

T.C
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

FARKLI BİYOMATERYALLERİN MAKSİLLER
SİNÜS OGMENTASYONUNDAKİ
ETKİNLİKLERİNİN HİSTOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

HÜSEYİN GÜLCAN

ZONGULDAK

2020

T.C
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

FARKLI BİYOMATERYALLERİN MAKSİLLER
SİNÜS OGMENTASYONUNDAKİ
ETKİNLİKLERİNİN HİSTOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

HÜSEYİN GÜLCAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ UĞUR GÜLŞEN

ZONGULDAK

2020

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın başlangıcından sonuna kadar her türlü desteği sağlayan ve uzmanlık eğitimimde tüm bilgi birikimini bana aktaran değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Uğur Gülşen'e, bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan ve maddi ve manevi her türlü desteği sağlayan annem Sevgin Gülcan'a, babam Önder Gülcan'a, abim Ahmet Gülcan'a, bu zor süreçte her zaman yanımda olan Dr. Işıl Zorlu'ya, eğitim sürecinde katkıları ve yardımlarından dolayı Doç. Dr. Mustafa Cenk Durmuşlar'a, Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe Berre Karöz'e, Dr. Öğr. Üyesi Evşen Ertem'e, değerli katkılarından dolayı kıdemlilerim Uzm. Dt. Burak İrfan İçten'e ve Uzm. Dt. Elif Aslı Gülşen'e, bu eğitime birlikte başladığım Arş. Gör. Serhat Güvenç'e, Uzm. Dt. Şant Altunkara'ya, Arş. Gör. Barış Demirtaş'a, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Arş. Gör. Atakan Karaman'a, Arş. Gör. Osman Göktürk'e, Arş. Gör. Osman Cihan'a, Arş. Gör. Nazlı Yetik'e, Arş. Gör. Nurgül Tuyu'ya, Arş. Gör. Serdar Şaban Acar'a, Arş. Gör. Furkan Çam'a, Arş. Gör. Berk Satır'a, Arş. Gör. Arif Şamil Tuğ'a, Arş. Gör. Elif Çetin'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hüseyin GÜLCAN

Haziran 2020, ZONGULDAK

ÖZET

Hüseyin Gülcan, Farklı biyomateryallerin maksiller sinüs ogmentasyonundaki etkinliklerinin histolojik olarak değerlendirilmesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2020

Diş çekimi sonrasında oluşan kemik kaybı ve maksiller sinüs pnömatizasyonu nedeniyle dental implant yerleştirilmesi için yeterli kemik yüksekliği bulunmadığı durumlarda maksiller sinüs membranının elevasyonu ve bölgenin greftlenmesi işlemi uygulanmaktadır. Otojen kemik grefti kullanımı altın standart olarak kabul edilse de yüksek morbidite oranı ve bu greftin limitli miktarda elde edilmesi nedeniyle farklı materyaller geliştirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, tavşanlara uygulanan çift taraflı maksiller sinüs membran elevasyonunun ardından yerleştirilen farklı biyomateryallerin etkinliklerini histolojik ve immunohistokimyasal olarak değerlendirmektir. Çalışma, 9-12 aylık 36 adet Yeni Zelanda tavşanı üzerinde gerçekleştirildi. 6 grup oluşturularak birinci grup boş bırakıldı, ikinci gruba geliştirilmiş trombositten zengin fibrin (G-TZF), üçüncü gruba emilebilen kollajen koni olan Collacone® (Botiss Biomaterials, Zossen, Almanya) isimli materyal, dördüncü gruba venöz kan, beşinci gruba Collacone® ve trombositten zengin plazma (TZP) kombinasyonu, altıncı gruba ise Collacone® ve mine matriks türevi olan Emdogain® (Straumann, Basel, İsviçre) isimli materyalin kombinasyonu uygulandı. 4. ve 12. haftalar sonunda her gruptan 3'er tavşan yüksek doz anestezik uygulanarak sakrifiye edildi ve örnekler histolojik ve immunohistokimyasal olarak incelendi. 1 ay sonunda kemik oluşumu açısından G-TZF ve Collacone®+TZP grupları ile boş ve kan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. 3 ay sonunda ise Collacone®, Collacone®+TZP ve Collacone®+ Emdogain® grupları ile boş grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. 1 ay sonunda immunohistokimyasal incelemede Collacone®+TZP ve G-TZF gruplarının osteokalsin skoru ile boş grubun osteokalsin skoru arasında anlamlı fark bulundu. Osteopontin skor analizinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. Sonuç olarak, farklı biyomateryallerin maksiller sinüs ogmentasyonunda farklı zamanlara göre birbirlerine üstünlükleri histolojik ve immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Bu materyallerin klinikte rutin kullanımını sağlamak için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Collacone, Emdogain, G-TZF, sinüs ogmentasyonu, TZP

ABSTRACT

Hüseyin Gülcan, Histological assessment of the effect of various biomaterials on the maxillary sinus augmentation, Department of Maxillofacial Surgery, Postgraduate Specialty Thesis, Zonguldak, 2020

Membrane elevation of maxillary sinus and grafting procedure is done when there is not enough bone height for implant placement due to bone loss and sinus pneumatization after tooth extraction. Autogenous bone graft is accepted as a gold standart but because of its high morbidity rate and limitation of harvesting, different types of materials have been developed. The aim of this study is to assess histologically and immunohistochemically the effectiveness of various biomaterials which are used after bilateral maxillary sinus elevation. The study was performed on 9-12 months old 36 New Zeland rabbits. 6 groups were created and first one was left empty, second was filled with advanced platelet rich fibrin (A-PRF), third was filled with absorbable collagen cone called Collacone® (Botiss Biomaterials, Zossen, Germany), fourth was filled with venous blood, fifth was filled with combination of Collacone® and platelet rich plasma (PRP) and sixth group was filled with combination of Collacone® and enamel matrix derivate called Emdogain® (Straumann, Basel, Switzerland). At the end of 4th and 12th week, 3 rabbits from each group were sacrificed by applying high dose anesthetic and samples were examined histologically and immunohistochemically. Bone formation in the defect area of A-PRF and Collacone®+PRP groups were statistically significant compared with empty and blood groups after 1 month. After 3 months, A-PRF, Collacone®, Collacone®+PRP and Collacone®+Emdogain® groups was statistically significant compared with empty group. After 1 month, immunohistochemical examination showed significant difference between the osteocalcin scores of Collacone®+PRP and A-PRF groups and osteocalcin scores of empty group. Osteopontin scores analysis showed no significant difference between groups. As a result, the efectiveness of various biomaterials in maxillary sinus augmentation has been shown histologically and immunohistochemically in different times. More studies are needed to ensure the routine use of these materials in the clinic.

Keywords: Collacone, Emdogain, A-PRF, sinus augmentation, PRP

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİL DİZİNİ.....	x
TABLO DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kemik Yapısı	3
2.2 Kemik İyileşmesi	6
2.3. Kemik Greft Materyalleri	8
2.3.1 Osteokondüktif ürünler	9
2.3.2 Osteoindüktif ürünler	9
2.3.3 Osteojenik ürünler	10
2.4 Otojen Kemik Greftleri	10
2.4.1 Otojen kemik grefti donör alanları	11
2.5 Allogreftler.....	13
2.6 Zenogreftler.....	14
2.7 Alloplastik Kemik Ürünleri	15
2.8 Sinüs Ogmentasyonu	16
2.8.1 Sinüs Membran Elevasyonu Prosedürü	18
2.8.2 Maksiller Sinüs Morfolojisi	19
2.9 Tavşan Maksiller Sinüs Anatomisi ve Fizyolojisi	21
2.9.1 Tavşan maksiller sinüsüne cerrahi yaklaşım.....	21
2.10 Kan Ürünleri	23
2.11 Yara İyileşme Fazları	24
2.11.1 İnflamatuvar faz	24
2.11.2 Proliferatif faz	24
2.11.3 Remodeling fazı	24
2.12 Kan Ürünlerinin Sınıflandırılması ve Hazırlanması	25

2.13 Trombosit Sitokinleri	26
2.13.1 Transforme edici büyüme faktörü beta-1 (TGF beta-1).....	26
2.13.2 Trombosit kökenli büyüme faktörleri (PDGF)	26
2.13.3 İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF)	26
2.14 Trombositten Fakir Kan Ürünleri	27
2.15 Trombositten Zengin Kan Ürünleri.....	27
2.15.1 Trombositten zengin plazma.....	27
2.15.2 Trombosit lizat	29
2.15.3 Trombositten zengin fibrin.....	30
2.15.4 Trombosit kökenli eksozomlar.....	33
2.16 Emilebilen Kollajen Koniler (EKK)	33
2.17 Mine Matris Türevi (MMT).....	34
2.18 Maksiller Sinüs Membranının Osteojenik Potansiyeli.....	35
2.19 Sinüzit Oluşumu.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Cerrahi Prosedür	37
3.2. TZP ve G-TZF Hazırlanışı.....	41
3.3. Histolojik ve İmmunohistokimyasal İnceleme.....	43
3.3.1 Işık mikroskobu incelemesi için yapılan çalışmalar	43
3.3. İstatistiksel İnceleme.....	47
4. BULGULAR.....	48
4.1. Histolojik Bulgular.....	48
4.2. İmmunohistokimyasal Bulgular.....	52
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR.....	71
7. KAYNAKLAR	73
8. EKLER.....	87
9. ÖZGEÇMİŞ	94

SİMGELER VE KISALTMALAR

TZF	Trombositten zengin fibrin
G-TZF	Geliştirilmiş trombosit zengin fibrin
TZP	Trombositten zengin plazma
MMT	Mine matriks türevi
EKK	Emilebilen kollajen koni
OPN	Osteopontin
OC	Osteokalsin
TDK	Taze dondurulmuş kemik
DKKA	Dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti
DDKKA	Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti
BMP	Kemik morfogenetik proteini
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
TGF beta-1	Transforme edici büyüme faktörü beta-1
PDGF	Trombosit kökenli büyüme faktörü
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
TFP	Trombositten fakir plazma
L-TZP	Lökosit zengin TZP
S-TZP	Lökosit fakir ya da saf TZP
PBS	Phosphate buffer saline
TCP	Trikalsiyum fosfat
rhBMP 2	Kemik morfogenetik proteini 2
BC	Kemik seramiği

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. İşlem öncesi dezenfeksiyon işlemi	38
2. İnsizyon ile bölgenin açığa çıkarılması	38
3. Sinüs membran elevasyonunun ardından materyalin yerleştirilmesi	39
4. Vidaların yerleştirilmesi ve kemik pencerelerin yerine konulması	40
5. Periostun suture edilmesi	40
6. Cildin suture edilmesi	41
7. Hazırlanmış olan TZP'nin görüntüsü	42
8. Hazırlanmış olan G-TZF'nin görüntüsü	43
9. Masson Trikrom ile boyanmış (A) boş, (B) G-TZF, (C) Collacone®, (D) kan, (E) Collacone®+TZP, (F) Collacone®+.Emdogain® 1 ay gruplarında kemik oluşumu izlenmektedir. NB; yeni kemik oluşumu, fva; fibrovasküler alanlar-bağ dokusu, M; mukoza/submukoza, ok; osteoblastlar ve osteoklastlar. A–F, Masson Trichrome stain (×100)	49
10. Masson Trikrom ile boyanmış (A) boş, (B) G-TZF, (C) Collacone®, (D) kan, (E) Collacone®+TZP, (F) Collacone®+.Emdogain® 3 ay gruplarında kemik oluşumu izlenmektedir. LB; lamellar kemik, NB; yeni kemik oluşumu, bm; kemik iliği, yıldız; hemorajik alanlar, fva; fibrovasküler alanlar-fibröz bağ dokusu, M; mukoza/submukoza, ok; osteoblastlar ve osteoklastlar. A–F, Masson Trichrome boyası. Büyütme x 100	50
11. Osteokalsin primer antikoru ile 1 ay gruplarında yapılan immunohistokimyasal işaretlemde kahverengi boyanma pozitif boyalı alanları göstermektedir. (A) boş, (B) G-TZF, (C) Collacone®, (D) kan, (E) Collacone®+TZP, (F) Collacone®+.Emdogain® Büyütme x 200	52
12. Osteokalsin primer antikoru ile 3 ay gruplarında yapılan immunohistokimyasal işaretlemde kahverengi boyanma pozitif boyalı alanları göstermektedir. (A) boş, (B) G-TZF, (C) Collacone®,	

(D) kan, (E) Collacone®+TZP, (F) Collacone®+.Emdogain®.
Büyütme x 200 53

13. Osteopontin primer antikoruna ile 1ay gruplarında yapılan immunohistokimyasal işaretlemede kahverengi boyanma pozitif boyalı alanları göstermektedir. (A) boş, (B) G-TZF, (C) Collacone®, (D) kan, (E) Collacone®+TZP, (F) Collacone®+.Emdogain®.
Büyütme x 200 53

14. Osteopontin primer antikoruna ile 3ay gruplarında yapılan immunohistokimyasal işaretlemede kahverengi boyanma pozitif boyalı alanları göstermektedir. (A) boş, (B) G-TZF, (C) Collacone®, (D) kan, (E) Collacone®+TZP, (F) Collacone®+.Emdogain®.
Büyütme x 200 54

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Histolojik skora için rehber	45
2. Gruplara göre defekt içinde kemik oluşum miktarının gruplar arası ve gruplar içi karşılaştırılması	50
3. Gruplara göre defekt içinde sert doku cevabının gruplar arası ve gruplar içi karşılaştırılması	51
4. Gruplara göre immunohistokimyasal inceleme için osteokalsinin (OC) gruplar arası ve gruplar içi karşılaştırılması	54
5. Gruplara göre immunohistokimyasal inceleme için osteopontinin (OPN) gruplar arası ve gruplar içi karşılaştırılması	55

1. GİRİŞ

Diş ve oral bölgenin destekleyici dokularının kaybında çiğneme fonksiyonu, konuşma ve estetiğin sağlanabilmesi için hareketli protezler ve köprüler yapılmaktadır. Dental implantlar bunun için bir alternatif sunmaktadır. Bu implantlar dental protezlere destek sağlamak amacıyla kemik içine yerleştirilmektedir (1). Sinüs taban elevasyonu ve greftleme işlemi, diş çekimi sonrası kemik kaybı ve sinüs pnömatizasyonu gibi durumların sonucunda implant yerleştirilemeyecek kadar atrofik kemik varlığında uygulanmaktadır (2).

Otojen kemik greftleri osteoindüktif, osteokondüktif ve osteojenik potansiyeli nedeniyle greft materyalleri içerisinde her zaman altın standart olarak kabul edilmektedir (3). Ancak otojen kemik greftlerinin yüksek morbidite oranı ve limitli miktarda elde edilmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır (4). Ayrıca donör sahasının sınırlı olması, hastalık taşınma riskinin artması gibi otojen greft ve allogreftlerin limitasyonları göz önünde tutulduğunda alloplastik greftlerin daha güvenilir ve uygun oldukları görülmüştür (5).

Kemik greft materyali kullanılarak yapılan sinüs taban elevasyonu operasyonlarında en önemli komplikasyon sinüzittir. Sinüzit meydana gelmesi cerrahi maliyetin artmasına ve iyileşme periyodunun uzamasına neden olmaktadır. Bu nedenle sinüzit oluşumunu önlemek anahtar role sahiptir. Operasyon sonrası sinüzit oluşumu membran perforasyonu ve kemik grefti kullanımı ile yakından ilişkilidir (6).

Yükseltilmiş maksiller sinüs membranının altında oluşan kan pıhtısı kemik oluşum potansiyeli açısından kritik önem taşımakta ve ekzojen kemik kullanımını gereksiz hale getirmektedir (7). Kan pıhtısı, kemik oluşumunu başlatan ve hızlandıran mükemmel büyüme faktörlerine sahiptir. Periferal kandan köken alan mezenşimal kök hücreler maksiller sinüste kemik oluşumuna katılmaktadır (8).

Sinüs yükseltilmesi sonrası oluşan boşluğun herhangi bir materyal ile doldurulmasının gerekli olmadığı belirtilmiştir. Çünkü doğal kan pıhtısının kemik iyileşmesi için yeterli olduğu görülmüştür. Trombositten zengin fibrin (TZF) ile bu bölgenin doldurulması iyileşmenin ve cerrahi uygulanmasının kolaylaşması açısından uygun bir alternatif oluşturmaktadır. TZF membranlar sinüste elevasyon sonrası oluşan boşluğu yalnız başına koruyabilmektedir. Bu durum çok ilginçtir. Çünkü TZF

ucuz, otojen ve belirgin şekilde yavaş büyüme faktörü salınımına sahiptir ve kolaylıkla pahalı kollajen membranların yerini alabilir (9). Ayrıca Schneiderian membranının doğal osteojenik potansiyelinin sinüs taban osteogenezi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (10). Geliştirilmiş trombositten zengin fibrin (G-TZF) ise TZF ye oranla daha fazla canlı progenitör hücre ve trombosit içermektedir (11).

TZF ve trombositten zengin plazma (TZP) içerisinde PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, TGF β , VEGF, EGF, IGF gibi birçok büyüme faktörleri bulundurmaktadır (12).

Mine matriks türevleri (MMT) yeni kök sementi, periodontal ligament ve alveolar kemik formasyonunu indükleyerek periodontal rejenerasyonu arttırmakla birlikte yara iyileşmesini de hızlandırmaktadır (13). Hemostatik özelliği kabul edilmiş olan emilebilen kollajen koniler (EKK) de bol miktarda latent osteokondüktif içeriğe sahiptir (14).

Çalışmamızda otuz altı adet Yeni Zelanda tavşanı 6 gruba ayrılmıştır. Birinci grup sinüs mukoza elevasyonun ardından hiçbir materyal uygulanmayan, ikinci grup G-TZF uygulanan, üçüncü grup bir EKK olan Collacone® (Botiss Biomaterials, Zossen, Almanya) uygulanan, dördüncü grup sadece kan uygulanan, beşinci grup Collacone® ve TZP kombinasyonu uygulanan ve altıncı grup Collacone® ve bir MMT olan Emdogain® (Straumann, Basel, İsviçre) kombinasyonu uygulanan gruptur. Her gruptan üçer tavşan birinci ve üçüncü ay sonunda sakrifiye edilerek histolojik ve immunohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kemik Yapısı

Kemik; hareketi, kas ataşmanını, kalsiyum dengesini sağlamanın yanında iç organları koruduğu için iskelet sisteminin ana yapısını oluşturmaktadır. Ayrıca kemik osteoblastlar, osteositler, osteoklastlar, kan hücreleri, mezenşimal hücreler ve immun sistem hücrelerini sağlayan eşsiz bir mikro çevre sağlamaktadır (15). Bunun yanında kemik, kan üretiminden de sorumludur (16). Monositler farklılaşarak kemik rezorpsiyonu yapan osteoklastlara dönüşür (15, 16). Osteoblastlar ise mezenşimal kök hücrelerden oluşur ve temel olarak osteoid matriks depolanmasını sağlar (15). Kemik oluşumunda osteoprogenitör hücrelerin mezenşimal osteoblastlara dönüşümüyle örgü kemik yüzeyine, yüzey osteoblastlarına dönüşümüyle ise uyumlu lamellar kemik yüzeyine kemik sentezi yapılmaktadır. Bir osteoblast tamamen mineralize kollajen matriks ile çevrelendiğinde osteosit halini alır (17). Osteositler, olgun kemikte en fazla bulunan ve kemik yapım-yıkım mekanizmasını düzenleyen hücrelerdir (18). Kemik hücrelerinin %95'ini oluşturan, osteoblastların kemik matriksi içinde kalmasıyla diferansiye olmuş olan hücrelerdir. Kanaliküler sıvı osteositleri yıkamış haldedir ve bu şekilde onlara oksijen, besin iletimi ve sistemik bilgilerin ulaşmasını sağlar (15).

Kemik belirgin rejeneratif içeriği bulunan dinamik bir organdır (19). Kemik yapımı ise karmaşıktır ancak hücrelerin ve matrikslerin pozisyonlanması oldukça muntazamdır. Kemik oluşumu ile ilgili her konuda, kemiğin bir doku olması (kemik hücreleri ve mineralize matriks) ve kemiğin bir organ olması (kemik, kırık, fibröz doku, ilik ve kan damarları gibi pek çok doku içermesi) arasındaki ayrım akılda tutulmalıdır (17). Sürekli devam eden kemik yapım ve yıkım döngüsü osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Bazı durumlarda canlılığın kemik yapabilme kapasitesi yetersiz kalabilmektedir. Bu durumda kemik greftleri ve greft materyalleri kullanılmaktadır. Bir kemik greftinde olması gereken özellikler; osteoindüktif, osteokondüktif ve osteojenik olması ve yapısal destek sağlamasıdır (19).

Kemik sertliği demire eşittir ancak ondan on kat daha esnek ve üç kat daha hafiftir. Ancak demir gibi homojen yapıda değildir. İnorganik ve organik içeriğe sahip olmasının yanında iç ve dış yüzeyleri hücre ve hücre ürünleriyle kaplıdır. Matriks ve

özel hücrelerin arasında düzenli bir şekilde boşluklar sistemi (hücre ve hücre ürünleri, kan damarları, lenf damarları ve sinirlerin geçtiği) bulunmaktadır. Olgun kemikler, merkezinde yağlı ya da kan kökenli ilik barındırmakta ve bunu kemik doku ile periost korumaktadır (20).

Kaba bir inceleme yapılacak olursa kortikal kemik ve kansellöz kemik olmak üzere 2 çeşit kemik dokusu olduğu görülmektedir. Kortikal ve kansellöz kemik aynı matriks içeriği ve yapısı göstermektedir ancak kortikal kemikte bulunan madde yoğunluğu daha fazladır. Kortikal kemikte kansellöz kemiğe göre daha fazla yoğunluk ve daha az porözite bulunmaktadır. Kortikal kemik yetişkin bir iskeletin %80'ini oluşturmaktadır (20). Bu kemiğin esas fonksiyonel bölümü osteon ya da havers sistemi olarak bilinen silindirik yapılardır ve bu silindirik kanalları çevreleyen çok miktarda lameller bulunmaktadır (16).

Kortikal ya da kansellöz kemik, örgü kemik (birincil) ve lamellar kemiklerden oluşmaktadır. Örgü kemik embriyonik iskeleti oluşturduktan sonra rezorbe olur ve iskelet gelişimi esnasında yerini matür kemiğe bırakır. Örgü ve lamellar kemik içerik, biçim, organizasyon ve mekanik durumlar açısından birbirinden ayrılmaktadır. Örgü kemik, kemik depolanması ve döngüsü açısından lamellar kemiğe göre daha aktiftir. Lamellar kemiğe oranla örgü kemik daha düzensiz, rastgele bir kollajen yapısı göstermekte ve dört kat daha fazla osteosit içermektedir (17, 20). Düzensiz kollajen fibril bulundurması, düzensiz mineral paterni göstermesi ve yüksek hücre ve su içeriği nedeniyle örgü kemik, lamellar kemiğe göre daha esnek, daha zayıf ve daha kolay deforme olabilen bir yapıya sahiptir (20).

Periost kemiğin dış yüzeyini saran bir yapıdır. Kemiğin kan desteği açısından önemli bir yere sahiptir. Periost hücreleri lokal ya da sistemik uyarılar ile yeni kemik oluşumu ya da kemik rezorpsiyonu yaparak kemik metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Periost iki katmandan oluşmaktadır. Dış katman daha yoğun ve fibröz yapıda iken iç katman daha gevşek, damar ve hücreden zengin yapıdadır. İç katmanda bulunan hücreler osteoblastlara dönüşebildiğinden bu katmana kambiyum ya da osteojenik tabaka da denmektedir. Ayrıca bu katmandaki hücreler uygun koşullarda hiyalin kıkırdak oluşturarak kırık iyileşmesi sırasında kemik dışı kallus oluşumuna yardım etmektedir. Kemik gelişimi sırasında organik matriks salgılayarak kemik çapının artmasını sağlamaktadır. Fibröz yapıda olan dış katman ise daha az miktarda hücre ve daha çok miktarda kollajen içermektedir. Eklem kapsülü içinde devam ederek

bir kemiği diğerine bağlamaktadır. Bunun yanında bazı tendonlar ve ligamentler periostun bu katmanına bağlanmaktadır (20).

Kemik iyi damarlanma gösteren bir organdır ve damar endotelleri kemik kanlanmasında kritik role sahiptir (16). Olgun kemikte birçok kan damarı anastomozu bulunmaktadır. Bunlardan biri kemik içindeki merkezi kanallar (Havers kanalı) olarak bilinen yapılardır. Diğerleri ise endosteal ve periosteal bölgeye kanlanma sağlayan kanallardır (21). Periosteal sirkülasyon periostu ve korteksin 1/3'lk st kısmını beslemektedir. Medullar sirkülasyon ise kemik iliğini, korteksin alt 2/3'nde bulunan katmanları ve kemik iliğindeki metafiz ana dallanmalarını besler. Metafiz damarları osteoprogenitör hücrelerin bulunduğu daha alt katmanları beslemektedir. Epifiz damarları ise daha st katmanlardaki proliferatif ve hipertrofik dokuları beslemektedir (16, 17).

Kemik matriksi dayanıklılık ve stabilite olarak o kadar mükemmeldir ki ölümden sonra bile yüzyıllarca bozulmadan kalabilmektedir. Bu matriks dokunun yüzde doksanını oluşturmaktadır. Kemik matriksinde organik ve inorganik yapı olarak iki kısım bulunmaktadır. İnorganik kısım kemik ağırlığının yüzde 65'ini oluşturmaktadır. Organik kısım ise yüzde 20'den biraz fazlasını oluştururken yüzde 10'unu su oluşturmaktadır. Özellikle kollajen olmak üzere organik yapı kemiğe şeklini ve gerilme direncini verirken, inorganik yapı ya da mineral içerik ise basınca karşı dayanıklılık sağlamaktadır (20).

Organik matriks içerisinde temel olarak tip 1, az miktarda da tip 5 ve tip 12 kollajen bulunmakta ve içeriğin yaklaşık yüzde 90'ını oluşturmaktadır. Diğer yüzde 10'luk kısmı ise proteoglikanlar, glikoproteinler, fosfoproteinler, betaglukan, dekorin, osteonektin, osteopontin (OPN), kemik sialoproteini, osteokalsin (OC) ve fosfolipitler gibi kollajenöz olmayan glikoproteinler ve kemik-spesifik proteoglikanlar oluşturmaktadır (16, 20).

Matriks oluşumunu, kemik mineralizasyonunu, kemik hücre davranışlarını etkileyen çeşitli kollajenöz olmayan proteinler bulunmaktadır. Bu proteinler OC, osteonektin, kemik sialoproteini, kemik fosfoproteini ve küçük proteoglikanları içermektedir. Kemik matriksi aynı zamanda büyüme faktörleri de içerir ve bu faktörler kemik hücrelerinin fonksiyonlarına etki etmektedir. Ancak bu büyüme faktörlerinin kemik hücrelerinde mi salgılandığı ya da dışarıdan mı kemik matriksine girdiği kesin olarak bilinmemektedir (20).

İnorganik matriksin iyon rezervuarı olma ve kemiğe sertlik ve dayanıklılık verme üzere iki temel fonksiyonu vardır. Tüm vücuttaki kalsiyumun yüzde 99'u, fosforun yüzde 85'i, sodyum ve magnezyumun yüzde 40-60'ını bulundurur (20). İnorganik matriks temel olarak hidroksiapatit formundaki kristalleşmiş mineral tuzlarından ve kalsiyumdan oluşmaktadır. Ayrıca bu inorganik yapı yüzde 85 trikalsiyum fosfat, yüzde 10 kalsiyum karbonat ve yüzde 5 flor türevi içermektedir (16). Yapılan çalışmalarda kemik mineral kristallerinin saf hidroksiapatit olmadığı gösterilmiştir. Bunun yerine hem karbonat iyonları hem de asit fosfat grupları barındırmaktadır. Ayrıca saf hidroksiapatitten farklı olarak kemik kristalleri OH grubu içermemektedir. Bu nedenle kemik mineral kristalleri hidroksiapatit yerine apatit olarak sınıflandırılırlar (20).

Kemik mineralizasyonu katı kalsiyum fosfatın, çözülmüş kalsiyum ve fosfatın kimyasal olmayan dönüşümü sonucu oluşmaktadır. Katı kalsiyum fosfat, kemikte ilk olarak zayıf kristal apatit olarak görünmektedir. Zamanla apatitin kristallik özelliği artsa da hiçbir zaman jeolojik hidroksiapatitin ya da yapay ortamda kalsiyum fosfat çökelti olarak oluşturulan sentetik hidroksiapatitin kristallik özelliğine ulaşmamaktadır (20).

2.2 Kemik İyileşmesi

İskeletsel gelişim ya da kırık iyileşmesi sırasında düzensiz kollajen lifler ve rastgele dağılmış kristaller olan örgü kemik, lamellar kemiğin oluşumuna öncülük eder (16). Kemik gelişimi iki mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bunlar, intramembranöz ve endokondral kemikleşmedir. İntramembranöz kemikleşmede bir kırık fazı bulunmaz ve hücreler daha derin periosteal kemik katmanlarında oluşur. Endokondral kemikleşmede ise ön kırık çatı oluşumunun ardından kemik oluşumu görülmektedir (16, 17). Kemik; intramembranöz kemikleşme, endokondral kemikleşme ya da her iki mekanizma ile sentezlenebilir. Bu süreçteki esas fark kırık fazının olup olmamasıyla belirlenmektedir. İntramembranöz kemikleşme mezenşimal hücrelerin proliferasyonu ve direkt olarak osteoblastlara farklılaşmasıyla olmaktadır. Endokondral kemikleşmede ise mezenşimal hücreler ilk

adımında kondrositlere farklılaşır ve kıkırdak matriks oluşumunu sağlar. Ardından örgü kemik bu kıkırdaktan oluşmaktadır. Endokondral kemikleşme intramembranöz kemikleşmeye göre daha iyi biyomekanik içeriğe sahiptir. Çünkü endokondral kemikleşmede kıkırdaktan hazır bir matriks yapılmakta ve kalsifikasyon başlamaktadır. İntramembranöz kemikleşmede ise sadece kemik trabekülleri oluşturulmaktadır (16).

Kemik gelişiminde kemiğe gelen düşük stres ve gerilimler sonucu direkt olarak intramembranöz kemikleşme görülmektedir. Hidrostatik basınç sonucu oluşan stres ise kondrogenezi stimüle etmektedir. Kemikte oluşan yüksek gerilim net bir şekilde fibröz doku oluşumuna neden olmaktadır. Gerilme ile birlikte hidrostatik basınç etkisi ise fibrokartilaj oluşumunu uyarmaktadır (17).

Kemik tamiri temel olarak biyofiziksel çevreye bağlı olan farklı spesifik mekanizmalar ile meydana gelmektedir. Farklı iyileşme şekilleri ayrı hücre ve dokuları kullansa da kemik sentezi örgü kemik ve/veya lamellar kemik matriksi yoluyla mezenşimal ve/veya yüzey osteoblastları tarafından düzenlenmektedir. Kemik tamiri hücre modeline göre 3'e ayrılmaktadır. Bunlardan birincisi olan endokondral kemik tamirinde kallus formasyonu ile iyileşme görülmektedir. Bu modelde iç periosteal tabaka ve kemik iliği dokularından kıkırdak ve ardından örgü ve lamellar kemik sentezlenmektedir. İkincisi model olan direkt temas iyileşmesinde ise kemik içi Havers sisteminde bulunan osteoblastlar ve osteoklastlar yer almaktadır ve burada kıkırdak fazı bulunmamaktadır. Osteoklastların kırık ya da osteotomi alanındaki nekrotik kemikleri rezorbe etmesinin ardından osteoblastlar lamellar kemik sentezlemektedir. Üçüncü model olan direkt kemik tamiri ise fragmanlar arası 0,1 mm'den fazla boşluk bulunduğu ve rijit bir stabilite sağlandığında meydana gelmektedir. Bu tamirde kıkırdak safhası bulunmamakta ve tamir, kemik iliği kökenli kan damarları ve mezenşimal hücreler tarafından sağlanmaktadır. Son olarak distraksiyon osteogenezinde periostun alt katmanındaki ve kemik iliğindeki dokular yavaş bir şekilde genişleyen boşluğa örgü ve lamellar kemik sentezlemektedir (17).

Kemik kırığı ya da osteotomisi sonrası tamir işini yapacak olan hücrelerin kaynağını periostun iç katmanları, Havers sistemindeki osteoprogenitör hücreler, iç korteksi örtmüş olan endosteal hücreler, kemik iliğinin farklılaşmamış mezenşimal hücreleri, gerektiğinde farklılaşabilen çevre kas ve bağ dokusundaki yumuşak doku hücreleri oluşturmaktadır. Fragmanlar arasında hareket bulunan endokondral kemik

tamirinde periost, ana tamir hücre kaynağı olarak görev yapmaktadır. Rijit internal fiksasyon uygulanmış ve fragmanlar arası boşluğun 0,1 mm'den az olduğu durumlarda tamir intrakortikal damarlarla ilişkili olan osteoprogenitör hücreler ile olmaktadır. Aradaki boşluk 0,1 mm'den fazla ise kemik iliği kök hücreleri tamiri gerçekleştiren primer kaynak olmaktadır (17).

2.3. Kemik Greft Materyalleri

Kemik greft materyalleri o anda tedavi edilen kişiden (otojen kemik grefti ya da otogreft) ya da dış kaynaktan (kemik ürünleri) alınabilmektedir. Hem otojen greftler hem de kemik ürünleri blok ya da partikül halinde kullanılabilir. Kemik greft materyalleri; otojen greftler (canlının kendisinden alınan), allogreftler (aynı türden farklı bir canlıdan alınan), zenogreft (başka bir türden alınan) ve alloplastik materyaller (sentetik türevler) olarak sınıflandırılmaktadır. Allogreftler taze dondurulmuş kemik (TDK), dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (DKKA), demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (DDKKA) olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Zenogreftler ise kemik minerali ya da hayvan kökenli olanlar, kalsifiye mercan kökenli olanlar ve kalsifiye alg kökenli olanlar olarak 3'e ayrılmaktadır. Alloplastik materyaller; kalsiyum fosfat, polimerler ve biyoaktif camları içermektedir (22). Son yirmi yılda kemik greft bilimi, kemik iyileşme prensiplerinin hücrel ve moleküler düzeyinin anlaşılması ile oldukça gelişim göstermiştir (23).

Hayvan dokularının insana aktarılması Hippocrates zamanına kadar dayanmaktadır. Kanıtlar antik Hindu ve Mısır'ı gösterse de zenogreftin kullanıldığına dair ilk belge 1600'lerde bir askerin defektli kafatasını köpek kafatası parçasıyla dolduran Hollandalı cerrah Job van Mee'kren tarafından oluşturulmuştur. 1821'de otojen kemik grefti ilk kez Almanya'da bir hayvan deneyi için kullanılmıştır. Sir William MacEwen 1879'da 4 yaşındaki bir çocuğa diğer hastadan aldığı 2/3 humerusu başarıyla nakletmiştir (23).

İdeal bir kemik greftinde bulunması gereken özellikler;

- Aktarılmış osteoblastların proliferasyonu ile kemik üretebilmeli ya da greft yüzeyindeki hücreler ile osteokondüksiyon yapabilmeli,

- Mezenşimal hücrelerin osteoindüksiyonu ile yeni kemik oluşturabilmeli,
- Önceki halinin remodelasyonu ile olgun lamellar kemik oluşturabilmeli,
- Fonksiyonun olmadığı durumlarda olgun kemiğin devamlılığı sağlanabilmeli,
- Greft ile birlikte uygulanan implantların stabilizasyonunu sağlayabilmeli,
- Kolay elde edilebilmeli,
- Düşük antijenik özelliği olmalı,
- Yüksek güvenilirliği olmalıdır (24).

2.3.1 Osteokondüktif ürünler

Osteokondüksiyon, implante edilen kemik iskelesine doğru pasif olarak konak kapillerinin, damar çevresi dokuların ve mezenşimal kök hücrelerin gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (23, 25). Osteokondüktif materyaller daha sonra osteoprogenitör hücrelere farklılaşarak kemik üretecek olan mezenşimal hücreler için bir ara madde ya da matriks sağlayıp migrasyon ve proliferasyonu desteklemektedir (26). Mikroskopik olarak bu kemik iskelesi kansellöz kemikle aynı yapıyı göstermektedir (25, 26). En yaygın kullanılan osteokondüktif materyaller kalsiyum sülfat ve kalsiyum fosfattır (25).

2.3.2 Osteoindüktif ürünler

Osteoindüksiyon, mezenşimal kök hücrelerinin osteoblast ve kondroblastlara dönüşümü ile endosteal yolla yeni kemik oluşumunu tanımlamaktadır. Bu özelleşmiş süreçte öncelikli olarak kemik morfogenetik proteini (BMP)-2, -4 ve -7, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), interlökinler, fibroblast büyüme faktörleri, granülosit-makrofaj koloni-stimüle edici büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme (VEGF) faktörü gibi damarsal faktörler şeklindeki büyüme faktörleri rol oynamaktadır (19, 23, 25, 27).

2.3.3 Osteojenik ürünler

Osteogenez hem konak hem de greft hücrelerinden yeni kemik sentezini tanımlamaktadır. Bu süreçte mezenşimal kök hücreler, osteoblastlar ve osteositler görev almaktadır. Bu durum ister otojen, ister allogreft olsun sadece taze otojen greftler ve kemik iliği naklinde meydana gelebilen bir süreçtir. Lokal osteojenik özellik cerrahi dekortikasyonla değişebilmektedir. Burada kortikal kemiğin dekortikasyonu ile osteojenik osteoblastlarca zengin kansellöz kemik ortaya çıkarılmaktadır (19, 25).

2.4 Otojen Kemik Greftleri

Otojen kemik greftleri aynı canlının bir bölgesinden alınarak başka bir bölgesine aktarılan kemiği ifade etmektedir. İçerisinde osteojenik ürünler (preosteoblastik öncü hücreler kadar ilik kökenli osteoblast hücreleri), osteoindüktif ürünler (büyüme faktörleri içeren kollajenöz olmayan kemik matriks proteini) ve osteokondüktif ürünler (kemik mineralleri ve kollajen) bulunmaktadır. Bu biyouyumlu bir süreçtir ve hastalık taşınma riskini ortadan kaldırmaktadır (23). Kemik defektlerinin ve çene atrofilerinin düzeltilmesinde otojen kemik birçok yönden altın standart olarak kabul edilmektedir (28). Otogreftler yüzde 30 organik ve yüzde 70 inorganik içeriğe sahiptir. Organik yapının yüzde 90-95'i kollajen (tip1)'den oluşmaktadır. Kollajen dışındaki diğer proteinler ise OC, kalsitonin, OPN ve sialoproteinlerdir. İnorganik yapı ise kristalin hidroksiapatit formu halinde bulunan kalsiyum fosfattan oluşmaktadır (22). Otojen greftler esas olarak kansellöz, hızlı revaskülarize faz 1 kemik ürünü olan ve pek çok formda (partikül, blok, şerit) alınabilen; hem iliak kretten, tüberden, simfizden hem de ramus ve çenenin diğer bölgelerinde elde edilebilen, herhangi bir antijenik özelliği olmayan güvenilir bir greft materyalidir. Bu greftin, donör saha morbiditesi (enfeksiyon, hemoraji, kas zayıflığı, sinir hasarı gibi) oluşturabilme, limitli miktarda greft alabilme, operasyon süresini uzatma ve buna bağlı kan kaybında artışa sebep olma gibi dezavantajları

bulunmaktadır. Ayrıca blok greftler rezorbsiyona uğramaktadır (19, 23, 24, 29). Teknolojinin gelişimiyle otojen kemiğe alternatif olarak çok iyi sonuçlar vermiş ve geleneksel yöntemlere alternatif oluşturabilecek materyaller elde edilmiştir. Ancak bu yeni ürünlerin kullanımının yüksek maliyetli olması engel oluşturmaktadır (28).

Atrofik maksilla ve mandibulada dental implant uygulanırken otojen kemik kullanımında ilk başta iliak kemik grefti ön plana çıkmıştır. Her ne kadar büyük çene rekonstrüksiyonlarında iliak kemik sıklıkla kullanılıyor olsa da hospitalizasyon, genel anestezi gereksinimi ve yürüme problemi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu nedenle kalvaryum, proksimal tibia ve maksillofasial bölgelerdeki farklı donör sahaları ön plana çıkmıştır (28).

Otojen kemik grefti osteojenik içeriği bulunan tek onley greft materyalidir. Kemik hücreleri, kansellöz kemikte yoğun miktarda bulunmakta ve transplante edilen bölgede yeni kemik oluşumunu sağlamaktadır. Ek olarak içeriğindeki kemik morfojenik proteinleri ve büyüme faktörleri çevre dokulardaki yeni kemik oluşumunu indüklemektedir. Otojen kemiğin kortikal tabakası ise kemik oluşumu için osteokondüktif bir iskele oluşturmaktadır (28). Ancak bu kortikal tabaka yavaş damarlandığı için enfeksiyona eğilimlidir. Bu nedenle cerrahlar sinüs taban elevasyonunda bu dış tabakayı kullanmamaktadır (24).

Mandibula ya da kalvaryumdaki membranöz kemik bölgesinden alınan greftler iliak kemik grefti gibi endokondral kemiklere göre daha az rezorbsiyona uğramaktadır. Birçok çalışmada kemik greftinin kaynağının greft rezorbsiyonuyla olan ilişkisi araştırılmıştır. Ancak greft morfolojisinin (partikül, blok) ve onley ya da araya yerleştirmenin de bu duruma etkisinin olduğu görülmüştür (28).

2.4.1 Otojen kemik grefti donör alanları

2.4.1.1 Maksiller tüberosite

Bu bölgeden alınan greft her ne kadar diğer donör sahalarla oranla daha az miktarda greft sağlasa da kemik defektlerini doldurmaya elverişli bir yoğunluktadır.

Bu bölge poröz yapıdadır ve dış kortikal tabakası incedir. Maksiller sinüs, pterygoid plateeler, molar dişler ve foramen palatinum majus, greft sahasını anatomik olarak sınırlandırmıştır (28).

2.4.1.2 Mandibular simfiz

Bu bölgeden elde edilen kemik grefti daha çok sinüste ve onley kemik greftlemede kullanılmaktadır. Ağız içinde en fazla miktarda greft sağlayan bölge mandibular simfizdir. Greftin fasiyal korteksi kalın ve altındaki kansellöz kemik yoğundur. Bu bölgeden alınan greft kalınlığı, ramus mandibuladan alınana göre daha fazladır (4 mm'den daha fazla) (28).

2.4.1.3 Mandibular ramus

Posterior mandibula kemik grefti almak için mükemmel bir alandır ve mandibular simfize göre birçok avantaj içermektedir. Bu bölgeden 40 mm'nin üzerinde kemik alınabilmektedir. Genellikle mandibula ramus bölgesinden 4 cc otojen kemik greft partikülü elde edilmektedir. Simfiz ile karşılaştırıldığında bu bölgeden greft alınımı sonrasında daha az komplikasyon olduğu görülmüştür. Hastalar buradan kemik alınması konusunda daha az endişelidir. Greft alımı sonrası masseter kası bu bölgeyi tıkadığı için simfiz greftindeki gibi greft alımı sonrası bölgenin farklı materyallerle ogmentasyonuna gerek kalmamaktadır. Kemik greft alımı sonrası nörosensoriyel rahatsızlıklarla karşılaşılması. Ancak inferior alveolar sinir ve onun mental dalının hasar görme ihtimali bu teknikteki en büyük çekinedir. Ramus grefti hastalarında çene ucu greftine göre operasyon sonrasında daha az ödem ve ağrı oluşmaktadır. Ramus mandibula, simfize göre daha az morbidite oluşturmakta ve bu nedenle pek çok klinisyen tarafından tercih edilmektedir (28).

2.4.1.4 Tibia

Proksimal tibia metafizi çok iyi bir kansellöz kemik greft kaynağıdır. 40 ml'nin üzerinde kansellöz kemik sağlayan ve düşük morbiditeye neden olan bir bölgedir. Cerrahi işlem muayenehane koşullarında yapılabilen ve hastalar genellikle intravenöz sedasyonu tercih etmektedir. Az da olsa hematoma oluşumu, yara dehissensi, enfeksiyon ve kemik kırılması gibi komplikasyonlar görülmüştür (28).

2.4.1.5 İlium

Geniş alanlardaki kemik yetersizliği durumları iliumdan kemik alınmasını gerektirmektedir. Kansellöz içeriğinden dolayı kortikokansellöz blok greft gereken durumlarda iliak kret, greft kaynağı olarak kullanılmaktadır (28). İliak kemik grefti çene ucu, ramus ve tüber greftleriyle karşılaştırıldığında implant integrasyonu ve kemik idamesi açısından bir fark görülmemiştir. Ancak bu veriler kısa dönem sonuçları gösterdiği için güvenilir değildir (24).

2.5 Allogreftler

Allogreftler aynı türden donörden alınıp başka bireyde kullanılan kemik greftini ifade etmektedir. Ortopedik cerrahide bir kişiden diğerine kemik transferi 120 yıldan fazla süredir gerçekleştirilmektedir (22, 30).

Allogreftler genellikle kemik bankalarında TDK, DKKA, DDKKA olarak bulunmaktadır. TDK immünolojik reaksiyona neden olma ve hastalık taşınma riski barındırması nedeniyle daha az kullanılmaktadır. Onun yerine DKKA ve DDKKA kullanılmış ve klinik olarak daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Allogreftler hem kortikal

hem de kansellöz kökenli olarak blok ya da partikül halinde elde edilebilmektedir (22, 24, 31).

DKKA ve DDKKA'nın biyouyumlu olduğu ve kemik morfojenik proteinleri gibi osteoindüktif moleküller içerdiği gösterilmiştir (22, 32).

2.6 Zenogreftler

Zenogreftler ya da zenojenik kemik ürünleri hayvanlardan elde edilen kemik minerallerini ya da organik içerikleri, immünolojik reaksiyon oluşumunu önleme ya da hastalık taşınma riskini ortadan kaldırmak için kalsifiye mercanlardan ya da alglerden elde edilen kemik benzeri mineralleri içermektedir (22).

Mercan kökenli kemik ürünleri 1980lerin sonunda ortopedik ve kraniyofasiyal cerrahide popüler hale gelmiştir. Farklı türde kalsifiye mercanların 200-600 mikrometre büyüklüğünde makroporlar ile insan kansellöz kemiğine benzer kalsiyum karbonat iskelete sahip olduğu görülmüştür. Kalsiyum karbonat, fosfor ile hidrotermal bir reaksiyona girerek hidroksiapatite dönüşmektedir. Bu kalsiyum karbonattan elde edilen hidroksiapatit neredeyse kemiğin mineral içeriğiyle aynıdır ancak çalışmalar osteokondüktif özelliğinin diğer kemik ürünlerine göre daha az olduğunu göstermiştir (22, 33, 34). Günümüzde geç dönem komplikasyonlarının yüksek olması nedeniyle kalsiyum karbonattan elde edilen hidroksiapatitin onley greft halinde kullanımı oldukça nadirdir (22, 35).

Partikül halinde kullanıldığında granüller hareket etme eğilimi göstermektedir ve bazıları da ogmente edilmiş bölgede fibröz doku oluşturmaktadır. Diğer yandan blok halinde olanlar tüm alanda kemik dokusu oluşturmaktadır ancak dehisens oluşumuna eğilim göstermektedir (22, 36).

Aynı zamanda bir grup deniz yosunu da kalsiyum karbonattan yapılmış olan kalsifiye ekzoiskelet taşımaktadır. Bu doğal materyal amonyum fosfat ile 700 °C'de reaksiyona girerek florhidroksiapatite dönüşmektedir ve morfolojik yapısı birbirine paralel ve çapları ortalama 10 mikrometre olan, birbirlerine de mikroperforasyonlarla bağlı olan porlardan oluşmaktadır. Por yapısı, içerisinde damarsal büyüme

gerçekleşmesine uygun değildir ancak porlara hücre invazyonu ve materyal yüzeyine kemik birikimi araştırmalarda gösterilmiştir (22, 37, 38).

Hayvan kökenli zenogreftler ise doğal kemikten elde edilmektedir ve pek çok araştırmada geniş çaplı incelenmiştir. Özellikle kansellöz sığır kemiği insan kansellöz kemiğine benzerliğinden dolayı bu kemik ürünü için kaynak oluşturmaktadır. Organik içerik immün reaksiyon oluşumunu ve hastalık taşınma riskini ortadan kaldırmak için ısıyla, kimyasal yolla ya da her iki yöntemde kullanılarak uzaklaştırılmaktadır. İlk sığır spongiform ensefalopatisi görüldüğünden beri sığır kemik kaynağındaki tüm proteinlerin elimine edilmesine odaklanılmıştır (22, 39, 40). Teorik olarak sığır kemiğinin organik içeriği hastalık taşınması açısından risk oluştursa da bununla ilgili bir durum rapor edilmemiştir. Buna karşın allojenik materyal kullanımına bağlı HIV ve hepatit virüslerinin taşındığına dair birkaç vaka görülmüştür (22, 41).

Üretim metotları, davranışları üzerinde etki bıraksa da deproteinize sığır kemik mineralleri genellikle biyoyouyumlu ve osteokondüktif olarak bilinmektedir. Isı ile ya da kimyasallar ile deproteinize olan iki çeşit sığır kemik ürünü bulunmaktadır. Bunlar birbirinden farklı osteokondüktif ve rezorptif içerik bulundurmaktadır (22, 34, 38, 42).

2.7 Alloplastik Kemik Ürünleri

Alloplastik kemik ürünleri tamamen sentetik olması nedeniyle hastalık taşınma riski bulundurmamaktadır. Alloplastik ürünlerin son 40 yılda bilimsel ve klinik açıdan bu kadar dikkat çekmesinin diğer bir sebebi ise teorik olarak her klinik koşul için ayrı materyal tasarımına olanak sağlamasıdır. Günümüzde materyallerin kompozisyonu moleküler seviyesine kadar kontrol edilebilmektedir. Kristalin ve amorf hal arasındaki faz dağılımı ile materyal çeşitlendirilebilmekte, damarsal gelişme için makroporların genişliği ayarlanabilmekte, morfoloji blok ya da granül olarak düzenlenebilmektedir.

Tüm bunların yanında ideal bir alloplastik materyalin sahip olması gereken tüm ayırt edici özellikler ortaya konmamıştır. Örneğin serumdan protein ve diğer makromoleküllerin emilimi osteojenik hücrelerin ve uzantılarının bağlanmasında çok önemli role sahiptir. Bu, diğer kemik ürünleri için de geçerlidir (22, 43). Ayrıca teknik sınırlamalar istenilen özelliklerde materyalin yapımını engellemektedir. Bu nedenle makroporlarında doğal kemik minerallerini stimüle edecek yüzey pürüzlüğü

bulunduran materyallerin üretimi mümkün olmamaktadır. Bu durum implant yüzeyinin geliştirilmesi teknolojisine tam zıtlık göstermektedir (22, 44-46).

Şu an piyasadaki ürünler 3 gruba ayrılmaktadır. Bunlar; kalsiyum fosfat, biyoaktif cam ve polimerlerdir. Kalsiyum fosfat ve özellikle hidroksiapatit ve beta-trikalsiyum fosfat kemiğin inorganik fazına benzediği için çalışmalarda yoğun olarak kullanılmaktadır (22, 47). Piyasada geniş bir ürün yelpazesi bulunsa da bunların çoğu hızlı bir şekilde ortadan kalkmaktadır. Bu yok oluşun nedeni kimyasal içeriğin doğal kemik mineral yapısına yakın olduğu gibi yanlış yaklaşımlardır. Materyalin kristalliğinin, kristal boyutunun ve yüzey pürüzlülüğünün öneminin anlaşılması yaygınlaştıkça materyallerin kimyasal içeriğinin ve makro morfolojisinin neden canlıda daha farklı bir hal aldığı aydınlatılmıştır.

Genel olarak hidroksiapatit osteokondüktif ve rezorbe olmayan, trikalsiyum fosfat ise osteokondüktif ve hızlı rezorbe olabilen materyallerdir. Kemik defektlerinde trikalsiyum fosfat kökenli ürünler hidroksiapatit kökenlilere göre daha hızlı kemik iyileşmesi göstermektedir (22, 33, 48, 49). Bu durumun sebebi rezorpsiyon sırasında trikalsiyum fosfatın, kalsiyum ve fosfat iyonlarını serbestleştirmesi ve bunların yeni kemik oluşumu için kullanılmasıdır. Ayrıca trikalsiyum fosfatın rezorbe olması kemik oluşumu için alan oluşturmaktadır (22, 50).

Biyocamlar ilk olarak 1970lerin başında ortaya konan silika tabanlı materyallerdir. Bu camlar yüzey-aktif silika, kalsiyum ve fosfat nedeniyle kemiğe yapışma özelliği göstermektedir. Biyocamlar son derece biyouyumlu materyallerdir. Sinüs ogmentasyonunda kullanımını destekleyen bazı çalışmalar bulunmaktadır. Ancak şu an biyocamların kullanım alanları sınırlıdır. Çünkü granüler ve poröz olmayan bir yapısı vardır ve boşluk oluşturan bir materyal değildir (22, 51).

2.8 Sinüs Ogmentasyonu

Sinüs membranının elevasyonu sonucu sinüs tabanı boyunca kemik oluşmaktadır. Ancak bu kemik 12-18 mm'lik uzun implantların yerleştirilebilmesi için yeterli değildir (24).

İlk olarak Tatum 1970lerde sinüs ogmentasyonunu gerçekleştirmiştir (24, 52, 53). Boyne ve ark. (54) ise 1980 yılında otojen kemik kullanarak yaptıkları sinüs ogmentasyonunun ardından 6 aylık iyileşme süreci sonunda yerleştirdiği blade implantlarla ilgili dört yıllık çalışmasını yayınlamıştır. 1986'da Tatum sinüs membranına hem lateralden hem de kret tepesinden (implant preperasyon bölgesinden) ulaşım sağlayan yöntemini açıklamıştır. Misch (55) 1987'de trikalsiyum fosfat, demineralize kemik ve kan karışımı ile 170 sinüs greftlemesinin %98 başarı sağladığını belirtmiştir. Smiler ve ark. (53) 1987 yılında poröz hidroksiapatit partiküllerinin kullanımının erken dönem sonuçlarını rapor etmiştir. Ancak kemik oluşum miktarı ya da implant stabilizasyonundaki rolü belirtilmemiştir. Wood ve ark. (56) 1988 yılında yayınladıkları vaka raporunda ramus ya da koronoidin greft kaynağı olarak kullanılabileceğini söylemişlerdir. Kent ve ark. (57) 1989 yılında otojen kalça kemiğini greft materyali olarak kullandığını içeren 4 yıllık takip çalışmasını yayınlamıştır.

Geçtiğimiz yıllar boyunca sinüs ogmentasyonunda otojen greftler, allogreftler, alloplastik materyaller, zenogreftler ve tüm bunların kombinasyonları kullanılmıştır (28). İmplant stabilizasyonunun ve osteointegrasyonunun sağlanabilmesi için greft materyali uygun ve elverişli kemik oluşumunu sağlamalıdır (24). 1996 yılında yapılan sinüs greft konsensusuna göre çeşitli greft materyallerine ait geçmiş veriler değerlendirilmiş ve hepsinin iyi sonuçlar sağladığı görülmüştür (52). Ancak burada sinüs altındaki rezidüel kemik dikkate alınmamıştır. Kemik ürünleri, posterior maksillada daha az rezorbsiyon veya daha az sinüs pnömatisasyonu olduğu durumlarda önerilmektedir. Eğer maksilla fazla atrofikse otojen kemik grefti kullanımı daha iyi sonuç vermesi nedeniyle tavsiye edilmektedir (28).

Eğer sinüs ve alveolar kret tepesi arası mesafe 10 mm'den az ise gerekli uzunlukta implant koyma ve ideal protetik restorasyonu sağlama amacıyla sinüs tabanının greftlenmesi gerekmektedir (24).

Maksiller sinüs tabanını greftlemeden kemik oluşumunu sağlama amaçlı yeni yöntemler açıklanmış ancak uzun dönem takipleri hala elde edilememiştir (58-60). Önceden, otojen kemiğin greftleme için altın standart olduğu söylene de şu an bazı biyomateryaller otojen kemikle aynı sonuçları vermekte ve bu nedenle sinüs ogmentasyonunda kullanılmaktadır (58, 61). Klinisyen defektin boyutuna, şekline, büyüklüğüne ve ağızdaki konumuna bakarak uygun greft materyalini ve tekniğini

belirlenmektedir (61). Greftler; osteoindüktif, osteokondüktif ve osteojenik içeriği, morfolojisi ve mekanik özellikleri açısından çok geniş çeşitlilik göstermektedir(58, 62). Bunlardan bazıları rezorbe olabilen ya da yavaş çözünebilen materyaller olduğu gibi rezorbe olmayan materyaller de olabilmektedir (33, 48, 58).

Sinüs tabanında minimum kemik kalması durumunda otojen kemik grefti kullanımının çok sayıda avantajı bulunmaktadır (24, 28). Birçok çalışmada sinüs greftlemede otojen kemik greftinin yalnız başına kullanımının ya da diğer greft materyallerine eklenmesinin kemik oluşumunu hızlandırdığı görülmüştür (24, 28, 63, 64). Froum ve ark. (63) sığır kemik greftine en az yüzde 20 otojen kemik grefti eklenmesinin kemik oluşumunu hızlandırdığını belirtmiştir. Ayrıca büyük bölümü otojen kemik grefti olan greft karışımları kullanıldığında membran kullanımına gerek kalmamaktadır (28).

Özellikle geniş pnömatizasyon gösteren sinüslerde otojen kemik greftlerinin iyileşme süreci diğer kemik ürünlerine göre daha kısa sürmektedir. Greftlenmiş sinüslerin iyileşme süreci normalde 8-10 ay iken bu süre otojen kemik kullanımında 3-4 ay kısalmaktadır. Kompozit greftlere otojen kemik eklenmesi de iyileşme sürecini hızlandırmaktadır (28, 63). Histolojik çalışmalarda otojen kemik, allogreftlerle karşılaştırıldığında daha iyi kemik yapısı ve daha yüksek kemik implant temas alanı göstermiştir. Ayrıca diğer kemik ürünlerine göre otojen kemik daha kısa iyileşme dönemi göstermiştir (28, 65).

2.8.1 Sinüs Membran Elevasyonu Prosedürü

Atrofik dişsiz maksillada implant yerleşimi sırasında sıklıkla problemlerle karşılaşmaktadır. Diş kaybının ardından alveolar kemik kaybı meydana gelmekte ve çoğu hastada sinüs tabanı alveol kret tepesine yaklaşmaktadır. Bu nedenle implant yerleştirilebilmesi için uygun yükseklik ya da genişlikte kemik yetersizliği görülmektedir (66, 67).

Sinüs membran elevasyonu operasyonlarında otojen kemik grefti kullanılmasıyla oluşan donör saha morbiditesini, artmış kan kaybını, operasyon

süresindeki artışı, operasyon sırasında ve sonrasında oluşan komplikasyonları azaltmak için allogreftler, zenogreftler, ve alloplastik materyaller yalnız başına ya da birbirleriyle kombine edilerek kullanılmaktadır (67, 68).

2.8.2 Maksiller Sinüs Morfolojisi

Highmore antrumu olarak da bilinen yetişkin maksiller sinüsü maksilla gövdesinde bulunmaktadır. Ortalama 34 mm x 33 mm x 23 mm uzunluğu ve 15 ml hacmiyle en büyük paranasal sinüstdür. Maksiller tüberositeden kanin fossaya kadar uzanan maksilla alanını kaplayabilmektedir. Molar dişlerin kök uçları bu sinüse uzanmış, arada sadece ince bir kemik ya da bağ dokusu ile ağız boşluğundan ayrılmış olabilmektedir (67, 69).

Yaşlanma ve maksiller arka dişlerin kaybı ile alveolar kemikte atrofi, sinüs pnömatizasyonu ve bukkal duvarda incelme görülmektedir.

Maksiller sinüs dörtgen biçimli piramit şeklindedir. Piramidin tepe kısmı zigomatik uzantının lateralinde bulunmaktadır. Taban, burnun lateral duvarının medialinde yer almaktadır. Sinüsün medial duvarı en karmaşık bölümdür. Maksiller ostiumun ortalama 4-9 mm önünde yer alan nazolakrimal kanal burada bulunmaktadır. Bu kanal gözyaşı drenajını yapmaktadır. Lakrimal fossadan çıkıp maksillanın vertikal destek noktasından geçerek inferior meatusun ön bölgesinden boşalmaktadır.

Maksiller antrumun ostiumu, süperior bölgenin medial duvarında bulunmaktadır ve hiatus semilunarisin posterior bölgesine mukus boşaltmaktadır. Ön duvarda sinüsün çatısından ve aynı isimli foramenden geçen infraorbital sinir bulunmaktadır. Ön duvarın en ince kısmı kanin fossanın üzerinde bulunmaktadır. Arka duvar pterygomaksiller fossanın arkasında bulunmaktadır. Posterior süperior alveolar sinir tarafından delinmektedir ve internal maksiller arter, sfenopalatin gangliyon, foramen rotundum ve büyük palatin sinir ile yakın komşuluktadır.

Maksiller sinüsün üst duvarı orbita tabanıdır ve içerisinden infraorbital kanal ve sinir geçmektedir. Sinüs tabanı nazal kavite seviyesinden 1-1,25 cm daha aşağıdadır.

Sinüs mukozası solunan havayı ısıtma ve filtreleme görevi gören zengin damar ağına sahiptir. Psödostratifye kolumnar silyalı epitel ve bağ dokusu sinüs içerisini örtmektedir. Silyaların ritmik hareketleri kadeh hücreleri tarafından salgılanmış bakteri ve debris içeren mukusu ostiumdan burnun orta meatusuna yollamaktadır (67, 70-72).

2.8.2.1 Maksiller sinüsün vasküler desteği, lenfatik drenajı ve innervasyonu

Maksiller sinüsün arteriyal desteğini eksternal karotid arterin dalı olan maksiller arter sağlamaktadır. İnfraorbital sinirle birlikte seyreden infraorbital arter, sfenopalatin arterin terminal dalları ve posterior lateral nazal arter, sinüsün medial duvarına ve lateral nazal duvardaki müköz membrana arteriyal destek vermektedir. Fasiyal arterin dalları ve pterygopalatin arterin dalları olan büyük palatin arter, alveolar arter ve posterior süperior alveolar arter sinüsün lateral duvarına arteriyal destek sağlamaktadır (67, 73-75).

Maksiller sinüsün ön kısmının venöz drenajı kavernöz pleksus yoluyla fasiyal ven tarafından yapılmaktadır. Arka kısım ise pterygoid ven pleksusu yolu ile sfenopalatin vene, retromandibular vene ve fasiyal vene drene olmaktadır. Tüm bunlar da internal jugular vene boşalmaktadır (67, 70). Lenfatik drenajı ise infraorbital foramen yolu ile ostiuma ve submandibular lenfatik sisteme olmaktadır (67).

Trigeminal sinirin maksiller dalı ve bunun alt dalları maksiller sinüsü innerve etmektedir. İnfraorbital dal infraorbital foramenden çıkmadan önce 3 dala ayrılmaktadır. Posterior süperior alveolar, medial süperior alveolar ve anterior süperior alveolar sinir alt dalları maksiller sinüs, maksiller dişler ve diş etinin bukkal tarafını innerve etmektedir. Anterior süperior alveolar sinir, infraorbital kanalın içinde bulunur ve maksiller sinüsün ön duvarında konumlanmıştır. Medial süperior alveolar sinir ilk önce maksiller sinüs çatısında bulunur. Ardından posterior süperior alveolar sinirle yaklaşmaktadır. Ayrıca hem anterior süperior alveolar sinir hem de medial süperior alveolar sinir inferior meatus ve nazal kavite tabanını innerve etmektedir (67).

2.9 Tavşan Maksiller Sinüs Anatomisi ve Fizyolojisi

Hayvanlar paranazal sinüs çalışmaları için 1900lerin başından bu yana kullanılmaktadır (76). Tavşanlar kolay elde edilebilen, rahat çalışılabilen ve bakımı kolay hayvanlardır. Bu nedenle hayvan çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır (77).

Paranasal ve nazal sinüsler hava ile ilişkili alanlardır ve nazal kaviteyi de kaplayan respiratuar epitel ile örtülüdür. Bu bölgede tavşanların üç çift yapısı bulunmaktadır. Bunlar maksiller sinüsler, dorsal konkal sinüsler ve sfenoid sinüslerdir (78).

Tavşan maksiller sinüsü, maksillanın perfore olmuş bölgesinden orbita kenarının gaga şeklindeki çıkıntısına kadar uzanan en büyük sinüstür. Konkal sinüsten 2 kat daha uzundur. Dorsal konkal sinüsün ventralinde ve nazal kavitenin lateralinde bulunmaktadır. Sinüs, dorsal ve ventral kısım olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Sinüslerin kaudal yarıları büyük bir açıklık ile birbirine bağlanmaktadır. Bu kaudal yarı etmoid meatusun ventralinde, sfenoid sinüsün dorsalinde yer almaktadır. Osteum, nazal kaviteye açılan ince bir yarıklık şeklindedir. Paranasal sinüsler silyalı respiratuar mukoza ile kaplıdır. Bu silyaların koordine hareketleri sekresyonun atılmasını sağlamaktadır (78).

2.9.1 Tavşan maksiller sinüsüne cerrahi yaklaşım

Sinüslere birçok yaklaşım metodu bulunmaktadır. Hangi yöntemin seçileceği yapılacak işleme göre belirlenmektedir. Cerrah, kemik deformitesi ya da bölgenin anatomisine uygun olarak yaklaşımını modifiye edebilmektedir (78).

2.9.1.1 Dorsal konkal sinüse dorsal yaklaşım

Yapılması en kolay yaklaşım yöntemidir. Dorsal yaklaşım ile nazal kemikten geçerek dorsal konkal sinüse ulaşılan yöntemdir (78).

2.9.1.2 Maksiller sinüsün dorsal kısmına lateral yaklaşım

Maksiller kemiğin perfore kısmından geçerek yapılan bir yöntemdir. Açıklık maksillada yer almakta ve tavşanın boyutuna bağlı olarak çok dar olmaktadır. Aynı zamanda insiziv kemiğin nazal çıkıntısını da içerebilmektedir. İnfraorbital nörovasküler yapı kemik kesi bölgesinin hemen ventralinde kalmaktadır (78).

2.9.1.3 Maksiller sinüsün ventral kısmına lateral yaklaşım

Bu yaklaşım fasiyal tüberositenin gagamsı çıkıntısından maksilla gövdesine doğru giriş sağlamaktadır. Böylece ventral kısma giriş sağlanmış olmaktadır. Hem levatör kasların bulunması hem de infraorbital sinire yakınlığı nedeniyle bu yaklaşım en zordur (78).

İki yaklaşım arasında uzanan lakrimal kanaldan uzak durmak gerekmektedir. Nasolakrimal bezden ayrıldıktan sonra nasolakrimal kanal, orbita kemiğinin gagamsı çıkıntısının hemen altındaki palpe edilebilen lakrimal çıkıntıdan maksiller kemiğe girmektedir. Maksilla içerisinde gagamsı ve medial yönde 5-6 mm ilerlemektedir. Ardından dorsal ve ventral kısımların sınır seviyesinden gagamsı doğrultuda ilerlemeye devam etmektedir (78).

2.10 Kan Ürünleri

Kan komponentleri yara iyileşme sürecinde anahtar rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda rejeneratif alanlarda kullanılan kan ürünlerinin birçok tedavi edici ürün içerdiği fark edilmiştir. Klinik açıdan dağılım sırasındaki uygun kontrol mekanizması gibi birçok faktöre rağmen kan ürünleri tedavi edicilik açısından tutarsız sonuçlar vermektedir (79).

Yara iyileşmesi; yaralanma sonucunda skar formasyonu ya da doku rejenerasyonu sağlayan, çok hücreli organizmaya, dokuya ve lokal sinyallere bağlı olan yüksek derecede kompleks ve dinamik bir süreçtir (79, 80).

Farklı türlerde kan ürünlerinin kullanımının tendon yaralanmalarının ve kırıkta düzensizliklerinin tedavisi, periodontal ve yumuşak doku iyileşmeleri gibi rejeneratif tedavilere pozitif etkileri olduğu gösterilmiştir (79, 81-84).

Kan ürünleri; hücresel, hücre altı ve moleküler bileşenlerden oluşan değişken bir havuza sahip olup spesifik bir formül veya tedavi edici bir rejim için kesin bir sonuç yazmayı zorlaştırmaktadır. Yapılan in vivo çalışmalar büyüme faktörlerinin hücre dışı matriks ile bağlanmasının bu faktörleri stabilize ederek kullanılmasını ve sinyal yollanmasını düzenlediğini göstermiştir. Araştırmacılar biyoaktif moleküllerin taşınmasını düzenleyerek yara iyileşme mekanizmasına rehberlik etmesi için kan ürünlerini farklı biyomateryallerle karıştırmıştır (79, 85).

Yara iyileşmesi üç faza ayrılmıştır. Bunlar; birincisi hemostaz (saniyeler-dakikalar) ve inflamasyon (saatler-günler), ikincisi proliferasyon veya yeni doku formasyonu (günler-haftalar) ve üçüncüsü doku remodelasyonu (yara tipine bağlı olarak haftalar-aylar-yıllar) olmak üzere üç fazdır (79, 86).

Kompleks bir süreç olan yara iyileşmesi sitokin, kemokin ve trombosit, nötrofil, makrofaj, fibroblast, endotelial hücreler ve kök hücre gibi birçok hücreden salgılanan büyüme faktörleri ile yönetilmektedir (79, 86).

2.11 Yara İyileşme Fazları

2.11.1 İnflamatuar faz

Doku hasarından hemen sonra koagulasyon kaskadı devreye girerek sıvı ve kan kaybını önlemektedir. Kan ürünlerinin damar dışına çıkışı trombosit tıkaçını ve ardından fibrin matriksi oluşumunu tetiklemektedir. Bu da hücre infiltrasyonu ve proliferasyonu için gerekli çatıyı oluşturmaktadır. Aynı anda immün hücrelerin yüzeyindeki tool-like reseptörleri damar dışına çıkan kan ürünleri, ekstrasellüler matriks kalıntıları ve bakteriler tarafından aktive edilir (79, 87).

Trombositler sadece pıhtı formasyonunda bulunmakla kalmayıp aynı zamanda yüksek miktarda çeşitli sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri salgılamakta, hemostazın yanı sıra doğal immün sisteme katılmakta, inflamatuvar cevaba, doku tamirine ve rejenerasyonuna dahil olmaktadır (79, 88-93).

2.11.2 Proliferatif faz

Proliferatif faz, granülasyon doku formasyonu, ekstrasellüler matriks ve anjiyogenezi içermektedir (79, 94).

2.11.3 Remodeling fazı

Yara iyileşmesinin son fazı olan bu fazda hücresel komponentlerde azalma, belirgin bir kollajen remodelasyonu görülmektedir (79).

İnsan sağlığını daha iyi duruma getirmede, kan ürünlerinden elde edilen büyüme faktörleri, fibrotik iyileşme sürecini rejeneratife dönüştürmek için potansiyel tedavi edici strateji haline gelmiştir (79).

2.12 Kan Ürünlerinin Sınıflandırılması ve Hazırlanması

Tıpta trombosit konsantrasyonları ilk olarak medüller aplazi, akut lösemi ya da uzun süreli cerrahi işlem sonrası belirgin kan kaybı gibi trombositopeniye yol açan durumlarda kanamayı durdurma amaçlı kullanılmıştır (95).

Whitman ve ark. (96) trombosit konsantrasyonlarının iyileşmeyi artırma amaçlı kullanımını ilk kez ortaya koyan araştırmacılarıdır. Trombositler çok miktarda PDGF beta-1 ve VEGF gibi hücre proliferasyonunu, matriks remodelasyonunu ve anjiyogenezi uyaran önemli büyüme faktörlerini içermektedir (95).

Kan, yara iyileşme safhalarında yer alan farklı hücresel, hücre altı ve moleküler komponentlerin bir bileşenidir (79, 97-102). Kan komponentlerinin ayrıştırılması sonucunda farklı kan ürünleri klasik olarak çift santrifüj tekniği ile hızlı ve kolayca elde edilmektedir. Süreç, genel olarak sert spin adı verilen santrifüjle başlar ve kan 3 faza ayrılır. Birincisi kırmızı kan hücresinden zengin tabaka, ikincisi beyaz kan hücresi ve trombositten zengin ara tabaka (buffy coat- sarımsı beyaz lökosit tabakası), üçüncüsü ise kan plazmasına tıpatıp benzeyen üst tabakadır. Alternatif olarak bir antikoagülan ajanın (heparin, sitrat vb.) işlem öncesinde eklenmesiyle de elde edilebilmekte (yalnız ya da buffy coat ile karışık halde) ve yumuşak spin adı verilen ileri bir santrifüj basamağı ile trombositten fakir fraksiyon (trombositten fakir plazma) ve trombositten zengin fraksiyon (trombosit konsantrasyonu veya trombositten zengin plazma) elde edilmektedir (79, 103).

Kan ürünleri birçok biyomolekül içermektedir. Bunlar kemotaksis, proliferasyon ve diferensiyasyon gibi önemli hücre fonksiyonlarını düzenlemektedir. Bazı kan ürünleri fibrinojen ve fibronektin gibi yapısal proteinlerden zengindir. Bu da hücre adezyonu ve migrasyonu için uygun matriks sağlamaktadır. Ayrıca kan ürünleri içerdikleri beta-lysin, nötrofil aktive edici protein-2, CHX kemokin ligand-4 ve tamamlayıcı proteinler ile yara yerinde antimikrobiyal etki oluşturmaktadır (79, 81, 100, 104-107).

Orijini (oto-, allo- veya zenojen) ve hazırlanma metodundaki standardizasyon eksikliği nedeniyle özellikle ana hücresel yapı olan trombosit konsantrasyonu, beyaz kan hücreleri ve kırmızı kan hücrelerinin olup olmaması ve konsantrasyonu açısından kan ürünleri farklı kompozisyonlarda bulunmaktadır (79, 95).

2.13 Trombosit Sitokinleri

2.13.1 Transforme edici büyüme faktörü beta-1 (TGF beta-1)

TGF beta-1 tüm sitokinlerin içinde en güçlü fibrozis ajanıdır. Transforme edici büyüme faktörü beta, 30'dan fazla üyesi bulunan geniş bir ailedir (108). Tip 1 kollajen ve fibronektin gibi matriks moleküllerinin osteoblast ya da fibroblasttan sentezini indüklemektedir. Düzenlenme mekanizması son derece karmaşık olsa da TGF beta-1 fibröz iyileşmeyi indükleyen bir inflamasyon düzenleyicisidir (109).

2.13.2 Trombosit kökenli büyüme faktörleri (PDGF)

Bu büyüme faktörleri mezenşimal hücreleri stimüle etmektedir. Mezenşimal hücrelerin migrasyonunu ve proliferasyonunu düzenleyen esas düzenleyicilerdir (108).

Bu düzenleme görevinden dolayı embriyonik gelişim ve tüm doku remodelasyonlarında önemli role sahiptir. Bu nedenle PDGF, iyileşme fizyolojisinde, aterosklerotik ve diğer pek çok fibroproliferatif hastalığın (neoplazi, akciğer ve böbrek fibrozisi) patogenezinde rol almaktadır (110).

2.13.3 İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF)

Bunlar hücre koruyucu ajanlardır. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 tüm hücre türlerinin proliferasyonunu ve differensiyasyonunu düzenlemektedir. Ancak ne yazık ki bu hücreler arasında tümör hücreleri de bulunmaktadır. Tümör hücreleri hayatta kalma potansiyellerini arttırmak için IGF sistemini kullanmaktadır (111).

2.14 Trombositten Fakir Kan Ürünleri

Trombositten fakir plazma (TFP) çok az hücresel yapı içeren likit solüsyondur. TFP koagulasyon kaskadının indüklenmesinin ardından fibrin tutkalı olarak adlandırılan yara örtüsü olarak kullanılmaktadır. Kanama durdurucu ve yara iyileşmesini arttırıcı etkisi bulunmaktadır (79, 112). Fibrin tutkalı düşük miktarda trombosit içermesi nedeniyle büyüme faktörleri açısından fakirdir ancak içerisinde IGF-1 ve hepatosit büyüme faktörü gibi bazı büyüme faktörleri bulunmaktadır(79, 113). Az miktarda büyüme faktörü içermesine rağmen fibrin tutkalı TZP veya TZF'ye göre bukkal dehisansli soketleri korumada daha etkilidir (79, 114). Araştırmacılar, PDGF ve yüksek fibrin içeriği gibi trombosit kökenli antimorfojenik faktörlerin yokluğunda fibrin tutkalının osteoindüktif ve osteokondüktif özelliğinin TZP'den ve TZF'den çok olduğunu göstermiştir (79, 114, 115).

2.15 Trombositten Zengin Kan Ürünleri

2.15.1 Trombositten zengin plazma

TZP kandaki seviyeden daha fazla miktarda trombosit konsantrasyonu içeren otolog plazma olarak tanımlanmıştır (79, 103). Kandaki normal trombosit miktarı mikrolitrede 150.000 ve 300.000 arasındadır. Ortalama değeri ise 200.000'dir. Yumuşak ve sert doku iyileşmesini hızlandırdığı kanıtlanan TZP ise 5 ml plazmada mikrolitrede 1.000.000 trombosit içeren bir kan ürünüdür (103). TZP direkt olarak uygulanabildiği gibi trombin, tromboplastin, kalsiyum tuzları ya da kollajen eklenip fibrin ağı arttırılıp, aktive edilerek trombosit jeli oluşumu da sağlanabilmektedir (79, 116-121).

Otolog kandan geliştirildiği için TZP, HIV ve hepatit gibi hastalık taşınma riski barındırmamaktadır (103).

TZP ve TZP ürünlerini etkileyen 4 ana faktör bulunmaktadır. Bunlar trombosit içeriği, kan kökenli diğer hücreler olan beyaz kan hücrelerinin varlığı, trombosit aktivasyon protokolü ve son olarak donörden donöre farklılık göstermesidir. İlk üç madde Ehrenfest ve Delong'un ortaya koyduğu sınıflandırma sistemlerinde temel oluşturmaktadır (79, 122, 123). Bununla birlikte tüm bu faktörlerin içinde trombosit içeriği, büyüme faktörü konsantrasyonu ve böylece potansiyel tedavi edici özellik üzerinde ana etkiyi oluşturmaktadır (79, 124).

Başta nötrofil ve makrofajlar olmak üzere lökositler TZP hazırlanışı esnasında trombositlerle birlikte izole edilmektedir (79, 125). Bu hücreler sitokinler, büyüme faktörleri ve proteazlar ile inflamasyonun düzenlenmesine ve pıhtı oluşumuna katkı sağlamaktadır (79, 126, 127). Ehrenfest ve ark. (95, 123) lökosit içeriğine göre TZP'yi sınıflara ayırmışlardır. Bunlar lökosit zengin TZP (L-TZP) ile lökosit fakir ya da diğer ismiyle saf TZP (S-TZP)'dir. Yapılan çalışmalarda lökosit zengin trombosit jeli ile lökosit fakir trombosit jeli arasında PDGF, VEGF ve TGF-beta1 gibi büyüme faktörlerinin salınımı açısından bir fark görülememiştir. Yüksek beyaz kan hücresi içeriği nedeniyle lökosit zengin trombosit jeli IL-1 beta ve TNF-alfa isimli proinflamatuvar sitokinleri daha yüksek konsantrasyonda içermektedir (79, 128, 129).

TZP içerisindeki çok sayıda trombosit cerrahi alana yüksek miktarda büyüme faktörü sağlamaktadır. Tüm TZP tekniklerinde ortak olan nokta cerrahi sırasında ya da öncesinde kan alınarak hemen santrifüj işlemine sokulmasıdır (95).

Beyaz kan hücrelerinin istenmeyen proinflamatuvar etkiye sahip olma gibi özelliklerinden dolayı sistematik araştırmalarda L-TZP ve S-TZP'nin kullanımında başarısızlıklar tespit edilmiştir. Örneğin L-TZP'nin katabolik ve inflamatuvar etkisinden dolayı akut tendon olaylarında kullanımı daha az uygun görülmektedir. Diğer yandan TZP güçlü anabolik etkisi nedeniyle fazla miktarda skar oluşturmaktadır (79, 130).

Trombosit jeli ve trombosit zengin büyüme faktörü likit solüsyonu arasında esas nedenini trombosit aktivasyon protokolünün oluşturduğu net bir fark bulunmaktadır. Ayrıca fibrin içeriği farklılıkları bazı büyüme faktörü konsantrasyonlarında gözlemlenebilmektedir. Örneğin; kalsiyum ya da trombin aktivasyonu ile aktive edilen TZP'den elde edilen trombosit zengin büyüme faktörü ve trombosit jeli, TGF-beta1 içeriği açısından benzerlik göstermektedir. Endotelial

büyüme faktörü ise aktivasyon metodundan bağımsız bir şekilde trombositten zengin büyüme faktöründe trombosit jelinden daha yüksek miktarda bulunmaktadır (79, 113).

Sonuç olarak protein salınımı açısından farklı donör trombositler arasında önemli ölçüde farklar olduğu görülmüştür. Kalen ve ark. (131) yapmış oldukları çalışmada donörler arasında BMP-2, -4, -6, -7 salınımı açısından çeşitlilik olduğunu belirtmişlerdir.

2.15.2 Trombosit lizat

Trombosit lizat, santrifüjle ya da çöktürme yöntemiyle elde edilmiş trombosit konsantrasyon yığınının dondurulmasıyla elde edilmektedir. Trombosit lizat biyomoleküllerin likit solüsyonudur ve diğer trombositten zengin kan ürünlerinde bulunan birçok büyüme faktörünü içermektedir (79, 132, 133). Ancak PDGF gibi bazı büyüme faktörleri trombositten zengin büyüme faktörlerine göre trombosit lizatta daha az bulunmaktadır (79, 134).

Trombosit lizat tedavi amaçlı birçok avantaj sağlamaktadır. Bunlardan birincisi olan pıhtı ve trombosit debris, trombosit lizat elde edilmesi sırasında ortadan kaldırıldığı için trombosit lizat spontan olarak jel halini alabilmektedir. İkincisi, dondurma işleminin standardizasyonu kolay olmakta ve pıhtı aktivasyonu için ya da trombosit faktörlerinin salınımı için herhangi bir madde kullanımına gerek kalmamaktadır. Üçüncüsü, kümeler arasındaki büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin konsantrasyonu tahmin edilebilir miktardadır. Bu da öngörülebilir sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır. Dördüncü avantajı ise, dondurulup ileri dönemlerde kullanılmak üzere saklanabilmektedir (79). Ayrıca trombosit lizatın neovaskülarizasyonu ve osteogenezi indüklediği, periodontal reataşman oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir (79, 135-137).

2.15.3 Trombositten zengin fibrin

Son 20 yılda fibrin ve fibrinojenin moleküler ve hücresele biyolojisindeki gelişmeler fibrinin yara iyileşmesindeki rolünün daha detaylı anlaşılmasını sağlamıştır (138). Fibrinojen ve fibrin; kan pıhtılaşması, fibrinoliz, hücre ve matriks etkileşimi, inflamasyon, yara iyileşmesi ve neoplazi açısından önemli rol oynamaktadır. Bu olaylar fibrin oluşumu ve fibrinojen ya da fibrin ve proenzim, pıhtılaşma faktörleri, büyüme faktörleri, enzim inhibitörleri ve hücre reseptörleri gibi dışsal moleküllerin etkileşimi ile meydana gelmektedir. Fibrin, bir plazma molekülü olan fibrinojenin aktive edilmiş formudur (139). Bu çözünebilir fibrilli molekül plazmada ve trombositlerin alfa granüllerinde bulunarak pıhtılaşma esnasında trombosit kümeleşmesini düzenlemektedir (139, 140). Bu molekül ilk trombosit kümesini oluşturan bir çeşit biyolojik tutkale dönüşür. Böylece pıhtılaşma sırasında damar duvarını korumaktadır. Fibrinojen tüm pıhtılaşma reaksiyonlarının son substratıdır. Çözünebilir bir protein olan fibrinojen trombin tarafından çözünemeyen fibrine dönüşmektedir (140).

Fibrin anjiogenez için doğal bir rehber rolü oynamaktadır. Anjiogenez yara içerisinde yeni kan damarı oluşumunu tanımlamaktadır. Fibrin matriksin anjiogenez özelliği fibrin jelinin 3 boyutlu yapısıyla ve ağ içinde bulunan sitokinlerin simultane hareketleriyle açıklanmaktadır. Dahası fibroblast büyüme faktörü, VEGF, anjiopietin ve PDGF gibi çözünebilir anjiogenez faktörleri fibrin jelinde bulunmaktadır (141).

Fibrin immün sisteme doğal bir destek oluşturmaktadır. Fibrin ve fibrinojen çözünme ürünleri nötrofil migrasyonunu stimüle etmekte ve CD11c/CD18 reseptörünün membranlardaki varlığını arttırmaktadır. Bu reseptör nötrofilin endotel ve fibrinojene adezyonunu ve nötrofil transmigasyonunu sağlamaktadır (142).

Monositler yara bölgesine nötrofillerden sonra ulaşırlar. Ağ içerisindeki kemotaktik ajanlar ve fibrinin kimyasal ve fiziksel ürünü olan fibronektin ile makrofaj tarafından gerçekleştirilen yara kolonizasyonu kontrol edilmektedir (143).

Fibrin matriks yaralanmış bölgeyi örter ve epitel hücreleri ile fibroblastları uyarır. Yara kenarlarında epitel hücreleri kutuplaşma özelliğini kaybeder ve yara kenarına doğru bazal ve lateral genişleme gösterir. Ardından hücreler fibrinojen, fibronektin, tenaskin ve vitronektinden oluşmuş geçici matrikse doğru göç ederler (144).

Kemik iliğinde bulunan mezenşimal kök hücreler tüm kemik hücre türlerinin ve diğer birçok dokunun yenilenmesinde görev almaktadır. Bu farklılaşmamış hücreler kan yoluyla farklı hücreye dönüşeceği bölüme aktarılır (145). Bu başlangıç farklılaşması fibrin ve fibronektin tarafından oluşturulmuş olan skar matriksinde meydana gelmektedir. Bu nedenle fibrin matriksi bu hücreler için destek olarak kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalarda da fibrin matriksin osseöz defekt rejenerasyonunda transplante mezenşimal hücreler için en iyi desteği sağladığı görülmüştür (146).

Fibrin kemik iyileşmesinin erken fazında osteokondüktif biyomateryallerle birlikte kullanıldığında olumlu etkiler oluşturmaktadır (147).

Fibrin, BMP için bir destek matriksi olarak görev yapmaktadır. BMP ile ilişkili fibrin matriksin hemostatik ve osteokondüktif içeriği bulunmaktadır (148). Fibrin matriksi içerisinde bulunan BMP devamlı olarak salınmaktadır ve intramusküler olarak uygulandığında kemik oluşumunu uyarmaktadır (149).

Alfa granüllerinde trombositlere spesifik (beta-tromboglobulin gibi) ya da trombositlere spesifik olmayan (fibronektin, trombospondin, fibrinojen, diğer pıhtılaşma faktörleri, büyüme hızlandırıcılar, fibrinoliz inhibitörleri, immunoglobulin vb.) çok sayıda protein bulunmaktadır (109).

TZF, Choukroun tarafından geliştirilen, kolay hazırlanması ve tamamen otolog olması nedeniyle TZP'ye bir alternatif oluşturan ikinci jenerasyon trombosit zengin bir kan ürünüdür (79, 140). Burada kan herhangi bir antikoagülan ilave edilmeden santrifüj işleminden geçirilmektedir. Normal koagülasyon süreci sonucunda lökosit-ve TZF oluşmakta ve bu süreç trombin, kalsiyum klorit gibi kimyasal antikoagülanların kana eklenmesini gereksiz kılmaktadır (95). Bazı yazarların L-TZP olarak adlandırdıkları TZF'yi Dohan, lökosit-TZF matriksi olarak isimlendirmiştir (79, 140). Sert spin sonrasında üst katmanda kanın spontan olarak pıhtılaşmasıyla TZF oluşmaktadır. Trombositlere ek olarak kırmızı ve beyaz kan hücreleri bulundurmaktadır (79, 140). Diğer trombosit zengin kan ürünlerinin aksine homojen özellikte değildir. Altta kırmızı ve beyaz kan hücreleri yoğunlukta, üste doğru ilerledikçe hücre içermeyen bir hal almaktadır (79, 150). Böylelikle kırmızı ve beyaz kan hücresi içeren pıhtının bittiği noktadan kesilerek ayrılabilir (79, 151). TZF diğer kan ürünlerinde bulunan pek çok büyüme faktörü ve tedavi edici

biyomoleküller içermektedir(79, 150). Büyüme faktörleri ise pıhtı bölgesinin alt kısmında üst kısmına göre daha çok bulunmaktadır (79, 150).

TZF üretiminde herhangi bir antikoagülan kullanılmadığından tüpte trombositlerin aktivasyonu görülmekte ve bu tüp duvarındaki rezidüel cam partikülleri tarafından desteklenmektedir. Sitokinler ise küçük ve çözünebilir moleküllerdir. Bu nedenle santrifüj sonrası tüpün üst katmanlarında yer almaktadır (109).

TZF protokolü oldukça basittir. Kan örneği herhangi bir antikoagülan içermeyen 10 ml'lik tüpe alınıp ardından vakit kaybetmeden 3000 rpm devirde (yaklaşık 400g) 10 dakika santrifüj işlemine sokulmaktadır. Fibrinojen başlangıçta trombin tarafından fibrine dönüştürülmeden önce tüpün üst kısımlarında bulunmaktadır. Ardından fibrin kümesi tüpün orta kısmında; alttaki kırmızı kan hücreleri grubu ve üstte hücresiz plazma arasında bulunmaktadır. Trombositler teorik olarak fibrin ağının arasında kalmaktadır (140).

Bu tekniğin başarısı kan alma hızına ve santrifüje başlayana kadar geçen süreye bağlıdır. Tüp içerisinde herhangi bir antikoagülan bulunmadığı için kan tüp camına değer değmez pıhtılaşmaya başlamaktadır. Bu nedenle klinik olarak kullanılabilir bir TZF elde edebilmek için hızlı hareket etmek gerekmektedir. Eğer kan alımından sonra santrifüje kadar geçen süre çok fazla olursa kıvamsız küçük bir kan pıhtısı meydana gelmekte ve başarısızlık oluşmaktadır (140).

2.15.3.1 Geliştirilmiş trombosit zengin fibrin

TZF hazırlanırken yapılan son modifikasyon sonucunda daha düşük g-kuvveti uygulanarak TZF'den daha fazla miktarda büyüme faktörü salınımı yapan G-TZF elde edilmiştir(152). G-TZF üretiminde dakikadaki dönüş sayısı azaltılıp santrifüj süresi uzatıldığında pıhtının distal bölümünde nötrofilik granülosit sayısında artış görülmektedir. G-TZF ile birlikte nötrofilik granülositlerin dağılımı; aktarılmış olan monositlerin/makrofajların, lenfositlerin daha iyi işlevselliği ve doku rejenerasyonuna desteği için temel oluşturmaktadır. TZF ile G-TZF karşılaştırıldığında, G-TZF'nin daha fazla canlı progenitör hücre ve trombosit içerdiği görülmüştür (11).

2.15.4 Trombosit kökenli eksozomlar

Trombosit kökenli eksozomlar CD9, CD63, CD81 gibi belirteçlerin yanında trombosit kökenli CD41 belirteçlerini içeren mikrometreden daha küçük çaptaki ekstrasellüler veziküllerdir(79, 153-155). Bu eksozomların damar remodelasyonunda görev aldığı bilinmektedir(79, 156). Eksozomlar, trombosit lizatinin ya da aktive edilmiş trombositlerden zengin plazmanın ultrasantrifüjü ya da ultrafiltrasyonu ile oluşmaktadır (79, 153).

İçerisinde mezenşimal hücre bulundurması nedeniyle doza bağlı olarak hücre migrasyonuna ve osteojenik farklılaşmaya olumlu etki yapmaktadır (79, 153).

2.16 Emilebilen Kollajen Koniler (EKK)

Kollajen hayvanlarda en fazla miktarda bulunan proteindir. Memelilerdeki proteinlerin yüzde 30'unu oluşturmaktadır. Bağ dokusu, tendon, ligament ve korneanın ana proteini olmakla birlikte kemik ve diş matrisini oluşturmaktadır (157). Kollajen vücutta özellikle bağ dokusuna önemli mekanik fonksiyon sağlamaktadır. Böylece kemik, tendon, fasya, eklem kartilajı gibi yapılarda fibriller kollajen bu organ sistemlerine gerekli olan biyomekanik özellikleri sağlamaktadır. Ayrıca kollajenler büyüme faktörleri gibi hücreler arası medyatörlerin depolanmasında ve salınımında da rol oynamaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı kollajen farmakolojik gelişim açısından uygun bir madde haline gelmiştir (158).

Kollajenin fazla miktarda bulunması, biyoyoumlu olması, yüksek porözite göstermesi, diğer materyallerle karıştırılmasının kolay olması, kolay elde edilmesi, hidrofilik özelliği, düşük antijenite göstermesi ve vücutta absorbe edilmesi gibi özelliklerinden dolayı kemik doku mühendisliğinde önemli bir biyomateryal haline gelmiştir (159). Ayrıca EKK piyasada bulunabilen ve daha önceleri çekim boşluğuna kanama durdurma amaçlı yerleştirilen materyaldir (14).

Son derece poröz yapıda olan EKK ilgili bölgedeki sıvı ve kanı emmektedir. Bu koniler sıkı kollajen liflerinden oluşurlar ve böylece hem kanama durdurucu etkiyle kanamayı kontrol altına alırken hem de kemik defekt iyileşmesini hızlandırıp bölgenin orijinal yapısının korunmasını sağlar. Bu sıkı kollajen lifler prematür kemik matriksinden salgılanan ekstrasellüler matriks salınımını hızlandırdığı kadar progenitör hücre migrasyonunu da hızlandırmaktadır. EKK yerleştirilmesi kollajen matriks organizasyonu ve oryantasyonunu takiben yönlendirilmiş hücre migrasyonunu indüklemektedir. Ayrıca EKK geniş kemik defektlerinin iyileşmesinde etkili olabilmektedir. Ayrıca kanama durdurucu etkisi kabul edilmiş olan bu materyalin bol miktarda latent osteokondüktif içeriği bulunmaktadır (14).

2.17 Mine Matriks Türevi (MMT)

MMT'nin %90'dan fazlası amelogeninlerden oluşmaktadır ve periodontal rejenerasyonu stimüle etmektedir (160). Bu proteinlerin özelliği fizyolojik pH'ta ve vücut sıcaklığında çözünmez halde olmasıdır. Çözünme özelliği asit ve alkali pH'ta ve düşük sıcaklıkta artmaktadır. Böylelikle likit formülü nötral olmayan pH'ta olmalı ve fizyolojik şartlar değiştiğinde kademeli olarak matriks çökmesi sağlamalıdır (161).

MMT kullanılarak yapılan rejeneratif periodontal cerrahiler sonucunda periodontal rejenerasyonun (yeni sement, yeni periodontal ligament, yeni alveol kemik oluşumu vb.) arttığı görülmüştür (162, 163).

MMT, periodontal ligament ataşmanı ve büyümesini hızlandırmaktadır. Dahası periodontal ligament hücrelerinin MMT'ye ataşmanı ile hücre içi siklik adenzin monofosfat sinyali oluşturma, hücre proliferasyonu, genel metabolizma artışı ve çeşitli otokrin büyüme faktörü salgılanması sağlanmaktadır (164). MMT periodontal ligament fibroblastlarının ataşmanını sağlamaktadır. Ayrıca alkalik fosfataz aktivitesini ve periodontal ligament ile gingival fibroblastlardan transforme edici büyüme faktörlerinin salınımını arttırmaktadır (165).

Ancak MMT'nin akışkan özelliği nedeniyle periodontal cerrahide diş etine destek sağlayamamaktadır (163). Bunun üstesinden gelebilmek için de MMT'nin otojen kemik, demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti, inorganik sıgır

kemik mineralleri, biyoaktif cam ya da beta-trikalsiyum fosfat gibi greft materyalleriyle karıştırılması önerilmiştir (166-172).

2.18 Maksiller Sinüs Membranının Osteojenik Potansiyeli

Maksiller sinüs membranının kemik iyileşme potansiyeli bulunmaktadır. Ayrıca kemik duvarı ve mukoza arasında biriken kan pıhtısı yönlendirilmiş doku rejenerasyonu prensibi ile kemik oluşumunu sağlamaktadır. Sinüs membran elevasyonu sonrası yerleştirilen kemik pencere bu bölgeye yumuşak doku yürümesini engellemektedir. Herhangi bir greft kullanılmadan yapılan bu sinüs membran elevasyonu işlemindeki kemik oluşum nedeni tam olarak bilinmese de kemik duvarından osteopotent hücrelerin bölgeye migrasyonunun etkili olduğu düşünülmektedir (59).

Yapılan çalışmalarda maksiller sinüs membranının çok iyi iyileşme ve kemik oluşumu potansiyelinin bulunduğu ve bir uyarıcı olduğu takdirde bu sinüs membran hücrelerinin osteoblastlara farklılaştığı görülmüştür (173-175).

Greftsiz yapılacak maksiller sinüs membran elevasyonunda, maksiller sinüs membranı ve kemik arasında kan pıhtısı bulunması kemik oluşumu açısından başarıyı etkileyen en önemli faktörü oluşturmaktadır (7, 176, 177).

Çevrelenmiş kemik defektlerinin iyileşmesinde kan pıhtısının önemi 1962 yılında belirtilmiştir (178). Sinüs boşluğuna yerleştirilen kan pıhtısının yeni kemik oluşumu için iskele oluşturduğu düşünülmektedir (179). Sinüs membranının altındaki kan pıhtısının kemik oluşumunda kritik öneme sahip olduğu ve greft materyali kullanımını gereksiz hale getirdiği belirtilmiştir (7, 176, 177).

Kan pıhtısında PDGF, fibroblast büyüme faktörü, IGF ve transforme edici büyüme faktörü beta gibi endojen büyüme faktörleri bulunmaktadır (180).

Ayrıca sinüs tabanının veya daha belirgin olarak maksiller tüberositenin ve maksiller ve mandibular periosteumun osteojenik potansiyeli bulunmaktadır. Bu bölgelerin yapılan kültürlerinde osteoprogenitör hücre kaynağı olduğu gösterilmiştir (181).

2.19 Sinüzit Oluşumu

Son yıllarda sinüs taban elevasyonunun ardından oluşan boşluğa yerleştirilmek üzere çeşitli kemik greft materyalleri kullanılmıştır. Ancak klinisyenler bu greftleme işlemlerinin ardından sinüzit ile karşı karşıya kalmıştır. Sinüzit, kemik grefti kullanılan sinüs ogmentasyonlarında en ciddi komplikasyonu oluşturmaktadır. Sinüzit oluşumunun ardından uygulanacak basit insizyon ve drenaj ile problem çözülebileceği gibi bunun yetersiz olduğu durumlarda kemik greftlerinin tamamen kürete edilmesi ve implantların sökülmesi gerekebilmektedir. Böyle durumlarda doktor ve hasta ilişkisi zarar görmekte ve ek operasyonlara, ek maliyete ve zaman kaybına neden olabilmektedir. Bu nedenle sinüzit oluşumunu önlemek anahtar role sahiptir. Ayrıca postoperatif sinüzit oluşumu sinüs mukoza perforasyonu ve kemik grefti kullanımı ile yakından ilişkilidir (6).

Sinüs membran elevasyonunun ardından sinüs mukozasının zarar görmesiyle maksiller sinüzit meydana gelmektedir. Bu durum sinüs mukozasının siliyer hareketinde düzensizliğe ya da sinüs mukozasına ödeme neden olmakta, yabancı maddelerin içeri girişi ile osteumun tıkanmakta ve sinüsün doğal salgı sistemini bozmaktadır (66)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkez Müdürlüğü'nün 2017 yılı 17.087 kod numaralı izni ile gerçekleştirildi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2018-68370268-01 sayı ve 19.07.2018 tarihli kararı ile projelendirildi ve desteklendi.

Çalışma Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkez Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi ve kontrollü deneysel çalışma olarak tasarlandı.

Çalışmada 9-12 aylık ve 3500-4500g ağırlığında, 36 adet erkek Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Yaklaşık 22-24 °C sıcaklıkta ve özel kafeslerde barındırılan tavşanların günlük bakımları, ağırlıkları ve kafes temizliği düzenli olarak kontrol edildi.

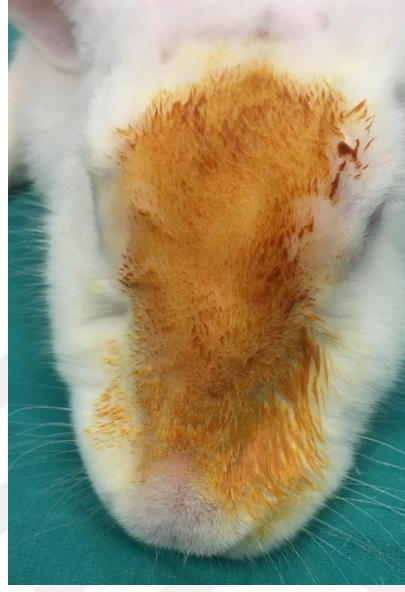
Çalışmada 36 adet tavşanın 72 maksiller sinüsü kullanıldı. Çalışmada 6 grup oluşturuldu;

1. Grup: Boş bırakılan, bir materyalin uygulanmadığı grup,
2. Grup: G-TZF uygulanan grup,
3. Grup: EKK (Collacone®) uygulanan grup,
4. Grup: Sadece kan uygulanan grup,
5. Grup: Collacone® ve TZP'nin birlikte uygulandığı grup,
6. Grup: Collacone® ve MMT'nin (Emdogain®) birlikte uygulandığı grup.

3.1. Cerrahi Prosedür

Tavşanlar intramuskuler olarak 35mg/kg ketamin HCL (Alfamine %10, Atafen, İzmir/Türkiye) ve 5 mg/kg ksilazin (Basilazin %2, Bavet, İstanbul, Türkiye) ile anestezi altına alındıktan sonra artikain hidroklorür (Maxicaine FORT, adrenalin %0,02/2 ml, Vem, İstanbul, Türkiye) ile lokal anesteziler yapıp içeriğinde bulunan adrenalin ile kanama kontrolü sağlandı. Operasyon bölgesindeki tüylerin tıraş

edilmesinin ardından bölge povidon iyot (Betadine, Avrio Health, New York, ABD) ile dezenfekte edildi (Resim 1). Nazal kemik ve naso-insizal suture bölgesi dikey insizyon ile açığa çıkarıldı (Resim 2). 5 mm çapında yuvarlak bir pencere trefan frez kullanılarak orta hattın 5 mm yanında ve frontonazal suturenün 10 mm önünde olacak şekilde açıldı. Steril salin irrigasyonu ısı artışını önlemek amacıyla kullanıldı.



Şekil 1. İşlem öncesi dezenfeksiyon işlemi



Şekil 2. İnsizyon ile bölgenin açığa çıkarılması

Sinüs membranı dikkatli bir şekilde eleve edilip 5x5x10 mm genişliğinde bir bölüm oluşturuldu. Ardından membranın aşağı sarkmasını önlemek amacıyla pencerenin alt kısmına yakın bir bölgeden 6 mm uzunluğunda titanyum vida yerleştirildi. Bu işlemler çift taraflı uygulandı ve her gruba kendi materyali konulup kemik pencere kapatılarak önce periost ardından ise cilt rezorbe olabilen süturla suture edildi (Resim 3, 4, 5, 6). Ağrıyı önlemek için işlem sonrası intramuskuler 1-3 mg/kg ketoprofen (Profenid, Sanofi Aventis, İstanbul, Türkiye) uygulandı.



Şekil 3. Sinüs membran elevasyonunun ardından materyalin yerleştirilmesi



Şekil 4. Vidaların yerleştirilmesi ve kemik pencerenin yerine konulması



Şekil 5. Periostun suture edilmesi

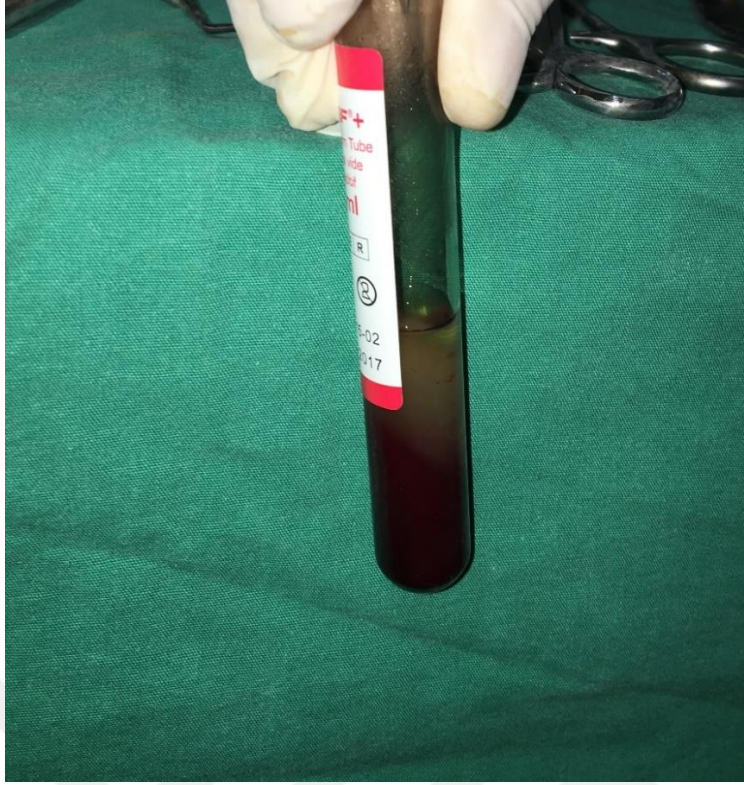


Şekil 6. Cildin suture edilmesi

36 tavşandan ilk 12'sinin sol maksiller sinüsü eleve edilip elde edilen boşluklar boş bırakıldı. Sağ maksiller sinüslere ise sinüs tabanı elevasyonu sonrası G-TZF yerleştirildi. İkinci 12 tavşanın sol maksiller sinüslerine uygulanan elevasyondan sonra oluşan boşluklara EKK olan Collacone® isimli materyal yerleştirildi, sağ tarafa ise elevasyondan sonra tavşandan alınan venöz kan yerleştirildi. Kalan son 12 tavşanın ise sol maksiller sinüs eleve edilerek Collacone® isimli materyal ve TZP kombinasyonu uygulandı. Sağ sinüslerin elevasyonundan sonra ise Collacone® ve bir MMT olan Emdogain® isimli materyalin kombinasyonu uygulandı. 4. ve 12. haftaların sonunda her 12 tavşandan 6'sı yüksek doz genel anestezi uygulanarak kurban edildi.

3.2. TZP ve G-TZF Hazırlanışı

TZP hazırlamak için tavşanların her birinin femoral arterinden alınan kan içinde 5/1 oranında citrate fosfat dextroz bulunan 5 ml'lik tüpler kullanılarak, önce 1000 rpmde 10 dakika santrifüj cihazı (Process for PRF, Nice, Fransa) ile santrifüj edildikten sonra trombosit fakir plazma, trombosit zengin plazma ve eritrosit olmak üzere üç tabakaya ayrıldı (Şekil 7). Pipetleme işlemi ile trombosit zengin



Şekil 8. Hazırlanmış olan G-TZF'nin görüntüsü

3.3. Histolojik ve İmmunohistokimyasal İnceleme

Histolojik ve immunohistokimyasal değerlendirme için 1. ve 3. ayın sonunda her gruptan 3 tavşan yüksek doz anestezik ile öldürüldükten sonra burnun dorsal bölgesi diseke edildi. Ogmente edilmiş sinüsler bir mikro testere ile kranyumdan ayrıldı.

3.3.1 Işık mikroskobu incelemesi için yapılan çalışmalar

Çıkarılan dokular pH değeri 7.0 olan %10 nötral formalin solüsyonunda 72 saat fikse edildi. Bu işlemin ardından dekalsifikasyon için dekalsifikasyon işlemi

tamamlanana kadar %10 EDTA solüsyonunda 48 saatte bir solüsyon değiştirilerek muamele edildi. Dekalsifikasyonun tamamlanmasının ardından dokular rutin ışık mikroskobu takip prosedürüne alındı. 15 dakika akar çeşme suyunda yıkandıktan sonra dereceli olarak artan oranda sırasıyla %75, %96 ve %100 etanol serilerinden geçirildi ve dehidratasyon sağlandı. Ardından ksilen ile şeffaflaştırma işlemi yapıldı ve 4 saat boyunca 60 °C parafin infiltrasyonu uygulanarak parafin bloklama yapıldı.

Parafin bloklara gömülmüş olan örneklerden poly-l-lysin ile kaplanmış lamlara, Leica RM 2125RT model sliding mikrotom kullanılarak 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Ardından örnekler boyama işlemi gerçekleştirilmeden önce 60 °C'lik etüvde deparafinizasyon için bir gece bekletildi. Boyama işlemi için hazır duruma gelen lamlara Masson Trikrom boyaması ve OC ve OPN antikorumları ile immunohistokimyasal işaretlemeler prosedürlerine uygun olarak gerçekleştirildi.

3.3.1.1 Masson Trikrom boyama prosedürü

Üzerine dokuların alındığı lamlar 20 dakika süreyle deparafinize edildi. Sırasıyla %100, %96 ve %75'lik alkollerde ikişer dakika bekletildi. Distile suda yıkandıktan sonra Bouin solüsyonunda 60 dakika boyunca, 56 °C'de bekletildi. Bouin solüsyonunun sarı rengi kaybolana kadar yıkandı ve ardından distile su içerisinde bekletildi. Ardından 10 dakika boyunca Weigerts'in demirli hematoksileni ile boyandı ve boya fazlalığı gidene kadar musluk suyu altında yıkandı. Lamlar distile sudan geçirilip 15 dakika süreyle Biebrich Scarlet asit fuksin solüsyonunda bekletildi ve tekrar distile su ile muamele edildi. Fosfotungustik asitte 5 dakika bekletilen lamlar Light Green boya ile 10 dakika boyandı ve daha sonra distile suya alındı. Lamlar 3 dakika boyunca 1/100 oranında hazırlanan asetik su solüsyonunda bekletilmesinin ardından dereceli alkollerden (%75, %96, %100) geçirilip ksilene alındı ve Entellanla kapandı. Boyanan preparatlar Zeiss Axio-Scope A1 (Zeiss, Hannover, Almanya) marka ışık mikroskobunda incelenip 10x büyütmede fotoğraflandı.

3.3.1.2 Masson Trikrom boyamaların değerlendirilmesi

Her bir grup için defekt bölgesini içeren alandan alınan üç farklı seviyede kesit kör iki histolog tarafından morfoloji, yeni kemik oluşumu ve kantitatif histolojik analizi açısından değerlendirildi (182, 183). Tablo 1 de özetlenen skorum sistemine göre her bir örnek, defekt içinde kemik oluşumu ve defekt içinde sert doku cevabı açısından değerlendirildi.

Tablo 1: Histolojik skorum için rehber

Tanımlama	Skor
Defekt İçinde Kemik Oluşumunun Miktarı	
Defektin %75-100'ünü kemik doldurmakta	4
Defektin %50-74'ünü kemik doldurmakta	3
Defektin %25-49'ünü kemik doldurmakta	2
Defektin %1-24'ünü kemik doldurmakta	1
Defekti %0'ını kemik doldurmakta	0
Defekt İçinde Sert Doku Cevabı	
Defekt alanını dolduran dokunun çoğunluğu kemik	4
Defekt alanı fibröz dokuyla beraber bir miktar kemik doku içermekte	3
Defekt alanını dolduran dokunun çoğunluğu immatür fibröz doku	2
Defekt alanı inflamatuvar hücreler içermekte (kemik var veya yok) ya da çoğunlukla boşluklar var	1
Defekt alanı yoğun inflamasyon içermekte, kemik oluşumu yok	0

3.3.1.3 İmmunohistokimya için işaretleme prosedürü

Ksilen kullanılarak 20 dakika boyunca deparafinizasyon uygulanan poly-l-lysin ile kaplı lamalar üzerine alınmış doku kesitlerine, ardından %100, %96 ve %75

etanol serisinden ikişer dakika geçirilerek hidratasyon, distile su ile yıkama ve sitrat solüsyonu (pH 6.0) ile basınç ve ısı altında antijen açığa çıkarma işlemleri uygulandı. Sınırlayıcı kalem yardımıyla doku etrafı çizildi. Phosphate buffer saline (PBS) ile 3x5 dakika yıkandı. Endojen peroksidaz aktivitesinin bloke edilmesi için 10 dakika boyunca hidrojen peroksidaz ile muamele edildi. Ardından PBS ile 3x5 dakika süreyle yıkandı. İmmünolojik olmayan reaksiyonların durdurulması için 5 dakika boyunca Ultra "V" Block solüsyonu ile muamele edildi. Osteokalsin (Bioss-USA; bs-4917R, 1:100 dilüsyon) ve osteopontin (Bioss-USA; bs-0026R, 1:100 dilüsyon) primer antikoları ile +4 °C'de bir gece inkübe edildi. PBS ile 3x5 dakika yıkandı. Sekonder antikor (Ultravision LP Detection System HRP polymer & DAB Plus Chromogen, ThermoScientific) ile 10 dakika muamele yapıldı. Tekrar PBS ile 3x5 dakika süreyle yıkama yapıldı. Streptavidin-peroksidaz kompleksi damlatıldı ve 10 dakika beklendi. Ardından PBS ile yeniden 3x5 dakika yıkandı. 1-3 dakika arasında değişen sürelerde DAB (3,3'-diaminobenzidine) kromojende bekletildi. Distile su altında 3x5 dakika yıkandı. Mayer's Hematoksilen ile boyama (1-2 dakika) ardından kesitler distile suda yıkandı ve %75, %96, %100 etanol serilerinden geçirildi. 20 dakika boyunca ksilen ile şeffaflaştırıldı. Ardından Entellanla kaplandı. Boyanan örnekler Zeiss Axio-Scope A1 (Zeiss, Hannover, Almanya) marka ışık mikroskopunda incelendi ve 20x büyütmede fotoğraflandı.

3.3.1.4 İmmunohistokimyasal işaretlemelerin değerlendirilmesi

Her bir antikor için boyama yoğunlukları semikantitatif olarak 0 ile 3 arasında (0; boyanma yok, 1; boyanma az, 2; boyanma orta, 3; boyanma yoğun) verilen değerler dikkate alınarak değerlendirildi (184).

3.3. İstatistiksel İnceleme

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Gruplara göre skorların karşılaştırılmasında normal dağılmayan veriler için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Grup içi parametrelerin iki zamana göre değişimlerinin incelenmesinde normal dağılmayan veriler için Wilcoxon testi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama \pm s. sapma ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.



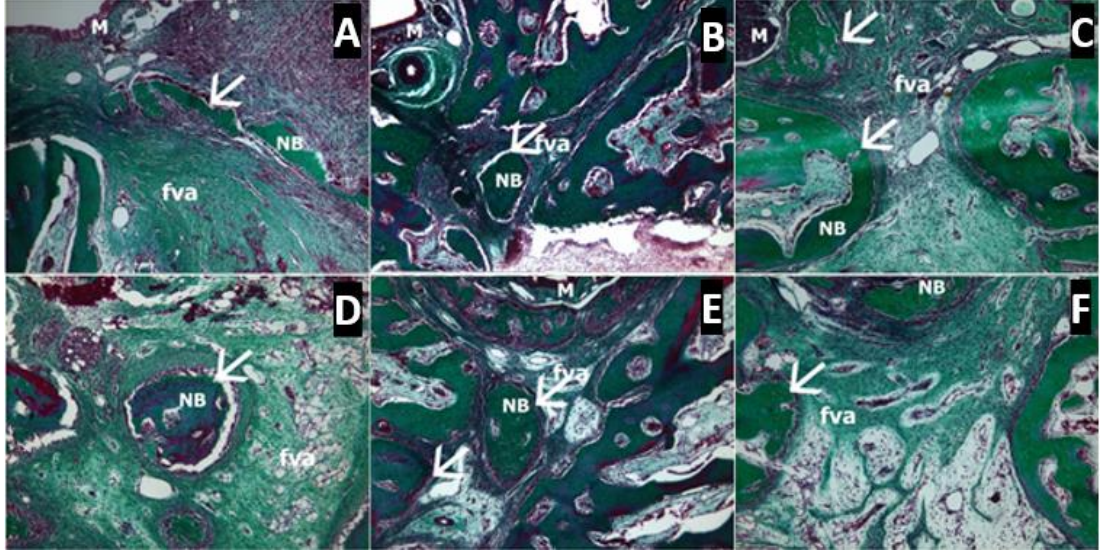
4. BULGULAR

4.1. Histolojik Bulgular

Masson Trikrom boyalı kesitlerde histomorfolojik olarak infiltrasyon, bağ dokusu, yeni kemik gelişimi ve yeni kemik oluşumuna yönelik değerlendirmeler Tablo 1’de verilen skorlama sistemine uygun olarak yapıldı.

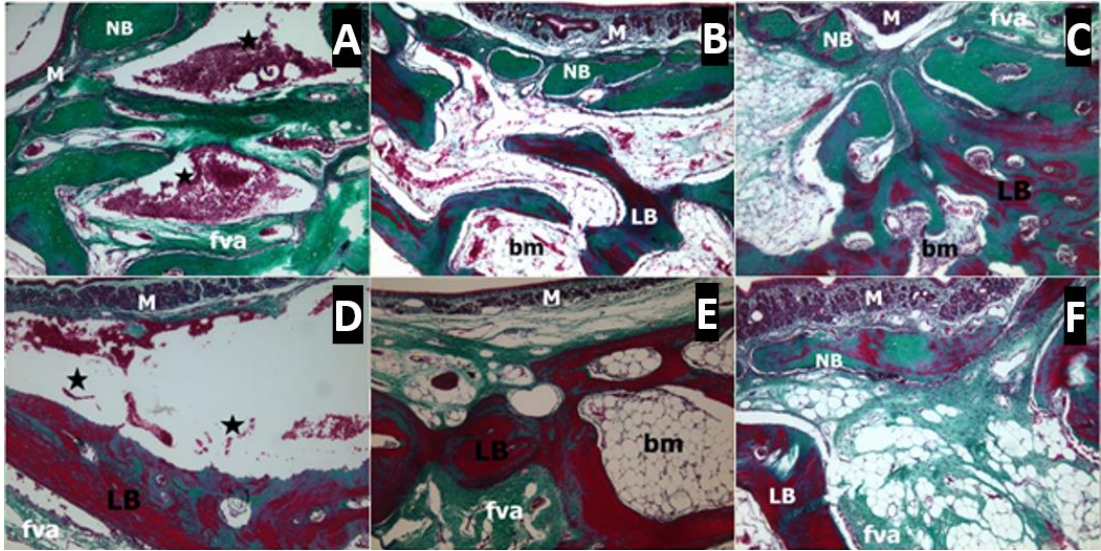
Kemik dokusunun histolojik incelemesinde Masson Trikrom boyama ile yeni gelişen osteoid yapılar ve yeni kemik trabeküllerinde bulunan, yeni sentezlenen kollajen lifler birleşik boyada bulunan Light Green ile yeşil renkte boyanırken, kırmızı renkte boyanan olgun-lamellar kemik, osteonları oluşturan lameller arasında yerleşen osteositlerin varlığı ile tanımlandı. Defekt alanında yeni gelişen kemik dokusu ile lamellar kemik dokusuna ilişkin histolojik değerlendirme yapıldı.

Birinci ay sonunda sakrifiye edilen gruplar değerlendirildiğinde boş bırakılan grupta defekt alanının inflamatuvar hücrelerce dolu olduğu, geniş hemorajik alanların bulunduğu görüldü. Defekt alanında immatür fibröz doku varlığı ile birlikte özellikle defekt duvarlarında var olan kemik dokuya bitişik gelişen yeni kemik oluşumu izlendi. Yeni kemik oluşumlarının sıklıkla mineralize olmayan kemik doku olarak tanımlanan osteoid formunda olduğu, çevresinde osteoblastların bulunduğu görüldü (Şekil 1A). G-TZF grubunda defekt alanının büyük kısmının matür fibröz doku ve yeni gelişen kemik oluşumlarınca dolu olduğu, yerleşik ve yeni gelişen kemikler çevresinde yoğun osteoblast kümelerinin bulunduğu ve yer yer trabeküler kemik yapılarının olduğu görüldü (Şekil 1B). Collacone® yerleştirilen grupta defekt alanında çoğunlukla immatür ve matür fibröz doku varlığı izlendi. Yeni oluşan kemik yapılar defekt kenarında bulunan yerleşik kemik yüzeyine bitişik olarak gelişmekteydi (Şekil 1C). Kan yerleştirilen grupta defekt alanının çoğunlukla immatür ve matür fibröz doku tarafından doldurulduğu, fibrovasküler alanlar olarak tanımlanan alanda yeni damar oluşumlarının bol miktarda olduğu dikkat çekti. Yeni oluşan kemik yapılarının çevresinde osteoblastların bulunduğu görüldü. Yeni kemik oluşumları defekt kenarında yerleşik kemik doku yüzeyinde görülmekle birlikte fibrovasküler alanda matür fibröz doku içinde oluşan adacıklar olarak izlendi (Şekil 1D). Collacone® ve TZF kullanılan grupta defekt alanının büyük kısmının yeni gelişen kemik trabeküllerince dolu olduğu görüldü. Bu trabeküller yoğun şekilde osteoblastlar ve çok çekirdekli formlarıyla kolaylıkla tanınan osteoklastlar tarafından çevrelenmiş olarak izlendi (Şekil 1E). Collacone® ve Emdogain® uygulanan grupta defekt alanının damardan zengin matür fibröz doku bulundurduğu, yeni kemik oluşumlarının yanında trabeküler yapıların olduğu görüldü (Şekil 1F).



Şekil 9. Masson Trikrom ile boyanmış (A) boş, (B) G-TZF, (C) Collacone®, (D) kan, (E) Collacone®+TZP, (F) Collacone®+Emdogain® 1 ay gruplarında kemik oluşumu izlenmektedir. NB; yeni kemik oluşumu, fva; fibrovasküler alanlar-bağ dokusu, M; mukoza/submukoza, ok; osteoblastlar ve osteoklastlar. A–F, Masson Trichrome stain ($\times 100$)

3 ay sonunda sakrifiye edilen gruplar değerlendirildiğinde ise boş bırakılan grupta Masson Trikrom boyama ile yapılan değerlendirmede defekt alanında fibröz doku ile sınırlı içi eritrositlerle dolu geniş boşlukların varlığı dikkat çekti. Defekt alanında 3 ay sonunda yeni gelişen kemik oluşumlarının trabeküler yapıda ya da kemik spikülleri şeklinde oldukları izlendi (Şekil 2A). G-TZF grubunda defekt alanının çoğunlukla lamellar kemik ve kemik iliği ile dolu olduğu, yeni kemik oluşumunun submukoza altında çok sınırlı bir alanda bulunduğu görüldü (Şekil 2B). Collacone® uygulanan grupta defekt alanında özellikle submukozal alana komşu bölgede yeni kemik oluşumlarının olduğu, yeni gelişen kemiklerin çevresinde osteoblastların yoğun şekilde buldukları, arasında kemik iliği gözlenen lamellar kemiklerle beraber defekt alanında bağ dokusunun yerini yağ dokusuna bıraktığı gözlendi (Şekil 2C). Kan uygulanan grupta defekt alanının içinde eritrositler bulunan geniş boşluklar barındırdığı, boşluğun ise osteon yapıları içeren lamellar kemik ile sınırlandığı gözlendi (Şekil 2D). Collacone® ve TZP yerleştirilen grupta defekt alanının tamamen kemik iliği içeren lamellar kemik yapılarınca dolu olduğu görüldü. Submukozal alanlarda yeni kemik oluşumlarının ya gözlenmediği ya da çok sınırlı olduğu söylenebilmektedir (Şekil 2E). Collacone® ve Emdogain® uygulanan grupta, Collacone® grubu için tanımlanan gözlemlere göre yeni kemik gelişimi bir miktar daha az gözlenmiş, buna karşılık lamellar kemik gelişiminin Collacone® grubundan daha yoğun olduğu görülmüştür (Şekil 2F).



Şekil 10. Masson Trikom ile boyanmış (A) boş, (B) G-TZF, (C) Collacone®, (D) kan, (E) Collacone®+TZP, (F) Collacone®+Emdogain® 3 ay gruplarında kemik oluşumu izlenmektedir. LB; lamellar kemik, NB; yeni kemik oluşumu, bm; kemik iliği, yıldız; hemorajik alanlar, fva; fibrovasküler alanlar-fibröz bağ dokusu, M; mukoz/submukoza, ok; osteoblastlar ve osteoklastlar. A–F, Masson Trichrome boyası. Büyütme x 100

Tablo 2. Gruplara göre defekt içinde kemik oluşum miktarının gruplar arası ve gruplar içi karşılaştırılması

Grup	Zaman				Test istatistiği	p
	1. ay		3. ay			
	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min. - Maks.)	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min. - Maks.)		
Boş	1,33 ± 0,52	1 (1 - 2) ^b	1,33 ± 0,52	1 (1 - 2) ^b	Z=0,000	1,000
GTZF	3,17 ± 0,75	3 (2 - 4) ^a	3,5 ± 0,55	3,5 (3 - 4) ^a	Z=-1,414	0,157
Collacone®	2,17 ± 0,75	2 (1 - 3) ^{ab}	3,33 ± 0,52	3 (3 - 4) ^a	Z=-1,841	0,066
Kan	1,5 ± 0,55	1,5 (1 - 2) ^b	2 ± 0,89	2 (1 - 3) ^{ab}	Z=-1,342	0,180
Collacone®+TZP	3,5 ± 0,55	3,5 (3 - 4) ^a	3,67 ± 0,52	4 (3 - 4) ^a	Z=-0,577	0,564
Collacone®+Emdogain®	2,33 ± 0,52	2 (2 - 3) ^{ab}	3,33 ± 0,52	3 (3 - 4) ^a	Z=-1,857	0,063
Toplam	2,33 ± 0,99	2 (1 - 4)	2,86 ± 1,05	3 (1 - 4)		
Test istatistiği	$\chi^2=23,579$		$\chi^2=23,108$			
p	<0,001		<0,001			

χ^2 : Kruskal Wallis test istatistiği, Z: Wilcoxon test istatistiği, a-b: Aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur.

Gruplara göre 1. ay defekt içinde kemik oluşum miktarı skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,001$). Defekt içinde kemik oluşum miktarları incelendiğinde 1. ay sonunda G-TZF grubu Collacone®, Collacone®+Emdogain® ve boş grubuna göre, Collacone® grubu boş ve kan grubuna göre, kan grubu boş gruba göre, Collacone®+TZP grubu G-TZF, Collacone® ve Collacone®+Emdogain® grubuna göre, Collacone®+Emdogain® grubu ise boş ve kan grubuna göre daha fazla kemik oluşturmuş ancak sadece G-TZF ve Collacone®+TZP grupları ile boş ve kan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gruplara göre 3. ay defekt içinde kemik oluşum miktarı skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,001$). G-TZF,

Collacone®, Collacone®+TZP, Collacone®+Emdogain® gruplarında oluşan kemik miktarı boş grubuna kıyasla daha fazla bulunmuş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca bu dönemde G-TZF grubu Collacone®, kan ve Collacone®+Emdogain® gruplarına göre, Collacone® grubu kan grubuna göre, kan grubu boş gruba göre, Collacone®+TZP grubu G-TZF, Collacone®, kan, Collacone®+Emdogain® gruplarına göre ve Collacone®+Emdogain® grubu kan grubuna göre defekt içinde daha fazla kemik oluşumu sağlamış ancak bu durumlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Boş grubuna ait 1. ve 3. ay defekt içi kemik oluşum miktarlarının ortancaları aynı bulunmuştur. Diğer tüm gruplarda bu değer 3. ayda 1. aya göre daha fazla bulunmuştur. Ancak gruplara ait 1. ay ve 3. ay defekt içinde kemik oluşum miktarı skorlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,050$) (Tablo 2).

Tablo 3. Gruplara göre defekt içinde sert doku cevabının gruplar arası ve gruplar içi karşılaştırılması

Grup	Zaman				Test istatistiği	p
	1. ay		3. ay			
	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min. - Maks.)	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min. - Maks.)		
Boş	1,67 ± 0,52	2 (1 - 2) ^b	1,33 ± 0,52	1 (1 - 2) ^c	Z=-1,414	0,157
GTZF	3 ± 0	3 (3 - 3) ^a	3,33 ± 0,52	3 (3 - 4) ^{abc}	Z=-1,414	0,157
Collacone	2,5 ± 0,55	2,5 (2 - 3) ^{ab}	3,33 ± 0,52	3 (3 - 4) ^{abc}	Z=-1,890	0,059
Kan	1,5 ± 0,55	1,5 (1 - 2) ^b	1,83 ± 0,98	1,5 (1 - 3) ^{bc}	Z=-0,816	0,414
Collacone +TZP	3,33 ± 0,52	3 (3 - 4) ^a	3,83 ± 0,41	4 (3 - 4) ^a	Z=-1,342	0,180
Collacone+Emdogain	2,33 ± 0,52	2 (2 - 3) ^{ab}	3,67 ± 0,52	4 (3 - 4) ^{ab}	Z=-2,271	0,023
Toplam	2,39 ± 0,8	2 (1 - 4)	2,89 ± 1,12	3 (1 - 4)		
Test istatistiği	$\chi^2=25,148$		$\chi^2=24,443$			
p	< 0,001		< 0,001			

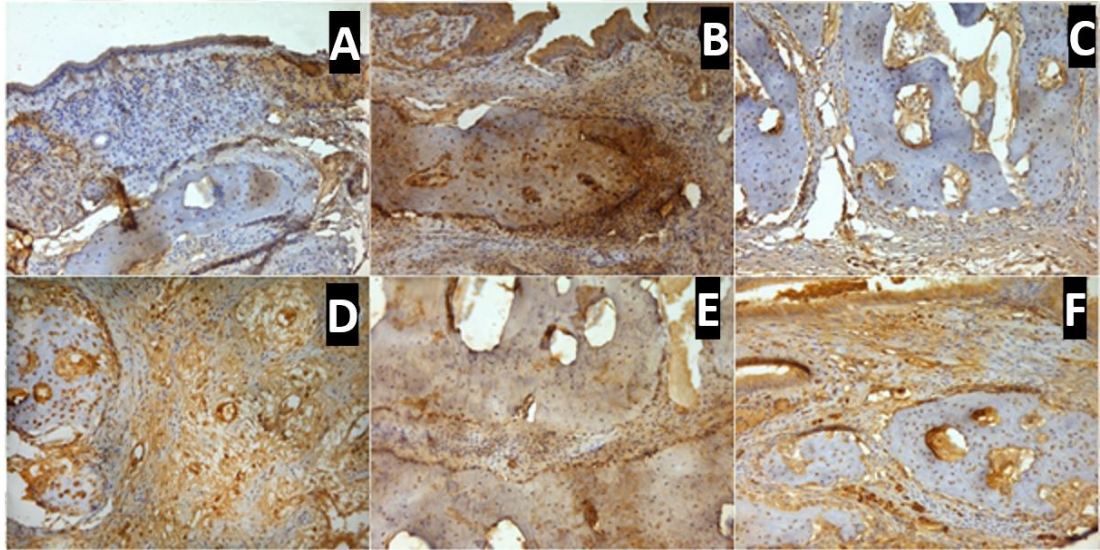
χ^2 : Kruskal Wallis test istatistiği, Z: Wilcoxon test istatistiği, a-c: Aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur.

Gruplara göre 1. ay defekt içinde sert doku cevabı skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,001$). G-TZF ve Collacone®+TZP gruplarında defekt içinde meydana gelen sert doku cevabının 1. ayda boş ve kan grubuna göre yüksek olduğu görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca boş grubu kan grubuna göre, G-TZF grubu Collacone ve Collacone®+Emdogain® grubuna göre, Collacone® grubu boş, kan, Collacone®+Emdogain® gruplarına göre, Collacone®+TZP grubu boş, Collacone, kan, Collacone®+Emdogain® gruplarına göre, Collacone®+Emdogain® grubu ise kan grubuna göre defekt içinde daha fazla sert doku cevabı oluşturmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Gruplara göre 3. ay defekt içinde sert doku cevabı skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,001$). 3. ayda Collacone®+TZP ve Collacone®+Emdogain® gruplarında oluşan defekt içi sert doku cevabı ile boş bırakılan grupta oluşan cevap arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bunun yanında Collacone®+TZP grubunda 3. ayda oluşan defekt içi sert doku cevabının kan grubuna oranla fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca G-TZF ve Collacone® grupları boş ve kan gruplarına, kan grubu boş gruba, Collacone®+TZP grubu G-TZF ve Collacone® gruplarına, Collacone®+Emdogain® grubu G-TZF, Collacone® ve kan gruplarına göre defekt içinde daha fazla sert doku cevabı oluşturmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Collacone®+Emdogain® grubuna ait 1. ay ve 3. ay defekt içinde sert doku cevabı skorlarının ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak

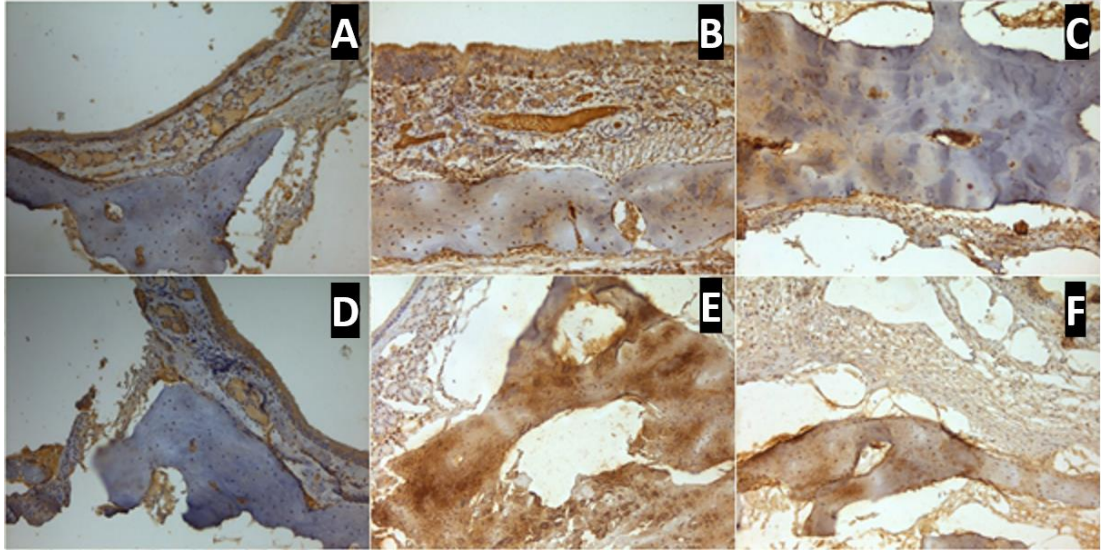
anlamli bir farklılık vardır ($p=0,023$). Boş bırakılan grupta defekt içindeki sert doku cevabı 1. ayda 3. aya göre daha fazla bulunmuştur. G-TZF grubunun 1. ve 3. ay ortanca değerleri eşit bulunmuştur. Aynı şekilde kan grubunda da bu değer eşit bulunmuştur. Diğer gruplarda ise 3. ay değerleri 1. aya göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu gruplara ait 1. ay ve 3. ay defekt içinde sert doku cevabı skorlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,050$) (Tablo3).

4.2. İmmunohistokimyasal Bulgular

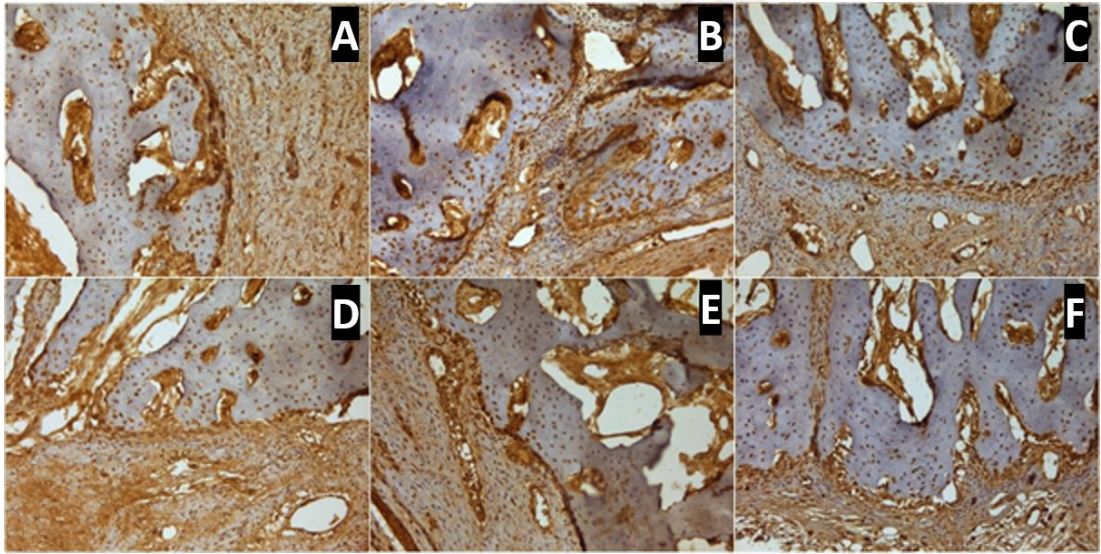
1. ve 3. aylar sonunda sakrifiye edilen gruplara ait osteokalsin ve osteopontin primer antikoru karşı yapılan immün boyamalarda her bir antikor için boyanma yoğunlukları semikantitatif olarak 0 ile 3 arasında (0; boyanma yok, 1; boyanma az, 2; boyanma orta, 3; boyanma yoğun) verilen değerler dikkate alınarak değerlendirildi (Resim 11,12,13,14).



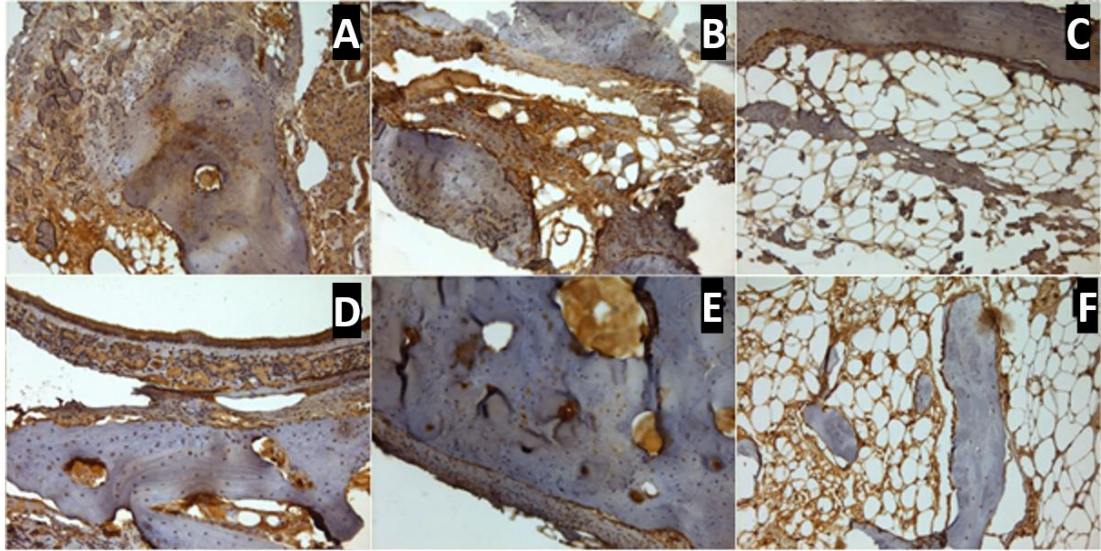
Şekil 11. Osteokalsin primer antikoru ile 1ay gruplarında yapılan immünohistokimyasal işaretlemede kahverengi boyanma pozitif boyalı alanları göstermektedir. (A) boş, (B) G-TZF, (C) Collacone®, (D) kan, (E) Collacone®+TZP, (F) Collacone®+.Emdogain® Büyütme x 200



Şekil 12. Osteokalsin primer antikoruna ile 3 ay gruplarında yapılan immunohistokimyasal işaretlemede kahverengi boyanma pozitif boyalı alanları göstermektedir. (A) boş, (B) G-TZF, (C) Collacone®, (D) kan, (E) Collacone®+TZP, (F) Collacone®+Emdogain®. Büyütme x 200



Şekil 13. Osteopontin primer antikoruna ile 1 ay gruplarında yapılan immunohistokimyasal işaretlemede kahverengi boyanma pozitif boyalı alanları göstermektedir. (A) boş, (B) kan, (C) G-TZF, (D) Collacone®, (E) Collacone®+TZP (F) Collacone®+Emdogain®. Büyütme x 200



Şekil 14. Osteopontin primer antikoru ile 3 ay gruplarında yapılan immunohistokimyasal işaretlemede kahverengi boyanma pozitif boyalı alanları göstermektedir. (A) boş, (B) kan, (C) G-TZF, (D) Collacone®, (E) Collacone®+TZIP (F) Collacone®+Emdogain®. Büyütme x 200.

Tablo 4. Gruplara göre immunohistokimyasal inceleme için osteokalsinin (OC) gruplar arası ve gruplar içi karşılaştırılması

Grup	Zaman				Test istatistiği	p
	1. ay		3. ay			
	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min. - Maks.)	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min. - Maks.)		
Boş	1,17 ± 0,41	1 (1 - 2) ^b	1,83 ± 0,41	2 (1 - 2) ^b	Z=-2,000	0,046
GTZF	2,33 ± 0,52	2 (2 - 3) ^a	2,83 ± 0,41	3 (2 - 3) ^a	Z=-1,342	0,180
Collacone	1,33 ± 0,52	1 (1 - 2) ^{ab}	2,33 ± 0,52	2 (2 - 3) ^{ab}	Z=-1,857	0,063
Kan	1,33 ± 0,52	1 (1 - 2) ^{ab}	2,17 ± 0,41	2 (2 - 3) ^{ab}	Z=-1,890	0,059
Collacone +TZIP	2,33 ± 0,52	2 (2 - 3) ^a	3 ± 0	3 (3 - 3) ^a	Z=-2,000	0,046
Collacone+Emdogain	2 ± 0,63	2 (1 - 3) ^{ab}	2,5 ± 0,55	2,5 (2 - 3) ^{ab}	Z=-1,342	0,180
Toplam	1,75 ± 0,69	2 (1 - 3)	2,44 ± 0,56	2 (1 - 3)		
Test istatistiği	$\chi^2=18,562$		$\chi^2=18,002$			
p	0,002		0,003			

χ^2 : Kruskal Wallis test istatistiği, Z: Wilcoxon test istatistiği, a-b: Aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur.

Gruplara göre 1. ay OC skorlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p=0,002). Collacone®+TZIP ve GTZF gruplarının OC skorunun boş gruba göre daha fazla olduğu görülmüş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca G-TZF ve Collacone®+TZIP grupları kan ve Collacone® gruplarına göre, Collacone®+Emdogain® grubu ise boş, kan ve Collacone® gruplarına göre bu dönemde daha yüksek osteokalsin skorlamasına sahiptir ancak bu değerler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Gruplara göre 3. ay OC skorlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,003). Burada da 1. aydakine benzer şekilde gibi Collacone®+TZIP ve GTZF grupları ile boş bırakılan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Ayrıca osteokalsin skorları açısından G-TZF ve Collacone®+TZIP grupları Collacone®, kan ve Collacone®+Emdogain® gruplarına göre, Collacone®+Emdogain® grubu ise boş, Collacone® ve kan gruplarına göre daha yüksek skora sahiptir ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Her

grubun 1. ve 3. ay skorları kendi içinde değerlendirildiğinde tüm grupların 3. ay skor değerleri 1. ay değerlerinden yüksek bulunmuştur. Boş grubuna ait 1. ay ve 3. ay OC skor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p=0,046). Bunun yanında Collacone®+TZP grubuna ait 1. ay ve 3. ay OC skor değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p=0,046). Diğer gruplara ait 1. ay ve 3. ay OC skorlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0,050) (Tablo 4).

Tablo 5. Gruplara göre immunohistokimyasal inceleme için osteopontinin (OPN) gruplar arası ve gruplar içi karşılaştırılması

Grup	Zaman				Test istatistiği	p
	1. ay		3. ay			
	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min. - Maks.)	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min. - Maks.)		
Boş	2 ± 0	2 (2 - 2)	3 ± 0	3 (3 - 3)	Z=-2,449	0,014
GTZF	2,33 ± 0,52	2 (2 - 3)	3 ± 0	3 (3 - 3)	Z=-2,000	0,046
Collacone	2,33 ± 0,52	2 (2 - 3)	2,83 ± 0,41	3 (2 - 3)	Z=-1,342	0,180
Kan	2 ± 0	2 (2 - 2)	2,5 ± 0,55	2,5 (2 - 3)	Z=-1,732	0,083
Collacone +TZP	2,33 ± 0,52	2 (2 - 3)	3 ± 0	3 (3 - 3)	Z=-2,000	0,046
Collacone+Emdogain	2,67 ± 0,52	3 (2 - 3)	3 ± 0	3 (3 - 3)	Z=-1,414	0,157
Toplam	2,28 ± 0,45	2 (2 - 3)	2,89 ± 0,32	3 (2 - 3)		
Test istatistiği	$\chi^2=9,154$		$\chi^2=12,031$			
p	0,103		0,051			

χ^2 : Kruskal Wallis test istatistiği, Z: Wilcoxon test istatistiği

1. ay sonunda G-TZF, Collacone®+TZP, Collacone®+Emdogain® gruplarının OPN skorları boş, kan ve Collacone® gruplarına göre yüksek bulunmuştur. 3. ay sonunda G-TZF ve Collacone®+TZP gruplarının skorları Collacone®+Emdogain® grubundan yüksek bulunmuştur. Ayrıca yine bu dönemde Collacone®+Emdogain® grubunun OPN skoru boş, Collacone® ve kan gruplarına göre yüksek bulunmuştur. Ancak gruplara göre 1. ay ve 3. ay OPN skorlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0,050). Tüm grupların skorlarının 1. ve 3. ay değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında tüm grupların 3. ay skorları 1. aya göre yüksek bulunmuştur. Boş grubuna ait 1. ay ve 3. ay OPN skor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p=0,014). G-TZF grubuna ait 1. ay ve 3. ay OPN skorlarının değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p=0,046). Ayrıca Collacone®+TZP grubuna ait 1. ay ve 3. ay OPN skorlarının ortanca değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p=0,046). Diğer gruplara ait 1. ay ve 3. ay OPN skorlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,050) (Tablo 5).

5. TARTIŞMA

Maksilla posterior bölgesi dişsiz olan hastalara dental implant yerleştirilmesinde birçok güçlkle karşılaşılabilir. Maksiller sinüs membranının dişsizlik nedeniyle kret tepesine doğru sarkması ve kret tepesiyle komşu hale gelmesi, bunun sonucunda yetersiz kalan kemik hacmi bu güçlüklerden bazılarıdır. Sinüs sarkması, implant yerleştirilmesi için gerekli olan vertikal kemik yüksekliğini azaltmakta hatta ortadan kaldırmaktadır. Hem sinüs sarkması hem de alveol kemik rezorpsiyonu bu durumu daha da zor hale getirmektedir. Sinüs taban elevasyonu işlemi implant yerleşimi ve ardından yapılacak olan protetik restorasyon için gerekli nitelikte ve miktarda kemik sağlamaktadır (185).

Sinüs augmentasyonu işleminin birincil endikasyonu diş çekimi sonucu oluşan kemik kaybıyla ve maksiller sinüsün kret tepesine doğru sarkmasıyla oluşan atrofik kemik yapısını implant uygulanacak hale getirmektir (186).

Maksiller sinüs augmentasyonu rezorbe olmuş kemiğe implant yerleştirilmesi için uygulanan faydalı bir metottur. Bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak klinik şartlarda greftlenen bölgeden yeterli oranda biyopsi yapılamamaktadır. Bu durum greft materyalindeki kemik oluşumunun ve bunun maksiller antral membrana etkisinin incelenmesini imkânsız hale getirmektedir. Hayvan çalışmaları bu noktada devreye girmektedir (187).

Tavşan maksiller sinüsü belirgin bir ostium bulundurması, geniş ve kolay ulaşılabilir olması gibi özellikleri nedeniyle insan maksiller sinüsüne benzerlik göstermektedir (188). Ayrıca bu hayvanların kan örneği alınması sırasında dost canlısı ve sakin olması, kolay elle tutulabilmesi gibi olumlu özellikleri bulunmaktadır (189). Tavşanlar diğer hayvanlarla karşılaştırıldığında daha ucuz, çoğaltılması ve anestezi altına alınması daha kolay hayvanlardır (188). Yapılan bir çalışmada elevasyon ardından her tavşandan greftleme sonrası elde edilen antral membranda bir inflamasyon görülmemiştir. Bunun sonucunda maksiller sinüs greftlenmesinin ardından kemik değerlendirilmesi yapılacağı durumlarda tavşanların uygun bir model olabilecekleri düşünülmüştür (187). Bu nedenle çalışmamızda deney hayvanı olarak tavşan kullanılmıştır.

Albrektsson (190) yapmış olduğu tavşan deneyinde kansellöz kemik greftlerinin güçlü bir osteogenetik faz ile iyileştiğini, kortikal kemiğin ise ilk olarak osteogenetik iyileşme gösterdiğini ancak daha sonra baskın bir şekilde rezorbe olduğunu belirtmiştir. İkinci ve daha güçlü osteogenetik fazın ise greftleme işleminden 60 gün ya da daha uzun süre sonra meydana geldiğini bildirmiştir. Watanabe ve ark. (187) yapmış oldukları çalışmada tavşanlara sinüs membran elevasyonu yapıp elde ettikleri boşluklara iliak kretten aldıkları otojen kemik greftlerini yerleştirmiştir. 4. haftaya kadar yeni kemik formasyonu tespit edememiştir. Trindade-Suedam ve ark. (191) yapmış oldukları bir çalışmada 20 tavşana çift taraflı sinüs membran elevasyonu uygulamış ve 3 ay sonunda histomorfometrik değerlendirme yapmıştır. Valiense ve ark. (192) tavşanlar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada çift taraflı sinüs membran elevasyonunun ardından elde edilen boşluklara farklı materyaller uygulamış, 1. ve 3. ayların sonunda histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirmiştir.

Tavşan metabolizma hızının insanlara oranla 3-4 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (193, 194). Tavşanlar için bir ve üç aylık süreler insanlar için 3-12 aylık bir dönemi göstermektedir. Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda sinüs membran elevasyonunun ardından histolojik ve immunohistokimyasal değerlendirmeler 1. ve 3. ayların sonunda yapılmıştır.

Çalışmamızda immunohistokimyasal analizde OC ve OPN primer antikoları kullanılmıştır. İyi farklılaşmış osteoblastlar tarafından salgılanan OC ve OPN, erken kemik oluşumunun yanında kalsiyum bağlama ve düzenleme görevi gördüğü için kemik olgunlaşması ölçümlerinde kullanılmaktadır. Ayrıca OPN kemik remodelasyonu için önemli bir etkidir ve osteoblastların ekstrasellüler matrikse bağlanmasını sağlar (195). Birçok sinus ogmentasyon çalışmasında immunohistokimyasal analizde OC ve OPN antikoları kullanılmıştır (195-197).

Son günlerde greftsiz sinüs membran elevasyonu uygulaması popülerite kazanmıştır. Yapılan bir çalışmada bilgisayarlı tomografi analizlerinde allojenik greft materyalleri kullanılarak yapılan sinüs ogmentasyonu ile greftsiz sinüs membran elevasyonu işlemi arasında kemik dansitesi açısından bir fark görülmemiştir (176). Ayrıca yapılan çalışmalarda insan maksiller sinüs membranı kültürde üretilmiş ve bu membranın osteoprogenitör hücre belirteçleri ürettiği, osteojenik farklılaşmayı indüklediği görülmüştür (175).

Falah ve ark. (8) 18 hastaya 72 dental implantı sinüs membran elevasyonu ardından greft kullanmadan uygulamış ve hem radyolojik hem de histolojik olarak yeni kemik oluşumunu tespit etmiş, bu şekilde hem maliyetin azalacağı hem de zaman kaybının önleneceğini belirtmiştir.

Sohn ve ark. (197) yaptıkları tavşan deneyinde, tavşanlara sinüs membran elevasyonunun ardından birinci gruba membranın aşağı hareketini önlemek için vida yerleştirerek boş bırakmış, ikinci gruba inorganik sığır grefti uygulamış ve yapılan immunohistokimyasal değerlendirme sonucunda boş bırakılan grupta daha hızlı ve daha fazla miktarda yeni kemik oluşumunu saptamıştır.

Çalışmamızda defekt içinde kemik oluşum miktarı açısından boş bırakılan grup 1. ve 3. ayda en düşük değeri göstermiştir. Diğer gruplardan farklı olarak bu grupta 3. ay defekt içinde kemik oluşum miktarı ve 1. ay defekt içinde kemik oluşum miktarı ortancaları eşit olarak görülmüştür. Defekt içinde sert doku cevabı açısından sadece 1. ayda kan uygulanan gruba göre daha yüksek bir sonuç verdiği görülmüş, 3. ayda en düşük değeri göstermiştir. Bu grup, kan uygulanan grupla birlikte defekt içinde sert doku cevabı açısından 1. ay değerleri 3. aydan yüksek bulunan iki grubu oluşturmaktadır. Immunohistokimyasal analizde OC incelemesinde 1. ve 3. ayda kan ve Collacone® grupları ile en düşük skora sahiptir. Bu incelemede 3. ay skor değeri 1. aydan yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. OPN incelemesinde ise 1. ayda Collacone®+Emdogain® grubundan daha az ve diğer tüm gruplarla eşit skor ortancasına sahip olduğu görülmüştür. 3. ayda ise bu skorun ortancasının kan grubundan yüksek ve diğer gruplarla eşit olduğu görülmüştür. OPN 3. ay skoru 1. aydan yüksek bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmamızda boş bırakılan grubun histolojik ve immunokimyasal incelemelerinin ardından diğer gruplarla arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Hava basıncı sinüs membranını hareket ettirmekte ve kemik ogmentasyonunu etkilemektedir (198). Sohn ve Moon (199) yapmış oldukları çalışmada kan pıhtısının sinüs basıncına karşı koyamadığını tespit etmiştir. Kan pıhtısı tek başına hızlı bir kemik rejenerasyonu sağlayabilmektedir fakat sinüs membranının basınç nedeniyle sarkması sonucu yeterli miktarda kemik elde edilememektedir. Xu ve ark. (180) tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada maksiller sinüs membran elevasyonunun ardından bölgeye kan pıhtısı yerleştirmişler ve bölgeyi membranla örtmüştür. Sonuç

olarak 2. haftadan 6. haftaya ilerledikçe ogmente edilen alanın gitgide küçüldüğü görülmüştür. Bu durumun nedeninin, sinüsteki hava basıncının osteoklastik aktiviteyi arttırması olduğunu düşünmüşlerdir. 10 hafta sonunda da bölgede belirgin bir değişiklik görülmemiştir. Bu nedenle çalışmamızda maksiller sinüs membran elevasyonunun ardından membranın aşağı hareketini önlemek için titanyum vida yerleştirilmiştir. Ayrıca sinüs membran elevasyonu sonrası bölgeye yerleştirilen kemik pencere bu bölgeye yumuşak doku yürümesini engellemektedir (59). Bu yüzden çalışmamızda sinüs ogmentasyonunun ardından kaldırılan kemik pencere yerine yerleştirilmiştir. Böylece membran kullanımına gerek kalmamıştır.

Sinüs boşluğuna yerleştirilen kan pıhtısının yeni kemik oluşumu için iskele oluşturduğu düşünülmektedir (179). Hatta sinüs membranı altındaki kan pıhtısının kemik oluşumunda kritik öneme sahip olduğu ve greft kullanımını gereksiz hale getirdiği belirtilmiştir (7, 176, 177).

Sohn ve Moon (199) yapmış olduğu çalışmada 18 tavşan 4 gruba ayrılmış, sinüs taban elevasyonları yapılmasının ardından tavşanları; 1. grup kan pıhtısı koyulan kontrol grubu, 2. grup inorganik sığır kaynaklı kemik grefti yerleştirilen grup, 3. grup beta trikalsiyum fosfat uygulanan grup ve sonuncu olan 4. grup ise demineralize diş dentini uygulanan grup olarak sınıflandırmıştır. Kan pıhtısı uygulanan grupta 8 hafta sonunda oluşan yeni kemiğin çoğunluğunun ortadan kaybolduğu ve 2. haftada ogmente edilen sinüs alanının belirgin şekilde küçülmeye başladığı görülmüştür.

Xu ve ark. (200) yapmış oldukları bir çalışmada 20 adet tavşana çift taraflı sinüs membran elevasyonunun ardından bir gruba kan, diğer gruba ise deproteinize kemik partikülleri yerleştirdikten sonra ikinci, altıncı ve onuncu haftalarda histolojik olarak değerlendirmiştir. 2 hafta sonunda kan pıhtısı yerleştirilen kontrol grubunda ogmente edilmiş bölgede yeni kemik trabekülleri tespit edilmiş ve kan pıhtısı artığı görülmemiştir. Tüm bu trabeküllerin hücreden zengin fibro-vasküler dokuda gömülü halde olduğu ve hiç inflamasyon içermediği görülmüştür. Altıncı haftada ise ikinci haftaya göre daha olgun olan çok sayıda kemik trabekülleri görülmüştür. Onuncu haftada lateral sinüs duvarında kortikal kemik hattı izlenmiş ancak yeni oluşan kemiğin çoğunun rezorbe olduğu görülmüştür. Kemik alanlarının yalnızca ikinci hafta sonunda kan pıhtısı yerleştirilen grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fazla olduğu görülmüştür. 6, 8 ve 10. haftalarda tam tersi bir durum gözlenmiştir.

Çalışmamızda defekt içinde kemik oluşum miktarı açısından hem 1. hem de 3. ay incelemesinde kan uygulanan grubun sadece boş gruba göre daha üstün olduğu görülmüştür. Kan uygulanan grupta 3. ay defekt içinde kemik oluşum miktarı 1. aya göre daha yüksek bulunmuştur. Defekt içinde sert doku cevabı açısından bu grup 1. ayda en düşük seviyeyi gösterirken 3. ayda sadece boş bırakılan gruptan daha yüksek değer göstermiştir. Bu grupta, boş bırakılan grupta olduğu gibi 1. ayda defekt içinde oluşan sert doku cevabı 3. aydan yüksek bulunmuştur. İmmunohistokimyasal analizde OC incelemesinde 1. ve 3. ay skorları boş ve Collacone gruplarıyla birlikte en düşük seviyede yer almaktadır. Bu grupta 3. ay OC skoru 1. aydan yüksek bulunmuştur. OPN incelemesinde ise 1. ayda Collacone®+Emdogain® grubundan düşük ve diğer gruplara eşit skor ortancasına sahipken 3. ayda en düşük skor seviyesine sahiptir. 3. ay OPN değeri ise 1. aydan yüksek bulunmuştur. Ancak çalışmamızda kan yerleştirilen grupta histolojik incelemede 1. ve 3. ay kemik oluşum miktarı ve sert doku cevabı ile immunohistokimyasal analizde OC ve OPN skorlamasında diğer gruplarla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Fibrin ve kemik hücreleri arasındaki ilişki ile alakalı sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Diğer yandan birçok hayvan çalışması da fibrinin kemik iyileşmesini etkilediğini göstermiştir. Ancak sonuçlar çelişki göstermektedir. Kemik iyileşmesinin hızlandığı ya da geride kaldığı görülebilmektedir. Bu uyumsuzluğun hayvan türüne, kemik defektine ve fibrin jeline bağlı olabileceği düşünülmektedir (147).

Pripatnanont ve ark. (201) yapmış oldukları bir çalışmada 20 adet Yeni Zelanda tavşanına çift taraflı kafa defekti oluşturduktan sonra ilk 10 tavşanlık grup kontrol grubu (TZF kullanılmayan), diğer 10 tavşanlık grup ise çalışma grubu (TZF kullanılan) olarak ayrılmıştır. TZF kullanılmayan gruptaki ilk 5 tavşanın bir taraf kafa defektleri boş bırakılmış diğer tarafa otojen kemik yerleştirilmiş, ikinci 5 tavşanlık grupta bir tarafa otojen kemik ve deproteinize sığır grefti karışımı, diğer tarafa ise sadece deproteinize sığır grefti yerleştirilmiştir. TZF kullanılan 10 tavşanlık çalışma grubunda ilk 5 tavşanın bir taraftaki kafa defektlerine TZF diğer tarafa ise TZF ve otojen kemik karışımı, diğer 5 tavşanlık grupta ise bir tarafa otojen kemik, deproteinize sığır grefti ve TZF karışımı, karşı tarafa ise deproteinize sığır grefti ve TZF uygulanmış ve sekizinci hafta sonunda tüm hayvanlar kurban edilmiştir. TZF içermeyen grupta yapılan histolojik değerlendirmede gevşek bir bağ dokusu ve küçük bir bölgede yeni kemik oluşumu görülmüştür. Sadece TZF uygulanan defektlerde ise biri hariç hepsinde bant şeklinde örgü kemik görülmüştür. Histomorfometrik analizde ise TZF

kullanılan grupların diğerlerine oranla daha fazla yeni kemik oluşumu sağladığı görülmüştür. TZF, tek başına uygulandığında ya da otojen kemik ile karıştırıldığında yeni kemik oluşumuna olumlu yönde etki yaptığı görülmüş ancak aynı etkiyi kemik ürünleriyle birlikte uygulandığında göstermemiştir.

Kim ve ark. (202) tavşanlar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada 36 hayvanın maksiller sinüs bölgelerinde 8 mm çapında defektler oluşturup bu bölgeleri greftlemiştir. Üç gruba ayrılan hayvanlardan ilk on ikisinde elde edilen boşluklara kontrol grubu olarak trikalsiyum fosfat (TCP), ikinci gruba insan kemik morfogenetik proteini 2 (rhBMP 2) kaplı TCP, son gruba ise TZF ve TCP karışımı yerleştirilip 1, 2, 4, 6 ve 8 hafta sonra sakrifikasyonlar gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda rhBMP 2 kaplı TCP ve TZF ile TCP karışımının kemik oluşumunda sadece TCP'ye göre daha etkili olduğu ve bu iki grubun sinüs membran elevasyonunun ardından kemik oluşumu ve gelişimi için destekleyici etkisi olduğu gösterilmiştir. TZF ile TCP karışımının kemik oluşumunda rhBMP 2 kaplı TCP'ye göre daha iyi olduğu görülmüştür.

Ocak ve ark. (203) yapmış oldukları bir çalışmada 22 koyuna çift taraflı maksiller sinüs membran elevasyonu uygulamıştır. İki koyunu kontrol grubu olarak bırakmış ve diğer hayvanları 2 gruba ayırarak ilk gruba partikül haline getirilmiş otojen iliak kemik grefti ve demineralize kemik matriksi; diğer gruba ise TZF membran yerleştirmiştir. Üçüncü, altıncı ve dokuzuncu aylar sonunda hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Histomorfometrik değerlendirmede ilk gruptaki en fazla yeni kemik oluşumu altıncı ayda tespit edilirken, ikinci grupta da en yüksek yeni kemik yapısı altıncı ayda görülmüş ve dokuzuncu ayda azaldığı tespit edilmiştir. Üçüncü ve altıncı aylarda ilk grupta kemik yoğunluğunun ikinci gruba göre daha çok görülmesine rağmen dokuzuncu ayda ikinci grup olan TZF grubunda daha fazla yeni kemik oluşumu tespit edilmiştir. Histolojik değerlendirmede TZF'nin sinüs elevasyonunda etkili bir greft materyali olduğu gösterilmiştir.

Peker ve ark. (204) yapmış oldukları bir çalışmada 36 adet Yeni Zelanda tavşanına çift taraflı maksiller sinüs membran elevasyonu uygulayıp ardından elde edilen boşluklara birinci gruba demineralize kemik matriksi (DKM), ikinci gruba DKM ve TZF karışımı, üçüncü gruba kollajenize heterolog kemik grefti (KHKG), dördüncü ve son gruba ise KHKG ve TZF karışımını yerleştirmiştir. Gruplar ikinci, dördüncü ve sekizinci haftalarda histolojik, histomorfometrik ve immunohistokimyasal olarak analiz edilmiştir. TZF kullanılan gruplar ile

kullanılmayan gruplar arasında kemik oluşumu açısından belirgin bir fark görülmemiştir.

Diab ve ark. (205) yapmış oldukları çalışmada 9 hastaya çift taraflı sinüs membran elevasyonunun ardından sağ tarafa kollajen koni, sol tarafa ise TZF yerleştirmiştir. İşlem öncesi ve postoperatif 6. ayda panoramik ve dental bilgisayarlı tomografi incelemeleri yapılmış, implant uygulandığı ikinci seansta histomorfometrik analiz için biyopsi alınmıştır. Oluşan kemik yüksekliği açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Kollajen koni uygulanan bölgedeki kemik dansitesinin TZF uygulanan bölgeden bir miktar daha fazla olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Histomorfometrik analizde kollajen koni uygulanan tarafta yeni kemik oluşum yüzdesinin TZF uygulanan taraftan bir miktar yüksek olduğu görülmüş ancak burada da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Otojen bir materyal olan G-TZF sinüs membran elevasyonu işleminde doğal iyileşme mekanizmasını hızlandırmaktadır (206). Ayrıca TZF ile G-TZF karşılaştırıldığında, G-TZF'nin daha fazla canlı progenitör hücre ve trombosit içerdiği görülmüştür (11). Bunun yanında G-TZF, TZF'ye oranla daha erken yumuşak doku gelişimi, daha fazla BMP salınımı, daha çok ve hızlı vaskülarizasyon sağlamak ve daha fazla sitokin salınımı yapmaktadır (207).

Kobayashi ve ark. (12) 6 donörden 3'er örnek alarak TZP, TZF ve G-TZF elde edip 15 dakika, 60 dakika, 8 saat, 1 gün, 3 gün ve 10 gün sonra büyüme faktörü salınımlarını değerlendirmişlerdir. İlk 15-60 dakikalık aralıkta TZP'nin en fazla büyüme faktörü salınımı yaptığını tespit etmişlerdir. Süre ilerledikçe G-TZF'nin daha fazla büyüme faktörü salınımı yaptığı, 10 gün sonunda ise TZP ve TZF'ye oranla belirgin ölçüde daha fazla miktarda büyüme faktörü salınımı yaptığı görülmüştür.

Clarck ve ark. (152) 40 hastayı gruplara ayırdıktan sonra diş çekimlerinin ardından G-TZF, G-TZF+DKKA, DKKA ve kan pıhtısı yerleştirip ortalama 15 haftalık iyileşme sürecinin ardından implant yerleşimi öncesi kemikten histomorfometrik ve mikro bilgisayarlı tomografi analizi için örnek alıp, çekim sonrası ve implant yerleşimi öncesi kemik ölçümleri yapmıştır. G-TZF ve G-TZF+DKKA grubuna oranla kan pıhtısı grubunda belirgin ölçüde daha fazla kemik yüksekliğinde kayıp görülmüştür. Kret genişliği açısından istatistiksel olarak bir fark görülmemiştir. G-TZF grubunda DKKA grubuna oranla belirgin ölçüde daha fazla miktarda canlı

kemik tespit edilmiş ve kemik mineral dansitesi DKKA grubunda kan pıhtısına oranla daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda histolojik incelemede defekt içinde kemik oluşum miktarı incelendiğinde G-TZF grubunun, 1. ve 3. ayda boş, Collacone®, kan ve Collacone®+Emdogain® gruplarına göre daha fazla kemik oluşturduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak defekt içinde kemik oluşumu açısından 1. ayda G-TZF grubu ile boş bırakılan ve kan uygulanan grup, 3. ayda ise sadece boş bırakılan grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. G-TZF grubunun defekt içinde oluşturduğu kemik miktarının 3. ayda 1. aya göre daha daha yüksek olduğu görülmüş ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Defekt içinde sert doku cevabı açısından 1. ayda bu grubun boş bırakılan, Collacone®, kan ve Collacone®+Emdogain® gruplarından daha yüksek değere sahip olduğu görülmüştür. İstatistiksel analizde defekt içinde sert doku cevabı açısından 1. ayda G-TZF grubu ile sadece boş bırakılan ve kan uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. 3. ayda defekt içinde sert doku cevabı açısından boş ve kan gruplarından üstün olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark bulunmamıştır. G-TZF grubunun defekt içinde sert doku cevabının 1. ve 3. ay ortanca değerleri aynı bulunmuştur. Bu grupta immunohistokimyasal analizde 1. ay OC skoru, Collacone®+TZP ve Collacone®+Emdogain® gruplarıyla birlikte en yüksek değere sahiptir. 3. ayda ise Collacone®+TZP® grubuyla birlikte en yüksek değere sahiptir. İstatistiksel analizde OC skoru açısından 1. ve 3. ayda G-TZF grubu ile boş bırakılan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. 3. ay OC değerinin tüm gruplarda olduğu gibi 1. aydan yüksek olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. OPN değerlendirmesinde G-TZF grubunun 1. ayda Collacone®+Emdogain® grubundan düşük ve diğer gruplarla eşit skor ortancasına sahip olduğu, 3. ayda ise kan uygulanan gruptan yüksek ve diğer gruplarla aynı skora sahip olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. 3. ay OPN skorunun ise 1. aydan yüksek olduğu görülmüş, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

Kollajen, cerrahide lokal kanama durdurucu materyal olarak kullanılmaktadır. Antikoagülan tedavisi alan hastalarda kollajen materyal çekim soketine yerleştirilip suture atılarak majör kanamaların engellenebildiği bildirilmiştir (208).

Liu ve ark. (14) yapmış oldukları çalışmada 40 adet ratta oluşturdukları kafa defektlerinin yarısını boş bırakmış ve diğer yarısına EKK yerleştirip birinci, ikinci, dördüncü ve sekizinci haftalar sonunda histolojik ve mikro bilgisayarlı tomografi analizi ile değerlendirilmiştir. Mikro bilgisayarlı tomografi analizine göre yeni kemik oluşumu açısından EKK uygulanan defektlerde belirgin bir artış görülmüştür. Sekizinci haftanın sonunda defektlerin neredeyse kapandığı tespit edilmiştir. Hematoksilen Eosin boyama sonucunda elde edilen verilerde bu durumu desteklemiştir. Masson Trikrom boyamasında ise EKK'nın kollajen maturasyonunu hızlandırdığı görülmüştür.

Kim ve ark. (209) yapmış oldukları bir çalışmada köpeklerin mandibular üçüncü ve dördüncü premolar dişleri çekilip kemik septumu alınmış, ardından elde edilen boşlukların bir bölümü kontrol grubu olmak üzere boş bırakılmış, bir kısmına domuz kaynaklı kollajen koni, diğer kısmına da sığır kaynaklı kollajen koni yerleştirilmiştir. Altı, on iki ve yirmi dört hafta sonunda sakrifikasyonlar gerçekleştirilmiştir. Klinik değerlendirmede üç grup arasında herhangi bir fark görülmemiştir. Histolojik değerlendirmede de grupların benzer iyileşme özellikleri taşıdıkları görülmüştür.

Zirk ve ark. (208) farklı antikoagülan ilaç tedavisi alan ya da almayan 200 hastadan toplam 741 diş çekimi yapıp ardından bölgeye domuz kaynaklı kollajen yerleştirmişler ve sadece 8 hastada postoperatif kanama tespit etmişlerdir. Bu kanamaların hiçbirinin yaşam tehlikesi oluşturacak düzeyde olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda sinüs membran elevasyonunun ardından bölgeye EKK yerleştirerek burada kan pıhtısının stabilizasyonu sağlanmıştır.

Emilebilen kollajen sinüs ogmentasyonunda da kullanılmıştır. Sohn ve ark. (210) 7 hastaya toplam 9 sinüs membran elevasyonu gerçekleştirip aynı seans implant uygulamış ve eleve edilmiş membrana destek olması için bölgeye emilebilen kollajen sünger yerleştirmiştir. 6 ay sonunda radyografik incelemede kemik grefti uygulanmadan yeni kemik oluşumunun sağlandığı görülmüştür.

Ahn ve ark. (7) EKK kullanarak maksiller sinüs ogmentasyonu yapmışlar ve 6 ay sonra yapılan histolojik incelemede aldıkları 13 örnekten sadece 2'sinde az miktarda örgü kemik oluştuğunu tespit etmişlerdir.

Gülşen ve Dereci (211) 12 hastaya, sinüs membran elevasyonunun ardından elde edilen bölgelere enjekte edilebilen TZF emdirilmiş kollajen koni yerleştirip

ardından aynı seans toplam 18 adet implant yerleştirmişlerdir. İşlemin hemen ardından ve 6 ay sonra alınan panoramik radyografilerde distal ve mezyal bölgedeki subantral kemik yüksekliği ölçülmüş ve belirgin miktarda yeni kemik oluşumu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda defekt içinde kemik oluşum miktarı ortancaları Collacone® grubunda 1. ve 3. ayda boş bırakılan ve kan uygulanan gruplardan yüksek, Collacone®+Emdogain® grubuna ise eşit olduğu görülmüştür. İstatistiksel incelemede ise Collacone® grubu ile sadece 3. ayda ve boş bırakılan grup arasında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. Collacone® grubunun 3. ay defekt içinde kemik oluşum miktarının 1. aydan yüksek olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Defekt içinde sert doku cevabının Collacone® grubunda 1. ayda Collacone®+Emdogain®, kan ve boş gruplarından, 3. ayda ise kan ve boş gruplarından yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca bu grubun 3. ay defekt içi sert doku cevabı 1. aydan yüksek bulunmuştur. İstatistiksel incelemede defekt içinde sert doku cevabı açısından Collacone® grubunun diğer gruplarla ya da 1. ve 3. ay değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. İmmunohistokimyasal incelemede OC skoru bu grupta 1. ve 3. ayda boş ve kan gruplarıyla birlikte en düşük seviyede görülmüştür. Diğer tüm gruplar gibi OC skorlamasında 3. ay değeri 1. aydan yüksek bulunmuştur. OC skorlamasında bu grubun diğer gruplarla ve 1. ve 3. ay değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. OPN skor ortanca değeri 1. ayda Collacone®+Emdogain® grubundan düşük ve diğer tüm gruplarla eşit olarak bulunmuştur. 3. ayda ise bu değer diğer tüm gruplarla birlikte kan grubundan yüksek olduğu görülmüştür. Collacone® grubunun 3. ay OPN skorunun 1. aydan yüksek olduğu görülmüştür. İstatistiksel incelemede OPN skorlamasında bu grubun diğer gruplarla ve 1. ve 3. ay değerleri ile arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

TZP'nin, TZF ve G-TZF ile karşılaştırıldığında ilk 15-60 dakikalık aralıkta daha fazla büyüme faktörü salınımı yaptığı tespit edilmiştir (12). Marx (103) TZP'nin tedavi edici etkisi olan bir trombosit konsantrasyonu olduğunu ve trombosit süspansiyonunun kan sınır hattının üzerinde yer aldığını söylemiştir. TZP gibi ilave otojen büyüme faktörlerinin kullanımı otojen kansellöz kemik greftinin başarısını arttırmaktadır. Ayrıca TZP yumuşak doku onarımında, kemik greft partiküllerinin yapışmasında ve cerrahi hemostazı sağlamada faydalı olmaktadır. Hastanın trombosit konsantrasyonlarının greft bölgesinde kullanımı yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. Trombositlerin alfa granüllerinde bulunan çeşitli sitokin ve medyatörler damarlanmayı

ve kollajen sentezini arttırmaktadır. Bu da yara dehissensini ve greftin ağız ortamına ekspoze olma olasılığını en aza indirmektedir (28).

Tseng ve ark. (194) yapmış oldukları bir çalışmada 12 adet tavşanı üç gruba ayırdıktan sonra çift taraflı maksiller sinüs membran elevasyonunun ardından elde edilen boşluklara akrilik asit ve N-isopropilakrilamidten oluşan ve kemik oluşumu için kullanılan (ANa) toz materyal ile TZP karışımını ve ANa ile fosfat tamponlu salin (FTS) karışımını uygulamıştır.. Bir grubu da kontrol grubu olmak üzere boş bırakmışlardır. Dördüncü ve on ikinci haftalar sonunda sakrifikasyonlar gerçekleştirilmiş, histolojik ve mikro bilgisayarlı tomografi analizleri yapılmıştır. Histolojik değerlendirmede kontrol grubunda yoğun fibröz bağ dokusu ve az miktarda yeni kemik dokusu görülmüştür. ANa tozu ve TZP kullanıldığında defekt alanının tamamen kemik ve ANa tozuyla dolu olduğu görülmüştür. Mikro bilgisayarlı tomografi analizinde ise kontrol grubunda bölgenin boş olduğu ve çok az bir miktarda kemik oluşumu görülmüş, ANa/TZP grubunda ANa/FTS grubuna göre daha yoğun kemik oluşumu tespit edilmiştir.

Butterfield ve ark. (212) yapmış oldukları tavşan çalışmasında tavşanların bir taraf maksiller sinüs membran elevasyonunun ardından elde edilen boşluğa iliak kretten elde edilen otojen kemik greftini, diğer taraf sinüs membran elevasyonunun ardından ise elde edilen boşluğa iliak kretten elde edilen otojen kemik grefti ve TZP karışımını uygulayıp ikinci, dördüncü ve sekizinci haftalarda hayvanları sakrifiye etmiştir. Periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi analizi, statik ve dinamik histomorfometrik analizlerin sonucunda TZP'nin kemik greft iyileşmesi üzerine belirgin bir etkisi olmadığı bulunmuştur.

Hukogo ve ark. (213) yapmış oldukları bir çalışmada 15 adet tavşanın ulnar bölgesine defekt oluşturup bu defektlerin bazılarını boş bırakmış, diğerlerine ise TZP içeren jelatin hidrojel, TZP içeren fibrin tutkalı, sadece jelatin hidrojel ve sadece TZP yerleştirip radyografik ve histolojik olarak değerlendirmiştir. En iyi kemik oluşumunun jelatin hidrojel ve TZP karışımında olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun sebebi olarak ise hidrojinin TZP kaynaklı büyüme faktörlerinin salınımını kontrollü olarak yapması olarak gösterilmiştir.

Kollajenin, rejeneratif protein ve aktivatörlerin taşıyıcısı olarak kullanılma özelliği bulunmaktadır (214, 215). Hem bu özellikten faydalanmak hem de TZP'nin

katı bir materyal olmaması nedeniyle sinüs membran basıncına dayanamayacağı düşünülerek çalışmamızda EKK ile karıştırılarak uygulanmıştır.

Çalışmamızda Collacone®+TZP grubunda defekt içinde kemik oluşum miktarı ve defekt içinde sert doku cevabı 1. ve 3. aylarda diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur. Ancak istatistiksel değerlendirmede defekt içinde kemik oluşum miktarı açısından bu grup 1. ayda boş bırakılan ve kan uygulanan, 3. ayda ise sadece boş bırakılan gruba göre anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Defekt içinde sert doku cevabı açısından 1. ve 3. ayda bu grup ile boş bırakılan ve kan uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. İki incelemede de Collacone®+TZP grubunun 3. ay değerleri 1. aydan yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. İmmunohistokimyasal incelemede OC skor ortancası bu grupta 1. ayda Collacone®+Emdogain® ve G-TZF gruplarına eşit ve diğer gruplardan daha yüksek değerde görülmüştür. 3. ayda ise Collacone®+TZP grubu G-TZF grubuyla birlikte en yüksek OC skoruna sahiptir. İstatistiksel analizde 1. ve 3. ayda bu grup ile sadece boş bırakılan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Tüm gruplarda olduğu gibi Collacone®+TZP grubunun 3. ay OC skorunun 1. aydan yüksek olduğu görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu grubun OPN skor ortancası ise 1. ayda Collacone®+Emdogain® grubundan düşük ve diğer tüm gruplarla eşit olarak bulunmuştur. 3. ayda ise bu değer kan uygulanan gruptan yüksek ve diğer gruplarla eşit olarak bulunmuştur. Ancak 1. ve 3. ay OPN skorları incelendiğinde Collacone®+TZP grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu grubun 3. aya ait OPN skorunun 1. aydan yüksek olduğu görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Mine matriksinin genellikle mine hidroksiapatit kristallerinin başlangıcını, çoğalmasını, ortadan kaldırılmasını ve olgunlaşmasını düzenlediği düşünülmektedir. Mine matriksi keşfedildikten sonra sadece mine üzerine etkileri incelenmiş, diğer özellikleri üzerinde durulmamıştır. Yeni bulgularla mine gelişimi dışında bu matriksin bilgi taşıma görevi yürüten spesifik bir bölgesinin olup olmadığı düşünölmeye başlanmıştır (163).

Mine matriks türevi (MMT) formunda bulunan mine ekstrasellöler matriks proteinleri periodontitisli hastalarda sementogenezi ve bu yolla periodontal ligamenti, sementi ve alveolar kemiği tamamen restore etmeyi başarıyla sağlamaktadır (164).

Lyngstadaas ve ark.'nın (164) yapmış oldukları bir çalışmada insan periodontal ligament hücreleri MMT bulunan kültürde bekletilip hücre ataşman oranı, proliferasyonu, DNA replikasyonu ve metabolizmasını gözlemlenmiştir. Ayrıca hücre içi siklik-AMP seviyeleri ve bazı otokrin büyüme faktörleri immünolojik testlerle izlenmiştir. Periodontal ligament hücre ataşman oranının, gelişiminin ve metabolizmasının MMT kullanılan kültürde belirgin ölçüde arttığı görülmüştür. Ayrıca MMT kültüründe bulunan hücrelerde cAMP sinyalleri, TGF beta-1, IL-6 ve PDGF AB'nin otokrin üretiminin kontrol grubuna kıyasla arttığı görülmüştür.

Birang ve ark. (216) yapmış oldukları bir çalışmada 3 adet köpeğin mandibulasına 4 adet çift taraflı silindirik kavite oluşturduktan sonra defektleri; MMT ve osteokondüktif kemik seramiği (BC) karışımıyla doldurulup membranla kapatılan grup, MMT ve BC karışımı ile doldurulup membran kullanılmayan grup, sadece membran koyulan grup ve hiçbir işlem yapılmayan kontrol grubu olarak gruplara ayırmıştır. İki, dört ve altıncı haftaların sonlarında sakrifikasyonun ardından elde edilen örnekler histolojik, histomorfometrik ve immunohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. MMT ve BC karışımı kullanılan gruplarda membran kullanılsa da kullanılsa da sadece membran kullanılan ve kontrol grubuna göre oluşan toplam kemik hacminin ve lamellar kemiğin daha fazla miktarda oluştuğu görülmüştür. MMT ve BC ile birlikte membran kullanılan ve kullanılmayan gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir.

Potijanyakul ve ark. (217) yapmış oldukları bir çalışmada 20 rata çift taraflı kafa defekti oluşturmuşlardır. A1 olarak adlandırılan grupta bir tarafa biyo aktif cam ve MMT karışımı, diğer tarafa ise sadece biyoaktif cam yerleştirmişler ve 2 hafta iyileşme periyodu beklemişlerdir. A2 ve A3 gruplarında ise aynı prosedür uygulanıp 4 ve 8 hafta iyileşme süreleri beklenmiştir. B olarak adlandırılan grupta ise defektlerin bir tarafına MMT yerleştirilmiş karşı taraf defekti ise boş bırakılıp 8 hafta beklenmiştir. Radyomorfometrik değerlendirmede biyoaktif cam ve MMT karışımı ile biyoaktif camın tek başına kullanımı arasında belirgin bir fark görülmemiştir ve hiçbir defektin tam olarak kemikle dolmadığı görülmüştür. Histolojik değerlendirmede biyoaktif cam ve MMT karışımı kullanımının sadece biyoaktif cam kullanımına göre göre daha fazla oranda kemik oluşumu sağladığı görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunmamıştır. 8 hafta sonunda en yüksek yeni kemik oluşum miktarı biyoaktif cam ve MMT grubunda meydana gelmiş ancak istatistiksel olarak

anlamli bulunmamıştır. MMT'nin tek başına uygulandığı grupta boş bırakılan gruba oranla daha fazla kemik oluşumu görülmüştür.

Cornelini ve ark. (218) tavşanlar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada 10 adet tavşanın çift taraflı tibialarına defekt oluşturup sağdakine MMT yerleştirip soldakine boş bırakmışlardır. Ardından her gruptan beşer adet tavşan dördüncü ve sekizinci haftalarda sakrifiye edilip ışık mikroskopunda incelenmiştir. Histolojik değerlendirmede her iki inceleme döneminde de iki grup arasında fark görülmemiştir. MMT yerleştirilen grupta dördüncü haftada yapılan incelemede defekt bölgesinde MMT varlığına rastlanmamıştır. Her iki dönemde de yeni kemik oluşumu tespit edilmiştir. Sekizinci haftada her iki grupta matür kemik görülmüş ve MMT yerleştirilen defekte MMT varlığına rastlanmamıştır. Sonuç olarak MMT'nin dördüncü ve sekizinci haftalar sonunda rezorbe olduğu ve kemik oluşumunu etkilemediği görülmüştür.

Franke Stenport ve Johansson (219) yapmış oldukları bir çalışmada 6 adet tavşanın çift taraflı tibialarına iki ve femurlarına bir adet olmak üzere altı adet implant yerleştirmişlerdir. Yerleştirmeden önce hazırlanmış implant kavitesine çalışma grubuna MMT, test grubuna ise taşıyıcı jel (propilen glikol aljinat) yerleştirilmiştir. Altı haftalık takip yapılmıştır. Biyomekanik değerlendirmeler rezonans frekans analizi (RFA) ve ters tork ölçümü ile yapılmıştır. Histomorfometrik analizler kullanılarak kemik-metal teması ile yivlerin içine girmiş ve dışında kalmış kemik alanları değerlendirilmiştir. İmplant yüzeyindeki kemik uzunluğu da ölçülmüştür. Sonuç olarak tüm parametreler değerlendirildiğinde MMT'nin titanyum implant çevresinde kemik oluşturma açısından bir yararı görülmemiştir. Sadece ters tork ölçümü sonucu kontrol grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Diğer parametrelerde istatistiksel olarak belirgin bir fark görülmemiştir.

MMT akışkan özelliği nedeniyle periodontal cerrahide diş etine destek sağlayamamaktadır (163). Bu durumun üstesinden gelebilmek için MMT otojen kemik, DDKKA, inorganik sığır kemik mineralleri, biyoaktif cam ya da beta-trikalsiyum fosfat gibi greft materyalleriyle karıştırılması önerilmiştir (166-172). MMT'nin katı bir materyal olmaması ve sinüs mukozasının basıncına dayanamayacağı düşünülerek bir taşıyıcıya gereksinim duyulmuştur. Kollajenin, rejeneratif protein ve aktivatörlerin taşıyıcısı olarak kullanılma özelliği nedeniyle bir MMT olan Emdogain®, Collacone® ile birlikte kullanılmıştır.

Çalışmamızda defekt içinde kemik oluşum miktarı ortanca değeri Collacone®+Emdogain® grubunda 1. ve 3. ayda Collacone® grubu ile aynı, kan uygulanan ve boş bırakılan gruplardan daha yüksek bulunmuştur. İstatistiksel incelemede sadece 3. ayda ve boş grubu ile bu grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. Collacone®+ Emdogain® grubunun defekt içindeki kemik oluşum miktarının 3. ayda 1. aya göre daha yüksek olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu grubun defekt içinde sert doku cevabının 1. ayda sadece kan uygulanan gruptan, 3. ayda ise G-TZF, Collacone®, kan uygulanan ve boş bırakılan gruplardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak istatistiksel analizde sadece 3. ayda ve boş bırakılan grup ile anlamlı fark bulunmuştur. Collacone®+ Emdogain® grubunun 3. aydaki defekt içinde sert doku cevabı 1. aydan yüksek bulunmuş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. İmmunohistokimyasal analizde bu grubun 1. ve 3. ay OC skorları kan, Collacone® ve boş bırakılan gruplara göre yüksek bulunmuştur. Ancak istatistiksel incelemede anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu grupta 3. ay OC skor değeri diğer tüm gruplar gibi 1. aydan yüksek bulunmuş ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu grubun 1. ay OPN skorunun ortancasının diğer tüm gruplardan yüksek olduğu görülmüştür. 3. ay değeri ise kan grubundan yüksek ve diğer tüm gruplarla eşit bulunmuştur. Ancak istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu grubun 1. ve 3. ay OPN ortanca değerlerinin ise eşit olduğu görülmüştür.

6. SONUÇLAR

Farklı biyomateryallerin maksiller sinüs ogmentasyonundaki etkinliklerini histolojik ve immunohistokimyasal olarak değerlendirdiğimiz bu çalışmada;

1. Tavşan maksiller sinüsü belirgin bir ostium bulundurması, geniş ve kolay ulaşılabilir olması gibi özellikleri nedeniyle insan maksiller sinüsüne benzerlik göstermektedir. Ayrıca bu hayvanların kan alınması sırasında sakin olmaları ve greftleme sonrası antral membranda inflamasyon oluşmaması gibi avantajları olduğu görüldü.

2. Sinüste meydana gelen hava basıncının eleve edilen bölgeye etkisi titanyum vida yerleştirilerek önlendi.

3. Tavşan femoral arterinden alınan kan uygun değerlerde santrifüj işlemine sokularak G-TZF ve TZP elde edilebilmiştir. Böylelikle hem komplikasyonsuz hem de düşük maliyetle, otojen ve yoğun büyüme faktörü içeren bu materyaller elde edilebilmektedir.

4. Defekt içinde kemik oluşum miktarı histolojik olarak incelendiğinde 1. ayda G-TZF ve Collacone®+TZP grupları ile boş bırakılan ve kan uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. 3. ayda ise Collacone®, Collacone®+TZP, Collacone®+Emdogain® grupları ile boş bırakılan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Collacone® ve Collacone®+Emdogain® gruplarının 1. ve 3. ayda defekt içinde kemik oluşumunu gösteren ortanca değerleri aynıdır. Grupların hiçbirinde 1. ve 3. ay defekt içinde kemik oluşum miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

5. Defekt içinde sert doku cevabı histolojik olarak incelendiğinde 1. ayda defekt içinde kemik oluşum miktarıyla aynı sonuç elde edilmiştir. G-TZF ve Collacone®+TZP grupları ile boş bırakılan ve kan uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. 3. ayda ise Collacone®+TZP ve Collacone®+Emdogain® gruplarının defekt içinde sert doku cevabı ile boş bırakılan grup, Collacone®+TZP grubu ile kan uygulanan grup arasında anlamlı fark görülmüştür. Collacone®+Emdogain® grubunda 1. ve 3. ay defekt içi sert doku cevabı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. Diğer gruplarda 1. ve 3. ay defekt içi sert doku cevabı açısından anlamlı fark görülmemiştir.

6. İmmunohistokimyasal analizde OC skoru açısından 1. ve 3. ayda Collacone®+TZP® ve G-TZF grupları ile boş bırakılan grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun yanında boş bırakılan grupta ve Collacone®+TZP grubunda 1. ve 3. ay OC skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

7. İmmunohistokimyasal analizde gruplar arası 1. ve 3. ay OPN skor analizlerinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Boş bırakılan grup, G-TZF ve Collacone®+TZP gruplarının kendi içinde 1. ve 3. ay skorları arasında anlamlı fark görülmüştür.

Çalışmamızda greft materyallerinin farklı zaman aralıklarında birbirlerine üstünlükleri ortaya konmuştur. Maksiller sinüs ogmentasyonunda ideal greft materyalinin bulunabilmesi ve klinik pratikte kullanılabilmesi için daha fazla hayvan ve insan çalışması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: bone augmentation techniques for dental implant treatment. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(1):Cd003607.
2. Stern A, Green J. Sinus lift procedures: an overview of current techniques. *Dental clinics of North America*. 2012;56(1):219-33, x.
3. Wallace SS, Tarnow DP, Froum SJ, Cho SC, Zadeh HH, Stoupel J, et al. Maxillary sinus elevation by lateral window approach: evolution of technology and technique. *The journal of evidence-based dental practice*. 2012;12(3 Suppl):161-71.
4. Klijn RJ, Meijer GJ, Bronkhorst EM, Jansen JA. A meta-analysis of histomorphometric results and graft healing time of various biomaterials compared to autologous bone used as sinus floor augmentation material in humans. *Tissue engineering Part B, Reviews*. 2010;16(5):493-507.
5. Ozdemir B, Okte E. Treatment of intrabony defects with beta-tricalciumphosphate alone and in combination with platelet-rich plasma. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials*. 2012;100(4):976-83.
6. Sohn DS. Paradigm shift regarding sinus augmentation. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2015;41(2):57-8.
7. Ahn JJ, Cho SA, Byrne G, Kim JH, Shin HI. New bone formation following sinus membrane elevation without bone grafting: histologic findings in humans. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2011;26(1):83-90.
8. Falah M, Sohn DS, Srouji S. Graftless sinus augmentation with simultaneous dental implant placement: clinical results and biological perspectives. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2016;45(9):1147-53.
9. Simonpieri A, Choukroun J, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant dentistry*. 2011;20(1):2-12.
10. Derjac-Arama AI, Sarafoleanu C, Manea CM, Nicolescu MI, Vrapciu AD, Rusu MC. Regenerative potential of human schneiderian membrane: progenitor cells and epithelial-mesenchymal transition. *Anatomical record (Hoboken, NJ : 2007)*. 2015;298(12):2132-40.
11. Ghanaati S, Booms P, Orłowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *The Journal of oral implantology*. 2014;40(6):679-89.
12. Kobayashi E, Fluckiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical oral investigations*. 2016;20(9):2353-60.
13. Miron RJ, Shuang Y, Sculean A, Buser D, Chandad F, Zhang Y. Gene array of PDL cells exposed to Osteogain in combination with a bone grafting material. *Clinical oral investigations*. 2016;20(8):2037-43.
14. Liu W, Kang N, Dong Y, Guo Y, Zhao D, Zhang S, et al. Effect of Resorbable Collagen Plug on Bone Regeneration in Rat Critical-Size Defect Model. *Implant dentistry*. 2016;25(2):163-70.

15. Compton JT, Lee FY. A review of osteocyte function and the emerging importance of sclerostin. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2014;96(19):1659-68.
16. Oryan A, Monazzah S, Bigham-Sadegh A. Bone injury and fracture healing biology. *Biomedical and environmental sciences : BES*. 2015;28(1):57-71.
17. Shapiro F. Bone development and its relation to fracture repair. The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts. *European cells & materials*. 2008;15:53-76.
18. Knothe Tate ML, Adamson JR, Tami AE, Bauer TW. The osteocyte. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004;36(1):1-8.
19. Fillingham Y, Jacobs J. Bone grafts and their substitutes. *The bone & joint journal*. 2016;98-b(1 Suppl A):6-9.
20. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *Instructional course lectures*. 1996;45:371-86.
21. Cooper RR, Milgram JW, Robinson RA. Morphology of the osteon. An electron microscopic study. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1966;48(7):1239-71.
22. Simon Storgard Jensen DDB, Daniel Buser. Bone grafts and Bone Substitute Materials. In: Buser D, editor. 20 years of guided bone regeneration in implant dentistry. 2 ed2009. p. 71-97.
23. Khan SN, Cammisa FP, Jr., Sandhu HS, Diwan AD, Girardi FP, Lane JM. The biology of bone grafting. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2005;13(1):77-86.
24. Block MS, Kent JN. Sinus augmentation for dental implants: the use of autogenous bone. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 1997;55(11):1281-6.
25. Roberts TT, Rosenbaum AJ. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. *Organogenesis*. 2012;8(4):114-24.
26. McKee MD. Management of segmental bony defects: the role of osteoconductive orthobiologics. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2006;14(10 Spec No.):S163-7.
27. Finkemeier CG. Bone-grafting and bone-graft substitutes. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2002;84(3):454-64.
28. Misch CM. Autogenous Bone Grafting for Dental Implant. In: Raymond J. Fonseca HDB, John D. Matheson, editor. *Oral and maxillofacial surgery*. 1. 2 ed2009. p. 407-27.
29. Younger EM, Chapman MW. Morbidity at bone graft donor sites. *Journal of orthopaedic trauma*. 1989;3(3):192-5.
30. Tomford WW. Bone allografts: past, present and future. *Cell and tissue banking*. 2000;1(2):105-9.
31. Lyford RH, Mills MP, Knapp CI, Scheyer ET, Mellonig JT. Clinical evaluation of freeze-dried block allografts for alveolar ridge augmentation: a case series. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2003;23(5):417-25.
32. Boyan BD, Ranly DM, McMillan J, Sunwoo M, Roche K, Schwartz Z. Osteoinductive ability of human allograft formulations. *Journal of periodontology*. 2006;77(9):1555-63.
33. Buser D, Hoffmann B, Bernard JP, Lussi A, Mettler D, Schenk RK. Evaluation of filling materials in membrane-protected bone defects. A comparative

- histomorphometric study in the mandible of miniature pigs. *Clinical oral implants research*. 1998;9(3):137-50.
34. Jensen SS, Aaboe M, Pinholt EM, Hjorting-Hansen E, Melsen F, Ruyter IE. Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1996;11(1):55-66.
35. Piecuch JF, Ponichtera A, Nikoukari H. Long-term evaluation of porous hydroxyapatite blocks for alveolar ridge augmentation. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 1990;19(3):147-50.
36. Hjorting-Hansen E, Worsaae N, Lemons JE. Histologic response after implantation of porous hydroxylapatite ceramic in humans. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1990;5(3):255-63.
37. Ewers R. Maxilla sinus grafting with marine algae derived bone forming material: a clinical report of long-term results. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2005;63(12):1712-23.
38. Thorwarth M, Wehrhan F, Srouf S, Schultze-Mosgau S, Felszeghy E, Bader RD, et al. Evaluation of substitutes for bone: comparison of microradiographic and histological assessments. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2007;45(1):41-7.
39. Schwartz Z, Weesner T, van Dijk S, Cochran DL, Mellonig JT, Lohmann CH, et al. Ability of deproteinized cancellous bovine bone to induce new bone formation. *Journal of periodontology*. 2000;71(8):1258-69.
40. Wenz B, Oesch B, Horst M. Analysis of the risk of transmitting bovine spongiform encephalopathy through bone grafts derived from bovine bone. *Biomaterials*. 2001;22(12):1599-606.
41. Mellonig JT. Donor selection, testing, and inactivation of the HIV virus in freeze-dried bone allografts. *Practical periodontics and aesthetic dentistry : PPAD*. 1995;7(6):13-22; quiz 3.
42. Taylor JC, Cuff SE, Leger JP, Morra A, Anderson GI. In vitro osteoclast resorption of bone substitute biomaterials used for implant site augmentation: a pilot study. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2002;17(3):321-30.
43. Wilson CJ, Clegg RE, Leavesley DI, Pearcy MJ. Mediation of biomaterial-cell interactions by adsorbed proteins: a review. *Tissue engineering*. 2005;11(1-2):1-18.
44. Bagnò A, Di Bello C. Surface treatments and roughness properties of Ti-based biomaterials. *Journal of materials science Materials in medicine*. 2004;15(9):935-49.
45. Buser D, Broggin N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, et al. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *Journal of dental research*. 2004;83(7):529-33.
46. Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *Journal of biomedical materials research*. 1991;25(7):889-902.
47. Böhner M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. *Injury*. 2000;31 Suppl 4:37-47.
48. Jensen SS, Broggin N, Hjorting-Hansen E, Schenk R, Buser D. Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clinical oral implants research*. 2006;17(3):237-43.
49. Jensen SS, Yeo A, Dard M, Hunziker E, Schenk R, Buser D. Evaluation of a novel biphasic calcium phosphate in standardized bone defects: a histologic and

histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clinical oral implants research*. 2007;18(6):752-60.

50. von Arx T, Cochran DL, Hermann JS, Schenk RK, Higginbottom FL, Buser D. Lateral ridge augmentation and implant placement: an experimental study evaluating implant osseointegration in different augmentation materials in the canine mandible. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2001;16(3):343-54.

51. Vitale-Brovarone C, Verne E, Robiglio L, Martinasso G, Canuto RA, Muzio G. Biocompatible glass-ceramic materials for bone substitution. *Journal of materials science Materials in medicine*. 2008;19(1):471-8.

52. Jensen OT, Shulman LB, Block MS, Iacono VJ. Report of the Sinus Consensus Conference of 1996. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1998;13 Suppl:11-45.

53. Smiler DG, Holmes RE. Sinus lift procedure using porous hydroxyapatite: a preliminary clinical report. *The Journal of oral implantology*. 1987;13(2):239-53.

54. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *Journal of oral surgery (American Dental Association : 1965)*. 1980;38(8):613-6.

55. Misch CE. Maxillary sinus augmentation for endosteal implants: organized alternative treatment plans. *The International journal of oral implantology : implantologist*. 1987;4(2):49-58.

56. Wood RM, Moore DL. Grafting of the maxillary sinus with intraorally harvested autogenous bone prior to implant placement. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1988;3(3):209-14.

57. Kent JN, Block MS. Simultaneous maxillary sinus floor bone grafting and placement of hydroxylapatite-coated implants. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 1989;47(3):238-42.

58. Lindgren C, Mordenfeld A, Hallman M. A prospective 1-year clinical and radiographic study of implants placed after maxillary sinus floor augmentation with synthetic biphasic calcium phosphate or deproteinized bovine bone. *Clinical implant dentistry and related research*. 2012;14(1):41-50.

59. Lundgren S, Andersson S, Sennerby L. Spontaneous bone formation in the maxillary sinus after removal of a cyst: coincidence or consequence? *Clinical implant dentistry and related research*. 2003;5(2):78-81.

60. Thor A, Sennerby L, Hirsch JM, Rasmusson L. Bone formation at the maxillary sinus floor following simultaneous elevation of the mucosal lining and implant installation without graft material: an evaluation of 20 patients treated with 44 Astra Tech implants. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2007;65(7 Suppl 1):64-72.

61. Aghaloo TL, Moy PK. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2007;22 Suppl:49-70.

62. Urist MR. Bone: transplants, implants, derivatives, and substitutes--a survey of research of the past decade. *Instructional course lectures*. 1960;17:184-95.

63. Froum SJ, Tarnow DP, Wallace SS, Rohrer MD, Cho SC. 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. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 1998;18(6):528-43.

64. Lorenzetti M, Mozzati M, Campanino PP, Valente G. Bone augmentation of the inferior floor of the maxillary sinus with autogenous bone or composite bone grafts: a histologic-histomorphometric preliminary report. *The International journal of oral & maxillofacial implants.* 1998;13(1):69-76.
65. Jensen OT, Sennerby L. Histologic analysis of clinically retrieved titanium microimplants placed in conjunction with maxillary sinus floor augmentation. *The International journal of oral & maxillofacial implants.* 1998;13(4):513-21.
66. 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.
67. Dennis G, Smiler MS, Michelle Soltan Ghostine. Contemporary Sinus Lift Subantral Surgery and Graft. In: Raymond J. Fonseca HDB, John D. Matheson, editor. *Oral and maxillofacial surgery.* 1. 2 ed 2009. p. 458-70.
68. Smiler DG, Johnson PW, Lozada JL, Misch C, Rosenlicht JL, Tatum OH, Jr., 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.
69. H G. Upper respiratory tract. In: CM IG, editor. *Anatomy of the human body.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1967.
70. H S. Oral anatomy. In *The nerves of the head and neck.* 3 ed. St Louis: CV Mosby; 1960.
71. PJ D. Anatomy and histology. In: Donald PJ GJ, Rice DH, editor. *The sinuses.* New York: Raven Press; 1994.
72. Provenza DV SW. In *Nasal passage and paranasal sinuses. Oral histology.* 2 ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986.
73. Elian N, Wallace S, Cho SC, Jalbout ZN, Froum S. Distribution of the maxillary artery as it relates to sinus floor augmentation. *The International journal of oral & maxillofacial implants.* 2005;20(5):784-7.
74. Flanagan D. Arterial supply of maxillary sinus and potential for bleeding complication during lateral approach sinus elevation. *Implant dentistry.* 2005;14(4):336-8.
75. Solar P, Geyerhofer U, Traxler H, Windisch A, Ulm C, Watzek G. Blood supply to the maxillary sinus relevant to sinus floor elevation procedures. *Clinical oral implants research.* 1999;10(1):34-44.
76. Marks SC. Acute sinusitis in the rabbit: a new rhinogenic model. *The Laryngoscope.* 1997;107(12 Pt 1):1579-85.
77. KÖYBAŞIOĞLU A, İLERİ F, BEDER L, İNAL E. TAVŞAN MAKSİLLER SİNÜS ANATOMİSİ.
78. John Chitty AR. Ear and sinus surgery. In: Frances Harcourt-Brown JC, editor. *BSAVA Manual of Rabbit Surgery, Dentistry and Imaging* 2013.
79. Mendes BB, Gomez-Florit M, Babo PS, Domingues RM, Reis RL, Gomes ME. Blood derivatives awaken in regenerative medicine strategies to modulate wound healing. *Advanced drug delivery reviews.* 2018;129:376-93.
80. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature.* 2008;453(7193):314-21.
81. Babo PS, Reis RL, Gomes ME. Periodontal tissue engineering: current strategies and the role of platelet rich hemoderivatives. *Journal of Materials Chemistry B.* 2017;5(20):3617-28.
82. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue engineering Part B, Reviews.* 2017;23(1):83-99.

83. Mishra A, Woodall J, Jr., Vieira A. Treatment of tendon and muscle using platelet-rich plasma. *Clinics in sports medicine*. 2009;28(1):113-25.
84. Zhu Y, Yuan M, Meng HY, Wang AY, Guo QY, Wang Y, et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis and cartilage*. 2013;21(11):1627-37.
85. Macri L, Silverstein D, Clark RA. Growth factor binding to the pericellular matrix and its importance in tissue engineering. *Advanced drug delivery reviews*. 2007;59(13):1366-81.
86. Zielins ER, Atashroo DA, Maan ZN, Duscher D, Walmsley GG, Hu M, et al. Wound healing: an update. *Regenerative medicine*. 2014;9(6):817-30.
87. Chen GY, Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nature reviews Immunology*. 2010;10(12):826-37.
88. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound repair and regeneration*. 2008;16(5):585-601.
89. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood reviews*. 2015;29(3):153-62.
90. Klinger MH, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *Journal of interferon & cytokine research*. 2002;22(9):913-22.
91. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;105(S 06):S13-S33.
92. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E. Platelets and wound healing. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*. 2008;13:3532-48.
93. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;114(09):449-58.
94. Behm B, Babilas P, Landthaler M, Schreml S. Cytokines, chemokines and growth factors in wound healing. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;26(7):812-20.
95. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009;27(3):158-67.
96. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 1997;55(11):1294-9.
97. Anitua E, Prado R, Azkargorta M, Rodriguez-Suárez E, Iloro I, Casado-Vela J, et al. High-throughput proteomic characterization of plasma rich in growth factors (PRGF–Endoret)-derived fibrin clot interactome. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2015;9(11):E1-E12.
98. Anitua E, Prado R, Padilla S, Orive G. Platelet-rich plasma scaffolds for tissue engineering: more than just growth factors in three dimensions. *Platelets*. 2015;26(3):281-2.
99. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andía I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends in biotechnology*. 2006;24(5):227-34.
100. Chen F-M, An Y, Zhang R, Zhang M. New insights into and novel applications of release technology for periodontal reconstructive therapies. *Journal of controlled release*. 2011;149(2):92-110.
101. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;62(4):489-96.

102. Preeja C, Arun S. Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration. *The Saudi Journal for Dental Research*. 2014;5(2):117-22.
103. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant dentistry*. 2001;10(4):225-8.
104. Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Krol W, Wielkoszynski T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2007;89(3):417-20.
105. Burnouf T, Chou ML, Wu YW, Su CY, Lee LW. Antimicrobial activity of platelet (PLT)-poor plasma, PLT-rich plasma, PLT gel, and solvent/detergent-treated PLT lysate biomaterials against wound bacteria. *Transfusion*. 2013;53(1):138-46.
106. Krijgsveld J, Zaat SA, Meeldijk J, van Veelen PA, Fang G, Poolman B, et al. Thrombocidins, microbicidal proteins from human blood platelets, are C-terminal deletion products of CXC chemokines. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(27):20374-81.
107. Tew JG, Roberts RR, Donaldson DM. Release of beta-lysin from platelets by thrombin and by a factor produced in heparinized blood. *Infection and immunity*. 1974;9(1):179-86.
108. Schilephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2002;31(5):469-84.
109. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;101(3):e45-50.
110. Yu J, Ustach C, Kim HR. Platelet-derived growth factor signaling and human cancer. *Journal of biochemistry and molecular biology*. 2003;36(1):49-59.
111. Winkler R, Pasleau F, Boussif N, Hodzic D. [The IGF system: summary and recent data]. *Revue medicale de Liege*. 2000;55(7):725-39.
112. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plastic and reconstructive surgery*. 2001;107(1):229-37; discussion 38-9.
113. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, da Cruz Pacheco I, Correa do Amaral RJ, Granjeiro JM, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem cell research & therapy*. 2013;4(3):67.
114. Hatakeyama I, Marukawa E, Takahashi Y, Omura K. Effects of platelet-poor plasma, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin on healing of extraction sockets with buccal dehiscence in dogs. *Tissue engineering Part A*. 2014;20(3-4):874-82.
115. Ranly DM, McMillan J, Keller T, Lohmann CH, Meunch T, Cochran DL, et al. Platelet-derived growth factor inhibits demineralized bone matrix-induced intramuscular cartilage and bone formation. A study of immunocompromised mice. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2005;87(9):2052-64.
116. Intini G, Andreana S, Intini FE, Buhite RJ, Bobek LA. Calcium sulfate and platelet-rich plasma make a novel osteoinductive biomaterial for bone regeneration. *Journal of translational medicine*. 2007;5:13.
117. Martineau I, Lacoste E, Gagnon G. Effects of calcium and thrombin on growth factor release from platelet concentrates: kinetics and regulation of endothelial cell proliferation. *Biomaterials*. 2004;25(18):4489-502.

118. Matsui M, Tabata Y. Enhanced angiogenesis by multiple release of platelet-rich plasma contents and basic fibroblast growth factor from gelatin hydrogels. *Acta biomaterialia*. 2012;8(5):1792-801.
119. Messori MR, Nagata MJ, Dornelles RC, Bomfim SR, Furlaneto FA, de Melo LG, et al. Bone healing in critical-size defects treated with platelet-rich plasma activated by two different methods. A histologic and histometric study in rat calvaria. *Journal of periodontal research*. 2008;43(6):723-9.
120. Pallotta I, Kluge JA, Moreau J, Calabrese R, Kaplan DL, Balduini A. Characteristics of platelet gels combined with silk. *Biomaterials*. 2014;35(11):3678-87.
121. Wang HL, Avila G. Platelet rich plasma: myth or reality? *European journal of dentistry*. 2007;1(4):192-4.
122. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2012;28(7):998-1009.
123. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, 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):3-9.
124. Magalon J, Bausset O, Serratrice N, Giraudou L, Aboudou H, Veran J, et al. Characterization and comparison of 5 platelet-rich plasma preparations in a single-donor model. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2014;30(5):629-38.
125. Everts PA, Hoffmann J, Weibrich G, Mahoney CB, Schonberger JP, van Zundert A, et al. Differences in platelet growth factor release and leucocyte kinetics during autologous platelet gel formation. *Transfusion medicine (Oxford, England)*. 2006;16(5):363-8.
126. Lech M, Anders HJ. Macrophages and fibrosis: How resident and infiltrating mononuclear phagocytes orchestrate all phases of tissue injury and repair. *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1832(7):989-97.
127. Nathan CF. Secretory products of macrophages. *The Journal of clinical investigation*. 1987;79(2):319-26.
128. Anitua E, Zalduendo MM, Alkhraisat MH, Orive G. Release kinetics of platelet-derived and plasma-derived growth factors from autologous plasma rich in growth factors. *Annals of anatomy = Anatomischer Anzeiger : official organ of the Anatomische Gesellschaft*. 2013;195(5):461-6.
129. Yin W, Qi X, Zhang Y, Sheng J, Xu Z, Tao S, et al. Advantages of pure platelet-rich plasma compared with leukocyte- and platelet-rich plasma in promoting repair of bone defects. *Journal of translational medicine*. 2016;14:73.
130. Zhou Y, Zhang J, Wu H, Hogan MV, Wang JH. The differential effects of leukocyte-containing and pure platelet-rich plasma (PRP) on tendon stem/progenitor cells - implications of PRP application for the clinical treatment of tendon injuries. *Stem cell research & therapy*. 2015;6:173.
131. Kalen A, Wahlstrom O, Linder CH, Magnusson P. The content of bone morphogenetic proteins in platelets varies greatly between different platelet donors. *Biochemical and biophysical research communications*. 2008;375(2):261-4.

132. Crespo-Diaz R, Behfar A, Butler GW, Padley DJ, Sarr MG, Bartunek J, et al. Platelet lysate consisting of a natural repair proteome supports human mesenchymal stem cell proliferation and chromosomal stability. *Cell transplantation*. 2011;20(6):797-811.
133. Fekete N, Gadelorge M, Furst D, Maurer C, Dausend J, Fleury-Cappellesso S, et al. Platelet lysate from whole blood-derived pooled platelet concentrates and apheresis-derived platelet concentrates for the isolation and expansion of human bone marrow mesenchymal stromal cells: production process, content and identification of active components. *Cytotherapy*. 2012;14(5):540-54.
134. Bernardi M, Agostini F, Chiericato K, Amati E, Durante C, Rassa M, et al. The production method affects the efficacy of platelet derivatives to expand mesenchymal stromal cells in vitro. *Journal of translational medicine*. 2017;15(1):90.
135. Babo PS, Cai X, Plachokova AS, Reis RL, Jansen JA, Gomes ME, et al. The Role of a Platelet Lysate-Based Compartmentalized System as a Carrier of Cells and Platelet-Origin Cytokines for Periodontal Tissue Regeneration. *Tissue engineering Part A*. 2016;22(19-20):1164-75.
136. Fortunato TM, Beltrami C, Emanuelli C, De Bank PA, Pula G. Platelet lysate gel and endothelial progenitors stimulate microvascular network formation in vitro: tissue engineering implications. *Scientific reports*. 2016;6:25326.
137. Santo VE, Gomes ME, Mano JF, Reis RL. Chitosan-chondroitin sulphate nanoparticles for controlled delivery of platelet lysates in bone regenerative medicine. *J Tissue Eng Regen Med*. 2012;6 Suppl 3:s47-59.
138. Clark RA. Fibrin and wound healing. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;936:355-67.
139. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;936:11-30.
140. 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 endodontics*. 2006;101(3):e37-44.
141. van Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P. Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;936:426-37.
142. Loike JD, Sodeik B, Cao L, Leucona S, Weitz JI, Detmers PA, et al. CD11c/CD18 on neutrophils recognizes a domain at the N terminus of the A alpha chain of fibrinogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991;88(3):1044-8.
143. Lanir N, Ciano PS, Van de Water L, McDonagh J, Dvorak AM, Dvorak HF. Macrophage migration in fibrin gel matrices. II. Effects of clotting factor XIII, fibronectin, and glycosaminoglycan content on cell migration. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1988;140(7):2340-9.
144. Gray AJ, Bishop JE, Reeves JT, Laurent GJ. A alpha and B beta chains of fibrinogen stimulate proliferation of human fibroblasts. *Journal of cell science*. 1993;104 (Pt 2):409-13.
145. Badiavas EV, Abedi M, Butmarc J, Falanga V, Quesenberry P. Participation of bone marrow derived cells in cutaneous wound healing. *Journal of cellular physiology*. 2003;196(2):245-50.
146. Marktl W, Rudas B. The effect of factor XIII on wound granulation in the rat. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica*. 1974;32(2-3):578-81.

147. 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 endodontics*. 2003;95(5):521-8.
148. Kawamura M, Urist MR. Human fibrin is a physiologic delivery system for bone morphogenetic protein. *Clinical orthopaedics and related research*. 1988(235):302-10.
149. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;101(3):e56-60.
150. Nishimoto S, Fujita K, Sotsuka Y, Kinoshita M, Fujiwara T, Kawai K, et al. Growth Factor Measurement and Histological Analysis in Platelet Rich Fibrin: A Pilot Study. *Journal of maxillofacial and oral surgery*. 2015;14(4):907-13.
151. Chignon-Sicard B, Georgiou CA, Fontas E, David S, Dumas P, Ihrari T, et al. Efficacy of leukocyte- and platelet-rich fibrin in wound healing: a randomized controlled clinical trial. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130(6):819e-29e.
152. Clark D, Rajendran Y, Paydar S, Ho S, Cox D, Ryder M, et al. Advanced platelet-rich fibrin and freeze-dried bone allograft for ridge preservation: A randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontology*. 2018;89(4):379-87.
153. Torreggiani E, Perut F, Roncuzzi L, Zini N, Baglio SR, Baldini N. Exosomes: novel effectors of human platelet lysate activity. *European cells & materials*. 2014;28:137-51; discussion 51.
154. Aatonen MT, Ohman T, Nyman TA, Laitinen S, Gronholm M, Siljander PR. Isolation and characterization of platelet-derived extracellular vesicles. *Journal of extracellular vesicles*. 2014;3.
155. Guo SC, Tao SC, Yin WJ, Qi X, Yuan T, Zhang CQ. Exosomes derived from platelet-rich plasma promote the re-epithelization of chronic cutaneous wounds via activation of YAP in a diabetic rat model. *Theranostics*. 2017;7(1):81-96.
156. Arraud N, Linares R, Tan S, Gounou C, Pasquet JM, Mornet S, et al. Extracellular vesicles from blood plasma: determination of their morphology, size, phenotype and concentration. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2014;12(5):614-27.
157. Patino MG, Neiders ME, Andreana S, Noble B, Cohen RE. Collagen: an overview. *Implant dentistry*. 2002;11(3):280-5.
158. Gelse K, Poschl E, Aigner T. Collagens--structure, function, and biosynthesis. *Advanced drug delivery reviews*. 2003;55(12):1531-46.
159. Miyata T, Taira T, Noishiki Y. Collagen engineering for biomaterial use. *Clinical materials*. 1992;9(3-4):139-48.
160. Hammarström L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. *Journal of clinical periodontology*. 1997;24(9 Pt 2):658-68.
161. Gestrelius S, Andersson C, Johansson AC, Persson E, Brodin A, Rydhag L, et al. Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. *Journal of clinical periodontology*. 1997;24(9 Pt 2):678-84.
162. Heijl L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *Journal of clinical periodontology*. 1997;24(9 Pt 2):693-6.
163. Mellonig JT. Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: technique and clinical and histologic case report. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 1999;19(1):8-19.

164. Lyngstadaas SP, Lundberg E, Ekdahl H, Andersson C, Gestrelus S. Autocrine growth factors in human periodontal ligament cells cultured on enamel matrix derivative. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(2):181-8.
165. Van der Pauw MT, Van den Bos T, Everts V, Beertsen W. Enamel matrix-derived protein stimulates attachment of periodontal ligament fibroblasts and enhances alkaline phosphatase activity and transforming growth factor beta1 release of periodontal ligament and gingival fibroblasts. *Journal of periodontology*. 2000;71(1):31-43.
166. Bokan I, Bill JS, Schlagenhaut U. Primary flap closure combined with Emdogain alone or Emdogain and Cerasorb in the treatment of intra-bony defects. *Journal of clinical periodontology*. 2006;33(12):885-93.
167. Dori F, Arweiler N, Gera I, Sculean A. Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with either a natural bone mineral or beta-tricalcium phosphate. *Journal of periodontology*. 2005;76(12):2236-43.
168. Guida L, Annunziata M, Belardo S, Farina R, Scabbia A, Trombelli L. Effect of autogenous cortical bone particulate in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intraosseous defects. *Journal of periodontology*. 2007;78(2):231-8.
169. Gurinsky BS, Mills MP, Mellonig JT. Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel matrix derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *Journal of periodontology*. 2004;75(10):1309-18.
170. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Nedic M, Aleksic Z, Kenney EB. A comparison between enamel matrix proteins used alone or in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Journal of periodontology*. 2000;71(7):1110-6.
171. Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Gera I. Clinical and histologic evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2005;25(2):139-47.
172. Velasquez-Plata D, Scheyer ET, Mellonig JT. Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *Journal of periodontology*. 2002;73(4):433-40.
173. Berberi A, Al-Nemer F, Hamade E, Noujeim Z, Badran B, Zibara K. Mesenchymal stem cells with osteogenic potential in human maxillary sinus membrane: an in vitro study. *Clinical oral investigations*. 2017;21(5):1599-609.
174. 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.
175. Srouji S, Kizhner T, Ben David D, Riminucci M, Bianco P, Livne E. The Schneiderian membrane contains osteoprogenitor cells: in vivo and in vitro study. *Calcified tissue international*. 2009;84(2):138-45.
176. Altintas NY, Senel FC, Kayipmaz S, Taskesen F, Pampu AA. Comparative radiologic analyses of newly formed bone after maxillary sinus augmentation with and without bone grafting. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2013;71(9):1520-30.
177. de Oliveira GR, Olate S, Cavalieri-Pereira L, Pozzer L, Asprino L, de Moraes M, et al. Maxillary sinus floor augmentation using blood without graft material.

Preliminary results in 10 patients. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2013;71(10):1670-5.

178. H. Melcher A, J. Dreyer C. Protection of the blood clot in healing circumscribed bone defects 1962.

179. Moon JW, Sohn DS, Heo JU, Shin HI, Jung JK. New bone formation in the maxillary sinus using peripheral venous blood alone. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2011;69(9):2357-67.

180. Xu H, Shimizu Y, Ooya K. Histomorphometric study of the stability of newly formed bone after elevation of the floor of the maxillary sinus. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2005;43(6):493-9.

181. Cicconetti A, Sacchetti B, Bartoli A, Michienzi S, Corsi A, Funari A, et al. Human maxillary tuberosity and jaw periosteum as sources of osteoprogenitor cells for tissue engineering. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2007;104(5):618.e1-12.

182. Kim J, McBride S, Tellis B, Alvarez-Urena P, Song YH, Dean DD, et al. Rapid-prototyped PLGA/ β -TCP/hydroxyapatite nanocomposite scaffolds in a rabbit femoral defect model. *Biofabrication*. 2012;4(2):025003.

183. Sezer U, Billur D, Huri G, Yilgor Huri P, Aksoy EA, Terzioglu H, et al. In Vivo Performance of Poly(ϵ -caprolactone) Constructs Loaded with Gentamicin Releasing Composite Microspheres for Use in Bone Regeneration. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*. 2014;4.

184. Faria PE, Okamoto R, Bonilha-Neto RM, Xavier SP, Santos AC, Salata LA. Immunohistochemical, tomographic and histological study on onlay iliac grafts remodeling. *Clinical oral implants research*. 2008;19(4):393-401.

185. Garg AK. Augmentation grafting of the maxillary sinus for placement of dental implants: anatomy, physiology, and procedures. *Implant dentistry*. 1999;8(1):36-46.

186. Stern A, Green J. Sinus lift procedures: an overview of current techniques. *Dental clinics of North America*. 2012;56(1):219-x.

187. Watanabe K, Niimi A, Ueda M. Autogenous bone grafts in the rabbit maxillary sinus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1999;88(1):26-32.

188. Forsgren K, Stierna P, Kumlien J, Carlsöö B. Regeneration of maxillary sinus mucosa following surgical removal. Experimental study in rabbits. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1993;102(6):459-66.

189. Illum L. Nasal delivery. The use of animal models to predict performance in man. *J Drug Target*. 1996;3(6):427-42.

190. Albrektsson T. Repair of bone grafts. A vital microscopic and histological investigation in the rabbit. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1980;14(1):1-12.

191. Trindade-Suedam IK, de Moraes JAND, Faeda RS, Leite FRM, Tosoni GM, Neto CB, et al. Bioglass associated with leukocyte-poor platelet-rich plasma in the rabbit maxillary sinus: histomorphometric, densitometric, and fractal analysis. *The Journal of oral implantology*. 2010;36(5):333-43.

192. 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.

193. Choi Y, Yun J-H, Kim C-S, Choi S-H, Chai J-K, Jung U-W. Sinus augmentation using absorbable collagen sponge loaded with *Escherichia coli*-

expressed recombinant human bone morphogenetic protein 2 in a standardized rabbit sinus model: a radiographic and histologic analysis. *Clinical oral implants research*. 2012;23(6):682-9.

194. Tseng C-L, Hsu P-c, Wei L-g, Wu T-h, Shen L-h, Chang GW, et al. Effect of platelet-rich plasma mixed with a polymeric bone filling material on sinus floor augmentation in rabbits. *Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications*. 2013;25.

195. Jungner M, Cricchio G, Salata LA, Sennerby L, Lundqvist C, Hulcrantz M, et al. On the Early Mechanisms of Bone Formation after Maxillary Sinus Membrane Elevation: An Experimental Histological and Immunohistochemical Study. *Clinical implant dentistry and related research*. 2015;17(6):1092-102.

196. de Molon RS, Magalhaes-Tunes FS, Semedo CV, Furlan RG, de Souza LGL, de Souza Falmi AP, et al. A randomized clinical trial evaluating maxillary sinus augmentation with different particle sizes of demineralized bovine bone mineral: histological and immunohistochemical analysis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2019;48(6):810-23.

197. Sohn DS, Moon JW, Lee WH, Kim SS, Kim CW, Kim KT, et al. Comparison of new bone formation in the maxillary sinus with and without bone grafts: immunochemical rabbit study. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2011;26(5):1033-42.

198. 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.

199. Sohn D-S, Moon Y-S. Histomorphometric study of rabbit's maxillary sinus augmentation with various graft materials. *Anat Cell Biol*. 2018;51(Suppl 1):S1-S12.

200. 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.

201. Pripatnanont P, Nuntanarant T, Vongvatcharanon S, Phurisat K. The primacy of platelet-rich fibrin on bone regeneration of various grafts in rabbit's calvarial defects. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013;41(8):e191-e200.

202. 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 Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(5):583-92.

203. Ocak H, Kutuk N, Demetoglu U, Balcıoglu E, Ozdamar S, Alkan A. Comparison of Bovine Bone-Autogenic Bone Mixture Versus Platelet-Rich Fibrin for Maxillary Sinus Grafting: Histologic and Histomorphologic Study. *The Journal of oral implantology*. 2017;43(3):194-201.

204. Peker E, Karaca IR, Yildirim B. Experimental Evaluation of the Effectiveness of Demineralized Bone Matrix and Collagenated Heterologous Bone Grafts Used Alone or in Combination with Platelet-Rich Fibrin on Bone Healing in Sinus Floor Augmentation. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2016;31(2):e24-31.


205. Diab M, Hammuda A, Ghanem A, El Bolok AH. Comparative Histomorphometric and radiographic study to evaluate Collagen plug versus platelets rich Fibrin in bone Formation in maxillary sinus lifting. *DENTAL JOURNAL*. 2017;63(1331):1338.

206. Mihaela M, Anca R, Dorelia C. SINUS LIFT USING A-PRF AND CERABONE AND SIMULTANEOUS INSERTION OF IMPLANTS-CASE REPORT. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*. 2016;8(2).
207. Choukroun J. Advanced PRF, & i-PRF: platelet concentrates or blood concentrates. *J Periodontal Med Clin Pract*. 2014;1(1):3.
208. Zirk M, Fienitz T, Edel R, Kreppel M, Dreiseidler T, Rothamel D. Prevention of post-operative bleeding in hemostatic compromised patients using native porcine collagen fleeces-retrospective study of a consecutive case series. *Oral and maxillofacial surgery*. 2016;20(3):249-54.
209. Kim DM, Lim HC, Hong JY, Shin SI, Chung JH, Herr Y, et al. Validity of Collagen Plugs for Ridge Preservation in a Canine Model. *Implant dentistry*. 2017;26(6):892-8.
210. Sohn DS, Moon JW, Moon KN, Cho SC, Kang PS. New bone formation in the maxillary sinus using only absorbable gelatin sponge. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2010;68(6):1327-33.
211. Gülşen U, Dereci Ö. Evaluation of New Bone Formation in Sinus Floor Augmentation With Injectable Platelet-Rich Fibrin-Soaked Collagen Plug: A Pilot Study. *Implant dentistry*. 2019.
212. 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 : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2005;63(3):370-6.
213. Hokugo A, Ozeki M, Kawakami O, Sugimoto K, Mushimoto K, Morita S, et al. Augmented bone regeneration activity of platelet-rich plasma by biodegradable gelatin hydrogel. *Tissue engineering*. 2005;11(7-8):1224-33.
214. Cha JK, Lee JS, Kim MS, Choi SH, Cho KS, Jung UW. Sinus augmentation using BMP-2 in a bovine hydroxyapatite/collagen carrier in dogs. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41(1):86-93.
215. Kim YJ, de Molon RS, Horiguti FR, Contador GP, Coelho MA, Mascarenhas VI, et al. Vertical Bone Augmentation Using Deproteinized Bovine Bone Mineral, Absorbable Collagen Sponge, and Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2: An In Vivo Study in Rabbits. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2018;33(3):512-22.
216. Birang R, Abouei MS, Razavi SM, Zia P, Soolari A. The effect of an enamel matrix derivative (Emdogain) combined with bone ceramic on bone formation in mandibular defects: a histomorphometric and immunohistochemical study in the canine. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:196791-.
217. Potijanyakul P, Sattayasansakul W, Pongpanich S, Leepong N, Kintarak S. Effects of enamel matrix derivative on bioactive glass in rat calvarium defects. *The Journal of oral implantology*. 2010;36(3):195-204.
218. Cornelini R, Scarano A, Piattelli M, Andreana S, Covani U, Quaranta A, et al. Effect of enamel matrix derivative (Emdogain) on bone defects in rabbit tibias. *The Journal of oral implantology*. 2004;30(2):69-73.
219. Franke Stenport V, Johansson CB. Enamel matrix derivative and titanium implants. *Journal of clinical periodontology*. 2003;30(4):359-63.


8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 11.07.2019-E.23625



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Dr.Öğretim Üyesi Uğur GÜLŞEN
Bülent Ecevit Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı


Daha önce 29.01.2018 tarih ve E.3927 sayılı yazımız ile onay alan, araştırmacı grubu Uğur GÜLŞEN, Hüseyin GÜLCAN, Ferhat GENECİ, Muhammet Bora UZUNER, Pınar BAYRAM, Deniz BİLLUR ve Hakan Hamdi ÇELİK'ten oluşan G.Ü.ET-17.087 kod numaralı ve "*Farklı Biyomateryallerin Maksiller Sinüs Ogmentasyonundaki Etkinliklerinin Histolojik ve Mikro Bilgisayarlı Tomografi Analizi ile Değerlendirilmesi*" başlıklı araştırma önerisi ile ilgili alınan 19.06.2019 tarihli dilekçe konusu Kurulumuzun 28.06.2019 tarih ve 05 sayılı toplantısında incelenmiş olup,


Çalışmanızda mikro bilgisayarlı tomografi analizi yapılması hedeflenmesine rağmen planlanan mikro bilgisayarlı tomografi analizin yapılamaması nedeniyle, çalışmanızın başlığının "*Farklı Biyomateryallerin Maksiller Sinüs Ogmentasyonundaki Etkinliklerinin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi*" olarak değiştirilmesi ile araştırmacı grubundan Hakan Hamdi ÇELİK, Muhammet Bora UZUNER ve Ferhat GENECİ'nin ayrılması ile ilgili talebin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Ek: 1 Liste





Evrakı Doğrulamak İçin: <https://belgedogrulama.gazi.edu.tr/belgeDogrulama.aspx>
Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
© Baskın: belgedogrulama.gazi.edu.tr - İnternet: belgedogrulama.gazi.edu.tr

Pin: 38632
Bilgi için: Ayfer Çekmez
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No: 0312 19 61

Ek 2. İntihal Beyan Formu

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında yürütülen "Farklı Biyomateryallerin Maksiller Sinüs Ogmentasyonundaki Etkinliklerinin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı tez için akademik intihal engelleme programında yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdadır.

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz. 10/06/ 2020

Hüseyin Gülcan



Uğur Gülşen



BENZERLİK ORANLARI: %4

Ek: İntihal tespit programı çıktısı

Ek 3. İntihal Tespit Programı Çıktısı

Farklı Biyomateryallerin Maksiller Sinüs Ogmentasyonundaki Etkinliklerinin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi

ORIJINALLIK RAPORU

%4	%2	%2	%3
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	openaccess.inonu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
2	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
3	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<%1
4	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	<%1
5	Submitted to Istanbul Bilgi University Öğrenci Ödevi	<%1
6	webftp.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	www.tod.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1

9	FAYDACI, Gökhan, TARHAN, Fatih, ERYILDIRIM, Bilal, KORUR, Mücahit, GÜL, Aylin Ege and KUYUMCUOĞLU, Uğur. "Yüzeyel mesane tümörlerinde P53, BCL-2 ve CD34 düzeylerinin immunohistokimyasal yöntemle değerlendirilmesi ve nüksü öngörmedeki değerleri", Türk Üroloji Derneği, 2008. Yayın	<% 1
10	earsiv.etu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	www.dovepress.com İnternet Kaynağı	<% 1
12	Submitted to Yakın Doğu Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
13	Submitted to Okan Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
14	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
15	vdocuments.site İnternet Kaynağı	<% 1
16	www.turkailehekderg.org İnternet Kaynağı	<% 1
17	link.springer.com İnternet Kaynağı	<% 1

18	cms.galenos.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
19	issuu.com İnternet Kaynağı	<% 1
20	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
21	docs.neu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
22	Submitted to Gaziosmanpasa Universitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
23	pbsciences.org İnternet Kaynağı	<% 1
24	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
25	www.hindawi.com İnternet Kaynağı	<% 1
26	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
27	bezmialemdragoshastanesi.com İnternet Kaynağı	<% 1
28	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
29	hacettepe.dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1

-
- 30** Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi <% 1
Öğrenci Ödevi
-
- 31** Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University <% 1
Öğrenci Ödevi
-
- 32** BALCI, Hatice and TOKER, Hülya. <% 1
"Trombositten zengin fibrin: Özellikleri ve dış
hekimliğinde kullanımı", Gazi Üniversitesi, 2012.
Yayın
-
- 33** "Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish <% 1
Journal of Biochemistry, 2015
Yayın
-

Alıntılar çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat



Ek 4. Tez Yazım Değerlendirme Formu

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında yürütülen "Farklı Biyomateryallerin Maksiller Sinüs Ogmentasyonundaki Etkinliklerinin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı ve uzmanlık öğrencisi Hüseyin Gülcan tarafından hazırlanan uzmanlık tezinde;

- DİŞ KAPAK SAYFASI
 - İÇ KAPAK SAYFASI
 - TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI
 - ÖNSÖZ SAYFASI
 - TÜRKÇE ÖZET
 - İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)
 - İÇİNDEKİLER
 - SİMGELER ve KISALTMALAR
 - ŞEKİL DİZİNİ (Gerekli ise)
 - TABLO DİZİNİ (Gerekli ise)
 - GİRİŞ
 - GENEL BİLGİLER
 - GEREÇ ve YÖNTEM
 - BULGULAR
 - TARTIŞMA
 - SONUÇLAR
 - KAYNAKLAR
 - EKLER (Etik kurul onayı vb.)
 - ÖZGEÇMİŞ
 - İNTİHAL RAPORU
 - FORMATLA İLGİLİ DİĞER HUSUSLAR (Alt bölümler, Latince isimler, Ondalık ayraçlar, Metin içerisindeki göndermeler ve kaynak göstermeler, Alıntılar, Dipnotlar, Simgeler ve kısaltmalar vb.)
- Tez yazım kılavuzunda belirtildiği gibi hazırlanmıştır.
Yukarıda belirtilen hususlar tarafımdan kontrol edilmiştir.
Danışmanın Adı-Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Uğur Gülşen

Tarih: 10/06/2020

Kontrol Eden

Adı-Soyadı: Doç. Dr. Nurhat Özkalaycı

Tarih: 12/06/2020

İmza:



İmza:



9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Hüseyin GÜLCAN

Doğum Yeri : Söke

Doğum Tarihi : 21.08.1990

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce

Eğitim Durumu : Lisans (2009-2014)

Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Çalıştığı Kurum : Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği

Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

E-posta : huseyingulcan@windowlive.com

