

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

**TAVŞANLARDA MAKSİLLER SİNÜS TABANI
YÜKSELTİLMESİNDE KEMİK GREFTİ İLE BİRLİKTE
UYGULANAN LOKAL SALIM GÖSTEREN
BİFOSFANATLARIN YENİ KEMİK OLUŞUMUNDAKİ
ETKİLERİNİN HİSTOMORFOMETRİK VE MİKRO-BT
İLE İNCELENMESİ**

Hazırlayan
Gökhan YILMAZ

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Emin DEMİRBAŞ

Uzmanlık Tezi

Ocak 2019
KAYSERİ

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

**TAVŞANLARDA MAKSİLLER SİNÜS TABANI
YÜKSELTİLMESİNDE KEMİK GREFTİ İLE BİRLİKTE
UYGULANAN LOKAL SALIM GÖSTEREN
BİFOSFANATLARIN YENİ KEMİK OLUŞUMUNDAKİ
ETKİLERİNİN HİSTOMORFOMETRİK VE MİKRO-BT
İLE İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Hazırlayan
Gökhan YILMAZ

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Emin DEMİRBAŞ

Bu çalışma; TÜBİTAK tarafından 217S772 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Ocak 2019
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Gökhan YILMAZ



YÖNERGEYE UYGUNLUK

“Tavşanlarda Maksiller Sinüs Tabanı Yükseltilmesinde Kemik Grefti İle Birlikte Uygulanan Lokal Salm Gösteren Bifosfanatların Yeni Kemik Oluşumundaki Etkilerinin Histomorfometrik ve Mikro-Bt İle İncelenmesi” adlı **Uzmanlık Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi ‘ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Gökhan YILMAZ

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Emin DEMİRBAŞ

Anabilim Dalı Başkanı

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Emin DEMİRBAŞ

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Emin DEMİRBAŞ danışmanlığında **Gökhan YILMAZ** tarafından hazırlanan “**Tavşanlarda Maksiller Sinüs Tabanı Yükseltilmesinde Kemik Grefti İle Birlikte Uygulanan Lokal Salım Gösteren Bifosfanatların Yeni Kemik Oluşumundaki Etkilerinin Histomorfometrik ve Mikro-Bt İle İncelenmesi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi **Ağız Diş ve Çene Cerrahisi** Anabilim Dalı’nda **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

...../...../2019

JÜRİ

İmza

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Emin DEMİRBAŞ

(Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD)

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Emrah SOYLU

(Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD)

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Umut DEMETOĞLU

(Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD)

ONAY

Bu tezin kabulü Fakülte Anabilim Dalı’nın tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Emin DEMİRBAŞ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde geçirdiğim 4 yıl süresince, hem akademik hem de cerrah olarak örnek aldığım, deneyimleri ile çene cerrahisinde önüme yeni yollar açan, varlığından dolayı kendimi hep şanslı hissettiğim saygı değer hocam ve danışmanım Dr. Öğr. Üyesi AHMET EMİN DEMİRBAŞ'a, tez savunmam için bizleri kırmayarak gelen, çalışma fırsatı bulamasamda güler yüzlü kişiliğiyle adından hep söz ettiren saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi UMUT DEMETOĞLU'na, tezimin laboratuvar aşamasında desteklerini esirgemeyen ve tecrübelerinden faydalandığım hocam Doç. Dr. YEŞİM AKTAŞ ve Arş. Gör. Ecz. SEDAT ÜNAL'a, bir süre birlikte çalışma imkanı bulduğum, bana ve birçok arkadaşşıma cerrahi vizyonu katan, bizlere bu hastaneyi ve çalışma ortamını kazandıran, akademik ve cerrahi başarıları ile adından söz ettirmiş, değerli hocam Prof. Dr. ALPER ALKAN'a, eğitim sürecime deneyimleri ile büyük katkılar sağlayan, tecrübelerini ve bilgilerini sürekli paylaşan, değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi EMRAH SOYLU'ya, Dr. Öğr. Üyesi SUHEYB BİLGE'ye, Dr. Öğr. Üyesi CANAY YILMAZ ASAN'a, destek ve yardımlarını her zaman hissettiğim Dr. Öğr. Üyesi FATMA DOĞRUEL'e ve Doç. Dr. DİLEK GÜNAY CANPOLAT'a, birlikte çalışmaktan ömrüm boyunca gurur duyacağım, cerrahi vizyonuma ve deneyimime büyük katkıları olan, cerrahiye sevmemde çok büyük payı olan değerli hocalarım Prof. Dr. ERDEM KILIÇ'a ve Doç. Dr. NÜKHET KÜTÜK'e, uzmanlık eğitimim süresince birçok anıyı paylaştığım, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim başta değerli dostlarım Dt. TAHA PERGEL, Dt. TANER ÖZTÜRK'e ve diğer tüm asistan arkadaşşıma ve dostlarıma, tezimin histomorfometrik analizler aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve her türlü desteği sağlayan HASAN EKER'e, kendime her anlamda örnek aldığım, kaç yaşında olursam olayım beni her zaman değerli hissettiren, desteklerini esirgemeyen çok kıymetli ANNEME, BABAMA ve kız kardeşim SİNEM YILMAZ'a çok teşekkür ederim.

Gökhan YILMAZ

KAYSERİ, OCAK 2019

**TAVŞANLARDA MAKSİLLER SİNÜS TABANI YÜKSELTİLMESİNDE
KEMİK GREFTİ İLE BİRLİKTE UYGULANAN LOKAL SALIM GÖSTEREN
BİFOSFANATLARIN YENİ KEMİK OLUŞUMUNDAKİ ETKİLERİNİN
HİSTOMORFOMETRİK VE MİKRO-BT İLE İNCELENMESİ**

Gökhan YILMAZ

Erciyes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Diş Hekimliği Uzmanlık Tezi, Ocak 2019

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Emin Demirbaş

ÖZET

Kemik ve kalsiyum metabolizmasının çeşitli hastalıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan bifosfanatlar kemik rezorbsiyonunu güçlü bir şekilde engellemektedirler. Bifosfonatların lokal ve sistemik olarak kemik grefti ile uygulandığında rezorbsiyon miktarını azalttığı ve yeni kemik oluşumunu artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Literatürde maksiller sinüs tabanı yükseltilmesi (MSTY) ile eş zamalı bifosfonatların lokal olarak uygulandığı çalışma bulunmamaktadır. Sistemik uygulanan bifosfonatlar çeşitli komplikasyonları da yanında getirmektedir ve lokal uygulama bu tür işlemlerde daha güvenlidir, fakat uygulandığı bölgede tutunması ve etkisi tartışmalıdır. Bu noktada bifosfonatların lokal uygulandığı çalışmalara baktığımızda ilaç direkt olarak kemik grefti ile karıştırılıp herhangi bir formülasyon yapılmadan uygulanmıştır. Bu çalışmanın amacı lokal salım gösteren sodyum alendronat (Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, ABD) yüklü poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) mikrokürelerinin geliştirilmesi ve tavşanlarda MSTY'nde deproteinize sıgır kemik (DSK) grefti (0.25-1 mm kansellöz parçacıklı, Cerabone, Botiss, Zossen, Germany) ile eş zamanlı uygulanması sonucu elde edilen yeni kemiğin mikro bilgisayarlı tomografi (mikro-BT) (SkyScan-1272, Bruker, Kontich, Belçika) ve histomorfometrik analizlerinin yapılarak, yeni kemik oluşumuna ve rezorbsiyonuna olan etkisinin araştırılmasıdır.

Bu çalışma iki aşamada gerçekleştirilmiş olup, birinci aşamada laboratuvar ortamında boş ve alendronat yüklü PLGA mikroküre formülasyonları geliştirilerek karakterizasyon çalışmaları yapıldı. İkinci aşamada ise 32 adet Yeni Zelanda cinsi erişkin diş tavşanda

MSTY işlemi yapıldı. Her grupta 8 adet tavşan yer aldı. 1. grupta (kontrol grubu) sadece DSK grefti, 2. grupta DSK grefti ve 8 hafta boyunca günlük 150 µgr/kg dozunda subkutan olarak sistemik alendronat, 3. grupta DSK grefti ve literatürde tariflenen şekli ile formüle edilmemiş 1 mg/ml lokal alendronat karışımı ve 4. grupta DSK grefti ve 1 mg alendronata karşılık gelen PLGA mikrokürelerin 1 ml salin ile elde edilen karışımı lokal olarak uygulandı. Tüm gruplardaki denekler 8. haftada sakrifiye edilerek yeni kemik oluşumu, rezorbsiyon miktarı, kemik yoğunluğu, kemik hacmi ölçümleri için dental volumetrik tomografi (DVT) (Newtom 5G, Verona, İtalya, 2005), mikro-BT ve histomorfometrik analizleri yapıldı.

DVT ölçümlerinde kemik yapım-rezorbsiyon yüzdeleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Mikro-BT sonuçlarında kemik mineral yoğunluğu (BMD) değeri lokal salım gösteren alendronat grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde artış gösterdi ($p=0,007$). Yeni kemik hacmi (BV), yeni kemik hacmi/doku hacmi (BV/TV) parametreleri ise sistemik alendronat grubunda diğer gruplara göre artış gösterdi ($p<0,05$). Mikro-BT'deki yeni kemik fraksiyonu ($p=0,241$) ve histomorfometrik analizdeki yeni kemik yüzdesi ($p=0,242$) lokal salım gösteren alendronat grubunda daha fazla bulundu. Histomorfometrik analiz sonucunda ise yeni kemik fraksiyonu değeri, gruplar arasında karşılaştırıldığında en yüksek değer lokal salım gösteren alendronat grubunda çıktı ($p=0,030$).

Sonuç olarak lokal salım gösteren alendronatın kemik kalitesi ve yoğunluğunu artırdığı, rezorbsiyonu azaltıp yeni kemik oluşumuna katkı sağladığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: deproteinize sığır kemiği, alendronat, maksiller sinus tabanı yükseltilmesi, tavşan, lokal ilaç salımı, kemik rezorbsiyonu, yeni kemik oluşumu, poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), kontrollü salım.

**HISTOMORPHOMETRIC AND MICRO CT ANALYSIS OF THE EFFECT OF
LOCAL RELEASE BISPHOSPHONATES ON NEW BONE FORMATION
APPLIED WITH BONE GRAFTS IN MAXILLARY SINUS LIFTING IN
RABBITS**

Gokhan YILMAZ

Erciyes University, Faculty of Dentistry,

Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Dentistry Specialization Thesis, January 2019

Counselor Faculty Member Ahmet Emin Demirbas

ABSTRACT

Bisphosphonates which are commonly used in the various diseases of bone metabolism prevents the bone resorption. There are previous studies that revealed usage of local and systemic bisphospanates reduces bone resorption and increases new bone formation with simultaneous application with bone grafts. In the literature, there is no previous study that applies bisphosphonates simultaneously with maxillary sinus floor elevation (MSFE). Systemic applications have various complications. Although local applications are considered as safer, its retention and effectiveness is controversial. An overview to literature showed that previous studies applied the bisphosphonates directly with bone graft without using any formulation. The aim of this study is to develop microspheres loaded with sodium alendronate (Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, ABD) poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) and to apply with deproteinized bovine bone (DBB) grafts (0.25-1 mm cancellous, Cerabone, Botiss, Zossen, Germany) simultaneously in MSFE. Also, it is aimed to analyze histomorphometry and micro computer tomography (micro-CT) (SkyScan-1272, Bruker, Kontich, Belgium) findings and its effects on newly formed bone and its resorption.

This study was carried out in two phases: In the first phase, empty and alendronate loaded PLGA microspheres had been developed and characterized. In the second phase, MSFE procedure was performed on 32 New Zealand adult female rabbits. Each group included 8 rabbits. In the first group (control group), only DBB graft was applied. In the second group DBB graft and systemic alendronate for 8 weeks (daily 150 µgr/kg) was applied. In the third group DBB graft and local 1 mg/ml alendronate which had not been prepared as described in the literature were applied. In the fourth group, DBB graft and

1 ml saline-PLGA microsphere infusion which stands for 1 mg alendronate were applied locally. All participants were sacrificed in the 8th week. Dental volumetric tomography (DVT) (Newtom 5G, Verona, Italy, 2005), micro-CT and histomorphometric analyses were performed to evaluate new bone formation, amount of resorption, bone density and bone volume.

No significant difference was found between groups for bone formation/resorption rates in DVT measurements. Bone mineral density (BMD) was significantly increased in the third group compared to local group according to micro-ct results ($p=0,007$). New bone volume (BV), new bone volume/tissue volume (BV/TV) parameters were found higher in systemic alendronate group compared to other groups ($p<0,05$). New bone fraction in micro-Ct and new bone rate were found significantly higher in local alendronate group ($p=0,241$ and $p=0,242$; respectively). According to histomorphometric analyses, local alendronate group were found to have the highest value among all groups for new bone fraction ($p=0,030$).

In conclusion, local alendronate has been showed to increase bone quality and density and reduce resorption and help new bone formation.

Keywords: deproteinized bovine bone, alendronate, maxillary sinus floor elevation, rabbit, local drug release, bone resorption, new bone formation, poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA), controlled release.

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK.....	ii
ONAY.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	xiv
TABLolar LİSTESİ.....	xviii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MAKSİLLER SİNÜS.....	3
2.1.1. Tarihçesi.....	3
2.1.2. Embriyolojisi.....	3
2.1.3. Anatomisi.....	4
2.1.4. Fizyoloji.....	4
2.1.5. Histoloji.....	5
2.1.6. Maksiller Sinüs Ogmentasyonu.....	5
2.1.7. Maksiller Sinüs Tabanı Yükseltilmesi(MSTY).....	10
2.1.7.1. Tarihçesi.....	10
2.1.7.2. Endikasyon ve Kontrendikasyonları.....	11
2.1.7.3. Cerrahi Teknikler.....	11
2.1.7.3.1. Lateral Antrostomi.....	12
2.1.7.3.2. Krestal yaklaşım tekniği (Kapalı sinüs lift).....	16

2.1.8. Tavşanlarda Sinüs Lift Modeli.....	18
2.1.9. MSTY’nde Kullanılan Biyomateryaller	20
2.1.9.1. Greft Materyallerinin Kemik Oluşturma Mekanizmaları	20
2.1.9.2. Greft Materyallerinin Sınıflandırılması.....	21
2.1.9.3. Otojen Kemik Greftleri.....	21
2.1.9.4. Allogreftler.....	22
2.1.9.5. Ksenogreftler (Heterojen Kemik Greftleri)	23
2.1.9.6. Alloplastik Greftler.....	24
2.1.10. MSTY’nde Kullanılan Alternatif Materyaller	26
2.1.10.1. Büyüme Faktörleri	26
2.1.10.1.1. Platelet-Derived Growth Factor (PDGF).....	27
2.1.10.1.2. Transforming growth factor- β (TGF- β)	27
2.1.10.1.3. Basic fibroblastic growth factor (bFGF).....	27
2.1.10.1.4. Insulin-like growth factor I ve II (IGF-I and II)	27
2.1.10.1.5. Bone Morphogenic Protein	28
2.1.10.2. Trombositten Zengin Plazma.....	28
2.1.10.3. Trombositten Zengin Fibrin (TZF).....	29
2.1.10.4. Kök Hücreler.....	30
2.1.10.4.1. Mezenkimal Kök Hücreler	30
2.1.10.4.2. Mezenkimal Kök Hücre Kaynakları	31
2.1.10.4.3. MKH’lerin Genel Özellikleri.....	31
2.1.11. Bariyer Membranlar.....	33
2.1.11.1. Rezorbe Olmayan Rejeneratif Bariyerler	34
2.1.11.2. Rezorbe Olan Rejeneratif Bariyerler	35

2.2. BİFOSFONATLAR.....	36
2.2.1.Tarihçesi.....	36
2.2.2. Bisfosfonatların Kimyasal Yapısı	37
2.2.3. Bisfosfonatların Etki Mekanizmaları	39
2.2.4. Bisfosfonatların Farmakodinamik Özellikleri	40
2.2.5. Bisfosfonatların Kullanım Alanları	41
2.2.6. Bisfosfonatların Yan Etkileri.....	41
2.2.7. Bisfosfonatlara Bağlı Çenelerde Gelişen Osteonekroz (BRONJ) ..	42
2.2.8. Alendronat Sodyum (4-amino-1-hydroxybutylidene 1,1-diphosphonate).....	44
2.3. İLAÇ TAŞIYICI YENİ SİSTEMLER.....	46
2.3.1. İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Hazırlanmasında Kullanılan Polimerler	47
2.3.1.1. Biyoparçalanmayan Polimerler.....	47
2.3.1.2. Biyoparçalanabilen Polimerler.....	48
2.3.1.2.1 Poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA).....	49
2.3.2. Mikroküreler	49
2.3.2.1.Tanımı ve Özellikleri.....	49
2.3.2.2. Mikroküre Hazırlamada Kullanılan Polimerler	50
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	54
3.1.Birinci aşama.....	54
3.1.1.Boş ve Alendronat Sodyum Yüklü PLGA Mikrokürelerin Hazırlanması	54
3.1.2. Alendronat Sodyumun Spektrofotometrik Olarak Miktar Tayini .	55
3.1.3. PLGA Mikrokürelerin Karakterizasyonu	56
3.1.3.1. PLGA Mikrokürelerin Morfolojisinin İncelenmesi	56
3.1.3.2. Mikropartiküllerin Partikül Büyüklüğü ve Zeta Potansiyeli Tayini	56

3.1.3.3. Mikropartiküllerin Alendronat Sodyum Enkapsülasyon Etkinliğinin Belirlenmesi	56
3.1.3.4. Mikrokürelerden Alendronat Sodyum Salımının İncelenmesi.....	56
3.1.3.5. Mikrokürelerin in vitro Degradasyonu.....	57
3.1.3.6. Stabilite Tayini.....	57
3.2. İkinci Aşama.....	57
3.2.1. Cerrahi Prosedür.....	58
3.2.2. Post-Operatif Dönem	65
3.2.3. Dental Volumetrik Tomografi ile Görüntüleme.....	66
3.2.4. Mikro-Bilgisayarlı tomografi (Mikro-BT).....	69
3.2.4.1. Mikro-BT Cihazının Kalibrasyonu	70
3.2.4.2. Her Bir Kemik Biyopsi Örneğinin Mineral Yoğunluğunun Kalibrasyonu	71
3.2.4.3. Mikro-BT’de Taranmış Kemik Örneklerinin Hacimsel Segmentasyonu ve Ölçümleri.....	72
3.2.5. Histolojik Yöntem.....	74
3.2.5.1. Histolojik Kesitlerin Hazırlanması	74
3.2.5.2. Histomorfometrik Analiz	76
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	78
4. BULGULAR	79
4.1. Alendronat Sodyum Yüklü PLGA Mikrokürelerin In vitro Bulguları	79
4.1.1. Alendronat Sodyumun Spektrofotometrik Olarak Miktar Tayini .	79
4.1.2. PLGA Mikrokürelerin Karakterizasyonu:	82
4.1.2.1. PLGA Mikrokürelerin Morfolojisinin İncelenmesi	82
4.1.2.2. Mikropartiküllerin Alendronat Sodyum Enkapsülasyon Etkinliğinin Belirlenmesi	82
4.1.2.3. Mikrokürelerden Alendronat Sodyum Salımının İncelenmesi.....	83

4.1.2.4. Mikrokürelerin in vitro Degradasyonu.....	84
4.1.2.5. Stabilité Tayini.....	85
4.2. Dental Tomografi Bulguları.....	88
4.3. Mikro-BT Taraması Bulguları.....	89
4.4. Histomorfometrik Bulgular.....	93
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	98
6.KAYNAKLAR.....	116

EKLER

ÖZGEÇMİŞ



KISALTMALAR ve SİMGELER

3B	: 3 Boyutlu
AAOMS	: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
AKSP	: Anorganik Sığır Kemik Partikülü
AMP	: Adenozin mono fosfat
BA	: Boşluk Alan
BF	: Bifosfonatlar
bFGF	: Basic Fibroblastic Growth Factor
BMD(g/cm ³)	: Kemik Mineral Yoğunluğu
BMP	: Bone Morfojenik Protein
BRONJ	: Bifosfonatlara Bağlı Çenelerde Gelişen Osteonekroz
BS (mm ²)	: Kemik Yüzey Alanı
BS/BV (%)	: Kemik Yüzey Alanı/Kemik Hacmi
BS/TV (%)	: Kemik Yüzey Alanı/Doku hacmi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BV (mm ³)	: Kemik Hacmi
BV/TV (%)	: Kemik Hacmi/Doku Hacmi
CaHA	: Kalsiyum Hidroksiapatit
cm ²	: santimetre kare
cm ³	: Santimetreküp
CTX	: C-Telopeptit
Cu ²⁺	: Bakır
CuSO ₄	: Bakır Sülfat

DICOM	:Digital Imaging and Communications in Medicine
DSK	: Deproteinize Sığır Kemiği
ePTFE	: Genişletilmiş Politetrafloroetilen
FDA	: Food and Drug Administration
g	: Gram
HA	: Hidroksiapatit
HCL	: Hidroklorik asit
HNO ₃	: Nitrik asit
IGF-I and II	:Insulin-like Growth Factor I ve II
IM	:İntramuskuler
IV	:İntravenöz
kg	: Kilogram
kV	: Kilovolt
kVp	: Kilovoltpik
KYRY	: Kemik Yapımı-Rezorbsiyon Yüzdesi
M	: Mol
mA	: Miliamper
mg	: miligram
mikro-BT	: Mikro Bilgisayarlı Tomografi
MKH	: Mezenkimal Kök Hücreler
ml	: mililitre
mm	: milimetre
mm ³	: Milimetreküp

MSTY	: Maksiller Sinüs Tabanı Yükseltilmesi
N-BF	: Nitrojen İçeren Bifosfanatlar
nm	: nanometre
OPG	: Osteoprotegrin
PBS	: Phosphate Buffered Saline
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PGA	: poli(glikolik asit)
PLA	: Poli(laktik asit)
PLGA	: poli(laktik asit-ko-glikolik asit)
PTFE	: Politetrafloretillen
RANKL	: Nükleer Faktör Kappa B Ligand Reseptör Aktivatörü
ROI	: Region of Interest
rpm	: Revelation Per Minute
S/Y1/Y2	: Su/Yağ1/Yağ2
SA	: Subantral
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobisi
T1	: Operasyon günü
T2	: Operasyondan son 2.ay
Tb. N (1/mm)	: Trabeküler Number
Tb.Sp) (mm)	: Trabeküler Seperation
Tb.Th (mm)	: Trabeküler Kalınlık
TBV (mm ³)	: Total Kemik Hacmi

TGF- β	: Transforming Growth Factor- β
TV (mm ³)	: Doku Hacmi
TZF	: Trombositten Zengin Fibrin
TZP	: Trombositten Zengin Plazma
YD	: Yumuşak Doku
YDR	: Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu
YK	: Yeni Oluşan Kemik
YKR	: Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu
α -TCP	: α -Trikalsiyum Fosfat
β -TCP	: β - Trikalsiyum Fosfat
μ g	: Mikrogram
μ m	: mikrometre

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Bisfosfonatların ticari preparatlar şeklinde sınıflandırılması.....	39
Tablo 2.	Alendronat sodyum'un ilaç taşıyıcı sistemler ile yapılan in vitro çalışmaları	51
Tablo 3.	Deneklerin gruplara göre dağılımı.....	58
Tablo 4.	Alendronat sodyum miktar tayini için doğruluk tablosu	80
Tablo 5.	Alendronat sodyum miktar tayini için tekrar edilebilirlik tablosu	80
Tablo 6.	Alendronat sodyum miktar tayini için tekrar elde edilebilirlik tablosu	81
Tablo 7.	Alendronat sodyum miktar tayini için günler arası kesinlik tablosu	81
Tablo 8.	Alendronat sodyum miktar tayini için duyarlılık tablosu	82
Tablo 9.	Alendronat sodyum yüklü olmayan PLGA mikroküreleri ve alendronat sodyum yüklü PLGA mikrokürelerinin karakterizasyon çalışmaları sonuçları	83
Tablo 10.	In vitro degradasyon çalışmaları sonucunda günlere göre süzütünün pH değerleri ve mikrokürelere ait ortalama partikül büyüklüğü (μm) ve zeta potansiyel (mV) değerleri.....	84
Tablo 11.	Zaman noktalarında mikrokürelerin ortalama partikül büyüklüğü (μm), zeta potansiyel (mV) ve enkapsülasyon etkinliği (%) değerleri	86
Tablo 12.	Dental tomografi ortalama değerlerinin gruplar arası ve zamana göre karşılaştırılması.....	88
Tablo 13.	Mikro-BT ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	90
Tablo 14.	Histomorfometri ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.	94

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Kemik kalitesinin değerlendirilmesi	8
Şekil 2.	Cawood&Howell'e göre (1988) maksiller anterior horizontal ölçümler (A) ve maksiller posterior ölçümler (B).....	9
Şekil 3.	Misch'e göre posterior maksillanın sınıflaması	12
Şekil 4.	Lateral Sinüs Duvarının Horizontal Pozisyona Getirilmesi Ve Sinüs Boşluğunun Greftlenmesi	13
Şekil 5.	Lateral antrostomi (Açık sinüs lift): Flep dizaynı	14
Şekil 6.	Krestal yaklaşım tekniği (kapalı sinüs lift):	17
Şekil 7.	Tavşanda nazal ostium yoluyla yapılan sinüs lift modeli. Nazofrontal suturun 20mm anteriorunda, orta hattın ise 10mm lateralinde kemik pencere	19
Şekil 9.	Alendronat sodyumun kimyasal yapısı.....	44
Şekil 10.	PGA(A), PLA(B) ve PLGA(C)'nin kimyasal yapıları	48
Şekil 11.	Alendronat sodyum yüklü PLGA mikrokürelerinin hazırlanması	55
Şekil 12.	Sinüse yerleştirilen greftin aksiyal(A), koronal(B) ve sagittal(C) kesitlerdeki görüntüsü.....	67
Şekil 13.	Mimics Innovaiton Suite Base 18.0 (Materialise, Belçika) yazılım programda greftin aksiyal(A), koronal(B) ve sagittal(C) kesitlerde segmente edilmiş hali.....	68
Şekil 14.	3 boyutlu tavşan kafatası modeli üzerinde greftin görüntüsü(A-B), Segmente edilmiş greftin 3 boyutlu görüntüsü(C)	68
Şekil 15.	HA fantom çubuklarının kalibrasyonu	70
Şekil 16.	Mikro-BT taraması sonucu elde edilen ham verinin kesit görüntüsü.....	71
Şekil 17.	ROI seçilmemiş greft ve yeni kemiğin renklendirilmiş görüntüleri (A; mavi renk= rezidüel greft, sarı renk= yeni kemik. B; yeşil renk= rezidüel greft, kırmızı renk= yeni kemik) (Oklar yeni kemiği göstermektedir).....	72
Şekil 18.	ROI seçilmiş greft ve yeni kemiğin renklendirilmiş görüntüleri (A; mavi renk= rezidüel greft, sarı renk= yeni kemik. B; yeşil renk= rezidüel greft, kırmızı renk= yeni kemik) (Oklar yeni kemiği göstermektedir).....	73

Şekil 19.	Thresholding işleminden sonra sadece yeni kemiğin görüntüleri(A-B).....	73
Şekil 20.	CTVol programında oluşturulmuş 3 boyutlu görüntüler (A-B-C-D)	74
Şekil 21.	Ölçümlerin yapılacağı alanın belirlenmesi ve alanın ölçümü (Sedeen-Pathcore yazılımı ekran görüntüsü). Herbir kesitte analiz yapılacak alan çizilerek belirlendi (sarı renkli çizgi).....	77
Şekil 22.	Analiz programında parametrelerin tanıtılması (ekran görüntüsü). Analizin yapılacağı bölge sarı çizgiyle gösterilen alan.	77
Şekil 23.	Analiz programında parametrelerin tanıtılmasından sonraki alan ölçümünün yapıldığı ham veri (ekran görüntüsü) Yeşil renk: boşluklar ve yumuşak doku, Mavi renk: Rezidüel greft dokuları Mor renk: Yeni oluşan kemik	78
Şekil 24.	Alendronat sodyum miktar tayini için kalibrasyon doğrusu.....	79
Şekil 25.	Alendronat sodyum yüklü olmayan PLGA mikroküreleri (A), Alendronat sodyum yüklü PLGA mikroküreleri (B).....	82
Şekil 26.	Alendronat sodyum yüklü PLGA mikrokürelerinden alendronat sodyum salım profili (n=3).....	83
Şekil 27.	PLGA mikrokürelerinin pH 7,4 PBS ortamında SEM görüntüsü (0. Gün (A), 1. Gün (B), 7. Gün (C), 14. Gün (D)).....	85
Şekil 28.	Alendronat sodyum yüklü PLGA mikroküreleri. 1.ay / 2-8 °C / %60 ± 5 Bağıl Nem (A), 1.ay / 25 °C / %60 ± 5 Bağıl Nem (B).....	86
Şekil 29.	Alendronat sodyum yüklü PLGA mikroküreleri. 3.ay / 2-8 °C / %60 ± 5 Bağıl Nem (A), 3.ay / 25 °C / %60 ± 5 Bağıl Nem.....	86
Şekil 30.	Alendronat sodyum yüklü PLGA mikroküreleri. 6.ay / 2-8 °C / %60 ± 5 Bağıl Nem (A), 6.ay / 25 °C / %60 ± 5 Bağıl Nem (B).....	87
Şekil 31.	Alendronat sodyum yüklü PLGA mikroküreleri alendronat sodyum salım profili. 0,1,3,6. Ay (A-B-C-D) (n=3)	87
Şekil 32.	Dental tomografide ölçülen kemik hacmi değerlerinin gruplar arası ve zamana göre grafiksel gösterimi (kontrol, sistemik alendronat, lokal alendronat ve lokal salım gösteren alendronat(lokal+PLGA))	89
Şekil 33.	BMD (kemik mineral yoğunluğu) değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi (kontrol, sistemik alendronat, lokal alendronat ve lokal salım gösteren alendronat(lokal+PLGA))	91

- Şekil 34.** BV/TV değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi (kontrol, sistemik alendronat, lokal alendronat ve lokal salım gösteren alendronat(lokal+PLGA)) 92
- Şekil 35.** Yeni kemik fraksiyonu değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi (kontrol, sistemik alendronat, lokal alendronat ve lokal salım gösteren alendronat(lokal+PLGA)) 93
- Şekil 36.** Yeni kemik yüzdesi değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi (kontrol, sistemik alendronat, lokal alendronat ve lokal salım gösteren alendronat(lokal+PLGA)) 95
- Şekil 37.** Yeni kemik fraksiyonu değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi (kontrol, sistemik alendronat, lokal alendronat ve lokal salım gösteren alendronat(lokal+PLGA)) 95
- Şekil 38.** Kontrol grubu histolojik kesit görüntüsü. (AKSP= anorganik sığır kemik partikülü, YD= yumuşak doku, BA= boşluk alan, YK= yeni kemik oluşumları. Toluidin mavisi boyaması. Büyütme 100X) 96
- Şekil 39.** Sistemik alendronat grubu histolojik kesit görüntüsü. (AKSP= anorganik sığır kemik partikülü, YD= yumuşak doku, BA= boşluk alan, YK= yeni kemik oluşumları. Toluidin mavisi boyaması. Büyütme 100X) 96
- Şekil 40.** Lokal alendronat grubu histolojik kesit görüntüsü. (AKSP= anorganik sığır kemik partikülü, YD= yumuşak doku, BA= boşluk alan, YK= yeni kemik oluşumları. Toluidin mavisi boyaması. Büyütme 100X) 97
- Şekil 41.** Lokal salım gösteren alendronat grubu histolojik kesit görüntüsü. (AKSP= anorganik sığır kemik partikülü, YD= yumuşak doku, BA= boşluk alan, YK= yeni kemik oluşumları, SM=sinüs membranı. Toluidin mavisi boyaması. Büyütme 100X) 97

RESİMLER LİSTESİ

- Resim 1.** Ameliyat sahasının traş edilmiş ve povidon iyot ile temizlenmiş hali(A), Lokal anestezi enjeksiyonu(B) 59
- Resim 2.** İnsizyon hattı(A), Cilt kesisi yapılmış hali(B) 60
- Resim 3.** Periostun görüntüsü(A), Nazoinsizal sutur görüntüsü(B)..... 60
- Resim 4.** Lateral kemik pencerenin işaretlenmesi(A), Trafen frezle kesilmesi(B), Dairesel kemik pencerenin kesilmiş görüntüsü(C), Sinüs membranının görüntüsü(D) 61
- Resim 5.** Sinüs membranı küretlerle eleve edilirken(A), Sinüs membranı eleve edildikten sonra(B) 61
- Resim 6.** Sinüs membranının perfore olmuş görüntüsü 62
- Resim 7.** Deproteinize sığır kemiği ticari preparatı(0.25-1 mm kansellöz parçacıklı, Cerabone, Botiss, Zossen, Germany)(A-B), Greftin serum fizyolojik ile ıslanmış hali(C)..... 62
- Resim 8.** Maksiller sinüslerin greft materyaliyle ogmentasyonu(A), Greftlerin yerleştirilmiş hali(B) 63
- Resim 9.** Alendronat sodyumun ticari preparatı (Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, ABD) 63
- Resim 10.** Alendronat yüklü PLGA mikro küreleri(A), DSK grefti ve alendronat yüklü PLGA(B), Greftin alendronat yüklü PLGA ile karışımı(C), Karışımın serum fizyolojik ile sulandırılmış hali(D) 64
- Resim 11.** Kollajen membran ticari preparatı (Collprotect, Botiss, Zossen, Germany)(A-B) 64
- Resim 12.** Kollajen membranın greftin üzerine uygulanması(A), Periosttan suture edilmesi (B, C), Cildin primer olarak kapatılmış görüntüsü(D)..... 65
- Resim 13.** Tavşan kafatasında greft yerleştirilen bölge(A), Çevre kemikle birlikte rezeke edilen greft bölgesi(B) 66
- Resim 14.** Dental volumetrik bilgisayarlı tomografi (Newtom 5G, Verona, İtalya, 2005) 66
- Resim 15.** Mikro-BT (SkyScan-1272, Bruker, Kontich, Belçika) cihazı..... 69

- Resim 16.** Vakumlu Dehidrasyon ve İnfiltrasyon Ünitesi(A), Işıklı Polimerizasyon Ünitesi (Exakt Apparabau, Norderstad, Almanya) (B) 75
- Resim 17.** Örnekleri Lama Yapıştırma Ünitesi (Exakt Apparabau, Norderstad, Almanya)..... 75
- Resim 18.** Hassas Kesme Cihazı(Exakt 300 CL, Exakt Apparabau, Norderstad, Almanya)(A), Mikro Aşındırma Cihazı(Exakt 400 CS, Exakt Apparabau, Norderstad, Almanya)(B)..... 76



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Atrofik posterior maksillada yeterli uzunlukta implant yerleştirilmesi, subantral bölgedeki sınırlı kemik hacmi ve kemiğin mekanik özelliklerine bağlı olarak son derece problemlili olabilir. Buna ek olarak, üst çene posterior bölgede görülen implant kayıpları, bu bölgedeki kemiğin yapısına bağlı olarak çenelerdeki diğer bölgelerden daha fazladır. Atrofik posterior maksillaya yerleştirilen implantların uzun dönem başarısını artırmak amacıyla maksiller sinüs tabanı yükseltmesi, implant öncesi bir cerrahi işlem olarak tanımlanmıştır. Bu işlem subantral kemik yüksekliğinin artırılmasında kullanılan en etkili tedavi yöntemlerinden birisidir ve sıklıkla kullanılmaktadır. Günümüzde maksiller sinüs tabanı yükseltilmesi işleminde kullanılan biyomateryaller ve tekniklerde önemli gelişmeler elde edilmiştir. Ancak greft materyali olarak otojen kemik kullanılması halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık, otojen kemik elde etmek için ikinci bir cerrahi alan oluşturulması ve buna bağlı komplikasyonlar diğer kemik kaynaklarının araştırılmasına yol açmıştır. Kemik ürünleri donör bölge komplikasyonlarına neden olmazlar ancak hücresiz olduklarından yalnızca osteokondüktif özellik gösterirler. Bu materyallerin matürasyonları bazı vakalarda aylar hatta yıllar alabilir. Kemik ürünleri içinde en sık kullanılanı deproteinize sığır kemiğidir. Her ne kadar deproteinize sığır kemiği, sinüs tabanı yükseltilmesinde başarılı bulunsa da iyileşme süresi sonunda radyografik olarak yoğun görünmesine rağmen klinik olarak hala zayıf olabilir. Bu durum uzun dönemde implant kayıplarına neden olabilir.

Maksiller sinüs tabanı yükseltilmesinden sonra geçen iyileşme süresinin azaltılması hastalar açısından daha yararlı olabilir ve uzun takip dönemleri boyunca yapılan hastane ziyaretlerini azaltabilir. Bunun yanında yeni oluşan kemiğin klinik ve histolojik olarak daha yoğun bir yapıda olması uzun dönemde ortaya çıkabilecek implant kayıplarını azaltarak maliyeti düşürebilir. Kemik ve kalsiyum metabolizmasının çeşitli

hastalıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan bifosfanatlar kemik rezorbsiyonunu güçlü bir şekilde engellemektedirler. Bifosfanatların lokal ve sistemik olarak kemik grefti ile uygulandığında rezorbsiyon miktarını azalttığı ve yeni kemik oluşumunu artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur(1, 2). Literatürde maksiller sinüs tabanı yükseltilmesi (MSTY) ile eş zamanlı bifosfanatların lokal olarak uygulandığı çalışma bulunmamaktadır. Sistemik uygulanan bifosfanatlar çeşitli komplikasyonları da yanında getirmektedir ve lokal uygulama bu tür işlemlerde daha güvenlidir, fakat uygulandığı bölgede tutunması ve etkisi tartışmalıdır. Bu noktada bifosfanatların lokal uygulandığı çalışmalara baktığımızda ilaç direkt olarak kemik grefti ile karıştırılıp herhangi bir formülasyon yapılmadan uygulanmıştır (2, 3). Bu amaçla çalışmamızda implant çevresinde kemik oluşumunu artırdığı kanıtlanmış olan lokal alendronat uygulamasının şiddetli posterior maksiller atrofi vakalarında maksiller sinüs yükseltmesinde dolgu materyali olarak deproteinize sığır kemik (DSK) greftiyle kombinasyonunun kullanılması hedeflendi. Bu doğrultuda lokal salım gösteren alendronat yüklü poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), mikrokürelerinin geliştirilmesi ve DSK grefti ile birlikte lokal uygulandığında kemik iyileşme sürecindeki etkileri incelendi. Çalışmamızda, primer stabiliteyi sağlamanın mümkün olmadığı 1-2 mm kalınlığında kemik kalan vakalar taklit edilerek, tavşanlarda DSK+alendronat karışımının maksiller sinüs tabanı yükseltmesinden sonra oluşan yeni kemik dental volumetrik tomografi (DVT), mikro bilgisayarlı tomografi (mikro-BT) ve histomorfometrik analizleri ile değerlendirildi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. MAKSİLLER SİNÜS

2.1.1. Tarihçesi

Maksiller sinüs, maksilla içindeki piramit şeklindeki boşluktur (4). İlk olarak Leonardo da Vinci (14.-15. yy.) tarafından tanımlanan sinüs maksillerisin anatomik açıdan ayrıntılı değerlendirilmesi ise 17. yy.'da İngiliz doktor Nathaneal Highmore "Corporis Humani Disquisitio Anatomica" adlı eserinde tanımlamıştır. 17.yy.'ın sonlarına doğru maksiller sinüse "Highmore Boşluğu" denilmiştir (5).

2.1.2. Embriyolojisi

Maksiller sinüs fetal hayatın yaklaşık 3. ayında lateral nazal duvarın etmoid bölümünde bir tomurcuk şeklinde ortaya çıkar. Orta konkanın tabanında, etmoidin unsinat proçesi mediale doğru uzanır. Unsinat ve lateral nazal duvar arasında infundibulum denilen bir girinti oluşur ve bu bölge orijinal maksiller sinüs hücresinin gelişme yeridir. Bu hücrenin gelişmesi fetal hayat boyunca yavaş yavaş ilerlemekte ve doğum anında sinüsün hacmi 6-8 ml olduğu düşünülmektedir. Doğumdan sonraki 4-5. ayda maksiller sinüs, standart posteroanterior filmde infraorbital foramenin medialinde trianguler bir yapı şeklinde görülür. Maksiller sinüsün büyümesi 3 yaşına kadar hızlı şekilde sürer ve sonra 7 yaşına doğru bu büyüme yavaşlar. Sinüsün büyümesinde 7 yaşından 12 yaşına kadar ikinci bir atılım dönemi görülür. İkinci hızlı büyüme dönemini maksillanın alveolar çıkıntısının pnömatize olarak gelişmesi izler ve maksiller sinüs tabanı doğumda burun tabanından 4 mm daha yukarıda iken 8-9 yaşlarında aynı seviyeye gelir. Yetişkinlerde ise genellikle 4-5 mm daha aşağıya iner. 10-15 yaş aralığında maksiller sinüs, maksiller kemiğin korpusunu ve zigomatik kemiğin maksiller bölümünü doldurur. 15-18 yaşlarından sonra da sinüste sadece küçük şekil değişiklikleri gözlenir (6-8).

2.1.3. Anatomisi

Maksiller sinüs, maksiller kemiğin içinde yer alan içi hava dolu bir boşluktur. Tabanı burun lateral duvarında, ucu zigomatik kemiğe doğru uzanmış piramid şeklindedir. Daimi dişlerin sürmesine kadar geçen zamanda boyutları oldukça küçüktür. Yetişkinlerde ise sinüsün boyutları yaklaşık olarak; 3,6-4,5 cm uzunluğa, 2,5-3,5 cm genişliğe ve 3,8-4,5 cm derinliğe sahiptir ve ortalama hacmi 12- 15cm³ tür. Ön bölgede kanin ve premolar dişlere uzanırken, sinüs tabanının en alt noktası birinci molar dişe kadar uzanır. Maksiller sinüs, orta meatusa bir ostium yardımıyla açılır. Sinüsün boyutları dişler çekildiği zaman yaşla birlikte artar. Diş çekiminden sonra, bukkal kemiğin rezorbsiyonundan dolayı sinüs alt tabanı ile alveolar proçes arasındaki kemik kalınlığı zamanla azalır. Dişsiz bölgede devam eden rezorbsiyon nedeniyle kemik yoğunluğu ve yüksekliğindeki azalmayla antral pnömotizasyon da artış gösterir. Pnömotizasyonun genişliği kişiden kişiye ve bölgeden bölgeye değişiklik gösterir. Bununla birlikte sinüsün bukkal duvarı ve alveol kemiğin oklüzal yüksekliği azalır (9-12).

Pnömotizasyonun oluşmasında iki teoriden bahsedilebilir:

- Diş çekiminden sonra Schneiderian membranı ile periost arasında artan osteoklastik aktivite
- Pozitif intra-antral basınç etkisi (10)

Maksiller sinüsün kanlanması maksiller arterin dalları olan; A. infraorbitalis, A. alveolaris superior anterior, A. alveolaris superior medius, A. alveolaris superior posterior ile sağlanır. A. palatina major'da sinüsün alt kısmının beslenmesini destekler. Maksiler arterin terminal dalları tarafından beslendiği için, sinüs lift işleminde ciddi kanama riski azdır.

Maksiller sinüsün innervasyonu ise; N.infraorbitalis, N.palatinus majus, N.alveolaris superior posterior, N.alveolaris superior medius, N.alveolaris superior anterior tarafından sağlanır (11).

2.1.4. Fizyoloji

Maksiller sinüs;

1. Alınan havanın bronş ve akciğerlere geçmeden önce ısıtılması ve nemlendirilmesinde,

2. Solunan havadaki yabancı maddelerin siliar epitelyum fonksiyonu ile uzaklaştırılmasında,
3. Sesin rezonansının sağlanmasında,
4. Kafatası ağırlığının azaltılmasında,
5. Orbita, beyin gibi yapıları dış travmaların etkisinden korunmasında (enerji emilimi),
6. Yüz iskeletinin gelişiminde,
7. Olfaktör sahanın genişlemesinde rol oynar (8).

2.1.5. Histoloji

Maksiller sinüsün içi “Schneiderian Membranı” denilen müköz bir membranla kaplıdır. Bu membran solunan hava ile direkt temastadır ve immünolojik bir bariyer görevi yapar. Bu membran silialı ve siliyasız silindirik hücreler, basal hücreler ve goblet hücreleri içermektedir. Yaklaşık 0.13 – 0.5 mm kalınlığındadır. Sinüs mukozası yaklaşık 1 mm kalınlıktadır ve nazal mukozaya göre daha az vaskülarizedir (13). Mukozanın üst yüzeyini respiratuar epitelyum örter. Periosttan ayrı bir tabaka gibi farkedilemez. Sinüs kavitesinde salgılama görevi yapan hücre grubu da bulunmaktadır. Siliar epitel yabancı maddeleri tutup, dalga hareketiyle ostiuma taşır. Ostium nazal kavitenin orta meatusunda bulunur (8, 13). Patolojinin mevcut olduğu durumlarda, siliaların dalga hareketi bozulur ve yabancı maddeler ostiumdan dışarı atılamaz. Sinüs tabanının kemik yapısı bazal ve alveoler kemikten oluşmaktadır. Alveoler kemik dişlerle kontakt halindeki kortikal lamina dura ve altındaki spongioz kemikten oluşmaktadır. Alveoler kemikte, kemik yaşının artmasıyla osteoporoz, ayrıca kasların etkisine ve kan akımındaki azalmaya bağlı olarak da rezorbsiyon görülebilir (8).

2.1.6. Maksiller Sinüs Ogmentasyonu

Dental implant uygulaması posterior maksillanın sabit protezler kullanılarak restorasyonu ve tedavisinde çok önemli bir tedavi yaklaşımıdır. Dişsiz rezorbe alveoler kret, azalmış sulkus ve geniş maksiller sinüs bir araya geldiğinde gerek klasik gerekse implant destekli protetik tedavi planlamalarında önemli zorluklar ortaya çıkmaktadır. Bu durum yeni tekniklerin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Maksiller sinüsün implant yerleştirilmesi için ogmentasyonu ilk olarak Tatum (14) tarafından yapılmış olmasına rağmen, Boyne ve James (15) maksiller sinüs ogmentasyonunda uzun süreli hasta

takibiyle beraber otojen greftlerin kullanımını tarif etmiştir. Bu ilk araştırmacılarından itibaren günümüze kadar birçok materyal ve birçok teknik sinüs ogmentasyonu için kullanılmaktadır.

Sinüsün inferiorundaki yapılar, alveoler kemik ve maksiller posterior dişlerden oluşmaktadır. Alveoler kemik bir dış korteks, mevcut dişlerle çok yakın ilişkide olan ve sinüs tabanında yer alan bir iç kortekse sahiptir. Bu kortikal yapılar arasında spongiyoz kemik yer almaktadır (10, 16).

Maksiller sinüsün hacmi hayat boyunca doğal bir artış eğilimine sahiptir. Diş çekiminden sonra kemik genişliğindeki azalma ilk olarak bukkal kemiğin rezorbsiyonuyla başlar. Dişsiz bölge rezorbsiyona uğradıkça kemik boyutlarında ve yoğunluğunda azalma ve sinüsün pnömatizasyonunda artma devam eder (17, 18). Bazı vakalarda maksiller kret tepesinde kağıt inceliğinde kemik kalacak şekilde maksiller sinüs inferiora doğru genişler (7, 19). Sinüsün pnömatizasyonu sürecinde rol oynayan faktörler; diş çekiminden sonra diş köklerinin yokluğu ve alveoler kretin atrofik rezorbsiyonudur (19, 20).

Davarpanah M ve ark. (16) sinüs tabanı ile alveolar kret arasındaki kemik kaybını dört kategoriye ayırmışlardır. Buna göre:

1. Vertikal yönde kemik kaybı: İnteroklüzal mesafenin değişmediği sadece sinüs pnömatizasyonundan meydana gelen kemik kaybı
2. Alveolar kretide içeren kemik kaybı: İnteroklüzal mesafenin azaldığı kemik kaybı
3. Horizontal yönde kemik kaybı
4. Horizontal ve vertikal yönde birlikte görülen kemik kaybı (10).

Maksiller sinüsün iç basıncının çok az artması bile sinüsün hacminde belirli bir artışa neden olmaktadır (8). Ayrıca posterior maksiller diş eksikliğinde asıl olarak sinüs membranından ve değişen oranlarda alveoler kemikten başlayan osteoklastik aktivitede kemikte rezorbsiyona neden olmaktadır (16). Bu durum çekim socketinde periostun osteoklastik aktiviteyi artırmış olmasından ve sinüsün pnömatizasyonundaki artış ile sinüs içi basıncında artmasından kaynaklanmaktadır (21). Maksiller posterior kemik rezorbe oldukça endosteal implantları desteklemek için gerekli olan mevcut kemik miktarı da sürekli azalmaktadır. Kabul edilebilir implant desteği elde etmek için gerekli

olan vertikal kemik miktarı yaklaşık olarak 10 mm'dir (22). Palatinal damağın düz olması ve alveolar kemikteki yetersizlik maksiller sinüs ogmentasyonunda karşılaşılabilen anatomik kısıtlamalardır (14, 18). Sonuç olarak zayıf kemik kalitesi olan bir bölgede kısa implantların kullanılması doğru bir tercih olarak görülmemektedir.

Maksilladaki mevcut kemiğin kalitesini ve maksiller sinüsün pnömatizasyon miktarını değerlendiren bir sınıflama tarif edilmiştir (23). Kemik yapısının yoğun ve gözenekli kısımlarının dağılımını ve biçimini belirleyen bu sınıflamaya göre dört tip kemik saptanmıştır. Bu sınıflamada mevcut alveolar kemiğin vertikal düzlemdeki boyutları Tip A, B, C, D, E ve kortikal kemiğin spongiyoz kemiğe göre rölatif oranı (Şekil 1) ise Sınıf I, II, III, IV olarak ifade edilmektedir. Kemik miktarı;

- Tip A: Alveol kemiğin yapısı neredeyse hiç rezorbe olmamış ve maksiller sinüs tabanı eksik diş apekslerinin üzerindedir (yükseklik 14 mm'den fazla).
- Tip B: Sinüs tabanı eksik diş köklerinin apikal 1/3 üne kadar ilerlemiş (11-13 mm).
- Tip C: Sinüs tabanı diş köklerinin orta 1/3 üne kadar ilerlemiş (7-10 mm).
- Tip D: Sinüs tabanı eski diş kök uzunluğunun servikal 1/3'üne kadar ilerlemiş (3-6 mm).
- Tip E: Sinüs tabanı ince bir kemik tabakası kalacak şekilde kortekse kadar ilerlemiş (2 mm'den az).

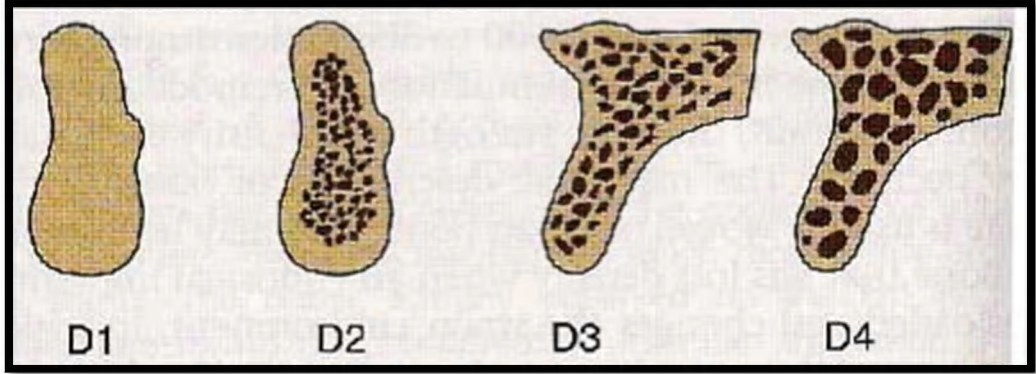
Kemik kalitesi

I: Kemik yapısının neredeyse tamamını kompakt kemik

II: Kalın kortikal duvarlar tarafından çevrelenmiş yoğun spongiyoz kemik

III: İnce kortikal duvarların çevrelediği yoğun spongiyoz kemik

IV: İnce kortikal duvarların çevrelediği poröz spongiyoz kemik oluşturmaktadır.



Şekil 1. Kemik kalitesinin değerlendirilmesi (24)

Günümüzde posterior maksillanın kemik yapısının sınıflandırılmasında Cawood ve Howell'in Fallschüssel sınıflamasını modifiye ederek kullandığı, çenelerin rezorbsiyonunu da belirten sınıflama yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil 2) (25).

Bu sınıflamaya göre;

Sınıf 1: Disli alveoler kemik

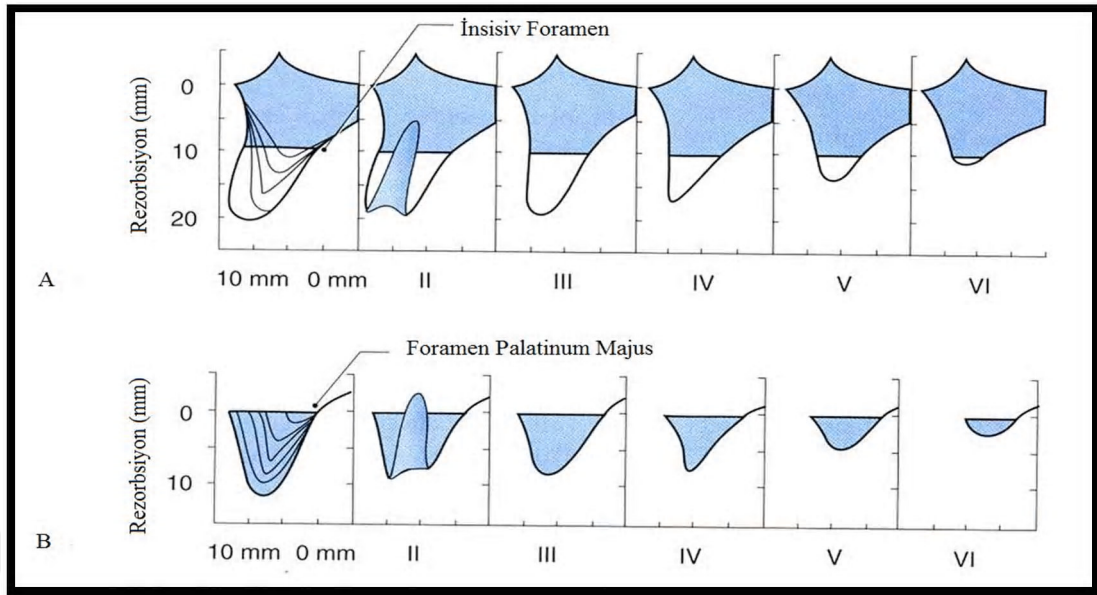
Sınıf 2: Diş çekimi sonrası iyileşmiş alveoler kemik

Sınıf 3: Yeterli yükseklik ve genişlikte, diş çekiminden sonra sekillenmiş alveoler kemik

Sınıf 4: Bıçak sırtı şeklinde yeterli yüksekliğe sahip ancak kalınlık olarak yetersiz alveoler kemik

Sınıf 5: Yetersiz yükseklik ve genişlikte düz seyreden alveoler kemik

Sınıf 6: Sinüs tabanına kadar uzanan bazal kemigin dahi rezorbe olduğu alveoler kemik olarak değerlendirilmiştir.



Sekil 2. Cawood&Howell'e göre (1988) maksiller anterior horizontal ölçümler (A) ve maksiller posterior ölçümler (B) (25)

Maksiller sinüs tabanının greftlenmesi 1970'li yıllara gelinceye kadar uygun olmayan bir tedavi yöntemi olarak bilinmekteydi ve bu bölgeye yapılacak olan en küçük maksiller cerrahi girişimden bile kaçınılmaktaydı. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda, alveoler kemik yüksekliğinin maksiller sinüs tabanından kemik greftleriyle yükseltilmesinin, protetik restorasyonlar için istenen bir anatomik yapıyı sağladığı ve çok düşük komplikasyon riskinin olduğu gösterilmiştir (8).

Maksiller sinüs greftleme işleminin tarihi Tatum ve Boyne'nun kendi tekniklerini bilimsel toplantılar ve yayınlar ile sundukları 1970'lerin sonu ve 1980'lerin başına kadar gitmektedir. 1980'lerin sonunda modifiye teknikler yayınlanmış, bunu 1990'ların başında farklı tekniklerin ve greft materyallerinin sonuçlarının yer aldığı yayınlar izlemiştir (14, 15, 19, 26, 27).

Total veya kısmen dissiz çenelerin kemik içi implantlarla tedavi edilmesi artık tüm dünyada uygulanan rutin bir işlemdir. Sonuçlar oldukça tahmin edilebilir ve tesvik edicidir. Yine de ileri düzeyde rezorbe olmuş maksilla (Cawood ve Howell'e göre sınıf V ve VI) hala bir sorundur ve tedavi edilmesi zordur. Maksiller sinüs ve nazal kavite çoğunlukla implant yerleştirmede anatomik olarak sınırlandırmalara neden olur. Çünkü etrafındaki kemik yetersiz hacme sahiptir. Sonuç olarak alveoler prosesin kemik hacmini en uygun hale getirmek için maksiller sinüs tabanının yeniden yapılandırılma uygulaması artan bir ilgi uyandırmaya başlamıştır (28).

Geniş sinüslü atrofik dişsiz maksilla olgularında, Tatum'un tanımladığı sinüs tabanı yükseltilmesi uygulanmadan dental implant yerleştirilmesinin kontreendike olduğu kabul edilmektedir (7, 13-15, 19, 26, 29).

Maksiller sinüsün tabanının ogmentasyonu için otojen kemikten ayrı olarak çeşitli kemik ürünleri kullanılabilir (7, 19, 30-32). İmplant ya sinüs tabanı elevasyonu ile eş zamanlı ya da daha sonraki bir aşamada yerleştirilebilir (19, 31, 33, 34).

2.1.7. Maksiller Sinüs Tabanı Yükseltilmesi (MSTY)

Düşük yoğunluklu spongiyöz ve ince kortikal bir kemiğe sahip olması sebebiyle maksilla posterior bölge dental implant uygulaması için ideal bir kemik kalite ve kantitesine sahip değildir. Erken diş çekimleri sonrası meydana gelen maksiller rezorbsiyon ve sinüs pnömatizasyonundan dolayı implant yapabilmek için ilave cerrahi işlemler gerekmektedir (35). Bu sorun maksillanın posterior bölgelerinde dental implantların stabilitesini artırmak amacıyla kemik yüksekliğinin ve hacminin artırılması işlemi ile ortadan kalkmaktadır (36).

Maksiller sinüs taban yükseltilmesi (MSTY) olarak tanımlanan sinüs greftlemesi, dental implant uygulamasından önce maksilla posterior bölgede yetersiz kemik boyutlarını artırmaya ve bu sayede implantların stabilitesini güçlendirmeye yönelik kullanılan bir cerrahi işlemdir (10, 37-44).

MSTY, sinüsü kaplayan Schneiderian membranını sinüs içinde süperiora doğru konumlandırarak, sinüs tabanı ile membran arasında bir boşluk oluşturulması ve bu boşluğun greft adı verilen kemik materyalleri ile doldurulması esasına dayanır (13, 45). Sinüs tabanının yükseltilmesi, literatürde maksiller sinüs yükseltilmesi, sinüs ogmentasyonu ve subantral ogmentasyon olarak da tanımlanmaktadır (35).

2.1.7.1. Tarihçesi

MSTY işlemi ilk kez 1960'lı yıllarda Boyne tarafından uygulanmıştır. 1974' de Tatum maksiller sinüsün greftlenmesi için modifiye bir Caldwell-Luc operasyonu planlamış ve 1975'de sinüs membranının yükseltildiği lateral yaklaşım tekniğini geliştirmiştir (14, 46). İlk zamanlar sinüs greftlemesi amacıyla kullanılan primer materyal otojen kemik greftidir. Boyne ve James (1980), otojen kemik grefti uygulayarak operasyonu gerçekleştirmişlerdir. Tatum, aynı yıl lateral yaklaşımla MSTY işleminde sentetik kemik grefti uygulamıştır. Prosedür, tekniğin çeşitli modifikasyonları açısından ve farklı

greft materyalleri kullanımına dair halen gelişme göstermektedir (11).

2.1.7.2. Endikasyon ve Kontrendikasyonları

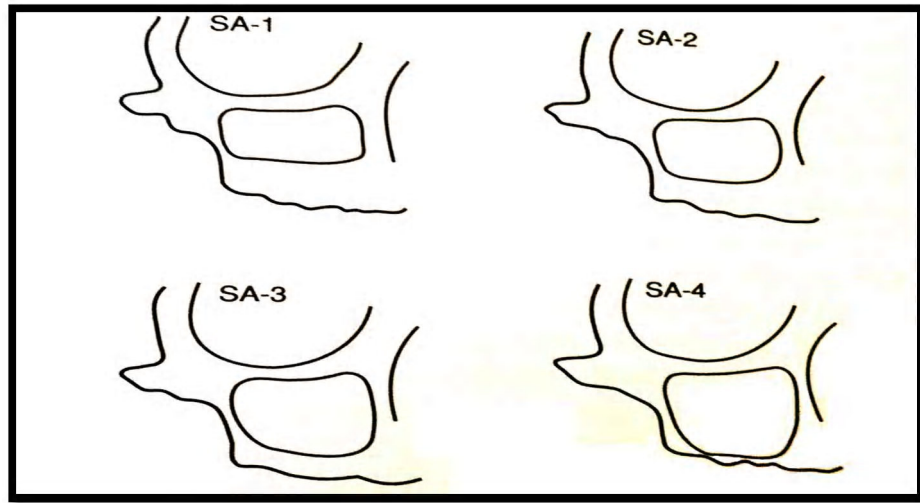
Maksiller sinüs ogmentasyonu endikasyonları:

- a. İmplant yerleştirilmesi planlanan posterior maksillada kemik yüksekliğinin yetersiz olması veya çeneler arası mesafenin azalmış olması,
- b. Oroantral fistül onarımı,
- c. Alveoler yarık onarımı,
- d. Le Fort I osteotomisi ile birlikte interpozisyonel greftleme ve maksilla rekonstrüksiyonu gereken durumlarda endikedir.

Cerrahi operasyonunun kontrendikasyonları; MSTY engel olabilecek bütün medikal durumları ve ilaç tedavilerini içerir. Maksiller sinüsün fonksiyonlarındaki devamlılığın bozulması sinüs ogmentasyonuna engel olan en önemli faktörlerin başında gelir. Maksiller sinüsün gereken şekilde fonksiyon görmesinin; mukus üretimi, silyalı epitelyum tarafından gerekli transportun sağlanması, sinüs havalanması, ostiumun açık olması ve bu sayede drenajın sağlanabilmesi gibi faktörlere bağlı olduğu bildirilmektedir (47). Ek cerrahi prosedürlerin sağlıklı bir sinüste uygulanmasının sinüs fonksiyonunu etkilemediği bildirilmiştir (48). Cerrahi işlem sağlıklı bir sinüste uygulandığında, sıvı birikimi ve bakterilerin çoğalmasıyla sinüzitin yeniden oluşmasına neden olacağı bildirilmiştir. Ayrıca polip, tümör ve hiperplastik mukoza gibi sinüs alanını daraltan kitlelerin de sinüs mukozası yükseltilmesi işlemini güçleştireceği rapor edilmiştir (49). Sinüste önceden varolan patolojilerin de kontrendikasyon nedeni olduğu ve dolayısıyla cerrahi işlemden önce maksiller sinüsün iyi bir şekilde incelenmesi gerektiği bildirilmektedir (13, 50).

2.1.7.3. Cerrahi Teknikler

MSTY tekniğine sinüs tabanı ile alveoler kret tepesi arasındaki kemik mesafesine bakılarak karar verilir. Buna subantral (SA) mesafe denir. Misch 1987' de posterior maksillayı SA mesafesine göre dört farklı gruba ayırmıştır. Bu sınıflamaya göre; SA-1(>12mm) tipi kemikte sinüs tabanına veya membrana dokunmadan implant uygulaması yapılabilmektedir. SA-2(10-12 mm), SA-3(5-10 mm) ve SA-4(<5 mm) olan kemik tipinde sinüs tabanına ve membrana cerrahi işlem gerekmektedir (24) (Şekil 3).



Sekil 3. Misch'e göre posterior maksillanın sınıflaması (24)

Literatürde, MSTY' nde cerrahi olarak iki ana yaklaşım bulunmaktadır. İlk yaklaşım lateral antrostomi adı verilen, orijinali Tatum (1975) tarafından tanımlanmış, daha yaygın olarak uygulanan tekniktir. Daha sonra krestal yaklaşım adı verilen ikinci bir teknik Summers tarafından önerilmiştir (51). SA mesafesi 6-10 mm olan vakalarda krestal yaklaşım (osteotom teknigi), 4-6 mm ise lateral antrostomi teknigi ya da lateral antrostomi ve osteotom tekniginin bir arada uygulanması, 4 mm'den az ise de iki aşamalı teknik önerilmektedir (52).

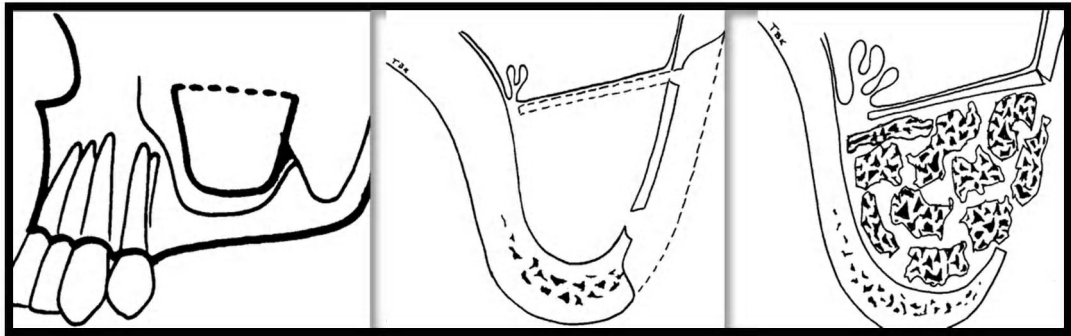
2.1.7.3.1. Lateral Antrostomi

MSTY genellikle lokal anestezi altında yapılmaktadır. Otojen bir kemik grefti elde etmek için ikinci bir cerrahi alan kullanıldığında oral veya intravenöz sedasyon ve bazen genel anestezi kullanılabilir. Lokal anestezi yapıldıktan sonra maksiller sinüsün lateral duvarı, tam kalınlıkta mukoperiostal flep kaldırılarak ortaya çıkar. Kret tepesinden insizyon anterioposterior yönde osteotominin yapıldığı alandan daha uzun olmalıdır. Bazen bu insizyon bir miktar palatinala doğru yapılır ve bu sayede dissiz bölgedeki keratinize dis eti korunarak flebin açılması önlenmeye çalışılır. Vertikal insizyon görünürlüğü arttırmak için yapılmalıdır. İnsizyonlar primer kapanmayı kolaylaştırmak için osteotominin planlanan alanı dışında olmalıdır.

Sinüs küretlerinin rahat kullanılabilmesi için hazırlanan pencere yeterince geniş olmalıdır. Sinüs duvarında 1-1.5 cm² genişliğinde bir pencere yeterli olacaktır (20, 53).

Bu sebepten ilk asama büyük çelik rond frez (+ 3 mm) ile başlar. Daha sonra preparasyon, sinüs membranına zarar verilmemesi için büyük elmas rond frezle bitirilmesi gerekmektedir. Bu işlem bol serum fizyolojik irrigasyonu altında gerçekleştirilir.

Lateral sinüs penceresinin alt sınırı sinüs tabanının yaklaşık 3 mm yukarısında üst kenarı da alt sınırdan yaklaşık 8-10 mm yukarıda olmalıdır. Osteotomi dikdörtgen veya oval şekilli ve köseleri sinüs membranının yırtılmasına neden olmayacak şekilde yuvarlatılmalıdır. Sinüs membranını serbestleştirme el hassasiyeti gerektiren bir işlemdir ve bu özel sinüs yükseltme küretleri ile uygulanır. Bu enstrumanlar farklı kenarlara ve keskinliğe sahip olup farklı yönlerde islev görürler. Kemik duvar tamamen hareketli olmalı ve sadece altındaki sinüs membranı ile bağlantılı olmalıdır. Sinüs membranının her yönde yeterince serbest olmaması membranın gerilmesine neden olarak yırtılmasına zemin hazırlamaktadır (5). Sinüsün içerisine, yukarı doğru yönlendirilerek veya sinüs membranından ayrılarak partiküllü hale getirilen kemik duvar yerleştirilebilir. Kemik pencere kullanılarak oluşturulan taban ile alveolar kret arasında meydana gelen boşluk çeşitli greft materyelleriyle doldurulur (Şekil 4). Graft materyali olarak otojen kemik grefti kullanımı altın standarttır. Bu amaçla donör saha olarak iliak kemikten, çenelerden özellikle ramustan ve tuber bölgesinden sinüs lift operasyonu için greft alınabilir. Bunun yanında hidroksiapatit ile karıştırılmış otojen kemik grefti diğer bir seçenek olarak kullanılabilir.

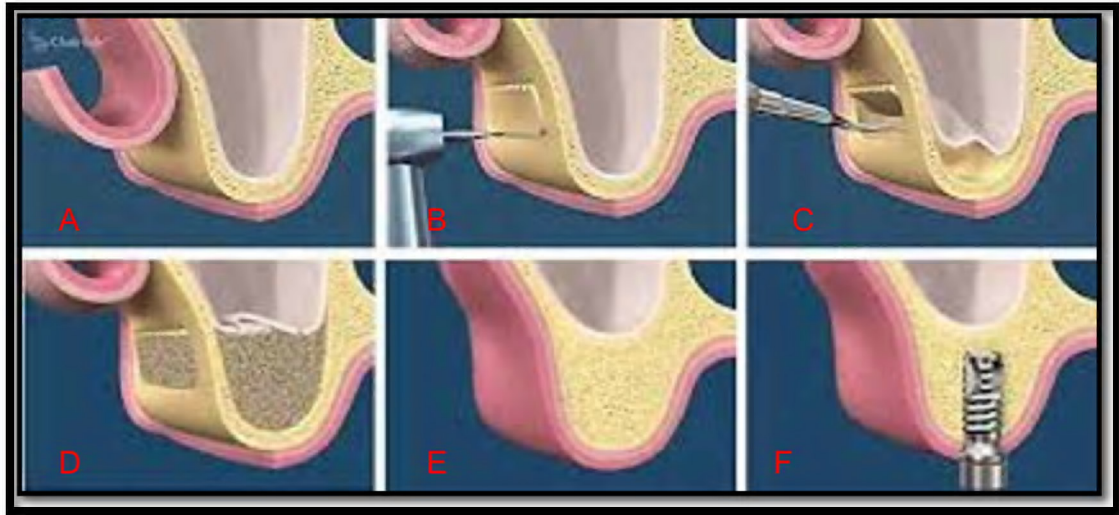


Sekil 4. Lateral Sinüs Duvarının Horizontal Pozisyona Getirilmesi ve Sinüs Boslugunun Graftlenmesi

Sinüsün lateral kemik penceresine rezorbe olabilen kollajen membran yerleştirilebilir. Bakteri birikimine zemin hazırlayarak enfeksiyona neden olması ve çıkarılması için bir

cerrahi operasyon daha gerektirmesi nedeniyle rezorbe olmayan membranlar kullanılmamaktadır. Membran uygulamasının amacı, greftlenen sinüs içerisinde kemik oluşumunu arttırmak ve kemiksel iyileşmenin daha iyi olabilmesini sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (5). Greft materyalinin içine doğru fibröz dokunun girmesini engellerken, lateral kemik duvarının onarılmasını da sağlamaktadır. Son olarak mukoperiosteal flep eski pozisyonuna getirilerek suture edilir. Yumusak dokunun primer olarak kapanması, bölgenin enfekte olmasının engellenmesinde oldukça önemlidir (11).

Dental implant tedavisinde primer stabilizasyon şart olduğu için literatürde sinüs yükseltilmesi ile aynı anda implant yerleştirilebilmesi için en az 4 mm alveoler kemik yüksekliği olması gerektiği bildirilmiştir. Kemik yüksekliği 4 mm ya da daha az ise primer implant stabilizasyonu tehlike altındadır. Eğer primer stabilizasyon için yetersiz kemik miktarı veya kalitesi söz konusu ise MSTY' den sonra en az 6-8 ay beklenir, bu süreçte greft materyalinin revaskülarizasyonu ve birleşimi sağlanmış olur (11, 13, 54, 55) (Sekil 5). İmplantların protetik rehabilitasyonu için implantların yerleştirilmesinden sonra 3 ay beklenir.



Sekil 5. Lateral antrostomi (Açık sinüs lift): Flep dizaynı (A), Kemik pencerenin açılması (B), Maksiller sinüs membranının yükseltilmesi (C), Greft materyalinin yerleştirilmesi (D), 6-8 ay sonra oluşan yeni kemik (E), İmplant uygulanması (F) (56).

Tek aşamalı yöntem güvenilir bir teknik olmasına rağmen, bu tekniğin en sık karşılaşılan işlem sırasındaki komplikasyonu sinüs membranında perforasyondur. Oluşan defekt rezorbe olabilen bir membranla kapatılarak greftleme işlemine devam edilebilir. Ancak perforasyon onarılamayacak kadar büyükse işlem ertelenmeli ve sinüs membranında iyileşmenin beklenmesi gerekmektedir. Postoperatif komplikasyon olarak en sık yara iyileşmesinde gecikme ve enfeksiyon görülebilir (57). Ayrıca implantın sinüs boşluğuna yer değiştirmesi ve kemik greftinde rezorbsiyon komplikasyonları arasında sayılabilir (9).

Maksiller sinüs içerisinde septumun varlığı sinüs lift operasyonunu komplike hale getirebilir (35). Özellikle genç erişkinlerde maksiller sinüs içerisinde septumlara rastlanabilir. Maksiller sinüs içinde bulunan septumların insidansı literatüre göre %16 ile %58 arasında değişiklik göstermektedir (58-62). Septumlar, sinüsü çok sayıda kompartmanlara ayırırlar. Bazen sinüsü küçük aksesuar sinüslere bölecek şekilde bir bütün halinde olabilirler. Bu septumlar ağızda dişler varken çiğneme kuvvetlerini taşıyan destek bölgeler olarak görev görürler ve dişlerin kaybedilmesi ile birlikte yavaşça yok olurlar (63). Septum varlığında teknik modifiye edilerek birden fazla pencere açılıp ameliyat gerçekleştirilebilir.

Tatum'un tanımladığı sinüs membranı elevasyonu yöntemine alternatif modifiye yeni yöntemler bildirilmiştir;

Torella F ve ark. (64) ultrasonik ostektomi yapılmasını tavsiye etmişlerdir. Bu teknik Tatum'un tanımladığı tekniği benzerlik göstermektedir. Torella'nın ultrasonik antrostomi tekniğinin avantajları; sinüs membranında perforasyon riskinin düşük olmasıdır. Ultrasonik cihazın sağladığı irrigasyon sayesinde operasyon alanında daha iyi görüş sağlanması, daha konservatif ve ince kemik osteotomisinin yapılabilmesidir.

Vercellotti T ve ark. (65) ise Schneiderian membranının perforasyon riskini en aza indirmek için sinüs lift operasyonunda piezocerrahi kullanımını savunmuşlardır. Bu teknikte kemik penceresinin hazırlanması ve membranın elevasyonu piezocerrahi sistemi ile yapılmıştır. İşlem süresinin önemli derecede kısaldığı ve %95 başarı sağladığı sonucuna varılmıştır. Piezocerrahi methodla ultrasonik method arasındaki en önemli fark, piezocerrahinin doğrusal kemik kesisi yapma kapasitesinin sınırlı olması ve kemiği daha az kestiği için ısı artışına neden olmasıdır. Lateral kemik penceresi için

trafen frez de kullanılabilir. Fugazzotto (66), lateral antrastomi için trafen frez ve osteotom kullandığı teknikte başarılı sonuçlar elde ettiğini yayınlamışlardır. Trafen frez kullanımı ile işlem süresi daha kısa olmasına rağmen, bu teknik hassasiyet gerektirmektedir.

Bir diğer teknik ise Soltan ve Smiler (67)'in tanıttığı sinüs membranın balon ile yükseltilmesidir. Lateksten yapılmış bir balon ile bukkal kemikte açılan kemik pencereden içeri doğru 3-4 ml steril serum fizyolojik ile şişirilerek sinüs membranı yükseltilir. Bu teknik ile membran minimal travma ile yükseltilir. Ulaşılması zor alanlarda kullanımı yararlıdır. Ancak bukkal kemikte açılan pencere nedeniyle bu teknik çokta konservatif değildir. Ayrıca balon 4 ml'den daha fazla serum fizyolojik ile şişirilirse patlayabilir (10).

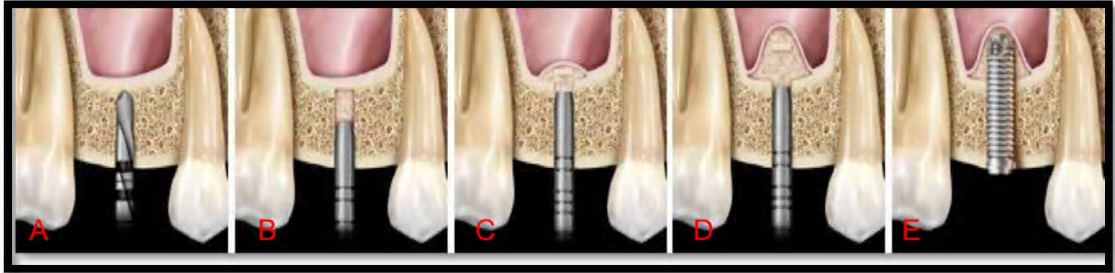
2.1.7.3.2. Krestal yaklaşım tekniği (Kapalı sinüs lift)

Summers, 1994 yılında osteotomlar kullanarak maksiller sinüsün elevasyonu sağlayan konservatif bir krestal yaklaşım önermiştir (51).

Osteotom kullanılarak yapılan sinüs liftte rezidüel kemik hem sinüs tabanı boyunca yükseltilir hem de sıkıştırılarak daha kompakt bir kemik yapısı elde edilir. Bu teknikte yükseltilen maksiller sinüs membranının altına greftte yerleştirilebilir. Osteotom tekniğiyle yapılan sinüs liftte rezidüel kemik düşük yoğunlukta ve yüksekliği en az 6 mm olmalıdır. Bu teknik ile kullanılan osteotomların çapları arttıkça lateral ve apikal yönde kemik sıkıştırılmış olur (10). İmplant bölgeye yerleştirilmesiyle birlikte yapılan tek aşamalı sinüs lift ile toplam tedavi süresi azaltılabilir (39). Bu sayede 3-4 mm'lik kemik yüksekliği elde edilebilir.

Krestal yaklaşım ya da osteotom tekniği lokal anestezi uygulandıktan sonra alveoler kreti açığa çıkartmak amacıyla tam kalınlıklı mukoperiosteal flep kaldırmak için kret tepesinden insizyon yapılarak başlar. İmplantın yerleştirileceği bölgeyi belirlemek için 2 mm'lik rond drille işaretleme yapılır ve bunu 2,5 mm ile 5 mm arasında değişen derinlikte ilerletilen 2 mm çapındaki twist dril takip eder. 2 mm'lik rehber pin implant pozisyonunun planlanan proteze uygunluğunu kontrol etmek amacıyla yerleştirilir. 2 mm veya 2,3 mm'lik twist dril sinüs tabanından 0,5 mm veya 1 mm olacak şekilde kemik yuvası açılır. Bu kemik yuvası preoperatif radyografilerle belirlenerek operasyon gerçekleştirilir. Osteotomi daha sonra çalışma boyutunda yerleştirilen drill ve

osteotomların kombinasyonu ile kademeli olarak genişletilir (68). Artan boyutlardaki osteotomlar alveolü genişletmek amacıyla sıralı olarak kullanılmalıdır. Daha geniş osteotomun kullanılmasıyla kemik sıkıştırılarak lateral ve apikal olarak itilir. Summers bu teknik ile posterior maksillada normalde sınıf IV olan kemik densitesinin geliştirildiğini ifade etmiştir (11). Osteotominin final çapı primer implant stabilitesinin artırılması amacıyla implant çapından 0,5 veya 1,2 mm daha dar olmalıdır (68). Bu tekniğin en önemli avantajı açık sinüs lift işlemine göre daha az invaziv uygulama olmasıdır. Ayrıca kemik densitesini artırarak implantın primer stabilizasyonuna yardımcı olur. Bu sayede daha az greft materyali kullanılır. En geniş osteotom ile implant alanı hazırlanınca, bir kemik karışımı greft materyali olarak osteotomiye ilave edilir. Summers %25 otojen kemik ile %75 hidroksiapatit karışımını önerir. Ancak farklı greft materyalleri de kullanılmaktadır. Sinüs elevasyonunun son aşaması en geniş osteotom ile birlikte greft materyalinin boşluğa yerleştirilmesi ile tamamlanır. Bu, ilave edilen kemik karışımının sinüs membranı üzerine kuvvet uygulamasına ve membranı yukarı yönde kaldırmasına sebep olur. Greft materyali sonradan da ilave edilerek istenilen elevasyon miktarına ulaşılabilir. İstenilen yükseklik elde edildiğinde implant yerleştirilir (Şekil 6) (11).



Şekil 6. Krestal yaklaşım tekniği (kapalı sinüs lift): Rehber frezle istenilen yüksekliğe ulaşma(A), Osteotom ve çekiçle istenilen yüksekliğe ulaşma(B), Sinüs tabanının kırılması ve membranın yükseltilmesi(C-D), Implantın uygulanması(E) (56).

Osteotominin tamamlanmasının ardından implant bölgesi sinüs membranında perforasyon olup olmadığı konusunda değerlendirilmelidir. Eğer perforasyon görülürse greft materyali ilave edilmez ve kullanılması planlanan implant sinüs altındaki rezidüel kemik yüksekliğinden 2 ya da 3 mm'den daha fazla değilse kollajen sünger uygulanabilir. Eğer implantın yerleştirilmesi mümkün değilse prosedür yarıda bırakılır

ve implant yerleştirilmesi 3 ay ertelenir (68).

Summers bu tekniği kullanarak 46 hastada yerleştirdiği toplam 143 implantın 5 yıllık bir takip sürecinde başarı oranının %96 olduğunu bildirilmiştir. Bu tekniğin dezavantajı ise eğer rezidüel kemik yüksekliği 6 mm'den daha az ise implant stabilitesi olumsuz etkilenebilir. Davarpanah M ve ark. (16)'nın belirttiği modifiye osteotom tekniğinde 5 mm'den daha fazla rezidüel kemik yüksekliği mevcut olmalıdır. Sinüs tabanına 1 mm kalana kadar frez ile girilir ve osteotom kullanmadan önce rezorbe olabilen bir greft materyali implant için hazırlanan sokete yerleştirilir. Bu tekniğin avantajı daha konservatif olması, 10 mm'den daha uzun implant uygulanmasına izin vermesi ve operasyon süresinin daha kısa olmasıdır (10, 11).

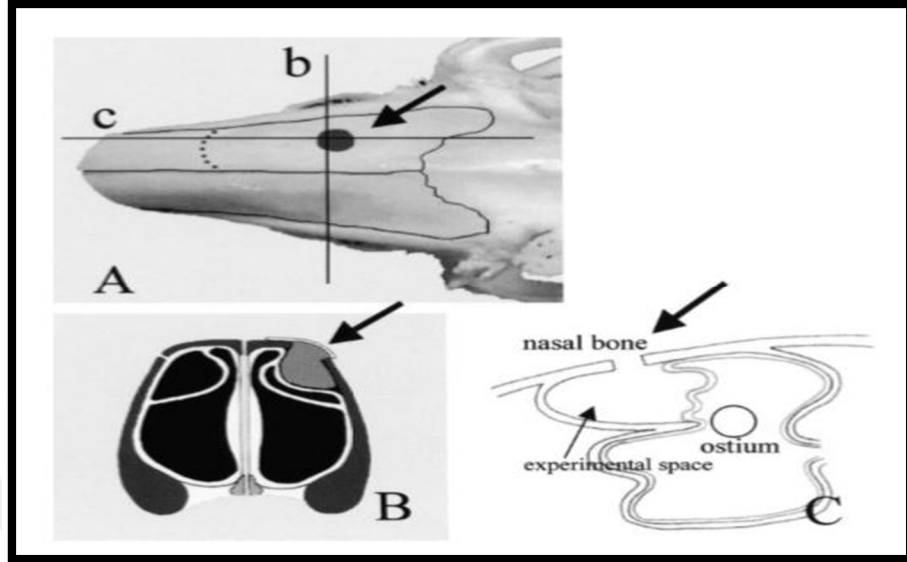
Sinüs lift operasyonunda, implant uygulamasının planlandığı rezidüel kemik ile membran arasında oluşan boşluk osteogenezisin sağlanması için genellikle greft materyali ile doldurulur (10, 43, 69). Sinüs lift operasyonunda kullanılacak greft materyalleri oldukça çeşitlidir. Ototreftler, allotreftler, alloplastlar ve ksenotreftler gibi çeşitli materyaller ya da bunların birleşimleri kullanılabilir (39, 41-44, 70). Kullanılan materyallerin kaynaklarına göre gösterdikleri biyolojik davranışlar, ebatları, şekilleri, rezorbsiyon oranları ve pöröziteleri, operasyonda hangilerinin kullanılabileceğini belirler. Sinüs lift operasyonunda kullanılacak ideal greft materyali biyoyumlu olmalı, yeterli kemik hacmi sağlamalı, implantların stabilitesini arttırmalı ve zamanında rezorbe olarak doğal kemikle yer değiştirmelidir. Altın standart olarak kabul edilen otojen kemik greftleri de, osteoindüktif potansiyeli ve tatmin edici klinik sonuçları nedeniyle sinüs lift operasyonlarında da kullanılmaktadır (71, 72). Günümüzde sinüs lift operasyonunda en yaygın greftleme yaklaşımı, otojen kemiğin tek başına ya da kansellöz sığır kemiği minerali ya da bioaktif cam partikülleriyle beraber kullanımudur (41).

2.1.8. Tavşanlarda Sinüs Lift Modeli

Tavşanda sinüs boşluğu nazal kemiğin hemen altında yer alır. Sinüs anterioposterior yönde yaklaşık olarak 20 mm uzunluğunda, 10 mm genişliğinde ve 15 mm yüksekindedir. Sinüs boşluğu membran ve ince bir kortikal kemik ile çevrilidir (9) (Şekil 7).

Tavşanın sinüsü, ostiumları ve havalanması ile insanların maksiller sinüslerine

benzerdir. Bu sebeple tavşan sinüs lift modeli yeni kemik oluşumunun fizyolojisini değerlendirmek için uygundur (40, 44).



Sekil 7. Tavşanda nazal ostium yoluyla yapılan sinüs lift modeli. Nazofrontal suturun 20 mm anteriorunda, orta hattın ise 10 mm lateralinde kemik pencere (A), Frontal kesitte sinüs anatomisi (B), Sagittal kesitte sinüs anatomisi (C) (9).

Hayvan modelleri dental araştırmalarda oral hastalıkların anlaşılmasında, implantlar ve kemik greftleri gibi materyallerin test edilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sinüs lift modeli geliştirmek için ilk olarak keçiler ve maymunlar kullanılmıştır. İstatistiksel olarak fazla sayıda hayvan gerekmesi, keçi ve maymunun pahalı olması kullanımlarını sınırlamaktadır. Keçi ve maymunlara göre oldukça ucuz deney hayvanı olması nedeniyle tavşanlar daha çok tercih edilmektedirler. Beslenmeleri ucuz ve kolaydır. Anestezileri de nispeten problemsizdir (72). Keçi ve maymunların yanı sıra deney hayvanı olarak köpeklerde sinüs lift işlemi için kullanılmaktadır. Lee HJ ve ark. (71) gerçekleştirdikleri deneysel çalışmada melez köpekler üzerinde sinüs lift operasyonu yapmışlar ve aynı anda implantta bölgeye yerleştirmişlerdir.

Tavşanlarda sinüs lift modeli ilk olarak Watanabe ve ark. (72) tarafından tanıtılmıştır. Sinüs lift modelin ucuz maliyetli olması, membranın kolay yükseltilebilmesi ve kolay uygulanabilirliği en önemli avantajlarıdır (39). Ayrıca tavşanların sinüs membranlarında çok sayıda seröz bezler mevcuttur. Bu bezlerde sinüs lift işlemi sırasında antral membranda meydana gelebilecek perforasyonun belirlenmesinde kolaylık sağlar. Bir

perforasyon durumunda defektin bağ dokusu yerine seröz bezlerle tamiri tercih edilir. Tavşan antral mukozasında geniş silyalı epitelin ve seröz bezlerin mevcut olması membran perforasyonunu azaltır. Sinüs lift operasyonu sonrası greft uygulanan ve sinüs membranı yükseltelen rezidüel maksiller sinüste inflamasyon oluşmaması da tavşan kullanımının önemli avantajlarından biridir (72).

Tavşanların metabolizma hızı insanlardan 3-4 kat daha fazladır. Bu sebeple sinüs lift operasyonundan sonra yeni kemik oluşumu için insanlarda 6-8 ay beklenirken, tavşanlarda 8 hafta beklemek yeterlidir (37, 73). Koyun, maymun, köpek ve tavşanlarda yapılan sinüs lift operasyonunda greft materyali olarak deproteinize kemiğin kullanımının uygun olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (43).

2.1.9. MSTY’nde Kullanılan Biyomateryaller

Biyolojik ortama yerleştirilmek, organ ve dokuların işlevlerini kısmen veya tamamen üstlenmek amacıyla tasarlanmış materyallere biyomateryal adı verilmektedir. Bu materyallerin bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir (74). Bu özellikler şunlardır (75, 76):

1. Biyolojik yönden uyumlu olması,
2. Kimyasal açıdan inert ve stabil olması,
3. Toksik ve karsinogenik olmaması,
4. Yeterli mekanik kuvvete sahip olması,
5. Uygulanma amacına göre rezorbe olması ya da olmaması,
6. Uygulama kolaylığı göstermesi,
7. Uygun ağırlık ve dansitede olması,
8. Ekonomik olması ve raf ömrünün uzun olması,
9. Sterilizasyon işlemlerine dayanıklı olması.

2.1.9.1. Greft Materyallerinin Kemik Oluşturma Mekanizmaları

Kemik greft materyalleri uygulandıkları bölgede, üç farklı mekanizma ile kemik oluşumunu sağlarlar (77, 78). Bunlar:

- Osteogenez
- Osteoindüksiyon
- Osteokondüksiyon

Osteogenez, canlı osteoblastların ve öncü osteoblastların greft materyali ile birlikte defekt içine transplante edildikleri durumlarda gerçekleşir. Bu bölgelerde kemik oluşum merkezlerini oluştururlar. Yalnızca taze otojen kemikte ve kemik iliği hücrelerinde bulunan bir özelliktir.

Osteoindüksiyon, bir veya daha fazla indükleyici ajanın etkisi ile farklılaşmamış yerel bağ dokusu hücrelerinin kemik hücrelerine farklılaşması sonucunda yeni kemik dokusu oluşumu şeklinde tanımlanır. Otojen kortikal kemikler ve otojen kemik parçaları osteoindüktif özellikleri olan greft materyalleridir (12, 79, 80).

Osteokondüksiyon, non-vital greft materyallerinin, öncü osteoblast hücrelerinin içine doğru büyümesi için bir çatı görevi gördüğü durumlarda gerçekleşir. Bu süreci genellikle greft materyalinin dereceli şekilde rezorbsiyonu izler. Bu tarz greft materyalleri arasında hidroksiapatit, kollajen ve kalsiyum fosfat sayılabilir. Rezorbsiyonları ve canlı kemik dokusu ile yer değiştirme özellikleri zayıftır. Yerleştirilen materyal rezorbe olmayan bir materyal ise birleşme veya yüzeyine kemik apozisyonu ile sınırlıdır. Remodelling sırasında hiçbir yer değiştirme gerçekleşmez (12). İdeal kemik greftleri biyoyumlu olmalı, absorbe edilebilmeli, osteokondüksiyon ve osteoindüksiyon özellikleri olmalı ve tamamen kaybolan kemiğin yerine yeni kemik oluşumunu teşvik edebilmelidir (37, 44, 73).

Başarılı bir greft uygulaması için dört koşul gereklidir:

- Greftin yerleştirildiği bölgede kemik yapıcı hücrelerin, osteoblastların bulunması,
- Greftin beslenmesi için yeterli kanlanmanın olması,
- Greftin iyileşmesi sırasında stabil halde kalması,
- Flebin gerilimsiz şekilde primer olarak kapatılmasıdır (81).

2.1.9.2. Greft Materyallerinin Sınıflandırılması

Kemik greftleri elde edilme kaynaklarına göre otojen, allojen, ksenojen ve alloplastik kemik greftleri şeklinde dört ana grupta incelenir.

2.1.9.3. Otojen Kemik Greftleri

Canlı osteoblast ve osteoprogenitör hücreleri içeren, bireyin bir bölgesinde alınıp başka bir bölgesine yerleştirilen grefttir. Otojen kemik greftleri, greft materyallerinin altın

standardı olarak kabul edilmektedir. Kemik iyileşmesi osteogenez, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon yoluyla olur. Otojen kemik greft kaynakları ağız içi ve ağız dışı olmak üzere ikiye ayrılır (79, 80, 82).

Ağız içinden alıcı olarak kullanılan bölgeler çene ucu, lateral ramus bölgesi, ekzositozlar, maksilla tuber bölgesi ve koronid çıkıntısıdır. Alıcı ve verici sahaların ağız içinde olması, operasyon sonrası hızlı iyileşme ve operasyonun lokal anestezi ile yapılması avantajları olarak kabul edilmektedir. Anatomik sınırlamalar ve elde edilen greft miktarının ağız dışı kaynaklardan daha az olması gibi dezavantajları da vardır (79, 80).

İliak kemik, kaburga, tibia veya kalvaria ağız dışı otojen kemik kaynaklarıdır. Büyük defektlerde bu alıcı sahalar tercih edilmektedir. Ağız dışı otojen greftlerin geniş hacimde elde edilmesi ve yüksek osteojenik aktivitesinin olması gibi avantajları vardır. Ancak iki ayrı cerrahi girişim yapılması ve genel anestezi gerektirmesi gibi dezavantajları söz konusudur.

Otojen greftlerde immünolojik reddetme mekanizması olmadığı için altın standart olarak düşünülür. Yüksek oranda canlı hücre ile büyüme faktörleri içerdiğinden maksillofasial cerrahide popülerdir (12, 40, 41, 44, 69, 70, 83-88). Osteogenezis için gerekli hücresel elementlere sahip olmadıklarından dolayı diğer greftler sadece osteokondüktif özellik gösterirler (69).

Otojen kemik grefti kullanılarak yapılan sinüs lift operasyonu ilk defa Boyne-James ve Tatum adlı hekimler tarafından tanıtılmıştır (69, 72).

2.1.9.4. Allogreftler

Genetik olarak farklı bireylerden elde edilen ancak alıcı ile aynı türden olan greftlerdir. Kadavralardan alınır ve daha sonra sterilize edilerek depolanırlar. Osteojenik değildirler. Kemik formasyonu uzun zaman alır.

Allogreftlerin avantajları;

- Kolay elde edilir olmaları,
- İkinci bir cerrahi işleme gerek duyulmaması,
- Anestezi ve cerrahi zamanının daha az olması,
- Kan kaybını azaltması,

- Daha az komplikasyon yaratmasıdır.

Dezavantajları ise; başka birinden alınan kemiğin antijenitesiyle ilgili olarak transplantasyonu yapılan kemiğe alıcının verdiği tepki yanıtıcı olabilir. Kadavradan alınan kemik kabul edilmeyebilir.

Allogreftlerin başlıca çeşitleri; dondurulmuş, dondurulmuş-kurutulmuş, demineralize dondurulmuş- kurutulmuş ve radyasyon uygulanmış kemiktir. En çok tercih edileni ise, dondurulmuş- kurutulmuş olan kemiktir. Geniş bir kullanım alanına sahiptir. Fakat otojen kemiğe göre revaskülarizasyonu daha uzun sürer. Allogreftler, osteokondüktif özellik gösterirler. Osteoindüktif potansiyele sahip değildirler. Immunolojik komplikasyonlarını ortadan kaldırmak için dondurma ve dondurup kurutma gibi kriyobiyolojik tekniklere tabi tutulmalıdırlar. Ancak greftin hücreleri canlı değildir. Bu yüzden alıcı bölgede osteojenik yapılanmaya desteği pasif olur (89-91).

Allogreftlerin dondurulmuş – kurutulmuş türü mineralize ya da demineralize formda kullanılabilir. Demineralizasyon yapılan kemikte mineral tabakası ortadan kalkar ve kemik kollajeni, büyüme faktörleri gibi yapılar ortaya çıkar. Dondurulmuş- kurutulmuş olan osteokondüksiyon ile kemik oluşumunu sağlarlar. Mineralize yapıda olan kemik allogreftleri daha hızlı sertleşir (89, 92).

2.1.9.5. Ksenogreftler (Heterojen Kemik Greftleri)

Ksenogreftler, farklı türler arasında yapılan transplantasyonlarda kullanılan materyallerdir. Allogreftlerden de ciddi immün yanıt oluşmasına neden olur. Bu nedenle kullanıma hazırlanırken antijenitelerini ortadan kaldırmak amacıyla oksidizasyon, delipidizasyon, kurutma ve sterilizasyon işlemleri uygulanmaktadır. Bu şekilde hazırlanan greft, alıcıda herhangi bir immün reaksiyona sebep olmaz (93). Ancak deproteinize edici bu işlemler, kemiğin içerisindeki büyüme faktörlerini yok ettiği için materyalin sadece osteokondüktif etki göstermesine neden olur (94-96).

Ksenogreftler, memeli hayvanların kemiklerinden, mercan kabuklarından veya kalsifiye alglerden elde edilir. Sığır kemiği, en sık kullanılan ksenogreftlerden biridir. Pörözlü ve biyouyumlu mineral yapı yeni kemik oluşumu için iskelet görevi görür. Sığır hidroksiapatiti kullanıldığında diğer kemik greftlerine göre yeni kemik oluşumunun daha hızlı olduğu gözlenmiştir (97). Bunun dışında domuz, at, koyun gibi hayvanlardan da elde edilebilmektedir. Bir diğer popüler greft ise, mercanlardan elde edilen doğal

hidroksiapatittir (75, 98).

İşlemden geçirildikten sonra sadece insan kemik matriksi ile benzer özellikleri gösteren mineral bölüm kalır. Hayvandan insana geçebilecek olan hastalıklar göz ardı edilmemeli ve bu yüzden organik bölüm ayrıştırılırken çok dikkatli olunmalıdır.

Ksenogreftler, osteokondüktif kabiliyete sahip, güvenli ve biyouyumlu bir greft materyalidir. Otojen greftlere kıyasla büyük miktarlarda kemik elde edilebilmesi ve ikinci bir cerrahi bölgesi oluşturmaması gibi avantajları mevcuttur. Ksenogreftler; allogreftler gibi osteogenez için canlı hücre içermemesi, porozite artışı ile dayanıklılığının azalması, uygulama zorluğu ve iyileşme periodunda stres altında hareket etmesi gibi birçok dezavantaja sahiptir (75).

Rezorbsiyonu aktif ama yavaş şekildedir. Greft yerleştirildikten aylar hatta yıllar sonra bile kemik parçaları görülebilmektedir. Literatürde sığır kaynaklı materyalin uzun dönemde tam olarak rezorbe olup olmadığı hakkında kesin bir sonuç bulunmamaktadır (97). Ancak bazı çalışmalarda, deproteinize sığır kemiğinin tamamen rezorbe olmadığı, reabsorpsiyon hızının ve mekanizmasının halen belirsiz olduğu belirtilmiştir (99, 100).

Elde edilen tüm bu sonuçlarda, ksenogreftlerin allogreftler gibi osteokondüktif ve biyouyumlu olduğu, tek başına ya da otojen kemiklerle birlikte sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında başarıyla kullanılabileceği, yavaş rezorbe olmalarına rağmen kemik iyileşme sürecini ya da implant osseointegrasyonunu engellemedikleri belirtilmiştir (101-109). Ancak sinüs bölgesindeki en önemli dezavantajı yükseltile sinüs mukozasının hareketli hale gelmesi ve bu hareketin greft partiküllerinin stabilitesini bozabilmesidir. Bu dezavantaj istenen bölgede yeterli bir kemik yükseltilmesi yapılamamasına neden olmaktadır.

2.1.9.6. Alloplastik Greftler

Alloplastlar, osteokondüktif potansiyele sahip, inert sentetik materyallerden elde edilen, yapılarına göre rezorbe olan ya da olmayan kemik greftleridir (75). Bu materyaller “biyoaktif hidroksikarbonapatit” yapıları sayesinde çevre sert dokuya ve yumuşak dokuya kimyasal olarak bağlanabilmektedir (110).

İdeal bir sentetik greft materyali biyouyumlu olmalı, minimal fibrotik değişikliklere neden olmalı ve yeni kemik oluşumunu desteklemelidir. Sentetik materyallerin kullanımının avantajları, immun reaksiyona yol açmazlar, hastalık bulaştırma riski

olmaz ve ikinci bir cerrahi işlem gerektirmez. Kolay uygulanması, doku dostu olması ve uygulandığı dokuya fiziksel özellikleri ile benzemesi beklenmektedir (82). Bu materyallerin rezorbsiyonu pöröziteleriyle ilişkilidir. Mikroporların varlığı temas yüzeyini artırır ve greftin daha hızlı rezorbsiyonunu sağlar. Mekanik olarak düşük dirence ve gerilim kuvvetine sahip olması gibi dezavantajları da mevcuttur (98, 110).

Biyomateryaller; biyotolere, biyoinert ve biyoaktif maddeler olarak üç temel grupta toplanır.

Biyotolare maddeler, kemik dokusuna yerleştirildiklerinde, iyileşme süreci içerisinde etrafında fibröz bir bağ dokusu oluştururlar. Bu tür maddeler doğrudan kemikle temas halinde değildirler. Burada osteogenez oluşumu söz konusudur. Fraktürlerin fiksasyonunda kullanılan kobalt-krom esaslı miniplaklar ve vidalar bu sınıfa girerler.

Biyoinert maddeler, kemik doku içine yerleştirildiklerinde iyileşme süreci içerisinde etraflarında fibröz bağ dokusu oluşmadan materyal ile kemik dokusu arasında doğrudan temas meydana gelir. Burada temas osteogenezi söz konusudur. Titanyum ve alüminyum oksit seramikler bu gruba örnektir (79, 80).

Biyoaktif maddeler, kemik doku içerisine yerleştirildiklerinde iyileşme süresi içinde doku ile kimyasal olarak bağlanırlar. Burada birleşme osteogenezi söz konusudur. Bu maddelerin temel amacı yerleştirildikleri defekt alanında kemik hücrelerinin mitotik aktivitesini artırarak yeni kemik oluşumunu hızlandırmaktadır. Hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat bu gruba dâhildir (79, 80).

Biyoaktif cam, cam iyonmer, alüminyum oksit, kalsiyum sülfat, α -trikalsiyum fosfat ve β - trikalsiyum fosfat (α -TCP ve β -TCP) gibi kalsiyum fosfatlar, sentetik hidroksiapatit (HA) ve rezorbe olan sentetik polimerler gibi birçok sentetik materyaller mevcuttur. Bu materyallerden HA, rezorbe olmadan kemik oluşumu için bir çatı vazifesi görürken, β - TCP'in neredeyse hepsi rezorbe olarak yeni kemikle yer değiştirir (95).

Biyoabsorbsiyon için değişik biyolojik etkilere sahip olmasına rağmen, hidroksiapatitin kimyasal yapısı kemiğe benzerdir. Hidroksiapatitin resorpsiyonu düşüktür ve uzun süre vücutta kalabilir. Bu sebeple hidroksiapatitin çok az miktarı yeni kemik dokusunun yerini alabilir (42). HA osteoindüktif özellik göstermez. Ancak osteokondüktif özelliği nedeniyle internal kemik büyümesi için pasif bir kaynak görevi görür (12, 73). Yapılan

bazı çalışmalarda hidroksiapatitin yapısına karbonat ya da stronsiyum gibi materyaller eklenerek osteokondüktif etkisi arttırılmaya çalışılmıştır. Bu karbonat grubu sayesinde kristal yapı güçlendirilmiş ve çözünebilirlik azaltılarak, hidroksiapatitin terapötik kapasitesi arttırılmıştır. Stronsiyum ilavesi ise osteoklastik aktiviteyi azaltarak, kemik rezorbsiyonunu geciktirmektedir (42). HA'in kullanım ve şekil vermedeki kolaylığı, ayrıca osteokondüktif özelliği, politetrafloretillen (PTFE)-HA bileşiminin yüz bölgesinde kuvvet binmeyen bölgelerin rekonstrüksiyonunda rahatça kullanılabilir greft amateriyali haline getirmektedir (111). HA tek başına ya da diğer materyallerle kombine edilerek sinus elevasyonunda yada diğer klinik uygulamalarda kullanılabilir (97).

β -TCP ise yeni damarlar ve kemik oluşumu için iskele görevi gören absorbe edilebilen bir bileşiktir. β -TCP alveolar kemik ve sinüs ogmentasyon uygulamalarında, periodontal ve periimplant kemik defektlerinin onarımında kullanılabilir (87). β -TCP ile köpeklerde yapılan bir çalışmada kemik oluşumunu sağladığı raporlanmıştır. Cerrahi operasyondan 3 ay sonra greft partiküllerinin rezorbe olduğu ve 6 ay sonra yüksek densitede kemik oluştuğu gözlenmiştir (112).

Değişik şekillerde biyoaktif camlar geliştirilmiştir. Bu materyal; silikon dioksit (%45), kalsiyum oksit (%24,5), disodyum oksit (%24,5) ve pirofosfattan (%6) oluşur. Uygulandığı zaman kollajen, büyüme faktörleri ve fibrine bağlanarak osteojenik hücrelerin ilerlemesini sağlayan pöröz matriks oluşturur (113). Klinik bir çalışmada Tadjodin ve ark. (114) bilateral MSTY'nde sadece otojen greft kullanımının ve %50 bioaktif cam-%50 otojen greft kullanma arasında herhangi bir fark bulamamışlardır.

2.1.10. MSTY'nde Kullanılan Alternatif Materyaller

2.1.10.1. Büyüme Faktörleri

Farklılaşmamış mezenşimal hücrelerin kemik hücrelerine dönüşmesini indükleyerek kemiğin formasyonu ve mineralizasyonunu artıran biyolojik mediatörlerdir. Büyüme faktörleri hedef hücrelerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak aktive olurlar. Bu mediatörler hücrel fenotipi kontrol eder ve undiferansiye mezenşimal hücrelerin osteoblast gibi özel hücrelere değişimini sağlarlar. Son on yılda, kemik rejenerasyonuna katkıda bulunduğu belirlenen bu büyüme faktörlerinin bazıları şunlardır:

1. Platelet-derived growth factor (PDGF)
2. Transforming growth factor- β (TGF- β)
3. Basic fibroblastic growth factor (bFGF)
4. Insulin-like growth factor I ve II (IGF-I and II)
5. Bone morfojenik protein (BMP) (97)

2.1.10.1.1. Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)

PDGF'ler yara iyileşmesindeki en yaygın büyüme faktörleridir. Bunlar kendilerine özel membran reseptörlerine sahip hücrelerde replikasyonu indüklerler. Osteoid üretmek, yeni kan damarları oluşturmak için bazal lamina salgılamak, mezenkimal kök hücrelerini, endotelial hücreleri ve fibroblastları kopyalamak amacıyla bu hücreleri stimüle ederler (115).

2.1.10.1.2. Transforming growth factor- β (TGF- β)

TGF- β ; büyüme, farklılaşma ve ekstrasellüler matriks sentezi dahil geniş bir yelpazede bir çok hücrel olayı etkiler (116). TGF- β birçok dokuda özellikle zenginleştirilmiş kemik, trombosit ve kıkırdakta bulunur. Bağ dokusu tamirine ve kemik rejenerasyonuna katkıda bulunan sitokinleri içermektedir. Aynı zamanda kemotaksisi indükler ve osteoblastik hücrelerde ekstrasellüler matriks oluşumunu stimüle eder (117).

2.1.10.1.3. Basic fibroblastic growth factor (bFGF)

Fibroblast büyüme faktörleri kemiğin ekstrasellüler matriksi içinde bulunurlar ve PDGF'ye benzer fonksiyonlara sahiptirler (117). FGF; mezenkimal hücre mitogenezi ve anjiyogenezi kritik rol oynamaktadır (118, 119). Temel fibroblast büyüme faktörü; epitelial hücreler, miyositler, osteoblastlar ve kondrositler dahil çeşitli hücrelerin farklılaşmasını ve büyümesini indükler (116).

2.1.10.1.4. Insulin-like growth factor I ve II (IGF-I and II)

Karaciğer tarafından üretilirler. Kan yoluyla taşınarak kemik iliğinden türeyen mezenşimal hücreler için kemotaktik bir faktör olarak etki ederler (120). Genellikle IGF'ler iskelet fizyolojisi ve patolojisinde önemli role sahiptirler (120). Aynı zamanda olgun osteoblastların çoğalmalarını stimüle eder ve onların değişik fonksiyonlarını düzenler (120). IGF-I ve IGF-II olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır. IGF-II kemikte en fazla bulunan büyüme faktörü olmasına rağmen, IGF-I'in etkisinin daha fazla olduğu

gösterilmiştir. Ratlarda ve insanlarda IGF-I kırık iyileşmelerinde lokalize edilmiştir. Bu yüzden kırık iyileşmelerinde büyüme faktörlerinin rollerinin etkinliği çalışmaları IGF-I üzerine yoğunlaşmıştır (116).

2.1.10.1.5. Bone Morphogenic Protein

Bone morphogenic proteinler (BMP), TGF- β ailesinin bir üyesidir ve büyüme faktörlerinin aksine kemik oluşumunu stimüle eder. BMP-2,4 ve 7'nin mezenkimal hücrelerin osteokondroblastik hücrelere farklılaşmasını uyarması ile kemik iyileşmesinde rol almaktadır (121). Kemik ve kırıkta üreten multipotent hücrelerinin farklılaşmasını uyarak etki eder (97). BMP'nin kemik rejenerasyonu üzerine pozitif etkisi olduğunu yapılan in vitro deneyler ile gösterilmiştir (122, 123).

2.1.10.2. Trombositten Zengin Plazma

Trombositten Zengin Plazma (TZP), kemik formasyonunda etkili ve insan kemiğinde bulunan büyüme faktörlerini de içeren otojen plazma hacmidir. Tek başına osteokondüktif özelliğinin bulunmaması sebebiyle otojen kemik veya diğer kemik greftleri ile kombine kullanımında kemik formasyonunu indükleme özelliğine sahiptir (24). TZP, hastadan alınan kanın santrifüj edilmesiyle elde edilen büyüme faktörlerini içerir. 1970'lerde 'fibrin yapıştırıcı' olarak tanımlanmış, tıp ve diş hekimliğinde yumuşak ve sert doku rejenerasyonunda kullanımı yaygınlık kazanmıştır (124-129). TZP hücresel büyüme, morfogenezis ve diferansiasyonu etkileyen kan kaynaklı büyüme faktörlerini 6-8 kat daha fazla içerdiğinden dolayı kemik ve yumuşak doku iyileşmesini desteklediği raporlanmıştır (130-136). Diş hekimliğinde pek çok çalışma TZP'nin yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (137), implantlar etrafında erken kemik formasyonu (138), maksiller sinüs ogmentasyonu prosedürlerinde kemik greftleriyle kombine olarak (139) ve periodontal cerrahide furkasyon ve kemik içi defektlerde (140) kullanılmasının faydalarını kanıtlamıştır.

TZP pek çok farklı şekilde elde edilebilmektedir. Bütün bu protokoller bazı noktalarda benzerlik gösterir; kan örneği ameliyattan hemen önce veya cerrahi sırasında antikoagülan içeren bir tüp içerisine alınır ve hemen santrifüj edilir. İlk santrifüj basamağı, en altta kırmızı kan hücreleri, en üstte aselüler plazma (trombositten fakir plazma), ortada ise trombositlerin konsantre olduğu "buffy coat" olarak adlandırılan beyaz kan hücrelerinin bulunduğu tabaka olmak üzere kanı üç tabakaya ayırır. Diğer

basamaklar pek çok protokolde değişmekle birlikte hepsinde amaç, kırmızı kan hücrelerini içeren tabakayla trombositten fakir plazma tabakalarını çıkararak buffy coat tabakasının elde edilmesidir. Son basamak ise, elde edilen trombosit konsantrasyonunun trombin ve/veya kalsiyum klorit (veya benzer faktörler) ile birlikte trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonunu sağlamak amacıyla karıştırılması ve bir şırınga yardımıyla cerrahi alana uygulanmasıdır (141).

2.1.10.3. Trombositten Zengin Fibrin (TZF)

Fibrin; plazmatik molekül olan fibrinojenin aktive olmuş halidir. Bu çözülebilir fibriller molekül plazma ve trombositlerin α -granüllerinde yüksek miktarda bulunur ve hemostaz sırasında trombosit agregasyonunda belirleyici rol oynar. Tüm koagülasyon reaksiyonlarının en son ürünü olan fibrinojen çözünebilir bir proteindir ve trombin sayesinde çözünemez bir yapı olan fibrine dönüşür. Polimerize fibrin jelde, hasarlı bölgenin ilk skatrisyel matriksini oluşturur. Biyolojik bir yapıştırıcıya dönüşen bu yapı, koagülasyon esnasında, ilk oluşan trombosit kümelerinin etrafında vasküler yapıya koruyucu bir duvar oluşturur (142).

Trombositler, kemik rejenerasyonunu ve yumuşak doku matürasyonunu sağlayan çok sayıda sitokin ve büyüme faktörü içerirler. Bu büyüme faktörlerinin hücre çoğalmasını, matriks remodelasyonunu ve anjiyogenezisi stimule etme potansiyelleri vardır (143). Choukroun ve ark. (144) tarafından geliştirilmiş bir 2. nesil trombosit konsantrasyonudur. Bu teknik ile trombosit ve lökositten zengin otolog bir fibrin matriks elde edilmektedir (145).

Diğer trombositten zengin ürünlerden farklı olarak bu teknikte bir antikoagülana, sığır kaynaklı trombine kalsiyum kloride veya herhangi bir jelleştirici maddeye ihtiyaç yoktur. Uygulanması basit ve maliyeti düşüktür. Teknikte cam kaplı plastik veya cam tüplere kan, bekletilmeden alınır ve protokole uygun olarak düşük devirde santrifüj edilir (146). Santrifüjle birlikte koagülasyon başlar ve tüpteki kan 3 katmana ayrılır: tabanda kırmızı kan hücreleri, en üstte trombositten fakir plazma ve ara katmanda TZF bulunmaktadır.

Ağız, diş ve çene cerrahisinde TZF'nin potansiyel kullanım alanları; yumuşak doku iyileşmesinin hızlandırılması ve güçlendirilmesi, diş çekimi ve kist enükleasyonu sonrasında, kemik greftleri ile birlikte yönlendirilmiş doku ve kemik rejenerasyonları

(YDR ve YKR) uygulamalarında, sinüs membran perforasyonlarının kapatılmasında membran olarak ve tek başına sinus lift uygulamalarında osteokondüktif greft materyali olarak sayılabilir. TZF'in bu özellikleri dolayısıyla lateral anrostomi ve krestal yaklaşım ogmentasyonunda uzun zamandan beri kullanılmaktadır (147, 148). MSTY işleminde greft materyali ile kombine kullanılan TZF'nin hızlı kemik oluşumu sağladığı rapor edilmiştir (146).

2.1.10.4. Kök Hücreler

Kök hücre, canlı vücudunda uzun süre boyunca bölünerek kendini yenileyebilen ve bu sayede farklılaşmış hücreler oluşturabilen farklılaşmamış hücelere denir. Yani farklı hücre türlerine dönüşebilme potansiyeline ve kendisini yenileyebilme gücüne sahip hücrelerdir. Vücudumuzdaki kas, karaciğer, cilt hücreleri gibi hücreler bölündükleri zaman yine kendileri gibi bir hücre oluşturken, kök hücreleri aldıkları sinyallere göre farklı hücre tiplerine dönüşebilirler. En önemli etkenler genler ve dış uyaranlardır. Kök hücreler, herhangi bir hücre topluluğunda hasar ya da ölüm meydana gelirse hangi hücreye ihtiyaç varsa o hücreye dönüşürler.

Bir hücrenin kök hücre olabilmesi için taşıması gereken özellikler (149);

- Kendi kendini yenileyebilme yeteneği ya da başlangıçtaki hücrenin karakterlerini taşıyan en az bir benzer hücre oluşturabilme yeteneği (self-renewal)
- Tek bir hücreden birden fazla seri hücrelerine farklılaşabilme (multi-lineage differentiation)
- Belli bir dokunun in-vivo fonksiyonel rekonstrüksiyonu

Normal vücut hücreleri bir başka hücre tipine dönüşemez ve sınırlı sayıda çoğalabilir ya da çoğalamazlarken, kök hücreler özelleşmiş hücelere dönüşebilir ve neredeyse sonsuza dek bölünme ve çoğalma yeteneğine sahiptirler. Kök hücreleri bir görevi yapmak üzere farklılaşmamışken, normal vücut hücreleri farklılaşmış olma özelliğine sahiptir.

2.1.10.4.1. Mezenkimal Kök Hücreler

Mezenkimal kök hücreler (MKH), erişkin kök hücre tipidir. Stromal kökenli oldukları için destek hücresi özelliği taşımaları, MKH'lerin tıbbın birçok alanında kullanım

potansiyelinin temelini oluşturmaktadır. Sayıca çoğaltılmaya elverişli, birçok dokudan elde edilebilen, dayanıklı hücrelerdir (150).

2.1.10.4.2. Mezenkimal Kök Hücre Kaynakları

Kemik iliği, en zengin kök hücre kaynaklarından biri olup MKH'ler için ana kaynak sayılmaktadır. Kemik iliğinde, mezodermden köken alan hematopoetik, endotel ve mezenkimal kök hücreler bulunmaktadır. Kemik iliği dışında birçok dokudan da MKH izole edilebilmektedir. Enzimatik yöntemler ile hücre izolasyonu yapılabilmektedir. Kemik, kas dokusu, diş pulpası ve maksillofasial dokular, karaciğer, lipoaspirasyon materyalleri, kordon kanı, kordon stroması, plasenta, amniyon sıvısı, sinovial sıvı, hatta periferik kandan da adezyon özellikleri nedeniyle ayrıştırılarak çoğaltılabilmeleri mümkündür (150). Son zamanlarda endometriyum ve adet kanından da MKH izole edilmiştir (151).

2.1.10.4.3. MKH'lerin Genel Özellikleri

MKH'ler başta konnektif doku kökenli hücreler (kemik, kıkırdak, yağ, tendon, stroma) olmak üzere birçok farklı doku hücresine (kalp, karaciğer, pankreas, sinir sistemi) farklılaşarak ve/veya solübl faktörler sentezleyerek doku/organ rejenerasyonuna katkıda bulunmaktadırlar. MKH'ler in vitro ortamda kök hücre özelliklerini koruyarak kolaylıkla çoğaltılabilmesi, hematopoezi desteklemesi, immünsüpresif özellikleri ile transplantasyon edildiklerinde red edilmemesi, ayrıca gen aktarımı kolaylığı nedeniyle birçok klinik alanda uygulama potansiyeline sahiptir (152).

Otojen hücre transplantasyonu ile kemik rejenerasyonu formu geliştirilen en umut verici tedavi kavramlarından biridir. Çünkü otojen greft kaynaklı donör alan morbidite, allojenik greftlerin immünojenite ve alloplastik materyallerin kaybedilmesi sorunlarını ortadan kaldırır (153). Başarılı doku yenilenmesi için hücre kaynağı önemli bir faktördür (154). Kemik iliğinden bazı multipotansiyel hücrelerin arasında stromal hücrelerin tanımlanması kemik rejenerasyonu yaklaşımı için umut verici bir alternatif oluşturmuştur (155, 156). Bu hücreler mezenkimal kök hücreler (157, 158) veya kemik iliği stromal hücreleri olarak adlandırılmıştır (159). MKH farklılaşmamış hücrelere çoğaltılabilen multipotent hücreler olarak düşünülmektedir. Kemik, kıkırdak, yağ, tendon, kas ve kemik iliği stroması dahil olmak üzere mezenkimal dokuların soy hücrelerine farklılaşma potansiyeline sahiptir (153, 154, 157). Doku mühendisliği

uygulamalarında potansiyel yararları nedeniyle yaygın ilgi görmektedir (153).

Bir grup çalışmacı kemik iliğinin tek başına yeterli defekt iyileşmesini sağladığı sonucuna varmışlardır (160-166). Ancak, yayınlanmış diğer birçok çalışmada segmental defektlerin iyileşmesinde sadece kemik iliğinin etkinliğini doğrulayıcı sonuçlar gösterilememiştir (167-169). Kemik iliği tek başına bir greft materyali olarak kullanılamamakta (170) ve bunun nedeni kemik iliğinin sıvı kıvamda olmasıdır. Ayrıca osteojenezisi desteklemek için yeterli süre defekt bölgesinde tutmak zordur. Bu sıvı kıvamı nedeniyle defekt alanında yeterli süre kalması için mekanik bariyer oluşturmak gereklidir. Buna ek olarak, nispeten daha fazla miktarda (örneğin defekt boyutundan daha fazla) kemik iliği gerekli olabileceği önerilmiştir (160, 169, 171). Osteokondüktif bir iskele bu hücreleri taşıma aracı olarak ve hücrelerin greft içinde tutulması için gereklidir. Araştırmacılar, osteojenez için yeterli süre alıcı sahada kalamaması nedeniyle hızlı rezorbe olan matrislerin yerine yavaş emilebilir, biyo uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilen iskele materyallerinin kullanılmasını önermektedirler (170). Pöröz, rezorbe olabilen HA matrisler ve β -TCP da kullanıma uygun malzemelerdir (170). Sentetik silikat bazlı pöröz HA, sentetik alfa trikalsiyum fosfat, işlenmiş insan kansellöz allogrefti ve işlenmiş sığır kaynaklı HA seramikleri kullanılan diğer malzemelerdir. Bütün bunlar onarım hücrelerinin büyümesini teşvik eden iyi yapılandırılmış ve biyouyumlu taşıyıcı özelliklerini sağlamaktadır (172-174).

İlk klinik çalışmada Smiler ve ark. (175) tarafından MKH onlay kemik ogmentasyonu için ksenogreft ve alloplastik greftler ile kombine edilerek kullanılmıştır. Çalışmacılar kemik iliğinden aspire edilen kök hücrelerin biyouyumlu iskele ile transplante edilmesiyle başarılı kemik rejenerasyonunu 5 hastada histolojik kanıtlarla göstermişlerdir.

Başka bir klinik çalışmada, Filho Cerruti ve ark. (176) kemik iliği kaynaklı mononükleer hücreleri, TZP ve allojenik kemik greft materyali ile kombine olarak onlay kemik ogmentasyonunda 32 hastada uygulamıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre greft materyalleri kortikal kemikle iyi bir şekilde kaynaşmıştır.

Yamada ve ark. (177) yayınladıkları vaka raporunda, MKH ve TZP karışımını, trombin/kalsiyum klorid karışımı ile kombine şekilde onlay ogmentasyon amaçlı kullanmışlardır. 7 ayın sonunda trafen frez ile biyopsi olarak implant yerleştirmişlerdir.

Radyolojik ve histolojik değerlendirmeler sonucunda yeterli kemik rejenerasyonu sağlandığı görülmüştür. Hastanın 2 yıllık takibinde herhangi bir komplikasyon izlenmemiştir.

Ueda ve ark. (178) yaptıkları çalışmada fibuladan ayrıştırılan MKH'leri, tavşanlarda gerçekleştirilen sinüs lift operasyonunda β -TCP ile birlikte kullanmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre β -TCP ile MKH'lerin birlikte kullanıldığı grupta lameller yapıya sahip yeni kemik oluştuğu görülmüştür.

Ohya ve ark. (153) yaptıkları çalışmada, iliak krestten alınan MKH'ler ve kansellöz kemik, TZP ile karıştırılarak 18 yetişkin tavşanın sinüs bölgesine uygulamışlar ve yeni kemik oluşumuna etkisini karşılaştırmışlardır. 2. Ayın sonunda hayvanların sakrifiye edildiği çalışmanın sonuçlarına göre, MKH-TZP karışımının, osteogenez ve kemik hacmi açısından otojen kemik-TZP karışımından üstün olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada, TZP her iki grupta da kullanıldığından, MKH'lerin osteojenik potansiyelinin ve oluşan yeni kemik miktarı açısından otojen kemik greftinden üstün olduğu anlaşılmaktadır.

Kemik iliği ksenogreft (179, 180) , demineralize kemik matrisi (165, 167, 181-183) ve seramik materyaller (166, 184, 185) gibi greft malzemelerini zenginleştirmek için kullanıldığında, kemik iliği veya taşıyıcı matrisin tek başına kullanılmasına göre daha hızlı ve tutarlı bir iyileşme görülür. Hatta bazı durumlarda otogreftler ile eşdeğer bir iyileşme oluşur (165, 167, 171, 185, 186).

2.1.11. Bariyer Membranlar

Bariyer membranlar, YDR ve YKR işlemlerinde defekt bölgesini iki kompartımana ayırmak için kullanılır (187). Bariyer membranlar, rezorbe olan ve rezorbe olmayan membran olarak ikiye ayrılır. Kemik dokusundan daha hızlı büyüyen yumuşak dokular sağlıklı bir kemik iyileşmesi veya yeni kemik oluşumu sürecinin önündeki en önemli engeldir. Bu yumuşak doku büyümesi osteogenezisi tamamen veya kısmen engelleyebilir. Çeşitli hayvan ve insan modellerinde yapılan çalışmalar; bariyer membran kullanımının, kemikleşme beklenen bölgeden yumuşak dokuyu ayrı tutarak, kemik rejenerasyonu artırdığını göstermektedir.

Membranların birtakım özelliklere sahip olması istenir:

- Biyouyumluluk: Membran yapısı yabancı cisim reaksiyonu oluşturmamalı,
- Örtücülük: Yumuşak dokuların defekt içine büyümesine engel olacak şekilde yara bölgesini kapatabilmeli,
- İstenilen sürede fonksiyon görmeli,
- Yertutuculuk: Defekt bölgesinin koruyabilmeli, baskılar karşısında dirençli olmalı,
- Kullanım kolaylığı: Klinik uygulama sırasında rahat bir şekilde bölgeye yerleştirilebilmeli,
- Hem üstündeki yumuşak dokuyla hem de kemikle iyi bir kaynaşma sağlamalıdır (188).

2.1.11.1. Rezorbe Olmayan Rejeneratif Bariyerler

Rezorbe olmayan membranlar;

- Biyouyumluluk açısından etkili bir bariyer fonksiyonu sağlar,
- Gereken süre boyunca doku büyümesi için alan sağlar,
- Performansları daha öngörülebilirdir,
- Uzun dönem komplikasyon riskleri düşüktür,
- Klinik olarak uygulanabilirlikleri basittir (189, 190).

Rezorbe olmayan membranların dezavantajları arasında yumuşak doku dehisensi olabilmekte ve bu bölgede açığa çıkan membrana bağlı gelişen enfeksiyon sonucu elde edilmek istenen kemik kazanç miktarını önemli derecede azaltmaktadır. Ayrıca ikinci bir cerrahi işlemle membranın çıkarılması gerekmekte, bu durumda ise rejener olmuş yeni kemiğin kaybına neden olabilmektedir. Hem maliyeti hem de tedavi süresini uzattığından sıklıkla tercih edilmezler. Bu dezavantajlarının üstesinden gelebilmek için 1980'lerden itibaren rezorbe olabilen membranlar araştırılmaya başlanmıştır (191-193).

Rezorbe olmayan membranlar politetrafloroetilen (PTFE) ve titanyum meshleri içermektedir.

Genişletilmiş Politetrafloroetilen

Genişletilmiş politetrafloroetilen (ePTFE); teflon yapıda poröz bir bariyerdir. Farklı kemik defektleri için farklı şekillerde üretilen bu materyallerin yaka ve gövde kısımları

farklı yapısal özellikte hazırlanabilir. Por çapları 0,2 – 5 µm arasındadır. Bu materyalin ağız ortamına açılması durumunda bile bütünlüğünü devam ettirir (194).

Nanopolitetrafloroetilen

Nanopolitetrafloroetilende sinterleme işlemi yapılmaz; bu da materyali daha esnek, manüplasyonu ve adaptasyonu daha kolay hale getirir. 0,2 – 0,3 µm'lik porlara sahiptir. Daha küçük porların, epiteliyal büyümeyi ve bakteriyel infiltrasyonu sınırlandırdığı düşünülmektedir (195).

Titanyumla Güçlendirilmiş PTFE

İki tabaka PTFE arasına yerleştirilmiş titanyumdan oluşur. Yüzey yapısı ve porları, bakteri geçişini ve tutunmasını engelleyecek şekilde dizayn edilmiştir. Yumuşak dokunun defekt bölgesine migrasyonunu azaltır. Bu sayede bölgede kemik oluşumu ve yeni oluşan vaskülerize yapılara elverişli ortam sağlar. Bükülmeyecek kadar sert, ancak yumuşak dokuyu perfore etmeyecek kadar da esnek yapıdadırlar. Yumuşak dokunun çökmesini ve greft üzerine kuvvet gelmesini engellerler (196).

2.1.11.2. Rezorbe Olan Rejeneratif Bariyerler

Rezorbe olan bariyerler, hayvan kaynaklı ya da sentetik polimerlerden üretilmiş olup yavaş hidrolize olurlar ya da enzimatik reaksiyonlarla çözünürler. Bu nedenle çıkartılması için ikinci cerrahi bir işleme gerek kalmaz. Günümüze kadar sıçan ve sığır kollajeni, öküz peritonu, polilaktik asit, poliglükolik asit, vikril, yapay deri ve dondurulmuş kurutulmuş dura mater gibi değişik kaynaklardan elde edilmişlerdir. Rezorbe olan membranlarda da ekspoz ve yumuşak doku dehisensi olma ihtimali vardır. Ancak membranın oral bölgeye ekspozu ile rezorbsiyonu hızlanmakta ve böylece yeni oluşmuş kemiğin kontaminasyon süresi kısalmaktadır. Rezorbe olan membranların yumuşak doku uyumunun daha iyi olmasına karşın yer tutuculuğu ve baskılar karşısında direnci daha kötüdür (197, 198).

Bu materyaller, vücut tarafından rezorbe edildiği için çıkartılmasına gerek kalmaz. Bu sayede morbidite ve doku hasarı riskini azaltmaktadır. Ancak bunun yanında bazı dezavantajları mevcuttur. En önemli dezavantajı, yeni kemik oluşumunu direkt olarak etkileyen rezorbsiyon sürelerinin ve derecelerinin tahmin edilememesidir (199). Membranlar ekspoze olduğunda ya da komşu dokularda bir inflamatuvar reaksiyona neden olduğunda, makrofajlar ve nötrofillerin enzimatik aktiviteleri nedeniyle hızlıca

rezorbe olurlar. Bu durum membranın ekspozite olan bölgede yapısal bütünlüğünü etkiler ve bariyer olarak görev yapmasını engelleyerek yeni kemik oluşumunda başarısızlığa neden olur (189). Ayrıca bu tip membranlar, ilk yerleştirildiğinde yeterli alanı sağlamalarına rağmen bir süre sonra genellikle defekt içerisine çökerler ve rekonstrüksiyonun başarısızlığına neden olurlar (200).

Doğal Rejeneratif Bariyerler

Sığır veya domuzların Tip I veya Tip II kollajeninden hazırlanırlar. Tip I kollajen periodontal bağ dokuda bulunan temel bileşendir. Kollajen membranlar, çapraz bağlı yapıdadır ve hazırlanma şekline göre 4- 40 hafta arasında rezorbe olurlar.

Epitelyal hücrelerin migrasyonuna izin vermezler ve hemostaza katkıları vardır. Bağ dokunun atışmanına ve platelet agregasyonuna izin vererek erken bir pıhtı formasyonu oluşumuna yardım ederler. Zayıf immünojenite gösterirler, ePTFE membranlara kıyasla daha az ekspozite oldukları görülür ve buna bağlı olarak daha düşük enfeksiyon riski vardır (201-203).

Sentetik Rejeneratif Bariyerler

Laktik asit ve glikolik asidin polimerleri şeklinde bulunurlar. Bunların ester bağları 30 – 60 gün arasında çözünerek enflamatuvar reaksiyon oluşturabilme potansiyeli olan serbest asitleri ortaya çıkarırlar. Sentetik bariyerler de kollajen ve ePTFE bariyerler gibi klinik olarak başarılı sonuçlar vermektedir (204, 205).

Rezorbe olmayan membranların yukarıda bahsedilen dezavantajları nedeniyle, son yıllarda MSTY uygulamalarında sıklıkla rezorbe olan membranlar kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, lateral yaklaşımla yapılan MSTY uygulamalarında, açılan pencerenin rezorbe olan membranla kapatılmasının; membranın kollajen yapısı nedeniyle yeni kemik oluşumunu indüklediği (206, 207) ve implantın başarı oranını önemli derecede arttırdığı bildirilmiştir (208-210).

2.2. BİFOSFONATLAR

2.2.1.Tarihçesi

Bifosfonatlar(BF), dünya genelinde osteoporoz tedavisinde kullanılan, aynı zamanda kemiğin kemik tümörü, kemik metastazı, romatoit hastalıklar gibi primer ve sekonder hastalıklarından kaynaklanan kemik yıkımının önlenmesi ve tedavisinde kesin rol

oynayan bir grup farmakolojik ajandır.

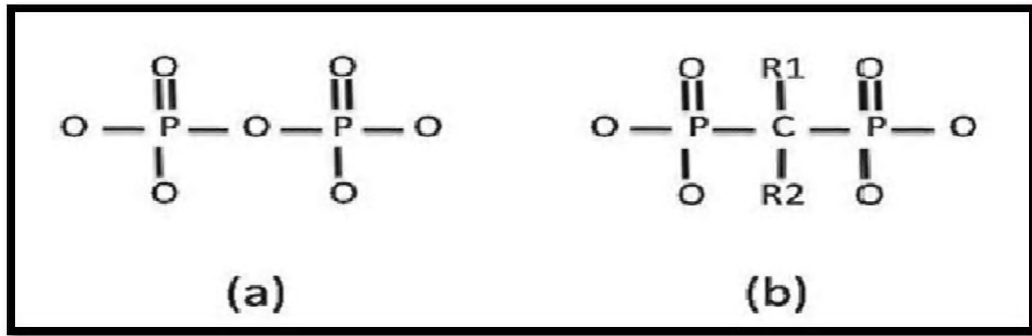
BF, 19. yy. ortalarında Alman kimyagerler Von Baeyer and Hoffmann tarafından üretilip, ilk defa endüstride petrol borularının içine kalsiyum tuzlarının yapışmasını engellemek için kullanılmışlardır. Ancak 1960'lı yıllarda deterjanların içerisinde ticari amaçlı kullanılmaya başlanmıştır. 1968 yılında bifosfonatların biyolojik özelliklerinin yayınlanmasıyla birlikte klinik olarak ilk defa böbrek taşı oluşmasını engellemek amacıyla kullanılmışlardır (211).

Günümüze kadar daha etkili yeni bifosfonatlar geliştirilmiş ve bunlar tıp alanında özellikle, osteoloji, ortopedi, cerahi (kazalar sonrası vs), onkoloji ve hematolojide yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bifosfonatlar günümüzde daha çok menopoz sonrası osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca kemik metastazı olan hastalarda kemoterapi boyunca kemik ağrılarını gidermek, kemik iliği ve kemikteki immun sistemlerin modülasyonunu sağlamaya yardımcı olmak amacıyla kullanılmaktadırlar (212).

2.2.2. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı

Kimyasal yapı olarak pirofosfatların analogları bifosfonatlardır (Şekil 8). Pirofosfatlar bir oksijene bağlanmış iki fosforik asitten oluşan en basit polifosfatlardır. BF, pirofosfattaki oksijenin yerine karbon içerirler ve yapısındaki fosfor- karbon-fosfor ile enzimatik veya kimyasal yıkıma dirençli hale gelirler (213).

BF iki yan zincire sahiptirler. R¹ yan zinciri bifosfonatların kemiğe bağlanma yatkınlığı üzerine etkisi varken, yan zincir olarak hidroksil grubu geldiğinde bileşiğin kemiğe bağlanma yatkınlığı artar. R² zinciri ise bileşiğin yan etki ve antirezortif gücünden sorumludur. Klinik olarak ilk kullanılan etidronat ve klodronat bileşikleridir olup etidronatta R² yan zincirinde metil, klodronatta ise bir halojen bulunur. Daha yeni bifosfonatlar olan alendronat, pamidronat ve risedronat R² pozisyonunda bir azot taşıdır.



PIROFOSFAT

BİFOSFONAT

Sekil 8. Pirofosfat ile analogu bifosfonat arasındaki moleküler farklılık (214)

Bifosfonatlar genel olarak üç grupta incelenmektedir. Bunlar;

- 1.kusak bifosfonatlar (etidronate, clodronate, tiludronate)
- 2.kusak bifosfonatlar (alendronate, ibandronate, pamidronate)
- 3.kusak bifosfonatlar (risedronate, zolendronik asit) dır.

Sıçanlarda etidronatın kemik rezorbsiyonunu inhibe etme gücü 1 olarak kabul edildiğinde, alendronatın 100-1000, zolendronik asitin ise 10000 olduğu bilinmektedir (213). Etki güçlerine göre en düşükten en yükseğe; etidronat, klodronat, tiludronat, pamidronat, alendronat sodyum, risedronat, ibandronat ve zolendronat olarak sıralanabilirler.

Bifosfonat grubu ilaçlar nitrojen içeriğine göre ikiye ayrılırlar:

- Nitrojen içerenler (alendronat, risedronat, pamidronat, ibandronat, zolendronik asit)
- nitrojen içermeyenler (etidronat, klodronat) (215) (Tablo 1)

Tablo 1. Bifosfonatların ticari preparatlar şeklinde sınıflandırılması (215)

Jenerik	Doz	Formülasyon	Kullanım	Nitrojen	FDA Onayı
Alendronat	10mg	Oral	Günlük	+	1995
	70mg	Oral	Haftalık		
Risedronat	5mg	Oral Oral	Günlük	+	1998
	35mg		Haftalık		
Zolendronat	4-5mg	IV	Aralıklı	+	2001
Ibandronat	2-5mg	Oral Oral IV	Günlük	+	2003
	150mg		Aylık		2005
	3mg		Aralıklı		2006
Pamidronat	90mg	IV	Aralıklı	+	1991
Tiludronat	200mg	Oral	Aralıklı	-	1997
Etidronat	400mg	Oral	Aralıklı	-	1977

2.2.3. Bifosfonatların Etki Mekanizmaları

Kemik rezorpsiyonu olan bölgelerde osteoklastların gelmesi ile aktive olurlar. Aktive olan bifosfonatlar, osteoklastların kemik rezorpsiyonunu oluşturmak için gerekli olan kemik yapısı modifikasyonlarını gerçekleştirmelerini engellerler. BF, olgunlaşmış osteoklastlara ve aynı zamanda olgunlaşmamış ve öncü osteoklast hücrelerine de etki gösterebilirler. Asırı dozları etki ettikleri bölgelerde kemik doku rejenerasyonunu da bozduklarından dolayı, kemik doku iyileşmesinde gecikme ve spontan kırıklara neden olmaktadır (216, 217).

Hüresel düzeyde incelendiğinde bifosfonatların etkisi bes mekanizma ile olmaktadır. Bunlar;

1. Osteoklast öncül hücrelerinin aktivasyonu ile öncül hücrelerin olgun osteoklastlara dönüşümünün engellenmesi,
2. Osteoklastların kemige kemotaksisi ve tutunmasının engellenmesi,
3. Erken apoptoz nedeniyle osteoklastların yaşam süresinin kısaltılması,
4. Osteoklast aktivitesinin inhibisyonu,
5. Kemik mineralinin çözünme hızının azaltılması (218-220).

Yapılan çalışmalar bifosfonatların osteoklast üretimi, farklılaşması ve morfolojisini de etkileyerek apoptozisine neden olabildiğini böylece osteoklastların sebep olduğu kemik rezorbsiyonuna etki edebildiğini göstermiştir (221, 222).

BF, iskelet sisteminin etki edeceği bölüme ulaştıktan sonra osteoklastlardaki hücre içi etkilerinden dolayı kemik rezorbsiyonunu her yerde inhibe ederler. Nitrojen içeren bifosfanatların(N-BF) ilk etkisi osteoklast fonksiyonunu bozmak ve osteoklastların neden olduğu kemik rezorbsiyonunu azaltmaktır. N-BF'ler apoptozise neden olabilirler ancak etki etmeleri için apoptozis zorunlu değildir (223).

Osteoklastlarla birleşen basit BF'ler, adenozin monofosfat (AMP) ile kondensasyona uğrar ve bu kondensasyon reaksiyonundan oluşan metabolitler hücre içine birikir. Hücre içi enzimlerin inhibisyonunu takiben hücrel fonksiyonlar bozulur ve kümülatif hücre sitotoksitesi, osteoklast apoptozisine sebep olarak kemik rezorbsiyonunu inhibe eder (224).

BF ayrıca osteoblastları ve kemik iliği stromal hücreleri etkileyerek osteoklastik aktiviteyi indirekt olarak inhibe ederler. Kemik rezorbsiyonu ve osteoklast formasyonu düzenlenmesinde etkili yapılar; Osteoprotegrin (OPG) ve Nükleer faktör kappa B ligand reseptör aktivatörü(RANKL) molekülüdür. RANKL osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunu indüklerken, OPG bu mekanizmayı bloke etmektedir. Normalde osteoblastlar, osteoklast toplanmasını artırır ve osteoblast hücre yüzeyi RANKL ile hematopoetik osteoklast prekürsör hücrelerindeki RANK etkileşimi ile aktive eder. Bu etkileşimi korumak için osteoblastlar OPG salgılar. OPG, osteoklast toplanmasını inhibe etmek ve osteoklast–osteoblast dengesini kontrol etmek için RANKL ile RANK için yarışan çözünebilir sahte hedef reseptörlerdir (225). BF, kemik iliği stromal hücreler ve osteoblastlar aracılığı ile RANKL ekspresyonunu inhibe eder ve OPG üretimini artırır. Böylece RANK – RANKL etkileşimi bozulur. Bu sinerjistik olaylar osteoklast toplanmasının supresyonunu ve kemik resorbsiyonunun azalmasına sebep olur (223). Yapılan çalışmalar, bifosfonatların osteoblast diferasyonunu stimüle etmesiyle kemik mineral yoğunluğunu artırdıklarını göstermiştir (226).

2.2.4. Bifosfonatların Farmakodinamik Özellikleri

BF, oral biyoyararlanımı düşük lipofilik ve polar özellikleri nedeniyle oldukça kötü olan ilaçlardır. Yüksek dozlarda verildiğinde biyoyararlanım oranı artar. Ayrıca bireyler

arasında fazla değişme gösterir. Bu durum, etidronat gibi rezorbsiyon- mineralizasyon inhibe eden dozları birbirine yakın olan ilaçlarda sorun yaratabilir.

Emilen bifosfanatın %70-80'i kemikler tarafından tutulur, geriye kalan kısmı ise idrar ile değişmeden atılır. Kemik tarafından tutulan bifosfanat miktarı kişinin cinsiyetine, yaşına ve verilen ilacın içeriğine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bu oran klodronat için %20, etidronat için %50, alendronat ve pamidronat için biraz daha fazladır. Bifosfanatlar, özellikle IV pamidronat, başta karaciğer ve dalak olmak üzere bazı organlarda birikebilirler. Bu birikim, ilaç yüksek dozlarda yapıldığında daha açık görülmektedir. Metaller ile oluşan kompleks yapılardan dolayı bir bölümü kemik dışındaki dokularda birikmektedir. Daha sonra bu kompleks yapılar makrofajlar tarafından fagosite edilir. Kanda oluşan agregatların, ilacın yüksek dozda ve hızlı IV yolla verilmesi sonucunda oluştuğu düşünölmektedir. Bu durum böbrek yetersizliğine neden olabilir. Bu nedenle yüksek dozlardaki bifosfonat infüzyonları dikkatli yapılmalıdır.

Bifosfonatların kandaki yarılanma ömrü 0.5-2 saat arasında değişir. Kemiğe çok hızlı geçerler ve ilk geçişte hepsi tutulur. Kemik yapım-yıkım hızının fazla olduğu bölgelerde daha fazla tutulurlar (227-229).

Bu ilacın eliminasyonu aktif kemik rezorbsiyonu sırasında iskelet sisteminden çok yavaş bir şekilde gerçekleşmektedir. Yarılanma ömrü aylar ölçüsündedir; muhtemelen kemikteki miktarın bir kısmı ilaç kesilse bile ömür boyu kemikte kalır (230).

2.2.5. Bifosfonatların Kullanım Alanları

Bifosfonatlar günümüzde, kemik metastazlarının önlenmesi ve tedavisinde (226, 231-233), orta ve şiddetli malign hastalıklara bağlı artmış kan kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde (226, 233, 234), kemik kanserlerinde ağrının azaltılmasında (234-236), multipl miyelom olgularında (226, 231, 235), Paget hastalığı ile osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır (226, 231, 233-235, 237).

2.2.6. Bifosfonatların Yan Etkileri

Bu ilaçların sistemik kullanımı en sık karın ağrısı, bulantı, hazımsızlık, isal gibi gastrointestinal semptomlara sebep olurlar. Ayrıca bu ilaçlar, kısa süreli tad alma bozukluğu ve serum kalsiyum seviyesinde düşüş, nadir olarak da hipersensitivite reaksiyonlarına neden olurlar. Bifosfonatların hipersensitivite gösteren bireylerde,

hipokalsemi, böbrek yetmezliğinde, hamilelik, vitamin D yetmezliği, osteomalazi, ileri derecede gastrointestinal sistem rahatsızlığı olan bireylerde kullanımı kontrendikedir (230).

Bunların dışında dişhekimliği açısından direkt önemi olan yan etkiler gözlenmektedir. Bunlardan biranesi oral kavitede oluşan yumuşak dokudaki ülserasyonlardır. Muhtemelen bu ülserasyonlar ilacın oral kavitede uzun süre temas etmesiyle gelişebilmektedir (238). Bir diğeri ise kronik bifosfonat tedavileri sonucunda çene kemiklerinde osteonekrozis gelişebilmesidir (226). Bu osteonekrozlar, çene ve yüz cerrahisi açısından en önemli yan etki olarak kabul edilmektedir (239).

2.2.7. Bifosfonatlara Bağlı Çenelerde Gelişen Osteonekroz (BRONJ)

Bifosfonatlara bağlı osteonekroz, bu ilaçları kullanan ancak baş ve boyun bölgelerine radyoterapi almamış hastalarda, oral kavitede görülen nekrotik kemik gelişimi olarak tanımlanmaktadır (240). Bu nekrozlar her iki çenede veya damakta belli bir bölgede kemiğin açığa çıkması ve bu durumun en az 6-8 hafta iyileşmemesi ile karakterizedir (215). BRONJ'un belirtileri ağrı, şişlik, cerahat akışı, ilgili bölgede hissizlik, yumuşak doku ülserasyonları ve diş kayıpları olarak sayılabilir (241). Çeneye yayılma gösterebilen nekroz alanları ağrılı ya da ağrısız olabilirler. Vakaların yaklaşık olarak %80'i ağrısız lezyonlar şeklindedir ve % 69'u diş çekimi sonrası veya ağız içi cerrahi bir işlem sonrası meydana gelmektedir (242).

Migliorati tarafından ilk olgu 2003 yılında bildirilmiştir. BRONJ'un fizyopatolojisi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bifosfonatların osteoklastlar üzerindeki inhibe edici etkisinin kemiğin yeniden yapılanmasını ve muhtemelen anjiyogenezisi baskıladığı, bunların sonucunda da osteonekroza neden olabileceği öne sürülmüştür (243). Kemiğin şekillenmesi için sağlıklı bir kan akımı şarttır. Bu nedenle bifosfonatların kemiğin yeniden yapılanmasındaki baskılanmanın yanında kemik içindeki kan akımını da değiştirebileceği ve osteonekroz gelişimi için bir ortama neden olabileceği bildirilmiştir (240).

Bifosfonatların alveol kemiği gibi yüksek yenilenme potansiyeline sahip kemiklerde daha fazla emilimine neden olmaktadır. Bifosfonatlar ile kemik turnoverindeki baskılanma sonucunda osteoklastların nekrotik kemiği uzaklaştırmadaki yetersizlik, osteoblast ve osteoklastlar arasındaki uyumsuzluk neticesinde oluşan daha yoğun

kemik, anjiogenez ve T hücre fonksiyonunun inhibisyonu, kemik yoğunluğundaki artış sonucunda vasküler yapılardan kan akımının azalmasına neden olur. Buna bağlı olarak oral mukozanın bütünlüğü bozulur, yara iyileşmesi gerçekleşmez ve çene kemiklerinin açıkta kalan bölgelerde sekonder enfeksiyonların oluştuğu, ilerleyen dönemde de osteonekrotik alanlara dönüştüğü düşünülmektedir (244). Bifosfonatların terapatik dozları osteoklastların kemik rezorbsiyonunu inhibe ederken, osteoblastları ise stimule ederler (245).

Kemikte rezorbsiyonun azalmasıyla birlikte kemik tamir metabolizması, büyüme-gelişme kapasitesi ve kalitesi bozulur. Travma, periradiküler lezyon, periodontal hastalık ya da dental işleme bağlı oluşan nekrozlarda osteoklastlar, nekrotik kemiği ortadan kaldırmak için gerekli aktivasyonu gösteremezler (239).

Nekrotik doku hacmi yeterli seviyeye ulaştığı zaman ise lokal değişiklikler başlar. Ağız boşluğunun geniş bir mikrofloraya sahip olması, oral bölgede asla aseptik bir ortam oluşturulamaması ve travmaya yatkın olması çene kemiklerinde osteonekroz oluşması riskini artırır. Dişler aracılığıyla çene kemikleri sürekli dış ortamla ilişki halindedir. Osteonekroz oranları %60 mandibula, %30 maksillada ve %10 her iki kemikte birlikte görülmektedir. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) tarafından belirlenen kemik metabolizması ile ilişkili serum parametreleri kalsitonin, tiroid stimulatör hormon, T4, T3, C-Telopeptit (CTX), N-Telopeptit, 25 Hidroksi vitamin D, kemiğe özgü alkalin fosfat, paratroid hormon, osteokalsin ve TLX telopeptittir. Bifosfonat kullanan hastalarda bu serum parametrelerinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (246, 247).

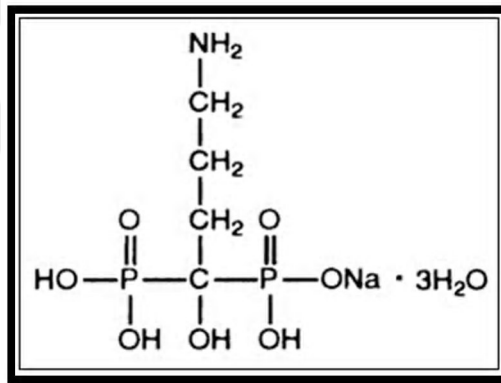
BRONJ gelişimi, oral bifosfonatlarda sürekli kullanımına bağlı 3. yıl itibariyle görülmeye başlanırken, IV uygulanan bifosfonatlarda 6 aydan daha kısa sürelerde görülebilir. Etkin bir tedavi protokolü olmayan bu vakalarda önleyici tedaviler önem kazanır. Sistemik uzun süreli antibiyotik kullanımı, antiseptik gargaralar ile semptomlar hafifletilmeye çalışılır. İlk tercih edilen antibiyotik penisilindir (248).

Durumun daha da kötüleşmemesi için invaziv cerrahi girişimlerden kaçınmak gerekir. Bu nedenle tedavide asıl amaç sekonder enfeksiyonu kontrol altına almaktır. Penisilin veya ikinci jenerasyon sefalosporinler, klorheksidin gargaraları, periyodik minör debridman ve yara yerinin düzenli lavaajı tedavinin temelini oluşturmaktadır (235).

2.2.8. Alendronat Sodyum (4-amino-1-hydroxybutylidene 1,1-diphosphate)

Alendronat ikinci jenerasyon nitrojen içeren bir bifosfonattır (213). İçerdiği amino grubundan dolayı güçlü ve selektif bir yapıya sahiptir. Diğer bifosfanatlaar gibi kemik rezorpsiyonu ve turnoverinin arttığı osteoporöz, paget hastalığı ve fibröz displazi gibi hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır (219).

Alendronat sodyum, 4-amino-1-hidroksibütülden-1, 1- bifosfonik asit ve monosodyum trihidrat tuzu şeklinde kimyasal yapısı tarif edilmektedir (Sekil 9). Formül ağırlığı 325,12 olup, formülü $C_4H_{12}NNaO_7P_2 \cdot 3H_2O$ şeklindedir. Beyaz, kristalin ve nonhigroskopik bir toz formundadır. Alendronat sodyum suda çözünürlüğü yüksekken, alkolde çok az çözünmekte, kloroformda ise hiç çözünmemektedir.



Sekil 9. Alendronat sodyumun kimyasal yapısı (249)

Kadınlarda osteoporözü önleme ve kortikosteroidlerin neden olduğu osteoporözü tedavi amaçlı günlük 5-10 mg veya haftalık 35-70 mg olarak kullanılır. Osteoporözün tedavisinde ise günlük 10 mg veya haftalık 70 mg olarak kullanılır. Paget hastalığında kullanılan alendronatın dozu ise 6 ay süresince günlük 40 mg'dır (250, 251).

FDA (Food and Drug Administration) ilaç sınıflandırmasına göre kalsiyum metabolizmasıyla ilişkili ilaçlar sınıfına giren ve Türkiye'de bulunan alendronat sodyum içeren preparatlar; Andante, Bonemax, Fosamax, Mecomax, Osalen, Osteomax ve Vegabon'dır.

Alendronat, kemikteki hidroksiapatit kristallerine bağlanırlar ve osteoklastik aktivite ile

kemik rezorbsiyonunun fazla olduğu alanlarda daha fazla bağlantı yapmaktadırlar. Ayrıca araştırmalar gösteriyor ki; kemik yüzeyindeki asidifikasyon artışı bağlanmış alendronatın serbest kalmasına neden olur ve bu bölgedeki konsantrasyon artışına bağlı olarak osteoklastların dalgalı membran yapıları bozulmuştur (252, 253).

Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar benzerlik göstermektedir. Bunlardan birtanesi, alendronatın protein-tirozin-fosfataz enzim grubununun direkt olarak inhibe ederek osteoklast hücre fonksiyonlarının yerine getirilmesini önlediği gösterilmiştir. Bu etki doza ve süreye bağlı olarak hücre içinde alendronatın konsantrasyonunun artışıyla gözlemlenmiştir (254). Aynı yıl alendronatın diğer bifosfonat grubundaki ilaçlardan farkı, kemik iliğinde oluşan osteoklast prekürsörlerinin osteoklastojenik potensiyellerini etkilemediğini ve bu etkinin olgunlaşmış osteoklastlar üzerinden olduğunu gösteren bir çalışmadır (255).

Alendronatın diğer etki mekanizmasından biriside, osteoklastlardaki kolesterol sentez yolunu (mevalonate yolu) engellemesiyle kemik inhibisyonuna neden olmasıdır. Bu yolun oluşturduğu çeşitli enzimler hücre fonksiyonlarında görev almaktadırlar (256).

Alendronat kemik turnoverini yavaşlatır ve bu özelliği sayesinde mineralizasyonu süresini artırmaktadır. Dolayısıyla kemik yoğunluğu ve kemik kalitesi de artmaktadır. Alendronata maruz kalan kemik dokusu biyomekanik anlamda direnç kazanmaktadır (257-259).

Diş hekimliğinde alendronat sodyum deneysel olarak çeşitli amaçlarla kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Alendronatın sistemik kullanımında ateş, akut faz proteinlerinin artışı gibi inflamasyonu artışı, gastrointestinal rahatsızlıklar ve oftalmik inflamasyon oluşumu gibi istenmeyen yan etkiler karşımıza çıkmaktadır (238, 260-263). Ticari preparat şekli oral olarak alınmaktadır ve yan etkileri bazı hastalarda şiddetli geçebilmektedir (264, 265). Daha önceden değişik yöntemler ile yapılan çalışmalar göz önüne alınarak diş hekimliğinde sistemik alendronatın istenmeyen yan etkileri nedeniyle ilaç lokal olarak kullanılmıştır. Daha sonraki yıllarda diğer araştırmacılar, alendronatı lokal uygulamış ve kemik doku üzerindeki etkinliğini göstermiştir (266-268).

Bazı araştırmacılar, kemik oluşumuna yardımcı olan greft materyalleriyle birlikte sistemik veya lokal alendronat kullanarak kemik rezorbsiyonunu önleme ve yeni kemik oluşumunu artırma üzerine çalışmalar yapmışlardır. Buna göre Aspenberg otojen kemik

grefti ile birlikte lokal uygulanan alendronatın etkisini incelemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak lokal alendronat uygulamasının otojen kemik greftinin rezorbsiyonunu azalttığı ve geciktirdiğini, bu etkisiyle de greftin erken dönem rezorbsiyonuna bağlı oluşabilecek mekanik başarısızlıkların önlenmesinde yararlı olabileceğini ileri sürmüştür (253).

Daha sonraki yapılan çalışmalarda ise alendronatın kemik grefti ile lokal uygulama miktarının, en etkili dozun ne kadar olacağını rapor etmişlerdir (253, 269, 270).

Nina MC Mathijssen ve ark. tarafından yapılan koyunların tibiasına yerleştirilen kemik grefti ile birlikte uygulanan lokal alendronatın farklı dozlardaki etkisini karşılaştırmışlar ve yüksek doz alendronat uygulamasının osteoblastları etkisiz hale getirdiklerini rapor etmişlerdir (271). Verron ve ark. koyunların vertebraına yuva açarak yaptıkları kemik grefti+alendronat kombinasyonunun osteoporötik kemikte yeni kemik oluşturduğunu göstermişlerdir (272). Reddy ve Kumar alendronatın jel formunu alveoler kemik kaybı olan bölgeye uygulayarak yeni kemik oluşumunu bildirmişlerdir (273). Toker ve ark. ratların kalvaryasında defekt açıp uyguladıkları otojen kemik grefti lokal ve sistemik alendronat ile kombine ederek karşılaştırmışlar ve olumlu sonuçlar bulmuşlardır (3). Ayrancı ve ark. tavşanların sinüsüne sistemik alendronat ile birlikte otojen kemik grefti ve deproteinize sığır kemiği yerleştirerek yeni kemik oluşumunu göstermişlerdir (1).

2.3. İLAÇ TAŞIYICI YENİ SİSTEMLER

Yeni bir ilaç etkin maddesi geliştirmek yüksek maliyete neden olur ve zaman alıcı bir süreçtir. Bu nedenle, var olan etkin maddelerin etkinliğini ve güvenilirliğini artırmak üzere etkin madde/maddelerin salım hızını/salım yerini kontrol etmek, dozunu/dozlama sayısını azaltmak, dayanıklılığını artırmak (fotodegradasyon, pH değişiklikleri gibi çevre koşullarına karşı korur) vb. farklı yaklaşımları gerçekleştirmek üzere ilaç taşıyıcı yeni sistemler geliştirilmiştir (274, 275).

Uygun bir ilaç taşıyıcı sistem, etkin maddeyi istenen doku ve/veya organa istenen hızda ve sürede taşınmalıdır. Etkin maddeyi istenen doku ve/veya organa taşıyan sistemlere hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler, etkin maddenin salım hızını kontrol eden sistemlere ise kontrollü salım sistemleri denir (276, 277).

Kontrollü salım sağlayan sistemler, hedef bölgede uzun süre sabit ilaç konsantrasyonu sağlarlar (278). Hedeflendirilmiş kontrollü etkin madde salımı sağlayan sistemler, klasik

dozaj formları ile karşılaştırıldığında; artırılmış etkinlik, azaltılmış toksisite, hasta uyuncu ve hasta rahatlığı açısından çok sayıda üstünlüklere sahiptirler (278, 279).

Bu sistemlerin üstünlükleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir (280, 281):

- İlaç alındıktan sonra istenilen süre boyunca etkin madde plazma konsantrasyonu sabit kalır. Hasta daha az sıklıkla ilaç alır ve küçük dozlarda tedavi sağlanır.
- Tedavi düşük dozlarla sağlandığı için etkin madde/maddelerinin yan ve toksik etkileri azaltılır/görülmez.
- Etkin madde/maddelerinin parçalanmasını önleyerek yarılanma ömürlerini uzatır.
- Kontrollü salım sistemlerinde hedeflendirme olanağı sayesinde etkin madde istenen doku ve organlara yönlendirilebilir.
- İlaç kullanımı sırasında yaşanan sorunlar (gece ilaç kullanma, unutma riski, kısa zaman aralıklarında ilaç kullanma durumları) ortadan kalkar.
- Terapötik indeksi dar olan etkin maddeler için uygundur.
- Uygulanan hastalarda yaşam kalitesi artar ve hasta bakımı kolaylaşır.

2.3.1. İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Hazırlanmasında Kullanılan Polimerler

Polimerler, değişmeyen dozlarda uzun bir zaman diliminde, ayarlanabilir bir salım ile hem hidrofilik hem de hidrofobik etkin maddelerin kontrollü salımını sağlarlar (282). Polimer bilimi ile farmasötik bilimlerin birleşmesi sonucunda, ilaç taşıyıcı sistemlerin gelişimi ve tasarlanmasında yenilik açısından (fiziksel durumdaki esnekliği, şekli, boyutu ve yüzeyi) önemli gelişme yaşanmıştır. Polimerik taşıyıcı sistemler, ya zamana bağlı ya da yere özgü kontrollü ilaç taşınmasının başarılması yönünde ilerlemeler kaydetmiştir (283).

Polimerler genel olarak başlıca iki grup altında incelenebilir:

- i. Biyoparçalanmayan polimerler
- ii. Biyoparçalanabilen polimerler

2.3.1.1. Biyoparçalanmayan Polimerler

Bu polimerler hidrofilik ya da hidrofobik yapıda ve biyolojik ortamda parçalanamayan polimerlerdir. Bu nedenle kronik toksisite bu polimerlerin en önemli sakıncaları

arasındadır.

Biyolojik olarak parçalanamayan polimerlere; selüloz türevleri (karboksi metil selüloz, selüloz asetat, etil selüloz), silikonlar (polidimetil siloksan) ve akrilik türevleri (poli(hidroksi etil metakrilat), poli(metoksi etil metakrilat), poli(metakrilik asit)) sayılabilir (283, 284).

2.3.1.2. Biyoparçalanabilen Polimerler

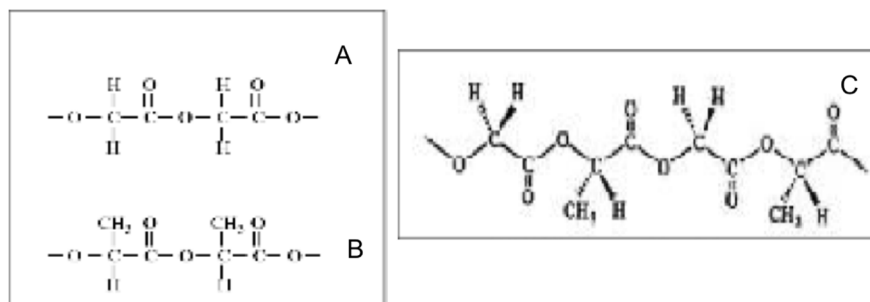
Dogal ve sentetik polimerlerdir. Toksisitelerinin olmaması/düşük olması, biyolojik sistemle geçimli olmaları ve biyolojik sistemden parçalanarak uzaklaştırılabilmeleri nedeniyle yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar (285).

Polimerlerin parçalanması, hidrolitik veya enzimatik mekanizmalarla veya her iki mekanizmanın da etkisiyle gerçekleşmektedir (285).

Polimerlerin parçalanmasını etkileyen faktörler:

- Amorf, kristal ya da yarı kristal yapıda olması,
- Molekül ağırlığı,
- Parçalanma mekanizması,
- Hangi koşullarda üretildiği,
- Sertleştirme ve saklama şartları,
- Sterilizasyon işlemi (gerektiğinde),
- Taşıyıcı sistemin uygulama yolu,
- Etki bölgesi (283).

Poliester bazlı polimerler, poli(laktik asit) (PLA), poli(glikolik asit) (PGA) ve bunların kopolimeri poli(laktik asit-ko-glikolik asit) (PLGA) ilaç taşınmasında en yaygın incelenen polimerlerdir (Şekil 10).



Şekil 10. PGA(A), PLA(B) ve PLGA(C)'nin kimyasal yapıları

2.3.1.2.1 Poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA)

PLGA (poli(laktik-ko-glikolik asit)), FDA onaylı olup, vücutta laktik asit ve glikolik asit monomerlerine kolayca deşredere olabilen ve deşredasyonu sırasında herhangi bir sistemik toksisite göstermeyen, biyoyumlu ve biyoparçalanabilir bir polimerdir. PLGA ile hazırlanan ilaç taşıyıcı sistemlerde, partikül boyutunun küçültülebilmesi, yapısal olarak dayanıklılık, ayarlanabilir yüzey özellikleri, kontrollü salım sağlanabilmesi gibi avantajlar gözlenmektedir.

PLA yapısındaki metil yan grubundan dolayı hidrofobik bir polimerdir ve metil grubunun sterik engel oluşturmamasından dolayı PGA'ye göre hidrolize daha dayanıklıdır. Poli(L-laktid) yarı-kristal (yaklaşık % 37 oranında kristalinite) yapıda iken poli(DL-laktid) ise yapısındaki düzensizliklerden dolayı amorf yapıdadır. PLA, kırılabilirlik ve düşük termal stabilite sakıncalarına sahiptir. PGA ise metil yan grubu içermez ve %45-55 oranında kristalin yapı göstermektedir. Bu yapısından dolayı, birçok organik çözücüde çözünmez. PLGA'nın elde edilmesinde glikolid ile kopolimerizasyon yapmak üzere L-laktid veya DL-laktid kullanılmaktadır. Glikolid:laktid oranları farklılaştırılarak PLGA'nın kristalinite derecesi kontrol edilebilmektedir (286, 287).

Bazı çalışmalarda PLGA kemik artışı sağlamak için kullanılmıştır. PLGA, boşluk doldurucu veya membran olarak hem maksilofasiyal hem de genel ortopedik uygulamalarda yaygın olarak kullanılır ve kemik iyileşmesini sağlamak üzere ilaç, protein ve büyüme faktörlerinin taşınmasında kullanılmaktadır (288).

2.3.2. Mikroküreler

2.3.2.1. Tanımı ve Özellikleri

Çapları birkaç μm ' den birkaç yüz μm ' ye kadar değişebilen, monolitik yapıda, mikro taşıyıcılardır. Mikrokürelerden beklenen başlıca özellikler; etkin maddeyi kontrollü şekilde salması, etkin maddenin yapı ve aktivitesini değiştirmemesi, etkin maddeyi hedef organ, doku ve hücreye taşınması, hedefe ulaşana dek etkin madde sızıntısı olmaması, in vitro ve in vivo koşullarda dayanıklı olması, düşük dozda ilaç kullanımına olanak sağlaması, düşük doza bağlı olarak toksisitenin azalması, biyolojik sistemlerle uyumlu olması, biyolojik olarak parçalanabilmesi ve parçalanma ürünlerinin toksik olmamasıdır (289).

2.3.2.2. Mikroküre Hazırlamada Kullanılan Polimerler

Mikrokürelerin hazırlanmasında doğal ve sentetik polimerler kullanılır. Doğal polimerler arasında lipitler, aminopolisakkaritler, proteinler, karbonhidratlar; sentetik polimerler arasında da biyolojik olarak parçalanabilen ve parçalanmayan polimerler sayılabilir. Doğal polimerler, biyolojik olarak parçalanabilir olmaları, metabolize edilebilmeleri, stabilite ve büyüklük dağılımlarının kontrol edilebilir olmaları ve suda çözünen ilaçlar için yüksek yükleme kapasitesi vermeleri nedenleriyle tercih edilirler. Sentetik polimerler ise, istenilen spesifikasyonlara göre sentezlenebilmeleri, hazırlama ve saklama süresince dayanıklı olmaları, fazla miktarda ve yüksek saflıkta üretilmelerini gibi üstünlüklerinden dolayı tercih edilirler (289).

Oral alendronat uygulamasında, zayıf biyoyararlanım, advers gastrointestinal etkiler ve absorpsiyonda birey içi ve yüksek bireyler arası değişiklik gibi olumsuzluklar, bölgesel kemik hasarının iyileştirilmesinde yeni arayışlara yöneltmiştir. Bu amaçla bifosfonat yüklü biyoparçalanır mikrokürelerin lokal uygulaması ile etkili bir tedavinin yanısıra etkin maddenin yavaş salımı lokal iritasyonun da önüne geçmek mümkündür (290).

Lokal uygulama amacı ile kontrollü salım sağlayan bifosfonatların formülasyonlarının geliştirildiği in vitro laboratuvar çalışmalarının literatürde mevcut olduğu ancak bu çalışmaların in vivo olarak yeteri kadar desteklenmediği görülmektedir. Bu açıdan bakıldığında MSTY’de kontrollü salım sağlayan alendronat sodyum formülasyonu geliştirilmesi ve ilk defa bu proje kapsamında in vivo deneylerin yapılması literatüre bu noktada oldukça yeni ve özgün katkılar sunacaktır.

Alendronat sodyum’ un ilaç taşıyıcı sistemler ile yapılan in vitro çalışmaları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Alendronat sodyum'un ilaç taşıyıcı sistemler ile yapılan in vitro çalışmaları

Taşıyıcı Sistem	Sonuç	Kaynak
PLGA Mikroküreleri	Enkapsülasyon etkinliği %13,24 bulunmuştur. Mikroküreler, bifazik salım profili göstermiştir. 48 saat ani salımı takiben 3 hafta boyunca salım göstermiştir.	Deca ve ark. (291)
PLGA Mikropartikülleri	Ortalama partikül büyüklüğü $210 \pm 90 \mu\text{m}$, enkapsülasyon etkinliği %75,12 $\pm 6,03$ bulunmuştur. Mikropartiküller 28 gün boyunca salım göstermiştir.	Li ve ark. (292)
PLGA Mikroküreleri	Üç farklı yöntemle hazırlanan mikrokürelerden F1'in (S/Y/S) ortalama partikül büyüklüğü $39,20 \pm 1,16$, enkapsülasyon etkinliği $0,2 \pm 0,4$; F2'nin (S/Y/Y) ortalama partikül büyüklüğü $35,74 \pm 1,97$, enkapsülasyon etkinliği $106,6 \pm 4,1$; F3'ün (K/Y/Y) ortalama partikül büyüklüğü $63,62 \pm 0,89$, enkapsülasyon etkinliği $86,1 \pm 1,6$ bulunmuştur. F2 13 gün boyunca salım göstermiştir. F3 10 gün boyunca salım göstermiştir.	Nafea ve ark. (293)
PLGA Mikroküreleri	PLGA mikrokürelerinin ortalama partikül büyüklüğü $39,13 \pm 0,30 \mu\text{m}$ enkapsülasyon etkinliği %77 bulunmuştur. Mikropartiküller 5 gün boyunca salım göstermiştir.	Samdancioglu ve ark. (294)
Kitosan Mikroküreleri	Kitosan mikrokürelerinin ortalama partikül büyüklüğü $109,28 \pm 0,63 \mu\text{m}$; enkapsülasyon etkinliği %70 bulunmuştur. Mikropartiküller 3 gün boyunca salım göstermiştir.	
Katı Lipit Nanopartikül	Katı lipit Nanopartiküllerin ortalama partikül büyüklüğü 98 nm; enkapsülasyon etkinliği %74,3 bulunmuştur. nanopartiküller 6 saat boyunca salım göstermiştir.	Hosny (295)
Eudragit® S100 ve Methocel® F4M mikropartikülleri (MP-F4M)	MP-F4M ortalama partikül büyüklüğü $11,7 \mu\text{m}$; enkapsülasyon etkinliği % $85,0 \pm 1,3$ bulunmuştur. Mikropartiküller 30 gün boyunca salım göstermiştir.	Cruz ve ark. (296)
Eudragit® S100 VEMethocel® K100LV (MP-K100)	MP-K100 ortalama partikül büyüklüğü $8,4 \mu\text{m}$; enkapsülasyon etkinliği % $82,2 \pm 1,1$ bulunmuştur. Mikropartiküller 30 gün boyunca salım göstermiştir.	

Eudragit® S100 ve mikropartikülleri (MP-EUD), Eudragit® S100 Methocel® E4M (MPE-E4M),	MP-EUD ortalama partikül büyüklüğü 14,1 µm; enkapsülasyon etkinliği % 100,1±0,8 bulunmuştur. Mikropartiküller 12,5 gün boyunca salım göstermiştir. MPE-E4M ortalama partikül büyüklüğü 7,3 µm; enkapsülasyon etkinliği % 80,7±2,5 bulunmuştur. Mikropartiküller 30 gün boyunca salım göstermiştir.	Cruz ve ark. (297)
---	---	--------------------

Yapılan literatür taramasında, maksiller sinüs bölgesinde DSK (deproteinize sığır kemiği) + lokal alendronat karışımının ve mikropartiküler alendronat formülasyonu + kemik grefti uygulamasının dolgu materyali olarak kullanıldığı başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu ilacın lokal olarak MSTY’ de ilk defa çalışılacak olması yine bilimsel açıdan özgün bir değer taşımaktadır.

Ayrıca çalışma kapsamında geliştirilecek olan alendronat sodyum yüklü PLGA mikropartikül formülasyonunun etkisi hem serbest haldeki alendronatın lokal uygulamasıyla hem de sistemik alendronat ile MSTY işleminde karşılaştırılacaktır. Çalışma sonunda elde edilecek veriler ile literatürdeki bu eksiklik de kapatılacaktır ve literatüre özgün katkılar sunacaktır.

MSTY işlemlerinde greft rezorbsiyonu ve olgun kemiğin oluşum hızı ile ilgili problemler halen mevcuttur. Çalışma kapsamında alendronat sodyumun PLGA polimeri ile mikroküre formülasyonu hazırlanarak uygulama bölgesinde kontrollü salım sağlaması amaçlanmaktadır. Böylece işlem yapılan bölgede bulunan alendronat daha fazla kemik yüzeyine yapışacaktır ve etkinliği de artacaktır. Bu sayede MSTY’de DSK + alendronat karışımı ile istenen kalitede kemik elde edilebilirse, rezorbsiyon miktarı azalacak, iyileşme süresi kısılacak ve dental implantların primer stabilitesi ve başarısı açısından daha kaliteli bir kemik oluşacaktır.

İleride yapılacak projelerde, benzer katabolik veya anabolik ilaçların lokal uygulamaya yönelik olarak kontrollü salım özelliğine sahip olarak üretilebilmesi ve deneysel çalışmaların yapılabilmesine yönelik özgün katkılarda bulunması oldukça muhtemeldir.

Ülkemizde daha kolay temin edilebildiğinden, bakımı kolay ve maliyeti de daha düşük olduğundan bizim çalışmamızda tavşan tercih edilmiştir. Tavşan maksiller sinüsü anatomik ve histolojik özellikleri açısından insandan farklı olmasına rağmen, deney

koşullarının standardizasyonu, tekrarlanabilirliği ve yüksek kemik turnoverına sahip olması gibi avantajları nedeniyle deneysel araştırmalar için uygun bir hayvan modelidir. (298, 299). Tavşan modelleri insan modelleri ile kıyaslandığında metabolik hızlarının 3-4 kat fazla olduğu bildirilmektedir. İnsanda biyomateryal uygulandığında 12-16 hafta olan bekleme sürecinin tavşanda 8 haftaya denk geldiği bildirilmiştir.

Bu çalışmada posterior alveolar maksillada 1-2 mm rezidüel kemik yüksekliği kalan vakalar taklit edilerek, deproteinize kemik grefti ve lokal salım gösteren sodyum alendronat karışımının maksiller sinüs tabanına yerleştirildikten sonra oluşan yeni kemik DVT, mikro-BT ve histomorfometrik olarak değerlendirildi.



3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma '217S772' proje koduyla TÜBİTAK-3001 kapsamında desteklendi ve "T.C. Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı" nın 16.08.2017 tarihli ve 17/077 sayılı etik kurul onayı ile yürütüldü.

Bu çalışma iki aşamada yürütüldü. Birinci aşamada laboratuvar ortamında kontrollü salım sağlayan bifosfonat formülasyonu geliştirilip ikinci aşamada ise bu formülasyonun tavşan deney modelinde in vivo değerlendirmesi yapıldı. Aşağıda bu aşamalarda yapılan yöntemler ve gereçler detaylı bir şekilde anlatıldı.

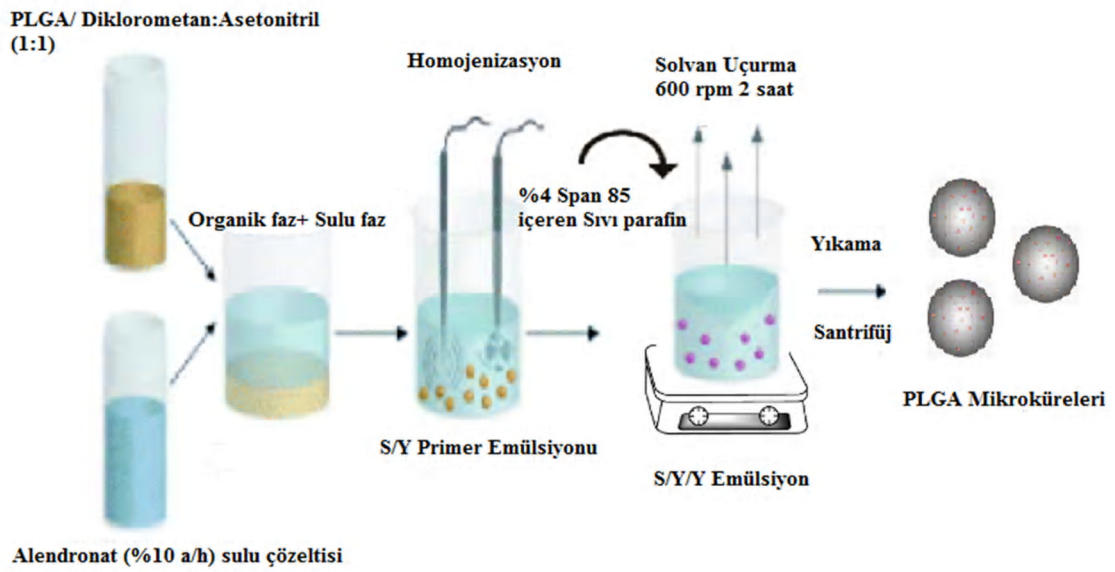
3.1.Birinci aşama

Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalından Doç.Dr. Yeşim AKTAŞ ve Arş. Gör.Sedat ÜNAL tarafından yürütüldü.

3.1.1.Boş ve Alendronat Sodyum Yüklü PLGA Mikrokürelerin Hazırlanması

Alendronat sodyum yüklü mikrokürelerin hazırlanması için yöntem seçiminde, yükleme etkinliğini olumsuz olarak etkileyebilecek etkin maddenin sudaki yüksek çözünürlüğü ve düşük molekül ağırlığı gözönünde bulunduruldu. PLGA mikropartiküllerin hazırlanmasında literatürde mevcut çoklu emülsiyon yöntemlerinden S/Y1/Y2 (Su/Yağ1/Yağ2) metodu kullanıldı. Literatürde bu yöntemle PLGA mikroküreleri başarı ile elde edilmiş ve yüklenen ilacın polimerik sistemden 13 gün boyunca kontrollü salımı sağlandı. Buna göre; 500 mg PLGA, 4 mL diklorometan: asetonitril (1:1) karışımında çözülerek organik faz elde edildi. %10 a/h alendronat sodyumun sudaki çözeltisi hazırlandı. 0,5 mL sulu alendronat sodyum çözeltisi organik faza ilave edilmiş ve 1 dakika süresince 1750 x g'de homojenize edilerek primer S/Y1 emülsiyonu elde edildi. Bu emülsiyon ise %4 oranında Span 85 içeren 50 mL sıvı parafin içerisinde emülsifiye edilip ve S/Y1/Y2 emülsiyonu eldesi için 2 saat süresince 600 rpm'de mekanik karıştırıcıda karıştırıldı. Karıştırma işlemi organik çözücünün tamamen uzaklaşması için

bir gece boyunca magnetik karıştırıcıda devam ettirildi. İşlemin kontrolü mikrokürelerin sertleşmesi ve çözücü kokusunun kalmamasıyla kontrol edildi. Elde edilen mikroküreler 660 x g'de santrifüj edilerek ayrılır ve n-hekzan ile yıkanarak, oda sıcaklığında kurutuldu. Boş PLGA mikrokürelerin hazırlanması için alendronat sodyum ilavesi haricindeki işlemler uygulandı. Mikrokürelerin hazırlanışı Şekil 11'de şematik olarak gösterilmektedir (293).



Şekil 11. Alendronat sodyum yüklü PLGA mikrokürelerinin hazırlanması (293)

3.1.2. Alendronat Sodyumun Spektrofotometrik Olarak Miktar Tayini

Alendronat sodyum uv ışığı absorbe edici kromofor grup içermediği için bir türevlendirme işleminin uygulanması gerekmektedir. Bu amaçla, literatürde mevcut bir yöntem olan (290, 300) ve kompleksiyometrik esasa dayanan spektrofotometrik tayin yapıldı. Yöntemin esasında türevlendirici ajan olarak CuSO_4 solüsyonu kullanılmakta ve türevlendirme işlemi sonucunda kompleks oluşturan Cu^{2+} ve alendronat sodyum 238 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak tayin edilmektedir. Miktar tayini amacıyla kullanılmak üzere açıklanan esasa dayanarak alendronat sodyum için 20 $\mu\text{g/mL}$ – 100 $\mu\text{g/mL}$ aralığında bir kalibrasyon doğrusu çizildi.

Miktar tayini validasyonu için doğrusalılık, özgünlük, kesinlik ve tekrarlanabilirlik, tayin sınırı, teşhis sınırı parametreleri analiz edildi (ICH Guideline on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2-R1,2005).

3.1.3. PLGA Mikrokürelerin Karakterizasyonu

3.1.3.1. PLGA Mikrokürelerin Morfolojisinin İncelenmesi

PLGA mikrokürelerin morfolojik özellikleri taramalı elektron mikroskopisi (SEM) yöntemiyle gerçekleştirildi. Bunun için sıvı haldeki örnekler vitroz karbon parçalar üzerine konarak oda sıcaklığında kurutuldu. Daha sonra palladyum-platin tabakasıyla kaplanmış ve kaplama kalınlığı kontrol edildi. Görüntüleme işlemi sırasında voltaj 1-3 kV, akım ise 0,5 mA olacak şekilde çalışıldı.

3.1.3.2. Mikropartiküllerin Partikül Büyüklüğü ve Zeta Potansiyeli Tayini

Su içerisinde süspansiyon haldeki mikrokürelerin partikül büyüklüğü ve polidispersite indeksi dinamik ışık saçılımı prensibi ile ölçüm yapan Zetasizer cihazı ile belirlendi. Mikrokürelerin zeta potansiyeli ölçümleri için yine aynı cihaz kullanıldı. Her formülasyon için ard arda üç ölçüm yapılarak, ölçümler sırasında cihazın sıcaklığı 25°C olacak şekilde ayarlandı.

3.1.3.3. Mikropartiküllerin Alendronat Sodyum Enkapsülasyon Etkinliğinin Belirlenmesi

20 mg mikroküre tartılmış ve polimerin çözülmesi için 5 mL diklorometan ilave edildi. Alendronat sodyumun su fazına geçmesi için, organik çözelti 10 mL sulu $1,5 \times 10^{-3}$ M HNO_3 çözeltisi ile 160 rpm'de for 20 dakika karıştırıldı. Sıcak su banyosu üzerinde organik faz uzaklaştırıldıktan sonra alendronat sodyum içeren sulu faz elde edildi. Enkapsülasyon etkinliğinin hesaplanması için aşağıdaki eşitlik kullanıldı (293).

$$\text{Enkapsülasyon Etkinliği (\%)} = \frac{\text{Enkapsüle Edilen İlaç Miktarı}}{\text{Başlangıçta İlave Edilen İlaç Miktarı}} \times 100$$

3.1.3.4. Mikrokürelerden Alendronat Sodyum Salımının İncelenmesi

In vitro salım çalışmalarında polimerik mikropartiküllerde sıkça kullanılan örnek alma ve ayırma yöntemi kullanıldı (301). Çalışmada mikroküreler 2 hafta süreyle kontrollü salım yaptığı görüldü. Alendronat sodyum yüklü PLGA mikrokürelerden ilaç salımının analizi, sink koşullar sağlanacak şekilde gerçekleştirildi. Bunun için 20 mg mikroküre 10 mL PBS (Phosphate buffered saline) (pH 7,4) içinde dağıtıldıktan sonra yatay çalkalayıcı su banyosunda 50 rpm ve 37°C'de inkübe edildi. Belirli zaman

aralıklarında (0, 0,5, 1, 4, 7, 10 ve 14.gün) alınan örnekler spektrofotometrik olarak yukarıda belirtilen yöntemle analiz edilmiş, alınan örnek miktarı kadar taze PBS tamponu salım ortamına ilave edildi (293, 294).

3.1.3.5. Mikrokürelerin in vitro Degradasyonu

Boş PLGA mikrokürelerin pH 7,4'te PBS içindeki kimyasal degradasyonu ortam pH'sındaki değişimin izlenmesi ile değerlendirildi. 20 mg boş PLGA 10 mL PBS (pH 7,4) içinde dağıtıldıktan sonra yatay çalkalayıcılı su banyosunda 50 rpm ve 37°C'de 2 hafta süreyle inkübe edildi. 0., 1., 7. ve 14. günlerde mikroküreler süzüldü. Süzüntünün pH'sı ölçülecek, mikroküreler ise partikül büyüklüğü, zeta potansiyel ve morfoloji yönünden değerlendirildi (293).

3.1.3.6. Stabilite Tayini

Formülasyonlar 2-8 °C'de ve 25 ± 2 °C ve $\%60 \pm 5$ bağıl nemde iklim dolabında 6 ay boyunca tutuldu ve 1, 3 ve 6. aylar olmak üzere en az 3 noktada örnek alınarak analiz için kullanıldı. Bu numuneler için etkin madde miktar tayini, partikül büyüklüğü, partikül büyüklük dağılımı ve zeta potansiyel ölçümleri yapılmış ve alendronat sodyum salım verileri karşılaştırıldı.

3.2. İkinci Aşama

Çalışmada 3500-4500g ağırlığında, 32 adet dişi Yeni Zelanda tavşanı (*Oryctolagus Cuniculus*) kullanıldı. Deneklerin tamamı Erciyes Üniversitesi deney hayvanları üretim merkezinden temin edildi. Tavşanlar yeterli hareket alanına sahip olmaları ve stressiz ortam sağlanması açısından her biri ayrı ayrı kafeslerde, 22 ± 2 °C oda sıcaklığında ve 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamın sağlanacağı koşullarda barındırıldı.

Posterior alveoler maksillada 1-2 mm kemik yüksekliği kalan vakalar taklit edilerek, her bir tavşanda tek taraflı olarak lateral sinüs duvarında MSTY yapıldı. Denek sayısı, verilerin istatistiksel olarak anlamlı olabilmesi adına, projenin hazırlanma aşamasında biyoistatistik bölümü ile yapılan ortak görüşmeler sonucunda belirlendi. Denekler rastgele dört gruba ayrıldı. Gruplarda yer alan denek sayıları ve uygulanan işlemler aşağıda özetlenmektedir:

Grup 1(Kontrol Grubu): 8 tavşanda maksiller sinüse sadece deproteinize sığır kemik (DSK) (0.25-1 mm kansellöz parçacıklı, Cerabone, Botiss, Zossen, Germany) grefti yerleştirilerek üzeri rezorbe olabilen kollajen membran (Collprotect, Botiss, Zossen, Germany) ile örtülüp kapatıldı.

Grup 2: 8 tavşanda maksiller sinüse sadece DSK grefti yerleştirilerek subkutan olarak 0,15 mg/kg sodyum alendronat (Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, ABD)(1) uygulandı. Literatürde sistemik alendronat ve kemik grefti uygulamalarının mevcut olduğu bilinmektedir. Bu grup lokal alendronat uygulaması ile etkinlik açısından karşılaştırıldı.

Grup 3: 8 tavşanda maksiller sinüse DSK greftinin literatürde bahsedildiği gibi (sodyum alendronat tozu salin ile karıştırılarak 1 mg/ml solüsyon elde edilerek, daha sonra bu solüsyonun içinde greft 5 dk. bekletildikten sonra yıkama yapılmadan işlem bölgesine yerleştirildi) (3) lokal olarak uygulanan sodyum alendronat ile kombine edilmiş hali yerleştirilip üzerine rezorbe olabilen kollajen membranı ile kapatıldı.

Grup 4: 8 tavşanda maksiller sinüse PLGA polimeri ile elde edilen sodyum alendronat yüklü mikroküreler DSK ile beraber uygulanarak üzeri rezorbe olabilen kollajen membran ile kapatıldı. Tablo 3'te deneklerin gruplara göre dağılımı verildi.

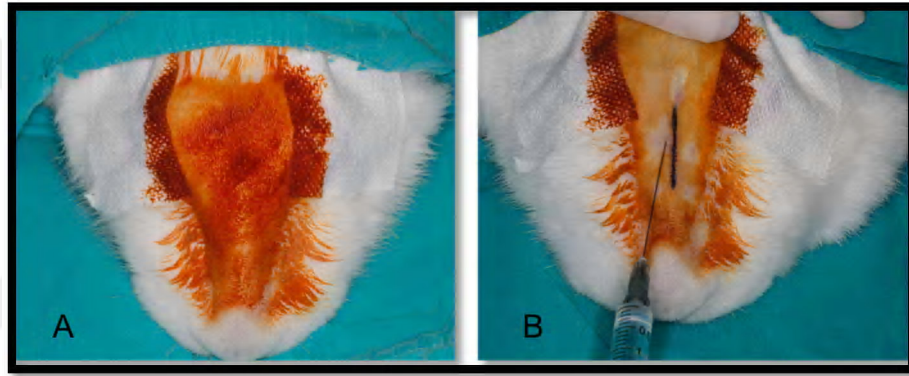
Tablo 3. Deneklerin gruplara göre dağılımı

Çalışma grupları	Kontrol	Sistemik alendronat	Lokal alendronat	Lokal alendronat + PLGA
Denek sayısı	8	8	8	8
Sinüs	8	8	8	8

3.2.1. Cerrahi Prosedür

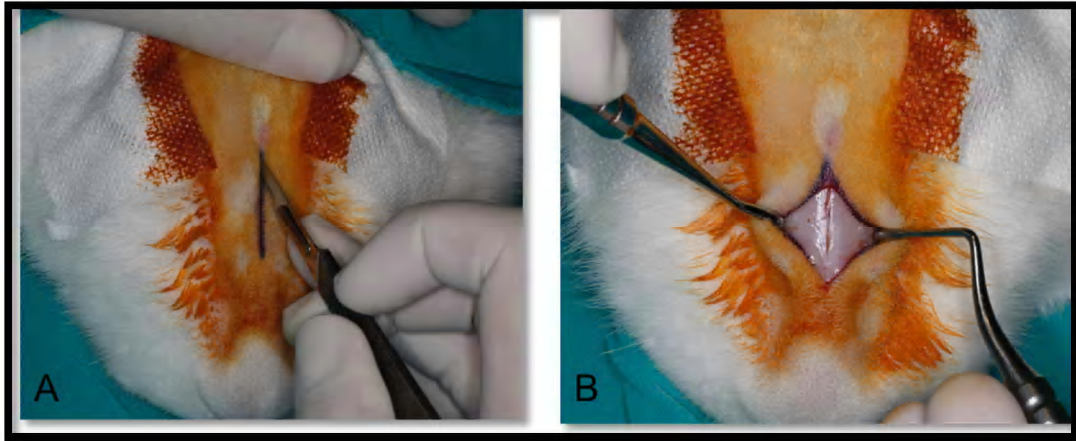
Deneklerin yiyecek ve içecek alımı ameliyattan 24 saat önce kesildi. Çalışmamızda kullandığımız tavşanlar 50 mg/kg ketamin HCL (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye), 5 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer, Almanya) I.M. ile genel anestezi altına alındı.

Deneklere anestezi uygulandıktan sonra, sekonder enfeksiyonu önlemek için profilaktik olarak 50 mg/kg Sefazolin (Cefamezin® IM Flakon, Eczacıbası, Türkiye) enjeksiyonu yapıldı ve analjezi amacıyla 1mg/kg Diklofenak (Diklofen®, Türkiye) kas içi enjeksiyon ile uygulandı. Göz kapağı refleksinin kaybolup kaybolmadığı kontrol edilerek anestezi derinliğinin yeterliliği anlaşıldıktan sonra tavsanların burun üst tarafında insizyonun yapılacağı bölge tıraş edildi. Operasyon sahası povidon iyot (Batticon, Adeka, Türkiye) ile temizlenerek steril örtüler ile operasyon sahası açıkta kalacak şekilde denek örtüldü (Resim 1A). Nazal dorsumun orta hattına lokal anestezi amacıyla 1cc artikain HCl (Ultracain D-S forte, Sanofi Aventis, Türkiye) enjeksiyonu yapıldı (Resim 1B).

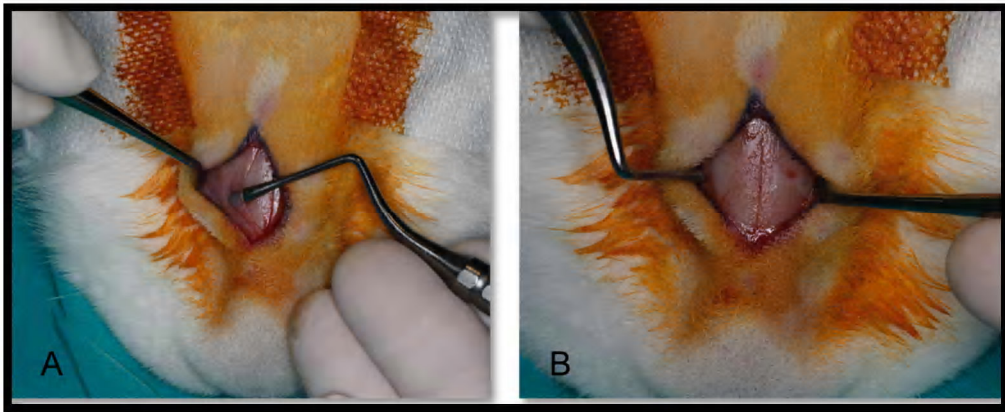


Resim 1. Ameliyat sahasının tıraş edilmiş ve povidon iyot ile temizlenmiş hali(A), Lokal anestezi enjeksiyonu(B)

MSTY işlemi: Tüm deneklere literatürde belirtildiği gibi standart MSTY prosedürü uygulandı (43). 15 nolu bistüri ile orta hatta yaklaşık 2 cm'lik insizyon yapıldı (Resim 2A). Cilt ve periostu içeren insizyon ile nazal kemik ve nazoinsizal sutur açığa çıkarıldı (Resim 2B). Resim 3'te periost ve nazoinsizal sutur görülmektedir.

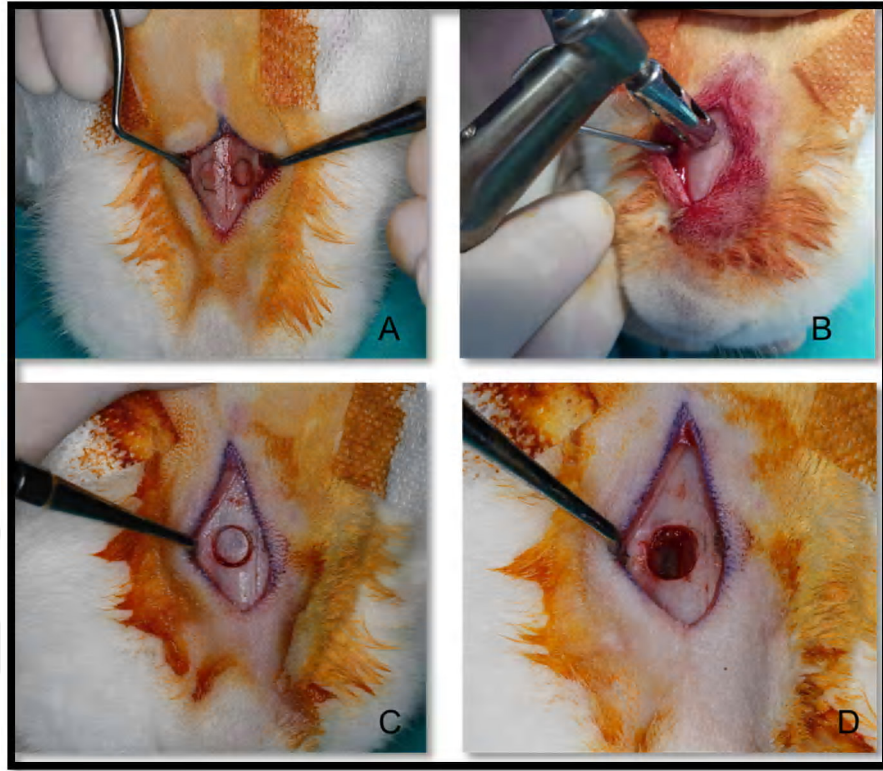


Resim 2. İnsizyon hattı(A), Cilt kesisi yapılmış hali(B)



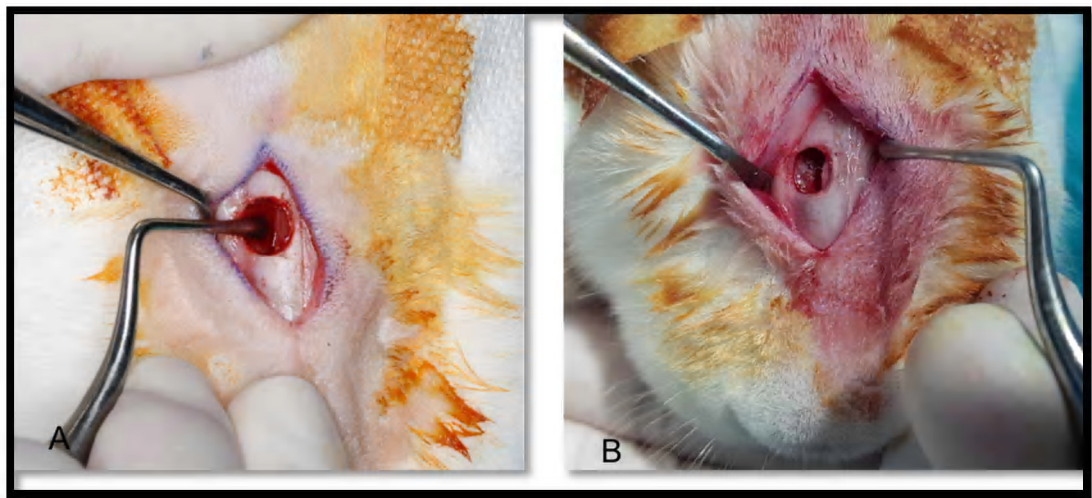
Resim 3. Periostun görüntüsü(A), Nazoinsizal sutur görüntüsü(B)

Trafen frez ile yaklaşık 5 mm çapında dairesel kemik pencere açıldı. Bu kemik pencere yaklaşık olarak nazofrontal suturun 2 cm anteriorunda, orta hattın ise 1 cm lateralinde açıldı (Resim 4).



Resim 4. Lateral kemik pencerenin işaretlenmesi(A), Trafen frezle kesilmesi (B), Dairesel kemik pencerenin kesilmiş görüntüsü(C), Sinüs membranının görüntüsü (D)

Bu işlem esnasında sinüs membranının perforasyonuna dikkat edilerek sinüs membranı anteroventral yönde dikkatlice kaldırıldı (Resim 5).



Resim 5. Sinüs membranı küretlerle eleve edilirken(A), Sinüs membranı eleve edildikten sonra(B)

Sinüs membranında perforasyon görülürse kollajen mebran ile tamiri yapıldı (Resim 6). Daha büyük perforasyon görülürse diğer sağlıklı sinüse geçildi.



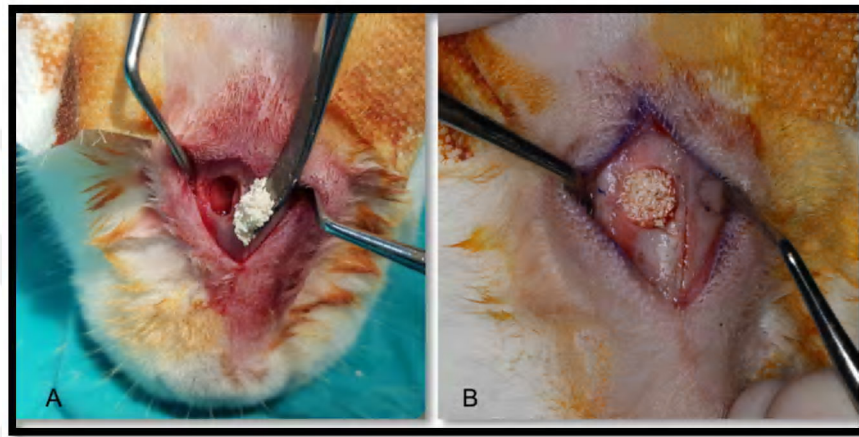
Resim 6. Sinüs membranının perfore olmuş görüntüsü

Çalışmamızda literatürde etkinliği kanıtlanmış DSK grefti kullanıldı (Resim 7).

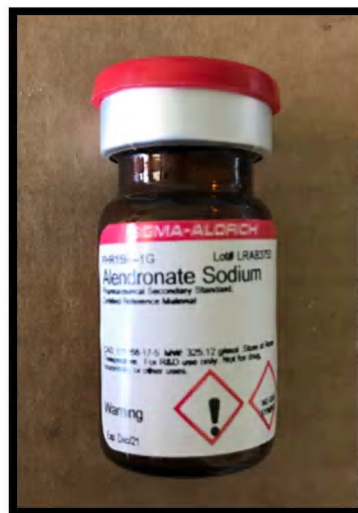


Resim 7. Deproteinize sığır kemiği ticari preparatı (0.25-1 mm kanselloz parçacıklı, Cerabone, Botiss, Zossen, Germany) (A-B), Greftin serum fizyolojik ile ıslanmış hali (C)

Sinüs membranı ve lateral sinüs duvarı arasında oluşturulan boşluk daha sonra 1. Grup 8 tavsanda maksiller sinüse DSK grefti (Resim 8), 2. Grup 8 tavsanda maksiller sinüse DSK grefti yerleştirildi ve bu gruba sistemik 150 µgr/kg sodyum alendronat (Resim 9) 8 hafta boyunca günlük subkutan olarak, 3. Grup 8 tavsanda maksiller sinüse DSK grefti ve 1 ml alendronat sodyumun salin içerisindeki çözeltisi (1mg/mL) karışımı, 4. Grup 8 tavsanda maksiller sinüse DSK grefti ve 1 mg alendronat sodyuma karşılık gelen mikrokürenin 1 ml salin ile elde edilen karışımı uygulandı (Resim 10).



Resim 8. Maksiller sinüslerin greft materyaliyle ogmentasyonu(A), Graftlerin yerleştirilmiş hali(B)



Resim 9. Alendronat sodyumun ticari preparatı (Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, ABD)



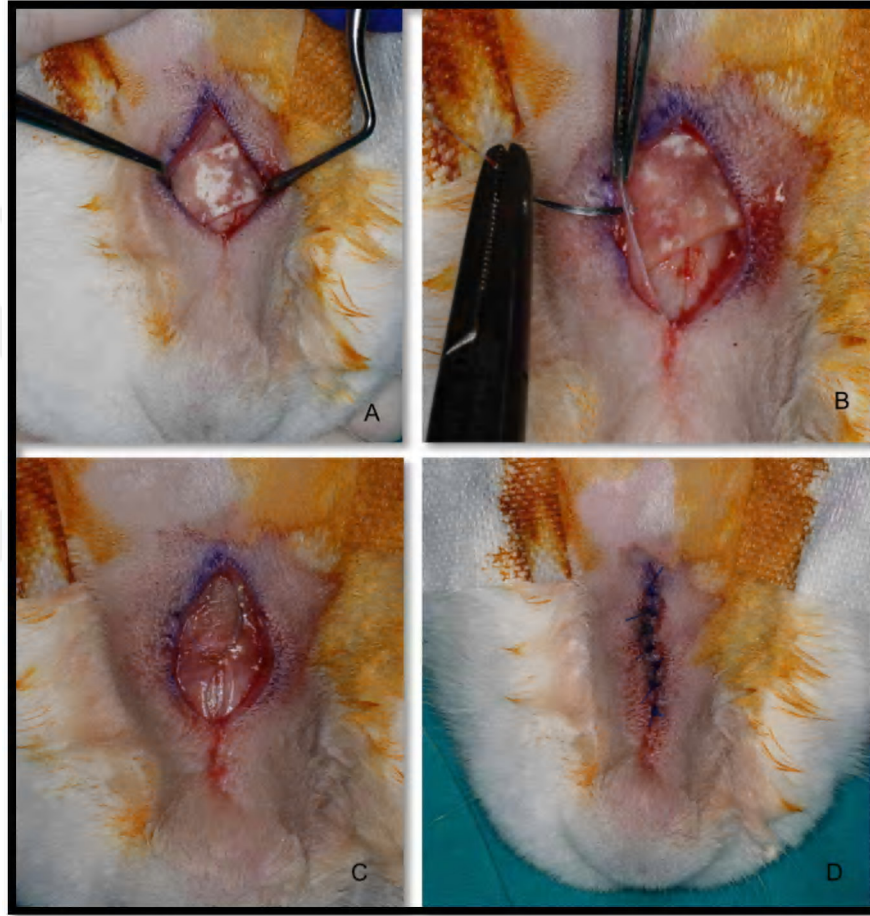
Resim 10. Alendronat yüklü PLGA mikro küreleri(A), DSK grefti ve alendronat yüklü PLGA(B), Graftin alendronat yüklü PLGA ile karışımı(C), Karışımın serum fizyolojik ile sulandırılmış hali(D)

Tüm gruplarda uygulanması planlanan greft materyalleri yerleştirildikten sonra oluşturulan pencerenin ön duvarına greft materyali ile doldurulan boşluğa yumuşak doku hücrelerinin göçünü engellemek amacıyla 10x10mm ebatlarında bariyer kollajen membran ile kapatıldı (Resim 11).



Resim 11. Kollajen membran ticari preparatı (Collprotect, Botiss, Zossen, Germany)(A-B)

Daha sonra periost ve cilt sütürlerle kapatıldı (Resim 12). Operasyondan hemen sonra başlanarak, üç gün süre ile enfeksiyonu önlemek amacı ile 50 mg/kg Sefazolin (Cefamezin® IM Flakon, Eczacıbası, Türkiye) enjeksiyonu yapıldı ve analjezik olarak 1mg/kg Diklofenak (Diklofen®, Türkiye) intramuskuler olarak uygulandı.



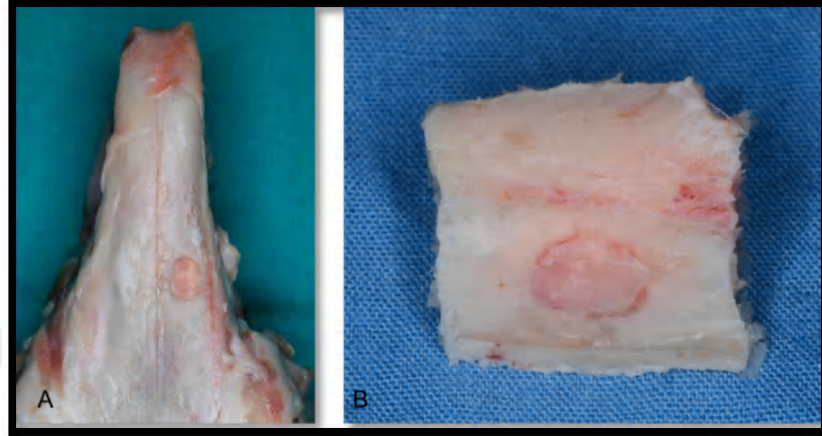
Resim 12. Kollajen membranın greftin üzerine uygulanması(A), Periosttan suture edilmesi (B, C), Cildin primer olarak kapatılmış görüntüsü(D)

3.2.2. Post-Operatif Dönem

Postoperatif dönemde 3 denek kaybedildi. Deney hayvanları kendi kafesleri içerisinde rutin beslenmelerine devam ettiler.

Sadece sistemik alendronat grubundaki 8 adet tavsana postoperatif dönemde 8 hafta boyunca günlük 150 µgr/kg dozunda alendronat enjeksiyonu subkutan olarak yapıldı.

Hayvanlara 8 hafta sonunda yüksek doz ketamin ve xylazine uygulanarak uyutuldu ve 50 mg/kg sodyum fenobarbitalin (Pentotal®) intrakardiak uygulandıktan sonra sakrifiye edildi. Sinüse greft yerleştirilen bölge rezeke edilerek çıkartıldı (Resim 13).



Resim 13. Tavşan kafatasında greft yerleştirilen bölge(A), Çevre kemikle birlikte rezeke edilen greft bölgesi(B)

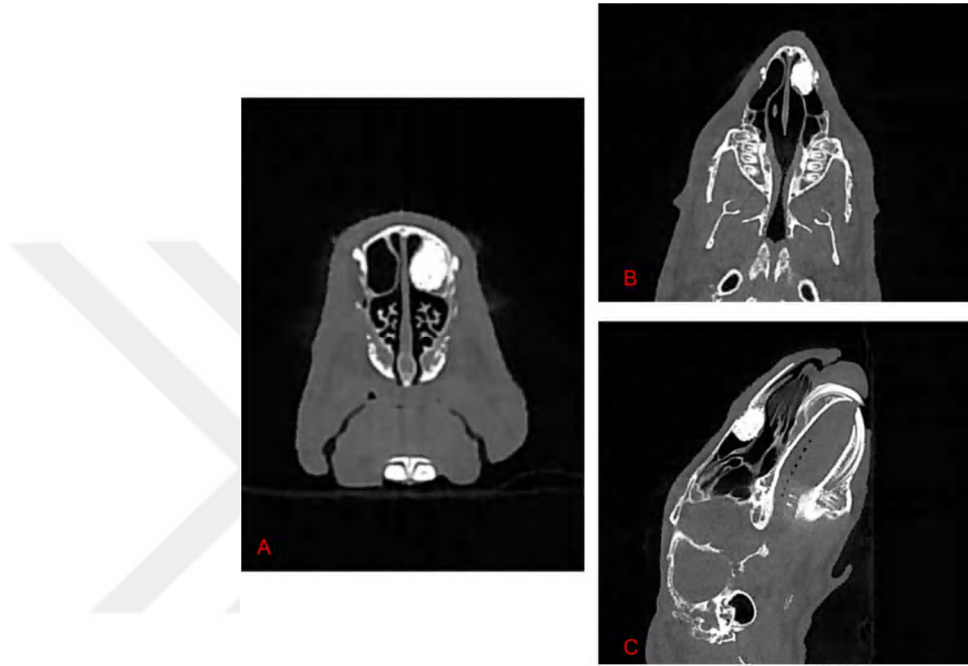
3.2.3. Dental Volumetrik Tomografi ile Görüntüleme

Deney hayvanlarının kemik grefti uygulandığı gün (T1) ve 2 ay (T2) sonra sakrifiye edildiğinde sinüs bölgesinin tomografisi alınarak bölgeye yerleştirilen greftin hacimsel olarak ne kadar rezorbe olduğu veya greftin etrafında ne kadar yeni kemik oluştuğu 3 boyutlu olarak değerlendirildi. Bu kapsamda Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi bünyesinde bulunan dental volumetrik bilgisayarlı tomografi cihazında (Newtom 5G, Verona, İtalya, 2005) (Resim 14) çekilmiş olan tavşan maksiller sinüsündeki kemik greftinin tomografi görüntüleri alındı (Şekil 12).



Resim 14. Dental volumetrik bilgisayarlı tomografi (Newtom 5G, Verona, İtalya, 2005)

Cihaz, ortalama 110 kVp ve 0,25 mm kesit aralığı ile konik ısın hüzme tekniği ile çalışmaktadır. Tüp-flat panel dedektör sistemi, denek başı etrafında 360°'lik tek bir rotasyon ile dönerken 16 cm yüksekliğinde ve 18 cm çapındaki silindirik bir alanda, her bir derecesinden bir görüntü elde etmek suretiyle toplam 360 adet hacimsel görüntü kazanacak şekilde islev görmektedir.

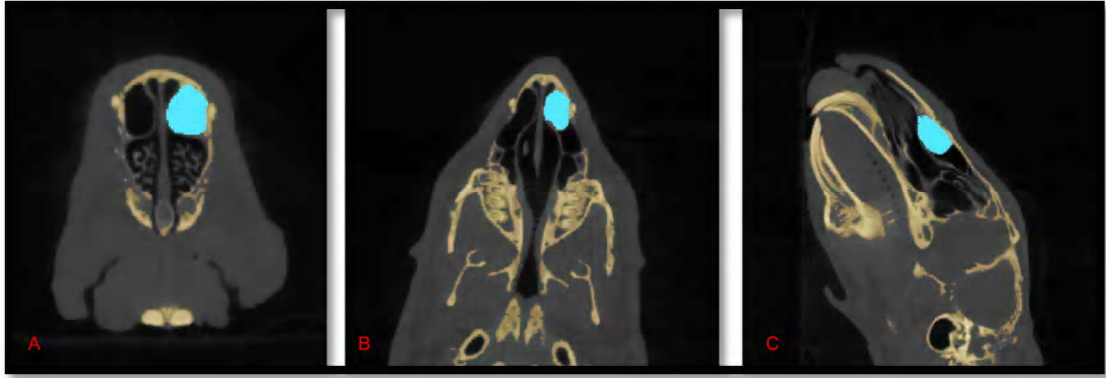


Şekil 12. Sinüse yerleştirilen greftin aksiyal(A), koronal(B) ve sagittal(C) kesitlerdeki görüntüsü

Görüntüler Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) formatında üç boyutlu (3B) bir model oluşturmak için Mimics Innovaiton Suite Base 18.0 (Materialise, Belçika) yazılım programına aktarılarak kemik greftinin T1 ve T2'deki hacimlerini değerlendirmek için 3B modeli oluşturuldu. Buna göre rezorbsiyon/kemik yapımı oranları hesaplandı.

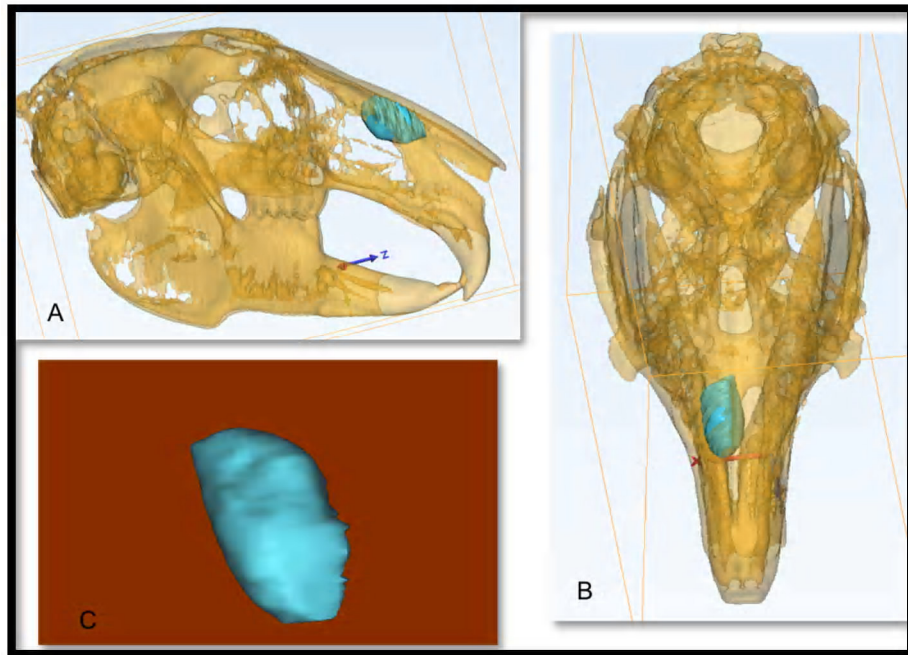
Bu program ile segmentasyon işlemi sadece kemik greftini seçmek için yapıldı. Kemik greft densitesinin en iyi şekilde görüldüğü bir threshold aralığı (700-3000) belirlendi. Bu aralığın altındaki yumuşak doku ve densitesi düşük kemik dokuları bölgeden uzaklaştırıldı. Görüntülerin farklı bölümlerini seçmek için her biri kendine özgü bir renkle görüntülenen birkaç segmentasyon maskesi oluşturuldu. Threshold aralığındaki bütün yapılar sarı renkte görüldü. Graft ile aynı optik yoğunluğuna sahip ancak izole edilmiş ve ondan ayrı olan pikseller segmentasyon maskesinden bölge büyütme aracı ile

çıkarıldı. Ayarlanabilir boyutta bir daire veya kare içeren bir düzenleme aracı greft dışındaki pikselleri silmek için bir silme modunda kullanıldı. Bu adım, her kesit için ayrı ayrı aksiyal, koronal ve sagittal düzlemde yapıldı (302).



Şekil 13. Mimics Innovaiton Suite Base 18.0 (Materialise, Belçika) yazılım programda greftin aksiyal(A), koronal(B) ve sagittal(C) kesitlerde segmente edilmiş hali

Greft dışındaki pikseller silindikten sonra segmentasyon maskesi ile greft mavi renge boyandı. Bu sayede kemik greft bölgesi sarı maskeden seçilmemiş ve izole edilmiştir (Şekil 13). En son olarak maskelenen kemik greftinin 3 boyutlu modeli oluşturuldu ve total hacmi mm^3 cinsinden hesaplandı (Şekil 14).



Şekil 14. 3 boyutlu tavşan kafatası modeli üzerinde greftin görüntüsü(A-B), Segmente edilmiş greftin 3 boyutlu görüntüsü(C)

3.2.4. Mikro-Bilgisayarlı tomografi (Mikro-BT)

Mikro-BT ilk olarak Feldkamp ve ark. tarafından 1989'da tanıtılmıştır. O tarihten beri kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Mikro-BT doku mineral yoğunluğunu, kemik mineral yoğunluğunu ve kemik hacmini hesaplayabilir. Ayrıca trabeküler kemigin üç boyutlu yapısını değerlendirmede altın standart olarak kabul edilmektedir. Fakat kortikal kemigin mikro yapısını değerlendirmede sınırlıdır. Çalışmamızda Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'na ait Mikro-BT (SkyScan-1272, Bruker, Kontich, Belçika) cihazı kullanıldı (Resim 15).



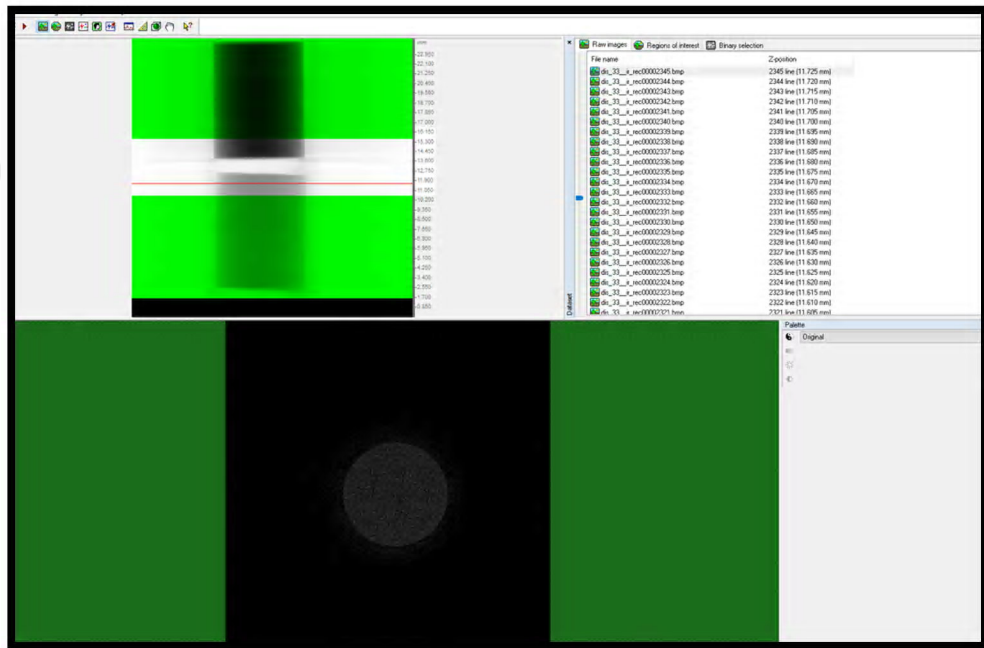
Resim 15. Mikro-BT (SkyScan-1272, Bruker, Kontich, Belçika) cihazı

Mikro BT, kemik trabeküllerinin mikro- mimarisinin analiz edilmesine ve BMD (bone mineral density= kemik mineral yoğunluğu(KMY)) ölçümüne olanak sağlar. Ayrıca inceleme bölgesinde BV (new bone volume= yeni kemik hacmi), TBV (total bone volume= toplam kemik hacmi (residual graft volume+new bone volume= rezidüel greft hacmi+yeni kemik hacmi), TV (tissue volume= doku hacmi), BV/TV, BS (new bone surface= yeni kemik yüzey alanı), BS/BV (new bone surface/BV = yeni kemik yüzey alanı/BV), BS/TV, Tb.Th (trabecular thickness= trabeküler kalınlık), Tb.N (trabecular number= trabekül sayısı), Tb.Sp (trabecular separation= trabeküler seperasyon), yeni kemik fraksiyonu (BV/TBV) ve rezidüel greft fraksiyonu (rezidüel greft hacmi/TBV) değerleri hesaplandı. Mikro-BT ile taranan numunelerden elde edilen dataların görüntüye dönüştürülmesinde NRecon v.1.6.3 software (Bruker-mikroBT), analizde CTAn v.1.12 software (Bruker-mikroBT) programları kullanıldı. 3 boyutlu görüntü eldesinde CTVol v.2.2.1 software (Bruker-mikroBT) kullanıldı.

3.2.4.1. Mikro-BT Cihazının Kalibrasyonu

Kemik grefti örneklerin taranmasından önce hidroksiapatit örnekler kullanılarak mikro-BT cihazının standardizasyonu; $0,25 \text{ g/cm}^3$ ve $0,75 \text{ g/cm}^3$ iki farklı mineral yoğunluğa sahip iki konik kalsiyumhidroksiapatit (CaHA) kristalinden elde edilmiş hidroksiapatit fantom çubukları (Skyscan, Kontich, Belçika) kalibrasyon amacıyla kullanıldı.

CaHA fantomları 1mm aliminyum filtre kullanılarak 90 kvp, 111 mA ve 5 μm piksel boyutla taranarak, çalışmada kullanılan mikro-BT'nin ürettiği düşük enerjili x-ışınlarının elimine etmek için kullanıldı. MikroBT'nin rotasyon basamağı $0,4^\circ$ ayarlanmış ve her bir örnek 360 derece rotasyonlu tarama yapılacak şekilde aksiyel projeksiyonları elde edildi. CaHA fantomlarının bu tarama aşamasından sonraki rekonstrüksiyonları üreticinin sağladığı NRecon v.1.6.3 software yazılımı ile yapıldı. Fantomların rekonstrüksiyonu sonucu 8 bit gri değer imajları elde edildi (Şekil 15).

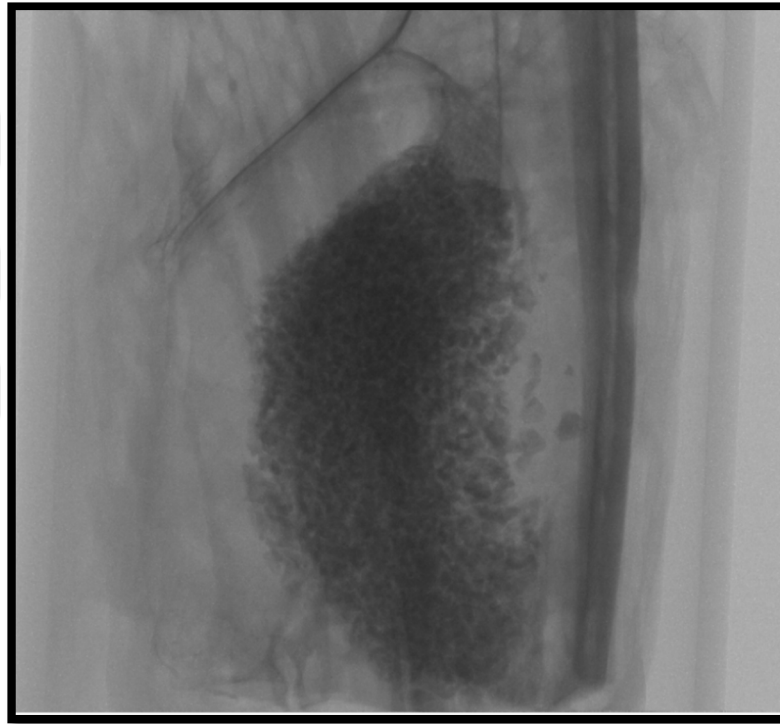


Şekil 15. HA fantom çubuklarının kalibrasyonu

Daha sonra bu iki boyutlu aksiyel projeksiyonlar üreticinin sağladığı yazılım CTAn v.1.12 software (Bruker-mikroBT) ile analiz edilmek için hazırlandı.

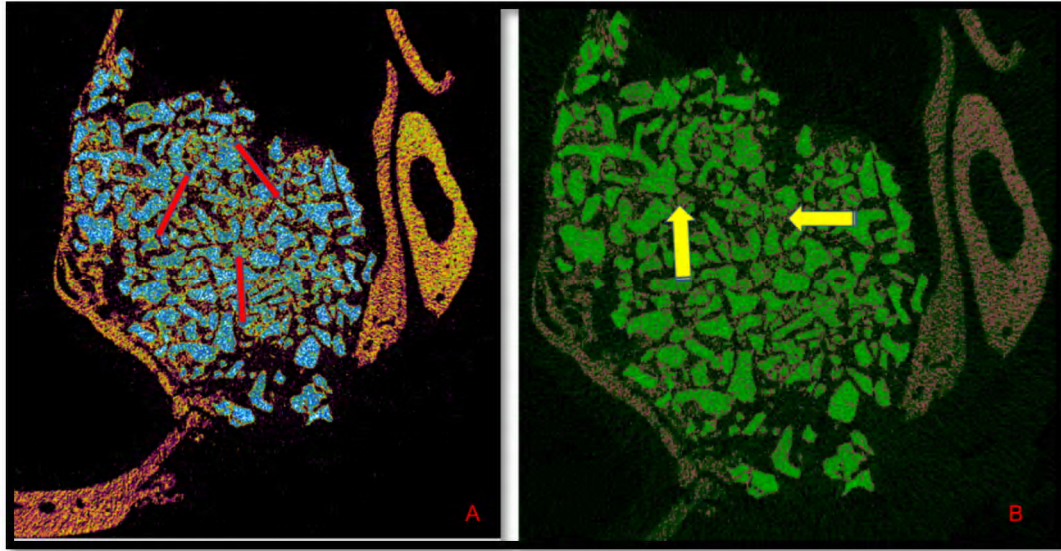
3.2.4.2. Her Bir Kemik Biyopsi Örneğinin Mineral Yoğunluğunun Kalibrasyonu

Kemik biyopsi örneklerinin mineral yoğunluk kalibrasyonu için $0,25 \text{ g/cm}^3$ ve $0,75 \text{ g/cm}^3$ CaHA kristallerinden oluşmuş fantom çubuklar kullanıldı. Bu fantomlar x-ışığı sertleşmesinde ve örnek taramasında kullandığımız parametrelerle aynı olacak şekilde yeniden tarandı. Mikro- BT taraması sonucu her bir örnek için ham veriler oluşturuldu (Şekil 16). NRecon kullanılarak rekonstrükte edilen 8 bit gri görüntüler CTan yazılımına aktarıldı.



Şekil 16. Mikro-BT taraması sonucu elde edilen ham verinin kesit görüntüsü

CTan yazılımında ham veriyi tamamen içine alacak şekilde kesit görüntüleri elde edildi (Şekil 17). Daha sonra CTan yazılımında her kesitte grefti tamamen içine alacak şekilde ROI (region of interest)'ler seçildi.



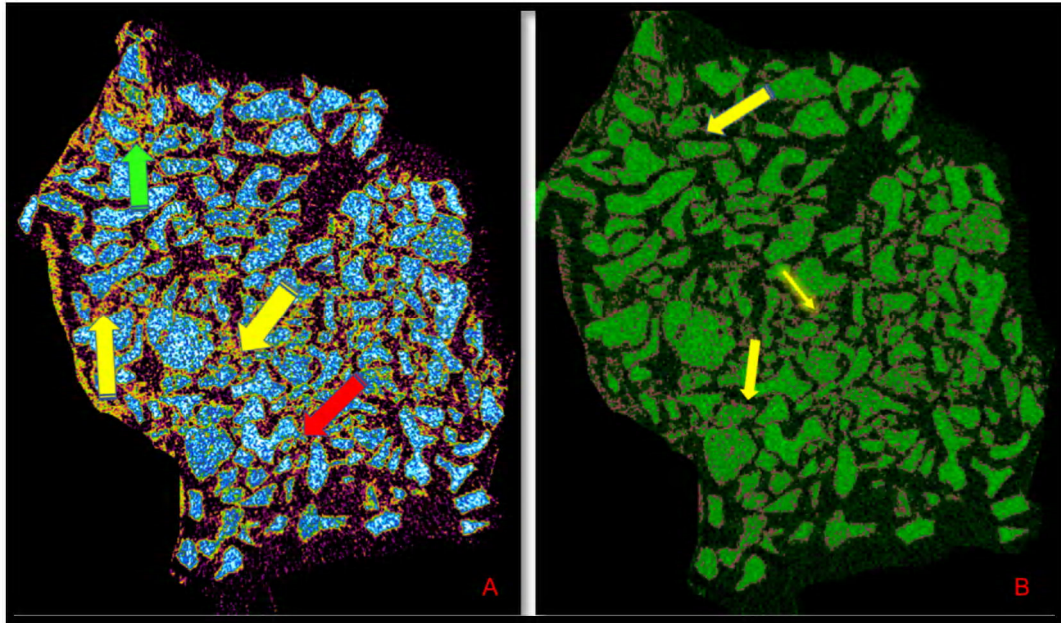
Şekil 17. ROI seçilmemiş greft ve yeni kemiğin renklendirilmiş görüntüleri (A; mavi renk= rezidüel greft, sarı renk= yeni kemik. B; yeşil renk= rezidüel greft, kırmızı renk= yeni kemik) (Oklar yeni kemiği göstermektedir).

Bu işlem her örnekte greftin tamamını içine alacak şekilde tekrarlandı. Daha sonra CTan yazılımı kullanılarak mineral yoğunluğu bilinen fantom çubukların taranması sonucunda elde edilen gri renk değerleri ve yazılımda otomatik olarak uygulanan lineer düzeltme ile kemik biyopsi örneklerinin taranması sonucunda elde edilen orijinal 8 bit gri değerleri mineral yoğunluk değerlerine dönüştürüldü.

3.2.4.3. Mikro-BT'de Taranmış Kemik Örneklerinin Hacimsel Segmentasyonu ve Ölçümleri

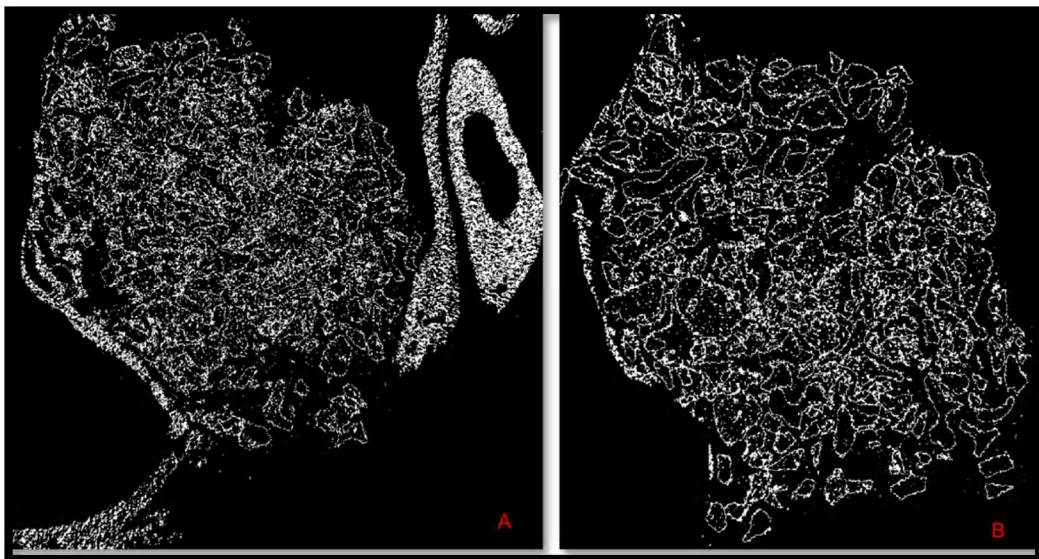
NRecon yazılımında rekonstrükte edilmiş kemik biyopsi görüntülerinin, BMD ve hacimsel analiz ölçümlerinin yapılabilmesi için üreticinin sağladığı CTan yazılımı kullanıldı. CTan programında her örnek ayrı ayrı olacak şekilde analiz edildi. Rekonstrüksiyonu takiben kemik biyopsi örnekleri üzerine adaptif interpolasyon (interpolated) uygulanarak kemik biyopsi örneklerinin aksiyal görüntüleri üzerine tüm örneği içine alacak şekilde ROI'leri (Şekil 18), BMD ve hacim ölçümü için belirlendi. Daha sonra 'Binary Image' sayfasından threshold ayarına geçildi. Burada histogram segmentasyonundan kalibrasyon yapıldıktan sonra 'from dataset' sekmesinden veriler oluşturuldu. Normal kemik dokusunu greft materyalinden ve greftin etrafında oluşmuş yeni kemik dokusunu diğer dokulardan ayırmak için uygun bir threshold ayarı yapıldı. Yumuşak dokuları ortadan kaldırmak için en düşük gri skala değeri 55 ve greft materyalini dahil etmemek için en yüksek gri skala değeri 110 olacak şekilde threshold

ayarlanıp segmentasyon işlemi yapıldı (Şekil 19). Yeni kemik ve rezidüel greftin toplam hacmini hesaplamak için threshold ayarı 55-255 olarak ayarlandı.



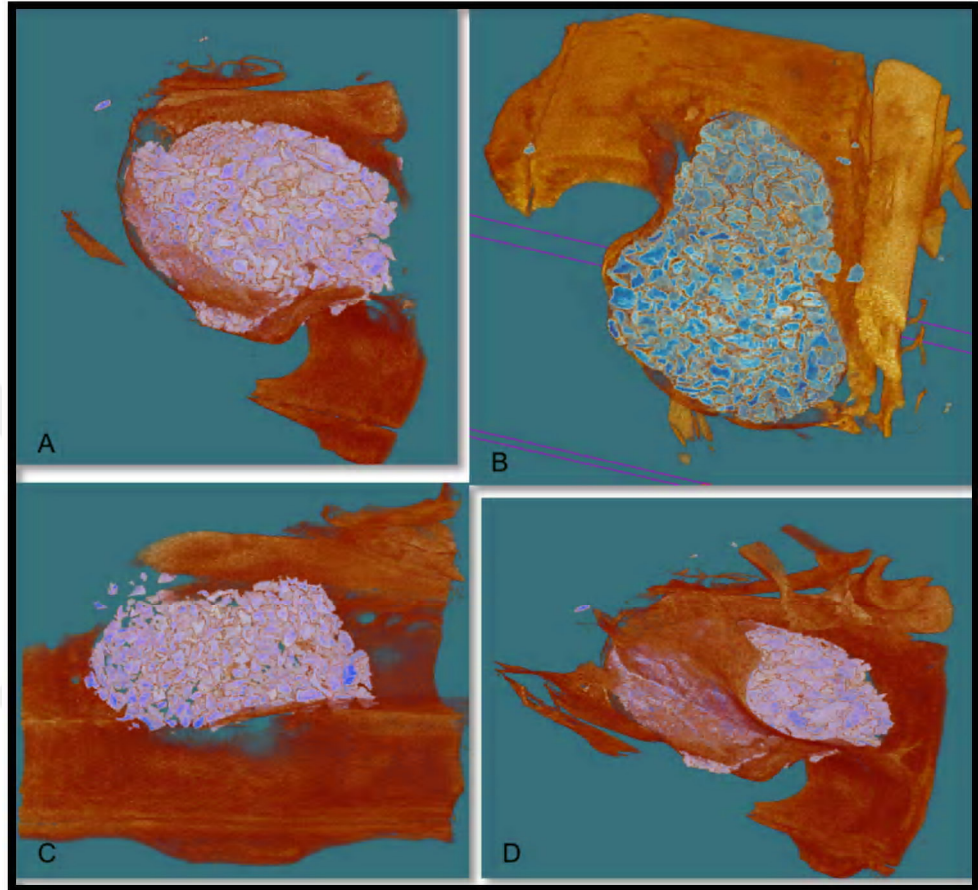
Şekil 18. ROI seçilmiş greft ve yeni kemiğin renklendirilmiş görüntüleri (A; mavi renk= rezidüel greft, mavi rengi saran sarı renk= yeni kemik. B; yeşil renk= rezidüel greft, yeşil rengi saran kırmızı renk= yeni kemik) (Oklar yeni kemiği göstermektedir).

Sonraki adım 'custom processing' sayfasında tekrar yeni kemik için threshold (55-110) ayarı yapıldıktan sonra 'despeckle' sekmesi ile ROI üzerindeki artefakt şeklinde görünen noktalar bölgeden uzaklaştırıldı. 'Bitwise operation' sekmesinden tekrar image ROI'ye kopyalandıktan sonra BMD sonuçları elde edildi.



Şekil 19. Thresholding işleminden sonra sadece yeni kemiğin görüntüleri(A-B)

Son olarak her bir örnek için 3 boyutlu olacak şekilde yeni kemik hacimleri ve diğer parametreler hesaplandı. 3 boyutlu görüntü eldesinde CTVol v.2.2.1 software (Bruker-mikroBT) kullanıldı (Şekil 20).



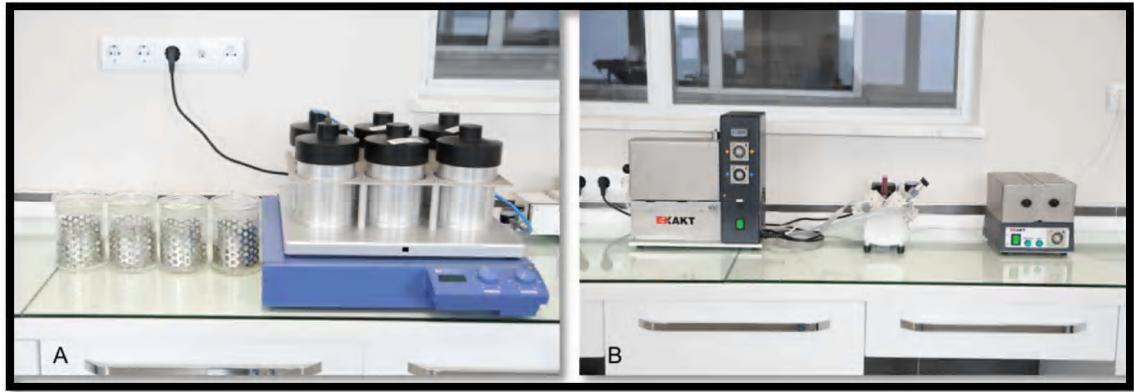
Şekil 20. CTVol programında oluşturulmuş 3 boyutlu görüntüler (A-B-C-D)

3.2.5. Histolojik Yöntem

3.2.5.1. Histolojik Kesitlerin Hazırlanması

Deney hayvanları 29 adet olmak üzere 2. ayda yüksek doz anestezik madde ile telef edildi. Daha sonra fissür frezlerle sinüsün lateral duvarında greft alanını içine alacak şekilde etraftaki sağlam kemikle birlikte 1 adet biyopsi örneği alındı. Kemik grefti çevresindeki yeni kemik, greft dokusu ile birlikte blok halinde çıkarılıp %4 lük nötral tamponlanmış formalin içinde laboratuvarımıza getirildi. En az 24 saatlik fiksasyon süresinin ardından blok halinde gelen kemik-greft dokusundan 2-3 mm kalınlığında kesitler alındı. Örnekler %60, %80, %96, %100 oranlarında etanol içeren alkol

havuzlarında birer gün süreyle dehidrate edildi. Dehidrate edilen örnekler sırasıyla, %30 metil metakrilat resin (Tecnovit 7200) ve %70 alkol karışımında daha sonra %50 alkol %50 tecnovit 7200, %70 Tecnovit 7200- %30 alkol ve en sonunda da %100 lük Tecnovit 7200 içersinde 24 saat vakum altında infiltre edildi (Resim 16A). Daha sonra, örnekler metil metakrilat (Tecnovit 7200) içeren plastik kalıplar içersinde vakum altında hava kabarcığı kalmayacak şekilde gömüldü. Örnekleri içeren bu kutucuklar 40°C’de, dalga boyu 450 nm olan ışık altında 8 saat süre ile polimerize edildi (Resim 16B). Tamamen sertleşmiş olan bloklar, ilk kesime hazırlamak ve paralel yüzey hazırlığını yapmak için şeffaf kutucuklardan çıkartıldı.



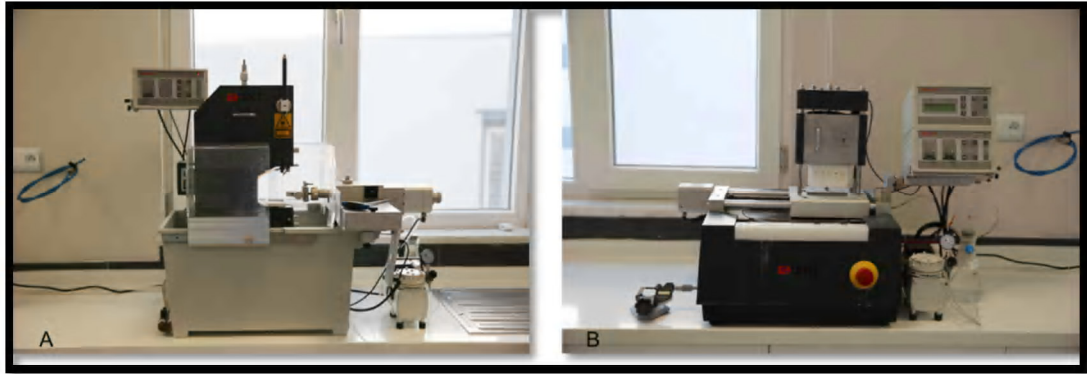
Resim 16. Vakumlu Dehidrasyon ve İnfiltrasyon Ünitesi(A), Işıklı Polimerizasyon Ünitesi (Exakt Apparabau, Norderstad, Almanya) (B)

Düz olan alt yüzey bir pleksiglas lam üzerine Technovit 7210 VLC (Kulzer & CO. GmbH, Friedrichsdorf, Almanya) kullanılarak vakum altında yapıştırıldı (Resim 17).



Resim 17. Örnekleri Lama Yapıştırma Ünitesi (Exakt Apparabau, Norderstad, Almanya)

Lam üzerine yapıştırılmış bu örneklerden hassas kesme cihazına bağlı elmas testere (Exakt 300 CL, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya) ile 300-350 µm kalınlığında kesitler elde edildi (Resim 18A). Bu kesitler, mikro aşındırma sistemine (Exakt 400 CS, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya) bağlı zımparalar ile 40 µm kalınlığına kadar inceltildi (Resim 18B).



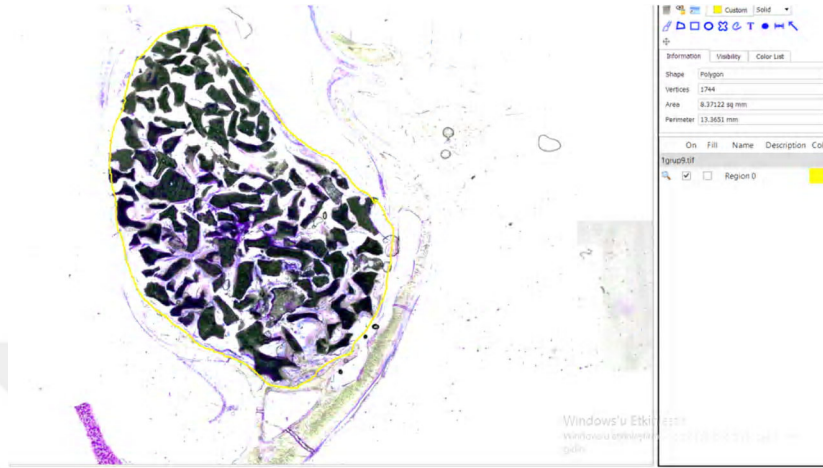
Resim 18. Hassas Kesme Cihazı(Exakt 300 CL, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya)(A), Mikro Aşındırma Cihazı(Exakt 400 CS, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya)(B)

Deparafinize ve rehidre edilen kesitler, histolojik ve histomorfometrik değerlendirmeler için Toluidine Blue ile boyandı ve metil metakrilat kullanılarak üzerleri lamel ile kapatıldı.

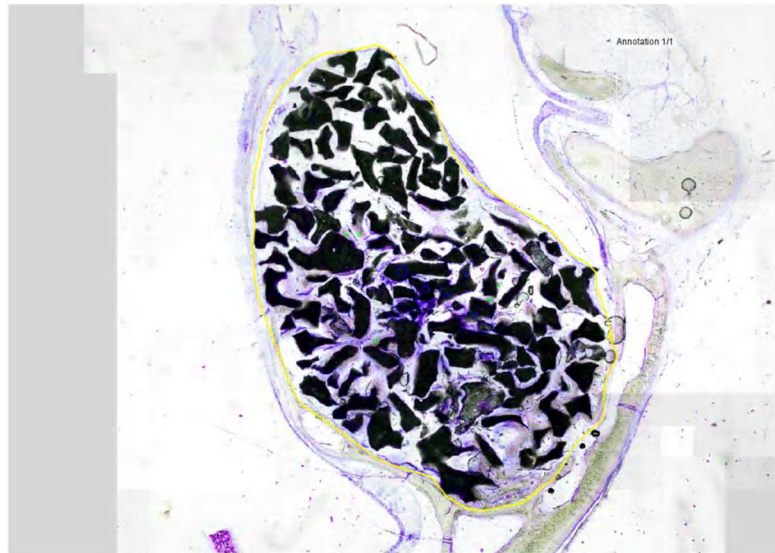
3.2.5.2. Histomorfometrik Analiz

Boyanan kesitler, Leica DMRB (Almanya) ışık mikroskobu ile incelendi. Gruplar içindeki tüm hayvanlara ait kesitler dijital preparat tarama yazılımı (Microvisioneer, Almanya) ile dijital olarak tarandı ve kaydedildi. Elde edilen dijital kesitler preparat gösterim ve analiz programı Sedeen-Pathcore (Kanada) ve Orbit image analysis (İsviçre) ile incelendi. Ölçümler gerçek uzunluk birimleri ile yapıldı (mm ve µm). Sedeen dijital kesit programı ile tavşanda uygulama yapılan sinüsün, oluşturulan kesenin alanı mm² cinsinden ölçüldü (Şekil 21) ve herbir grubun ortalaması alındı. Orbit Image analysis programı ile kesitlerin uygulama yapılan kesenin tüm yüzeyinde olmak üzere, rezidüel greft, yeni oluşan kemik (YK), kese içindeki boşluk alanlar (BA) ve yumuşak doku (YD), ayrı ayrı yüzdelik birim (%) olarak hesaplandı (Şekil 22 ve 23). Ayrıca total kemik dokusu içindeki yeni kemiğin oranı (yeni kemik fraksiyonu) ve rezidüel greftin total kemik dokusuna oranı (rezidüel greft fraksiyonu) hesaplandı. Her

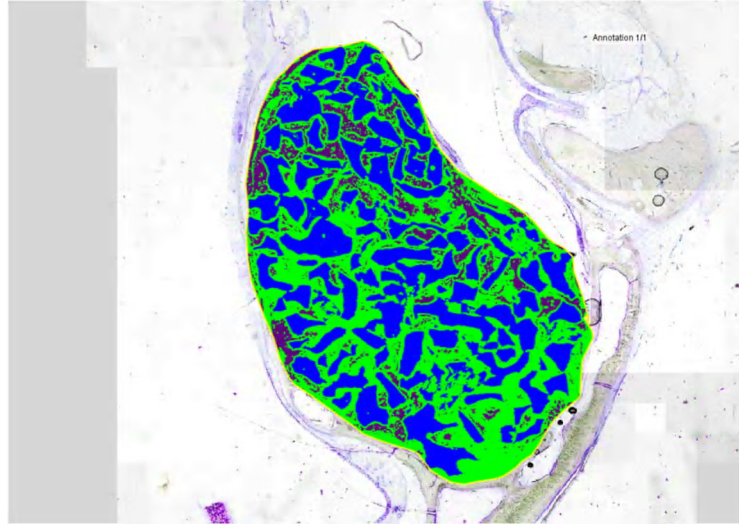
kesit için ayrı ayrı ROI değerleri girilerek en uygun renk/boyanma durumu gözetildi. Her bir grup birbiriyle karşılaştırıldı ve istatistiksel analiz yapıldı.



Şekil 21. Ölçümlerin yapılacağı alanın belirlenmesi ve alanın ölçümü (Sedeen-Pathcore yazılımı ekran görüntüsü). Herbir kesitte analiz yapılacak alan çizilerek belirlendi (sarı renkli çizgi).



Şekil 22. Analiz programında parametrelerin tanıtılması (ekran görüntüsü). Analizin yapılacağı bölge sarı çizgiyle gösterilen alan.



Şekil 23. Analiz programında parametrelerin tanıtılmasından sonraki alan ölçümünün yapıldığı ham veri (ekran görüntüsü) Yeşil renk: boşluklar ve yumuşak doku, Mavi renk: Rezidüel greft dokuları Mor renk: Yeni oluşan kemik

3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Başlangıç ve 2. ay ölçüm karşılaştırmaları eşleştirilmiş t testi ile değerlendirildi. Çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi uygulandı. Verilerin analizi Turcosa Cloud (Turcosa Ltd Co) istatistik yazılımında gerçekleştirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

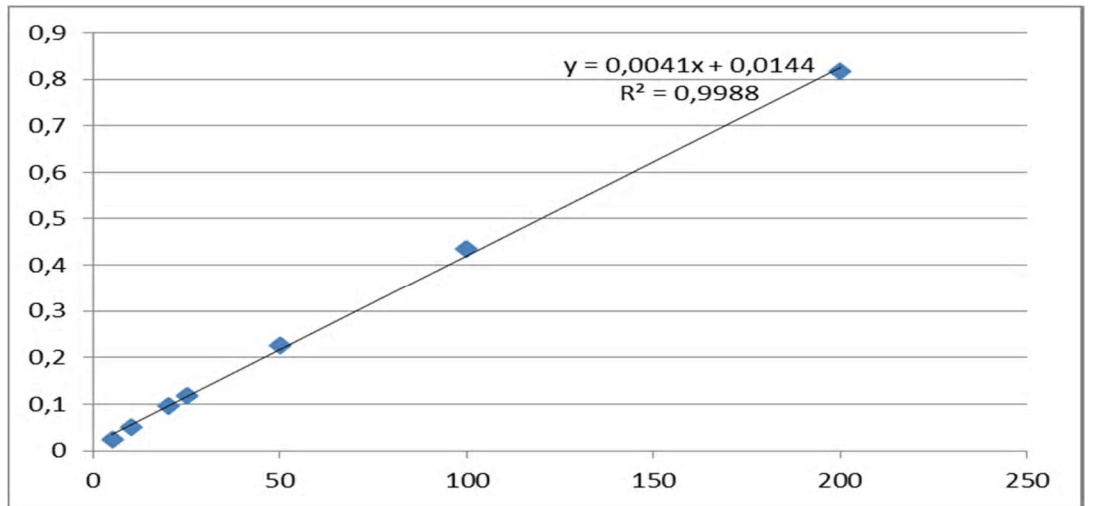
Çalışma süresince ikinci, üçüncü ve dördüncü grupta yer alan birer adet tavşan, greft yerleştirildikten sonra iyileşme döneminde strese bağlı olarak kaybedildi. Sonuç olarak 3 adet tavşan çalışma dışı bırakıldı.

4.1. Alendronat Sodyum Yüklü PLGA Mikrokürelerin In vitro Bulguları

4.1.1. Alendronat Sodyumun Spektrofotometrik Olarak Miktar Tayini

Etkin madde alendronat sodyum için deney süresince kullanılacak olan spektrofotometrik miktar tayini metodunun validasyonu doğrusalılık, doğruluk, kesinlik ve duyarlılık parametreleri değerlendirilerek gerçekleştirildi. Şekil 24 ve tablo 4,5,6,7,8’de sonuçları verilmektedir.

1. Doğrusallık



Şekil 24. Alendronat sodyum miktar tayini için kalibrasyon doğrusu

2. Doğruluk

Tablo 4. Alendronat sodyum miktar tayini için doğruluk tablosu

ÖRNEK	5 µg/mL Geri Kazanım (%)	20 µg/mL Geri Kazanım (%)	100 µg/mL Geri Kazanım (%)
1	100,05	99,69	98,9
2	100,12	101,12	100,25
3	100,01	100,68	100,3
4	100	101,2	99,6
5	100,25	99,8	101,2
6	99,88	100,4	100,8
ORTALAMA	100,05	100,48	100,18
STANDART SAPMA	0,13	0,64	0,83
CV	0,13	0,63	0,82

3. Kesinlik

3.1. Tekrar Edilebilirlik

Tablo 5. Alendronat sodyum miktar tayini için tekrar edilebilirlik tablosu

ÖLÇÜM	Hesaplanan Konsantrasyon (25µg/mL)
1	25,05
2	25,1
3	25
4	25,02
5	25,04
6	25,3
ORTALAMA	25,09
STANDART SAPMA	0,11
CV	0,44

3.2. Tekrar Elde Edilebilirlik

Tablo 6. Alendronat sodyum miktar tayini için tekrar elde edilebilirlik tablosu

ÖRNEK	Hesaplanan Konsantrasyon (25µg/mL)
1	25,2
2	25,16
3	25,14
4	25,1
5	25,22
6	25,06
ORTALAMA	25,15
STANDART SAPMA	0,06
CV	0,24

3.3. Günler Arası Kesinlik

Tablo 7. Alendronat sodyum miktar tayini için günler arası kesinlik tablosu

GÜN	Hesaplanan Konsantrasyon (25µg/mL)
1	25,08
2	25,1
3	25,13
ORTALAMA	25,10
STANDART SAPMA	0,03
CV	0,1

4. Duyarlılık

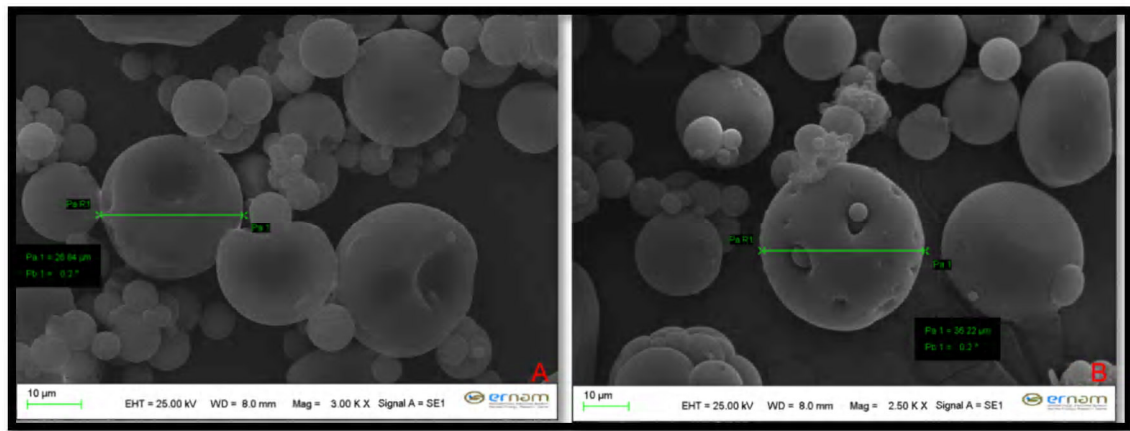
Tablo 8. Alendronat sodyum miktar tayini için duyarlılık tablosu

DUYARLILIK PARAMETRESİ	Alendronat Sodyum ($\mu\text{g/mL}$)
TANIMA SINIRI (LOD)	0,0188
ÖLÇÜM SINIRI (LOQ)	0,0624

4.1.2. PLGA Mikrokürelerin Karakterizasyonu:

4.1.2.1. PLGA Mikrokürelerin Morfolojisinin İncelenmesi

Elde edilen alendronat sodyum yüklü olmayan PLGA mikroküreleri ve alendronat sodyum yüklü PLGA mikrokürelerinin morfolojik olarak incelenmesi amacıyla taramalı elektron mikrosbisi (SEM) ile görüntülenmesi gerçekleştirildi (Şekil 25).



Şekil 25. Alendronat sodyum yüklü olmayan PLGA mikroküreleri (A), Alendronat sodyum yüklü PLGA mikroküreleri (B)

4.1.2.2. Mikropartiküllerin Alendronat Sodyum Enkapsülasyon Etkinliğinin Belirlenmesi

Elde edilen alendronat sodyum yüklü olmayan PLGA mikroküreleri ve alendronat sodyum yüklü PLGA mikrokürelerinin karakterizasyon parametreleri değerlendirildi. Bu amaçla mikrokürelerin partikül boyutu (μm), zeta potansiyeli (mV) ve ayrıca

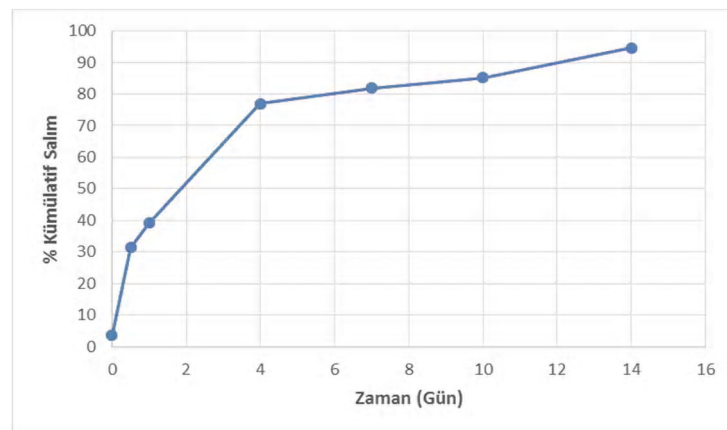
alendronat sodyum yüklü mikroküreler için enkapsülasyon etkinliği (%) belirlendi. Sonuçlar Tablo 9’da görülmektedir.

Tablo 9. Alendronat sodyum yüklü olmayan PLGA mikroküreleri ve alendronat sodyum yüklü PLGA mikrokürelerinin karakterizasyon çalışmaları sonuçları

Alendronat sodyum yüklü PLGA mikroküreleri (n=3)					Alendronat sodyum yüklü olmayan PLGA mikroküreleri (n=3)			
Partikül boyutu (μm)			Zeta potansiyel (mV)	Enkapsülasyon Etkinliği (%)	Partikül boyutu (μm)			Zeta potansiyel (mV)
10%	Ortalama Partikül Büyüklüğü 50%	90%			10%	Ortalama Partikül Büyüklüğü 50%	90%	
3,73 \pm 0,25	38,71 \pm 1,14	63,31 \pm 2,24	-46 \pm 3,24	73,7 \pm 1,02	3,9 \pm 1,1	27,56 \pm 3,46	48,56 \pm 3,11	-53 \pm 2,16

4.1.2.3. Mikrokürelerden Alendronat Sodyum Salımının İncelenmesi

Alendronat sodyum yüklü PLGA mikrokürelerinden alendronat sodyumun salım profili incelenmiş olup, elde edilen PLGA mikroküre sisteminin 14 gün süresince etkin madde alendronat sodyum salımı gerçekleştirdiği belirlendi. PLGA mikrokürelerinden alendronat sodyum salım profili Şekil 26’da görülmektedir.



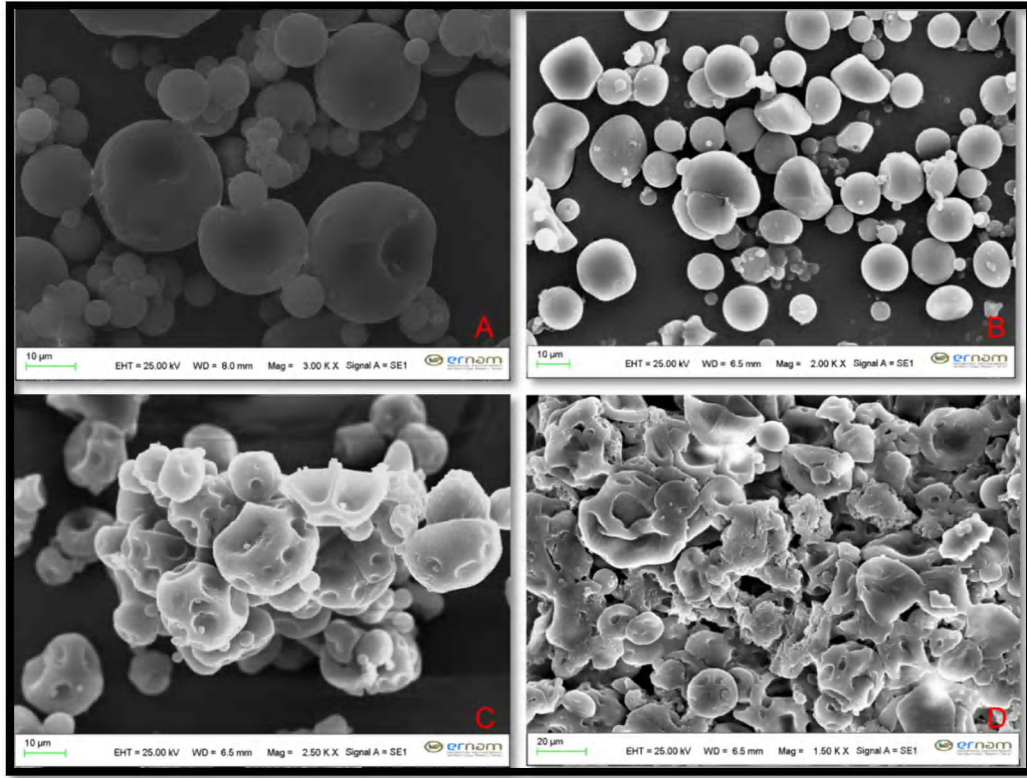
Şekil 26. Alendronat sodyum yüklü PLGA mikrokürelerinden alendronat sodyum salım profili (n=3)

4.1.2.4. Mikrokürelerin in vitro Degradasyonu

Elde edilen ilaç yüklü olmayan PLGA mikrokürelerinin pH 7,4 PBS ortamındaki kimyasal degradasyonunu değerlendirmek amacıyla in vitro degradasyon çalışması gerçekleştirildi. 0, 1, 7 ve 14. günlerde süzüntüye ait pH değerleri ve mikrokürelere ait ortalama partikül büyüklüğü (μm), zeta potansiyel (mV) değerleri Tablo 10.'da verildi. PLGA mikrokürelerinin pH 7,4 PBS ortamında 0, 1, 7 ve 14. gün SEM görüntüsü şekil 27'de verildi.

Tablo 10. In vitro degradasyon çalışmaları sonucunda günlere göre süzüntünün pH değerleri ve mikrokürelere ait ortalama partikül büyüklüğü (μm) ve zeta potansiyel (mV) değerleri.

Gün/Değişken	Süzüntü pH (n=3)	Ortalama Partikül Büyüklüğü (μm) (n=3)	Zeta Potansiyel (mV) (n=3)
0. Gün	7,38 \pm 0,06	38,72 \pm 1,44	-46,14 \pm 1,13
1. Gün	7,34 \pm 0,12	32,53 \pm 1,83	-44,46 \pm 1,32
7. Gün	7,20 \pm 0,07	25,25 \pm 1,99	-24,60 \pm 1,15
14. Gün	7,01 \pm 0,13	14,43 \pm 3,23	-22,20 \pm 2,5



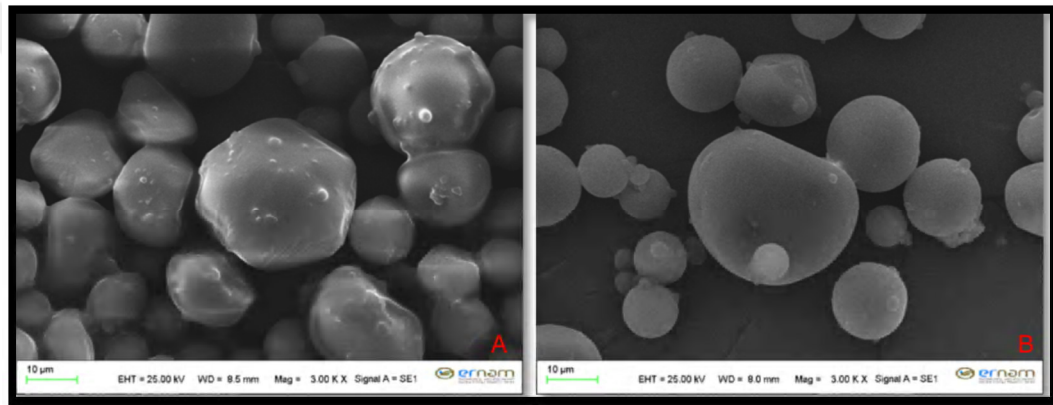
Şekil 27. PLGA mikrokürelerinin pH 7,4 PBS ortamında SEM görüntüsü (0. Gün (A), 1. Gün (B), 7. Gün (C), 14. Gün (D))

4.1.2.5. Stabilite Tayini

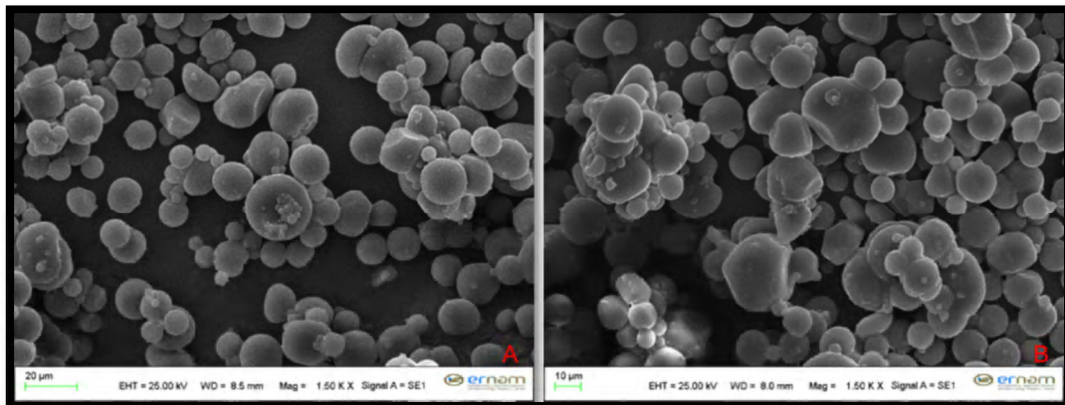
Elde edilen alendronat sodyum yüklü PLGA mikrokürelerinin 6 ay (1. ay, 3. ay, 6. ay) süreli olarak, 2-8°C %60 ± 5 bağıl nem ve 25°C %60 ± 5 bağıl nem ortamlarında stabilite çalışmaları gerçekleştirildi. Zaman noktalarında mikrokürelerin ortalama partikül büyüklüğü (µm), zeta potansiyel (mV) ve enkapsülasyon etkinliği (%) değerleri ve değişimleri Tablo 11’de verildi. Mikrokürelerin ilgili zaman noktalarında morfolojik değerlendirilmeleri amacıyla taramalı elektron mikroskopisi (SEM) ile görüntüleme sonuçları şekil 28,29,30’da görülmektedir. Ayrıca mikrokürelerin her bir stabilite noktasında salım profilleri tekrar değerlendirilmiş olup, sistemlerin amaçlanan 14 gün boyunca alendronat salımını sağlamaya devam edip edemediği değerlendirildi. Aylara göre salım profilleri şekil 31’de görülmektedir.

Tablo 11. Zaman noktalarında mikrokürelerin ortalama partikül büyüklüğü (μm), zeta potansiyel (mV) ve enkapsülasyon etkinliği (%) değerleri

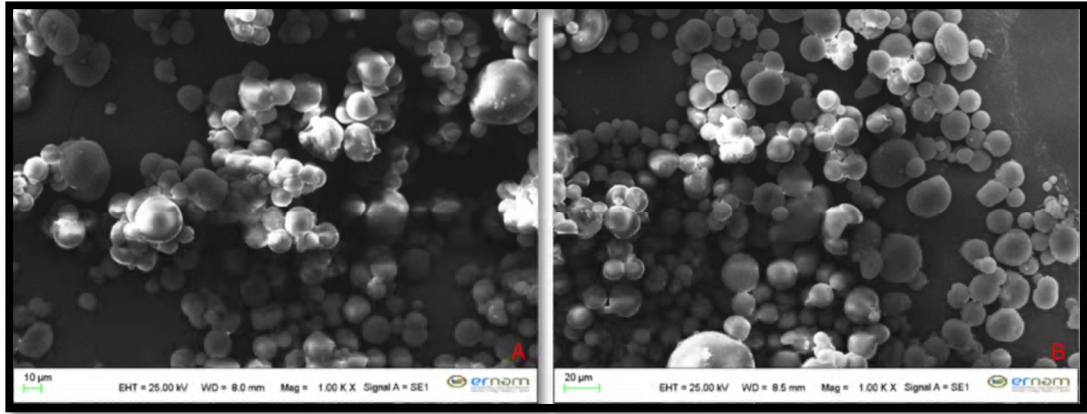
Zaman/Değişken	2-8 °C %60 \pm 5 Bağıl Nem		25 °C %60 \pm 5 Bağıl Nem		Enkapsülasyon Etkinliği (%)
	Partikül boyutu	Zeta potansiyel (mV)	Partikül boyutu	Zeta potansiyel (mV)	
	Ortalama Partikül Büyüklüğü (μm)		Ortalama Partikül Büyüklüğü (μm)		
1. Ay	34,22 \pm 0,61	-44,3 \pm 4,7	32,8 \pm 2,91	-42 \pm 7.2	71,2 \pm 1,36
3. Ay	36,6 \pm 1,42	-37 \pm 1,73	29,6 \pm 1,43	-30,7 \pm 0,75	69,4 \pm 1,24
6. Ay	29,42 \pm 1,69	-32,4 \pm 2,1	20,1 \pm 2,16	-22,3 \pm 1,65	62,5 \pm 1,68



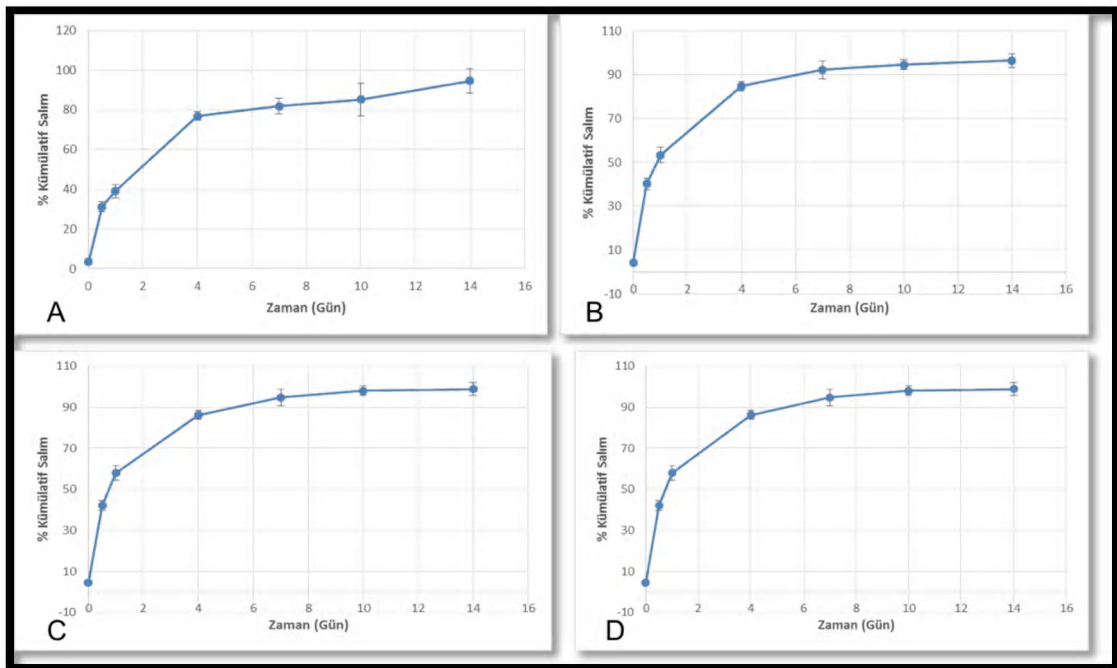
Şekil 28. Alendronat sodyum yüklü PLGA mikroküreleri. 1.ay / 2-8 °C / %60 \pm 5 Bağıl Nem (A), 1.ay / 25 °C / %60 \pm 5 Bağıl Nem (B)



Şekil 29. Alendronat sodyum yüklü PLGA mikroküreleri. 3.ay / 2-8 °C / %60 \pm 5 Bağıl Nem (A), 3.ay / 25 °C / %60 \pm 5 Bağıl Nem



Şekil 30. Alendronat sodyum yüklü PLGA mikroküreleri. 6.ay / 2-8 °C / %60 ± 5 Bağıl Nem (A), 6.ay / 25 °C / %60 ± 5 Bağıl Nem (B)



Şekil 31. Alendronat sodyum yüklü PLGA mikroküreleri alendronat sodyum salım profili. 0,1,3,6. Ay (A-B-C-D) (n=3)

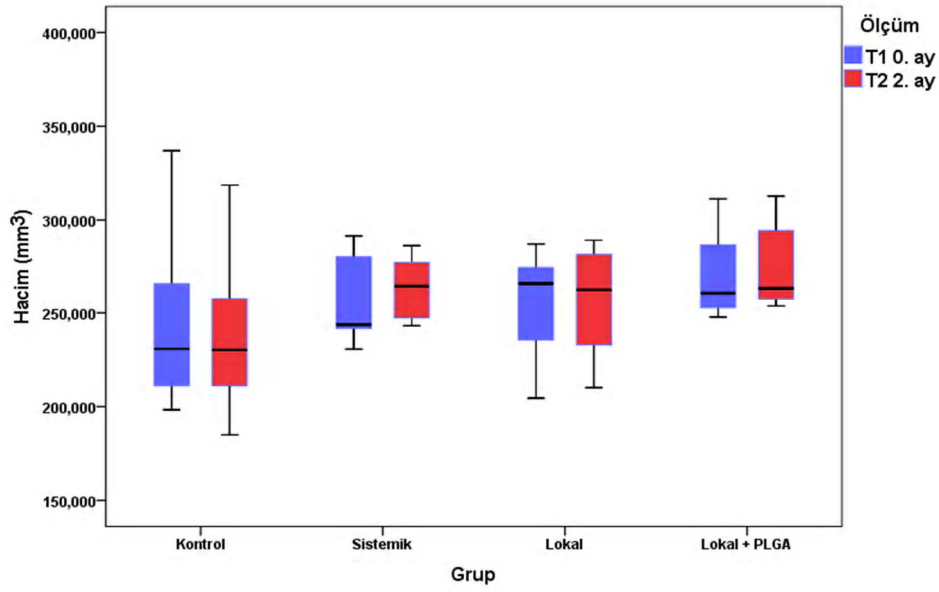
4.2. Dental Tomografi Bulguları

Yapılan analizler sonucunda maksiller sinüs augmentasyonundan hemen sonra ve postoperatif 2. ayda alınan görüntülerde kemik yapım-rezorbsiyon yüzdesi (KYRY) ortalamaları hesaplandı. KYRY yüzdesinin birbirine yakın değerlerde olduğu, gruplar arasında ve zamana göre karşılaştırmada istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildi ($p=0,145$). Ancak lokal salım gösteren alendronat ve sistemik alendronat grubu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kemik yapım miktarının hacimsel olarak örneklerde daha fazla olduğu görüldü. Tablo 12 ve şekil 32'de dental tomografi ortalama değerlerinin gruplar arası ve zamana göre karşılaştırılması verildi.

Tablo 12. Dental tomografi ortalama değerlerinin gruplar arası ve zamana göre karşılaştırılması

Değişkenler	Grup				p ⁺
	Kontrol	Sistemik alendronat	Lokal alendronat	Lokal alendronat+ PLGA	
T1 (mm³)	243.93±45.56	273.14±57.08	254.07±31.62	263.24±38.47	0.625
T2 (mm³)	237.80±41.85	278.93±53.65	255.91±31.78	267.26±40.22	0.305
KYRY (%)	-2.26±5.67	2.45±4.07	0.77±2.69	1.47±2.34	0.145
p[†]	0.231	0.171	0.517	0.150	

T1: Başlangıç greft hacmi ölçümü; **T2:** 2. ay rezidüel greft hacmi ölçümü; **KYRY:** Kemik Yapımı-Rezorbsiyon Yüzdesi. Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. **p⁺:** gruplar arası karşılaştırma anlamlılık değeri, **p[†]:** zamana göre karşılaştırma anlamlılık düzeyinin ifade etmektedir.



Şekil 32. Dental tomografide ölçülen kemik hacmi değerlerinin gruplar arası ve zamana göre grafiksel gösterimi (kontrol, sistemik alendronat, lokal alendronat ve lokal salım gösteren alendronat(lokal+PLGA))

4.3. Mikro-BT Taraması Bulguları

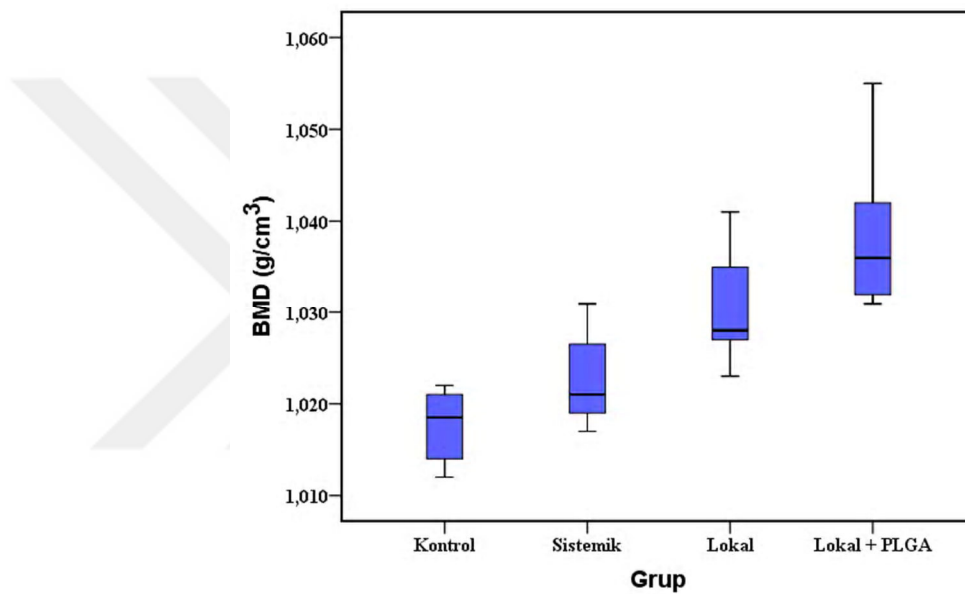
Alınan biyopsi örneklerinin histomorfometrik inceleme amacıyla kesit işlemi yapılmadan önce mikro-BT cihazında radyolojik incelemesi gerçekleştirildi. Ölçümler sonucunda her örnek için; BMD, BV, TBV, TV, BV/TV, BS, BS/BV, BS/TV, Tb.Th, Tb.N, Tb.Sp, yeni kemik fraksiyonu ve rezidüel greft fraksiyonu değerleri hesaplandı. Tablo 13’de mikro-BT ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması verildi.

Tablo 13. Mikro-BT ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.

Değişkenler	Grup				p
	Kontrol (n=8)	Sistemik alendronat (n=7)	Lokal alendronat (n=7)	Lokal alendronat +PLGA (n=7)	
BMD (g/cm³)	1.019±0.01 ^a	1.024±0.01 ^{ab}	1.030±0.01 ^{ab}	1.036±0.01 ^b	0.007*
BV (mm³)	40.05±5.39 ^a	50.69±3.83 ^b	39.67±10.20 ^a	40.30±4.62 ^a	0.009*
TBV (mm³)	111.43±24.75 ^{ab}	132.84±8.54 ^a	106.31±16.99 ^{ab}	96.94±18.86 ^b	0.010*
TV (mm³)	203.37±36.27	210.71±10.64	211.32±24.54	203.26±24.61	0.889
BV-TV (%)	19.97±2.89 ^{ab}	24.09±2.07 ^a	18.65±3.58 ^b	20.14±3.65 ^{ab}	0.018*
BS (mm²)	6273.77±776.32	7331.84±486.52	6570.71±1412.51	6498.36±878.97	0.189
BS-BV (%)	157.06±7.49 ^{ab}	145.09±10.65 ^a	167.27±11.01 ^b	161.42±13.56 ^b	0.006*
BS-TV (%)	31.31±4.28	34.79±1.39	30.90±4.30	32.52±6.74	0.392
Tb-Th (mm)	0.02±0.00 ^{ab}	0.02±0.00 ^a	0.02±0.00 ^b	0.02±0.00 ^b	<0.001*
Tb-N (1/mm)	9.75±0.88 ^a	10.60±0.61 ^a	9.19±1.37 ^{ab}	8.36±0.87 ^b	0.002*
Tb-Sp (mm)	0.11±0.01 ^a	0.11±0.01 ^a	0.13±0.02 ^{ab}	0.14±0.02 ^b	0.011*
Yeni kemik fraksiyonu (%)	36.74±5.40	38.31±4.06	36.89±4.17	43.02±10.22	0.241
Rezidüel greft fraksiyonu (%)	63.26±5.40	61.69±4.06	63.11±4.17	56.98±10.22	0.241

BMD (bone mineral density= kemik mineral yoğunluğu(KMY)), BV (new bone volume= yeni kemik hacmi), TBV (total bone volume= toplam kemik hacmi (residual graft volume+new bone volume= rezidüel greft hacmi+yeni kemik hacmi), TV (tissue volume= doku hacmi), BV/TV, BS (new bone surface= yeni kemik yüzey alanı), BS/BV (new bone surface/BV= yeni kemik yüzey alanı/BV), BS/TV, Tb.Th (trabecular thickness= trabeküler kalınlık), Tb.N (trabecular number= trabekül sayısı), Tb.Sp (trabecular separation= trabeküler seperasyon), yeni kemik fraksiyonu (BV/TBV) ve rezidüel greft fraksiyonu (rezidüel greft hacmi/TBV). Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı satırda yer alan benzer harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir.

Analiz sonucunda BMD değiskeni için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). BMD değer ortalaması, lokal salım gösteren alendronat (1.04 ± 0.01 g/cm³) grubunda diğer grupların ortalama değerlerinden daha yüksekti. Ancak lokal salım gösteren alendronat grubunun kontrol grubunun ortalama değerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,007$). Alendronat uygulanan gruplar arasında BMD değişkeni için lokal salımlı grupta değerler yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmadı. Şekil 33'de BMD değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi verildi.



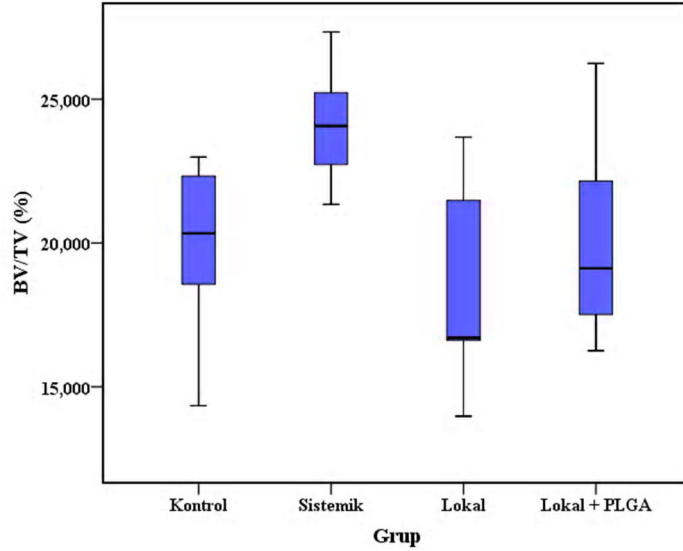
Şekil 33. BMD (kemik mineral yoğunluğu) değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi (kontrol, sistemik alendronat, lokal alendronat ve lokal salım gösteren alendronat(lokal+PLGA))

BV değişkeni için gruplar arası karşılaştırılmasında sistemik alendronat (50.69 ± 3.83 mm³) grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,009$).

TBV değişkeni için sistemik alendronat grubu lokal salım gösteren alendronat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı çıktı ($p=0,010$).

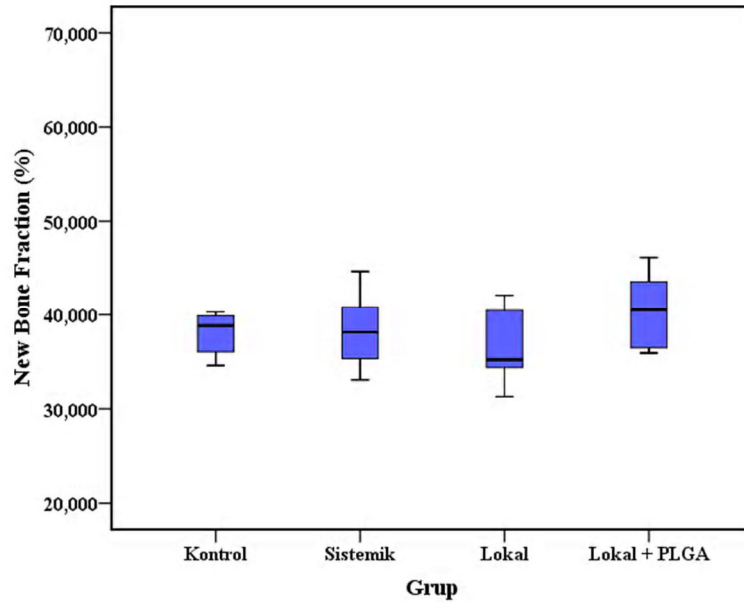
Lokal salım gösteren alendronat (20.14 ± 3.65) grubunda BV/TV yüzdesinin ortalaması diğer gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki görülmezken, istatistiksel anlamlılık oluşturan sistemik alendronat (24.09 ± 2.07) grubunun lokal alendronat

(%18.65±3.58) grubundan anlamlı derece de yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (p=0,018). Şekil 34’de BV/TV değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi verildi.



Şekil 34. BV/TV değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi (kontrol, sistemik alendronat, lokal alendronat ve lokal salım gösteren alendronat(lokal+PLGA))

BS/BV değişkeninde ise lokal alendronat grubu (%167.27±11.01) ve lokal salım gösteren alendronat grubu (%161.42±13.56), sistemik alendronat (%145.09±10.65) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı çıktı (p=0,006). TV (p=0,889), BS (p=0,189), BS/TV (p=0,392), yeni kemik fraksiyonu (p=0,241) ve rezidüel greft fraksiyonu (p=0,241) değişkenleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Ancak yeni kemik fraksiyonu değerinin ortalaması lokal salım gösteren alendronat (%43.02±10.22) grubunda diğer gruplara göre yüksek çıktı. Şekil 35’de yeni kemik fraksiyonu değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi verildi. Rezidüel greft fraksiyon değerini ise lokal salım gösteren alendronat grubunda diğer gruplara göre tam tersi yönde düşük çıktı.



Şekil 35. Yeni kemik fraksiyonu değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi (kontrol, sistemik alendronat, lokal alendronat ve lokal salım gösteren alendronat(lokal+PLGA))

Tb.Th değişkeni için sistemik alendronat grubu lokal ve lokal salım gösteren alendronat gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Tb.N değişkeni için sistemik alendronat grubu lokal salım gösteren alendronat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.002$). Tb.Sp değişkeni için ise lokal salım gösteren alendronat grubu kontrol ve sistemik alendronat gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.011$).

4.4. Histomorfometrik Bulgular

Kesitlerde yeni kemik oluşumları ve kemik partiküllerin yapısı birbirinden farklı olarak gözlemlendi. Boşluk ve yumuşak doku tüm gruplarda belirgindi. Boyanma durumuna göre yeni kemik oluşumları gruplarda ve grup bireylerinde farklılık gösterse de kemik dokusunun histolojik olarak ayırt edilebilmesiyle kolayca değerlendirildi.

Toplam alan (ROI içindeki yeni kemik alanı+rezidüel greft alanı+ boşluk ve yumuşak doku alanı), boşluk ve yumuşak doku (ROI içindeki boşluk ve yumuşak doku yüzdesi), rezidüel greft (ROI içindeki rezidüel greft yüzdesi), yeni kemik (ROI içindeki yeni kemik yüzdesi), toplam kemik alanı (ROI içindeki rezidüel greft alanı+yeni kemik

alanı), yeni kemik fraksiyonu ve greft fraksiyonu değerleri hesaplandı. Tablo 14’de histomorfometri ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması verildi.

Her bir kesitteki ROI içindeki alanlar kontrol grubunda $7.76 \pm 1.84 \text{ mm}^2$, sistemik alendronat grubunda $7.64 \pm 2.68 \text{ mm}^2$, lokal alendronat grubunda $8.20 \pm 1.60 \text{ mm}^2$ ve lokal salım gösteren alendronat grubunda ise $8.90 \pm 2.28 \text{ mm}^2$ olarak hesaplandı. Bu değerlerin birbirlerine yakın olduğu görüldü.

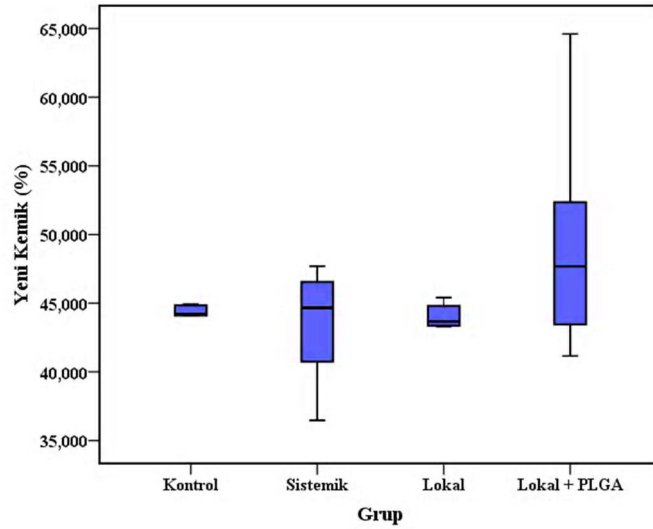
Çalışmada gruplar arası yeni kemik yüzdesi ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığı tespit edildi ($p=0,242$). Ancak lokal salım gösteren alendronat grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında yeni kemiğin yüzde değeri diğer gruplara göre yüksek çıktığı görüldü. Şekil 36’da yeni kemik yüzdesi değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi verildi.

Tablo 14. Histomorfometri ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.

Değişkenler	Grup				p
	Kontrol (n=8)	Sistemik (n=7)	Lokal (n=7)	Lokal+PLGA (n=7)	
Toplam alan (mm^2)	7.76 ± 1.84	7.64 ± 2.68	8.20 ± 1.60	8.90 ± 2.28	0.679
Boşluk yumuşak doku (%)	11.29 ± 3.36	10.86 ± 5.75	10.73 ± 3.58	12.83 ± 6.03	0.835
Rezidüel greft (%)	44.59 ± 4.42^a	44.49 ± 4.42^a	45.60 ± 4.06^a	37.87 ± 3.86^b	0.007*
Yeni kemik (%)	44.11 ± 2.73	44.65 ± 6.91	43.67 ± 3.14	49.29 ± 8.28	0.242
Toplam kemik alanı (mm^2)	6.85 ± 1.45	6.87 ± 2.60	7.29 ± 1.29	7.72 ± 1.85	0.784
Yeni kemik fraksiyonu (%)	49.79 ± 3.70^{ab}	49.94 ± 5.60^{ab}	48.94 ± 3.57^a	56.29 ± 6.04^b	0.030*
Rezidüel greft fraksiyonu (%)	50.21 ± 3.70^{ab}	50.06 ± 5.60^{ab}	51.06 ± 3.57^a	43.71 ± 6.04^b	0.030*

Toplam alan (ROI içindeki yeni kemik alanı+rezidüel greft alanı+ boşluk ve yumuşak doku alanı), boşluk ve yumuşak doku (ROI içindeki boşluk ve yumuşak doku yüzdesi), rezidüel greft (ROI içindeki rezidüel greft yüzdesi), yeni kemik (ROI içindeki yeni kemik yüzdesi), toplam kemik alanı (ROI içindeki rezidüel greft alanı+yeni kemik alanı), yeni kemik fraksiyonu (ROI içindeki yeni kemik alanı/toplam kemik alanı) ve rezidüel greft fraksiyonu (ROI içindeki rezidüel greft alanı/toplam kemik alanı). Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı satırda yer alan benzer harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir.

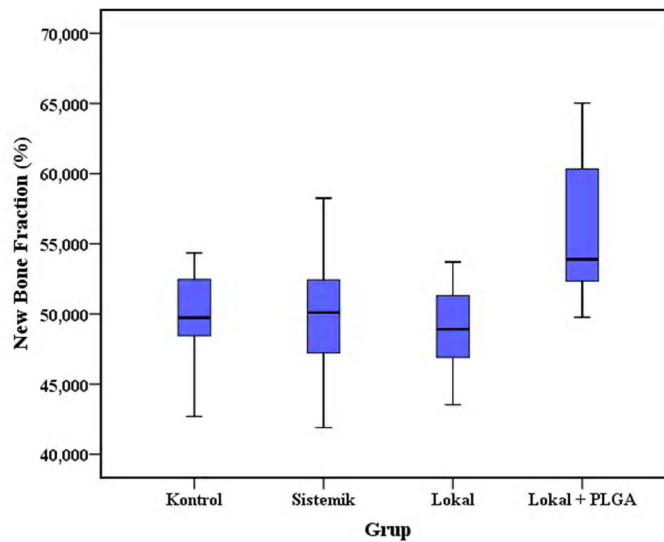
Boşluk ve yumuşak doku yüzdesi değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı ($p=0,835$). Rezidüel greft değişkeni lokal salım gösteren alendronat grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük çıktı ($p=0,007$).



Şekil 36. Yeni kemik yüzdesi değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi (kontrol, sistemik alendronat, lokal alendronat ve lokal salım gösteren alendronat(lokal+PLGA))

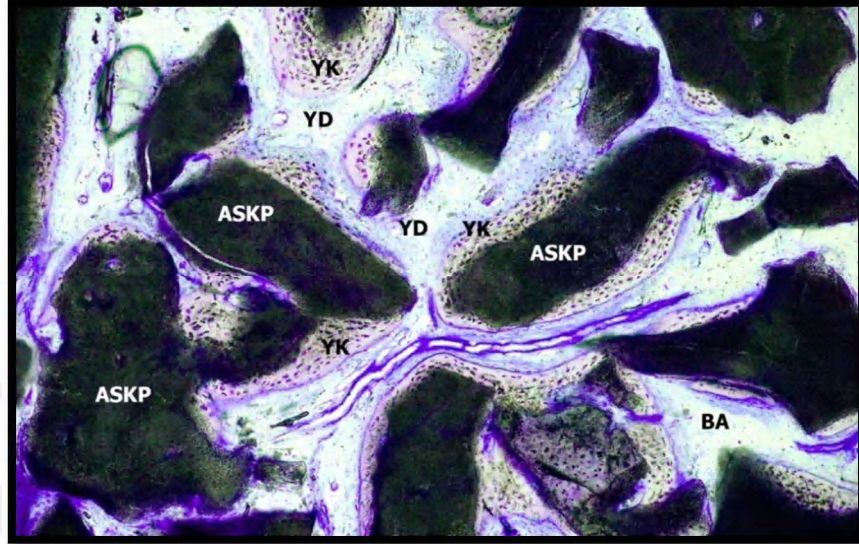
Yeni kemik fraksiyonu değerleri ise lokal salım gösteren alendronat grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı şekilde yüksek çıktı ($p=0,030$). Şekil 37’de yeni kemik fraksiyonu değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi verildi.

Rezidüel greft fraksiyon değerleri ise lokal salım gösteren alendronat grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı şekilde düşük çıktı ($p=0,030$).

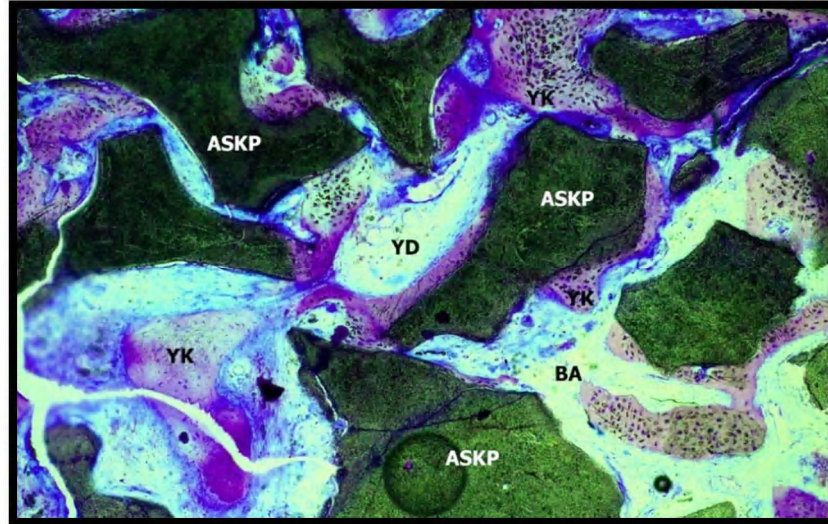


Şekil 37. Yeni kemik fraksiyonu değerlerinin gruplar arası grafiksel gösterimi (kontrol, sistemik alendronat, lokal alendronat ve lokal salım gösteren alendronat(lokal+PLGA))

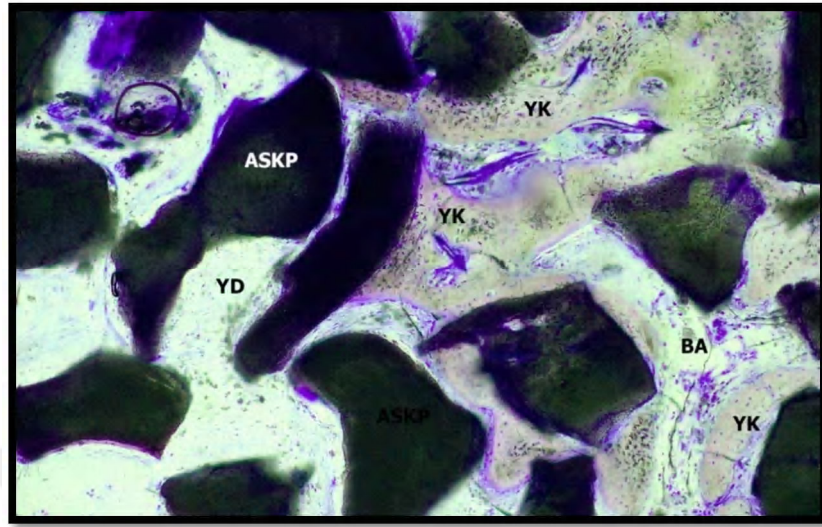
Şekil 38,39,40 ve 41’de kontrol, sistemik alendronat, lokal alendronat ve lokal salım gösteren alendronat gruplarının histolojik kesti görüntüleri verildi.



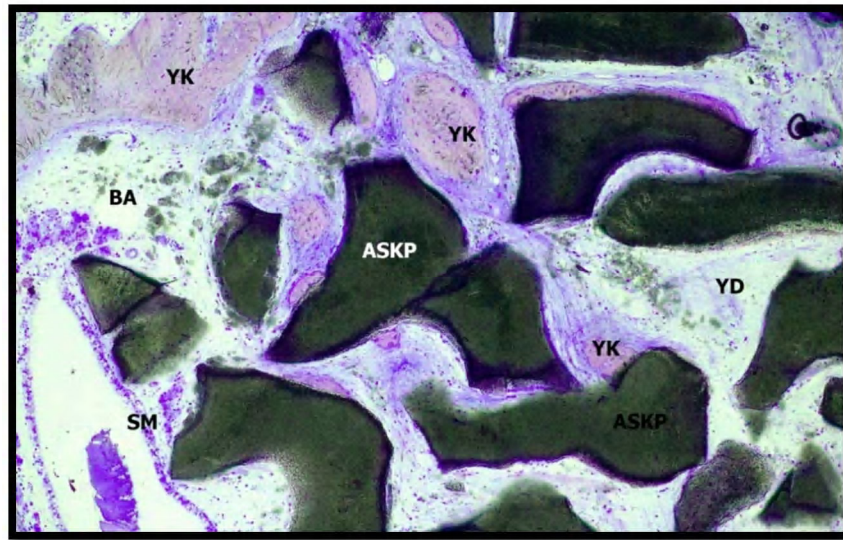
Şekil 38. Kontrol grubu histolojik kesit görüntüsü. (AKSP= anorganik sığır kemik partikülü, YD= yumuşak doku, BA= boşluk alan, YK= yeni kemik oluşumları. Toluidin mavisi boyaması. Büyütme 100X)



Şekil 39. Sistemik alendronat grubu histolojik kesit görüntüsü. (AKSP= anorganik sığır kemik partikülü, YD= yumuşak doku, BA= boşluk alan, YK= yeni kemik oluşumları. Toluidin mavisi boyaması. Büyütme 100X)



Şekil 40. Lokal alendronat grubu histolojik kesit görüntüsü. (AKSP= anorganik sığır kemik partikülü, YD= yumuşak doku, BA= boşluk alan, YK= yeni kemik oluşumları. Toluidin mavisi boyaması. Büyütme 100X)



Şekil 41. Lokal salım gösteren alendronat grubu histolojik kesit görüntüsü. (AKSP= anorganik sığır kemik partikülü, YD= yumuşak doku, BA= boşluk alan, YK= yeni kemik oluşumları, SM=sinüs membranı. Toluidin mavisi boyaması. Büyütme 100X)

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Üst çene posterior bölgedeki dişlerin varlığı, alveoler kemiğin hem yüksekliğinin hem de genişliğinin korunmasını sağlar. Dişlerin çekilmesinin ardından kalan alveoler kemikte fizyolojik süreç nedeniyle birtakım değişimler görülmektedir (7). Bu değişim; bir taraftan kemik yapımı şeklinde görülürken bir taraftan da alveoler kemikte rezorbsiyon olarak karşımıza çıkmaktadır. İmplant destekli protezler, hasta memnuniyeti açısından en çok tercih edilen uygulamalardan biridir. Diş kayıpları sonucunda oluşan kemik rezorbsiyonu ve maksiller sinüsün artmış pnömatizasyonundan dolayı (36) yetersiz kemik varlığı nedeniyle üst çene posterior bölgede implantların yerleştirilmesi zor olabilmektedir. Günümüzde MSTY ile bölgeye yerleştirilen greft sayesinde, implant uygulanabilmesi ve daha sonra üzerine protetik restorasyonların yapımı için yeterli alveol kemiği yüksekliği sağlanabilmektedir.

İlk olarak Tatum (14) tarafından 1970'li yılların başlarında protezlerinin tutuculuğunu artırmak için otojen kemik grefti ile MSTY işlemi yapılmıştır. Daha sonra ise 1980'de Boyne ve James tarafından MSTY işlemi, dental implantların uygulanabilmesi için üst çene posterior bölgede yetersiz vertikal kemik yüksekliğine sahip hastalarda uygulanmıştır (15). Yine Tatum ve ark. (14) tarafından otojen kaynaklı olmayan materyaller kullanılarak sinüs bölgesinin greftleme işlemi bildirilmiştir. 1980 yılından günümüze kadar MSTY işlemiyle implantların yerleştirilebilmesi için tek aşamalı veya çift aşamalı olmak üzere birçok teknik tarif edilmiştir (33). Bu teknikler; cerrahi yaklaşım, bölgeye yerleştirilen greft materyalinin tipi ve implantların şekli açısından farklılıklar gösterebilmektedir. Ancak MSTY işleminde hangi greft materyali kullanılacağı hakkında henüz tam bir görüş birliğine varılamamıştır.

MSTY ile ilgili çalışmalarda deney modeli olarak tavşan, koyun ve minipig gibi küçük hayvanlar genellikle tercih edilmektedir (43, 73). Tavşanlar, çene-yüz bölgesindeki

kemik rejenerasyonu ile ilgili çalışmalarda insanlara benzer sert ve yumuşak doku cevabı verdiği için uygun çalışma modellerinden birisi olarak kabul edilmektedir (303). Tavşanların iskeletsel kemik gelişimlerini 5. ayda tamamladıkları görülmüştür (304). Tavşan maksiller sinüsü anatomik ve histolojik özellikleri bakımından insanlardan farklı olmasına rağmen, deney koşullarının standart olması, tekrarlanabilirliği ve kemik yapım-yıkım süresinin hızlı olması gibi avantajlara sahip olmasından dolayı deneysel araştırmalar için uygun bir hayvan modelidir (298, 299). Ayrıca tavşanların maksiller sinüsünün belirgin bir ostiuma sahip olması ve nazal kavitesinin içindeki hava basıncının insandaki nefes alış veriş sırasında oluşan toplam basınca benzer olduğu bildirilmiştir (305). Bu çalışmada da deney hayvanı olarak tavşan tercih etmemizin nedeni maksiller sinüsün deneysel çalışmalar için yeterli derecede büyük olması, cerrahi ulaşımının kolay olması, kolay temin edilebilmesi, bakımının kolay ve maliyetinin düşük olmasıdır. Tavşan kemik metabolizma hızı, insana göre 3-4 kat daha hızlıdır. Yapılan çalışmalar tavşanlarda kemik iyileşmesinin ortalama dört haftada tamamlandığını göstermiştir. İnsanda biyomateryal uygulandığında 12-16 hafta olan bekleme sürecinin tavşanda 8 haftaya denk geldiği bildirilmiştir (306). Ancak erken ve geç dönem iyileşme bulgularını gözlemleyebilmek için Miloro ve ark., yaptıkları çalışmada tavşan mandibulasında oluşturdukları defektlerde operasyon sonrası 1, 2 ve 3 aylık periyotlarda gözlemler yapmışlardır (307). Yeni oluşan kemiğin artışı ve kalsifiye olmaya başlamasını görmek amacıyla birçok çalışmada 4.haftada ara değerlendirme, 8.haftada ise son değerlendirme yapılmıştır (44, 72, 308-310). Xu ve ark.(311) tavşanların sinüs bölgesine deproteinize kemik grefti yerleştirilerek yaptıkları çalışmada, sinüs membranı ile tavşan kortikal kemiği boyunca yakın ilişkide olan greft partikülleri etrafında 2. haftada yapılan histolojik inceleme sonucunda yeni kemik oluşumunun gözlemlendiği bildirilmiştir. 4.ve 6.haftalarda, yeni kemik oluşumunda greftin merkezine doğru artış olduğu, 8. ve 10. haftalarda ise yeni kemik oluşumunun sinüs içindeki bütün greft partikülleri arasında yer yer birbirleriyle bağlantılı olduğu rapor edilmiştir. Bu araştırmalar neticesinde çalışmamızda tavşan kemik iyileşme hızı da göz önünde bulundurularak 8 haftalık bekleme süreleri uygun görüldü.

Literatürde MSTY işlemi için otojen kemik, allogreftler, ksenogreftler, alloplastik greftler ve değişik greft materyallerin karışımının kullanıldığı görülmektedir (27, 312, 313). Otojen kemik sağladığı osteoindüktif, osteokondüktif, osteojenik etkileri ve

büyüme faktörlerinden zengin hücre içermesi nedeniyle kemik greft materyali arasında altın standart olarak kabul edilmektedir (314). Sbordone ve ark.'nın (315) yaptığı sistematik derlemede ve Peetz ve ark. (316) yaptığı çalışmada MSTY'nde otojen greft kullanımının kemik rejenerasyonunda başarılı olduğu bildirilmiştir.

İlk tercih edilen materyal olmasına rağmen otojen kemik greftinin çeşitli dezavantajları vardır. İntraoral bölgeden otojen kemik grefti elde edildiğinde donör alan morbiditesine, ameliyat süresinin uzamasına ve hacim olarak yetersiz kalmasına neden olmaktadır (317). Ekstraoral bölgelerden otojen kemik grefti alındığında ise hacimsel olarak yeterli miktarda kemik elde edilmesine rağmen, ikinci bir cerrahi alan oluşturması, enfeksiyon ve sinir hasarı riski ortaya çıkmaktadır (318). Ayrıca maksiller sinüs ogmentasyonunda tek başlarına greft materyali olarak kullanıldıkları zaman yoğun remodeling özelliklerinden dolayı daha fazla rezorbe olabilmektedir (319).

Kemik greft materyallerinden sığır kaynaklı kemik greftleri, demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik, biyoaktif cam partikülleri, HA ve trikalsiyum fosfat gibi materyaller maksiller sinüs tabanı ogmentasyonunda otojen kemik greftlerinin sahip olduğu bazı dezavantajlar nedeniyle bugün daha çok tercih edilmektedir (206, 320). Ksenogreftler; kansellöz sığır kemiğinden kaynaklanan, kemik doku içindeki doğal hidroksiapatitler ile benzer özellikler taşıyan biyoyumlu ve osteokondüktif iskelet görevi gören materyallerdir (94-96). Kimyasal veya düşük ısı ile organik komponentlerinin uzaklaştırılması sonucu antijenik özelliği ortadan kalkar ve HA iskeleti kalır. Bu yüksek poröz yapısı kansellöz kemiğe benzer bir yapı haline gelir ve maksiller sinüs ogmentasyonunda greft materyali olarak kullanılabilir (321-323). Ksenogreftlerin sinüs tabanı yükseltilmesi sonrasındaki 6-8 ayda hacminin yaklaşık %25'i kadar canlı kemik oluşturduğu, yaklaşık %25 kadarının da rezorbe olmayıp osseointegrasyona engel olmadan implant bölgesine mineral bir destek sağladığı belirtilmiştir (206). Bu çalışmada sığır kaynaklı kemik grefti maksillofasiyal cerrahide uzun süredir kullanılması, klinik uygulamalarda tercih edilmesi ve literatürde çok sayıda çalışmada kullanılmasından dolayı tercih edildi.

Bazı ilaçların kemik hastalıkları ve kemik iyileşmesindeki etkileri birçok çalışmada incelenmiştir (324-326). Maksillofasiyal bölgede yapılan kemik greftleme işlemlerinde iyileşmeyi hızlandırmak ve greftlerin rezorbsiyonlarını engellemek için değişik özellikteki greft materyallerinin içerisine kemik yapımını hızlandırıcı ve rezorbsiyonunu

önleyici maddelerin ilave edilmesi gibi uygulamalar yapılmaktadır (327, 328). Bu amaçla yapılan çalışmalarda bifosfonatların da kullanıldığı görülmektedir (329-331). Literatürde MSTY prosedüründe kullanılan greft materyallerinin yeni kemik oluşumunu artırmak ve rezorbsiyonlarını engellemek amacıyla bifosfonatların uygulandığı nadir çalışmalar varken lokal salım gösteren bifosfanatların kullanıldığı herhangi bir çalışma yoktur. Bu çalışmada aynı zamanda sistemik, lokal ve lokal olarak salım gösteren bifosfanatın karşılaştırılması değerlendirildi. Alendronat, kemik yıkımını önleyen güçlü etkisiyle bu amaca yönelik sık kullanılan bir bifosfanat türü ilaçtır. Alendronat kemik yıkımını azaltan ve kemik yoğunluğunu artıran birtakım özelliklere sahiptir (257-259). Çalışmamızda alendronatın tercih edilme sebebi ise antirezorptif etkisinin fazla olması, kemik içerisine afinitesinin yüksek olması ve HA'e yüksek oranda bağlanması sonucunda uzun süre boyunca kemikte etkisini göstermesinden dolayıdır (223). Ayrıca çalışmamızda alendronatın tercih edilmesindeki bir diğer nedeni de sistemik olarak verilen zoledronat gibi bifosfonatlarla kıyaslandığında osteonekroz oluşturma riskinin düşük olmasıdır (244). Alendronat, osteoklastlar üretimine direk ve indirek etki eder (332-334) ve apoptozisle osteoklastların yaşam sürelerini kısaltır (335, 336). Kemik rezorbsiyonu sırasında osteoklastlar alendronatı absorbe eder ve hücre içi birtakım faaliyetleri engellenerek osteoklastların fonksiyonu bozulur. Bunun sonucunda osteoklastların apoptozisi gerçekleşir (337, 338). Bu şekilde osteoklastların neden olduğu kemik rezorbsiyonunu engellemektedirler.

Literatürde alendronatla ilgili çalışmalara bakıldığında; Yaffe ve ark. ratlardan elde edilen kemik iliğini subkutan olarak implante etmişler. 500 µgr/kg alendronatı sistemik olarak bir gruba 1, 2 ve 3. haftalarda, diğer gruba ise implantasyondan sonra 3, 4 ve 5. haftalarda vermişlerdir. Alendronat ve kontrol grubundaki hayvanları eşit sayıda olacak şekilde implantasyon yapıldıktan sonraki 4, 6, 8 ve 10. haftada sakrifiye etmişlerdir. Sonuçta alendronatın kemik formasyonunun olduğu ilk 3 haftada etkili olmadığını ancak 3 haftadan sonra oluşan rezorbsiyon döneminde alendronat uygulamasının kemik yıkımını engellediğini bulmuşlardır. Ayrıca kemik rezorbsiyonu olması beklenen durumlarda alendronatın kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir (339). Astrand ve Aspenberg (330) yapmış oldukları çalışmalarında alendronatın allojenik greft materyalinin rezorbsiyonu üzerine etkisini ratlarda incelemişlerdir. Ratlardan elde ettikleri greft materyallerini metal kafesler içerisine koyarak diğer deneklerin proksimal

tibiaları üzerine adapte etmişler ve 6 hafta boyunca denekleri incelemişlerdir. 6 hafta boyunca sistemik olarak düşük doz alendronat (4µgr/kg/gün) ve yüksek doz alendronat (205µgr/kg/gün) uygulamışlar ve sonunda histolojik olarak karşılatırmışlardır. Sonuç olarak yüksek doz alendronat grubunda greftin rezorbe olmadığı ve greft trabekülleri etrafında yeni kemik oluşumunun daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Düşük doz alendronat grubunda ise kontrol grubuna benzer şekilde greft materyalinde rezorbsiyon oluştuğunu bildirmişlerdir.

Kaynak ve ark. ratlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında 0,5 mg/kg'lık alendronatın kemik rezorbsiyonuna olan etkisini histopatolojik olarak incelemişlerdir. Ratların mandibular molar bölgesinde mukoperiosteal flep cerrahisi gerçekleştirmişlerdir. Alendronatı cerrahiden 7 gün önce, cerrahi esnasında ve cerrahiden 7 gün sonra olacak şekilde subkutan uygulamışlar ve 21. gün hayvanları sakrifiye etmişlerdir. Periodontal dokulardaki inflamatuvar hücre infiltrasyonuna, fibrozis ve kollajen formasyonuna, rezorbsiyon alanlarına, osteoblastik aktiviteye, osteoklast sayı ve morfolojisine bakmışlardır. Sonuçlarda, alendronat grubunda, fibrozis ve kollajen formasyonunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığını ve rezorbsiyon alanlarının azaldığını bulmuşlardır. Osteoblastik aktivite ve osteoklast sayısında istatistiksel olarak fark bulamazken, alendronat grubundaki osteoklast morfolojilerinin bozulmuş olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda alendronatın periodontal hastalıkta tek başına veya antiinflamatuvar ilaçlar, kemik greftleri, membranlar ve dental implantlarla kombine olarak kullanılabileceğini söylemişlerdir (340).

Altundal ve ark. ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada alendronatın kemik rezorbsiyonuna etkisini incelemişlerdir. Ratların femurlarından otojen kemik elde ederek diğer bölgeye yerleştirmişler ve subkutan olarak günlük 0,25mg/kg alendronat uygulamışlardır. 2, 4 ve 12. hafta sonunda sakrifiye etmişler ve osteoklast sayılarını ve rezorbsiyon alanlarını histopatolojik olarak incelemişlerdir. Sonuç olarak kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında alendronatın osteoklast sayısını, rezorbsiyon alanlarını azalttığını ve otojen kemik greftindeki kemik oluşumunu artırdığını rapor etmişlerdir (329).

Tekin ve ark. tavşanların mandibulasına vertikal osteotomi yapmışlar ve distraksiyon apereyi yerleştirmişler. Ameliyat sonrası sistemik olarak 3 gün boyunca 0,1mg/kg alendronat uygulamışlar ve distraksiyon osteogenezisi sırasında yeni kemik oluşumuna etkisini histolojik ve radyografik olarak incelemişlerdir. Çalışmalarının sonucunda

histolojik olarak kemik iyileşmesinin alendronat verilen grupta kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde daha hızlı olduğunu bildirmişlerdir. Ancak radyolojik değerlendirmede istatistiksel olarak fark çıkmamasına rağmen kemik mineral yoğunluğunun alendronat uygulanan gruplarda kontrol grubuyla kıyaslandığında daha fazla olduğunu göstermişlerdir (341).

Altundal ve Güvener, alendronatın çekim boşluğundaki rezorbsiyona olan etkisini inceleyen hayvan çalışmalarında, histopatolojik olarak osteoklast, osteoblast, havarsian kanal, rezorptif boşlukların sayısına ve osteoid oluşumuna bakmışlardır. Ratlarda yaptıkları bu çalışmada dişleri çektikten sonra subkutan olarak 2 ve 4 hafta boyunca günlük 0,25mg/kg alendronatı uygulamışlardır. Bu birçok parametreyi kullanarak kemik yıkımının engellendiğini gösterirken osteoblast ve osteoklast sayısında azalma olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca bukkal ve lingual kemikteki rezorbsiyon miktarları alendronat uygulanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha az olduğu görülmüştür. Bu rezorbsiyon miktarı 4 hafta alendronat uygulanan grupta en az olduğu bildirilmiştir (342).

Ayrancı ve ark. tavşanların sinüsüne çift taraflı otojen ve ksenogreft yerleştirdikleri çalışmalarında sistemik olarak günlük 0,15 mg/kg alendronatı 6 hafta boyunca uygulamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda alendronat uygulanan gerek otojen greft gerekse ksenogreft gruplarında kontrol gruplarına göre kemik iyileşme miktarlarının daha fazla olduğunu, fibröz doku oluşumunda ise azalma meydana geldiğini belirtmişlerdir. Ayrıca alendronat uygulanan gruplarda greft materyallerinde deney süresince daha az oranda rezorbsiyon meydana geldiğini bildirmişlerdir (1).

Literatürde yapılan bu çalışmalardan elde edilen farklı sonuçların muhtemel sebepleri ilacın veriliş şekli, kullanılan ilaç dozu ve tedavi sürelerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Alendronatın kemik tarafından absorpsiyonu, aktif kemik şekillenmesinin olduğu bölgelerde en fazla olacak şekilde kemik metabolizmasına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Yeniden şekillenmenin süresi ve tipi alendronat tedavisinin dozajını ve süresini belirlemede göz önünde bulundurulmalıdır (329). Araştırmacıların bu bulgularıyla uyumlu olarak bu çalışmada ikinci grupta günlük 150 µgr/kg dozunda subkutan olarak sistemik alendronat uygulanmasına karar verildi.

Bu ilaçların sistemik kullanımı en sık karın ağrısı, bulantı, hazımsızlık, isal gibi

gastrointestinal semptomlara sebep olurlar. Ayrıca bu ilaçlar, kısa süreli tad alma bozukluğu ve serum kalsiyum seviyesinde düşüş, nadir olarak da hipersensitivite reaksiyonlarına neden olurlar. Bifosfonatların hipersensitivite gösteren bireylerde, hipokalsemi, böbrek yetmezliğinde, hamilelik, vitamin D yetmezliği, osteomalazi, ileri derecede gastrointestinal sistem rahatsızlığı olan bireylerde kullanımı kontrendikedir (230). Bunların dışında dişhekimi açısından direkt önemi olan yan etkiler gözlenmektedir. Bunlardan bir tanesi oral kavitede oluşan yumuşak dokudaki ülserasyonlardır. Muhtemelen bu ülserasyonlar ilacın oral kavitede uzun süre temas etmesiyle gelişebilmektedir (238). Bir diğeri ise kronik bifosfonat tedavileri sonucunda çene kemiklerinde osteonekrozis gelişebilmesidir (226). Bu osteonekrozlar, çene ve yüz cerrahisi açısından en önemli yan etki olarak kabul edilmektedir (239).

Bifosfonatların yüksek potansi sonucu sistemik uygulamalarında ortaya çıkan komplikasyonları elimine etmek amacıyla son zamanlarda lokal uygulamalar üzerine çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Yaffe ve ark. ilk defa alendronatı lokal uygulayarak, mukoperiosteal flep kaldırılması sonrası oluşan kemik rezorbsiyonunun engellenebileceğini ratlar üzerinde göstermişlerdir. Ratların mandibular molar bölgesinde flep kaldırdıktan sonra 0,025 ml alendronatı pamuk ruloya emdirmişler ve bu pamuk ruluyu 2 saat süreyle kemik yüzeyinde bırakarak lokal uygulamayı yapmışlardır. 3 haftanın sonunda sakrifiye edilen ratlardan elde edilen radyografik görüntü analizlerinin sonucunda lokal olarak alendronat uygulanmayan alveoler kemikte geniş rezorbsiyon alanları gözlenirken alendronat uygulanan bölgelerde rezorbsiyon alanlarına rastlanmadığı gibi kemik mineral yoğunluğunun da arttığını gözlemlemişlerdir (343).

Binderman ve ark. ratların mandibulasında flep kaldırılması sonrası 50, 200, 400 µgr alendronatı lokal olarak uygulamışlar. 200 ve 400 µgr uygulanan gruplarda kemik kaybını azalttığı ve yeni kemik oluşturduklarını göstermişler. Ancak 200 µgr olan grubun daha çok topikal, 400 µgr olan grubun ise sistemik etki ettiği sonucuna varmışlardır (268). Naineni ve ark. ise yaptıkları klinik çalışmada periodontal kemik içi defektlere lokal olarak uyguladıkları 400 µgr alendronatlı β-TCP'ı yerleştirmişler ve kemik kaybını önlediklerini göstermişlerdir (344).

Meraw ve ark. tarafından yapılan çalışmada implant yüzeylerini alendronat sodyumla kaplamışlar ve bu implantları köpeklerin mandibular molar diş bölgesine, dişlerin

çekiminden hemen sonra çekim soketine yerleştirmişlerdir. Dört hafta sonra hayvanlar sakrifiye edilmiş ve histolojik kesitlerde lokal alendronat uygulamasının implantlar etrafında erken dönemde yeni kemik oluşumunu hızlandırdığını göstermişlerdir (345).

Küçük ve ark. çalışmalarında tavşanların mandibulasına distraksiyon apereyi yerleştirmişler ve distraksiyon osteogenezisinde alendronatın lokal ve sistemik etkisini karşılaştırmışlardır. Kontrol, lokal ve sistemik olarak gruplandıkları çalışmalarında, histolojik ve bilgisayarlı tomografi ile kemik iyileşmesini incelemişlerdir. Histolojik incelemede lokal ve sistemik alendronat uygulamaları arasında kemik iyileşmesi açısından önemli bir fark olmadığını, ancak kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olduklarını belirtmişlerdir. BT sonuçlarında ise distraksiyon bölgesinde oluşan kallus alanı ve kemik mineral yoğunluğunun alendronat uygulanan tavşanlarda kontrol grubuna göre önemli bir artış olduğunu, ancak sistemik ve lokal alendronat grupları arasında bir fark olmadığını tespit etmişlerdir (346).

Ratlar üzerinde yapılan lokal alendronat uygulamalarında farklı konsantrasyon düzeylerinin yeni kemik miktarı ve mineral yoğunluğunu arttırdığı bildirilmiştir (270, 347). Reddy ve Kumar, alendronatın jel formunu alveoler kemik kaybı olan bölgeye uygulamışlardır. 3 ve 6. aylarda klinik olarak cep derinliği, plak indeksi, ataşman seviyesini ve periapikal radyografi ile kemik yüksekliğini değerlendirmişler. Çalışmanın sonunda lokal jel formundaki alendronatın yeni kemik yapımını artırdığını rapor etmişlerdir (273).

Bifosfonat grubu ilaçların lokal kullanımının, osteoklastik etkiyi bölgesel olarak baskılaması nedeniyle kemik iyileşmesinin önemli olduğu vakalarda olumlu etkisi olacaktır. Bu yolla ilacın sistemik yan etkilerinin yok ya da minimal düzeyde kalması, bifosfonatları lokal kullanımı konusunu daha popüler hale getirmektedir.

Jakobsen ve ark. köpeklerin tibiasına açtıkları yuvaya implant yerleştirmeden önce 2 mg/ml konsantrasyonunda lokal alendronat solüsyonu uygulamışlar ve 12 hafta sonra hayvanları sakrifiye etmişlerdir. Biomekanik testler ve histolojik değerlendirmelerde alendronat grubunda implant- kemik kontağında anlamlı düzeyde artış olduğunu göstermişlerdir (348).

Bazı araştırmacılar, lokal kullanımda kemik yıkımını önleyen bu ilaçların kemik oluşumuna yardımcı olan greft materyalleriyle beraber kullanımını gündeme getirmiştir.

Aspenberg ve ark. ratlardan elde edilen allogrefti 1 mg/ml konsantrasyonda lokal alendronat solüsyonu ile yıkamışlar ve grefti implante etmişler. Histolojik değerlendirme sonucunda alendronatın allogreftlerin rezorbsiyonunu geciktirdiğini ve bu etkisiyle de greftin erken rezorbsiyonuna bağlı oluşabilecek mekanik başarısızlıkların önlenmesinde yararlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (253).

Toker ve ark. ise; ratlarda oluşturdukları kafatası defektlerinin tamiri için otojen greftlerle birlikte sistemik ve lokal alendronat uygulamışlardır. Lokal alendronat grubunda 1 mg/ml oranında solüsyon hazırlamışlar ve otojen greftle karıştırarak bölgeye yerleştirmişlerdir. Histolojik değerlendirmeler sonucunda sistemik ve lokal alendronat uygulaması arasında anlamlı bir ilişki görülmediğini bildirmişlerdir. Yine Toker ve ark. yaptıkları benzer çalışmada otojen greft yerine ksenogreft yerleştirmişler ve 1 mg/ml lokal alendronat uygulamışlardır. Sonuçta sistemik ve lokal uygulama arasında fark bulamamışlardır (2, 3).

Mathijssen ve ark. yaptıkları çalışmada koyunların tibiasına yerleştirdikleri allogrefti farklı konsantrasyonlarda lokal olarak uygulanan alendronat solüsyonu (0.5, 1, 2, 10 mg/ml) ile yıkamışlar. Kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında alendronat gruplarında yeni kemik formasyonunun anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu görmüşler. Ancak alendronat solüsyonları arasında düşük konsantrasyonlu gruptaki kemik formasyonunun yüksek konsantrasyonlu gruba göre daha anlamlı olduğunu ve bu nedenle optimal dozun 1 mg/ml olması gerektiğini belirtmişlerdir. Daha yüksek konsantrasyonlarda daha az başarı elde etmelerinin sonucunu ise bifosfonatların yüksek dozlardaki toksisitesine ve osteokondüksiyon sürecini aşırı uzatarak oluşacak yeni kemik dokusuna yer bırakmalarına bağlamışlardır (271).

Özer ve ark. yaptıkları çalışmalarında tavşanların mandibulasına açtıkları defektlere otojen kemik greftini 1 mg/ml alendronat solüsyonu ile yıkayarak defekt bölgesine yerleştirmişler. Yeni kemik oluşumunu histomorfometrik ve mikro-BT ile incelemişlerdir. 4 ve 8. hafta sonunda hayvanlar sakrifiye edilmiş ve histolojik incelemeler sonucunda yeni kemik oluşumuna süre olarak bakıldığında 8. hafta sonunda sakrifiye edilen gruplarda 4. hafta sonunda sakrifiye edilen gruplara göre daha anlamlı çıktığı bildirilmiştir. Kontrol grubuna göre otojen greftle kombine edilen alendronat grubunda, 8. haftada gruplar arasında anlamlılık söz konusu değilken 4. hafta sakrifiye edilen gruplarda anlamlı çıkmıştır. Mikro-BT incelemede de kemik hacmi yüzde

değerleri 8. haftada 4. haftaya göre anlamlı çıkmıştır. Ancak kemik mineral yoğunlukları gruplar arasında anlamlı çıkmamıştır. Histomorfometrik analiz, mikro-BT analizi ile desteklenmiş ve sonuçların aynı doğrultuda çıktığı görülmüştür (349). Bizim çalışmamızda da bu bilgiler ışığında 3. grupta 1 ml salinde 1 mg alendronat sodyum olacak şekilde solüsyon hazırlanmış ve kemik grefti ile maksiller sinüs bölgesine uygulandı.

PLGA, FDA onaylı olup, vücutta laktik asit ve glikolik asit monomerlerine kolayca degrade olabilen ve degradasyonu sırasında herhangi bir sistemik toksisite göstermeyen, biyouyumlu ve biyoparçalanabilir bir polimerdir. PLGA ile hazırlanan ilaç taşıyıcı sistemlerde, partikül boyutunun küçültülebilmesi, yapısal olarak dayanıklılık, ayarlanabilir yüzey özellikleri, kontrollü salım sağlanabilmesi gibi avantajlar gözlenmektedir. Bazı çalışmalarda PLGA kemik artışı sağlamak için kullanılmıştır. Hoda ve ark. yaptıkları klinik çalışmada diş çekimi sonrası hemen çekim soketine PLGA yerleştirmişler ve alveoler kret yüksekliğini 1, 4, 12 ve 24. haftalarda karşılaştırmışlar. 4, 12 ve 24. haftalarda kontrol grubuna göre alveoler kret yüksekliğini PLGA'lı grupta anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır (288).

Sistemik alendronat uygulamasında, zayıf biyoyararlanım, gastrointestinal yan etkiler ve absorpsiyonda birey içi ve yüksek bireyler arası değişiklik gibi olumsuzluklar, bölgesel kemik hasarının iyileştirilmesinde araştırmacıları yeni arayışlara yöneltmiştir. Bu amaçla bifosfonat yüklü biyoparçalanır mikrokürelerin lokal uygulaması ile etkili bir tedavinin yanısıra etkin maddenin yavaş salımı ile lokal iritasyonun da önüne geçmek mümkündür (290). Lokal uygulama amacı ile kontrollü salım sağlayan bifosfonatların formülasyonları geliştirildiği in vitro laboratuvar çalışmalarının literatürde mevcut olduğu ancak bu çalışmaların in vivo olarak yeteri kadar desteklenmediği görülmektedir (291-294).

Lokal alendronat uygulamalarında alendronat kemik greftleri ile karıştırılıp belirli yıkama işlemleri yapılarak ya da yapılmadan işlem yapılan bölgeye yerleştirilir. Ancak alendronatın ne kadarının bölgede greftlerle birlikte kaldığı tartışmalı bir konudur. Lokal salım gösteren alendronatın çalışmamızın in vitro aşamasında yaklaşık 14 gün içinde PLGA mikroküreleri bozularak ortama yavaş yavaş alendronat saldığı gösterildi. Literatürde in vivo olarak lokal salım gösteren alendronatın değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (350, 351). MSTY işleminde lokal salım gösteren

alendronatın greft partikülleri ile kombine edilerek kullanıldığı başka çalışmaya rastlanmamıştır.

Thamake ve ark. alendronat yüklü PLGA nanopartiküllerini akciğer kanseri olan ve kemiğe metastaz yapan farelerde uygulamışlar (352). Son zamanlardaki çalışmalar alendronat yüklü PLGA nanopartiküllerinin sistemik uygulamasının osteoporoz tedavisinde kullanılabilirliğini göstermektedir (353, 354). Wang ve ark. alendronat yüklü PLGA mikrokürelerinin kemik yapımındaki etkisini ratların femurlarında defekt oluşturarak incelemişler. İn vitro olarak alendronat yüklü PLGA hazırlamışlar ve çalışmayı 10 mg PLGA, 5 mg alendronat yüklü PLGA ve 10 mg alendronat yüklü PLGA diye 3 gruba ayırmışlar. Bunları ratların femurlarında oluşturdukları defektlere uygulamışlar ve 6 hafta sonra biomekanik testler, histolojik ve mikro-BT ile yeni kemik oluşumunu incelemişlerdir (350).

Çalışmamızda kullanılan greft materyallerinin sinüs içerisinde oluşan hava basıncı, greftin iyileşmesi sırasında meydana gelen rezorbsiyonu ve alendronata bağlı yeni kemik oluşumu etkisiyle ogmentasyon hacimlerini ne kadar koruyabildikleri DVT ile değerlendirildi. Bütün deneklerin sinüs operasyonundan hemen sonra ve 2. ayda sakrifiye edildikten sonra alınan DVT görüntüleri üzerinden ogmentasyon hacimleri ölçüldü. Ayrıca MSTY işleminden hemen sonra alınan DVT' lerde sinüs membranlarında herhangi bir perforasyon olmadığı ve greft materyallerinin ogmentasyon sahasında homojen dağılım gösterdiği görüldü.

Litaratüre bakıldığında maksiller sinüs bölgesine yerleştirilen greftlerin rezorbsiyon miktarlarını BT ile inceleyen çok sayıda klinik çalışmanın mevcut olduğu görülmektedir. Bu çalışmalarda operasyondan hemen sonra ve yaklaşık 6-12 ay sonra greft miktarları değerlendirilmiş ve rezorbsiyon miktarları karşılaştırılmıştır. Birçok çalışmada greftlerde rezorbsiyon olduğu ve bu rezorbsiyonun %0,4 ile %54 arasında değiştiği görülmektedir. Rezorbsiyon miktarlarının bu kadar farklı olma sebebi kullanılan greft materyallerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Mazzocco ve ark. yaptıkları klinik çalışmada insanların maksiller sinüsüne sığır kemik grefti yerleştirmişler. Operasyondan hemen ve 9 ay sonrası greft hacimlerini BT ile görüntüleyip hacimlerini karşılaştırmışlardır. Hacim değişimini ortalama %9,8 olarak bulmuşlar ve istatistiksel olarak bu farkın anlamlı çıktığını bildirmişlerdir (302). Wanschitz ve ark. ise hidroksiapatit ve otojen kemiği karıştırıp yerleştirmişler ve 6 ay

sonraki kemik kaybını %13,9 bulmuşlardır (355). Smolka ve ark. alveoler kret ogmentasyonunu kalvaryal kemik ile yapmışlar ve 6 ay sonra %16, 12 ay sonra %19 kemik hacminde azalma olduğunu göstermişlerdir (356). Xavier ve ark. klinik çalışmada 15 hastanın maksiller sinüsüne taze donmuş allogreft ve 15 hastanın sinüsüne ise sıgır kemik grefti yerleştirmişler. 6 ay sonra bölgeye implant yerleştirirken BT ile greft hacimlerini karşılaştırmışlardır. Sonuçta taze donmuş allogreftte %31,2 ve sıgır greftinde %12,22 oranında rezorbsiyon görmüşler ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıktığını bildirmişlerdir (357).

Ayrancı ve ark. tavşanların sinüsüne yerleştirdikleri greftleri operasyon günü ve 6 hafta sonra sakrifiye aşamasında tekrar BT ile görüntülemişler. Greftlerin yüksekliklerini koronal eksende ölçerek rezorbsiyon miktarlarını değerlendirmişler. Sistemik alendronatın otojen ve kesenogreft yerleştirilen tavşanlarda etkisini incelemişler ve rezorbsiyon miktarları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını görmüşlerdir (1). Bizim çalışmamızda kullanılan ksenogreftin kontrol grubunda 2.26 ± 5.67 rezorbsiyonu mevcut iken, alendronat gruplarında ise rezorbsiyondan çok bazı deneklerde kemik yapım alanları görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmadı. Alendronat gruplarında kontrol grubuna göre rezorbsiyon miktarının az olması alendronatın kemik rezopsiyonunu azaltıp yeni kemik yapımına etkisi olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Yeni oluşmuş kemik miktarı ve yumuşak doku miktarının ölçümünde kullanılan en güvenilir yöntemler iki boyutlu histomorfometrik analiz ve üç boyutlu mikro-BT analizidir. Greftlerin osteoentegrasyonunu değerlendiren geleneksel metotlar (histoloji, taramalı elektron ve fluoresan mikroskop) iki boyutlu tekniklerdir. Bu tekniklerle yapı iskelesinin içinde yeni oluşmuş kemiğin üç boyutlu kantitatif ve yapısal verilerinin analizi çok zor olmaktadır. Ayrıca bu tekniklerle kesit elde edilirken örneklerin yapısında değişiklik meydana gelebilmektedir ve analiz kısmı zaman alıcı bir süreçtir (358). Mikro-BT yeni bir teknik olmasına karşın; (i) örneklerden ödün vermeyerek diğer test metotlarının da kullanılmasına imkan tanıyan yıkıcı ve invaziv olmayan bir metot olması, (ii) trabeküler ağın karmaşık organizasyonunun üç boyutlu karakterizasyonuna imkan tanınması, (iii) histolojik yöntemler gibi önceden hazırlık gerektirmemesi ve bu sayede zamandan kazanç sağlaması, (iv) kesin sonuç vermesi gibi birçok önemli avantaja sahiptir (358-362).

Mikro-BT, trabeküler mikroyapının değerlendirilmesi için altın standart olarak kabul edilmektedir, ancak henüz klinik kullanımı bulunmamaktadır (363). Mikro-BT hem canlı hem de değişik özelliklerde katı veya sıvı örneklerin incelenmesinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Özellikle mikro-BT'lerin yumuşak doku ve kemik dokuların görüntülenmesi, kompozit malzemelerin, metal ve alaşımlarının incelenmesi gibi önemli konularda kullanım alanlarının olduğu bilinmektedir (364).

Kemik dokunun mikro-BT görüntülemesi ile BMD, BV, TV, BV/TV, BS, BS/BV, BS/TV, Tb.Th, Tb.N ve Tb.Sp gibi kemik yoğunluğu parametrelerinin kantitatif 3D ölçümleri kolaylıkla yapılabilmektedir.

Literatürde yapılan klinik çalışmalar, daha çok insanlarda maksiller sinüse greft yerleştirilip implant aşamasında trafen frezle kemikten alınan biopsinin mikro-BT ile incelenmesi şeklindedir. Mikro-BT ile yeni oluşan kemiğin densitesi, hacmi ve trabeküler kemik parametreleri değerlendirilmiştir. Chackartchi ve ark. sinüse yerleştirdikleri büyük ve küçük boyuttaki sığır kemik greftlerinden 9 ay sonra implant aşaması öncesinde biopsi alıp mikro-BT ile BV, TV, BV/TV ve diğer trabeküler kemik parametrelerini incelemişler. Partikül boyutu arasında anlamlı bir fark bulamamışlar ama küçük partiküllü greft grubunda yeni kemik oluşumunun daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (365). Nakata ve ark'ın benzer şekilde sinüse HA yerleştirmişler ve 6 ay sonra implant aşamasında biopsi alıp mikro-BT ve histomorfometri ile incelemişler. Mikro-BT'de doğal kemik+hidroksiapatit BV/TV oranını %30 ve HA kalıntılarını %1,2 bulmuşlardır. Histoloji ile karşılaştırdıklarında aktif kemik remodeling sürecinde devam eden vaskülarizasyon ve matür osteoklastlar ile aktif osteoblastlardan kaynaklı olduğu sonucuna varmışlardır (366). Huang ve ark. yaptıkları çalışmada sinüse yerleştirilen otojen greft ile doğal kemik arasında BMD ve trabeküler parametreler arasında bir korelasyon bulamamışlardır. Ama otojen greftte BMD ile BV/TV arasında pozitif korelasyon bulmuşlar, bunu da trabeküllerin sayısındaki değişiklikler ile açıklamışlardır (367).

Sununliganon ve ark. tavşanların sinüsüne otojen greft, sığır kemik grefti ve kök hücre enjekte edilmiş sığır kemik grefti yerleştirmişler. 2, 4 ve 8 hafta sonra tavşanları sakrifiye edip mikro-BT ve histoloji ile grupları karşılaştırmışlardır. Mikro-BT ile BV/TV, yeni kemik fraksiyonu ve rezidüel greft fraksiyonunu; histolojik olarak yeni kemik yüzdesi ve yeni kemik fraksiyonunu değerlendirmişlerdir. Kök hücre enjekte

edilmiş kemik grefti grubunda yeni oluşan kemik miktarı, 2 haftada erken bir aşamada sığır kemik grefti grubundan ($p < 0.05$) anlamlı derecede düşük olmasına rağmen, 4. ve 8. haftalarda benzer hale geldikleri bildirilmiştir. Sığır kemik grefti grubunda yeni kemik tüm iyileşme dönemlerinde eşit olarak oluşurken, kök hücreli grupta 4 ve 8. haftalarda anlamlı derecede daha büyük miktarda kemik oluştuğu gözlenmiştir. Yeni kemik fraksiyonu parametresi, kök hücreli grupta 4. ve 8. haftalarda sığır kemik grefti grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür, ancak bu sadece 4 haftada istatistiksel olarak anlamlı çıktığı bildirilmiştir (368).

Veron ve ark. osteoporözlu koyunların vertabrasına alendronat yüklü kalsiyum fosfat sement içerikli greft yerleştirmişler ve mikro-BT ile incelemişler. 12 koyundan 6'sına altı ay önceden overektomi yapmışlar ve osteoporötik kemik modeli oluşturmuşlar. Koyunların vertabrasına alendronatlı greft yerleştirdikten 3 ay sonra sakrifiye etmişlerdir. Mikro-BT ile BV/TV, Tb.Th, Tb.Sp ve Tb.N parametreleri greftin etrafında 0.6 mm, 0.8 mm ve 1.2 mm mesafe olacak şekilde değerlendirilmiş. Alendronatlı greft grubunda BV/TV oranı %85, sadece greftli grupta ise %79,5 bulunmuştur. Alendronatlı greft grubunda 1.2 mm mesafeye kadar BV/TV ve Tb.Th parametrelerinde, 0.8 mm mesafeye kadar Tb.Sp parametresinde sadece greft grubuna göre anlamlı bir artış olduğu bildirilmiş. BV/TV oranı %6.8, Tb.Th ise %10.5 oranında artış elde edilmiştir. Sonuç olarak lokal alendronatın kemiğin trabeküler mikro yapısındaki parametre değerlerini artırdığı ve osteoporötik kemikte faydalı olduğu kanısına varmışlardır (272).

Bobyn ve ark. köpeklerin femurlarına yerleştirdikleri lokal alendronat kaplı implantı mikro-BT ile incelemişler. 10 tane köpeğin femurlarına intramedullar 0,2 mg ve 1 mg dozunda alendronatlı implant yerleştirmişler ve 3 ay sonra sakrifiye etmişler. 1 mg doz alendronat grubunda 0,2 mg olan gruba göre 2.9 kat daha fazla implantlar etrafında yeni kemik yapımı olduğunu mikro-BT ile göstermişlerdir. 1 mg dozundaki lokal alendronatın kemik-implant ara yüzündeki mekanik kuvvetlere daha dayanıklı olduğunu bildirmişlerdir (369).

Thamake ve ark. kemik dokusunda, alendronat yüklü PLGA grubun PLGA'lı gruba göre daha fazla alendronat biriktiğini ve kemik rezorpsiyonunun azaldığını göstermişlerdir. Ayrıca kemikteki tümörün büyüme oranının anlamlı bir şekilde azaldığını bildirmişlerdir (352). Wang ve ark. alendronat yüklü PLGA gruplarında biomekanik testler sonucunda young modülü, maksimum direnç, total enerji

absorbsiyonu gibi değerlerin doza bağlı olarak arttığını göstermişlerdir. Bu durumu da alendronatın kemiğin mekanik özelliklerini artırdığına yorumlamışlardır. Mikro-BT ile incelediklerinde trabeküler kemik hacminin alendronat yüklü PLGA grubunda daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Histolojik incelemede yeni kemik formasyon sürecindeki kollajen fibril oranının alendronat yüklü PLGA gruplarında daha fazla olduğu ve daha kalın kortikal kemik ve daha fazla trabeküler kemik olduğunu göstermişlerdir. Mikro-BT sonuçlarının histoloji ile desteklendiğini bildirmişlerdir. Çalışmanın sonunda alendronatın tedavi dozu ve süresine göre osteogenez üzerinde etkilerinin olduğunu, ayrıca alendronat yüklü salım yapan PLGA mikro kürecikleri kemik onarımını ve onarılan kemikte, kemik kalitesini artırabilceğini vurgulamışlardır (350).

Houdt ve ark. *in vitro* ortamda PLGA'lı ve alendronat yüklü PLGA'lı kalsiyum fosfat içerikli greft yaptıktan sonra osteoporozlu ratların femurlarında oluşturdukları defekte yerleştirmişler. 4 ve 12 hafta takipten sonra sakrifiye edip mikro-BT ve histolojik olarak incelemişler. ROI içindeki alanda (0-2,5mm) 4 ve 12. haftalarda kemik alanı artmasına rağmen gruplar arasında anlamlılık görülmemiştir. ROI dışındaki alanda (2,5-3mm) sadece PLGA'lı grupta 12.haftada kemik alanı düşmesine rağmen alendronatlı grupta anlamlı bir şekilde arttığı ve mikro-BT ile histoloji sonuçları arasında korelasyon olduğu görülmüştür. Ayrıca ROI dışındaki alanda kemik yoğunluğunun lokal salım gösteren grupta daha çok arttığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, PLGA'lı alendronatın yavaş salım yapmasına bağlı olarak kemik rezorbsiyonunu engellediğini, ayrıca kemik yoğunluğunu artırdığı sonucuna varmışlardır. Klinik çalışmalarda lokal salım gösteren alendronatın faydalı olabileceği kanısına varmışlardır (351).

Mikro-BT'de bakılan kemik parametreleri arasında en önemli parametrelerden biri BMD değeridir. MSTY işleminde bölgeye yerleştirilen greft materyalinin kemik kalite ve yoğunluğunu gösteren BMD parametresi, bölgeye daha sonra yerleştirilecek olan implantın prognozunu değerlendirme açısından önemlidir. Bizim çalışmamızda da mikro-BT sonuçları incelendiğinde alendronat gruplarında kontrol grubuna göre BMD değerinde artış görüldü. Sadece lokal salım gösteren alendronat grubunda BMD değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı çıktığı görüldü ($p=0.007$). Alendronat grupları arasında ise lokal salımlı grupta değerler yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmadı. Bu sonuçlar bize lokal salım gösteren alendronat grubunda kemik denstitesinin daha iyi olduğunu göstermektedir. Literatürde

lokal salım gösteren alendronat ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamasına rağmen Thamake ve ark., Wang ve ark., Houdt ve ark.'nın elde ettiği sonuçlarla bu çalışmadaki BMD sonuçları arasında korelasyon görüldü. BV, TBV ve BV/TV değişkenlerinin sistemik alendronat grubunda lokal alendronat veya lokal salım gösteren alendronat grubuna göre anlamlı çıktığı görüldü. Bunun sebebinin; lokal alendronat grubunda alendronatın, lokal salım gösteren alendronat grubunda ise PLGA+alendronatın fiziksel olarak yer kaplamasına ve bölgeye yerleştirilen greft miktarının az olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Yeni kemik fraksiyonu, yeni kemiğin toplam kemiğe oranının yüzde cinsinden değerini ifade etmektedir ve yeni kemik oluşum miktarını hesaplamada kullanılan önemli bir parametredir. Mikro BT' de yeni kemik fraksiyon değeri lokal salım gösteren alendronat grubunda diğer gruplara göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı ($p=0,241$).

Histomorfometrik analiz sonuçlarında yeni oluşan kemik miktarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,242$), ancak lokal salım gösteren alendronat grubunda yeni kemik yüzdesi %49,29 çıktı ve diğer gruplara göre yüksek olduğu görüldü. Rezidüel greft alanı yüzdesi ise lokal salım gösteren alendronat grubunda diğer gruplardan istatistiksel olarak düşük çıktı. Bunun sebebinin PLGA'ya bağlı mikrokürelerin fiziksel olarak ortamda yer kaplaması ve bölgeye yerleştirilen greft miktarının daha az olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Lokal salım gösteren grupta yeni kemik fraksiyonu yüzdesinin diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek çıktığı görüldü ($p=0,030$). Kontrol, sistemik alendronat ve lokal alendronat uygulanan gruplar arasında anlamlılık söz konusu değildir. Bu da bize çalışmamızda, lokal salım gösteren alendronat grubunda toplam kemik alanında yeni kemiğin daha fazla oranda olduğunu göstermektedir. Lokal salım gösteren grupta diğer gruplara göre toplam kemik alanında yeni kemik yüzdesinin daha yüksek olduğu hem mikro-BT hem de histoloji sonuçları ile desteklendi.

Sonuçlar

- Farmasötik Teknoloji alanında, özellikle mikro-nano ilaç taşıyıcı sistemlerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılabilen, FDA onaylı biyouyumlu ve biyoparçalanır bir polimer olan PLGA ile ortalama partikül büyüklüğü 37,7 μm

olan ve %73 yükleme etkinliği gösteren alendronat sodyum yüklü mikroküreler elde edildi.

- Elde edilen alendronat sodyum yüklü PLGA mikroküreleri lokal olarak uygulama bölgesinde, mikroküre sisteminde enkapsüle haldeki alendronatı uygulama bölgesi kaynaklı fiziksel ve kimyasal bariyerlere karşı koruyarak ilacın etkinliğini kısıtlayabilecek etkenlere karşı koruma sağlayabildi.
- Mikroküre sisteminden ilacın salımı, mikroküre hazırlama materyali olan PLGA'nın fizyolojik ortamda zamanın fonksiyonu olarak degrade olması sonucunda, alendronatın uygulama bölgesinde 14 gün süresince kontrollü olarak uzun süreli salımını sağlayabildi. Böylelikle tek seferlik bir uygulama ile uygulama bölgesinde salım süresince alendronat sodyum varlığı sağlanarak fizyolojik olarak etkinliğinin artırılması gerçekleştirildi.
- DVT sonuçlarına göre alendronatın, deney süreci sonunda deproteinize sıgır kemiği greftinde kontrol grubuna göre rezorbsiyonu azaltıp yeni kemik oluşum oranını artırdığı ancak kontrol ve alendronat grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.
- Mikro BT sonuçlarında kemik mineral yoğunluğunun; lokal salım gösteren alendronat grubunda diğer gruplara göre yüksek olduğu ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark çıktığı bulundu.
- Mikro BT sonuçlarına göre yeni kemik fraksiyonu değerinin lokal salım gösteren alendronat grubunda anlamlı bir fark olmamasına rağmen diğer gruplara göre yüksek olduğu bulundu.
- Histomorfometrik analizlerde yeni kemik fraksiyonu değerinin lokal salım gösteren alendronat grubunda diğer gruplara göre yüksek ve anlamlı fark olduğu görüldü.

Bütün bu sonuçlar ışığında lokal uygulanan ve uygulama bölgesinde kontrollü salım sağlayan alendronat sodyum yüklü PLGA mikrokürelerinin, yeni kemiğin mineralizasyonunu arttırdığı ve yeni kemik oluşumuna katkısının daha iyi olduğu gösterilmektedir. Ancak lokal salım gösteren alendronat uygulamalarında PLGA mikroküreleri ve alendronatın fiziksel olarak yer kaplaması, uygulama sırasında göz ardı edilmemesi gereken bir durumdur. Bu çalışmada MSTY' nde lokal salım gösteren

alendronat yüklü PLGA mikrokürelerinin uygulanması ile yeni kemik oluşumunda olumlu sonuçlar elde edilmesine rağmen daha fazla deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.



6.KAYNAKLAR

1. Ayrançi F, Gungormus M, Omezli MM, Gundogdu B. The effect of alendronate on various graft materials used in maxillary sinus augmentation: a rabbit study. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2015;17(12).
2. Toker H, Ozdemir H, Ozer H, Eren K. A comparative evaluation of the systemic and local alendronate treatment in synthetic bone graft: a histologic and histomorphometric study in a rat calvarial defect model. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2012;114(5):S146-S52.
3. Toker H, Ozdemir H, Ozer H, Eren K. Alendronate enhances osseous healing in a rat calvarial defect model. Archives of oral biology. 2012;57(11):1545-50.
4. Kocatürk U. Açıklamalı tıp terimleri sözlüğü: İngilizce, Latince, Grekçe tıp terimlerinin dilimizdeki açıklamalı karşılıkları: Atatürk Üniversitesi Basımevi; 1981.
5. Sharawy M, Misch C. Applied anatomy for dental implants. Contemporary Implant Dentistry St Louis, MO: Mosby Elsevier. 2008:353-8.
6. Kulak EKCKB. Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Burun ve paranazal sinüs tümörleri Güneş Kitabevi, Ankara. 2004:745-69.
7. Chanavaz M. Maxillary sinus: anatomy, physiology, surgery, and bone grafting related to implantology--eleven years of surgical experience (1979-1990). The Journal of oral implantology. 1990;16(3):199-209.
8. Mutlu MN. Sinüs tabanı yükseltilmesinde dondurulmuş kurutulmuş allojenik kemik greftinin kullanılması: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 1995.

9. Asai S, Shimizu Y, Ooya K. Maxillary sinus augmentation model in rabbits: effect of occluded nasal ostium on new bone formation. *Clinical Oral Implants Research*. 2002;13(4):405-9.
10. Raja SV. Management of the posterior maxilla with sinus lift: review of techniques. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(8):1730-4.
11. Woo I, Le B. Maxillary sinus floor elevation: review of anatomy and two techniques. *Implant dentistry*. 2004;13(1):28-32.
12. Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S, Edelhoff D. Maxillary sinus augmentation using xenogenic bone substitute material Bio-Oss® in combination with venous blood: A histologic and histomorphometric study in humans. *Clinical Oral Implants Research*. 2000;11(3):217-29.
13. Van Den Bergh JP, Ten Bruggenkate CM, Disch FJ, Tuinzing DB. Anatomical aspects of sinus floor elevations. *Clinical Oral Implants Research: Treatment rationale*. 2000;11(3):256-65.
14. Tatum JH. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dental Clinics of North America*. 1986;30(2):207-29.
15. BOYNE PJ. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg*. 1980;38:613-6.
16. Davarpanah M, Martinez H, Tecucianu J-F, Hage G, Lazzara R. The modified osteotome technique. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2001;21(6).
17. Garg AK. Augmentation grafting of the maxillary sinus for placement of dental implants: anatomy, physiology, and procedures. *Implant dentistry*. 1999;8(1):36-46.
18. Thomas G. Sinus lifts--a possible solution to the atrophic maxilla. *Journal Of The Macomb Dental Society*. 1990;29(1):9-11.
19. van den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Krekeler G, Tuinzing DB. Sinus floor elevation and grafting with autogenous iliac crest bone. *Clinical oral implants research*. 1998;9(6):429-35.

20. John H-D, Wenz B. Histomorphometric analysis of natural bone mineral for maxillary sinus augmentation. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2004;19(2).
21. Kraut RA, Kessler HP, Holmes RE. Quantification of bone in dental implant sites after composite grafting of the mandible: report of a case. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1989;4(2).
22. Misch C. Maxillary sinus augmentation for endosteal implants: organized alternative treatment plans. *Int J Oral Implantol*. 1987;4:49-58.
23. Zitzmann NU, Naef R, Schärer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1997;12(6).
24. Misch CE. *Contemporary implant dentistry-E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2007.
25. Cawood J, Howell R. A classification of the edentulous jaws. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 1988;17(4):232-6.
26. Geurs NC, Wang I-C, Shulman LB, Jeffcoat MK. Retrospective radiographic analysis of sinus graft and implant placement procedures from the Academy of Osseointegration Consensus Conference on Sinus Grafts. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2001;21(5).
27. Wheeler SL. Sinus augmentation for dental implants: the use of alloplastic materials. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1997;55(11):1287-93.
28. Blomqvist JE, Alberius P, Isaksson S. Two-stage maxillary sinus reconstruction with endosseous implants: A prospective study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 1998;13(6):758-66.
29. Ardekian L, Oved-Peleg E, Mactei EE, Peled M. The clinical significance of sinus membrane perforation during augmentation of the maxillary sinus. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006;64(2):277-82.
30. Raghoobar G, Vissink A, Reintsema H, Batenburg R. Bone grafting of the floor of the maxillary sinus for the placement of endosseous implants. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1997;35(2):119-25.

31. Lundgren S, Moy P, Johansson C, Nilsson H. Augmentation of the maxillary sinus floor with particulated mandible: a histologic and histomorphometric study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1996;11(6).
32. Wagner J. A 3 1/2-year clinical evaluation of resorbable hydroxylapatite OsteoGen (HA Resorb) used for sinus lift augmentations in conjunction with the insertion of endosseous implants. *The Journal of oral implantology*. 1991;17(2):152-64.
33. Kent JN, Block MS. Simultaneous maxillary sinus floor bone grafting and placement of hydroxylapatite-coated implants. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1989;47(3):238-42.
34. Cranin A, Russell D, Andrews J, Mehrali M. Immediate implantation into the posterior maxilla after antroplasty: the Cranin-Russell Operation. *The Journal of oral implantology*. 1993;19(2):143-50.
35. Kaufman E. Maxillary sinus elevation surgery: an overview. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2003;15(5):272-83.
36. Smiler DG, Johnson P, Lozada JLe, Misch C, Rosenlicht J, Tatum JO, et al. Sinus lift grafts and endosseous implants. Treatment of the atrophic posterior maxilla. *Dental Clinics of North America*. 1992;36(1):151-86; discussion 87-8.
37. Allegrini Jr S, Yoshimoto M, Salles MB, König Jr B. Bone regeneration in rabbit sinus lifting associated with bovine BMP. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2004;68(2):127-31.
38. Hou C-J, Liu J-L, Li X, Bi L-J. Insulin promotes bone formation in augmented maxillary sinus in diabetic rabbits. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2012;41(3):400-7.
39. Kim Y-S, Kim S-H, Kim K-H, Jhin M-J, Kim W-K, Lee Y-K, et al. Rabbit maxillary sinus augmentation model with simultaneous implant placement: differential responses to the graft materials. *Journal of periodontal & implant science*. 2012;42(6):204-11.

40. Lambert F, Léonard A, Drion P, Sourice S, Layrolle P, Rompen E. Influence of space-filling materials in subantral bone augmentation: blood clot vs. autogenous bone chips vs. bovine hydroxyapatite. *Clinical oral implants research*. 2011;22(5):538-45.
41. Palma VC, Magro-Filho O, De Oliveria JA, Lundgren S, Salata LA, Sennerby L. Bone reformation and implant integration following maxillary sinus membrane elevation: an experimental study in primates. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2006;8(1):11-24.
42. Valiense H, Barreto M, Resende RF, Alves AT, Rossi AM, Mavropoulos E, et al. In vitro and in vivo evaluation of strontium-containing nanostructured carbonated hydroxyapatite/sodium alginate for sinus lift in rabbits. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2016;104(2):274-82.
43. Xu H, Shimizu Y, Asai S, Ooya K. Experimental sinus grafting with the use of deproteinized bone particles of different sizes. *Clinical Oral Implants Research*. 2003;14(5):548-55.
44. 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. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2005;43(1):40-5.
45. Graziani F, Donos N, Needleman I, Gabriele M, Tonetti M. Comparison of implant survival following sinus floor augmentation procedures with implants placed in pristine posterior maxillary bone: a systematic review. *Clinical oral implants research*. 2004;15(6):677-82.
46. Tatum O. Maxillary sinus elevation and subantral augmentation. Presented as a Lecture, Alabama Implant Study Group, Birmingham, Ala. 1977.
47. Regev E, Smith RA, Perrott DH, Pogrel MA. Maxillary sinus complications related to endosseous implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1995;10(4).
48. Timmenga NM, Raghoobar GM, Boering G, van Weissenbruch R. Maxillary sinus function after sinus lifts for the insertion of dental implants. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1997;55(9):936-9.

49. Peleg M, Chaushu G, Mazor Z, Ardekian L, Bakoon M. Radiological findings of the post-sinus lift maxillary sinus: a computerized tomography follow-up. *Journal of periodontology*. 1999;70(12):1564-73.
50. Schwartz-Arad D, Herzberg R, Dolev E. The prevalence of surgical complications of the sinus graft procedure and their impact on implant survival. *Journal of periodontology*. 2004;75(4):511-6.
51. SUMMERS RB. Sinus floor elevation with osteotomes. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 1998;10(3):164-71.
52. Palti A, Steigmann M. Long term success with sinus elevation-criteria and parameters. *Int Magazine of Oral Implantology*. 2004;4:20-4.
53. Ozyuvaci H, Aktas I, Yerit K, Aydin K, Firatli E. Radiological evaluation of sinus lift operation: what the general radiologist needs to know. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2005;34(4):199-204.
54. Raghoobar GM, Timmenga NM, Reintsema H, Stegenga B, Vissink A. Maxillary bone grafting for insertion of endosseous implants: results after 12–124 months. *Clinical Oral Implants Research*. 2001;12(3):279-86.
55. Zitzmann NU, Schärer P. Sinus elevation procedures in the resorbed posterior maxilla: Comparison of the crestal and lateral approaches. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1998;85(1):8-17.
56. Balaji S. Direct v/s Indirect sinus lift in maxillary dental implants. *Annals of maxillofacial surgery*. 2013;3(2):148.
57. Vazquez JCM, de Rivera ASG, Gil HS, Mifsut RS. Complication rate in 200 consecutive sinus lift procedures: guidelines for prevention and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;72(5):892-901.
58. Underwood AS. An inquiry into the anatomy and pathology of the maxillary sinus. *Journal of anatomy and physiology*. 1910;44(Pt 4):354.
59. Betts NJ, Miloro M. Modification of the sinus lift procedure for septa in the maxillary antrum. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1994;52(3):332-3.

60. Ulm CW, Solar P, Krennmair G, Matejka M, Watzek G. Incidence and suggested surgical management of septa in sinus-lift procedures. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1995;10(4).
61. Krennmair G, Ulm C, Lugmayr H. Maxillary sinus septa: incidence, morphology and clinical implications. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 1997;25(5):261-5.
62. Jensen O. Report of the sinus consensus conference of 1996. *Int J Oral Maxillofac Implants, Quintessence Dental Implantology*. 1999;6:330-52.
63. Maestre-Ferrín L, Galán-Gil S, Rubio-Serrano M, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Oltra D. Maxillary sinus septa: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(2):e383-e6.
64. Torrella F, Pitarch J, Cabanes G, Anitua E. Ultrasonic osteotomy for the surgical approach of the maxillary sinus: a technical note. *International Journal of oral & maxillofacial implants*. 1998;13(5).
65. Vercellotti T, De Paoli S, Nevins M. The piezoelectric bony window osteotomy and sinus membrane elevation: introduction of a new technique for simplification of the sinus augmentation procedure. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2001;21(6).
66. Fugazzotto PA. The modified trephine/osteotome sinus augmentation technique: technical considerations and discussion of indications. *Implant dentistry*. 2001;10(4):259-64.
67. Soltan M, Smiler DG. Antral membrane balloon elevation. *Journal of Oral Implantology*. 2005;31(2):85-90.
68. Toffler M. Osteotome-mediated sinus floor elevation: a clinical report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2004;19(2).
69. Rickert D, Slater JH, Meijer H, Vissink A, Raghoobar G. Maxillary sinus lift with solely autogenous bone compared to a combination of autogenous bone and growth factors or (solely) bone substitutes. A systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2012;41(2):160-7.

70. Somanathan RV, Simunek A. Evaluation of the success of beta-tricalciumphosphate and deproteinized bovine bone in maxillary sinus augmentation using histomorphometry: a review. *ACTA MEDICA-HRADEC KRALOVE*-. 2006;49(2):87.
71. Lee H-J, Choi B-H, Jung J-H, Zhu S-J, Lee S-H, Huh J-Y, et al. Maxillary sinus floor augmentation using autogenous bone grafts and platelet-enriched fibrin glue with simultaneous implant placement. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2007;103(3):329-33.
72. Watanabe K, Niimi A, Ueda M. Autogenous bone grafts in the rabbit maxillary sinus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1999;88(1):26-32.
73. Allegrini Jr S, Yoshimoto M, Salles MB, Konig Jr B. The effects of bovine BMP associated to HA in maxillary sinus lifting in rabbits. *Anatomischer Anzeiger*. 2003;185(4):343.
74. Park J, Lakes RS. *Biomaterials: an introduction*: Springer Science & Business Media; 2007.
75. Torabinejad M, Goodacre C, Sabeti M. *Principles and practice of single implant and restoration*: Elsevier Health Sciences; 2013.
76. Rodella LF, Favero G, Labanca M. Biomaterials in maxillofacial surgery: membranes and grafts. *International journal of biomedical science: IJBS*. 2011;7(2):81.
77. Iturriaga MTMn, Ruiz CC. Maxillary sinus reconstruction with calvarium bone grafts and endosseous implants. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;62(3):344-7.
78. Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ. *Principles of bone biology*: Academic Press; 2008.
79. Jablonski S. *Illustrated dictionary of dentistry*: WB Saunders Company; 1982.
80. Murugan R, Ramakrishna S. Development of nanocomposites for bone grafting. *Composites Science and Technology*. 2005;65(15-16):2385-406.

81. Buser D. 20 years of guided bone regeneration in implant dentistry: Quintessence Publishing Company; 2009.
82. Jensen SS, Broggin N, Hjørting-Hansen E, Schenk R, Buser D. Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and β -tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clinical oral implants research*. 2006;17(3):237-43.
83. Chaves MD, de Souza Nunes LS, de Oliveira RV, Holgado LA, Nary Filho H, Matsumoto MA, et al. Bovine hydroxyapatite (Bio-Oss®) induces osteocalcin, RANK-L and osteoprotegerin expression in sinus lift of rabbits. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2012;40(8):e315-e20.
84. Grassmann J, Schnependahl J, Hakimi A, Herten M, Betsch M, Lögters T, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves angiogenesis and bone formation in critical sized diaphyseal defects. *Journal of Orthopaedic Research*. 2015;33(4):513-20.
85. Grassmann J, Schnependahl J, Sager M, Hakimi A, Herten M, Loegters T, et al. The effect of bone marrow concentrate and hyperbaric oxygen therapy on bone repair. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2015;26(1):6.
86. Lambert F, Léonard A, Drion P, Sourice S, Pilet P, Rompen E. The effect of collagenated space filling materials in sinus bone augmentation: a study in rabbits. *Clinical oral implants research*. 2013;24(5):505-11.
87. Sirin Y, Olgac V, Dogru-Abbasoglu S, Tapul L, Aktas S, Soley S. The influence of hyperbaric oxygen treatment on the healing of experimental defects filled with different bone graft substitutes. *International journal of medical sciences*. 2011;8(2):114.
88. Suer BT, Ortakoglu K, Gunaydin Y, Sencimen M, Mutlu I, Dogan N, et al. Effects of the hyperbaric oxygen on de novo bone formation during periosteal distraction. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2014;25(5):1740-5.
89. Barrack RL. Bone graft extenders, substitutes, and osteogenic proteins. *The Journal of arthroplasty*. 2005;20:94-7.
90. Buck B, Malinin TI. Human bone and tissue allografts. Preparation and safety. *Clinical orthopaedics and related research*. 1994(303):8-17.

91. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Injury*. 2005;36(3):S20-S7.
92. Genco RJ, Marx RE, Lynch SE. *Tissue engineering: applications in maxillofacial surgery and periodontics*: Quintessence Publishing Company; 1999.
93. Kruger GO. *Textbook of oral and maxillofacial surgery*: CV Mosby; 1984.
94. Hupp JR, Tucker MR, Ellis E. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery-E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2013.
95. Jang H-Y, Kim H-C, Lee S-C, Lee J-Y. Choice of graft material in relation to maxillary sinus width in internal sinus floor augmentation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(8):1859-68.
96. Kao ST, Scott DD. A review of bone substitutes. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2007;19(4):513-21.
97. Khoury F, Antoun H, Missika P. *Bone augmentation in oral implantology*: Quintessence; 2007.
98. Bagheri SC, Bell B, Khan HA. *Current therapy in oral and maxillofacial surgery*: Elsevier Health Sciences; 2011.
99. Skoglund A, Hising P, Young C. A clinical and histologic examination in humans of the osseous response to implanted natural bone mineral. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1997;12(2).
100. Berglundh T, Lindhe J. Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss®. An experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research*. 1997;8(2):117-24.
101. Nannmark U, Sennerby L. The bone tissue responses to prehydrated and collagenated cortico-cancellous porcine bone grafts: a study in rabbit maxillary defects. *Clinical implant dentistry and related research*. 2008;10(4):264-70.
102. Nannmark U, Azarmehr I. collagenated cortico-cancellous porcine bone grafts. A study in rabbit maxillary defects. *Clinical implant dentistry and related research*. 2010;12(2):161-3.

103. Calvo Guirado JL, Ramírez Fernández MP, Negri B, Delgado Ruiz RA, Maté Sánchez de-Val JE, Gómez-Moreno G. Experimental model of bone response to collagenized xenografts of porcine origin (OsteoBiol® mp3): a radiological and histomorphometric study. *Clinical implant dentistry and related research*. 2013;15(1):143-51.
104. Slotte C, Lindfors N, Nannmark U. Surgical reconstruction of peri-implant bone defects with prehydrated and collagenated porcine bone and collagen barriers: case presentations. *Clinical implant dentistry and related research*. 2013;15(5):714-23.
105. Pagliani L, Andersson P, Lanza M, Nappo A, Verrocchi D, Volpe S, et al. A collagenated porcine bone substitute for augmentation at Neoss implant sites: a prospective 1-year multicenter case series study with histology. *Clinical implant dentistry and related research*. 2012;14(5):746-58.
106. Arcuri B, Cecchetti F, Germano F, Motta A, Santacroce C. Clinical and histological study of a xenogenic bone substitute used as a filler in postextractive alveolus. *Minerva stomatologica*. 2005;54(6):351.
107. Barone A, Crespi R, Aldini NN, Fini M, Giardino R, Covani U. Maxillary sinus augmentation: histologic and histomorphometric analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 2005;20(4):519.
108. Barone A, Ricci M, Covani U, Nannmark U, Azarmehr I, Calvo-Guirado JL. Maxillary sinus augmentation using prehydrated corticocancellous porcine bone: Hystomorphometric evaluation after 6 months. *Clinical implant dentistry and related research*. 2012;14(3):373-9.
109. 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. *Clinical implant dentistry and related research*. 2011;13(1):13-8.
110. Miloro M, Ghali G, Larsen P, Peterson LJ, Waite P. *Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery: PMPH-USA*; 2004.
111. Fonseca RJ, Barber HD, Powers MP, Frost DE. *Oral and Maxillofacial Trauma-E-Book: Elsevier Health Sciences*; 2013.

112. Suba Z, Takács D, Gyulai-Gaál S, Kovács K. Facilitation of β -Tricalcium Phosphate-Induced Alveolar Bone Regeneration by Platelet-Rich Plasma in Beagle Dogs: A Histologic and Histomorphometric Study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2004;19(6).
113. Finkemeier CG. Bone-grafting and bone-graft substitutes. *JBJS*. 2002;84(3):454-64.
114. Tadjodin ES, De Lange GL, Holzmann PJ, Kuiper L, Burger EH. Histological observations on biopsies harvested following sinus floor elevation using a bioactive glass material of narrow size range. *Clinical Oral Implants Research*. 2000;11(4):334-44.
115. Marx RE, Garg AK. *Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma*: Quintessence Publishing Company; 2005.
116. Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone: biology and clinical applications. *JBJS*. 2002;84(6):1032-44.
117. Graves D, Kang Y, Kose K. Growth factors in periodontal regeneration. *Compendium (Newtown, Pa) Supplement*. 1994(18):S672-7; quiz S714-7.
118. Friesel RE, Maciag T. Molecular mechanisms of angiogenesis: fibroblast growth factor signal transduction. *The FASEB Journal*. 1995;9(10):919-25.
119. Lind M. Growth factor stimulation of bone healing: Effects on osteoblasts, osteomies, and implants fixation. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1998;69(sup283):i-37.
120. Fiedler J, Brill C, Blum WF, Brenner RE. IGF-I and IGF-II stimulate directed cell migration of bone-marrow-derived human mesenchymal progenitor cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;345(3):1177-83.
121. Schmitt JM, Hwang K, Winn SR, Hollinger JO. Bone morphogenetic proteins: an update on basic biology and clinical relevance. *Journal of Orthopaedic Research*. 1999;17(2):269-78.
122. Sigurdsson TJ, Nygaard L, Tatakis DN, Fu E, Turek TJ, Jin L, et al. Periodontal repair in dogs: evaluation of rhBMP-2 carriers. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 1996;16(6).

123. Giannobile WV, Ryan S, Shih M-S, Su DL, Kaplan PL, Chan TC. Recombinant human osteogenic protein-1 (OP-1) stimulates periodontal wound healing in class III furcation defects. *Journal of Periodontology*. 1998;69(2):129-37.
124. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immunity & Ageing*. 2013;10(1):23.
125. Maney P, Amornporncharoen M, Palaiologou A, editors. Applications of plasma rich in growth factors (PRGF) in dental surgery: a review. *The Journal of the Western Society of Periodontology/Periodontal abstracts*; 2013.
126. Ehrenfest DMD, Andia I, Zumstein MA, Zhang C-Q, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, ligaments and tendons journal*. 2014;4(1):3.
127. Panda S, Doraiswamy J, Malaiappan S, Varghese SS, Del Fabbro M. Additive effect of autologous platelet concentrates in treatment of intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *Journal of investigative and clinical dentistry*. 2016;7(1):13-26.
128. Medina-Porqueres I, Alvarez-Juarez P. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injection in the Management of Hip Osteoarthritis: A Systematic Review Protocol. *Musculoskeletal care*. 2016;14(2):121-5.
129. Salamanna F, Veronesi F, Maglio M, Della Bella E, Sartori M, Fini M. New and emerging strategies in platelet-rich plasma application in musculoskeletal regenerative procedures: general overview on still open questions and outlook. *BioMed research international*. 2015;2015.
130. Kon E, Filardo G, Di Martino A, Marcacci M. Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2011;19(4):516-27.
131. Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series. *Journal of periodontology*. 2000;71(10):1654-61.

132. Shanaman R, Filstein MR, Danesh-Meyer MJ. Localized ridge augmentation using GBR and platelet-rich plasma. *International journal of Periodontics & restorative dentistry*. 2001;21(4).
133. Okuda K, Kawase T, Momose M, Murata M, Saito Y, Suzuki H, et al. Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor- β and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro. *Journal of periodontology*. 2003;74(6):849-57.
134. Soffer E, Ouhayoun JP, Anagnostou F. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2003;95(5):521-8.
135. He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2009;108(5):707-13.
136. Biradar SM, Satyanarayan A, Kulkarni AJ, Patti B, Mysore SK, Patil A. Clinical evaluation of the effect of platelet rich plasma on the coronally advanced flap root coverage procedure. *Dental research journal*. 2015;12(5):469.
137. Jeong WH, Roh TS, Kim YS, Kang EH, Jung BK, Lee WJ, et al. Acceleration of osteogenesis by platelet-rich plasma with acellular dermal matrix in a calvarial defect model. *Child's Nervous System*. 2016;32(9):1653-9.
138. Nikolidakis D, Van Den Dolder J, Wolke JG, Jansen JA. Effect of platelet-rich plasma on the early bone formation around Ca-P-coated and non-coated oral implants in cortical bone. *Clinical oral implants research*. 2008;19(2):207-13.
139. Inchingolo F, Tatullo M, Marrelli M, Inchingolo A, Inchingolo A, Dipalma G, et al. Regenerative surgery performed with platelet-rich plasma used in sinus lift elevation before dental implant surgery: an useful aid in healing and regeneration of bone tissue. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(9):1222-6.
140. Roselló-Camps À, Monje A, Lin G-H, Khoshkam V, Chávez-Gatty M, Wang H-L, et al. Platelet-rich plasma for periodontal regeneration in the treatment of intrabony defects: a meta-analysis on prospective clinical trials. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2015;120(5):562-74.

141. Ehrenfest DMD, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in biotechnology*. 2009;27(3):158-67.
142. Ehrenfest DMD, Doglioli P, Giuseppe M, Del Corso M, Charrier J-B. Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way. *Archives of oral biology*. 2010;55(3):185-94.
143. Aroca S, Keglevich T, Nikolidakis D, Gera I, Nagy K, Azzi R, et al. Treatment of class III multiple gingival recessions: a randomized-clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2010;37(1):88-97.
144. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. PRF: an opportunity in perio-implantology (in French). *Implantodontie*. 2000;42:55-62.
145. Choukroun J, Diss A, Simonperi A, Girard M, O Schoeffler C, Dohan S, L, Dohan A, J, Mouhyi J, Platelet rich fibrin (prf): a second generation platelet concentrate Part IV: clinical effects on tissue healing *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101:56-60.
146. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006;101(3):e37-e44.
147. Diss A, Dohan DM, Mouhyi J, Mahler P. Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a 1-year prospective pilot study with microthreaded implants. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2008;105(5):572-9.
148. Ozgul O, Senses F, Er N, Tekin U, Tuz HH, Alkan A, et al. Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: Randomized multicenter split-mouth clinical trial. *Head & face medicine*. 2015;11(1):37.
149. Weissman IL. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. *Science*. 2000;287(5457):1442-6.

150. Doğanay M, Gürcan B, Olşen CA, Darka İ, Alpan D. HASTALIKLARA YENİ YAKLAŞIM: MEZENKİMAL KÖK HÜCRE.
151. Ding D-C, Shyu W-C, Lin S-Z. Mesenchymal stem cells. Cell transplantation. 2011;20(1):5-14.
152. Barry FP, Murphy JM. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. The international journal of biochemistry & cell biology. 2004;36(4):568-84.
153. Ohya M, Yamada Y, Ozawa R, Ito K, Takahashi M, Ueda M. Sinus floor elevation applied tissue-engineered bone: Comparative study between mesenchymal stem cells/platelet-rich plasma (PRP) and autogenous bone with PRP complexes in rabbits. Clinical oral implants research. 2005;16(5):622-9.
154. Kim S-J, Kim M-R, Oh J-S, Han I, Shin S-W. Effects of polycaprolactone-tricalcium phosphate, recombinant human bone morphogenetic protein-2 and dog mesenchymal stem cells on bone formation: pilot study in dogs. Yonsei medical journal. 2009;50(6):825-31.
155. Friedenstein A, Chailakhyan R, Gerasimov U. Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. Cell proliferation. 1987;20(3):263-72.
156. Ohgushi H, Okumura M, Tamai S, Shors EC, Caplan AI. Marrow cell induced osteogenesis in porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate: a comparative histomorphometric study of ectopic bone formation. Journal of biomedical materials research. 1990;24(12):1563-70.
157. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. science. 1999;284(5411):143-7.
158. Bruder SP, Jaiswal N, Haynesworth SE. Growth kinetics, self-renewal, and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation. Journal of cellular biochemistry. 1997;64(2):278-94.

159. Bianco P, Riminucci M, Kuznetsov S, Robey PG. Multipotential cells in the bone marrow stroma: regulation in the context of organ physiology. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*. 1999;9(2).
160. Werntz JR, Lane JM, Burstein AH, Justin R, Klein R, Tomin E. Qualitative and quantitative analysis of orthotopic bone regeneration by marrow. *Journal of orthopaedic research*. 1996;14(1):85-93.
161. Hamanishi C, Yoshii T, Totani Y, Tanaka S. Bone mineral density of lengthened rabbit tibia is enhanced by transplantation of fresh autologous bone marrow cells. An experimental study using dual X-ray absorptiometry. *Clinical orthopaedics and related research*. 1994(303):250-5.
162. Paley D, Young MC, Wiley AM, Fornasier VL, Jackson RW. Percutaneous bone marrow grafting of fractures and bony defects. An experimental study in rabbits. *Clinical orthopaedics and related research*. 1986(208):300-12.
163. Sharma S, Garg NK, Veliath AJ, Subramanian S, Srivastava KK. Percutaneous bone-marrow grafting of osteotomies and bony defects in rabbits. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1992;63(2):166-9.
164. Niedźwiedzki T, Dabrowski Z, Miszta H, Pawlikowski M. Bone healing after bone marrow stromal cell transplantation to the bone defect. *Biomaterials*. 1993;14(2):115-21.
165. Tiedeman JJ, Connolly JF, Strates BS, Lippiello L. Treatment of nonunion by percutaneous injection of bone marrow and demineralized bone matrix. An experimental study in dogs. *Clinical orthopaedics and related research*. 1991(268):294-302.
166. Grundel R, Chapman M, Yee T, Moore D. Autogenic bone marrow and porous biphasic calcium phosphate ceramic for segmental bone defects in the canine ulna. *Clinical orthopaedics and related research*. 1991(266):244-58.
167. Gebhart M, Lane J. A radiographical and biomechanical study of demineralized bone matrix implanted into a bone defect of rat femurs with and without bone marrow. *Acta Orthop Belg*. 1991;57(2):130-43.

168. Lane JM, Yasko AW, Tomin E, Cole BJ, Waller S, Browne M, et al. Bone marrow and recombinant human bone morphogenetic protein-2 in osseous repair. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1999;361:216-27.
169. Takagi K, Urist MR. The role of bone marrow in bone morphogenetic protein-induced repair of femoral massive diaphyseal defects. *Clinical orthopaedics and related research*. 1982(171):224-31.
170. Soltan M, Smiler DG, Gailani F. A new “platinum” standard for bone grafting: Autogenous stem cells. *Implant dentistry*. 2005;14(4):322-7.
171. Block JE. The role and effectiveness of bone marrow in osseous regeneration. *Medical hypotheses*. 2005;65(4):740-7.
172. Pruss A, Perka C, Degenhardt P, Maronna U, Büttner-Janitz K, Paul B, et al. Clinical efficacy and compatibility of allogeneic avital tissue transplants sterilized with a peracetic acid/ethanol mixture. *Cell and tissue banking*. 2002;3(4):235-43.
173. Seebach C, Schultheiss J, Wilhelm K, Frank J, Henrich D. Comparison of six bone-graft substitutes regarding to cell seeding efficiency, metabolism and growth behaviour of human mesenchymal stem cells (MSC) in vitro. *Injury*. 2010;41(7):731-8.
174. Kim S-J, Chung Y-G, Lee Y-K, Oh I-W, Kim Y-S, Moon Y-S. Comparison of the osteogenic potentials of autologous cultured osteoblasts and mesenchymal stem cells loaded onto allogeneic cancellous bone granules. *Cell and tissue research*. 2012;347(2):303-10.
175. Smiler D, Soltan M, Lee JW. A histomorphogenic analysis of bone grafts augmented with adult stem cells. *Implant dentistry*. 2007;16(1):42-53.
176. Cerruti HF, Kerkis I, Kerkis A, Tatsui NH, Da Costa Neves A, Bueno DF, et al. Allogeneic bone grafts improved by bone marrow stem cells and platelet growth factors: clinical case reports. *Artificial organs*. 2007;31(4):268-73.
177. Yamada Y, Hara K, Nakamura S, Ueda M, Ito K, Nagasaka T. Minimally invasive approach with tissue engineering for severe alveolar bone atrophy case. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2013;42(2):260-3.

178. Ueda M, Sumi Y, Mizuno H, Honda M, Oda T, Wada K, et al. Tissue engineering: applications for maxillofacial surgery. *Materials Science & Engineering C*. 2000;1(13):7-14.
179. Plenk H, Hollmann K, Wilfert K-H. Experimental bridging of osseous defects in rats by the implantation of Kiel bone containing fresh autologous marrow. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1972;54(4):735-43.
180. Gupta D, Khanna S, Tuli S. Bridging large bone defects with a xenograft composited with autologous bone marrow. *International orthopaedics*. 1982;6(2):79-85.
181. Aspenberg P, Wittbjer J, Thorngren K-g. Pulverized bone matrix as an injectable bone graft in rabbit radius defects. *Clinical orthopaedics and related research*. 1986(206):261-9.
182. Aspenberg P, Wittbjer J, Thorngren K-G. Bone matrix and marrow versus cancellous bone in rabbit radial defects. *Archives of orthopaedic and traumatic surgery*. 1987;106(6):335-40.
183. Wittbjer J, Palmer B, Rohlin M, Thorngren KG. Osteogenetic activity in composite grafts of demineralized compact bone and marrow. *Clinical orthopaedics and related research*. 1983(173):229-38.
184. Ohgushi H, Goldberg VM, Caplan AI. Repair of bone defects with marrow cells and porous ceramic: experiments in rats. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1989;60(3):334-9.
185. Wolff D, Goldberg VM, Stevenson S. Histomorphometric analysis of the repair of a segmental diaphyseal defect with ceramic and titanium fibermetal implants: effects of bone marrow. *Journal of orthopaedic research*. 1994;12(3):439-46.
186. Rezwani K, Chen Q, Blaker J, Boccaccini AR. Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2006;27(18):3413-31.
187. Behring J, Junker R, Walboomers XF, Chessnut B, Jansen JA. Toward guided tissue and bone regeneration: morphology, attachment, proliferation, and

- migration of cells cultured on collagen barrier membranes. A systematic review. *Odontology*. 2008;96(1):1-11.
188. Bunyaratavej P, Wang HL. Collagen membranes: a review. *Journal of periodontology*. 2001;72(2):215-29.
189. de Macedo NL, de Macedo LGS, Monteiro AdSF. Calcium sulfate and PTFE nonporous barrier for regeneration of experimental bone defects. *CEP*. 2008;12245:000.
190. Zhang J, Xu Q, Huang C, Mo A, Li J, Zuo Y. Biological properties of an anti-bacterial membrane for guided bone regeneration: an experimental study in rats. *Clinical oral implants research*. 2010;21(3):321-7.
191. Becker W, Dahlin C, Becker BE, Lekholm U, Van Steenberghe D, Higuchi K, et al. The use of e-PTFE barrier membranes for bone promotion around titanium implants placed into extraction sockets: a prospective multicenter study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1994;9(1).
192. Caffesse RG, Nasjleti CE, Morrison EC, Sanchez R. Guided tissue regeneration: comparison of bioabsorbable and non-bioabsorbable membranes. Histologic and histometric study in dogs. *Journal of periodontology*. 1994;65(6):583-91.
193. Nowzari H, Slots J. Microbiologic and clinical study of polytetrafluoroethylene membranes for guided bone regeneration around implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1995;10(1).
194. Miller N, Penaud J, Foliguet B, Membre H, Ambrosini P, Plombas M. Resorption rates of 2 commercially available bioresorbable membranes: a histomorphometric study in a rabbit model. *Journal of clinical periodontology*. 1996;23(12):1051-9.
195. Becker W, Lynch SE, Lekholm U, Becker BE, Caffesse R, Donath K, et al. A comparison of ePTFE membranes alone or in combination with platelet-derived growth factors and insulin-like growth factor-I or demineralized freeze-dried bone in promoting bone formation around immediate extraction socket implants. *Journal of Periodontology*. 1992;63(11):929-40.

196. Aukhil I, Pettersson E, Suggs C. Guided tissue regeneration: an experimental procedure in beagle dogs. *Journal of Periodontology*. 1986;57(12):727-34.
197. Hürzeler MB, Kohal RJ, Naghshbandi J, Mota LF, Conradt J, Hutmacher D, et al. Evaluation of a new bioresorbable barrier to facilitate guided bone regeneration around exposed implant threads: An experimental study in the monkey. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 1998;27(4):315-20.
198. Zhao S, Pinholt EM, Madsen JE, Donath K. Histological evaluation of different biodegradable and non-biodegradable membranes implanted subcutaneously in rats. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery*. 2000;28(2):116-22.
199. Zhang Y, Zhang X, Shi B, Miron R. Membranes for guided tissue and bone regeneration. *Annals of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2013;1(1):10.
200. Zellin G, Gritli-Linde A, Linde A. Healing of mandibular defects with different biodegradable and non-biodegradable membranes: an experimental study in rats. *Biomaterials*. 1995;16(8):601-9.
201. Juodzbaly G, Raustia A, Kubilius R. A 5-year follow-up study on one-stage implants inserted concomitantly with localized alveolar ridge augmentation. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2007;34(10):781-9.
202. Hämmerle CH, Lang NP. Single stage surgery combining transmucosal implant placement with guided bone regeneration and bioresorbable materials. *Clinical Oral Implants Research*. 2001;12(1):9-18.
203. Wang H-L, Boyapati L. "PASS" principles for predictable bone regeneration. *Implant Dentistry*. 2006;15(1):8-17.
204. Duskova M, Leamerova E, Sosna B, Gojic O. Guided tissue regeneration, barrier membranes and reconstruction of the cleft maxillary alveolus. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2006;17(6):1153-60.
205. Stavropoulos F, Dahlin C, Ruskin JD, Johansson C. A comparative study of barrier membranes as graft protectors in the treatment of localized bone defects: An experimental study in a canine model. *Clinical oral implants research*. 2004;15(4):435-42.

206. Wallace SS, Tarnow DP, Froum SJ, Cho S-C, Zadeh HH, Stoupel J, et al. Maxillary sinus elevation by lateral window approach: evolution of technology and technique. *Journal of Evidence Based Dental Practice*. 2012;12(3):161-71.
207. Marinucci L, Lilli C, Baroni T, Becchetti E, Belcastro S, Balducci C, et al. In vitro comparison of bioabsorbable and non-resorbable membranes in bone regeneration. *Journal of periodontology*. 2001;72(6):753-9.
208. Li X, Chen S-l, Zhu S-x, Zha G-q. Guided bone regeneration using collagen membranes for sinus augmentation. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012;50(1):69-73.
209. Froum SJ, Tarnow DP, Wallace SS, Rohrer MD, Cho S-C. Sinus floor elevation using anorganic bovine bone matrix (OsteoGraf/N) with and without autogenous bone: a clinical, histologic, radiographic, and histomorphometric analysis--Part 2 of an ongoing prospective study. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 1998;18(6).
210. Tawil G, Mawla M. Sinus floor elevation using a bovine bone mineral (Bio-Oss) with or without the concomitant use of a bilayered collagen barrier (Bio-Gide): a clinical report of immediate and delayed implant placement. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2001;16(5).
211. Marx RE, Cillo Jr JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007;65(12):2397-410.
212. Bartl R, Frisch B, Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonates in medical practice: actions-side effects-indications-strategies: Springer Science & Business Media; 2007.
213. Tanakol R, Gökçe-Kutsal Y. Fizyopatolojik Etmenler, Osteoporozda Kemik Kalitesi. Güneş Kitabevi, Ankara. 2004:3-70.
214. Soydan S, Veziroğlu Şenel F, Araz K. Bifosfonata bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekrozun patogenezi ve tedavisi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2009;33(3):61-8.

215. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw-do bisphosphonates pose a risk? *New England Journal of Medicine*. 2006;355(22):2278.
216. Blank MA, Ems BL, Gibson GW, Myers WR, Berman SK, Phipps RJ, et al. Nonclinical model for assessing gastric effects of bisphosphonates. *Digestive diseases and sciences*. 1997;42(2):281-8.
217. Fleisch HA. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Annals of medicine*. 1997;29(1):55-62.
218. Watts NB. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2001;27(1):197-214.
219. Fleisch H. *Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient*: Elsevier; 2000.
220. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *The Journal of clinical investigation*. 1996;97(12):2692-6.
221. Löwik CW, Van der Pluijm G, Van Der Wee-Pals L, Van Treslong-De Groot HB, Bijvoet O. Migration and phenotypic transformation of osteoclast precursors into mature osteoclasts: the effect of a bisphosphonate. *Journal of bone and mineral research*. 1988;3(2):185-92.
222. Sato M, Grasser W. Effects of bisphosphonates on isolated rat osteoclasts as examined by reflected light microscopy. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1990;5(1):31-40.
223. Russell RGG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1117(1):209-57.
224. Rogers M. From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Calcified tissue international*. 2004;75(6):451-61.
225. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Current opinion in pharmacology*. 2005;5(6):618-25.

226. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;62(5):527-34.
227. Igarashi K, Mitani H, Adachi H, Shinoda H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1994;106(3):279-89.
228. SO K. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Onuncu Baskı. Hacettepe Taş kitapçılık Ankara. 2002:547-61.
229. Lafage M, Balena R, Battle MA, Shea M, Seedor JG, Klein H, et al. Comparison of alendronate and sodium fluoride effects on cancellous and cortical bone in minipigs. A one-year study. *The Journal of clinical investigation*. 1995;95(5):2127-33.
230. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance L. *Drug Information Handbook: Pocket, 2004-2005*: Lexi-Comp, Inc.; 2004.
231. Russell R, Rogers M. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*. 1999;25(1):97-106.
232. Gasser JA, Ingold P, Venturiere A, Shen V, Green JR. Long-term protective effects of zoledronic acid on cancellous and cortical bone in the ovariectomized rat. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008;23(4):544-51.
233. Hino S, Murase R, Terakado N, Shintani S, Hamakawa H. Response of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible to alendronate: follow-up study by ^{99m}Tc scintigraphy. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2005;34(5):576-8.
234. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2006;35(7):588-93.
235. Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari N, Wilson D, et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Australian dental journal*. 2005;50:S4-S.

236. Sevcik MA, Luger NM, Mach DB, Sabino MAC, Peters CM, Ghilardi JR, et al. Bone cancer pain: the effects of the bisphosphonate alendronate on pain, skeletal remodeling, tumor growth and tumor necrosis. *Pain*. 2004;111(1-2):169-80.
237. Markiewicz MR, MARGARONE III JE, CAMPBELL JH, AGUIRRE A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge. *The Journal of the American Dental Association*. 2005;136(12):1669-74.
238. Gonzalez-Moles MA, Bagan-Sebastian JV. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *Journal of oral pathology & medicine*. 2000;29(10):514-8.
239. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2005;63(11):1567-75.
240. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *The lancet oncology*. 2006;7(6):508-14.
241. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Annals of internal medicine*. 2006;144(10):753-61.
242. Van den Wyngaert T, Huizing M, Vermorcken J. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Annals of Oncology*. 2006;17(8):1197-204.
243. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(3):1294-301.
244. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(4):1555-65.
245. AKARSLAN DZZ, KAHRAMAN DSA. KEMİK METASTAZI YAPMIŞ PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİFOSFONATA BAĞLI OLARAK. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2008;2008(3).

246. Lester J, Penty L, Brown J, Radstone C, Purohit O, Coleman R. Characteristics and toxicity profile of patients receiving more than 2 years treatment with bisphosphonates for bone metastases from breast cancer. *Bone*. 2006;38(3):79-80.
247. Reszka AA, Rodan GA. Mechanism of action of bisphosphonates. *Current osteoporosis reports*. 2003;1(2):45-52.
248. Marx RE. Oral & intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: History, etiology, prevention, and treatment: Quintessence Publishing Company; 2007.
249. Kimura M, Kawada A, Murayama Y, Murayama M. Drug eruption due to alendronate sodium hydrate. *Contact dermatitis*. 2003;48(2):116-.
250. Sun K, Liu J, Sun H, Lu N, Ning G. Bisphosphonate treatment and risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporosis International*. 2013;24(1):279-86.
251. Schneider JP. Should bisphosphonates be continued indefinitely. *Geriatrics*. 2006;61(1).
252. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson D, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *The Journal of clinical investigation*. 1991;88(6):2095-105.
253. Aspenberg P, Åstrand J. Bone allografts pretreated with a bisphosphonate are not resorbed. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 2002;73(1):20-3.
254. Opas EE, Rutledge SJ, Golub E, Stern A, Zimoio Z, Rodan GA, et al. Alendronate inhibition of protein-tyrosine-phosphatase-meg1. *Biochemical pharmacology*. 1997;54(6):721-7.
255. Van Beek E, Löwik C, Papapoulos S. Effect of alendronate treatment on the osteoclastogenic potential of bone marrow cells in mice. *Bone*. 1997;20(4):335-40.
256. Rogers MJ, Gordon S, Benford H, Coxon F, Luckman S, Monkkonen J, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*:

- Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2000;88(S12):2961-78.
257. Roschger P, Fratzl P, Klaushofer K, Rodan G. Mineralization of cancellous bone after alendronate and sodium fluoride treatment: a quantitative backscattered electron imaging study on minipig ribs. *Bone*. 1997;20(5):393-7.
 258. Rodan G. Bone mass homeostasis and bisphosphonate action. *Bone*. 1997;20(1):1-4.
 259. Hernandez C, Beaupre G, Marcus R, Carter D. A theoretical analysis of the contributions of remodeling space, mineralization, and bone balance to changes in bone mineral density during alendronate treatment. *Bone*. 2001;29(6):511-6.
 260. Dobrucali A, Tobey NA, Awayda MS, Argote C, Abdunour-Nakhoul S, Shao W, et al. Physiological and morphological effects of alendronate on rabbit esophageal epithelium. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2002;283(3):G576-G86.
 261. Yu Z, Funayama H, Deng X, Kuroishi T, Sasano T, Sugawara S, et al. Comparative Appraisal of Clodronate, Aspirin and Dexamethasone as Agents Reducing Alendronate-induced Inflammation in a Murine Model. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2005;97(4):222-9.
 262. Funayama H, Ohsako M, Monma Y, Mayanagi H, Sugawara S, Endo Y. Inhibition of Inflammatory and Bone-Resorption-Inhibitory Effects of Alendronate by Etidronate. *Calcified tissue international*. 2005;76(6):448-57.
 263. Şener G, Kapucu C, Cetinel S, Cikler E, Ayanoglu-Dülger G. Gastroprotective effect of leukotriene receptor blocker montelukast in alendronat-induced lesions of the rat gastric mucosa. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2005;72(1):1-11.
 264. Scheen A. Drug clinics. The drug of the month. Alendronate (Fosamax). *Revue medicale de Liege*. 1998;53(4):220-2.
 265. Graham D, Malaty H. Alendronate gastric ulcers. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1999;13(4):515-9.

266. Denissen H, Montanari C, Martinetti R, van Lingen A, van den Hooff A. Alveolar bone response to submerged bisphosphonate-complexed hydroxyapatite implants. *Journal of periodontology*. 2000;71(2):279-86.
267. Kaynak D, Meffert R, Günhan M, Günhan Ö, Özkaya Ö. A histopathological investigation on the effects of the bisphosphonate alendronate on resorptive phase following mucoperiosteal flap surgery in the mandible of rats. *Journal of periodontology*. 2000;71(5):790-6.
268. Binderman I, Adut M, Yaffe A. Effectiveness of local delivery of alendronate in reducing alveolar bone loss following periodontal surgery in rats. *Journal of periodontology*. 2000;71(8):1236-40.
269. Jakobsen T, Baas J, Bechtold JE, Elmengaard B, Søballe K. The effect of soaking allograft in bisphosphonate: a pilot dose-response study. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2010;468(3):867-74.
270. Agholme F, Aspenberg P. Experimental results of combining bisphosphonates with allograft in a rat model. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2009;91(5):670-5.
271. Mathijssen NM, Hannink G, Pilot P, Schreurs BW, Bloem RM, Buma P. Impregnation of bone chips with alendronate and cefazolin, combined with demineralized bone matrix: a bone chamber study in goats. *BMC musculoskeletal disorders*. 2012;13(1):44.
272. Verron E, Pisonnier M-L, Lesoeur J, Schnitzler V, Fellah BH, Pascal-Moussellard H, et al. Vertebroplasty using bisphosphonate-loaded calcium phosphate cement in a standardized vertebral body bone defect in an osteoporotic sheep model. *Acta biomaterialia*. 2014;10(11):4887-95.
273. Reddy GT, Kumar TP, Veena K. Formulation and evaluation of alendronate sodium gel for the treatment of bone resorptive lesions in periodontitis. *Drug delivery*. 2005;12(4):217-22.
274. Tiwari G, Tiwari R, Sriwastawa B, Bhati L, Pandey S, Pandey P, et al. Drug delivery systems: An updated review. *International journal of pharmaceutical investigation*. 2012;2(1):2.

275. Martinho N, Damgé C, Reis CP. Recent advances in drug delivery systems. *Journal of biomaterials and nanobiotechnology*. 2011;2(05):510.
276. Kaş H. İlaç taşıyıcı partiküler sistemler. *Kontrollü Salım Sistemleri Ed's, Gürsoy A*. 2002:82-8.
277. Chien Yie W. Concepts and system design for rate controlled drug delivery. *Novel Drug Delivery System*. 1992:1-38.
278. Kumar M. Nano and microparticles as controlled drug delivery devices. *J Pharm Pharm Sci*. 2000;3(2):234-58.
279. Çapan Y. Kontrollü salım sistemlerinin salım mekanizmaları ve kullanılış yolları. *Kontrollü salım sistemleri kitabı AZ Gürsoy İstanbul, Elma Bilgisayar Basım ve Ambalaj San Tic Ltd Şti*. 2002;1:41-64.
280. Gürsoy A. *Kontrollü Salım Sistemleri*. *Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını*. 2002(1).
281. Çetin EÖ. Periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılan lokal kontrollü salım sistemlerinin incelenmesi: *Ege Üniversitesi*; 2008.
282. Liechty WB, Kryscio DR, Slaughter BV, Peppas NA. Polymers for drug delivery systems. *Annual review of chemical and biomolecular engineering*. 2010;1:149-73.
283. Pillai O, Panchagnula R. Polymers in drug delivery. *Current opinion in chemical biology*. 2001;5(4):447-51.
284. Fung LK, Saltzman WM. Polymeric implants for cancer chemotherapy. *Advanced drug delivery reviews*. 1997;26(2-3):209-30.
285. Tunçay M, Çalış S. İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan biyoparçalanabilir sentetik ve doğal polimerler. *FABAD J Pharm Sci*. 1999;24:109-23.
286. Makadia HK, Siegel SJ. Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier. *Polymers*. 2011;3(3):1377-97.
287. Vroman I, Tighzert L. Biodegradable polymers. *Materials*. 2009;2(2):307-44.
288. Hoda N, Saifi AM, Giraddi GB. Clinical use of the resorbable bioscaffold poly lactic co-glycolic acid (PLGA) in post-extraction socket for maintaining the

- alveolar height: A prospective study. *Journal of oral biology and craniofacial research*. 2016;6(3):173-8.
289. GÜRSOY ZA. Marmara Üniv. Eczacılık Fakültesi. Farmasötik Teknoloji Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, İstanbul. 2004.
290. Perugini P, Genta I, Conti B, Modena T, Pavanetto F. Long-term release of clodronate from biodegradable microspheres. *AAPS PharmSciTech*. 2001;2(3):6-14.
291. Deca A-G, Belu I, Croitoru O, BUBULICĂ MV, MANDA C, NEAMTU J. Formulation and In Vitro Evaluation of Alendronate Sodium/PLGA Microspheres for Applications in Bone Related Disorders. *Curr Health Sci J*. 2015;41:246-50.
292. Li Y-H, Wang Z-D, Wang W, Ding C-W, Zhang H-X, Li J-M. The biocompatibility of calcium phosphate cements containing alendronate-loaded PLGA microparticles in vitro. *Experimental biology and medicine*. 2015;240(11):1465-71.
293. Nafea EH, El-Massik MA, El-Khordagui LK, Marei MK, Khalafallah NM. Alendronate PLGA microspheres with high loading efficiency for dental applications. *Journal of microencapsulation*. 2007;24(6):525-38.
294. Samdancioglu S, Calis S, Sumnu M, Atilla Hincal A. Formulation and in vitro evaluation of bisphosphonate loaded microspheres for implantation in osteolysis. *Drug development and industrial pharmacy*. 2006;32(4):473-81.
295. Hosny KM. Alendronate sodium as enteric coated solid lipid nanoparticles; preparation, optimization, and in vivo evaluation to enhance its oral bioavailability. *PloS one*. 2016;11(5):e0154926.
296. Cruz L, Assumpção E, Guterres SS, Pohlmann AR. High encapsulation efficiency of sodium alendronate in Eudragit S100/HPMC blend microparticles. *Química Nova*. 2009;32(5):1170-4.
297. Cruz L, Assumpção E, Andrade SF, Conrado DJ, Guterres SS, Pohlmann AR. Microencapsulation of sodium alendronate reduces drug mucosal damage in rats. *Drug delivery*. 2010;17(4):231-7.

298. KÖYBAŞIOĞLU A, İleri F, Beder L, İnal E. Tavşanlar maksiller sinüs anatomisi. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*. 1997;5:41-4.
299. Cacchioli A, Spaggiari B, Ravanetti F, Martini F, Borghetti P, Gabbi C. The critical bone defect: morphological study of bone healing. *Annali della facolta di medicina veterinaria Universita di Parma*. 2006;26:97-110.
300. Ostović D, Stelmach C, Hulshizer B. Formation of a chromophoric complex between alendronate and copper (II) ions. *Pharmaceutical research*. 1993;10(3):470-2.
301. D'souza SS, DeLuca PP. Methods to assess in vitro drug release from injectable polymeric particulate systems. *Pharmaceutical research*. 2006;23(3):460-74.
302. Mazzocco F, Lops D, Gobbato L, Lolato A, Romeo E, Del Fabbro M. Three-dimensional volume change of grafted bone in the maxillary sinus. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2014;29(1).
303. Siegel MI, Mooney MP. Appropriate animal models for craniofacial biology. *Cleft Palate Journal*. 1990;27(1):18-25.
304. Suckow MA, Schroeder V, Douglas FA. *The laboratory rabbit*: CRC Press; 2010.
305. Drettner B. Measurements of the resistance of the maxillary ostium. *Acta otolaryngologica*. 1965;60(1-6):499-505.
306. Roberts W, Turley P, Brezniak N, Fielder P. Implants: Bone physiology and metabolism. *CDA journal*. 1987;15(10):54-61.
307. Miloro M, Haralson DJ, Desa V. Bone healing in a rabbit mandibular defect using platelet-rich plasma. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(6):1225-30.
308. Kim B-J, Kwon T-K, Baek H-S, Hwang D-S, Kim C-H, Chung I-K, et al. A comparative study of the effectiveness of sinus bone grafting with recombinant human bone morphogenetic protein 2-coated tricalcium phosphate and platelet-rich fibrin-mixed tricalcium phosphate in rabbits. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2012;113(5):583-92.

309. Xu H, Shimizu Y, Ooya K. Histomorphometric study of the stability of newly formed bone after elevation of the floor of the maxillary sinus. *British journal of oral and maxillofacial surgery*. 2005;43(6):493-9.
310. Ho S, Peel S, Hu ZM, Sándor G, Clokie C. Augmentation of the maxillary sinus: comparison of bioimplants containing bone morphogenetic protein and autogenous bone in a rabbit model. *J Can Dent Assoc*. 2010;76:a108.
311. Xu H, Shimizu Y, Asai S, Ooya K. Grafting of deproteinized bone particles inhibits bone resorption after maxillary sinus floor elevation. *Clinical Oral Implants Research*. 2004;15(1):126-33.
312. Del Fabbro M, Testori T, Francetti L, Weinstein R. Systematic review of survival rates for implants placed in the grafted maxillary sinus. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2004;24(6).
313. Wallace SS, Froum SJ. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Annals of periodontology*. 2003;8(1):328-43.
314. Galindo-Moreno P, Moreno-Riestra I, Avila G, Padiál-Molina M, Paya JA, Wang HL, et al. Effect of anorganic bovine bone to autogenous cortical bone ratio upon bone remodeling patterns following maxillary sinus augmentation. *Clinical oral implants research*. 2011;22(8):857-64.
315. Sbordone C, Sbordone L, Toti P, Martuscelli R, Califano L, Guidetti F. Volume changes of grafted autogenous bone in sinus augmentation procedure. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011;69(6):1633-41.
316. Valentini P, Abensur D, Wenz B, Peetz M, Schenk R. Sinus grafting with porous bone mineral (Bio-Oss) for implant placement: a 5-year study on 15 patients. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2000;20(3).
317. Block MS, Kent JN. Sinus augmentation for dental implants: the use of autogenous bone. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1997;55(11):1281-6.
318. Nevins M, Kirker-Head C, Nevins M, Wozney JA, Palmer R, Graham D. Bone formation in the goat maxillary sinus induced by absorbable collagen sponge

- implants impregnated with recombinant human bone morphogenetic protein-2. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 1996;16(1).
319. Schlegel KA, Fichtner G, Schultze-Mosgau S, Wiltfang J. Histologic findings in sinus augmentation with autogenous bone chips versus a bovine bone substitute. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2003;18(1).
320. Merckx M, Maltha J, Stoelinga P. Assessment of the value of anorganic bone additives in sinus floor augmentation: a review of clinical reports. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2003;32(1):1-6.
321. Wetzel A, Stich H, Caffesse R. Bone apposition onto oral implants in the sinus area filled with different grafting materials. A histological study in beagle dogs. *Clinical Oral Implants Research*. 1995;6(3):155-63.
322. Aichelmann-Reidy ME, Yukna R. Bone replacement grafts. The bone substitutes. *Dental Clinics of North America*. 1998;42(3):491-503.
323. Nevins M, Camelo M, De Angelis N, Hanratty JJ, Khang WG, Kwon J-J, et al. The clinical and histologic efficacy of xenograft granules for maxillary sinus floor augmentation. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2011;31(3).
324. Khan S, Vasikaran S, McCloskey E, Beneton M, Rogers S, Coulton L, et al. Alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Bone*. 1997;20(3):263-71.
325. Ross J, Saunders Y, Edmonds P, Patel S, Broadley K, Johnston S. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *Bmj*. 2003;327(7413):469.
326. Mathoo JM, Cranney A, Papaioannou A, Adachi JD. Rational use of oral bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Current osteoporosis reports*. 2004;2(1):17-23.
327. Galindo-Moreno P, Ávila G, Fernández-Barbero JE, Aguilar M, Sánchez-Fernández E, Cutando A, et al. Evaluation of sinus floor elevation using a composite bone graft mixture. *Clinical Oral Implants Research*. 2007;18(3):376-82.

328. Butterfield KJ, Bennett J, Gronowicz G, Adams D. Effect of platelet-rich plasma with autogenous bone graft for maxillary sinus augmentation in a rabbit model. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2005;63(3):370-6.
329. Altundal H, GURSOY B. The influence of alendronate on bone formation after autogenous free bone grafting in rats. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2005;99(3):285-91.
330. Åstrand J, Aspenberg P. Systemic alendronate prevents resorption of necrotic bone during revascularization. A bone chamber study in rats. *BMC musculoskeletal disorders*. 2002;3(1):19.
331. Åstrand J, Harding AK, Aspenberg P, Tägil M. Systemic zoledronate treatment both prevents resorption of allograft bone and increases the retention of new formed bone during revascularization and remodelling. A bone chamber study in rats. *BMC musculoskeletal disorders*. 2006;7(1):63.
332. Colucci S, Minielli V, Zambonin G, Cirulli N, Mori G, Serra M, et al. Alendronate reduces adhesion of human osteoclast-like cells to bone and bone protein-coated surfaces. *Calcified tissue international*. 1998;63(3):230-5.
333. Nishikawa M, Akatsu T, Katayama Y, Yasutomo Y, Kado S, Kugai N, et al. Bisphosphonates act on osteoblastic cells and inhibit osteoclast formation in mouse marrow cultures. *Bone*. 1996;18(1):9-14.
334. Vitte C, Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology*. 1996;137(6):2324-33.
335. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman DG, et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1995;10(10):1478-87.
336. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Current pharmaceutical design*. 2003;9(32):2643-58.
337. Halasy-Nagy J, Rodan G, Reszka A. Inhibition of bone resorption by alendronate and risedronate does not require osteoclast apoptosis. *Bone*. 2001;29(6):553-9.

338. Wang XM, Yu SF, Yang ZP. Apoptosis of osteoclast-like cells induced by alendronate is related to Fas gene expression. *The Chinese journal of dental research: the official journal of the Scientific Section of the Chinese Stomatological Association (CSA)*. 2000;3(2):26-32.
339. Yaffe A, Kollerman R, Bahar H, Binderman I. The influence of alendronate on bone formation and resorption in a rat ectopic bone development model. *Journal of periodontology*. 2003;74(1):44-50.
340. Kaynak D, Meffert R, Bostancı H, Günhan Ö, Özkaya ÖG. A histopathological investigation on the effect of systemic administration of the bisphosphonate alendronate on resorptive phase following mucoperiosteal flap surgery in the rat mandible. *Journal of periodontology*. 2003;74(9):1348-54.
341. Tekin U, Tüz HH, Önder E, Özkaynak Ö, Korkusuz P. Effects of alendronate on rate of distraction in rabbit mandibles. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008;66(10):2042-9.
342. Altundal H, Güvener Ö. The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;33(3):286-93.
343. Yaffe A, Iztzkovich M, Earon Y, Alt I, Lilov R, Binderman I. Local delivery of an amino bisphosphonate prevents the resorptive phase of alveolar bone following mucoperiosteal flap surgery in rats. *Journal of periodontology*. 1997;68(9):884-9.
344. Naineni R, Ravi V, Subbaraya DK, Prasanna JS, Panthula VR, Koduganti RR. Effect of Alendronate with β -TCP Bone Substitute in Surgical Therapy of Periodontal Intra-Osseous Defects: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016;10(8):ZC113.
345. Meraw SJ, Reeve CM. Qualitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration. *Journal of periodontology*. 1999;70(10):1228-33.
346. Küçük D, Ay S, Kara MI, Avunduk MC, Gümüş C. Comparison of local and systemic alendronate on distraction osteogenesis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2011;40(12):1395-400.

347. Srisubut S, Teerakapong A, Vattraphodes T, Taweechaisupapong S. Effect of local delivery of alendronate on bone formation in bioactive glass grafting in rats. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2007;104(4):e11-e6.
348. Jakobsen T, Kold S, Bechtold JE, Elmengaard B, Søballe K. Local alendronate increases fixation of implants inserted with bone compaction: 12-week canine study. *Journal of orthopaedic research*. 2007;25(4):432-41.
349. Özer T, Akta A, Barı E, Çelik HH, Vatansever A. Effects of local alendronate administration on bone defect healing. Histomorphometric and radiological evaluation in a rabbit model. *Acta chirurgica brasileira*. 2017;32(9):781-95.
350. Wang YH, Rajalakshmanan E, Wang CK, Chen CH, Fu YC, Tsai TL, et al. PLGA-linked alendronate enhances bone repair in diaphysis defect model. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2017;11(9):2603-12.
351. van Houdt CI, Gabbai-Armelin PR, Lopez-Perez PM, Ulrich DJ, Jansen JA, Renno ACM, et al. Alendronate release from calcium phosphate cement for bone regeneration in osteoporotic conditions. *Scientific reports*. 2018;8(1):15398.
352. Thamake SI, Raut SL, Gryczynski Z, Ranjan AP, Vishwanatha JK. Alendronate coated poly-lactic-co-glycolic acid (PLGA) nanoparticles for active targeting of metastatic breast cancer. *Biomaterials*. 2012;33(29):7164-73.
353. Choi S-W, Kim J-H. Design of surface-modified poly (D, L-lactide-co-glycolide) nanoparticles for targeted drug delivery to bone. *Journal of Controlled Release*. 2007;122(1):24-30.
354. Cenni E, Granchi D, Avnet S, Fotia C, Salerno M, Micieli D, et al. Biocompatibility of poly (D, L-lactide-co-glycolide) nanoparticles conjugated with alendronate. *Biomaterials*. 2008;29(10):1400-11.
355. Wanschitz F, Figl M, Wagner A, Rolf E. Measurement of volume changes after sinus floor augmentation with a phycogenic hydroxyapatite. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2006;21(3).
356. Smolka W, Bosshardt DD, Mericske-Stern R, Iizuka T. Reconstruction of the severely atrophic mandible using calvarial split bone grafts for implant-

- supported oral rehabilitation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006;101(1):35-42.
357. Xavier SP, de Santana Santos T, Sehn FP, Silva ER, de Andrade Garcez-Filho J, Martins-Filho PRS. Maxillary sinus grafting with fresh frozen allograft versus bovine bone mineral: A tomographic and histological study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2016;44(6):708-14.
358. Cancedda R, Cedola A, Giuliani A, Komlev V, Lagomarsino S, Mastrogiacomo M, et al. Bulk and interface investigations of scaffolds and tissue-engineered bones by X-ray microtomography and X-ray microdiffraction. *Biomaterials*. 2007;28(15):2505-24.
359. Barbetta A, Bedini R, Pecci R, Dentini M. Role of X-ray microtomography in tissue engineering. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*. 2012;48:10-8.
360. Ebina H, Hatakeyama J, Onodera M, Honma T, Kamakura S, Shimauchi H, et al. Micro-CT analysis of alveolar bone healing using a rat experimental model of critical-size defects. *Oral diseases*. 2009;15(4):273-80.
361. Engelke K, Graeff W, Meiss L, Hahn M, Delling G. High spatial resolution imaging of bone mineral using computed microtomography. Comparison with microradiography and undecalcified histologic sections. *Investigative radiology*. 1993;28(4):341-9.
362. Giuliani A, Manescu A, Larsson E, Tromba G, Luongo G, Piattelli A, et al. In Vivo Regenerative Properties of Coralline-Derived (Biocoral) Scaffold Grafts in Human Maxillary Defects: Demonstrative and Comparative Study with Beta-Tricalcium Phosphate and Biphasic Calcium Phosphate by Synchrotron Radiation X-Ray Microtomography. *Clinical implant dentistry and related research*. 2014;16(5):736-50.
363. Burghardt AJ, Link TM, Majumdar S. High-resolution computed tomography for clinical imaging of bone microarchitecture. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2011;469(8):2179-93.
364. Yakıncı ME, Onar K, Depci T, Orhan K, Turan CC. Sağlık, Fen ve Mühendislik Bilimlerinde Mikro-Bilgisayarlı Tomografinin (Mikro-CT) Önemi Importance

of Micro-Computed Tomography (Micro-CT) in health, Science and Engineering Sciences.

365. Chackartchi T, Iezzi G, Goldstein M, Klinger A, Soskolne A, Piattelli A, et al. Sinus floor augmentation using large (1–2 mm) or small (0.25–1 mm) bovine bone mineral particles: a prospective, intra-individual controlled clinical, micro-computerized tomography and histomorphometric study. *Clinical Oral Implants Research*. 2011;22(5):473-80.
366. Nakata H, Kuroda S, Tachikawa N, Okada E, Akatsuka M, Kasugai S, et al. Histological and micro-computed tomographic observations after maxillary sinus augmentation with porous hydroxyapatite alloplasts: a clinical case series. *SpringerPlus*. 2016;5(1):260.
367. Huang HL, Chen MY, Hsu JT, Li YF, Chang CH, Chen KT. Three-dimensional bone structure and bone mineral density evaluations of autogenous bone graft after sinus augmentation: a microcomputed tomography analysis. *Clinical oral implants research*. 2012;23(9):1098-103.
368. Sununliganon L, Peng L, Singhatanadgit W, Cheung L. Osteogenic efficacy of bone marrow concentrate in rabbit maxillary sinus grafting. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2014;42(8):1753-65.
369. Bobyn JD, Thompson R, Lim L, Pura JA, Bobyn K, Tanzer M. Local alendronic acid elution increases net periimplant bone formation: a micro-CT analysis. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2014;472(2):687-94.



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(EÜHADYEK)



Tarih: 16.08.2017

Toplantı Sayısı: 08

Karar No:17/077

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 16.08.2017 tarihinde Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Fahri OĞUZKAYA	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	KATILMADI
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	KATILMADI
Füsun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Serpil SARIÖZKAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Ahmet ÖZTÜRK	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
Zühal HAMURCU	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
M. Betül AYCAN	Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	KATILMADI
Nükhet KÜTÜK	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	KATILMADI
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Yard.Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	KATILMADI
Burcu ÜNLÜ ENDİRLİK	Yard.Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Osman İBİŞ	Yard.Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi	
Zeynep SOYER SARICA	Dr.	Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.	
Serap ALTUNTAŞ EROĞLU	Avukat	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	
Asiye GÖKBELEN	Yardım Sevenler Derneği Başkanı	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	

Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi A.D.'dan Yrd. Doç. Dr. Ahmet Emin DEMİRBAŞ tarafından sunulan "Tavşanlarda Maksiller Sinüs Tabanı Yükseltilmesinde Kemik Grefti ile Birlikte Uygulanan Lokal Salım Gösteren Bifosfanatların Yeni Kemik Oluşumundaki Etkilerinin Histomorfometrik ve Mikro BT ile İncelenmesi." başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 16.08.2017

Etik kurul Başkan Vekili : Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA

İmza :



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı



Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı
Sayı :64864514-050.01.04/69290
Konu :Akademik Kurul Kararı

04/08/2017

DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Anabilim Dalımız Ağustos Ayı Olağan Akademik Kurul Kararı ektedir. Bilgilerinize arz ederim

Doç.Dr. Nükhet KÜTÜK
Anabilim Dalı Başkanı

02/08/2017 Bür.Pers. : R.ÖZİMAMOĞLU

Evrakı Doğrulamak İçin : http://obys.erciyes.edu.tr/en/Vision-Sorgula/validate_doe.aspx?V=BI1NNBZ67P Pin : 27412

Köşk Mahallesi Ahmet El Biruni Caddesi 38030 Melikgazi KAYSERİ
Telefon: +90 352 438 06 56
E-Posta: dent@erciyes.edu.tr

Ayrıntılı bilgi için irtibat: Renzi Özımamoğlu
Faks: +90 352 438 06 57
Elektronik Ağ: <http://dent.erciyes.edu.tr/>

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
AKADEMİK KURUL KARARI

1

Öğretim Yılı	Toplantı Ayı	Karar No	Karar Sayısı	Toplantı Tarihi
2016-2017	AĞUSTOS	2017-30	1	01.08.2017

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Olağan Akademik Kurulu Doç. Dr. Nükhet KÜTÜK başkanlığında toplanarak yeterli çoğunluğun olduğu anlaşıldığından gündem onaylanarak, aşağıdaki kararlar alınmıştır.

GÜNDEM

1. Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Ahmet Emin DEMİRBAŞ yürütücülüğünde gerçekleştirilmesi planlanan projelerin belirlenmesi

KARAR

1. Aşağıda künyesi yazılı olan projelerin Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Ahmet Emin DEMİRBAŞ tarafından gerçekleştirilmesine ve kararın oluru için Dekanlık Makamına arzına **oybirliği** ile karar verilmiştir.

- a) "Osteoporozlu tavşanlarda PTH (1-34) ve SERM (Raloksifen) ilaçlarının tek başına, ardışık veya kombine kullanımının Kemik içi İmplantların osseointegrasyonuna etkisinin araştırılması" Demirbaş A., Kütük N., Karakaya M.
- b) "Tavşanlarda maksiller sinüs tabanı yükseltilmesinde kemik grefti ile birlikte uygulanan lokal salım gösteren bifosfanatların yeni kemik oluşumundaki etkilerinin histomorfometrik ve mikro BT ile incelenmesi" Demirbaş A., Kütük N., Bilge S., Yılmaz G.

Prof. Dr. Adnan ÖZTÜRK

Doç. Dr. Nükhet KÜTÜK
Anabilim Dalı Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Emin DEMİRBAŞ

Öğr. Gör. Suheyb BİLGE

Yrd. Doç. Dr. Fatma DOĞRUEL

Yrd. Doç. Dr. Dilek GÜNAY CANPOLAT

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Gökhan YILMAZ
Uyruğu : Türkiye (TC)
Doğ Tarihi ve Yeri : 24 Şubat 1989, Antalya
Medeni Durumu : Bekar
Tel : +90 533 639 98 56
Email : dt_yilmazgokhan@hotmail.com

Yazışma Adresi : Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Hastanesi C Blok, Melikgazi, Kayseri

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Uzmanlık	Erciyes Üniversite Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	2014- 2019
Yüksek Lisans	Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2006- 2012
Lise	Konyaaltı Lisesi	2002- 2005

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2014- 2019	Erciyes Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Araştırma Görevlisi

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler:

Poster Bildirileri:

1. Yılmaz G., Topan C., Demirbaş, A.E., Etöz O.A., Alkan A. Maxillary Sinus Mucocoele As an Unusual Complication of Orthognathic Surgery: Case Report. TAOMS 2015 22nd International Scientific Congress. 19–22 May, Bodrum, Turkey, 2015.
2. Demirbaş A.E., Yılmaz G., Çolpak H.A., Etöz O.A., Alkan A. Spontaneous Fracture of Titanium Mandibular Reconstruction Plates After Hemimandibular Resection: Two Case Reports. AÇBİD 10th International Congress. 11-15 May,

Antalya, Turkey, 2016.

3. Demirbas A.E., Yılmaz C., Yılmaz G., Mohsen F. Unilateral Hemolacria After Le Fort I Osteotomy: A Case Report. IAOMS- AÇBİD Joint Congress, In Conjunction With ACBİD 12th Congress. Abstract Book, pp: 079 9-13 May, Antalya, Turkey, 2018.
4. Demirbas A.E., Pergel T., Yılmaz G., Bilge S., Doğruel F., Günay D. Bimaxillary Orthognatic Surgery in Patient With Type 1 Diabetes Mellitus: A Case Report. IAOMS- AÇBİD Joint Congress, In Conjunction With ACBİD 12th Congress. Abstract Book, pp: 078 9-13 May, Antalya, Turkey, 2018.

KATILDIĞI KURSLAR

1. 'Deney Hayvanları Kullanımı Sertifika Programı Kursu (80 saat)' Erciyes Üniversitesi, Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi, 16-26 Mayıs 2017, Kayseri/ Türkiye

KATILDIĞI SEMİNERLER

1. '2. Asistan Okulu' Ağız ve Çene Yüz Cerrahisi Birliği Derneği, 11-12 Kasım 2017, Ankara/ Türkiye
2. '2. Çukurova Ortognatik Cerrahi Günleri' Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, 23 Mart, Adana/ Türkiye

KATILDIĞI KONGRELER

1. TAOMS 2015 22nd International Scientific Congress. 19–22 May, Bodrum, Turkey, 2015.
2. AÇBİD 10th International Congress. 11-15 May, Antalya, Turkey, 2016.
3. IAOMS- AÇBİD Joint Congress, In Conjunction With ACBİD 12th Congress. 9-13 May, Antalya, Turkey, 2018.