şekil 2.3. Vitis vinifera 28
Şekil 2.4. Alpinia officinarum 28
Şekil 2.5. Urtica dioica 29
Şekil 2.6. Syzygium aromaticum 30
Şekil 2.7. Hypericum perforatum 30
Şekil 2.8. Mentha arvensis 31
Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan Sprague Dawley cinsi rat 33
Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan sığır kaynaklı ksenojenik Bio-Oss kemik grefti 35
Şekil 3.3. Çalışmada kullanılan likit Mecsina Hemostopper 35
Şekil 3.4. Sert bir platform üzerine fikse edilip, kafatası bölgesi tıraşlandıktan sonra batikonla dezenfekte edilen deney hayvanı 37
Şekil 3.5. Kafatası bölgesine insizyon yapılıp, tam kalınlık flep kaldırıldıktan sonra açığa çıkan kemik görünümü 37
Şekil 3.6. Ratların kalvarial bölgelerinde açılan 10 mm çapında kritik boyut defekti ... 38
Şekil 3.7. 0.1 cc likit Mecsina uygulandıktan sonra defektte meydana gelen pıhtı 38
Şekil 3.8. 0.1 cc likit Mecsina ile ıslandırılmış; 0.12cc, 0.25mm–1mm partikül kalınlığında ksenojen Bio-Oss kemik grefti uygulandıktan sonra defektin görünümü 39
Şekil 3.9. 0.1 cc serum ile ıslandırılmış; 0.12cc, 0.25mm–1mm partikül kalınlığında ksenojen Bio-Oss kemik grefti uygulandıktan sonra defektin görünümü 40
Şekil 3.10. Histolojik değerlendirme amaçlı elmas separe disk yardımıyla rezeke edilen kemik örneği 41
Şekil 3.11. 10 mm defektli alan orta kısımdan komşu sağlam kemik doku ile birlikte alınan transvers kesitler 42
Şekil 4.1. Dört grupta defekt alanında yeni kemik dokusu oluşumu ve inflamasyon 45
Şekil 4.2. Defekt alanında fibröz bağ doku oluşumu 46
Şekil 4.3. Dev hücrelerin histopatolojik görünümü 47
Şekil 4.4. Dört grupta da oluşan kemik iliği mesafeleri. 47

Şekil 4.5. Gruplar arasındaki vasküler proliferasyon oranı 48
Şekil 4.6. MTK boyalı kesitlerden çekilen fotoğraflarla yapılan histomorfometrik ölçüm. Sarı alanlar yeni oluşan kemik dokusu. 50
Şekil 4.7. Vasküler proliferasyon düzeyinin gruplar arasındaki farkları 53
Şekil 4.8. Toplam doku alanının gruplar arasındaki farkları 55
Şekil 4.9. Kemik alanı miktarının gruplar arasındaki farkları 55
Şekil 4.10. Osteoid alan düzeyinin gruplar arasındaki farkları 56
Şekil 4.11. Kemik hacmi/Doku hacmi düzeyinin gruplar arasındaki farkları 56
Şekil 4.12. Trabeküler kalınlık düzeyinin gruplar arası farkları 57
Şekil 4.13. Osteoid kalınlık düzeyinin gruplar arasındaki farkları 57

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Cc	Cubic Centimeter
LLLT	Low Level Laser Therapy
BMPs	Bone Morphogenetic Proteins
Ark.	Arkadaşları
TGF-β	Transforming Growth Factor- β
PTH	Paratiroid Hormon
MSC	Mesenchymal Stem Cell
DKM	Demineralize Kemik matriksi
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ml	Mililitre
No	Numara
mm	Milimetre
Rpm	Revolutions per Minute
Mg	Miligram
Kg	Kilogram
µm	Mikrometre
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Min	Minimum
µm²	Mikrometre kare
Max	Maksimum
Std. Sapma	Standart Sapma
GaAlAs	Galyum Alüminyum Arsenid
J/cm2	Joule/santimetre kare
Gr	Gram
pH	Power of Hydrogen
PRP	Plateletten Zengin Plazma
P	İstatiksel anlamlılık
%	Yüzde
°	Derece
<	Küçüktür
>	Büyüktür

1. GİRİŞ

Çene ve yüz bölgesinde meydana gelen tüm defektlerin rekonstrükte edilmesi, böylece hastalara estetik, fonasyon, fonksiyon gibi özelliklerin tekrar kazandırılması oral ve maksillofasiyal cerrahinin en zorlu işlemlerindendir. Çene ve yüz kemiklerindeki defektler; konjenital veya gelişimsel malformasyonlar, tümör veya kist enükleasyonu sonrasında, gömülü veya cerrahi diş çekimleri, travma veya enfeksiyon nedeniyle oluşabilir. (1,2) Bu tür defekte sahip bölgeler, endosteal implant uygulanmak istendiğinde ciddi engeller oluşturabilirler. (3)

Yapılan cerrahinin başarısı pek çok duruma bağlı olmakla birlikte en önemli faktörlerden birisi de kemik dokusunun durumudur. Sert doku; çevredeki çeşitli uyaranlarla kendisini şekillendirebilme özelliğine sahiptir. (4) Meydana gelen defektlerden sonra sert doku iyileşmesini hızlandırabilmak için elektriksel ve elektromanyetik tedavi, hiperbarik oksijen tedavisi, ultrason uygulaması ve düşük seviyeli lazer terapisi (LLLT) gibi tedaviler mekanik; lokal/sistemik medikan uygulamaları (kemik morfogenetik proteinleri [BMPs], büyüme faktörleri, hormonlar ve bitki özleri vb.) kimyasal metodlar olarak uygulanabilmektedir. (5,6)

Çene kemikleri içerisindeki defektlerin tedavisinde augmentasyon işlemleri uygulanmaktadır. Boyne and James (7) ilk defa bu yöntemlerden bahsettikten sonra otojen greft, allogreft, xenogreft veya bunların kombinasyonu gibi birçok işlem augmentasyon yöntemi olarak kullanılmıştır. (8–10)

Otojen greftler osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif özelliklerinden dolayı “altın standart” olarak rapor edilmişlerdir. (11,12) Ama otojen greftlerin; sınırlı elde edilebilmeleri, rezorbsiyona yatkın olmaları, ek cerrahi gerektirmeleri ve yüksek morbidite özellikleri gibi dezavantajları vardır. (12,13)

Bu dezavantajlar araştırmacıları alternatif greft materyalleri aramaya yönlendirmiştir. (14) Son yapılan çalışmalar augmentasyonda ksenogreftlerin otojen greftlerden daha fazla başarı oranına sahip olduğunu ortaya koymuştur. (12) Deproteinize ksenogreftler biyouyumlu ve osteokondüktif özelliklere sahip güvenli greft çeşitleridir. (14)

En sık kullanılan deproteinize kemik grefti sığırdan elde edilen kemik greftidir. Bio-Oss, Klinge ve ark. (15) ve Jensen ve ark. (16) tarafından rapor edilen biyolojik bir bileşime ve insan kemiğine benzer yüksek osteokondüktiviteye ve mikroyapıya sahip, kemik rejenerasyonunda umut vaat eden bir madde olduğu bildirilen sığır kemiğidir. (17)

Sert doku iyileşme süreci, yumuşak doku iyileşme sürecine göre daha uzun sürebilir. Bu yüzden bu süreci hızlandırmak isteyen araştırmacılar, kimyasal ajanları da incelemişlerdir. Bu araştırmalarda; plateletten zengin fibrin, plateletten zengin plazma, tümör büyüme faktörü (TGF-β), BMP-2, osteojenik protein-1 ve bir çok büyüme faktörü gibi biyojenik materyaller kullanılmıştır. (18,19)

Mecsina hemostopper; Lycyrrhiza glabra özütü (meyan kökü), Vitis vinifera özütü (üzüm), Alpinia officinarum özütü (galangale), Urtica dioica özütü (ısırgan otu), Syzygium aromaticum özütü (carnation), Thymus vulgaris (kekik suyu), Hypericum perforatum (Tipton'un otu) ve Mentha arvensis suyu (nane) bileşenlerini içerir. Conformité Européenne sertifikalı hemostatik ajan olarak kullanılan bir bitki özüdür. (20)

Mecsina hemostopper ile oluşan pıhtı eritrositlerden zengin olduğu için bu bölgede yüksek oksijene sahip tamir dokusu oluşur. (21) Ayrıca bitkisel karışımdaki bitki ekstraktlarının her birinin anti-inflamatuar özelliklerinin olduğu ve vaskülerizasyon, kan hücreleri, anjiyojenez ve hücresel çoğalmayı etkilediği de bildirilmektedir. Oral dokular üzerinde yapılan çalışmalara göre, Mecsina Hemostopper hızlı bir potansiyel iyileşme belirtileri göstermektedir. (22)

Asıl olarak Belçika'da üretilen ve Türkiye'de GESMİR Group firması tarafından temin edilen Mecsina hemostopper; büyük ve küçük kanamalarda, dental uygulamalarda, kanama kontrolü için hemostatik ajan olarak, genel cerrahide, yaralanmalarda hemostaz uygulamalarında kullanılmaktadır. Tampon, aplikatörle uygulanan sprey, jel ve kit halinde sunulan formları vardır.

Mecsina; Ankaferd BloodStopper (ABS) ile benzer içeriğe sahip bir ajandır. Mecsina, Syzygium Aromaticum ekstresi ve Mentha Arvensis suyu içeriği ile ABS'den farklılık gösterir. (20)

Bu çalışmanın amacı; ratlarda kranial kritik boyut kemik defekti oluşturulduktan sonra, ksenojenik kemik grefti ile kombine olarak ve izole olarak likit formda Mecsina materyali kullanılmasının kemik rejenerasyonu üzerindeki etkisini histolojik olarak incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu

2.1.1. Kemik dokusunun fizyolojisi

Kemikler genellikle yalnızca yapısal destek olarak düşünülseler de, diğer organlar gibi, kemiklerin de birçok işlevi vardır. İnsan vücuduna şekil sağlamanın yanı sıra, hareketlere izin verir, motor kabiliyetini sağlar, hayati organları korur, nefes almayı kolaylaştırır, homeostazda rol oynar ve kemik iliğinde hayatta kalma için kritik olan hücreler üretir. Kemikler, yaşam boyunca devam eden yapısal ve biyolojik bir değişim içindedirler. İskelet sistemi, streslere karşı osteogenezisi arttırarak veya yeni kemik oluşumuyla cevap verebilir. (23)

Mikroanatomik bir bakış açısına göre; kemikler, remodeling yeteneğine sahip, son derece özelleşmiş bağ dokusudur. Kemik yapımından sorumlu olan birincil hücre osteoblastlardır. Osteoblastlar, osteoid olarak bilinen bir sıvı salgılarlar. Osteoidin bir diğer bileşeni, temel olarak osteokalsin ve kondroitin sülfattan oluşan öğütülmüş maddedir. Kemiğin sertleşmesi için osteoidin kalsiyum ve fosfat gibi inorganik bileşenlerle mineralleşmesi gerekir. Bu mineraller günlük diyetten alınır. Bu nedenle kemik; vücudun ihtiyaç duyması durumunda alınabilmesi için, büyük bir mineral deposudur. (24)

Fonksiyonel ihtiyaca göre kemiğin yeniden şekillenebilmesi için, olgun kemiği parçalayacak hücrelerin bulunması gerekir. Bu görevden sorumlu hücreler osteoklastlar; Howship lakunalarında kemik yüzeyinde bulunan makrofajlardan üretilmiş çok çekirdekli hücrelerdir. (25)

2.1.2. Kemik dokusunun yapısı

Kemik dokusu; içinde ara madde, ara madde içinde lifler ve kemik hücreleri bulunan özelleşmiş bir bağ dokusudur. (26)

Periosteum, iç katmanında osteoblast benzeri hücreler olan, fibrotik dış katmanında ise mikrovasküler ve sinir ağlarıyla birlikte fibroblast, kollajen ve elastin olan 2 tabakalı bir yapıdır. (27) Bu bileşenler periosteuma mekanik stabilite sağlar. (28)

Endosteum; zengin bir kan desteğine sahip ve içinde mezenkimal kök hücreleri olan, periosteumun yapısına benzer bir histolojik yapıya sahiptir. (29) Yüksek derecede vasküler bağ dokusu içeren endosteum, metabolizmanın ve kemiğin yenilenmesinde aktif rol oynar. (30)

Kemik Hücreleri

Osteoprogenitör hücreler

Osteoprogenitör hücreler, mezenşimal kök hücrelerden oluşmuştur. Oval çekirdeklere sahip, iğ şeklinde hücrelerdir. Periosteum, havers kanalları, endosteum, volkmann kanalları ve medüller kanallarda bol miktarda bulunurlar. (31–33) Osteoprogenitör hücreler, multiple hücrelere farklılaşabilen multipotent stromal hücrelerdir [örn. osteoblastlar (hücre dışı kemik matrisinin salgılanmasından sorumludur) ve osteositler (olgun kemik hücreleri)]. Kendi kendini yenileme ve immünsüpresif özellikleri, terapötik ajan olarak büyüme potansiyelleri; rejeneratif tıpta çeşitli doku tiplerinin geliştirilmesinde ve korunmasında katkıda bulunur. (34,35)

Osteoblastlar

Osteoblastlar, kemik oluşumundan sorumlu, mononüklit küboid hücrelerdir. Aynı zamanda kondrosit, kas, yağ, bağ ve tendon hücrelerine de farklılaşabilen olgunlaşmamış mezenkimal kök hücrelerden oluşur. (36)

Kemik morfogenik proteinlerinin (BMP) mezenkimal kök hücrelerini osteoblast fenotipine göre kontrol ettiği düşünülmektedir. BMP'ler; kemik oluşumu kadar nörogenez, böbrek, bağırsak ve diş gelişimi gibi temel süreçleri de etkileyen morfojenler olarak görev yapan transforming büyüme faktörü-β (TGF-β) ailesinin üyeleridir. (37)

Osteoprogenitör hücreler osteoblastlara farklılaşmaya başladığında, bir dizi genetik markeri eksprese etmeye başlarlar; hidroksiapatitin daha sonra mineralleşmesi için gerekli olan kollajen I'i salgılarlar. (38) Salgılanan kollajen osteoitleri oluşturur. Osteoblastlar; kalsiyum tuzları ve fosforun kandan çökelmesine ve kemik dokusunu mineralize etmek için yeni oluşturulan osteoid ile birleşmesini sağlar.

Osteoblastlar ayrıca kemiğin mineralleşmesinde rol oynayan alkalin fosfatazın üretilmesinde rol oynar. (39)

Osteoblastlar yeni kemik yapmayı bıraktıklarında matris içinde sıkışıp kalabilirler ve osteositlere dönüşebilirler. Bazı osteoblastlar yeni kemiğin yüzeyinde kalır ve inaktif kemik hücrelerine dönüşür, geri kalanı apoptoz geçirir ve ayrışır. (40)

Osteositler

Osteositler, iskeletsel olarak olgun erişkin kemik dokusu hücrelerinin %95'ini oluşturan, en sık görülen hücre tipidir. (41)

Ek olarak, osteositler, bitişik osteoitlere genişleyerek kendi aralarında bir ağ oluşturur. Bu lacunar-canalicular ağı, besin ve atık transferinde ve gap junctionlar sayesinde osteositler arasındaki iletişim için kullanılır. (42)

Osteosit tanımı, fonksiyonunu değil, konumunu (mineralize matrisle çevrili hücreler) açıklar; osteoblastlar ürettikleri matriste sıkışıp kaldıklarında, osteositler olarak adlandırılırlar. Osteositler, kemik ve mineral homeostazının dinamik doğasını düzenlemede önemli rol oynar. (41)

Osteoklastlar

Osteoklastlar, 10- 20 çekirdek içeren dev hücrelerdir. Yüzey integrinlerini, vitronektin adı verilen bir kemik proteinine bağlayarak kemik matrisine yakından bağlanırlar. Bu bağlanma sonucunda, osteoklast, altındaki kemiğin bir bölgesini kapatır ve kemiği rezorbe eden bir mikro-ortam oluşturmasını sağlar. Bağlandığı alan boyunca asit ve proteaz salgılar, bunlar kemik mineralini çözer ve organik matrisi tahrip ederler. (43)

Kemik Matriks

Kemik dokusunda hücreler arasını dolduran madde kemik matriksi olarak adlandırılır. İnorganik ve organik madde olarak iki bölümden oluşur. (44)

Organik madde

Yaklaşık olarak %90'ı Tip-1 kollajenden oluşan organik maddenin geri kalan kısmında ise glikozaminoglikan ve glikoproteinden oluşan madde bulunur. (45,46)

İnorganik madde

Kemik dokunun inorganik kısmı büyük oranda kalsiyum fosfat ile kalsiyum karbonat ve geri kalanında da kalsiyum florit, magnezyum sülfat, kalsiyum florit ve magnezyum hidroksitten oluşmuştur. Yaş ilerledikçe esnekliği azalarak kırılgan hale gelen inorganik kısım içerisindeki kalsiyum ve fosfatlar birleşerek hidroksiapatit kristalini [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] oluştururlar. (31,47)

Periosteum ve Endosteum

Başlıca işlevleri; beslenme ve koruma olmakla birlikte kalınlaşma ve defekt onarımı için osteoblastların devamlılığını sağlamaktır. (48,49) Periostun dışı, fibroblast, kollajen ve elastik liflerden (stratum fibrosum) oluşur. İç tabaka (stratum germinativum) bölünerek osteoblastlara farklılaşabilen hücreler (astar hücreler) tarafından oluşturulur. Kök hücreler kemik büyümesi ve onarımı için önemli rol oynarlar. Sharpey lifleri, periosteum ve kemik arasında bağ kuran kolajen lif demetleridir. (50)

Progenitör hücreler ve az miktarda bağ dokusundan oluşan endosteum ise periosteumdan daha incedir ve kemiğin iç boşluklarını doldurur. Endosteal sınır hücreleri, iç kortikal yüzey ve Havers kanal duvarları üzerinde devamlı hücre hattı oluşturan osteoblastlardır. (50)

2.1.3. Kemik tipleri

Kemik tipleri mikroskobik düzeyde primer kemik ve sekonder kemik olarak ikiye ayrılırlar. (50)

Primer Kemik

Örgü kemik ve lameller kemik, osteosit ve kollajen liflerin düzenlenmesine göre belirlenir. Örgü kemik (primer kemik) yalnızca kemik gelişim ve onarımı sırasında,

dolayısıyla osseointegrasyonda da bulunur. Mineral içeriği (yüksek radyolusensi) düşüktür. Kollajen lifler lameller formuna göre daha düzensiz şekilde dizilirler. Bu tip kemik sütur bölgeleri hariç lameller kemik ile yer değiştirir. (50)

Sekonder Kemik

Sekonder kemikte, kollajen lifler ve diğer matris bileşenleri, Havers kanalları etrafında 3-7 mm kalınlığında lameller oluşturarak Havers sistemi ya da osteon olarak adlandırılan sistemi meydana getirirler. (51) Lameller arasında, kanal boyunca osteositlerin hücre gövdeleri yerleşir. Her kanal beslenme damarları, sinir lifleri ve gevşek bağ dokusunu içerir ve kemik iliği boşluğu ve periosteum arasında iletişim kurar. Volkmann kanalları dışa açılan daha büyük kanallardır. Kanal sisteminin tamamı, karmaşık ve hassas bir mikro sirkülasyonu yansıtmaktadır. (52)

Her bir osteon, az miktarda kolajen lifi (sement) içeren mineralize matris ile çevrilidir. Dış ve iç tabakalar arasında osteonlar ve çoğunlukla düzensiz şekilli ara tabakalar bulunur. (50)

Sekonder kemik; kortikal (kompakt, sıkı) kemik ve kanselöz (spongiyöz, süngerimsi) kemik olmak üzere 2 şekilde görülür. İskeletin tamamının %80'i kanselöz kemikken, %20'si kortikal kemiktir. (53)

Kompakt (Kortikal, Sıkı) Kemik

Kompakt kemik, osteon ya da havers sistemi diye adlandırılan birimlerden oluşmuştur. 20-100 μm genişliğinde olan havers kanalları yaklaşık 1-2 tane damar içerirler. İnsan iskeletindeki bütün kemiklerin dış yüzeylerinde kompakt kemik bulunurken; uzun kemiklerde diyafiz kısmında kompakt kemik olup, medullar kaviteye bakan kısmında çok az spongiyöz kemik vardır, kısa kemiklerde ise merkezde spongiyoz kemik olup dışta kompakt kemik vardır. (54)

Spongiyöz (Süngerimsi, Kanselöz) Kemik

Spongiyöz kemikler; genel olarak kısa ve uzun kemiklerin epifiz ve metafiz bölgelerinde ve yassı kemiklerin iç kısımlarında bulunan, yüksek trabeküllü yapıya sahip

kemiklerdir. Trabeküller arasında da içleri kemik iliğiyle dolu olan düzensiz boşluklar bulunur. Bu tip kemiklerde Volkmann ve Havers kanalları bulunmaz. (53,54)

2.1.4. Kemik oluşumu

Kemik ossifikasyonu veya osteogenezi, embriyolojik gelişimin altıncı veya yedinci haftalarında başlayıp ortalama yirmi beş yaşına kadar devam eden kemik oluşum sürecidir. Her ikisi de mezenkimal doku öncüsü ile başlayan ama kemiğe dönüşümleri farklı olan intramembranöz ve endokondral olmak üzere iki tip kemik ossifikasyonu vardır. İntramembranöz kemikleşmede mezenkimal doku doğrudan kemiğe dönüşür ve kafatası, klavikula ve kraniyal kemikleri oluşturur. Endokondral kemikleşme ise mezenşimal doku ile başlar; oluşan kıkırdak doku, kemik dokuya dönüşür ve uzun kemikleri ve aksiyal iskeletin kalanını oluşturur. (55)

İntramembranöz Kemikleşme

Mezenkimal hücrelerin, osteoblast adı verilen kemik yapımında rol alan hücrelere farklılaşması ile başlayan; mezenkimal dokunun doğrudan kemiğe dönüşmesini içeren kemikleşme türüdür. Osteoblastlar, kümeler halinde gruplaşıp kemikleşme merkezi oluşturarak; kalsiyumu bağlayabilen, mineralize olmayan kollajen-proteoglikan matrisi olan osteoidi salgılarlar. Kalsiyumun osteoide bağlanması ile matris sertleşir, osteoblastlar tutulur ve osteoblastlar osteositlere dönüşür. Osteoid; osteoblastlar tarafından salgılanmaya devam ettikçe, trabeküler/kansellöz/spongiyoz kemiği yapan, sonunda kırmızı kemik iliğini oluşturacak kan damarlarını çevreler. Kemik yüzeyindeki mezenkimal hücreler periosteumu oluşturur, periosteumun iç yüzeyindeki hücreler osteoblastlara farklılaşır ve mevcut matriksin paraleline osteoid salgılar, böylece tabakalar oluşturur. Bu katmanlara topluca kompakt/kortikal kemik denir (56).

Endokondral Kemikleşme

Mezoderm kaynaklı mezenkimal hücrelerin kondrositlere farklılaşması ile başlayan bu işlem, hiyalin kıkırdağın kemik ile yer değiştirmesini içerir. Kondrositler hızla çoğalır ve kıkırdak modelini oluşturmak için hücre dışı bir matris salgılar. Kıkırdak modeli, gelecekteki kemiğin şekline benzeyen hiyalin kıkırdak ile perikondrium adı verilen bir zar içerir. Kemik modelin merkezindeki kondrositler hipertrofiye uğramaya ve ürettikleri

matrise kollajen X ve daha fazla fibronektin eklemeye başlar; bu değiştirilmiş matris kalsifikasyona izin verir. Hücre dışı matrisin kalsifikasyonu besinlerin kondrositlere ulaşmasını önler ve apoptoz geçirmelerine neden olur. Ortaya çıkan hücre ölümü kıkırdak şablonunda boşluklar yaratır ve kan damarlarının gelmesine izin verir. Kan damarları daha sonra boşlukları daha da büyütür ve perikondriyumun periosteum dönüşümünü tetiklerler. Osteoblastlar daha sonra diyafiz bölgesinde, ana ossifikasyon bölgesi olacak kalınlaşmış bir kompakt kemik bölgesi oluşturur. Kemik, diyafizdeki kıkırdağın yerini alırken; kıkırdak, kemik uzunluğunu arttırarak kemik uçlarında çoğalmaya devam eder. Bu proliferatif alanlar, doğumdan sonra ve erken erişkinlik döneminde kemiklerin longitudinal büyümesini sağlayan epifiz plakları (büyüme plakları) haline gelir. Doğumdan sonra, bu işlemler epifiz bölgesinde kendini tekrar eder; sekonder ossifikasyon merkezinin oluştuğu yer burasıdır (57) .

2.1.5. Kemik İyileşmesi

Canlıların yaşadıkları süre boyunca hücre yapımı ve yıkımı gibi metabolik faaliyetleri belli bir düzen içerisinde devam eder.

Sert dokunun anatomik bütünlüğü bozulduğunda, tamir reaksiyonları gibi fizyolojik olaylar devreye girer ve kemik dokusunda herhangi bir skar oluşmadan yenilenebilir (58).

Kemik iyileşmesi dönemleri, enflamatuar dönem, onarım dönemi ve yeniden şekillenme dönemleridir (59).

Enflamatuar Dönem (1-4 gün)

Herhangi bir kemik dokusunda travma meydana geldiğinde ilk olarak enflamasyon oluşur; matrikste hasar meydana gelir, hücre ölümü ve periostta yırtıklar oluşmaya başlar.

Defekt bölgesinde, damarların yaralanmasıyla, kan ve lenf sıvısı birikir, pıhtılaşmayı sağlamak için trombotik faktörler bölgeye toplanır ve bu sayede moleküler aracılar salınmaya başlar; hematom oluşur. Hematom bölgesinde, hücre göçünde ve onarımda görev alacak, trombositler, büyüme faktörleri ve proteinler salınır (60).

Travmadan sonra ilk 24 saatte sırasıyla; arteriyollerde geçici daralma, histamin salgısı artışıyla damar ve venüllerin genişlemesi, vazodilatasyon ve plazmanın eksüdasyonuna bağlı ödem meydana gelir.

Sonraki 48 saat içinde de hematom bölgesi organize olarak; daha sonra hücre çoğalmasının başlayacağı fibrinden bir yapı oluşturur (58).

Onarım Dönemi (2-40 gün)

Defekt bölgesindeki granülasyon dokusundan, periosteumdan ve daha az da endosteumdan köken alan bağ dokusu kaynaklı pluripotent hücrelerin rol aldığı onarım dönemi yapısal olarak 7-12 gün sürer.

Defekt bölgesindeki mezenşimal hücrelerin yoğunluğu nedeniyle granülasyon dokusu oluşur. Bu bölgede ilk değişikliğe uğrayan fibroblastlar kollajen, kondroblastlar kollajen ve glikozaminoglikan, osteoblastlar ise osteoid salgılarlar (61).

Damarlanmanın daha iyi olduğu kemiğe yakın bölgelerde hücreler osteoblastlara dönüştüğünden bu bölgede trabeküller, orta kısımda kondroblast ve kondrositlere farklılaşan hücreler sayesinde kıkırdak doku, en dışta da periosteum bulunur (60,61).

İlk 7- 12 günlük sürenin sonunda yumuşak kallus; fibröz doku ve kıkırdaktan meydana gelmiştir. Yaralanmadan sonraki dönemde kallus oluşumu ve mineralizasyonu 4. ve 16. haftalar arasında gerçekleşir (60,61).

Yeniden Şekillenme Dönemi (25-100.gün)

Kemiğin iyileşme dönemleri içerisinde en uzun süren kemiğin yeniden şekillenme döneminde, düzensiz haldeki sert kallus daha düzenli haledki lameller kemiğe dönüşür. Bu dönem normalde 4-16 hafta sürerken yıllar boyunca da sürebilir.

1892 yılında Wolf, kemiğin işlevi ve stres arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Bu kanuna göre; stres altındaki kemiğin içbükey kısmında osteoblastik aktivite sayesinde kemikleşme olurken; dışbükey kısmında osteoklastik aktivite sayesinde rezorbsiyon meydana gelir (59,61,62)

2.1.6. Kemik iyileşmesini etkileyen faktörler

Yaş

Yaş ilerledikçe hücre yenilenmesi, yeni sert doku oluşumu ve defektli bölgenin yeniden şekillenmesi yavaşlar. (58)

Sistemik durum ve kullanılan ilaçlar

Anemi, diyabet, raşitizm, beslenme bozuklukları, tüberküloz, kronik hastalıklar, iltihabi hastalıklar, hiperemi gibi sistemik durumların varlığında kemik iyileşmesinde gecikmeler olduğu belirtilmiştir. (26)

L-Dopa, klonidin, kondroitin sülfat, hiyalüronidaz ve dikumaral kemik iyileşmesine yardım eder. (58) Son dönemlerde yapılan çalışmalarda lazer tedavisinin de sert doku iyileşmesinde etkili olduğu bulunmuştur.(20) Yine son zamanlarda sık çalışılan bir konu da hiberbarik oksijen tedavisinin iyileşme üzerindeki etkileridir. 2-3 atm basıncında, günde ortalama 2 saat kadar uygulanan oksijenin kemik iyileşmesinde olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir. (58)

İndometazinin yüksek dozlarda alınmasının ise kemik iyileşmesi üzerinde olumsuz yönde etkisi olduğu düşünülmektedir. (58)

Hormonlar

Kemik iyileşmesi üzerinde etkili olan hormonlar denildiğinde akla ilk olarak parathormon ve kalsitonin gelir. Kalsitonin hem trabeküler hem de kompakt yapıdaki kemikte yapımı arttırdığı için iyileşmeyi olumlu yönde etkiler. PTH ise osteoklast sayısını arttırarak yeniden şekillenmeyi; osteositleri uyararak da osteolizisi hızlandırır, böylece kalsitoninin anatagonisti olarak çalışır. (26,63)

İnsülin, büyüme hormonu ve tiroid hormonlarının kemik iyileşmesine yardım ettiği düşünülürken; kortizonun ise kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği ileri sürülmüştür. (58)

Vitaminler

A vitamini eksikliğinde kemik oluşumu engellenir, normal alındığında iyileşmeye yardım eder, fazla alındığında ise sert doku iyileşmesi gecikir. (64)

C Vitamini, dolaylı olarak kemik iyileşmesinde olumlu etki gösterir. (65)

D Vitamini eksikliğinde kemikte kalsifikasyon azalır, normal dozda alındığında kemikte iyileşmeyi arttırır, toksik dozda alındığında ise iyileşmeyi olumsuz yönde etkiler. (26,66)

2.2. Greft Materyalleri

Diş kaybı, periodontal hastalık, fasiyal ve dentoalveolar travma, odontojenik ve nonodontojenik kist ve tümörler, oral patolojik lezyonlar gibi birçok durum oral ve maksillofasiyal bölgede kemik kaybına sebep olabilir. (67) Küçük defektlerden mandibulektomi defektlerine kadar farklı boyut, şekil ve pozisyon gösteren defektler rekonstrüksiyon cerrahisi ile onarılabilir. (68)

Oral ve maksillofasiyal bölgede uygulanan rekonstrüktif cerrahide; kemiğe yeterli boy ve genişlik kazandırılarak çenelerde uygun morfoloji oluşturulur, mandibula ve maksillanın devamlılığı yeniden sağlanarak çenelerin birbirlerine göre uygun pozisyonları sağlanır, kemikte yeterli hacim sağlandığında ve fasiyal kontürler yeniden oluşturulduğunda yumuşak dokunun da uyumuyla kraniyofasiyal iskeletin estetik ve fonksiyonu tekrardan sağlanmış olur. (2,69)

Kemik, kandan sonra en fazla transplante edilen ikinci dokudur. Kemiklerde bulunan defektlerin onarımı için hala altın standart; histolojik olarak uyumlu olma ve non-immunojenik olma gibi bir kemik greftinden beklenen özellikleri karşıladığı için otolog kemik greftleridir. (70,71) Tüm bu olumlu özelliklerinin yanında; ikinci bir cerrahi gerektirmesi, morbidite, deformite, skar, yüksek cerrahi risk gibi komplikasyonları ve defekt onarımı için geniş kemik grefti gerekliliğinde yetersiz kalması gibi özelliklerinden dolayı son zamanlarda; Amerika Birleşik Devletleri'nde allogreftler, Avrupa'da ise sığır ksenogreftleri otogreftlerin yerini almaya başlamıştır. (72,73)

2.2.1. Greft materyallerinin fizyolojisi

Greftler fizyolojik olarak;

- Osteogenezis,
- Osteokondüksiyon,
- Osteoindüksiyon mekanizmaları ile kemik oluştururlar.

Osteogenezis

Kemik yapım hücrelerini besleyen ve destekleyen greftler osteojenik olarak adlandırılırlar. Osteojenik greftlere en iyi örnek 'altın standart' olarak adlandırılan otojen kansellöz kemik greftleridir. (74)

Kansellöz otogreft; kansellöz kemik tabakasındaki tamamen farklılaşmış osteoblastlardan, kemik iliği bileşenindeki farklılaşmamış mezenşimal kök hücrelere (MSC) kadar uzanan bir hücre karışımı sağlar. MSC; lokal biyolojik ve mekanik ortamlara yanıt verebilir ve sekonder kemik iyileşmesinde herhangi bir hücresel bileşene farklılaşabilir, bu nedenle güçlü kemik iyileşme potansiyeli sunar. (75)

Otojen kansellöz greftler kolaylıkla iliak krestten, ilium, sternum ve humerustan elde edilebilirler. (76,77)

Osteojenik materyal için diğer bir örnek de; MSC, osteojenik veya kondrojenik hücreler ve kemik rejenerasyonunu stimule eden bazı biyoaktif proteinleri içeren kemik iliğidir. (78,79)

Osteokondüksiyon

MSC ve diğer yapıların grefte göç etmeleri ve orada çoğalabilmeleri için çatı görevi üstlenen materyaller osteokondüktif olarak adlandırılırlar. (74) Bunlar; MSC, osteoblastlar, osteositler, kondroblastlar ve kondrositlerin bağlanması ve hücresel proliferasyon için uygun bir çerçeve sunan üç boyutlu materyallerdir. (80,81)

Doğal olarak osteokondüktif materyal içeren maddelere örnek olarak otojen kansellöz kemik veya deproteinize kemik örnek olarak verilebilir. Sentetik malzemeler arasında ise hidroksiapatit, kollajen, trikalsiyum fosfat, apatitik kalsiyum fosfat, kalsiyum

sülfatlar, poröz koralin seramikleri, biyoaktif cam, kalsifiye trigliseritler veya polimerlerin polihidroksi asit ailesi (polilaktid, poliglikolid) bulunur. (80–82)

Osteoindüksiyon

Kemik yapımının meydana gelmediği bir bölgeye yerleştirildiğinde kemik oluşumunu indükleme kapasitesine sahip maddeler osteoindüktif olarak adlandırılırlar. (74,83)

Bu maddeler göç için MSC ve hücrelerini kullanır (kemoatraksiyon ve göç), daha sonra kemik kallusunu oluşturmak için hücre çoğalmasını uyarır (çoğalma ve farklılaşma).

Osteoindüktif maddelere en iyi örnek demineralize kemik matriksidir (DKM). Kemik oluşumunu indükleyen sitokinlerden bir diğeri olan kemik morfogenetik proteinleri de (BMP), transforming büyüme faktörü (TGF-b) ailesinin üyelerindendir. (84)

2.2.2. Oral ve Maksillofasiyal bölgede yapılan cerrahilerde kullanılan greft materyallerinin sınıflandırılması

Kemik iyileştirme özellikleri olduğu bilinen, doğal veya sentetik kökenli materyallerden oluşan kemik greftleri; histolojik yapıları, embriyolojik kökenleri, form ve kan desteklerine göre sınıflandırılabilirler. Kemik greftleri köken aldıkları maddeye göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler;

1. *Otogreftler;* hastanın kendi kemiğinden elde edilen, verici ve alıcı aynı kişi olduğu için antijenik özelliklere sahip olmayan greftlerdir; *izogreftler ise* aynı türden elde edilirler ve aynı antijenik özellikleri paylaşırlar (ikizler);
2. *Allogreftler;* donör ve alıcı aynı türden iki farklı insan olduğundan antijenik özellikleri ortadan kaldırmak için işlenmiş greftlerdir;
3. *Ksenogreftler;* insandan farklı türlerden elde edilmiş greftlerdir;
4. *Sentetik kemik greftleri*; doğal kemik dokusunu taklit etmek için geliştirilmişlerdir. (85–87)

Kemik iyileşmesi için kullanılan greftlerde aranan özellikler aşağıdaki gibi olmalıdır;

- Osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif olmalı;

- Anjiyojenezi uyarmalı;
- Antijenik, teratojenik veya kanserojen reaksiyonlara sebebiyet vermemeli;
- Yeterli miktarlarda elde edilebilmeli;
- Yeterli destek ve stabiliteye sahip olmalı;
- Minimum morbidite ve komplikasyona neden olmalı;
- Hidrofilik yapı içermeli;
- Kullanımı kolay olmalı;
- Düşük maliyetli olmalı. (88)

Otogreftler (Otojen Greftler)

Otogreftler, mezenşimal kök hücrelerin farklılaşmasına katkıda bulunduğundan, hücrelerin donörden alıcı bölgeye canlı kalmasını sağladığından, osteojenik özellikleri nedeniyle 'altın standart' olarak kabul edilir. Konak ile aynı biyolojik orijini paylaştığından immünolojik reaksiyon riskini ya da konak red cevabını sıfırlamayı, başarı oranını da >% 95 elde etmeyi sağlar. (89,90)

Dezavantajları düşünüldüğünde ise; sekonder travma yaratılması, özellikle geniş hacimli kemik alındığında, artmış morbiditeye ve bazen hastanın sistemik sağlığının bile etkilenmesine sebep olabilir. Ayrıca, özellikle intraoral greft bölgeleri seçildiğinde sınırlı miktarda kemik elde etme, kronik postoperatif ağrı ve hipersensitivite olasılığı da dezavantajları arasındadır. (3)

Çene kemiklerindeki defektler için greft gerekliliğinde intraoral ve ekstraoral donör sahaları tarif edilmiştir. İntraoral greft sahalarının ekstraoral bölgelere göre; cerrahi alan olarak erişim kolaylığı, donör ile alıcı bölge arasındaki göreceli yakınlık, kalıcı cilt skarına sebep olmaması ve minimal postoperatif morbidite açısından avantajları vardır. (91)

Klinisyen, büyük defektlerin onarımı gerektiğinde, çok daha fazla hacimde kemik grefti sağlayabildiği için ekstraoral bölgeleri tercih edebilir. Bu gibi durumlarda genel anestezi ihtiyacı, hospitalizasyon ve klinisyenlerin uzmanlık düzeyinde eğitimleriyle birlikte azalmış morbidite beklenmektedir. (89)

Donör sahasının seçimi, rekonstrükte edilecek kemik defektinin özellikleri, doktorun kişisel deneyimi ve tercih edilecek tedavi planının hasta tarafından kabulü ile belirlenir. (92-107)

İntraoral ve Ekstraoral Otojen Greft Sahaları

Ekstraoral greft sahaları

- Cranium;

Avantajları; yavaş rezorbe olur, yüksek stabilite ve düşük donör saha morbiditesi gösterir, istenilen miktarda geniş kemik grefti elde edilebilir ve skar bölgesi saçlı bölge tarafından gizlenebilir.

Dezavantajları; esas olarak kortikal kemiktir, genel anestezi gerektirir.

Komplikasyonları; dural yaralanmalar, epidural hematom ve alopecia (kellik) gibi komplikasyonlarla karşılaşılabilir. (92)

- Fibula;

Avantajları; istenilen miktarda kortikokansellöz kemik grefti elde edilebilir.

Dezavantajları; uzun insizyon yapılması gerekir ve genel anestezi gerektirir.

Komplikasyonları; eklem hareketleri kısmen etkilenebilir, ayak bileğinde güçsüzlük, kas zayıflığı görülebilir ve bölgeye ulaşım için yapılan uzun insizyon sonrası uzun skar kalabilir. (93)

- İliak krest;

Avantajları; istenilen miktarda geniş kemik grefti elde edilebilir ve onlay greftleme için ideal bir kemik greftidir.

Dezavantajları; ilk yerleştirilen grefte göre %12-60 rezorbsiyon oranı ile karşılaşılabilir ve genel anestezi gerektirir.

Komplikasyonları; pelvik instabilite, kırık, heterotopik kemik oluşumu, fistül, üretal yaralanma, iliak herni gibi komplikasyonlar görülebilir. (94)

- Radius;

Avantajları; genel anestezi gerektirmez, kortikokansellöz kemik içerir.

Dezavantaları; yeterli greft elde edilemeyebilir.

Komplikasyonları; De Quervain tenosinoviti, lokal yumuşak doku enfeksiyonları, kırık, superficial radial sinir nöromaları gibi istenmeyen durumlar görülebilir. (95)

- Kosta;

Avantajları; greftin yüzey alanını iki katına çıkartmak için ayrılabilir, donör saha rejenere olabilir, büyük defektleri kapatabilecek kadar kemik uzunluğu içerir.

Dezavantajları; esas olarak kortikal kemik içerir.

Komplikasyonları; pnömotoraks, plöritik ağrı, göğüs duvarı depresyonu gibi bazı komplikasyonlarla karşılaşılabilir. (96)

- Tibia;

Avantajları; geniş miktarlarda kansellöz kemik elde edilebilir, minimal skar görülür, lokal anestezi ile opere edilebilir.

Dezavantajları; iliak kemikle karşılaştırıldığında kansellöz kemik kalitesi daha düşük seviyededir.

Komplikasyonları; işlem sonrası yürümede rahatsızlık, kırık, ödem, parestezi görülebilir. (97)

İntraoral greft sahaları

- Anterior maksiller sinüs duvarı;

Avantajları; alıcı ve verici sahaların birbirine yakındır, düşük rezorbsiyon oranı gösterir.

Dezavantajları; esas olarak kortikal kemikten oluşur.

Komplikasyonları; Schneiderian membran perforasyonuna sebebiyet verebilir. (98)

- Anterior nasal spina;

Avantajları; greft alımı kolaydır, düşük morbidite oranı gösterir.

Dezavantajları; istenilen oranda kemik miktarı elde edilemeyebilir.

Komplikasyonları; istenmeyen estetik değişiklikler görülebilir, membran tabanı perfore olabilir. (99)

- Ramus;

Avantajları; simfiz bölgesiyle karşılaştırıldığında hastalar tarafından daha çok tercih ediliyor.

Dezavantajları; istenilen miktar ve şekilde greft elde edilemeyebilir, esas olarak kortikal kemik içerir.

Komplikasyonları; nervus alveolaris inferior ve/veya lingual sinir hasarı, kırık, hematom, trismus gibi komplikasyonlarla karşılaşılabilir. (100)

- Koronoid proses;

Avantajları; skar olmaması, düşük morbidite oranı, kolay greft elde edebilmesi avantajlarından bazılarıdır.

Dezavantajları; hospitilizasyon gerektirir.

Komplikasyonları; trigeminal sinirin bukkal dalına zarar verilebilir, trismus görülebilir. (101)

- İnsisiv fossa;

Avantajları; kolay greft elde edilebilir, osteoprogenitör hücreler ve kortikokansellöz kemik içerir.

Dezavantajları; tip IV kemiktir.

Komplikasyonları; dişlere zarar verilebilir. (102)

- Mandibular simfiz bölgesi;

Avantajları; kolay kemik grefti elde edilir, kortikokansellöz kemik içerir (esas olarak kansellöz kemiktir), ramus bölgesinden alınan greftlerle karşılaştırıldığında daha düşük morbidite oranı gösterir.

Dezavantajları; çok fazla postoperatif komplikasyon görülebilir, küçük-orta boyuttaki defektler için kullanılabilir.

Komplikasyonları; submental ve sublingual arterlere zarar verilebilir, mandibular diş köklerine zarar verilebilir, mental sinirde parestezi meydana gelebilir, böylece alt dudak duyusunda da değişiklikler oluşabilir, fasiyal kontürde değişiklik olabilir, hematom ve oroantral fistül görülebilir. (103)

- Maksiller tuber bölgesi;

Avantajları; düşük morbidite oranı görülür, kemik grefti alımı kolaydır ve kortikokansellöz kemik içerir.

Dezavantajları; yetersiz kemik kalite kantitesi görülür.

Komplikasyonları; oroantral fistül ve hematomla karşılaşılabilir. (104)

- Damak;

Avantajları; düşük morbidite oranı gösterir.

Dezavantajları; sınırlı kemik kantitesi gösterir ve bölgeye ulaşım zordur.

Komplikasyonları; nasal taban perfore olabilir ve bölgedeki dişlere zarar verilebilir. (105)

- Torus bölgesi;

Avantajları; kemik grefti almak kolaydır ve düşük morbidite oranı gösterir.

Dezavantajları; esas olarak kortikal kemik içerir.

Komplikasyonları; lingual sinire ve ağız tabanındaki vasküler yapılara zarar verme olasılığı vardır. (106)

- Zigoma;

Avantajları; kemik grefti almak kolaydır ve kortikokansellöz kemik içerir.

Dezavantajları; sınırlı kemik kantitesi içerir.

Komplikasyonları; oküler komplikasyonlarla karşılaşılabilir. (107)

Allogreftler (Allojenik Greftler)

Allogreftler; farklı boyut ve şekillerde olabilen, kortikal, kansellöz veya kortikokansellöz greftler halinde bulunabilen, aynı türdeki farklı bireylerden canlı olarak veya kadavra kemiğinden elde edilen greftlerdir. Farklı bireylerden elde edildikleri için ayrıntılı sosyal ve tıbbi geçmiş ve serolojik muayeneler de dahil olmak üzere kapsamlı donör taramasının yapıldığı kemik bankalarından seçilirler, bağışıklık cevabını nötralize

etmek ve bulaşıcı hastalıkların bulaşmasını önlemek için çeşitli işlemlerden geçirilirler. (108)

Allojenik greft tipleri;

Taze Donmuş Kemik: Enzimler tarafından bozunmayı önlemek için −800°C'de dondurulmuş bu tip greftler; ışınlama, liyofilizasyon veya demineralizasyon işlemlerinden geçmezler. Yüksek derecede bağışıklık yanıtı oluşturdukları ve hastalık geçişlerine sebep olduklarından artık kullanılmamalarına rağmen; BMP'lerin varlığı sayesinde en yüksek osteokondüktif ve osteoindüktif özelliklere sahiplerdir. (109)

Dondurularak Kurutulmuş Kemik Allografti: Demineralize edilmeden dehidratasyon ve donma işlemlerinden geçirilerek antijenik özellliğin azalmasını sağlar. Sadece osteokondüktif potansiyele sahiptir. (109)

Demineralize Dondurularak Kurutulmuş Kemik Allografti: Çeşitli işlemler sonucunda kemiğin inorganik kısmı elimine edilir ve içerisinde BMP lerin bulunduğu organik kısım kalır. Osteokondüktif ve indüktif özellikler gösterirler. (87,110)

Allojenik greftlerin avantajları;

- Yeterli miktar, boyut ve şekillerde elde edilebilir,
- Öngörülebilir sonuçları vardır,
- İlave bir donör saha cerrahisi gerektirmez.

Dezavantajları;

- Esas olarak kortikal kemikten oluşur ve tip IV kemiktir,
- Genel anestezi ve hospitalizasyon gerektirir,
- Uzun bir insizyon yapılması gerekir,
- İlk alınan kemik grefti %12-60 oranında rezorbe olur,
- Risk çok az olmasına rağmen donörden alıcıya hastalık ve yeni bilinmeyen patojenler iletilebilir,

- HIV, Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü ve Treponema serolojik belirteçleri için ek testler yapılması gerekir,
- Yüksek immunojenik yanıt, otojen greftlere kıyasla daha az revaskülarizasyon ve integrasyon oranı görülür,
- Kemik allografti; standart bir doku olmadığı için donörlerin yaşı, cinsiyeti ve tıbbi durumu ile birlikte değişiklik gösterebilir,
- Kuvvetli bir sterilizasyon işlemi, hastalığın bulaşma ve enfeksiyon riskini ortadan kaldırsa da kemik hücrelerini ve proteinleri tahrip ederek osteojenik ve osteoindüktif özellikleri azaltabilir. (108,111,112)

Heterojenik Greftler (Ksenogreftler)

Bu greftler, alıcıya göre farklı türlerin donörlerinden üretilir, genellikle sınırlı rezorpsiyon potansiyeli ile birlikte osteokondüktif özelliklere sahiptir ve genelde büyüme faktörleri veya başka tipteki kemik greftleri ile birleştirilerek kullanılırlar.

Uygun maliyetle seri üretim yapılabilen bu tip kemik greftlerinin dezavantajları arasında kemik özelliklerinin insanlara göre farklılık göstermesi, hastalık bulaşma riski, immünojenite uyarılması ve allogreftlerde olduğu gibi yapılan prosedürlerin greftin fizikokimyasal özelliklerini etkileyebilmesi sayılabilir. (112)

Sığır, at, domuz, alg, mercan kaynaklı olabilen ksenojenik kemik greftleri içerisinde günümüzde en sık kullanılan greft tipi; sığır kaynaklı kemik greftleridir. (113)

Sığır Kökenli Kemik Greftleri: Liyofilize, deproteinize ve osteokondüktif özellikteki bu kemik greftleri en çok kullanılan ksenogreftlerdir. (114) Bağışıklık reaksiyonlarından, alerjilerden ve bulaşıcı hastalıklardan kaçınmak için uygulanan yüksek sıcaklıklardaki işlemlerin hidroksiapatit yapısını değiştirebileceği düşünülmektedir. (115–117)

2019 yılında yayımlanan bir sistemik derlemede, en sık kullanılan sığır kaynaklı ksenojenik kemik grefti materyalinin Bio-Oss (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) kemik grefti olduğu ve çalışmalarda otojen kemik greftleriyle karşılaştırıldığında ümit verici sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir. (118) Aynı makalede, materyalin öne çıkan iyi özellikleri; yeterli yeni kemik oluşumu, düşük rezorbsiyon oranı,

osteokondüktif özellikler ve remodelling sırasında meydana gelen doğal rezorbsiyonu kompanse edebilmesi olarak sıralanmıştır. (119) Bio-Oss'un kullanım alanlarından bazıları da sinüs augmentasyonu, (120) çekim soketi dolumu (121) ve periodontal defektlerin tedavisi olarak belirtilmiştir. (122)

Schlegel ve arkadaşları, beagle köpeklerinde yaptıkları bir çalışmada, maksiller sinüs augmentasyonu sonrası, günümüzde en sık kullanılan ksenogreftlerden biri olan, Bio-Oss kemik grefti ve otojen kemik kullanarak greftlerdeki değişimleri iki boyutlu olarak incelemişlerdir. Mandibuladan alınan otojen kemik greftinde 90 gün sonra %4, 180 gün sonra ise %40 rezorbsiyon görülürken; Bio-Oss kemik greftinde 90 gün sonra %15, 180 gün sonra ise %17 oranında rezorbsiyon görülmüştür. (123)

Randomize kontrollü bir çalışmada ise iki farklı hasta grubunda iliak kret kemiği ve sığır kaynaklı ksenogreft kullanıldı. Ksenogreft grubundaki (sığır kemiği) rezidüel greft, otojen kemikteki rezidüel greftten önemli ölçüde daha fazlaydı. Ksenogreftin otojen greft üzerindeki ana avantajının, daha az invaziv olması bildirilmiştir. (124)

Sentetik kemik greftleri (Alloplastik Materyaller)

Maksillofasiyal cerrahide sert doku defektlerinin tedavisinde altın standart hala otojen greftlerdir. (125) Bununla birlikte, otojen greftlerin donör saha morbiditesi, greftin devitalizasyonu, iyileşme sırasındaki rezorbsiyon süreçleri gibi dezavantajları araştırmacıları allojen greftler ve/veya alloplastik biyomalzemeler gibi alternatif malzemelerin gelişimine yönlendirmiştir. (126–129)

Alloplastik biyomateryaller, istenilen zaman bulunabilme ve neredeyse sınırsız malzemeye sahip olma gibi birçok avantaja sahip, sentetik olarak elde edilen greft materyalleridir. (130)

Ancak alloplastik biyomateryaller tek başlarına iyi sonuçlara ulaşamadıkları için hücreler, büyüme faktörleri veya sitokinler gibi hücre bileşenleriyle birleştirilmişlerdir. (131,132)

Rezorbe olabilen ve olmayan olarak ayrılan alloplastik greftler; bileşenlerine, yüzey özelliklerine, fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre farklılık gösterebilirler. (16,133–135)

Osteoblast benzeri hücrelerle yapılan hücre kültürü çalışmalarında, osteoblastik hücrelerin hayatta kalması için materyalin yüzey özellikleri önemli bir rol oynar, çünkü osteoblastik hücreler hayatta kalmak için destekleyici bir matrise ihtiyaç duyarlar. (136) Yüzey; hücrelerin bağlanmasını, hücre büyümesini ve hücrelerin farklılaşmasını destekler. (137)

Sentetik kemik greftleri içerisinde; kalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat, kalsiyum sülfat, biyoaktif camlar ve polimerler sayılabilir. (113)

2.3. Mecsina Hemostopper

2.3.1. Ön Bilgiler

Mecsina hemostopper (Antwerpen, Belçika) içerisinde; Glycyrrhiza Glabra özütü (meyan kökü), Vitis Vinifera özütü (üzüm), Alpinia Officinarum özütü (galangale), Urtica Dioica özütü (ısırgan otu), Syzygium Aromaticum özütü (carnation), Thymus Vulgaris (kekik suyu), Hypericum Perforatum (Tipton'un otu), Mentha Arvensis suyu (nane) isimli sekiz tane bitki özü bulunan kanama durdurucu bir ilaçtır. Piyasada tampon, sprey, jel ve kit halinde ticari formları bulunan Mecsina Hemostopper; açık yaralar üzerinde uygulanabilir ve vücut tarafından emilebilir. Conformité Européenne sertifikalı bu ajan, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Ulusal Bilgi Bankası'nda tek kullanımlık cihaz olarak kayıtlıdır. Mecsina hemostopper; büyük ve küçük kanamalarda, dental uygulamalarda kanama kontrolü için, hemostatik ajan olarak, genel cerrahide, yaralanmalarda kullanılmaktadır. (20)

2.3.2. Mecsina Hemostopper'ın içeriği

1 mL Mecsina Hemostopper ajanı; %12 glycyrrhiza glabra (meyan kökü) ekstresi, %5 alpinia officinarum (galangale) özü, %3 thymus vulgaris (kekik) özü, %46 vitis vinifera (üzüm) özü, %8 urtica dioica özü, %4 syzygium aromaticum özü, %16 hypericum perforatum (Tipton'un otu) özü, %6 mentha arvensis (nane) suyu içermektedir. (20)

Glycyrrhiza Glabra

Meyan kökü, dünyadaki en eski ve en popüler bitkisel ilaçlardan biridir. G. Glabra kullanımının ana nedenlerinden bir tanesi; fenolik içerik sayesinde gözlenen güçlü antioksidan aktivitesidir (138). Varsha ve Sonam (139) bu aktiviteyi flavonoidlere

bağlarken; Singh ve ark. (140), daha çok glabridin, hispaglabridin A ve 30-hydroxy-4-O-methylglabridin gibi izoflavonların sorumlu bileşikler olduğunu bildirmişlerdir.

G. Glabranın anti-enflamatuar aktivitesi ve enflamatuar hastalıkların tedavisinde kullanımı eskiden beri belgelenmiştir. Araştırmacılar, anti-enflamatuar etkisinin primer olarak, mide ve ağız ülserlerinin iyileşmesini de teşvik eden glycyrrhizin maddesinin inflamasyondan sorumlu faktörleri inhibe etmesiyle oluştuğunu söylemişlerdir. (138)

Özellikle Staphylococcus Aureus, Escherichia Coli, Pseudomonas Aeruginosa, Candida Albicans ve Bacillus Subtilis üzerinde etki gösteren G. Glabra'nın antimikrobiyal özelliği, sekonder metabolitler; yani saponinler, alkaloitler ve flavonoidlerin varlığından kaynaklanmaktadır. (141–143)

G. Glabra özütünün, herpes simpleks, varicella zoster, Japon ensefaliti, grip ve veziküler stomatit virüsü dahil olmak üzere farklı virüslere karşı antiviral aktivitesi bildirilmiştir. Antiviral aktivitesinden glycyrrhizin ve 18β-glycyrrhetinic acid gibi triterpenoidlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. (142)

Glycyrrhizin bir trombin inhibitörüdür. Sıçanlarda yapılan in vivo bir çalışmada, venöz tromboz modelinde, trombüs boyutunda doza bağlı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. (144) (Şekil 2.3.2.1)

Şekil 2.1. Glycyrrhiza Glabra

Thymus vulgaris

Farmakolojide yaygın olarak kullanılan şifalı bitkilerden birisi de kekiktir. (145) Bu bitki, yüksek kimyasal değişkenlik sunan Akdeniz bölgelerine özgüdür. Genellikle mutfak otu olarak kullanılan bu tür, farklı tıbbi amaçlar için de uzun bir kullanım geçmişine sahiptir. (146)

Thymus vulgaris; solunum, sindirim, kardiyovasküler ve sinir sistemlerini etkileyen hastalıkların tedavisinde kullanılır. (147–151)

Geleneksel tıpta da Thymus vulgaris; antiseptik, antihelminthic, balgam söktürücü, antispazmodik, antimikrobiyal, antifungal, antioksidatif, karminatif, yatıştırıcı, antivirotik, terletici, antibakteriyel ve antihipertansif etkisi nedeniyle kullanılır. Kekik yağı ayrıca vücudun oral enfeksiyonlara karşı direncini de arttırır. Sivrisinekler, pireler, bitler ve güveler gibi böcek ve parazitleri uzak tutabilir. (152–155) (Şekil 2.3.2.2)

Şekil 2.2. Thymus vulgaris

Vitis vinifera

Vitis vinifera tohumlarında önemli miktarlarda gallik asit içeriği varken, daha az miktarda p-kumarik, kafeik ve ferulik asit bulunur. (156)

Vitis vinifera'nın sulu ekstreleri, insan keratinositlerinin antioksidan kapasitesini arttırma potansiyeline sahiptir. Keratinositler sıklıkla oksidatif strese maruz kaldığından ve yeterli antioksidan savunmaya ihtiyaç duyduğundan bu etki önem kazanır. (157)

Vitis Vinifera ve bazı bitkilerin aktif bir bileşimi olan prosiyanidin, anti-influenza A aktivitesi gösterir ve bu virüsün çoğalmasını önleyebilir. (158) Resveratrol'ün, polyoma virüsüne karşı antiviral etkiler gösterdiği; bu bitkideki yüksek miktarda polifenolün ise antifungal etkilerde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. (159,160)

Bunun dışında ise, vitis vinifera bitkisinin antikanser, antidiabetik etkileri olduğu; inflamatuar hastalıklar, kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi üzerine de etkisi olduğu gösterilmiştir. (161) (Şekil 2.3.2.3)

Şekil 2.3. Vitis vinifera

Alpinia officinarum

Genel olarak galangal olarak bilinen Alpinia officinarum (Zingiberaceae), İran geleneksel tıbbında nöbet tedavisi için önerilen tıbbi bitkilerden biridir. (162)

Son çalışmalar, Alpinia officinarum özlerinin; antioksidan, anti-enflamatuar, immünostimülatör, ve antikanser etkileri dahil olmak üzere bir çok biyolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. (163–166) (Şekil 2.3.2.4)

Şekil 2.4. Alpinia officinarum

Urtica dioica

Genellikle “ısırgan otu” olarak adlandırılan Urtica dioica, Urticaceae familyasına ait, Asya, Amerika, Kuzey Afrika ve Avrupa’nın ılıman bölgelerinde yetişen, çok yıllık otsu, çiçekli bir bitkidir. (167) Bazı bilim adamları, Urtica dioica'nın bileşimini incelemiş ve yapraklarının, insan sağlığı üzerinde yararlı etkileri olan mineraller, vitaminler, amino asitler, flavonoidler, steroller, fenolikler ve yağ asitleri gibi birçok kimyasal bileşen içerdiğini bildirmiştir. (168–171)

Antihemorajik etkisi sayesinde yaprak özü, geleneksel olarak burun kanamasını ve aşırı menstrüasyon kanamasını azaltmak için kullanılmıştır. (172)

Bazı klinik ve deneysel çalışmalarla Urtica dioica araştırıldı ve ısırgan otunun antiinflamatuar, antibakteriyel, antioksidan, hipoglisemik ve antiviral etkisi gibi bazı farmakolojik özelliklere sahip olduğunu öne sürüldü. (173–175)

Urtica dioica, cilt sorunlarının eksternal tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. Bununla birlikte, doku iyileşmesi üzerine olan etkisi le ilgili çok fazla çalışma yapılmamıştır. (176) (Şekil 2.3.2.5)

Şekil 2.5. Urtica dioica

Syzygium aromaticum

Syzygium aromaticum, genellikle karanfil olarak bilinen, Myrtaceae ailesine ait bir bitkidir. Geleneksel olarak diş hastalıkları, solunum rahatsızlıkları, baş ağrısı ve boğaz ağrısının tedavisinde kullanılır. Nijerya'da yapılan bir çalışmada, hipotansif, antibakteriyel ve antidiyabetik özellikleri belgelenmiştir. (177)

Bitkinin antikanser, hepatoproteksiyon, antitrypanozom, antifungal ve antibakteriyel ve antidiyabetik gibi çeşitli farmakolojik aktiviteleri de bildirilmiştir. (178–182)

Syzygium aromaticum tohumlarının bir bileşeni olan öjenolün, hem bakteriyostatik hem de bakterisid özelliği olduğu bildirilmiştir. (178) (Şekil 2.3.2.6)

Şekil 2.6. Syzygium aromaticum

Hypericum perforatum

Hypericum perforatum ekstrelerinin merkezi sinir sistemi üzerine olan etkileri ile ilgili deney hayvanlarında yapılan preklinik çalışmalar, bitkinin alkol, nikotin ve kafein bağımlılığının tedavisinde yararlı olabileceğini; ayrıca anksiyolitik, yatıştırıcı, nootropik, antişizofrenik, antikonvülzan, antidiyabetik ve analjezik etkiler de gösterebileceğini bildirmiştir. (183,184)

Hiperisinin foto-aktivasyonu sayesinde antiviral; nükleer faktör κB'nin moleküler inhibisyonu sayesinde antikanser; esansiyel yağlar, floroglükoller, flavonoidler ve tanenler sayesinde antimikrobiyal, antibakteriyel ve antifungal etki gösterir. (185–188) (Şekil 2.3.2.7)

Şekil 2.7. Hypericum perforatum

Mentha arvensis

Mentha arvensis zenginleştirilmiş ve bol miktarda doğal fenolik ve flavonoid içeriğine sahiptir; bu da antioksidan ve antienflamatuar özelliklerini açıklayabilir. Bunlar arasında, rosmarinik asit, birçok bitkiden izole edilebilen suda çözünür bir polifenoldür. Önceki çalışmalar, rosmarinik asidin antioksidan, antienflamatuar ve antikanser özellikleri de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. (189–191)

Mentha arvensis'in yapraklarının fitokimyasal analizi ve antioksidan ve antiglikasyon potansiyelinin in vitro çalışmalarla değerlendirilidiği bir çalışmada; tıbbi etkinlikleri için yüksek miktarda fenolik bileşik içerdiği gözlendi. Bu, bitki ekstraktının antioksidan ve antiglikasyon aktivitelerine sahip olabileceğini ve diğer fito-bileşenlerle birlikte daha yüksek fenolik içeriğinden dolayı a-amilaz ve a-glukosidaz enzimleri gibi Tip II Diyabetes Mellitus'a bağlı iki anahtar enzimin inhibe edilebileceğini gösterir. (192)

Fenoller çok önemli bitki bileşenleridir. Hidroksil grupları nedeniyle serbest radikallerin yüksek temizleme yeteneğini gösterirler. Bitki ekstraktlarındaki yüksek fenolik konsantrasyonun antioksidan aktiviteye yol açtığı bilimsel olarak incelenmiştir. (193,194) Mentha arvensis ekstraktının antioksidan aktivitesi; 2, 2- diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) serbest radikalini önemli ölçüde temizleyen ve oksidatif stres ve buna bağlı hastalıkların komplikasyonunu önleyebilen bir DPPH reaktifi kullanılarak belirlenmiştir. (192) (Şekil 2.3.2.8)

Şekil 2.8. Mentha arvensis

2.3.3. Etki mekanizması

Mecsina hemostopper; yara bölgesinde oluşan endotelyal hasarın üzerinde mekanik olarak bir bariyer oluşturur ve bu bölgede bulunan fibrinojen ve kan hücreleri ile etkileşime geçer. Bölgedeki eritrosit hücreleri arasında protein ağı oluşturduğu, bu sayede hızla hemostaz sağlandığı, bununla birlikte eritrosit hücrelerinin içerdiği oksijen miktarı sayesinde de defektli bölgede anjiogenezisin arttığı ve sonuçta yara iyileşmesini hızlandırdığı düşünülmektedir. (20)

2018 yılında yayımlanan bir tez çalışmasında; Mecsina Hemostopper'ın (MHS) sekonder yara iyileşmesi üzerine olan etkileri incelenmiştir. Sonuçta; MHS'nin yara iyileşmesinde, epitel ve lamina propria açısından oldukça etkin olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada; MHS'nin kemik iyileşmesini de hızlandırdığı ancak kemik iyileşmesinin mukozal iyileşme kadar etkin olmadığı belirtilmiştir. (195)

Çiçek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; MHS'nin sitotoksisitesi ve kalvarial bölgedeki osteoblast proliferasyonuna olan etkisi değerlendirilmiştir. Sonuçta; gingival fibroblast hücre kültürlerinde farklı konsantrasyonlarda farklı sitotoksik değerleri olduğu saptanmış; en fazla canlılık oranı %1'lik konsantrasyona sahip grupta görülmüştür. (196)

Özyurt ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında; kemik iyileşmesinin incelenebilmesi için rat alveolar kemiklerinde defektler açılmış, gruplara lazer ve MHS uygulanarak histolojik değerlendirme yapılmıştır. Sonuçta; lazer-MHS grubunda daha çok kalsifiye doku ve osteoblast; kalitatif morfolojik değerlendirmede de lazer-MHS grubunda daha fazla kemik dokusu olduğu bulunmuştur. (20)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 22/10/2018 tarih ve 18/28 sayılı izni alınarak başlanmıştır. Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: DA18/05) ve Başkent Üniversitesi Araştırma fonunca desteklenmiştir.

Çalışmamızın deney aşamaları; Başkent Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde, histolojik incelemeleri; Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1. Deneklerin Seçimi

Yaptığımız çalışmada, Başkent Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen 28 tane Sprague Dawley cinsi, 300-350 gram ağırlığında, sağlıklı erişkin erkek ratlar kullanılmıştır. (Şekil 3.1.1) Bütün deney hayvanlarının bakımları, aynı grupar aynı kafesler içerisinde olacak şekilde, aynı odada yapılmıştır. Çalışma süresince ratlar kuru pelet yem ve su ile beslenmiştir.

Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan Sprague Dawley cinsi rat

Çalışmadaki tüm ratlar aynı şartlarda aynı cerrahi işlemleri geçirmiştir. Cerrahi operasyon için bölgeye ulaşımın kolay olması, çalışma için yeterli kemik olması, postoperatif dönemde bakımın kolay olması ve mümkün olan en az morbiditeye sebep

olması açısından çalışma için ratların kafatası kemikleri tercih edilmiştir. Bütün ratların kafatası kemiklerinde 10 mm çapında, 2mm derinliğinde kritik boyut defektleri oluşturulmuştur.

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmada;

- Ratlarda anesteziyi sağlamak amaçlı Xylazine (%2 enjeksiyonluk çözelti) ve Ketamine (%10 enjeksiyonluk çözelti),
- Anestezik maddelerin enjeksiyonu ve defektli bölgelere uygulanacak likit Mecsina için tek kullanımlık insülin enjektörleri, cerrahi bölgede izotonik sodyum klorür irrigasyonu için tek kullanımlık, steril 20 cc enjektör,
- Ratlarda açık cerrahi operasyon sırasında; %10'luk povidon iyot çözeltisi, steril maske, steril bone, steril cerrahi önlük, steril eldiven, steril tampon, steril örtüler, 15 numara bisturi ucu, bisturi sapı, hemostat, ekartör, periost elevatörü, 10 mm çapında trefan frez, izotonik sodyum klorür, taşınabilir mikro motor (1000rpm), portegü, rezorbe olabilen sütur (Coated VICRYL® (polyglactin 910 4;0), sütur makası
- Sığır kaynaklı, ksenojenik, Bio-Oss (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) kemik grefti,
- Likit Mecsina Hemostopper 10mL
- Patolojik değerlendirme için örneklerin elde edilmesi ve saklanması amacıyla; elmas separe disk frez, plastik biyopsi kapları ve %10'luk formaldehit solüsyonu kullanılmıştır.

3.2.1. Bio-Oss kemik grefti

Yayımlanan bir sistemik derlemede, en sık kullanılan ksenojenik kemik greftinin; otojen kemik greftiyle karşılaştırıldığında ümit verici sonuçlar gösteren Bio-Oss (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) olduğu belirtilmiştir. (118) Biz de çalışmamızda sığır kaynaklı ksenojenik kemik grefti Bio-Oss'u tercih ettik.

Geistlich Bio-Oss® ticari olarak; küçük ve büyük granüller halinde bulunur. Biz çalışmamızda; çevre kemik duvarlara daha iyi adapte olabilmesi, küçük defektleri boşluk

kalmayacak şekilde doldurabilmesi ve daha rahat kontür verilebilmesi açısından küçük granüllü Geistlich Bio-Oss® (0.25 mm-1 mm) (0.25 g ~ 0.5 cc; 0.5 g ~ 1 cc; 1 g ~ 2 cc; 2 g ~ 4 cc; 5 g ~ 10 cc) kullanılmıştır. / Şekil 3.2.1.1)

Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan sığır kaynaklı ksenojenik Bio-Oss kemik grefti

3.2.2. Likit Mecsina Hemostopper 10 mL

Çalışmada kullanılan, asıl olarak Belçika'da üretilen ve Türkiye'de GESMİR Group firması tarafından temin edilen Mecsina Hemostopper; bitkisel kaynaklı kanama durdurucu bir ajandır. Çalışmada tek başına defektlere damlatıldığında defekt içerisinde pıhtılaşmanın kolay olması, greftlerle birlikte kullanıldığında ise greftin uyumunu arttırması amacıyla likit formdaki Mecsina Hemostopper'ın kullanılmasına karar verilmiştir. Mecsina uygulanan her gruba, likit formdaki ajandan insülin enjektörleri yardımıyla 0,1 cc dozunda ilaç uygulaması yapılmıştır. (Şekil 3.2.2.1)

Şekil 3.3. Çalışmada kullanılan likit Mecsina Hemostopper

3.3. Çalışma Grupları

28 tane deneğin kafatası bölgelerine, her bir denekte 1'er tane olmak üzere, 10 mm çapında 2 mm derinliğinde kritik boyut defekti oluşturulmuştur. Denekler yapılacak cerrahi prosedürlere göre 4 gruba ayrılmıştır;

Mecsina (M) Grubu: Bu gruptaki 7 denekte defekt alanı oluşturuldu; 0.1 cc likit Mecsina damlatıldı.

Mecsina-Greft (MG) Grubu: Bu gruptaki 7 denekte defekt alanı oluşturuldu; 0.1 cc likit Mecsina ile ıslandırılmış; 0.12cc, 0.25mm–1mm partikül kalınlığında ksenojen Bio-Oss kemik grefti yerleştirildi.

Greft (G) Grubu: Bu gruptaki 7 denekte defekt alanı oluşturuldu; defektlere 0.1 cc serum ile ıslandırılmış; 0.12 cc 0.25mm–1 mm partikül kalınlığında ksenojen Bio-Oss kemik grefti yerleştirildi.

Kontrol Grubu: Bu gruptaki 7 denekte defektler açıldıktan sonra boş bırakıldı.

3.4. Çalışma Planı

Ratlara veteriner hekim kontrolünde anestezik olarak 70 mg/kg dozunda Ketamin ve 7 mg/kg Ksilazin karıştırılıp intraperitoneal olarak enjekte edilerek deneklerin genel anestezisi sağlanmıştır.

Denekler sert bir platform üzerine fikse edilmiş, cerrahi yapılacak odaya nakledilmiş, asepsi ve antisepsi şartları gereği steril örtülerle örtüldükten sonra cerrahinin yapılacağı kafatası bölgesi tıraşlandıktan sonra batikonla dezenfekte edilmiştir. Şartlar optimum hale getirildikten sonra cerrahi işleme geçilmiştir. (Şekil 3.4.1)

Şekil 3.4. Sert bir platform üzerine fikse edilip, kafatası bölgesi tıraşlandıktan sonra batikonla dezenfekte edilen deney hayvanı

Deneklerin kafatası bölgelerine insizyon yapıldıktan sonra tek tek dokular hemostatla travmatize edilmeden diseke edilmiş, tam kalınlık flep kaldırıldıktan sonra kemik açığa çıkarılmıştır. (Şekil 3.4.2)

Şekil 3.5. Kafatası bölgesine insizyon yapılıp, tam kalınlık flep kaldırıldıktan sonra açığa çıkan kemik görünümü

Kanama kontrolü sağlandıktan sonra soğutma altındaki trefan frezle ostektomi işlemi yapılmış, 10 mm çapında 2 mm derinliğinde tek bir defekt açılmıştır. (Şekil 3.4.3) Kontrol grubundaki defektler boş bırakılırken, Mecsina ve greftler uygulandıktan sonra bir süre pıhtılaşma için beklenmiştir. Kaldırılan flep sütur (polyglactin 910 4.0) yardımıyla yerine

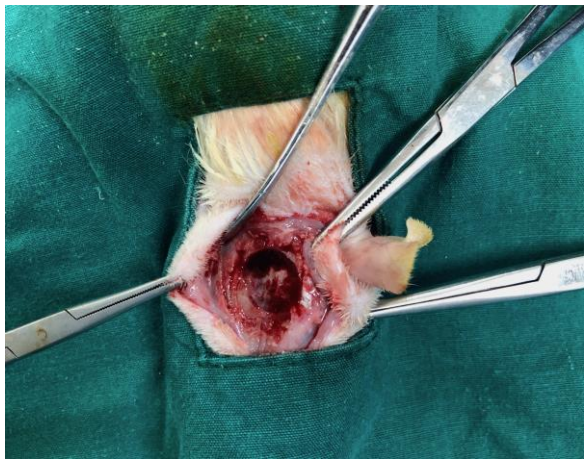
tespit edilerek işlem sonlandırılmıştır. Denekler derlenme dönemindeyken özel kafeslerde bekletilmişler, derlenmeleri tamamlanan denekler her biri farklı renkte etiketlendirilmiş ilgili grup kafeslerine alınmışlardır.

Şekil 3.6. Ratların kalvarial bölgelerinde açılan 10 mm çapında kritik boyut defekti

3.4.1. Mecsina uygulaması

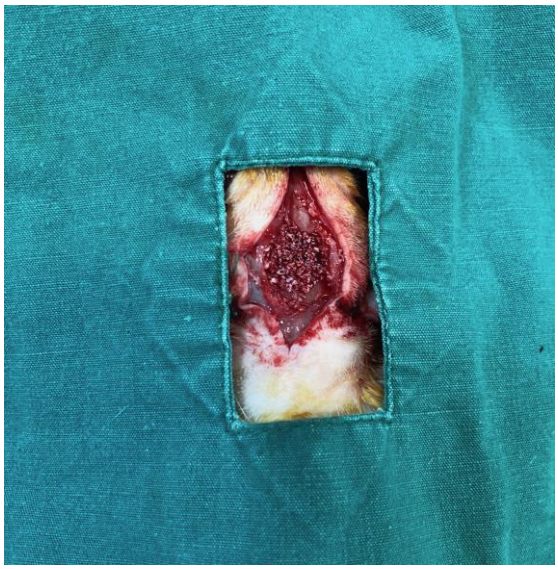
Mecsina uygulaması yapılan gruplar M ve MG gruplarıdır;

M grubundaki 7 denekte, defekt alanı oluşturulduktan sonra kanama kontrolü sağlanmıştır. İnsülin enjektörü yardımıyla defektlere 0.1 cc likit Mecsina damlatılmış ve likidin tüm defekt alanını kaplayarak etki göstermesi için 15 saniye beklenmiştir. (Şekil 3.4.1.1)



Şekil 3.7. 0.1 cc likit Mecsina uygulandıktan sonra defektte meydana gelen pıhtı

MG grubundaki 7 denekte, defekt alanı oluşturulduktan sonra kanama kontrolü sağlanmıştır. İnsülin enjektörü yardımıyla 0.1 cc likit Mecsina ile ıslandırılmış; 0.12cc, 0.25mm–1mm partikül kalınlığında ksenojen Bio-Oss kemik grefti yerleştirildi. (Şekil 3.4.1.2) 15 saniye beklendikten sonra flep suture edilerek kapatılmıştır.



Şekil 3.8. 0.1 cc likit Mecsina ile ıslandırılmış; 0.12cc, 0.25mm–1mm partikül kalınlığında ksenojen Bio-Oss kemik grefti uygulandıktan sonra defektin görünümü

3.4.2. Greft uygulaması

Greft yerleştirilen gruplar G ve MG gruplarıdır. Greft olarak 0.12cc, 0.25mm–1mm partikül kalınlığında ksenojen Bio-Oss kemik grefti kullanılmıştır.

G grubundaki 7 denekte defekt alanı oluşturulduktan sonra kanama kontrolü sağlanmıştır. İnsülin enjektörü yardımıyla 0.1 cc serum ile ıslandırılmış; 0.12cc, 0.25mm–1mm partikül kalınlığında ksenojen Bio-Oss kemik grefti yerleştirildi. Greft partiküllerinin bütün defekt duvarlarına tatbiki sağlandıktan ve 15 saniye beklendikten sonra flep suture edilerek kapatılmıştır. (Şekil 3.4.2.1)

Şekil 3.9. 0.1 cc serum ile ıslandırılmış; 0.12cc, 0.25mm–1mm partikül kalınlığında ksenojen Bio-Oss kemik grefti uygulandıktan sonra defektin görünümü

MG grubundaki 7 denekte, defekt alanı oluşturulduktan sonra kanama kontrolü sağlanmıştır. İnsülin enjektörü yardımıyla 0.1 cc likit Mecsina ile ıslandırılmış; 0.12cc, 0.25mm–1mm partikül kalınlığında ksenojen Bio-Oss kemik grefti yerleştirildi. 15 saniye beklendikten sonra flep suture edilerek kapatılmıştır.

3.4.3. Çalışmanın sonlandırılması ve deneklerden örneklerin elde edilmesi

30. gün sonunda çalışma sonlandırıldı. Deneklerden örnek alınabilmesi için ötenazi işlemi yapıldı. Deneklere genel anestezi yapıldıktan sonra ek doz anestezi verildi. Solunum depresyonu ve asistol olan deneklerin tamamen ex olup olmadıkları kontrol edildikten sonra örnek alınma işlemine geçildi.

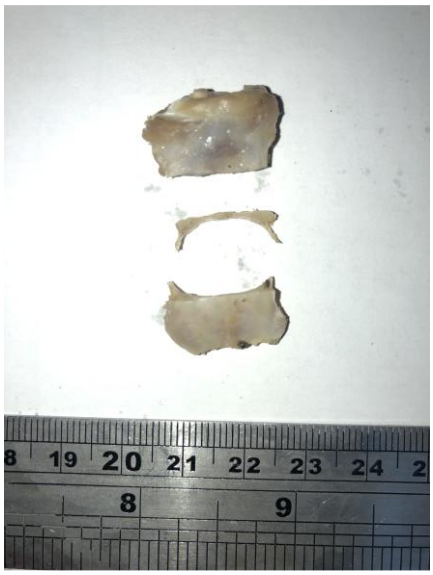
Eski insizyon bölgesinden tekrar insizyon yapılarak dokular diseke edildi. Daha önceden açılan defekt bölgeleri açığa çıkarıldı. Elmas separe disk yardımıyla kemik rezeksiyonu yapıldı. (Şekil 3.4.3.1)

Elde edilen örnekler %10 'luk formaldehit solüsyonu içeren biyopsi kaplarında grup isimleriyle etiketlenerek muhafaza edildi. Gruplandırılan doku örnekleri histololojik incelemelerin yapılabilmesı için ilgili anabilim dalına iletildi.

Şekil 3.10. Histolojik değerlendirme amaçlı elmas separe disk yardımıyla rezeke edilen kemik örneği

3.5. Histolojik değerlendirmeler

Histopatolojik ve histomorfometrik değerlendirmeler, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Rat kafatasından alınan örnekler 48 saat %10'luk tamponlanmış formaldehit ile tespit sonrası %7 formik asit ile dekalsifikasyon işlemine alındı. Dekalsifikasyon solüsyonu üç günde bir yenilenerek kontrol edildi. İki hafta dekalsifikasyon sonrası her bir örnekteki 10 mm defektli alan orta kısımdan komşu sağlam kemik doku ile birlikte transvers kesitler alınarak örneklendi. (Şekil 3.5.1) Örnekler suda yıkandıktan sonra sıralı etil alkol ve ksilen içeren doku takip işlemlerinden sonra, uygun oryantasyon sağlanarak parafin bloklara gömüldü. Konvansiyonel bir mikrotomda parafin bloklardan 4-6 μm kesitler alındıktan sonra rutin Hematoksilen-Eozin (H&E) boyası ve histokimyasal Masson-Trikrom (MTK) (Atom Scientific, UK) ile boyandı.



Şekil 3.11. 10 mm defektli alan orta kısımdan komşu sağlam kemik doku ile birlikte alınan transvers kesitler

Histopatolojik değerlendirme; deneklere verilen tedavilerden habersiz bir patolog tarafından ışık mikroskopunda (Olympus BX53F, Tokyo/Japan) semikantitatif olarak yapıldı. H&E boyalı kesitler ile defekt alanında; inflamatuar hücre infiltrasyonu, dev hücre reaksiyonu, kemik iliği varlığı ve histolojik skor; MTK boyalı kesitler ile yeni bağ dokusu oluşumu (fibrozis) aşağıdaki kriterlere göre değerlendirildi.

Histopatolojik değerlendirme kriterleri:

İnflamasyon: x200 büyütmede bütün defekt alanında değerlendirildi. Şiddeti 0'dan 3'e kadar derecelendirildi.

0: Hiç inflamasyon yok veya seyrek inflamatuar hücre.
1: Hafif derecede inflamasyon (alanın %25'inden az).
2: Orta –şiddetli derecede inflamasyon (>%25)

Fibrozis gelişimi (yeni bağ dokusu oluşumu): x200 büyütmede bütün defekt alanında değerlendirildi.

0: Fibroz bağ doku oluşumu yok.
1: Genç gevşek fibröz bağ doku oluşumu var.
2: Yoğun fibröz bağ doku oluşumu var.

Yabancı cisim tipi dev hücrelerinin varlığı: x200 büyütmede bütün defekt alanında değerlendirildi. 0-2 arasında derecelendirildi.

0: Yok.
1: Dev hücreler tek tek ve az sayıda dağılım var.
2: Dev hücreler küçük gruplar oluşturuyor.

Kemik iliği oluşumu: x200 büyütmede bütün defekt alanında değerlendirildi. Kemik trabekülleri arasında adipoz doku ve/veya hemotopoietik hücre içeren boşluk oluşumları kemik iliği varlığı olarak kabul edidi ve Var/Yok olarak değerlendirildi.

Vasküler proliferasyon: Defekt alanında x400 büyütmede 3 bağımsız alanda küçük damar kesiti sayıldı ve üç alanın ortalaması her örnek için hesaplandı.

Histolojik skor: Bütün defekt alanı x200 büyütmede değerlendirildi ve 0-4 arası skorlandı.

0: Kemik oluşumu yok-sadece genç bağ doku var.
1: Kemik oluşumu yok-sadece fibrozis var.
2: Sadece osteoid oluşumu var.
3: Osteoid ve matur kemik var.
4: Kemik ve kemik iliği var.

Histomorfometrik değerlendirme

Histomorfometrik değerlendirme; "Open Source Software" programı olan OsteoidHisto (Insitute of Ageing and Chronic Diseases, University of Liverpool, Liverpool, UK) ile gerçekleştirildi. Bunun için mikroskopa bağlı görüntüleme programı (Olympus, U-TV1XC, Tokyo, Japan) aracılığı ile x40 büyütmede, defektlerin orta alanlarını içerecek şekilde çekilen mikroskopik fotoğraflar OsteoidHisto programına yüklenerek yarı otomatik olarak ölçümler alındı. Histomorfometrik değerlendirmede MTK boyalı kesitler kullanıldı ve parametreler; Dempster ve arkadaşlarının histomorfometri ile ilgili yaptıkları çalışmadaki parametreler baz alınarak değerlendirildi. (197) Histomorfometrik olarak defekt bölgesinde oluşan toplam doku alanı (T. Ar.) (μm^2), yeni kemik oluşum alanı (B. Ar.) (μm^2), osteoid alanı (Os.Ar.) (μm^2), kemik hacmi/doku hacmi

(BV/TV) (%), trabeküler kalınlık (Tb.Th.) (µm) ve osteoid kalınlık (Os.Th.) (µm) ölçümleri alındı. Her grup için bu değerlerin ortalaması hesaplandı.

3.6. İstatiksel değerlendirmeler

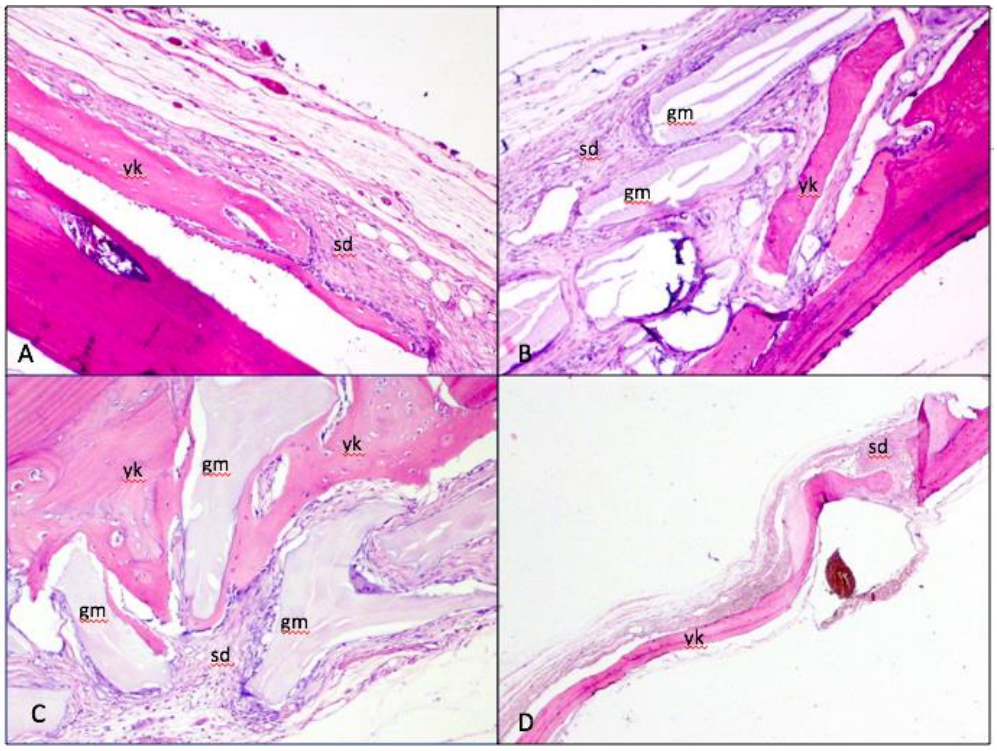
Elde edilen nitel (kategorik) değişkenlere ait dağılımlar frekans analizi ile incelenmiştir. Nicel değişkenlere ait ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. Nitel değişkenler ile çalışma grupları arasında anlamlı ilişki olup olmadığı ki kare analizi ile incelenmiştir. Nicel değişkenlere ait ortalamaların çalışma gruplarına göre anlamlı farklılık gösterip göstermediği ise Kruskal Wallis testi ile incelenmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılık çıkması durumunda farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek amacıyla Mann Whitney U testi yapılmıştır. Analizler %95 güven düzeyinde SPSS 20.0 yazılımı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik ve histomorfometrik analiz sonucunda elde edilen bulgular

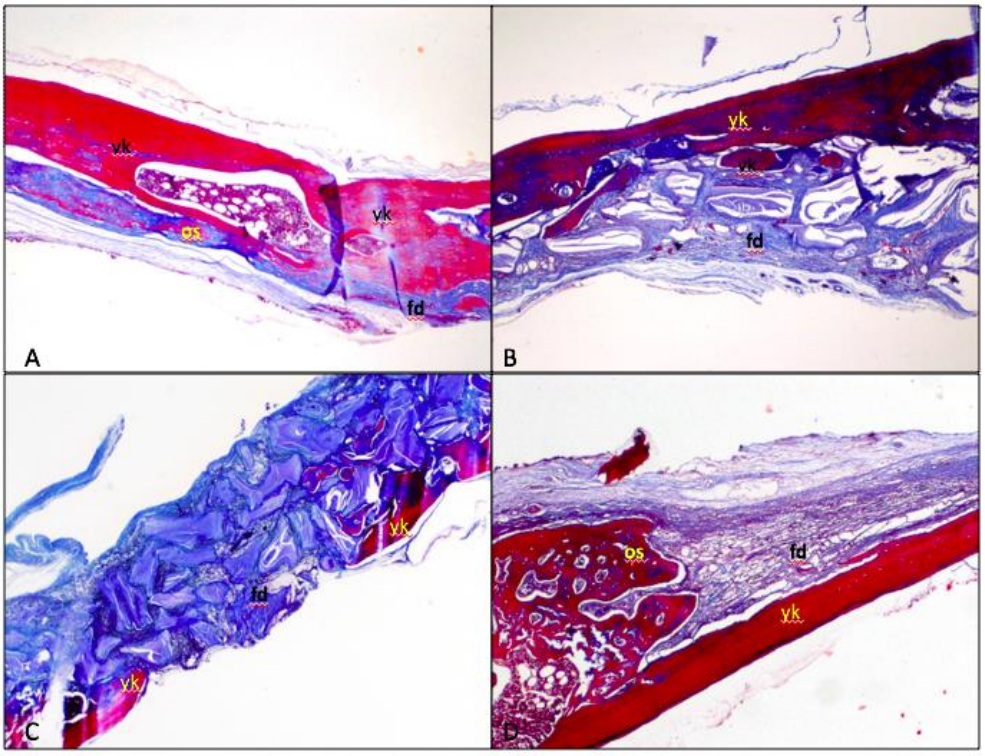
4.1.1. Histopatolojik değerlendirme sonuçları

İnflamasyon: Bütün gruplar inflamasyon miktarı yönünden değerlendirildiğinde; hiçbirinde orta-şiddetli inflamasyon görülmemiştir. Mecsina uygulanan grubun yarısından fazlasında inflamasyon hiç yokken, diğerlerinde hafif inflamasyon görülmüştür. Mecsina ve greft uygulanan grupta ise tüm örneklerde hafif inflamasyon görülmüştür. Diğer iki grupta ise inflamasyon yok veya çok seyrektir. İzlenen inflamasyonda ise sadece kronik inflamatuar hücreler görülmüş olup, nötrofil lökosit saptanmamıştır. Hiçbir grupta orta veya şiddetli inflamasyon görülmemiştir. (Şekil 4.1.1.1)



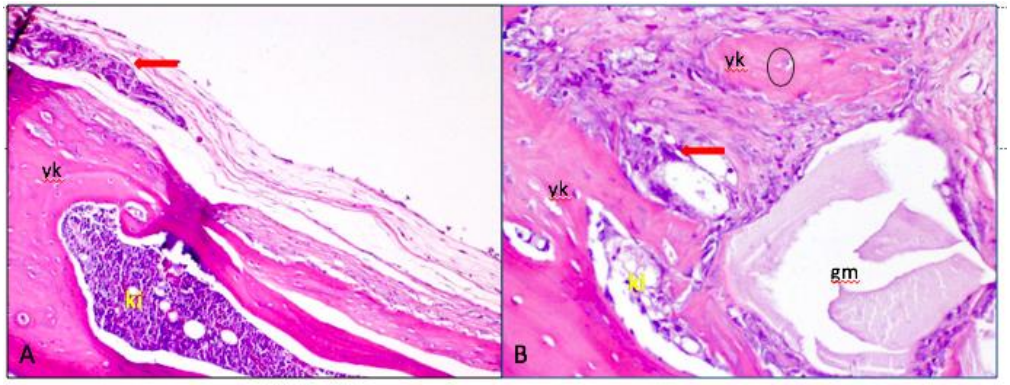
Şekil 4.1. Dört grupta defekt alanında yeni kemik dokusu oluşumu ve inflamasyon. A. Grup 1'de (Mecsina) matur ve immatur kemik yanında stromal bağ doku, kronik inflamatuar hücre seyrek izleniyor (H&E, x100). B. Grup 2'de (Mecsina+greft) defekt alanında oluşan yeni kemik doku, rezidüel greft materyali ve arada stromal bağ doku, inflamatuar hücre minimal (H&E, x100). C. Grup 3'te (Greft) yeni kemik trabekülleri içine gömülü rezidüel greft materyali arada fibröz bağ doku ve az sayıda inflamtuar hücre (H&E, x100). D. Kontrol grubunda defekt alanında oluşan ince rejenerasyon dokusu, bir alanda kesintili yeni kemik oluşumu ve yanında gevşek fizbröz bağ doku, inflamasyon minimal (H&E, x40). (yk: yeni oluşan kemik, sd: stromal bağ doku, gm: rezidüel greft materyali)

Fibrozis gelişimi: Denek grupları bağ doku oluşumu yönünden incelendiğinde; sadece kontrol grubunda hiç fibrozis gelişmeyen defekt mevcuttur. Mecsina ve Mecsina+Greft gruplarında yoğun fibröz doku gelişimi daha fazladır. Kontrol grubunda ise hiç yoğun fibröz doku gelişimi görülmemiştir. (Şekil 4.1.1.2)



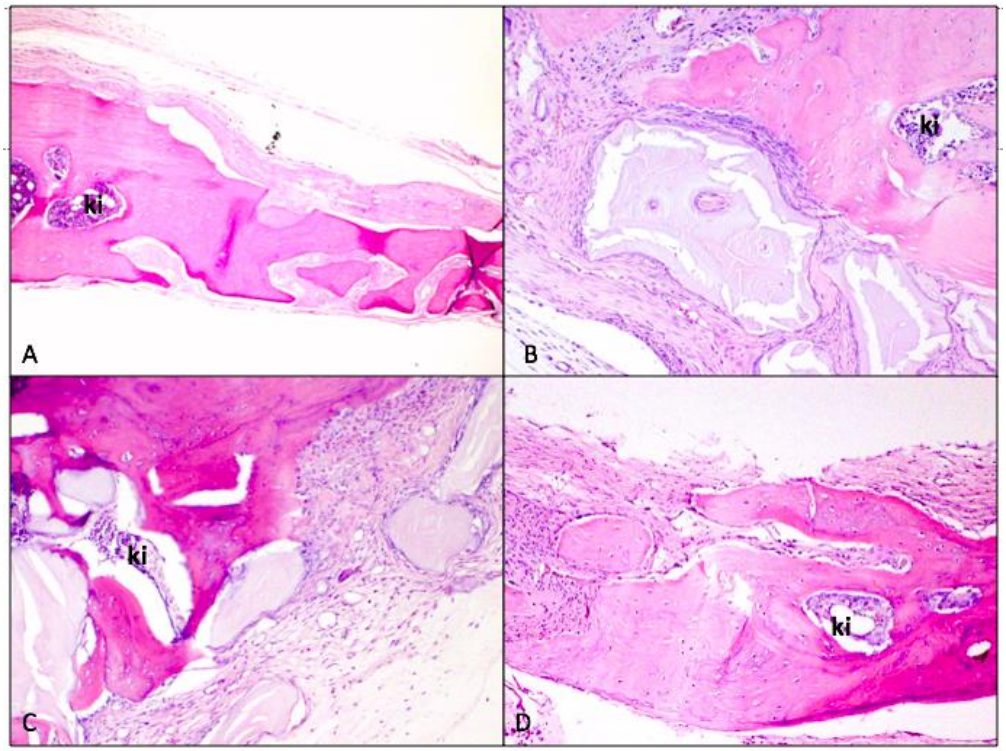
Şekil 4.2. Defekt alanında fibröz bağ doku oluşumu. A. Grup 1'de (Mecsina) kırmızı renkli matur kemik, kemik iliği mesafesi yanında kırmızı mavi osteoid ve alanları, yoğun fibröz doku (MTK, x40). B. Grup 2'de (Mecisna+Greft) greft materyallerinin kemiğin yanında araları dolduran fibröz doku (MTK, x40). C. Grup 3'te (Greft) greft materyallerinin kemiğin yanında fibröz doku (MTK, x40). C. Grup 4'de (kontrol) daha gevşek fibröz doku, solda yerel kemik komşuluğunda oluşan yeni kemik dokusu (MTK, x40). (yk: yeni oluşan kemik, os: osteoid, fd: fibröz stromal doku)

Yabancı cisim tipi dev hücrelerin varlığı: Skorlama yapıldığında, Mecsina ve Mecsina+Greft uygulanan iki grupta en fazla dev hücre oluşumu saptanmıştır. Yabancı cisim tipi multinükleer dev hücreler greftlerin etrafında görülmüştür. Kontrol grubunda ise çoğunda dev hücre saptanmamıştır. (Şekil 4.1.1.3)



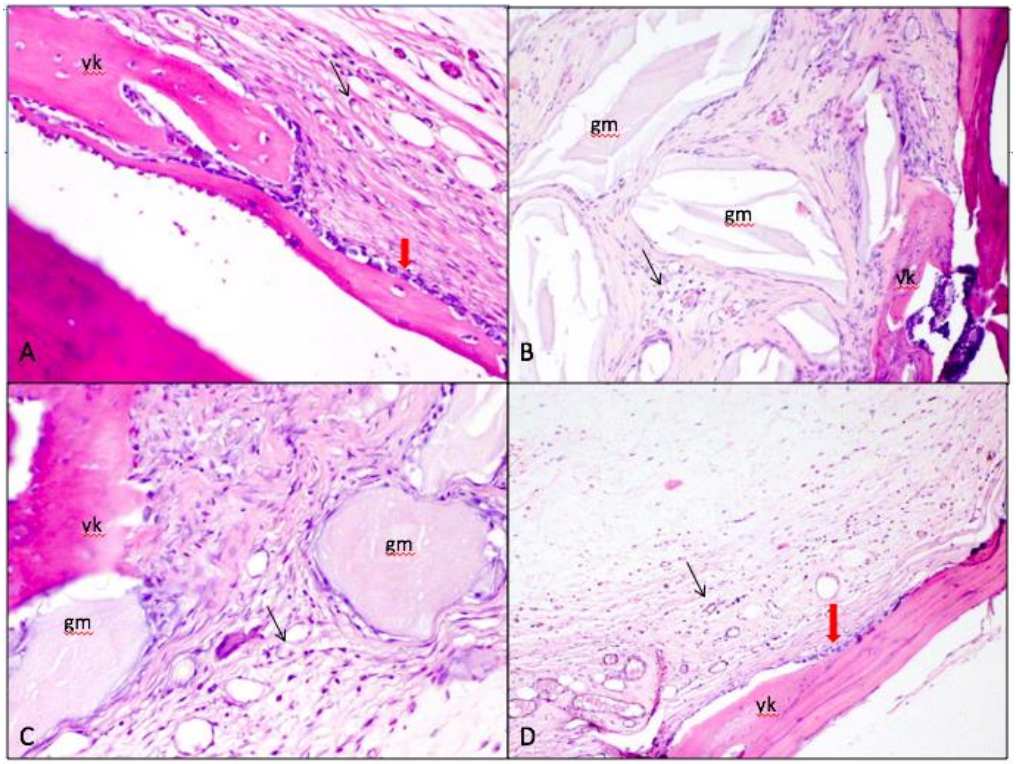
Şekil 4.3. Dev hücrelerin histopatolojik görünümü. A. Mecsina grubunda defekti neredeyse dolduran kemik iliği de içeren kemik doku ve komşuluğunda dar alanda fibröz bağ doku içinde multinükleer dev hücreler (H&E, x100), B. Mecsina ve greft içeren 2. grupta bağ doku içinde dev hücre, yeni kemik trabekülü içinde şişkin osteositler (H&E,x200). (dev hücre: kırmızı ok, osteosit: daire)

Kemik iliği oluşumu: Var/Yok olarak değerlendirildiğinde; hemen hemen bütün deneklerin defekt alanlarında kemik iliği boşluğu saptanmıştır. (Şekil 4.1.1.4)



Şekil 4.4. Dört grupta da oluşan kemik iliği mesafeleri. A. Grup 1'de (Mecsina) kemik iliğ mesafesinde hemotopoietik elemanlar (H&E, x40), B. Grup 2 (Mecsina+Greft) (H&E, x100), C. Grup3 (Greft), kemik iliği mesafesinde daha az hemotopoietik hücre. (H&E, x100), D. Grup 4 (kontrol) bağ doku ve daha az hemotopoietik hücre içeren kemik iliği mesafesi (H&E, x100) (kemik iliği mesafesi: ki)

Vasküler proliferasyon sayıları: Gruplara göre hesaplandığında en fazla Mecsina ve Mecsina+Greft gruplarında olduğu görülmüş olup, 1. grupta x400 büyütmede ortalama 23.7 ±4.6, 2 grupta ise 22 ±3.7 damar kesiti sayılmıştır. (Şekil 4.1.1.5)



Şekil 4.5. Gruplar arasındaki vasküler proliferasyon oranı. A. Mecsina grubuna daha yakın bakıldığında defekt alanında yeni kemik trabeküllerini çevreleyen osteoblastik rim (kırmızı ok) ve araları dolduran fibroselüller stromada yeni damar kesitleri (H&E, x200). B. Grup 2'de (Mecsina+Greft) arada oluşan bağ dokuda yeni damar kesitleri (H&E, x100). C. Grup 3'de (Greft) greft materyalleri komşuluğunda yeni kemik trabekülü ve aralarda damar kesitleri de içeren bağ doku (H&E, x200). D. Kontrol grubunda daha gevşek fibröz dokuda izlenen küçük damar yapıları (H&E, x100). (osteoblastik rim: kırmızı ok, damar kesitleri: ince siyah ok)

Histolojik skor: Bağ doku, kemik, osteoid ve kemik iliği oluşumu birlikte değerlendirilip skorlandığında bütün denekler skor 3 veya 4 olarak saptanmıştır. Yani kemik ve kemik iliği oluşumu çoğu defekt alanında mevcuttur. Kemik oluşumunun erken basamaklarında görülen alanın sadece fibröz bağ doku ile dolması ve sonrasında osteoid gelişimi basamakları bu deneklerde görülmemiş olup hepsinin görülebildiği daha geç dönemleri yansıtmaktadır.

4.1.2. Histomorfometrik analiz sonuçları

Defekt alanında izlenen toplam doku alanı (min:251271,4µm²-max: 1000066,5µm²) hesaplandığında Mecsina+Greft (ort:737680,5µm²) ve sadece Greft (ort:735067,7µm²) uygulanan iki grupta, diğer gruplara oranla daha fazla doku alanı oluştuğu görülmüştür.

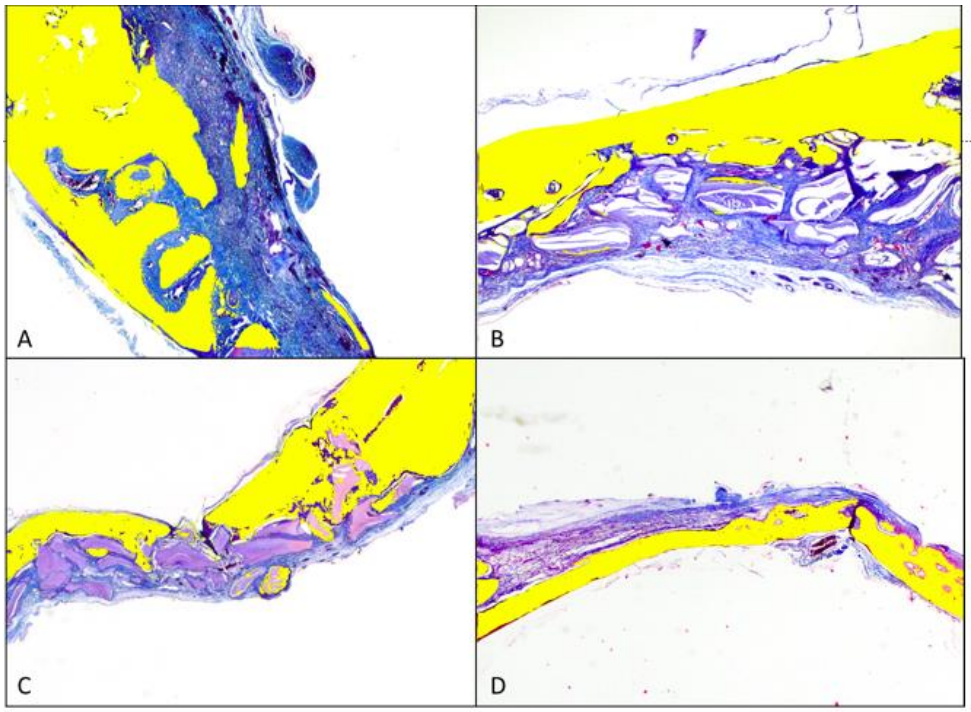
Defekt alanında yeni kemik oluşumu (min:93796,8µm²-max:486242,2µm²) alanına göre değerlendirildiğinde Mecsina+Greft grubu (ort:338321,0µm²) ve sadece Greft grubunda (ort:345031,4µm²) daha fazla kemik oluştuğu görülmüştür. (Şekil 4.1.2.1)

Osteoid alan ortalamalarına (min:35654,5µm²-max:238378,7µm²) göre Mecsina+Greft (ort:145666,4µm²) ve sadece Greft (ort:132437,5µm²) grubunda daha fazla osteoid oluştuğu görülmüştür.

Defekt alanında oluşan tüm dokudaki kemik alanının yüzdesi (BV/TV) (min: %41,1-max: %84,3); Mecsina+Greft grubu (ort: %65,0) ve sadece Greft grubunda (ort: %65,7) en fazla oranda bulunmuştur.

Trabeküler kemik kalınlığı (Tb.Th.) (min:14,9µm-max:73,5µm); Mecsina+Greft grubunda (ort:36,6µm) ve sadece Greft grubunda (ort:42,7µm) en fazla bulnmuştur.

Osteoid kalınlığı (Os.Th.) (min:6,6µm-max:40,7µm); en fazla Mecsina grubunda (ort:19,2µm) görülmüştür.



Şekil 4.6. MTK boyalı kesitlerden çekilen fotoğraflarla yapılan histomorfometrik ölçüm. Sarı alanlar yeni oluşan kemik dokusu. A. Grup 1(Mecsina), B. Grup 2 (Mecsina+Greft), C. Grup 3 (Greft), D. Grup 4 (Kontrol).

4.2. İstatiksel analiz sonucunda elde edilen bulgular

4.2.1. Histopatalojik değerlendirme sonucu elde edilen bulgular

7'şer örnekten oluşan 4 grubun histopatolojik değerlendirmeler sonucu ortaya çıkan verileri tabloda gösterildiği gibidir. (Tablo 4.2.1.1) Daha anlaşılabilir olması açısından tablolarda sadece Mecsina uygulanan grup "M", Greft ve Mecsina'nın kombine uygulandığı grup "MG" sadece Greft uygulanan grup "G" ve boş bırakılan grup "Kontrol" olarak belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Histopatolojik değerlendirme sonuçları (M: Mecsina, MG: Mecsina+Greft, G: Greft, Kontrol: Kontrol grubu)

		GRUP								p
		M		MG		G		Kontrol		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
İnflamasyon	0	4	%57,1	0	%0,0	7	%100,0	7	%100,0	0,000*
	1	3	%42,9	7	%100,0	0	%0,0	0	%0,0	
Fibrozis	0	0	%0,0	0	%0,0	0	%0,0	2	%28,6	0,004*
	1	1	%14,3	1	%14,3	5	%71,4	5	%71,4	
	2	6	%85,7	6	%85,7	2	%28,6	0	%0,0	
Dev Hücre	0	1	%14,3	0	%0,0	1	%14,3	6	%85,7	0,000*
	1	2	%28,6	2	%28,6	6	%85,7	0	%0,0	
	2	4	%57,1	5	%71,4	0	%0,0	1	%14,3	
Kemik İliği	Var	6	%85,7	6	%85,7	4	%57,1	5	%71,4	0,334
	Yok	0	%14,3	1	%14,3	3	%42,9	2	%28,6	
Histolojik Skor	3	1	%14,3	1	%14,3	3	%42,9	2	%28,6	0,553
	4	6	%85,7	6	%85,7	4	%57,1	5	%71,4	

*p<0,05

Çalışma grubu ile inflamasyon miktarı arasındaki ilişki incelendiğinde; Grup 1(M)'de inflamasyon miktarı 0 olanların oranı %57,1, 1 olanların oranı %42,9'dur. Grup 2(MG)'nin tamamında inflamasyon miktarı 1'dir. Grup 3(G)'ün tamamının inflamasyon miktarı 0'dır. Grup 4(Kontrol)'ün ise tamamının inflamasyon miktarı 0'dır. Çalışma grubu ile inflamasyon miktarı arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır (p<0,05). (Şekil 4.2.1.2.)

Fibrozis ile çalışma grubu arasındaki ilişki incelendiğinde; Grup 1(M) ve grup 2(MG)'de 1 olanların oranı %14,3, 2 olanların oranı %85,7'tir. Grup 3(G)'te 1 olanların oranı %71,4, 2 olanların oranı %28,6, grup 4(Kontrol)'te 0 olanların oranı %28,6, 1 olanların oranı %71,4'tür. Fibrozis ile çalışma grubu arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmaktadır (p<0,05). (Şekil 4.2.1.3.)

Dev hücre oluşumu ile çalışma grubu arasındaki ilişki incelendiğinde; Grup 1(M) dev hücre varlığı 0 olanların oranı %14,3, 1 olanların oranı %28,6, 2 olanların oranı %57,1'dir. Grup 2(MG)'de dev hücre varlığı 1 olanların oranı %28,6, 2 olanların oranı %71,4'tür. Grup 3(G)'te 0 olanların oranı %14,3, 1 olanların oranı %85,7'dir. Grup 4(Kontrol)'te dev hücre varlığı 0 olanların oranı %85,7, 2 olanların oranı %14,3'tür. Dev hücre ile çalışma grubu arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmaktadır (p<0,05). (Şekil 4.2.1.4.)

Kemik iliği varlığı ile çalışma grubu arasındaki ilişki incelendiğinde; Grup 1(M) ve Grup 2(MG)'nin %85,7'sinde, Grup 3(G)'ün %57,1'inde, Grup 4(Kontrol)'ün ise %71,4'ünde kemik iliği bulunmaktadır. Kemik iliği varlığı ile çalışma grubu arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Histolojik skor ile çalışma grubu arasındaki ilişki incelendiğinde; Grup 1(M) ve Grup 2(MG)'nin %14,3'ü 3, %85,7'si 4'tür. Grup 3(G)'ün %42,9'u 3, %57,1'i 4'tür. Grup 4(Kontrol)'ün %28,6'sı 3, %71,4'ü 4'tür. Histolojik skor ile çalışma grubu arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

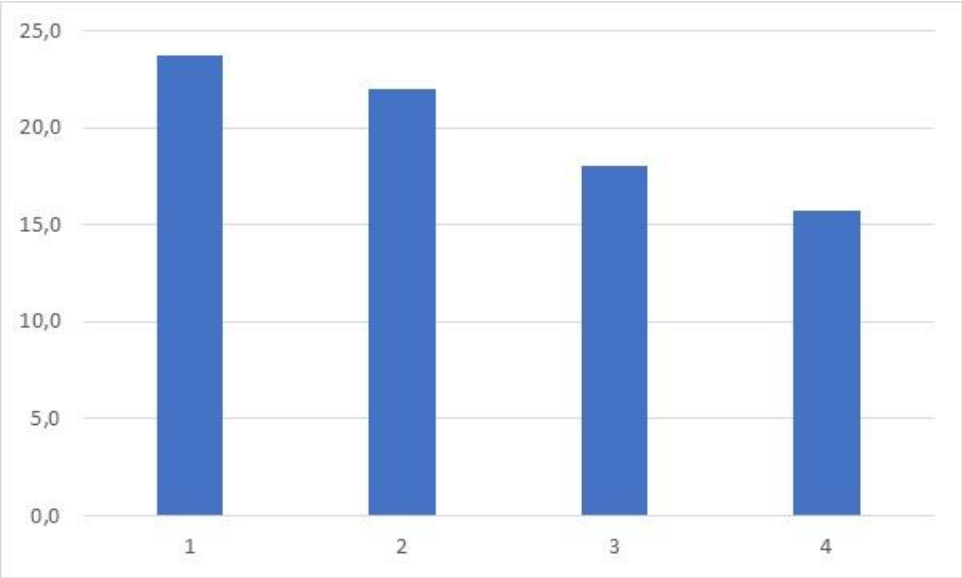
Vasküler profilasyon düzeyinin gruplara göre değişimi incelendiğinde gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur. Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı incelendiğinde; grup 1(M) ve grup 2(MG) ortalamasının grup 4(Kontrol) ortalamasından anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (Tablo.4.2.1.2, Tablo.4.2.1.3, Şekil.4.2.1.4)

Tablo 4.2. Vasküler proliferasyona ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	N	**Minimum**	**Maximum**	**Ortalama**	**Std. Sapma**
Vasküler Profilasyon	28	6,0	30,0	19,9	5,9

Tablo 4.3. Vasküler proliferasyonun grup ortalamaları ve gruplar arası farklılıklar (VP: Vasküler Proliferasyon)

		N	**Ortalama**	**Std. Sapma**	**p**
VP	1 (M)	7	23,7	4,6	0,031*
	2 (MG)	7	22,0	3,7	
	3 (G)	7	18,0	6,8	
	4 (Kontrol)	7	15,7	5,1	
	Total	28	19,9	5,9	



Şekil 4.7. Vasküler proliferasyon düzeyinin gruplar arasındaki farkları

4.2.2. Histomorfometrik değerlendirme sonucu elde edilen bulgular

Histomorfometrik analiz için değerlendirilen parametlerin ölçümlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler tabloda verilmiştir. (Tablo 4.2.2.1)

Tablo 4.4. Histomorfometrik ölçümlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Sapma
Toplam doku alanı	28	251271,4	1000066,5	601726,5	193207,0
Kemik Alanı	28	93796,8	486242,2	270368,5	107835,2
Osteoid alanı	28	35654,5	238378,7	105390,2	59421,2
Kemik hacm/doku hacmi	28	41,1	84,3	61,8	11,7
Trabeküler kalınlık	28	14,9	73,5	34,8	14,7
Osteoid Kalınlık	28	6,6	40,7	15,9	7,9

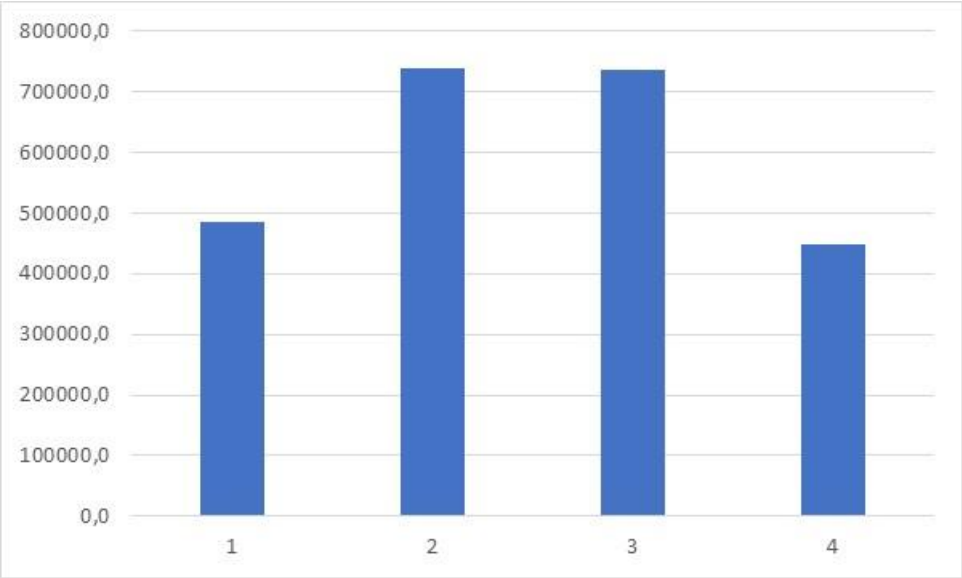
Parametrelerin gruplara göre ortalamaları ve bu ortalamalar arasında anlamlı farklılık olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile incelenmiştir. Histomorfometrik değerlendirme için bakılan parametlerin (Toplam doku alanı (T. Ar.), kemik alanı, osteoid alan, kemik

hacmi/doku hacmi (BV/TV), trabeküler kalınlık (Tb. Th.), osteoid kalınlık) ortalamaları ve gruplar arası farklılıklar tabloda gösterildiği gibidir. (Tablo 4.2.2.2)

Tablo 4.5. Histomorfometrik parametrelerin ortalamaları ve gruplar arası farklılıklar (T:Ar: Toplam Doku Alanı, BV/TV: Kemik Hacmi/Doku Hacmi, Tb.Th: Trabeküler Kalınlık, B.Ar: Kemik Alanı, Os.Ar: Osteoid Alan)

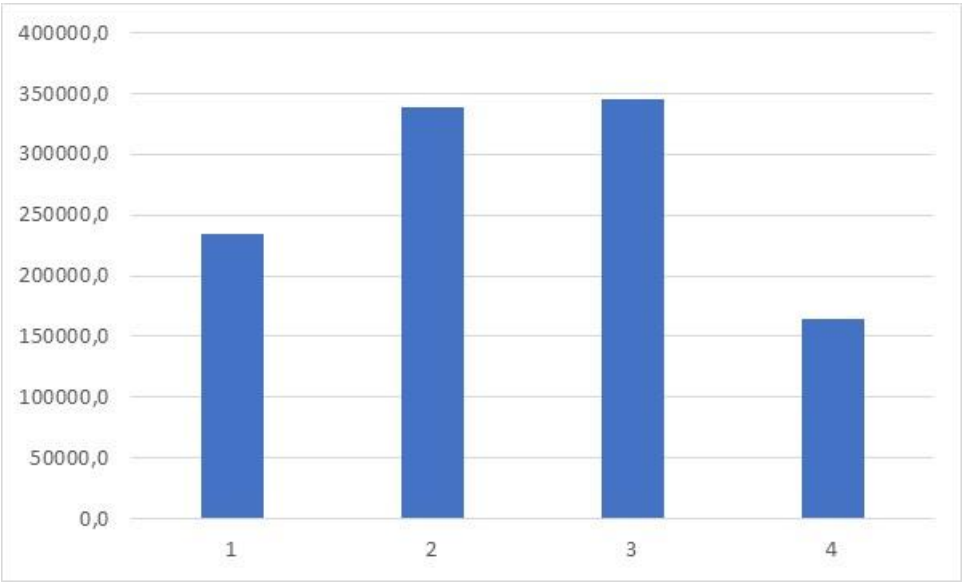
		N	Ortalama	Std. Sapma	p
T. Ar.	1 (M)	7	484642,3	71579,8	0,001*
	2 (MG)	7	737680,5	120886,7	
	3 (G)	7	735067,7	201090,7	
	4 (Kontrol)	7	449515,4	149917,2	
	Total	28	601726,5	193207,0	
B.Ar.	1 (M)	7	233940,1	76512,4	0,001*
	2 (MG)	7	338321,0	100831,1	
	3 (G)	7	345031,4	85840,7	
	4 (Kontrol)	7	164181,6	48418,9	
	Total	28	270368,5	107835,2	
Os. Ar.	1 (M)	7	76546,5	28724,0	0,016*
	2 (MG)	7	145666,4	69924,9	
	3 (G)	7	132437,5	67411,3	
	4 (Kontrol)	7	66910,6	13639,4	
	Total	28	105390,2	59421,2	
BV/TV	1 (M)	7	63,4	9,1	0,155
	2 (MG)	7	65,0	13,9	
	3 (G)	7	65,7	12,3	
	4 (Kontrol)	7	53,2	8,6	
	Total	28	61,8	11,7	
Tb. Th.	1 (M)	7	35,5	12,7	0,117
	2 (MG)	7	36,6	9,6	
	3 (G)	7	42,7	20,8	
	4 (Kontrol)	7	24,3	8,7	
	Total	28	34,8	14,7	
Os.Th.	1 (M)	7	19,2	9,3	0,392
	2 (MG)	7	15,7	4,6	
	3 (G)	7	16,7	11,2	
	4 (Kontrol)	7	11,9	3,8	
	Total	28	15,9	7,9	

Toplam doku alanı düzeyinin gruplara göre değişimi incelendiğinde gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur. Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı incelendiğinde; grup 2 (MG) ve grup 3 (G) ortalamasının grup 1(M) ve grup 4 (Kontrol)'ten anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. (Şekil 4.2.2.3)



Şekil 4.8. Toplam doku alanının gruplar arasındaki farkları

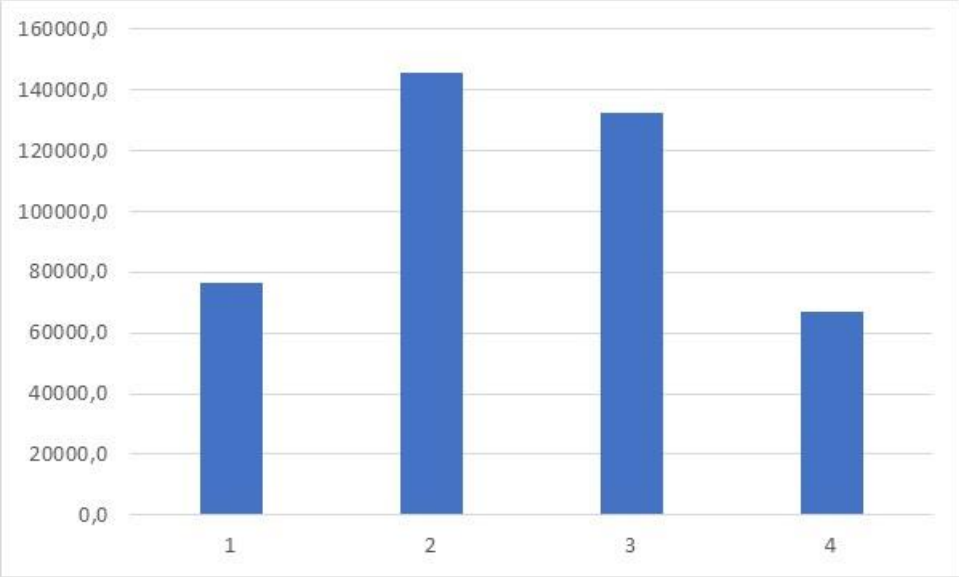
Kemik alanı düzeyinin gruplara göre değişimi incelendiğinde; gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur. Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı incelendiğinde; grup 2 (MG) ve grup 3 (G) ortalamasının grup 1 (M) ve grup 4 (kontrol)'ten anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. (Şekil 4.2.2.4)



Şekil 4.9. Kemik alanı miktarının gruplar arasındaki farkları

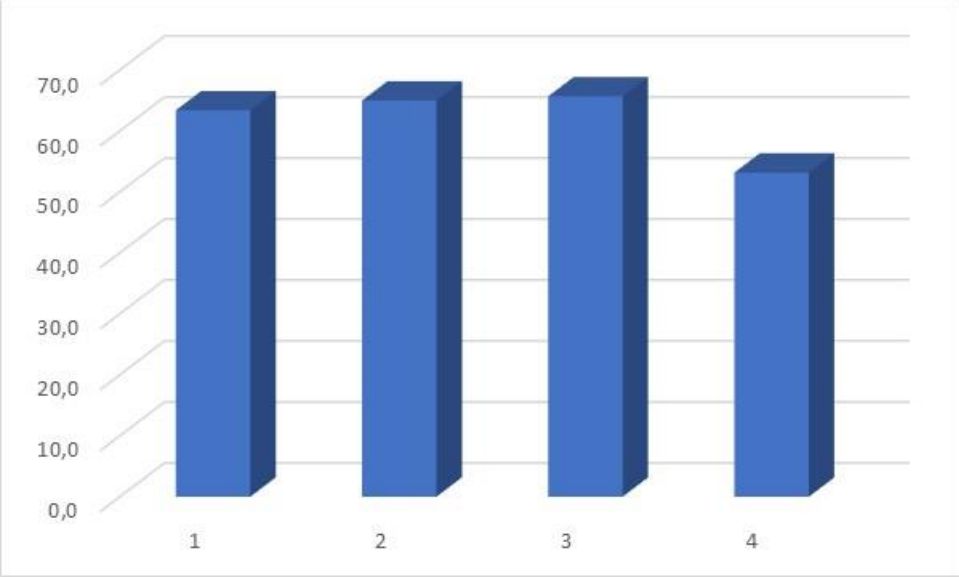
Osteoid alan düzeyinin gruplara göre değişimi incelendiğinde gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur. Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı incelendiğinde; grup 2 (MG) ortalaması grup 1 (M) ve grup 4 (kontrol) ortalamasından, grup 3 (G)

ortalaması ise grup 4 (kontrol) ortalamasından anlamlı derecede daha yüksektir. (Şekil 4.2.2.5)



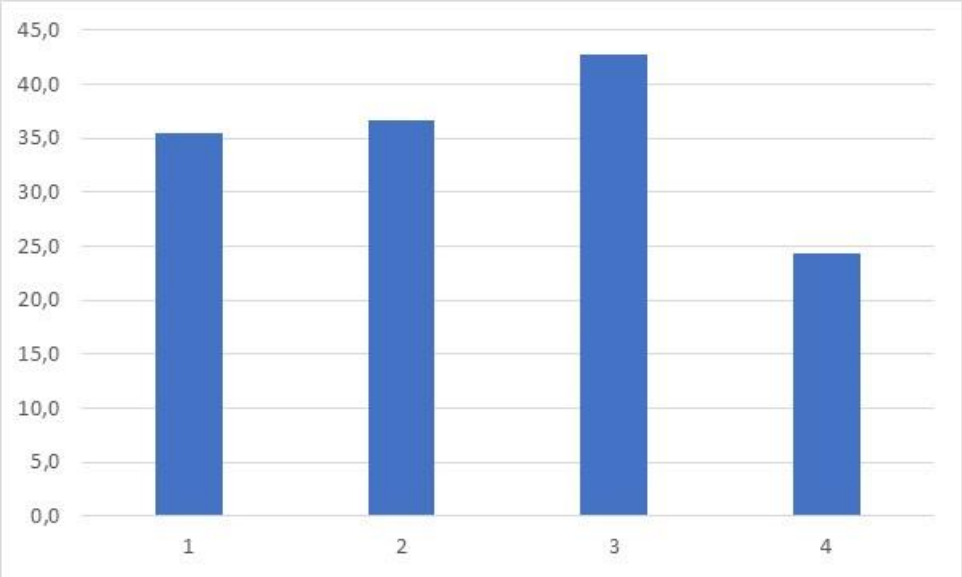
Şekil 4.10. Osteoid alan düzeyinin gruplar arasındaki farkları

Kemik hacmi/Doku hacmi düzeyinin gruplara göre değişimi incelendiğinde gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır. Diğer bir ifade ile farklı grupların Kemik hacmi/Doku hacmi düzeyleri aynıdır denilebilir. (Şekil 4.2.2.6)



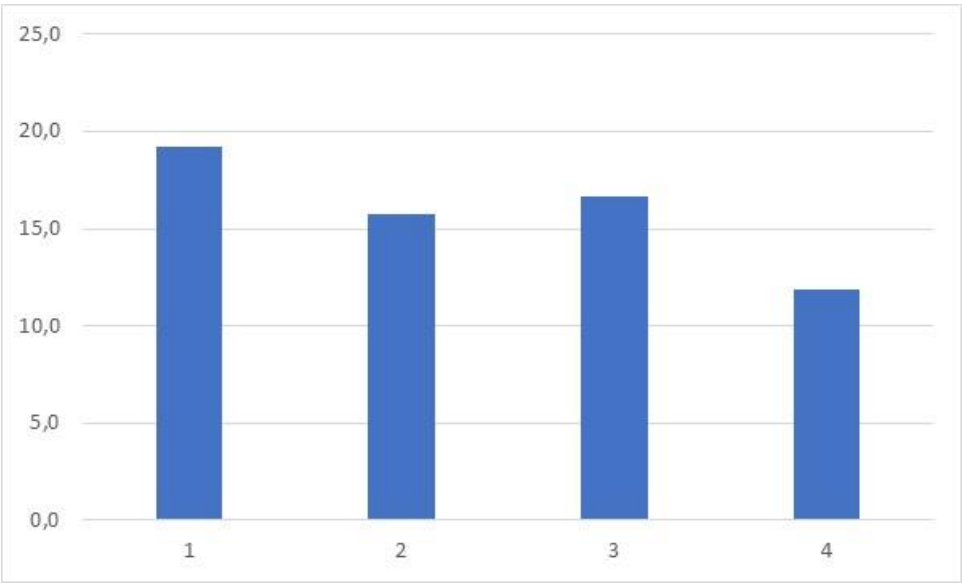
Şekil 4.11. Kemik hacmi/Doku hacmi düzeyinin gruplar arasındaki farkları

Trabeküler kalınlık düzeyinin gruplara göre değişimi incelendiğinde gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır. Diğer bir ifade ile farklı grupların Trabeküler kalınlık düzeyleri aynıdır denilebilir. (Şekil 4.2.2.7)



Şekil 4.12. Trabeküler kalınlık düzeyinin gruplar arası farkları

Osteoid kalınlık düzeyinin gruplara göre değişimi incelendiğinde gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır. Diğer bir ifade ile farklı grupların Osteoid kalınlık düzeyleri aynıdır denilebilir. (Şekil 4.2.2.8)



Şekil 4.13. Osteoid kalınlık düzeyinin gruplar arasındaki farkları

5. TARTIŞMA

Travma, kist ve tümör rezeksiyonu, diş çekimi veya konjenital bozukluklardan kaynaklanan kafa ve yüz defektlerinin başarılı bir şekilde onarılması, oral ve maksillofasiyal cerrahi için en önemli konulardan biri olmaya devam etmektedir. Dolayısıyla iyileşmenin tam olarak anlaşılması öncelikli adımlardan bir tanesidir.

Kemikte hasar ilk meydana geldiğinde; matriks hasarı oluşur, enflamasyon meydana gelir, hematom olur ve sonraki 48 saat içinde fibrin yapı oluşur. (58,60) Daha sonra 7-12 gün sürecek onarım dönemi başlar ve bu sürenin sonunda kallus oluşumu meydana gelmiştir. (60,61) Düzensiz kallusun sert kallusa dönüşeceği ve yaklaşık 4-16 hafta süren yeniden şekillenme dönemi ise bazen yıllar boyunca da sürebilir. (59,61,62)

Oral ve maksillofasiyal bölge sürekli fonksiyonda olduğu için devamlı kimyasal ve mekanik kuvvetlere maruz kalır. Bu yüzden hastalara fonksiyonun en kısa zamanda kazandırılması için iyileşmeyi stimüle edici birçok faktör üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bugüne dek kemik greftleri, elektromanyetik stimülasyon, oksijen terapisi, ultrasonografi, düşük seviyeli lazer uygulaması, büyüme faktörleri, bitkisel ajanlar ve hormonlar gibi etkenler araştırılmıştır. (5,6)

Kemik augmentasyon işlemi, oral maksillofasiyal bölgede meydana gelen defektlerin tedavisinde klinikte rutin olarak uyguladığımız işlemlerden birisidir. Uygulanacak teknik ise defektin yapısına, gereken doku miktarına, hekimin tecrübesine veya maaliyete göre farklılık gösterir. Otojen kemik greftleri, iyi klinik sonuç veren, en uzun geçmişe sahip greft tipleridir. (198) Bununla birlikte, kemik otogreftleri; defekt hacminin büyük olduğu durumlarda sınırlı elde edilmesi, ek operasyon alanı gerektirmesi, uzun cerrahi süresi, artmış iyileşme zamanı ve donör alan morbiditesi gibi bazı dezavantajlara sahiptir. Bu yüzden de allogreftler, heterogreftler ve sentetik greftler gibi alternatifler üzerine çalışılmıştır. (199)

Kemik iyileşmesini hızlandırmak amacıyla Ankaferd Blood Stopper (ABS) ve Mecsina Hemostopper (MHS) gibi esas olarak hemostatik ajan olarak kullanılan bitki özleri üzerine sınırlı sayıda araştırmalar yapılmıştır. (5,20,200) Mecsina Hemostopper; Ankaferd ile aynı fonksiyonu yapan, içeriğinde fazladan syzygium aromaticum özü,

hypericum perforatum özü ve mentha arvensis suyu bulunan bitkisel kaynaklı kanama durdurucu ajandır. Bu ajanların; eritrositler arasında protein ağı oluşturarak anjiyogenezisi arttırdıkları ve bu şekilde yara iyileşmesine olumlu etki ettikleri düşünülmektedir. (20)

Literatürde, kemik iyileşmesi üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla GaAlAs lazer ve Mecsina Hemostopper'ın ratların mandibulasında oluşturulan defektlere uygulandığı tek bir çalışma mevcuttur. Histolojik, immunohistokimyasal ve radyolojik değerlendirmelerden sonra; 7 gün süresince günde 10 J/cm2 GaAlAs lazer uygulaması ve defekt bölgesine Mecsina Hemostopper damlatılmasının kemik iyileşmesi açısından olumlu etkilerinin olduğu sonucuna varılmıştır. (20) Bu çalışmada ise ratların calvarial bölgelerinde oluşturan kritik boyuttaki defektlere Mecsina Hemostopper ve Bio-Oss kemik grefti kombine olarak yerleştirilerek Mecsinanın kemik iyileşmesi üzerine olan etkileri yalın olarak histolojik ve histomorfometrik analizlerle değerlendirilmiştir.

Al-Kattan ve ark. yaptıkları, 2016 yılında yayımlanan çalışmada; trefan frez yardımıyla ratların kafatası bölgesinde her bir parietal kemiğe 5'er mm çapında olacak şekilde 2 tane defekt oluşturulmuşlardır. (201) Bu tez çalışmasında her bir ratta birer defekt olacak şekilde planlama yapılmış ve kritik boyut defektini elde edebilmek için 10 mm çapında tek bir defekt açılarak çalışılmıştır.

Yapılan bu tez çalışmasında; yapılacak cerrahi operasyonun büyüklüğü, post operatif bakımın kolaylığı ve hekim için rahat çalışma olanağı olması sebebiyle calvarial alan cerrahi bölge olarak belirlenmiştir. Ayrıca maksillofasiyal bölgede calvarial kemik ve çene kemiklerinin intramembranöz yapıda olması, parietal kemikte yapılan araştırmanın oral cerrahide yapılan augmentasyon tekniklerine yönelik bilgi edinmeye olanak sağlamıştır. Kemik iyileşme süreci insanlarınkine benzediği hatta daha kısa sürdüğü ve komplikasyon riskinin daha az olması için büyüklük ve dayanıklıkları göz önüne alınarak Sprague Dawley cinsi ratlar tercih edilmiştir. (202) Calvarial bölgede 2 mm derinliğinde defekt oluşturabilmek için yeterli kemik kalınlığı bulunan 300-350 gr ağırlığında erkek ratlar seçilmiştir. Kullanılan trefan frez ise kemikte açılan kritik boyut defektlerinde rutin olarak kullanılan ostektomi enstrümanıdır. (201)

Özyurt ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, ratların mandibulasında oluşturdukları defektlere düşük seviyeli lazer ve Mecsina Hemostopper uyguladıktan sonra kemik

iyileşmesini incelemişlerdir. Bu çalışmada kemik iyileşmesini incelemek amaçlı ratlar 30. günde sakrifiye edilmiştir. (20) Yapılan bu tez çalışmasında da karşılaştırılabilir kemik iyileşmesi değerlendirmesi yapabilmek amacıyla 30. günde sakrifikasyon planlanmıştır.

2019 yılındaki bir sistemik derlemede, ksenojenik kemik greftleriyle otojen kemik greftleri karşılaştırılmış ve yeterli yeni kemik oluşumu, düşük rezorbsiyon ve osteokondüktif özellikleriyle ksenojenik kemik greftlerinin de çok iyi sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir. Aynı makalede en sık kullanılan ksenojenik kemik greftinin Bio-Oss (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) olduğu da belirtilmiştir. (118,119) Bu tez çalışmasında da Bio-Oss ksenojenik kemik grefti kullanılması kararlaştırılmıştır.

Literatürde, Ankaferd Blood Stopper'ın ve Mecsina Hemostopper'ın kemik iyileşmesine olan etkileri ile ilgili çalışmalar mevcuttur. (5,20,200,203,204) Mecsina Hemostopper, içeriğindeki farklı bitki özleri (syzygium aromaticum özü, hypericum perforatum özü ve mentha arvensis suyu) ile Ankaferd'den ayrılan, yeni piyasaya sunulmuş hemostatik ajandır. Mecsina ile yapılan sınırlı sayıda araştırma vardır ve literatürde izole Mecsina kullanımı ile defekt bölgesine kemik grefti uygulamasının kritik boyuttaki kemik defekti iyileşmesi üzerine olan etkinliğini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Histolojik kemik örneklerinin kantitatif analizinin (histomorfometri), kemik hastalıklarının ve tedavilerinin değerlendirilmesinde güçlü bir araç olduğu kanıtlanmıştır. (205,206) Standardize edilmiş isimlendirme, değerlendirme için indeksler, kemiğe uygulanacak histomorfometrik uygulamalar için metodolojik yaklaşımlar üzerine varılan fikir birliği 1987 yılında Journal of Bone and Mineral Research'te yayımlanmıştır. (205) Bu çalışmada da daha doğru sonuçlar elde edebilmek ve Mecsina ile yapılan çalışma (20) ile daha iyi karşılaştırma yapabilmek amacıyla histopatolojik değerlendirmeye ek olarak histomorfometrik değerlendirme de yapılmıştır.

Dinçol ve arkadaşları yaptıkları invivo çalışmada; Ankaferd Blood Stopper® (ABS) kontaminasyonunun, Mineral Trioxide Aggregate (MTA)'nın biyouyumluluğu üzerindeki etkisini analiz etmek amacıyla rat tibialarındaki defektlere MTA ve MTA-ABS uygulamışlar ve 7, 30, 60 ve 90. günlerdeki enflamasyon, yabancı cisim reaksiyonu, nekroz, fibroz ve yeni kemik oluşumunu değerlendirmişlerdir. Hafif, geçici bir enflamatuar

reaksiyon tüm gruplarda 7 günle sınırlanmıştır. Kontrol grubunda meydana gelen enflamatuar reaksiyonun, sadece tüpün yerleştirilmesi sırasında oluşan travmadan dolayı olduğu düşünülmüş, MTA ve MTA-ABS gruplarında ise, yüksek pH (MTA'nın su ile karıştığı sırada kalsiyum hidroksitin salınması nedeniyle), MTA'nın uygulanması sırasında ekzotermik bir reaksiyonla ısı üretimi, interlökin 1 ve 6 gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımı ve MTA'nın alüminyum içeriğinin, cerrahi travma kaynaklı enflamasyon üzerinde ilave etkiler yarattığı sonucuna varılmıştır. (207) Yaptığımız çalışmada ise diğer gruplardaki inflamasyon miktarının kontrol grubundan fazla olmasının sebebinin cerrahi travmaya ek olarak yabancı cisim reaksiyonu ve proinflamatuar sitokinlerin salınımı olduğu düşünülmektedir.

İşler ve arkadaşları; ratların tibialarında oluşturdukları 5 mm uzunluğunda, 1 mm derinliğinde defektlere bir grupta ABS uygularken, kontrol grubunu boş bırakmışlardır. 7. günde sakrifiye ettikleri deneklerden alınan örneklerde ABS uygulanan gruptaki inflamasyon oranı, ABS içeriğindeki antiinflamatuar özellikli bitki özlerinden dolayı, kontrol grubuna göre daha az görülmüştür. (5) Bizim çalışmamızda ise MHS uygulanan gruplardaki inflamasyon oranının daha çok olmasının sebebi sakrifikasyon işlemi 30. günde yapıldığından akut inflamasyon belirtilerinin kaybolması olarak düşünülmektedir.

Bulut ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 48 rat kullanılmıştır. 24 tanesi sağlıklı, 24 tanesi diabetik olmak üzere ayrılan ratların yarısına antibiyotik profilaksisi uygulanmış, diğer yarısına ise uygulanmamıştır. Ratların her iki tarafına bukkal defektler açılmış, bir tarafa ABS uygulanırken diğer tarafa uygulanmamıştır. Grupların yarısı 7. günde sakrifiye edilirken diğer yarısı 14. günde sakrifiye edilmiştir. Sonuçta ABS kullanımının diabetli ve sağlıklı ratların her ikisinde de inflamasyonu azalttığı belirtilmiştir. (204) Bizim çalışmamızın sonuçlarının bu çalışma ile benzer çıkmamasının sebebi; deney hayvanlarına antibiyotik profilaksisi uygulanmaması ve sakrifikasyon işleminin yeni kemik oluşumunun değerlendirilebilmesi amacıyla 30. günde yapılmış olması, dolayısıyla akut inflamasyon belirtilerinin kaybolmuş olması olarak düşünülebilir.

Çakır ve arkadaşları tavşanlar üzerinde yaptıkları sinüs augmentasyon işlemi sonrasında greft ve ABS' nin 1, 4 ve 8. haftalardaki kemik iyileşmesi üzerine etkilerine bakmışlar ve ABS'nin inflamasyonu azaltmada etkili olmadığını göstermişlerdir. Sebebi; uzun dönemde sakrifikasyon yapmış olmaları ve cerrahi alan büyüklüğünün diğer

çalışmalara oranla daha büyük olması olarak belirtilmiştir. (208) Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla benzerdir.

Pamuk ve arkadaşları kronik periodontitisli hastalar üzerinde çalışma yapmışlar; diş eti çekilmesi 15 hastada kemik greftiyle tedavi edilirken, 15 hastada çekilme bölgesine ABS+Greft uygulamışlardır. 2, 4, 6, 12 ve 24 haftalık incelemeler sonucu; ABS'nin diş eti çekilmesi üzerine pozitif etkileri olduğunu bunun da antiinflamatuar etkisi ve kemik iyileşmesini arttırmasından dolayı olabileceğini belirtmişlerdir. (209) Bizim yaptığımız çalışmada ise kemik iyileşmesini değerlendirebilmek amacıyla 30. günde sakrifikasyon yapılmış, kısa dönem sonuçlarına bakılmadığı için akut inflamasyon belirtileri kaybolmuş dolayısıyla MHS'nin antiinflamatuar etkinliği düşük olarak değerlendirlmiş ve sonuçlar bu çalışmayla benzer bulunmamıştır.

Tanık ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, rat calvarialarında 7 mm çapında defekt açılmış, greft ve ABS'nin kemik iyileşmesi üzerine etkileri incelenmiştir. 28. ve 56. günlerde sakrifikasyon yapılmış ABS'nin inflamasyon miktarını azalttığını söylemişlerdir. (203) Bu çalışmanın sonucu bizim çalışmamızın sonuçlarıyla benzerlik göstermemektedir. Bunun sebebi olarak yaptığımız çalışmada kritik boyut defekti kullanılmak istendiğinden, defektin daha büyük olması ancak iki çalışmada da kanama durdurucu ajanların yaklaşık olarak aynı miktarda uygulanmış olması düşünülebilir. Literatürde Ankaferd ve Mecsina'yı karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmadığından daha iyi sonuçlar almak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özyurt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ratlarda bukkal defektler oluşturulmuş ve bu defektlere lazer ve MHS uygulanmıştır. Vasküler proliferasyon lazer, MHS ve lazer+MHS gruplarında benzer sonuçlar gösterirken kontrol grubunda anlamlı derecede düşük çıkmıştır. (20) Sonuçlar, MHS uygulanan gruplardaki vasküler proliferasyon oranının kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek çıktığı bizim yaptığımız çalışma ile paralellik göstermektedir. Bu sonuçların MHS'nin doku iyileşmesi üzerine pozitif etkileri olduğunu gösterdiği düşünülebilir.

Dinçol ve arkadaşları yaptıkları in-vivo çalışmada, Ankaferd ve MTA'nın yeni kemik oluşumu üzerine etkilerini incelemişler ve 30. günde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. (207) Bizim yaptığımız çalışmada ise; yeni kemik oluşumunu ölçebilmek

için baktığımız parametrelerden biri olan kemik alanı (B. Ar), greft ve Mecsina'nın birlikte kullanıldığı ve sadece greftin kullanıldığı gruplarda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksektir. Sadece Mecsina kullanılan gruptaki kemik alanının kontrol grubundan daha fazla olması ise, bitki özü içeren bu ajanın kemik iyileşmesine olan olumlu etkisinden kaynaklı olduğu düşünülebilir.

İşler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, Ankaferd'in kemik iyileşmesi üzerine olan etkileri incelenmiş ve kemik oluşumu test grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. (5) Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın kemik alanı miktarı sonuçlarıyla benzerlik göstermekte ve Mecsina'nın yeni kemik oluşumunu olumlu yönde etkilediği sonucunu desteklemektedir.

Şimşek ve arkadaşları, Ankaferd'in kemik oluşumuna etkisini değerlendirebilmek amacıyla ratların femurlarına açtıkları defektlerde test grubuna bitkisel ajanı uygularken kontrol grubunu boş bırakmışlardır ve histomorfometrik sonuçları karşılaştırmışlardır. 28. günde oluşan trabeküler kemik alanı (Tb. Ar) test grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. (210) Bu sonuçlar bizim çalışmamızdaki kemik alanı miktarı sonuçlarıyla benzerlik göstermekte ve Mecsina'nın yeni kemik oluşumundaki olumlu etkilerini desteklemektedir.

Bulut ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 14. günde en fazla kemik oluşumu antibiyotik profilaksisi uygulanmayan sağlıklı ratlarda, Ankaferd damlatılan defektlerde görülmüştür. (204) Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızdaki kemik alanı miktarı ile benzer sonuçlar göstermekte ve kanama durdurucu ajanların kemik oluşuman olumlu etkilerini desteklemektedir.

Çakır ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, Ankaferd'in kemik oluşumu üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla tavşanlara uygulanan sinüs augmentasyonu işlemi sonrası greft ve Ankaferd'in 1,4 ve 8. haftalardaki etkileri karşılaştırılmıştır. Yeni kemik oluşumu; tüm gruplarda 1. Haftada görülmemiş, 1 ila 8 hafta arasında artmıştır. 4. Haftada ise yeni kemik oluşumu, ABS ve ABS + greft gruplarında diğer gruplardan daha fazla bulunmuş, 8. haftada ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (208) Bizim çalışmamızda da 4. haftada Mecsina+greft ve yalnızca greft gruplarında kemik alanı diğer gruplardan anlamlı derecede yüksekken, sadece Mecsina uygulanan gruptaki kemik alanı

kontrol grubundan fazladır. Çalışmamızda erken dönem kemik oluşumu değerlendirilmek istenmiş, dolayısıyla 4. Haftada sakrifikasyon işlemi yapıldığından uzun dönem sonuçları değerlendirilmemiştir. Her iki çalışmadaki 4. hafta sonuçlarına göre bitkisel kaynaklı hemostatik ajanların erken dönem kemik oluşumunda olumlu etkileri olduğu söylenebilir.

Ezirganlı ve arkadaşlarının çalışmasında Ankaferd'in kemik iyileşmesine olan etkisini değerlendirmek amacıyla rat calvarialarına defektler oluşturulmuş, defektlerin yarısına gelatin sponge uygulanırken diğer yarısına ABS uygulanmıştır. 2. Ve 4. hafta sonuçlarına bakılmış; 4. haftada test grubunda yeni kemik oluşumu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. (200) Bizim çalışmamızdaki Mecsina grubundaki kemik alanı miktarının kontrol grubundan daha fazla olması sonucu bu çalışmayla benzerlik göstermektedir.

Tanık ve arkadaşlarının rat calvarialarında yaptıkları çalışmada defektlere ABS, Greft, ABS+Greft uygulanmış kontrol grubu ise boş bırakılmıştır. 28. gündeki sonuçlarda diğer bütün gruplardaki yeni kemik oluşumu kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. (203) Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla benzer sonuçlar göstermektedir.

Özyurt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; ratlarda oluşturulan bukkal defektlere Mecsina ve lazer uygulanmış ve 28. gündeki kemik iyileşmesi değerlendirilmiştir. Kemik rejenerasyonunun en fazla olduğu grup lazer ve Mecsina'nın birlikte uygulandığı grup olarak belirtilmiş ve Mecsina'nın kemik iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu sonucuna varılmıştır. (20) Bizim çalışmamızda laser ile kombine dilmediğinde dahi mecsinanın kemik iyileşmesini olumlu yönde etkilediği belirlenmiştir.

Çalışmamızda sonuçlarını değerlendirdiğimiz toplam doku alanı (T. Ar) yeni oluşan kemikle birlikte etrafındaki bütün dokuları ifade etmektedir. (205) Sonuçlarımıza göre Mecsina ve greftin birikte kullanıldığı gruptaki toplam doku alanı sadece greftin kullanıldığı gruptaki toplam doku alanından bir miktar daha fazla çıkmıştır. Bu sonuca göre her ne kadar kemik grefti, oluşan yeni kemik dokusunu arttırsa da Mecsina'nın yumuşak doku iyileşmesine olan olumlu etkilerinden dolayı toplam dokunun daha fazla olmuş olması düşünülebilir.

Şimşek ve arkadaşlarının çalışmasında, Ankaferd'in yeni kemik oluşumuna etkisini incelemek amaçlı ratların femurlarında defektler açılmış, kontrol grubu boş bırakılırken test gruplarına Ankaferd uygulanmıştır. 7, 28 ve 42. gün sonuçları değerlendirildiğinde; bir tek 7. gün sonuçlarında anlamlı sonuç bulunmasına rağmen diğer bütün gruplarda da test grubundaki osteoid alan kontrol grubuna göre fazla bulunmuştur. Bu sonuç, makalede Ankaferd'in kemik iyileşmesine olumlu etkileri olduğu şeklinde belirtilmiştir. (210) Bizim çalışmamızda da 28. günde osteoid alan en fazla Mecsina+Greft grubunda bulunmuş ve Mecsina'nın osteoid alan üzerinde olumlu etkileri olduğu bu yüzden de kemik oluşumunu olumlu olarak etkilediği düşünülmüştür.

Bitkisel kaynaklı kanama durdurucu ajanların kemik iyileşmesi üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalara bakıldığında histomorfometrik analiz yapılan çok az sayıda makaleye rastlanmıştır. (20,200,203,204,210) Bizim yaptığımız çalışmada ise, sonuçların daha doğru değerlendirilebilmesi amacıyla histopatolojik analizin yanısıra histomorfometrik değerlendirme de yapılmaya karar verilmiştir. Ancak parametrelerin bazılarını karşılaştırabilmek için yeterli makale bulunamadığından greftlerle ilgili yapılan başka çalışmalar da tartışmaya dahil edilmiştir.

Bergen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; keçilerin eklemlerindeki osteokondral defektlere demineralize kemik matriksi (DBM) ve plateletten zengin plazma (PRP) yerleştirmişler ve 6 ay sonra kemik iyileşmesini inceleyebilmek için mineralize olmuş kemik dokusunun toplam dokuya oranını gösteren BV/TV oranına bakmışlar, gruplar arasında anlamlı fark bulamamışlardır. (211) Bizim çalışmamızda da 1 ay sonraki değerlendirmelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Yine de en düşük BV/TV oranının kontrol grubunda olması ve Mecsina uygulanan gruptaki oranın kontrol grubundan fazla olması, bize Mecsina'nın kemik iyleşmesine pozitif etkileri olduğunu gösterebileceğinden, klinik olarak iyileşmeye bırakılan defektlere en azından Mecsina uygulanmasının iyileşme açısından boş bırakılmasına tercih edilmesi önerilebilir.

Wu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; tavşanların mandibularında oluşturulan defektlere toz haline getirilmiş otojen kemik grefti yerleştirilmiş ve kontrol grupları boş bırakılmıştır. 3 ay sonra yapılan histomorfometrik analizlerde trabeküler kalınlıklar (Tb. Th.) karşılaştırılmış ve greft yerleştirilen defektlerdeki trabeküler kalınlık kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur. (212) Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında

Tb.Th. sonuçları anlamlı olarak farklı çıkmamasına rağmen Mecsina kullanılan gruplardaki trabeküler kalınlığın kontrol grubuna göre bir miktar daha fazla olduğu görülmüştür. Bu sonuca göre; iyileşme döneminde defektlerin boş bırakılması yerine Mecsina damlatılarak iyileşmeye bırakılması trabeküler kemik kalınlığını arttıracağından, daha kaliteli kemik oluşmasını sağlayabileceği için önerilebilir.

Mecsina Hemostopper'ın kemik iyileşmesi üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla yaptığımız çalışmada baktığımız histomorfometrik parametrelerden birisi de yeni oluşan kemik hücreleri osteoidlerin kalınlıklarıydı (Os.Th.). İstatistiksel olarak gruplar arasında farklılık bulunamamıştır ancak gruplar tek tek incelendiğinde Mecsina uygulanan gruplardaki osteoid hücrelerinin kalınlıkları, kontrol grubundaki osteoid hücrelerinin kalınlıklarından daha fazla bulunmuştur. Bu sonuç; Mecsina'nın yeni oluşan kemik hücrelerinin kalınlıkları üzerinde olumlu etkileri olduğunu dolayısıyla yeni oluşan kemik kalitesini olumlu yönde etkileyebileceğini gösterebilir.

Bulut ve arkadaşlarının çalışmasında; fibrozis oranı ABS kullanılan grupta kontrol grubuna göre daha az görülmüştür. ABS kullanımının, iyileşmeyi arttırdığı için fibrozis görülme oranını azaltabilceğini söylemişlerdir. (204) Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında anlamlı fark olmamasına rağmen Mecsina kullanılan gruptaki fibrozis oranıyla kontrol grubundaki fibrozis oranı aynı çıkmıştır. Greft kullanımının fibrozis oranını azaltmadığı, sadece Mecsina kullanılsa da iyileşmenin aynı oranda görülebileceği yorumu yapılabilir.

İşler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada fibrozis oranı gruplar arasında benzer çıkmış ancak ABS kullanılan gruplarda kontrol grubuna göre daha az fibrozis görülmüştür. ABS'nin iyileşmeyi arttırcı özelliğinden dolayı fibrozisi azalttığını söylemişlerdir. (5) Bizim çalışmamızda da gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Dinçol ve arkadaşlarının çalışmasında; 30. günde fibrozis oranı ABS, ABS-MTA ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. (207) Bu çalışmanın sonucu bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Dinçol ve arkadaşlarının çalışmasında; MTA, MTA-ABS ve kontrol grupları arasında yabancı cisim reaksiyonu açısından istatiksel olarak fark bulunamamış ancak

MTA-ABS grubu MTA grubuna göre daha fazla yabancı cisim rekasiyonu göstermiştir. Sonuç olarak etik açından kullanılan rat sayısının yeterli olmadığını ve daha doğru sonuçlar için daha fazla çalışma gerektiğini söylemişlerdir. (207) Bu çalışmanın sonucu bizim çalışmamız ile benzer bulunmamıştır. Yaptığımız çalışmada yabancı cisim reaksiyonunu karşılaştırabilmek amacıyla dev hücre varlığı değerlendirilmiş ve en fazla dev hücre varlığı sadece greft kullanılan grupta bulunmuştur. Greft ve Mecsina birlikte kullanıldığında, sadece greft kullanımına göre daha az dev hücre görülmüş bu da bize Mecsina'nın iyileşmeye olan pozitif etkilerinden dolayı greftin meydana getirdiği yabancı cisim reaksiyonunu azaltabileceğini göstermiştir. Ayrıca sadece Mecsina kullanıldığında da sadece greft kullanımına göre daha az dev hücre görülmüştür. Mecsina tek başına kullanıldığında da greftin tek başına kullanımına göre daha az yabancı cisim reaksiyonuna sebep olabilir yorumu yapılabilir.

Çalışmamızda kemik oluşumunu incelemek için bakılan parametrelerden bir tanesi de kemik iliği varlığıdır. Kemik iliği oluşumu, gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark olmasa da, en fazla Mecsina ve Mecsina+Greft gruplarında görülmüştür. Sonuç olarak Mecsina'nın kemik iyileşmesi üzerine olan olumlu etkilerinden dolayı iyileşmeye bırakılan defektlerde boş bırakmaktansa sadece Mecsina damlatılması iyileşmeyi arttırabilir ve grefte ek olarak Mecsina kullanılması kemik iliği oluşumunu arttırarak daha kaliteli kemik oluşumunu sağlayabilir.

Çalışmamızda kemik oluşumunu değerlendirebilmek amacıyla histolojik skorlanma kullanılmıştır. Mecsina kullanılan her iki grupta da kemik ve kemik iliği varlığını gösteren "histolojik skor 4" oranı diğer gruplara oranla daha fazla çıkmıştır. Bu sonuç bize Mecsina'nın kemik iyileşmesine olan pozitif etkisini gösterebilir.

Çalışmamızda histopatolojik analizlere ek olarak histomorfometrik değerlendirme de yapılmış olup sonuçlar istatistiksel testlerle değerlendirilmiştir. Kemik iyileşmesinin daha doğru değerlendirilmesi için histolojik çalışmalara ek olarak morfolojik analizler ve morfometrik sonuçların radyolojik çalışmalarla yorumlanması önerilir.

Etik çerçeveler içerisinde yaptığımız deney hayvanları laboratuvar çalışmasında, greft ve Mecsina'nın kemik iyileşmesi üzerine olan etkilerinin histopatolojik ve histomorfometrik sonuçlarla değerlendirmeleri yapılmıştır. Çalışmamızda etkilerini

karşılaştırmaya çalıştığımız greft ve Mecsina'nın etkin bir tedavi seçeneği olarak önerilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan bu hayvan ve laboratuvar çalışmalarına ek olarak, kemik iyileşmesinin daha iyi anlaşılabilmesi için, etik çerçeveler içerisinde insanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar da önerilir.

6. SONUÇ

Yapılan bu tez çalışmasında; sığır kaynaklı ksenojenik kemik ve Mecsina hemostatik ajanı rat calvarialarında oluşturulan kritik boyut defektlerine uygulandı. Ratlarda ideal kemik iyileşme süresi olan 28. gün sonunda çalışma sonlandırıldı ve sert dokuda meydana gelen iyileşme histopatolojik ve histomorfometrik olarak incelendi.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre;

- Mecsina Hemostopper'ın histopatolojik incelemede kontrol grubuyla kıyaslandığında antiinflamatuar etkinliğinin düşük olduğu görülmüştür.
- Yapılan histopatolojik incelemede; greft kullanımının fibrozis oranını azaltmadığı, sadece Mecsina kullanılsa da iyileşmenin aynı oranda olabileceği görülmüştür.
- Histopatolojik inceleme sonucu; Mecsina kullanıldığında greft kullanımına göre daha az dev hücre görüldüğünden daha az yabancı cisim reaksiyonuna sebep olduğu görülmüştür.
- Histopatolojik inceleme sonucu; Mecsina kullanılan gruplarda kontrol grubuna göre daha fazla kemik iliği varlığı dolayısıyla daha kaliteli kemik oluşumu izlenmiştir.
- Histopatolojik inceleme sonucu Mecsina kullanılan gruplardaki vasküler proliferasyon oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıktığından, iyileşmenin Mecsina kullanılan gruplarda daha fazla olduğu görülmüştür.
- Histopatolojik skorlama sonucu kemik oluşumu en fazla Mecsina kullanılan gruplarda izlenmiştir.
- Histomorfometrik incelemeler sonucunda; toplam doku alanı en fazla Mecsina ve greftin birlikte kullanıldığı grupta görülmüştür. Sadece greftin kullanıldığı gruptan daha fazla doku alanı olması, Mecsina'nın yumuşak doku iyileşmesini de arttırdığını göstermiştir.
- Histomorfometrik analiz sonucunda toplam kemik alanı Mecsina kullanılan grupta kontrol grubuna göre fazla çıktığından, Mecsina'nın kemik iyileşmesini arttırdığı görülmüştür.

- Histomorfometrik analiz sonucunda; yeni oluşan osteoid alanı en fazla Mecsina ve greftin birlikte kullanıldığı grupta görülmüştür. Kemik greftine ek olarak Mecsina hemostopper kullanıldığında yeni oluşan kemik dokusunun arttığı izlenmiştir.

- Histomorfometrik analize göre kemik hacminin toplam doku hacmine olan oranı karşılaştırıldığında; Mecsina kullanılan grupta kontrol grubuna göre daha fazla çıkmıştır.

- Histomorfometrik analize göre trabeküler kalınlık ve osteoid kalınlık; Mecsina kullanılan grupta kontrol grubuna göre daha fazla olduğundan Mecsina'nın kaliteli kemik oluşumunu arttırdığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak; histopatolojik ve histomorfometrik bulgular birbirlerini destekler nitelikte görülmektedir. Bu durum; cerrahi operasyon tamamlanmadan önce bölgeye Mecsina Hemostopper uygulanmasının veya grefte ek olarak Mecsina Hemostopper da kullanılmasının kemik iyileşme sürecini hızlandırma açısından etkili bir yöntem olduğunu düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Andersson L, Kahnberg KE. Oral and Maxillofacial Surgery. John Wiley & Sons, 2012.
2. Miloro M, Ghali G, Larsen P et al. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. PMPH-USA, 2004.
3. Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M. Bone augmentation procedures in implant dentistry. Int J Oral Maxillofac Implants, 2009.
4. Roberts WE, Hartsfield JK. Bone development and function: Genetic and environmental mechanisms. Semin Orthod, 2004.
5. İşler SC, Demircan S, Çakarer S, Çebi Z, Keskin C, Soluk M. Effects of folk medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper® on early bone healing. J Appl Oral Sci, 2017.
6. Bouxsein ML, Turek TJ, Blake CA, D'Augusta D, Li X, Stevens M. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates healing in a rabbit ulnar osteotomy model. J Bone Jt Surg - Ser A, 2001.
7. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. J Oral Surg, 1980.
8. Li X, Chen SL, Zhu SX, Zha GQ. Guided bone regeneration using collagen membranes for sinus augmentation. Br J Oral Maxillofac Surg, 2012.
9. Browaeys H, Bouvry P, De Bruyn H. A literature review on biomaterials in sinus augmentation procedures. Clin Implant Dent Relat Res, 2007.
10. Emmerich D, Att W, Stappert C. Sinus Floor Elevation Using Osteotomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Periodontol, 2005.
11. Giannoudis PV, Dinopoulos HTE. Bone substitutes: An update. Içinde: Injury. s. S20–27, 2005.
12. Scarano A, Piattelli A, Perrotti V, Manzon L, Iezzi G. Maxillary Sinus Augmentation in Humans Using Cortical Porcine Bone: A Histological and Histomorphometrical Evaluation After 4 and 6 Months. Clin Implant Dent Relat Res, 2011.
13. Pradel W, Eckelt U, Lauer G. Bone regeneration after enucleation of mandibular cysts: Comparing autogenous grafts from tissue-engineered bone and iliac bone. Oral Surgery Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology, 2006.

14. Xu H, Shimizu Y, Onodera K, Ooya K. Long-term outcome of augmentation of the maxillary sinus using deproteinised bone particles experimental study in rabbits. Br J Oral Maxillofac Surg, 2005.
15. Klinge B, Alberius P, Isaksson S, Jönsson J. Osseous response to implanted natural bone mineral and synthetic hydroxylapatite ceramic in the repair of experimental skull bone defects. J Oral Maxillofac Surg, 1992.
16. Jensen SS, Aaboe M, Pinholt EM et al. Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. Int J Oral Maxillofac Implants. Jan-Feb; 11(1): 55–66, 1996.
17. Kasuya S, Kato-Kogoe N, Omori M, Yamamoto K, Taguchi S, Fujita H, vd. New Bone Formation Process Using Bio-Oss and Collagen Membrane for Rat Calvarial Bone Defect. Implant Dent, 2018.
18. Nikolidakis D, Meijer GJ, Oortgiesen DAW, Walboomers XF, Jansen JA. The effect of a low dose of transforming growth factor β1 (TGF-β1) on the early bone-healing around oral implants inserted in trabecular bone. Biomaterials, 2009.
19. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1998.
20. Özyurt A, Elmas Ç, Seymen CM, Peker VT, Altunkaynak B, Güngör MN. Effects of Low-Level Laser Therapy With a Herbal Extract on Alveolar Bone Healing. J Oral Maxillofac Surg, 2018.
21. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, vd. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract ankaferd blood stopper®. J Int Med Res, 2008.
22. Bachiega TF, de Sousa JPB, Bastos JK et al. Clove and eugenol in noncytotoxic concentrations exert immunomodulatory/anti-inflammatory action on cytokine production by murine macrophages. J Pharm Pharmacol. 64:610, 2012.
23. Burrow K, Young W, Carne A, McConnell M, Hammer N, Scholze M, vd. Consumption of sheep milk compared to cow milk can affect trabecular bone ultrastructure in a rat model. Food Func, 2019.
24. Hong AR, Kim SW. Effects of Resistance Exercise on Bone Health. Endocrinol Metab, 2018.
25. Cowan PT KP. Anatomy. Içinde: anatomy. Treasure Island (FL): StatPearls, 2018.
26. Öber A. Histoloji. 1.baskı, Editör: Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 2006.
27. Blaisdell FE. The osteogenic function of periosteum. Arch Surg. 11:933, 1925.

28. Allen MR, Hock JM, Burr DB. Periosteum: Biology, regulation, and response to osteoporosis therapies. Bone,2004.
29. Brıghton CT, Lorıch DG, Kupcha R, Reılly TM, Jones Ar, Woodbury RA. The Pericyte as a Possible Osteoblast Progenitor Cell. Clin Orthop Relat Res. 2nd Clin Orthop Relat Res. Feb; (275): 287–299, 1992.
30. Szabó A, Janovszky Á, Pócs L, Boros M. The periosteal microcirculation in health and disease: An update on clinical significance. Microvascular Research, 2016.
31. Akay M. Genel Histoloji. 5. baskı. Ankara: Palme Yayınevi, 2001.
32. Mills S. Lippincott. Içinde Philadelphia: Williams and Wilkins, 2007.
33. Gartner LP. Color Textbook of Histology. Içinde: 2nd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007.
34. Maxson S, Lopez EA, Yoo D, Danilkovitch-Miagkova A, LeRoux MA. Concise Review: Role of Mesenchymal Stem Cells in Wound Repair. Stem Cells Transl Med. 1(2): 142–149, 2012.
35. Lee MW, Kim DS, Yoo KH, Kim HR, Jang IK, Lee JH, vd. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cell gene expression patterns vary with culture conditions. Blood Res. 48(2); 107–114, 2013.
36. Aubin JE, Triffitt JT. Mesenchymal Stem Cells and Osteoblast Differentiation. Içinde: Principles of Bone Biology. p:59-81, 2002.
37. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. Science (80-). 150:8939, 1965.
38. Young MF, Kerr JM, Ibaraki K, Heegaard AM, Robey PG. Structure, expression, and regulation of the major noncollagenous matrix proteins of bone. Clin Orthop Relat Res. (281): 275–294, 1992.
39. Ehara A, Ogata K, Imazato S, Ebisu S, Nakano T, Umakoshi Y. Effects of α-TCP and TetCP on MC3T3-E1 proliferation, differentiation and mineralization. Biomaterials. 24(5): 831–836, 2003.
40. Abu-Amer Y, Tondravi MM. NF-κB and bone: The breaking point. Nature Medicine. 3(11):1189-90, 1997.
41. Bonewald LF. Osteoporosis. Editör: Marcus DFR, Nelson DRC. Osteoporosis. 3rd edition. New York, USA: Elsevier; s. 170–89, 2008.
42. Franz-Odendaal TA, Hall BK, Witten PE. Buried alive: How osteoblasts become osteocytes. Developmental Dynamics. 235(1): 176–190, 2006.
43. Feher J. Calcium and Phosphorus Homeostasis II. Quantitative Human Physiology. s. 836–845, 2012.

44. Junqueira LC, Carneiro J, Aytekin Y, Solakoğlu S. Temel Histoloji Text Atlas. 11th edition. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2006.
45. Fernandez-Tresguerres Hernandez-Gil I, Alobera Gracia MA, Del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and Physiology of Bone Tissue. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006.
46. Kalfas IH. Principles of bone healing. Neurosurg Focus. 2001.
47. Tuskan C. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Biyomateyaller. İstanbul Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Yayınları. 2002.
48. Drenkhahn D, Anatomie, makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. Urban & Fischer.16:133–149, 2003.
49. Fanghanel J, Bayerlein T, Gedrange T, Kauschke E, Rumpel E, Gerike W, Bienengraber V. Knochenaufgaben und Anforderungen an die Funktion von Knochen und Kno- chenersatzstoffen im orofazialen Bereich. Dtsch Zahnarztl Z. 60:7–9, 2005.
50. Fanghänel J, Gedrange T, Proff P. Bone quality, quantity and metabolism in terms of dental implantation. Biomedizinische Technik. 2008.
51. Gratzl M. Junqueira Carneiro. Histologie. 6. baskı. Heidelberg: Springe; 96 s, 2005.
52. Filler TJ, Punker ET, Pera F, Schulte E, Fanghanel J, Lembke C N̈ gerl HG̈ ßversorgung von K. Anatomie des Menschen. 17. baskı. Editör: Fanghanel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R,. Berlin/New York: Walter de Gruyter; 26 s, 2003.
53. Tunçay Ekin Ö. Biyomimetik Yöntemle Bor Katkılı Doku İskelelerinin Geliştirilmesi ve Kemik Doku Mühendisliğindeki Etkinliklerinin Araştırılması. Hacettepe Üniversitesi, Ankara; 2013.
54. H. E. Kemik Dokusu. Editör: A Özer. Temel Histoloji. 1. baskı Nobel Yayınevi. s: 237–62, 2011.
55. Breeland G. Menezes RG. Embryology, Bone Ossification. Yayın Evi: StatPearls. Treasure Island (FL), 2019.
56. Lo Muzio L, Tetè S, Mastrangelo F, Cazzolla AP, Lacaita MG, Margaglione M CG. A novel mutation of gene CBFA1/RUNX2 in cleidocranial dysplasia. Ann Clin Lab Sci. 37(2):115–20, 2007.
57. Rauch F. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 363:1377–85, 2004.
58. Serin K. Mikroskobi Düzeyinde Kırık İyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 55(2):143–50, 2002.

59. Cruess RL. Healing of bone,tendon and ligament: Fractures. 2. baskı. Philadelphia: Lippincott Company, 1984.
60. Gartner Leslie P. Color Textbook of Histology. 114–130 s, 1997.
61. Miller MD. Review of Orthopaedics. 2. baskı. 1–22 s, 1996.
62. Brond AR. Fracture Healing. 2. baskı. New York, USA: Churchill Livingstone; 93–114 s, 1990.
63. Dogan H, Ozcelik B, Gedikoglu G, Senel S. The effect of calcitonin on osseous healing in guinea pig mandible. J Endod, 2001.
64. Kaplan B, Gönül B, Dinçer S, Kaya FND, Babül A. Relationships between tensile strength, ascorbic acid, hydroxyproline, and zinc levels of rabbit full-thickness incision wound healing. Surg Today. 2004.
65. Yilmaz C, Erdemli E, Selek H, Kinik H, Arikan M, Erdemli B. The contribution of vitamin C to healing of experimental fractures. Arch Orthop Trauma Surg, 2001.
66. Dewey KG. Nutrition, growth, and complementary feeding of the breastfed infant. Pediatr Clin North Am. 2001.
67. Tolstunov L, Hamrick JFE, Broumand V, Shilo D. Bone Augmentation Techniques for Horizontal and Vertical Alveolar Ridge Deficiency in Oral Implantology. Oral Maxillofac Surg ClinNorth Am. 31(2):163–91, 2019.
68. Hupp JR., Elis E. Contemporary oral and maxillofacial surgery. Mosby; 605–618 s, 2008.
69. Miranda SR, Filho HN, Marques Padovan LE, Ribeiro DA, Nicolielo D, Matsumoto MA. Use of platelet-rich plasma under autogenous onlay bone grafts. Clin Oral Implants Res. 2006.
70. Fernandez de Grado G, Keller L, Idoux-Gillet Y, Wagner Q, Musset AM, Benkirane-Jessel N, vd. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. Journal of Tissue Engineering. 2018.
71. Giannoudis PV., Chris Arts JJ, Schmidmaier G, Larsson S. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Injury. 2011.
72. Ebraheim NA, Elgafy H, Xu R. Bone-graft harvesting from iliac and fibular donor sites: techniques and complications. J Am Acad Orthop Surg. 2001.
73. St John TA, Vaccaro AR, Sah AP, Schaefer M, Berta SC, Albert T, vd. Physical and monetary costs associated with autogenous bone graft harvesting. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2003.

74. Attawia M, Kadiyala S, Fitzgerald K et al. Cell-based approaches for bone graft substitutes, Editör: Laurencin CT. Içinde: Bone Graft Substitutes. West Conshohocken, PA: ASTM International; s. 126–141, 2003.
75. Yoo JU, Johnstone B. The role of osteochondral progenitor cells in fracture repair. Içinde: Clinical Orthopaedics and Related Research. 1998.
76. Joshi A, Kostakis GC: An investigation of post-operative morbidity following iliac crest graft harvesting. Br Dent J, 196:167–171, 2004.
77. Silber JS, Anderson DG, Daffner SD, et al: Donor site morbidity after anterior iliac crest bone harvest for single-level anterior cervical discectomy and fusion. Spine 28:134–139, 2003.
78. Muschler GF, Nitto H, Boehm CA, et al: Age- and gender- related changes in the cellularity of human bone marrow and the prevalence of osteoblastic progenitors. J Orthop Res. 19:117–125, 2001.
79. Muschler GF, Nitto H, Matsukura Y, et al: Spine fusion using cell matrix composites enriched in bone marrow derived cells. Clin Orthop. 102–118, 2003.
80. Ishaug SL, Crane GM, Miller MJ, et al: Bone formation by three-dimensional stromal osteoblast culture in biodegradable polymer scaffolds. J Biomed Mater Res. 36:17–28, 1997.
81. Bucholz RW. Nonallograft osteoconductive bone graft substitutes. Clin Orthop Rel Res. 395:44–52, 2002.
82. Fleming JE Jr, Cornell CN, Muschler GF. Bone cells and matrices in orthopedic tissue engineering. Orthop Clin North Am. 31:357–374, 2000.
83. Kirker-Head CA. Potential applications and delivery strategies of bone morphogenetic proteins. Adv Drug Delivery Rev. 43:65–92, 2000.
84. Kraus KH, Kirker-Head C. Mesenchymal stem cells and bone regeneration. Vet Surg. 35:232–42, 2006.
85. Liu X, Shi B, Zheng Q, Li C. Alveolar bone grafting and cleft lip and palate. Plast Reconstr Surg. 140(2):359–60, 2017.
86. Buser D, Dula K, Hess D, Hirt HP, Belser UC. Localized ridge augmentation with autografts and barrier membranes. Periodontol. 1999(19):151–63, 2000.
87. Malinin TI, Temple HT, Garg AK. Bone allografts in dentistry: a review. Dentistry. 4:199, 2014.

88. Janicki P, Schmidmaier G. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Combining scaffolds with growth factors and/or stem cells. Injury. 42;S77–81, 2011.
89. Damien CJ, Parsons JR. Bone graft and bone graft substitutes: a review of current technology and applications. J Appl Biomater. 2(3):187–208, 1991.
90. Sakkas A, Wilde F, Heufelder M, Winter K, Schramm A. Autogenous bone grafts in oral implantology is it still a "gold standard"? A consecutive review of 279 patients with 456 clinical procedures. Int J Implant Dent. 23, 2017.
91. Singh J, Takhar RK, Bhatia A, Goel A. Bone graft materials: dental aspects. Int J Nov Res Health Nurs. 3(April (1):99–103, 2016.
92. Iizuka T, Smolka W, Hallermann W, Mericske-Stern R. Extensive augmentation of the alveolar ridge using autogenous calvarial split bone grafts for dental rehabilitation. Clin Oral Implants Res. 15 October (5):607–15, 2004.
93. Kökat AM, Karayazgan Saracoglu B. Simultaneous implant placement in a mandibular defect reconstructed with a free fibula graft and fab- rication of a fixed metal porcelain prosthesis. J Craniofac Surg. 29(March (5)):1307–11,2018.
94. Osborn TM, Helal D, Mehra P. Iliac crest bone grafting for mandibular reconstruction: 10-year experience outcomes. J Oral Biol Craniofacial Res. 8(January (1)):25–9, 2018.
95. Jeong EC, Yoon S, Jung YH. Radial forearm osteocutaneous free flap for reconstruction of hard palate with alveolar defect. J Craniofac Surg. 28(July (5)):e438–40, 2017.
96. Lee YH, Choi JH, Hwang K, Choi JH. Rib bone graft adjusted to fit the facial asymmetry. J Craniofac Surg. 26(October (7)):2160–2, 2015.
97. Atil F, Kocyigit ID, Suer BT, Alp YE, Yazan M, Tekin U, et al. Clinical evaluation of the use of tibial bone grafting in dentoalveolar reconstructive surgery. Med Princ Pr. 25(1):72–8, 2016.
98. Bande CR, Daware S, Lambade P, Patle B. Reconstruction of orbital floor fractures with autogenous bone graft application from anterior wall of maxillary sinus: a retrospective study. J Maxillofac Oral Surg. 14(September (3)):605–10, 2015.
99. Cho YS, Hwang KG, Park CJ. Postoperative effects of anterior nasal spine bone harvesting on overall nasal shape. Clin Oral Implants Res. 24(June (6)):618–22, 2013.

100. Güngörmüs M, Yavuz MS. The ascending ramus of the mandible as a donor site in maxillofacial bone grafting. J Oral Maxillofac Surg. 60(November (11)):1316–8, 2002.
101. Sabhlok S, Waknis PP, Gadre KS. Applications of coronoid process as a bone graft in maxillofacial surgery. J Craniofac Surg. 25(March (21)):577–80, 2014.
102. Penarrocha M, García-Mira B, Martinez O. Localized vertical maxillary ridge preservation using bone cores and a rotated palatal flap. Int J Oral Maxillofac Implants. 20(January–February (1)):131–4, 2005.
103. Velásquez H, Olate S, Díaz C, Navarro P, Borie E, de Moraes M. Quantitation of mandibular symphysis bone as source of bone grafting: description in class I and class III skeletal conditions. J Oral Implantol. 43(June (3)):211–7, 2017.
104. Tolstunov L. Maxillary tuberosity block bone graft: innovative technique and case report. J Oral Maxillofac Surg. 67(August (8)):1723–9, 2009.
105. Hernández-Alfaro F, Pages CM, García E, Corchero G, Arranz C. Palatal core graft for alveolar reconstruction: a new donor site. Int J Oral Maxillofac Implants. 20(September (5)):777–83, 2005.
106. Ganz SD. Mandibular tori as a source for onlay bone graft augmentation: a surgical procedure. Pract Periodontics Aesthet Dent. 9(November–December (9)):973–82, 1997.
107. Kainulainen VT, Sàndor GK, Clokie CM, Keller AM, Oikarinen KS. The zygomatic bone as a potential donor site for alveolar reconstruction a quantitative anatomic cadaver study. Int J Oral Maxillofac Surg. 33(December (8)):786–91, 2004.
108. Delloye C, Cornu O, Druez V, Barbier O. Bone allografts: what they can offer and what they cannot. J Bone Jt Surg. 89(May (5)):574–9, 2007.
109. Piattelli A, Podda G, Scarano A. Clinical and histological results in alveolar ridge enlargement using coralline calcium carbonate. Biomaterials. 18(April (8)):623–7, 1997.
110. Sheikh Z, Hamdan N, Ikeda Y, Grynpas M, Ganss B, Glogauer M. Natural graft tissues and synthetic biomaterials for periodontal and alveolar bone reconstructive applications: a review. Biomater Res. 21(June (9)), 2017.
111. Shibuya N, Jupiter DC. Bone graft substitute: allograft and xenograft. Clin Podiatr Med Surg. 32(January (1)):21–34, 2015.

112. Tovar N, Jimbo R, Gangolli R, Perez L, Manne L, Yoo D, et al. Evaluation of bone response to various anorganic bovine bone xenografts: an experimental calvaria defect study. Int J Oral Maxillofac Surg. 43(February (2)):251–60, 2014.
113. Titsinides S, Agrogiannis G, Karatzas T. Bone grafting materials in dentoalveolar reconstruction: A comprehensive review. Japanese Dental Science Review, 2019
114. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. J Orthop Surg Res. 9(March (1)):18, 2014.
115. Cypher TJ, Grossman JP. Biological principles of bone graft healing. J Foot Ankle Surg. 35(September–October (5)):413–7, 1996.
116. Jensen SS, Broggini N, Hjorting-Hansen E, Schenk R, Buser D. Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and betatricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. Clin Oral Implants Res. 17(June (3)):237–43, 2006.
117. Tauro JC, Parsons JR, Ricci J, Alexander H. Comparison of bovine collagen xenografts to autografts in the rabbit. Clin Orthop Relat Res. 266(May):271–84, 1991.
118. Shamsoddin E, Houshmand B, Golabgiran M. Biomaterial selection for bone augmentation in implant dentistry: A systematic review. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research. 2019.
119. Schlegel AK, Donath K. Bio-Oss: A resorbable bone substitute? J Long Term Eff Med Implants. 8:201–9, 1998.
120. Valentini P, Abensur D, Densari D, Graziani JN, Hämmerle C. Histological evaluation of bio-oss in a 2-stage sinus floor elevation and implantation procedure. A human case report. Clin Oral Implants Res. 9:59–64, 1998.
121. Araújo M, Linder E, Wennström J, Lindhe J. The influence of bio-oss collagen on healing of an extraction socket: An experimental study in the dog. Int J Periodontics Restorative Dent. 28:123–35, 2008.
122. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Simion M, Rasperini G, Lynch SE, et al. Clinical, radiographic, and histologic evaluation of human periodontal defects treated with bio-oss and bio-gide. Int J Periodontics Restorative Dent. 18:321–31, 1998.
123. Schlegel KA, Fichtner G, Schultze-Mosgau S, Wiltfang W. Histologic findings in sinus augmentation with autogenous bone chips versus a bovine bone substitute. Int J Oral Maxillofac Implants. 18;53–8, 2003.

124. Felice P, Marchetti C, Iezzi G, Piattelli A, Worthington H, Pellegrino G, et al. Vertical ridge augmentation of the atrophic posterior mandible with interpositional bloc grafts: Bone from the iliac crest vs. bovine anorganic bone. Clinical and histological results up to one year after loading from a randomized-controlled clinical trial. Clin Oral Implants Res. 20;1386–93, 2009.
125. Cornwall GB, Wheeler DL, Thomas KA, Taylor WR, Turner AS. Use of a resorbable sheet in iliac crest reconstruction in a sheep model. J Neurosurg. 2002.
126. Lee DD, Tofighi A, Aiolova M, Chakravarthy P, Catalano A, Majahad A, et al. α-BSM®: A biomimetic bone substitute and drug delivery vehicle. Clinical Orthopaedics and Related Research. 1999.
127. Younger EM. Morbidity at bone graft donor sites. J Orthop Trauma. 3(3);192–5, 1989.
128. Grob D. Autologous Bone Grafts. Problems at the Donor Site. Bone Transplant. 245, 1989.
129. Bauer TW. Bone graft materials. An overview of the basic science. Clin Orthop Relat Res. 371(371);10–27, 2000.
130. Bozkaya S. Deproteinize ve demineralize kemik greftlerinin kemik iyileşmesi üzerine etkilerinin deneysel olarak incelenmesi. Gazi University, 2005.
131. Stark R, Tanczos H. Biological Matrices And Tissue Reconstruction. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag. 1998.
132. Thomson RC, Mikos AG, Beahm E, Lemon JC, Satterfield WC, Aufdemorte TB, vd. Guided tissue fabrication from periosteum using preformed biodegradable polymer scaffolds. Biomaterials. 1999.
133. Zhang R. Poly(alpha-hydroxyl acids)/hydroxyapatite porous composites for bone-tissue engineering. I. Preparation and morphology. J Biomed Mater Res. 15(44);446–55, 1999.
134. Burg KJL, Porter S, Kellam JF. Biomaterial developments for bone tissue engineering. Biomaterials. 2000.
135. Campoccia D, Arciola CR, Cervellati M, Maltarello MC, Montanaro L. In vitro behaviour of bone marrow-derived mesenchymal cells cultured on fluorohydroxyapatite-coated substrata with different roughness. Biomaterials. 2003.
136. Lauer G, Wiedmann-Al-Ahmad M, Otten JE, Hübner U, Schmelzeisen R, Schilli W. The titanium surface texture effects adherence and growth of human gingival keratinocytes and human maxillar osteoblast-like cells in vitro. Biomaterials. 2001.

137. Tan W, Desai TA. Microfluidic patterning of cells in extracellular matrix biopolymers: Effects of channel size, cell type, and matrix composition on pattern integrity. Tissue Eng. 2003.
138. Rackova L, Jancinova V, Petrikova M, Drabikova K, Nosal R, Stefek M, Kovácová M. Mechanism of anti-inflammatory action of liquorice extract and glycyrrhizin. Natural Product Research. 21(14);1234–1241, 2007.
139. Varsha AR, Sonam P. Phytochemical screening and determina- tion of anti-bacterial and anti-oxidant potential of Glycyrrhiza glabra root extracts. Journal of Environmental Research and Development. 7(4A);1552–1558, 2013.
140. Singh V, Pal A, Darokar MP. A polyphenolic flavonoid glabridin: Oxidative stress response in multidrug resistant Staphylococcus aureus. Free Radical Biology and Medicine. 87;48–57, 2015.
141. Gupta VK, Fatima A, Faridi U, Negi AS, Shanker K, Kumar JK, Khanuja SPS. Antimicrobial potential of Glycyrrhiza glabra roots. Journal of Ethnopharmacology. 116(2); 377–380, 2008.
142. Wang L, Yang R, Yuan B, Liu Y, Liu C. The antiviral and anti- microbial activities of licorice, a widely-used Chinese herb. Acta Pharmaceutica Sinica B. 5(4);310–315, 2015.
143. Fukui H, Goto K, Tabata M. Two antimicrobial flavanones from the leaves of Glycyrrhiza glabra. Chemical & Pharmaceutical Bulletin. 36(10);4174–4176, 1988.
144. Mendes-Silva W, Assafim M, Ruta B, Monteiro RQ, Guimaraes JA, Zingali RB. Antithrombotic effect of glycyrrhizin, a plant- derived thrombin inhibitor. Thrombosis Research. 112(1–2);93–98, 2003.
145. Hossain MA, AL-Raqmi KA, AL-Mijizy ZH, Weli AM, Al-Riyami Q. Study of total phenol, flavonoids contents and phytochemi- cal screening of various leaves crude extracts of locally grown Thymus vulgaris. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. *3*(9);705–710, 2013.
146. Zarzuelo A, Crespo E. The medicinal and non-medicinal uses of thyme. In E. Stahl-Biskup, & F. Saez (Eds.), Thyme: The genus Thymus, London: CRC Press, pp. 263–292, 2001.
147. Al-Bayati FA. Synergistic antibacterial activity between Thymus vulgaris and Pimpinella anisum essential oils and methanol extracts. Journal of Ethnopharmacology, 116(3);403–406, 2008.

148. Castillo-España P, Cisneros-Estrada A, Garduno-Ramirez ML, Hernandez-Abreu O, Ramirez R, Estrada-Soto S. Preliminary ethnopharmacological survey of plants used in Mexico for the treatment of hypertension. Pharmacognosy Reviews. *3*;41–65, 2009.
149. Giordani R, Hadef Y, Kaloustian J. Compositions and antifun- gal activities of essential oils of some Algerian aromatic plants. Fitoterapia. *79*;199–203, 2008.
150. Komaki A, Hoseini F, Shahidi S, Baharlouei N. Study of the effect of extract of *Thymus vulgaris* on anxiety in male rats. Journal of Traditional and Complementary Medicine. *6*, 257–261, 2016.
151. Nikolić M, Glamočlija J, Ferreira ICFR, Calhelha RC, Fernandes Â, Marković T, Soković M. Chemical composition, antimicro- bial, antioxidant and antitumor activity of Thymus serpyllum L, thymus algeriensis Boiss. and Reut and Thymus vulgaris L. essential oils. Industrial Crops and Products. 52;183–190, 2014.
152. Amiri H. Essential oils composition and antioxidant properties of three Thymus species. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. (728065);1–8, 2012.
153. Beers MH, Berkow R. The Merck manual of diagnosis and therapy (2nd ed.). Merck Research Laboratories. New Jersey, 1966.
154. Rustaiyan A, Masoudi S, Monfared A, Kamalinejad M, Lajevardi T, Sedaghat S, Yari M. Volatile constituents of three *Thymus* species grown wild in Iran. Planta Medica. *66*(2);197–198, 2000.
155. Soliman KM, Badeaa RI . Effect of oil extracted from some medicinal plants on different mycotoxigenic fungi. Food and Chemical Toxicology. *40*(11);1669–1675, 2002.
156. Weidner S, Rybarczyk A, Karamać M, et al. Differences in the phenolic composition and antioxidant properties between Vitis coignetiae and Vitis vinifera seeds extracts. Molecules. 18; 3410–3426, 2013.
157. Fraternale D, De Bellis R, Calcabrini C, et al. Aqueous extract from Vitis vinifera tendrils is able to enrich keratinocyte antioxidant defences. Nat Prod Commun. 6; 1315–1319, 2011.
158. Dai J, Wang G, Li W, et al. High-throughput screening for anti-influenza A virus drugs and study of the mechanism of procyanidin on influenza A virus-induced autophagy. J Biomol Screen. 17; 605–617, 2012.

159. Berardi V, Ricci F, Castelli M, et al. Resveratrol exhibits a strong cytotoxic activity in cultured cells and has an antiviral action against polyomavirus: potential clinical use. J Exp Clin Cancer Res. 28; 96, 2009.
160. Fraternale D, Ricci D, Verardo G, et al. Activity of Vitis vinif- era Tendrils extract against phytopathogenic fungi. Nat Prod Commun. 10; 1037–1042, 2015.
161. Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Review of the pharmacolog- ical effects of Vitis vinifera (Grape) and its bioactive compounds. Phytother Res. 23;1197–1204, 2009.
162. Abdollahi Fard M, Shojaii A. Efficacy of Iranian traditional medicine in the treatment of epilepsy. Biomed Res Int. 2013:692751, 2013.
163. Shi GF, An LJ, Jiang B, Guan S, Bao YM. Alpinia protocatechuic acid protects against oxidative damage in vitro and reduces oxidative stress in vivo. Neurosci Lett. 403:206-10, 2006.
164. Israf D, Khaizurin T, Syahida A, Lajis N, Khozirah S. Cardamonin inhibits COX and iNOS expression via inhibition of p65NF-κB nuclear translocation and Iκ-B phosphorylation in RAW 264.7 macrophage cells. Mol Immunol. 44:673-9, 2007.
165. Bendjeddou D, Lalaoui K, Satta D. Immunostimulating activity of the hot water-soluble polysaccharide extracts of Anacyclus pyrethrum, Alpinia galanga and Citrullus colocynthis. J Ethnopharmacol. 88:155-60, 2003.
166. Lee C, Houghton P. Cytotoxicity of plants from Malaysia and Thailand used traditionally to treat cancer. J Ethnopharmacol. 100:237-43, 2005.
167. Borchers AT, Keen CL, Stern JS, Gershwin ME. Inflammation and Native American medicine: The role of botanicals. American Journal of Clinical Nutrition. 72;2-339–347, 2000.
168. Upton R. Stingingnettlesleaf(UrticadioicaL.):Extraordinary vegetable medicine," Journal of Herbal Medicine. 3;9–38, 2013.
169. Dugenci SK, Arda N, Candan A. Somemedicinalplants as immunostimulant for fish. Journal of Ethnopharmacology. 88;99–106, 2003.
170. Guil-Guerrero JL, Rebolloso-Fuentes MM, Torija Isasa ME. Fatty acids and carotenoids from Stinging Nettle (Urtica dioica L.). Journal of Food Composition and Analysis. 16;111–119, 2003.
171. Otles S, Yalcin B. Phenolic compounds analysis of root, stalk, and leaves of nettle. The Scientific World Journal, 2012.
172. Ahmed M, Parsuraman S. Urtica dioica L., (Urticaceae): A stinging nettle. Systematic Reviews in Pharmacy. 5;6–8, 2014.

173. Chrubasik JE, Roufogalis BD, Wagner H, Chrubasik SA. A comprehensive review on nettle effect and efficacy profiles, part I: herba urticae. Phytomedicine. 14;423–435, 2007.
174. Ahangarpour A, Mohammadian M, Dianat M. Antidi- abetic effect of hydroalcholic urtica dioica leaf extract in male rats with fructose-induced insulin resistanc. Iranian Journal of Medical Sciences. 37;181–186, 2012.
175. Uncini Manganelli RE, Zaccaro L, Tomei PE. Antiviral activity in vitro of Urtica dioica L., Parietaria diffusa M. et K. and Sambucus nigra L. Journal of Ethnopharmacology. 98;323–327, 2005.
176. Zouari Bouassida K, Bardaa S, Khimiri M, Rebaii T, Tounsi S, Jlaiel L, vd. Exploring the Urtica dioica Leaves Hemostatic and Wound-Healing Potential. Biomed Res Int. 2017.
177. Gbolade A. Ethnobotanical study of plants used in treating hypertension in Edo State of Nigeria. J. Ethnopharmacol. 144;1–10, 2012.
178. Devi KP, Nisha SA, Sakthivel R, Pandian SK. Eugenol (an essential oil of clove) acts as an antibacterial agent against Salmonella typhi by disrupting the cellular membrane, J. Ethnopharmacol. 130;107–115, 2010.
179. Shukri R, Mohamed S, Mohamed N. Cloves protect the heart , liver and lens of diabetic rats. Food Chem. 122;1116–1121, 2010.
180. Tangke E, Matsubara E, Wijaya I, Sukaton E, Shimizu K, Kondo R. Fitoterapia Inhibitory components from the buds of clove (Syzygium aromaticum) on melanin formation in B16 melanoma cells. Fitoterapia. 82;198–202, 2011.
181. Moon S, Kim H, Cha J. Synergistic effect between clove oil and its major compounds and antibiotics against oral bacteria. Arch. Oral Biol. 56;907– 916, 2011.
182. Santoro GF, Cardoso MG, Gustavo L, Guimarães L, Mendonça LZ, Soares MJ, Trypanosoma cruzi : Activity of essential oils from Achillea millefolium L ., Syzygium aromaticum L . and Ocimum basilicum L . on epimastigotes and trypomastigotes. Exp. Parasitol. 116;283–290, 2007.
183. Can ÖD, Öztürk Y, Öztürk N, et al. Effects of treatment with St. John's wort on blood glucose levels and pain perceptions of streptozotocin-diabetic rats. Fitoterapia 82: 576–584, 2011.
184. Can OD, Ozkay UD. Effects of Hypericum montbretti extract on the central nervous system and involvement of GABA (A)/benzodiazepine receptors in its pharmacological activity. Phytother Res. 26;1695–1700, 2012.

185. Bianchi A, Adamoli R, Durante A, Saibene A. Piante Medicinali e AIDS. Ed. Tecniche Nuove: Milan, 1997.
186. Takahashi I, Nakanishi S, Kobayashi E, Nakano H, Suzuki K, Tamaoki T. Hypericin and pseudohypericin specifically inhibit protein kinase C: possible relation to their antiretroviral activity. Biochem Biophysl Res Commun. 165;1207–1212, 1989.
187. Vandebogaerde A, de Witte P. Antineoplastic properties of photosensitized hypericin (meeting abstract). Anticancer Res. 15;1757–1758, 1995.
188. Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of Hypericum perforatum L. J Ethnopharmacol. 131;511–521, 2010.
189. Rocha J, Eduardo-Figueira M, Barateiro A, Fernandes A, Brites D, Bronze R, Duarte CM, Serra AT, Pinto R, Freitas M et al. Anti-inflammatory effect of rosmarinic acid and an extract of Rosmarinus officinalis in rat models of local and systemic inflammation. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. *116*;398–413, 2015.
190. Wu CF, Karioti A, Rohr D, Bilia AR. Efferth, T. Production of rosmarinic acid and salvianolic acid B from callus culture of Salvia miltiorrhiza with cytotoxicity towards acute lymphoblastic leukemia cells. Food Chem. *201*;292–297, 2016.
191. Corral-Lugo A, Daddaoua A, Ortega A et al. Rosmarinic acid is a homoserine lactone mimic produced by plants that activates a bacterial quorum-sensing regulator. Sci. Signal. *9*, 2016.
192. Agawane SB, Gupta VS, Kulkarni MJ, Bhattacharya AK, Koratkar SS. Chemo-biological evaluation of antidiabetic activity of Mentha arvensis L. and it's role in inhibition of advanced glycation end products. J Ayurveda Integr Med. 2018.
193. Borneo R, Leon EA, Aguirre A, Ribotta P, Cantero JJ. Antioxidant capacity of medicinal plants from the Province of Cordoba (Argentina) and their in vitro testing in model food system. Food Chem. 112;664-70, 2008.
194. Katalinic V, Milos M, Kulisic T, Jukic M. Screening of 70 medicinal plant ex- tracts for antioxidant capacity and total phenols. Food Chem. 94;550-7, 2004.
195. Hallac ZL, Histological and biochemical evoluation of the effect of medical plant extract Mecsina Hemostopper application on secondary wound healing. (Ph. D. Thesis), Gazi university Institute of health sciences, April 2018.
196. Çiçek M, Tumer MK, Yeni bir hemostatik ajan olan Mecsina Hemostopper'ın farklı testlerle sitotoksisitesinin değerlendirilip, kalvarial osteoblast proliferasyonuna etkisinin araştırılması. Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J. 45 (3);291-296, 2018.

197. Compston DW, Drezner JE, Glorieux MK, Kanis FH, Malluche JA, Parfitt AM. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. *28*(1);2–17,2013.
198. Beederman M, Alkureishi LW, Lam S, Warnke P, Reid RR. Exchange hybrid cranioplasty using particulate bone graft and demineralized bone matrix: the best of both worlds. J Craniofac Surg. 25(2);451–454, 2014.
199. Almaiman M, Al-Bargi HH, Manson P. Complication of anterior iliac bone graft harvesting in 372 adult patients from May 2006 to May 2011 and a literature review. Craniomaxillofac Trauma Reconstr. 6(4);257–266, 2013.
200. Ezirganli Ş, Kazancioğlu HO, Acar AH, Özdemir H, Kuzu E, İnan DŞ. Effects of Ankaferd BloodStopper on bone healing in an ovariectomized osteoporotic rat model. Exp Ther Med. 13(5);1827–1831.2017.
201. Al-Kattan R, Retzepi M, Calciolari E, Donos N. Microarray gene expression during early healing of GBR-treated calvarial critical size defects. Clin Oral Implants Res. 11 : 10.1111/clr.12949, 2016.
202. Elsubeihi ES, Heersche JNM. Quantitative assessment of post- extraction healing and alveolar ridge remodelling of the mandible in female rats. Archives of Oral Biology. 49;401-412, 2004.
203. Tanık A, Güler Doğru A, Akpolat V, Acun Kaya F, Sarıbaş E, Gül M, İrtegün Kandemir S, Deveci E. Investigation of the effect of combined use of alloplastic based tricalcium phosphate bone graftand antihemorrhagic plant extract (ABS) on bone regeneration in surgically induced bone defectsin nondiabetic rats: an experimental animal study**.** Turk J Med Sci. 12;48(6):1302-1314, 2018.
204. Bulut E, Baş B, Altunkaynak BZ, Bekçioğlu B, Erdem Koç G. Efficacy of Ankaferd Blood Stopper on bone healing in diabetic rats: a stereological and histopathological study. Journal. 89;535-543, 2014.
205. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR. Bone histomorphometry: Standardization of nomenclature, symbols and units. J Bone Miner Res. **2;**595–610, 1987.
206. Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of hu- man trabecular bone: Three dimensional reconstruction of re- modeling sequence in normals and metabolic bone disease. Endocr Rev. **7;**379–408, 1986.

207. Dinçol ME, Ozbas H, Yilmaz B, Ersev H, Gokyay S, Olgac V. Effect of the plant-based hemostatic agent Ankaferd Blood Stopper® on the biocompatibility of mineral trioxide aggregate. BMC Oral Health. 2016.
208. Cakir M, Karaca IR, Firat A, Kaymaz F, Bozkaya S. Experimental Evaluation of the Effects of Ankaferd Blood Stopper and Collagenated Heterologous Bone Graft on Bone Healing in Sinus Floor Augmentation. Int J Oral Maxillofac Implants. 2015.
209. Pamuk F, Cetinkaya BO, Keles GC, Balli U, Koyuncuoglu CZ, Cintan S, vd. Ankaferd blood stopper enhances healing after osseous grafting in patients with intrabony periodontal defects. J Periodontal Res. 2016.
210. Şimşek HO, Tüzüm MŞ, Baykul T, Gürer İE, Başsorgun Cİ. Experimental Investigation of the Effects of a Blood Stopper Agent (Ankaferd Blood Stopper) on Bone Surfaces. Turkish J Hematol. 2013.
211. Van Bergen CJA, Kerkhoffs GMMJ, Özdemir M, Korstjens CM, Everts V, Van LJ et al. Demineralized bone matrix and platelet-rich plasma do not improve healing of osteochondral defects of the talus: an experimental goat study. Osteoarthritis Cartilage. 21(11);1746–1754, 2013.
212. Wu JQ, Liu J, Wang LL, Xie AG, Liu DL. Bone histomorphometry detection of autologous bone powder graft repair of partial mandibular defects in rabbits. Genetics and Molecular Research. 14(4);13812–13822, 2015.

ETİK KURUL ONAYI

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ 1993 25. Yıl

Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu

TS-EN-ISO 9001
KALİTE SİSTEM BELGESİ

Sayı : 94603339-604.01.02/ 44156 13/12/2018
Konu : Proje Onayı

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında görev yapmakta olan Doç. Dr. Sıdıka Sinem Akdeniz'in danışmanlığında Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Doktora Programı öğrencisi Pelin Aydın'ın sorumluluğunda yürütülecek olan D-DA18/05 nolu "Ratlarda oluşturulan kritik boyut defektlerinde meksina Hemostopper'in kemik rejenerasyonu üzerine olan etkisinin histolojik olarak değerlendirilmesi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz ve Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 22/10/2018 tarih ve 18/28 sayılı kararı ile uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ
Kurul Başkanı

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Ethical Committee for Experimental Resarch on Animals (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

DAĞITIM
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Başkanlığına

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Taşkent Caddesi (Eski 1. Cadde) 77. Sokak (Eski 16. Sokak) No:11 06490 Bahçelievler / Ankara
Birim Telefon No: 0 312 212 90 65 Faks No: 0 312 221 37 59
E-Posta: arastirma@baskent.edu.tr İnternet Adresi: www.baskent.edu.tr
Bilgi İçin: Lilifer TAŞBİLEK
Unvan: Sekreter
Telefon No: 2129065-2228

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ 1993 25. Yıl

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KARARI		
TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI	KARAR TARİHİ
20	18/28	22/10/2018

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında görev yapmakta olan Doç. Dr. Sıdıka Sinem Akdeniz tarafından yürütülecek olan D-DA18/05 nolu "Ratlarda oluşturulan kritik boyut defektlerinde meksina Hemostopper'in kemik rejenerasyonu üzerine olan etkisinin histolojik olarak değerlendirilmesi" başlıklı araştırma projesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik açıdan uygun olduğuna oybirliği ile karar verildi.

Prof. Dr. Hakan Özkardeş

Prof. Dr. A. Eftal Yücel

Prof. Dr. Ali Varan

Prof. Dr. Feride Şahin

Prof. Dr. Adnan Fuat Büyüklü

Prof. Dr. Nazan Dolu

Doç. Dr. Tolga Reşat Aydos

Dr. Didem Bacanlı

İmdat Akmermer

ASLI GİBİDİR
Lütfiye TAŞDİLEK
Araştırma ve Etik Kurulu
Sekreteri