

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

**ALVEOLER YARIK TEDAVİSİNDE
KEMİK GREFTİYLE BİRLİKTE DEMİNERALİZE
KEMİK ALLOGREFTİ UYGULAMASININ
VOLUMETRİK ANALİZ YÖNTEMİYLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Umut Sinan ERSOY

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır.

ANKARA

2011

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

**ALVEOLER YARIK TEDAVİSİNDE
KEMİK GREFTİYLE BİRLİKTE DEMİNERALİZE
KEMİK ALLOGREFTİ UYGULAMASININ
VOLUMETRİK ANALİZ YÖNTEMİYLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Umut Sinan ERSOY
UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Figen ÖZGÜR

ANKARA

2011

Bu çalışma, jürimiz tarafından Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: **Prof. Dr. Figen ÖZGÜR**
(Hacettepe Üniversitesi) **İmza**

Üye: **Prof. Dr. M. Emin MAVİLİ**
(Hacettepe Üniversitesi) **İmza**

Üye: **Prof. Dr. Tunç ŞAFAK**
(Hacettepe Üniversitesi) **İmza**

Üye: **Prof. Dr. Aycan KAYIKÇIOĞLU**
(Hacettepe Üniversitesi) **İmza**

Üye: **Doç. Dr. Gökhan TUNÇBİLEK**
(Hacettepe Üniversitesi) **İmza**

TEŐEKKÖR

Yazar bu çalışmanın gerçekleőmesine katkılarından dolayı aşağıda adı geçen kiői ve kuruluőlara içtenlikle teőekkör eder.

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Ersoy US., Alveolar yarık tedavisinde kemik greftiyle birlikte demineralize kemik allogrefti uygulamasının volumetrik analiz yöntemiyle değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı uzmanlık tezi. Ankara, 2011. Bu çalışmada, kemik iyileşmesi üzerine doğrudan etkileri olduğu bilinen demineralize kemik allogrefti (DBM) ile beraber otojen kemik grefti kullanılmasının, standart tedavi ile karşılaştırılacak şekilde üç boyutlu volumetrik analizle değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmaya, 2008-2011 yılları aralığında kliniğimizde görülen 18'i kadın, 30'u erkek olmak üzere toplam 48 alveoler yarık hastası, 53 yarık olgusu (5'inde bilateral onarım) dahil edildi. Cerrahi tedavinin uygulandığı sıradaki yaşlarına göre 27 olgu sekonder greftleme grubunda ve 26 olgu tersiyer greftleme grubunda incelendi. Bütün olguların 27'sinde standart kortikokansellöz kemik grefti ile onarımı yapılırken, geriye kalan 26'sında, ek olarak DBM (Dynagraft ® II, Isotis Orthobiologics TM, Irvine, California) uygulaması da yapıldı. Bütün olguların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası erken dönem (2.-3. gün) ve geç dönem (6. ay) bilgisayarlı tomografileri çekildi. Hastaların, tomografik kesitleri "Mimics" (Materialise, Belçika) adlı bilgisayar yazılımının 12.0 versiyonu yardımıyla üç boyutlu volumetrik analizlere tabi tutuldu. Bütün gruplarda ameliyat öncesi alveoler yarık hacmi, konulan greftin hacmi ve 6 ay sonundaki yarığın hacmi ölçülerek istatistiksel analiz yapıldı. Greftleme başarısının, yarık hacmindeki azalma oranı olarak tanımlandığı değer, sekonder greftleme grubunda ortalama %69,53 olarak, tersiyer greftleme grubunda ortalama %53,98 olarak gözlemlendi ($p<0,05$). Sadece kemik grefti ile alveoler yarık onarımı yapılan olgularda yarık hacmindeki azalma oranı ortalama %56,94 iken, kemik greftinin yanında demineralize kemik allogrefti uygulanan olgularda bu oran ortalama %67,06 olarak bulundu ($p<0,05$). Bu çalışmada, otojen kemik grefti ile beraber allojenik kemik materialı kullanımının, daha üstün olduğunun ortaya konmasının yanında; sekonder grupta, her iki ameliyat seçeneğinde gerçekleşen rezorpsiyon oranının tersiyer gruba göre daha az olduğu da gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Alveoler yarık, üç boyutlu volumetrik değerlendirme, demineralize kemik allogrefti.

ABSTRACT

Ersoy US., Evaluation of demineralized bone allograft usage along with bone grafting in treatment of alveolar cleft by means of volumetric analysis. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Department, Ankara, 2011. It was hypothesized that using demineralized bone matrix (DBM) along with autogenous bone grafting may have a positive effect on the results of alveolar bone grafting. In order to test this hypothesis, 3-D volumetric analysis of computed tomography sections was performed. Totally 48 patients (18 female, 30 male) forming 53 alveolar cleft cases (5 of them bilateral) were included in this study. They are categorized as secondary (27 cases) and tertiary (26 cases) according to the timing of surgery and also divided again, into two subgroups as DBM + bone graft, and the only bone graft (27 cases) according to the applied surgical method. 27 of total cases were treated with traditional surgical technique which is alveolar bone grafting and the remaining 26 cases were treated additionally with DBM (Dyna-graft® II, Isotis Orthobiologics TM, Irvine, California) in a one stage operation. Computed tomography scans were obtained preoperatively, early postoperatively (2.-3. day) and 6 months after surgery. The tomographic sections of all patients were analyzed by a computer software called "Mimics" (Materialise, Belgium), version 12.0. In all groups, volume of the cleft, volume of the graft and the residual cleft volume after 6 months of surgery, were calculated on 3-D basis and then statistical analysis was performed. Success of alveolar cleft repair, defined as the mean percentage of decrease in cleft volume, was 69,53% in secondary grafting group and 53,98% in tertiary grafting group ($p < 0,05$). Mean percentage of decrease in cleft volume was observed as 56,94% in bone grafting group and 67,06% in bone grafting + DBM group ($p < 0,05$). In this study, allogenic bone material usage along with autogenous bone grafting was found to have a better outcome in terms of volumetric measures calculated by 3-D analyzing software. Besides, when timing of surgery of alveolar bone grafting is considered, alveolar cleft repair gives better results when it is performed between 6-12 years of age which is the period of mixed dentition.

Keywords: Alveolar cleft, 3-D volumetric analysis, demineralized bone matrix.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Yüz Yarıklarının Embriyolojisi	5
2.1.1. Yüz Gelişimi	5
2.1.2. Primer ve Sekonder Damak Gelişimi	8
2.1.3. Yarık Oluşumundaki Embriyolojik Mekanizmalar	10
2.1.4. Yarık Embriyolojisinde Moleküler ve Genetik Mekanizmalar	15
2.1.5. Klinik Görünümler ve Sınıflandırma	24
2.2. Alveoler Yarık	28
2.2.1. Epidemiyoloji	28
2.2.2. Etiyoloji	29
2.2.3. Sınıflandırma	29
2.2.4. Anatomi	31
2.2.5. Morfoloji	35
2.2.6. Alveoler Yarık Tedavisinin Tarihçesi	40
2.2.7. Alveoler Yarık Tedavisinin Hedefleri	40

2.2.8. Tedavinin Zamanlaması	41
2.2.9. Kemik Grefti Kaynağı	47
2.2.10. Ortodontik Tedavi	51
2.2.11. Cerrahi Tedavi	54
2.2.12. Alveoler Yarık Tedavisinde Yenilikler	56
3. HASTALAR VE YÖNTEM	59
3.1. Üç Boyutlu Paranazal Sinus BT	59
3.2. Bilgisayar Yazılımı	60
3.3. Gruplar	62
3.4. Anestezi	65
3.5. Cerrahi Teknik	66
3.5. Cerrahi Sonrası İzlem	67
3.6. Volumetrik Analiz	68
3.7. İstatistiksel Analiz	68
4. BULGULAR	70
4.1. Örneklemin Genel Dağılım ve Özellikleri	70
4.2. Volumetrik Analiz	72
4.2.1. Ameliyat Öncesi Yapılan Ölçümler	72
4.2.2. Ameliyat Sonrası Erken Dönemde Yapılan Ölçümler	75
4.2.3. Ameliyat Sonrası Geç Dönemde Yapılan Ölçümler	77
4.2.4. Alveoler Yarık Hacmindeki Azalma	79
4.2.5. Alveoler Yarık Hacmindeki Azalma Oranı	81
4.3. Klinik Sonuçlar ve Komplikasyonlar	85
5. TARTIŞMA	87
6. SONUÇ	95
7. KAYNAKLAR	96

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
AACPR	Amerikan Yarık Dudak Rehabilitasyon Derneği
AATB	Amerikan Doku Bankaları Derneği
Ark.	Arkadaşları
ATP	Adenozin trifosfat
BMP	Bone morphogenic protein
BT	Bilgisayarlı tomografi
CE	European conformity
cm	Santimetre
DBM	Deminerale kemik matriksi
DLX	Homeodomain gen ailesinden bir transkripsiyon faktörü
D _v	Alveoler yarık hacmindeki azalma miktarı
EGF	Epidermal büyüme faktörü
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
EN	Engrailed gen dizisi
FDA	Food and drug administration
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
FGFR	Fibroblast büyüme faktörü reseptörü
GABA	Gama- aminobütirik asit
GAD67	Glutamik asit dekarboksilaz izoform 67
HOX	Homeobox gen dizisi
KG	Kemik grefti
Maks.	Maksimum
mGy	Miligray

Min.	Minumum
ml	Mililitre
mm	Milimetre
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MSX	Homeobox gen dizisi
n	Olgu sayısı
OTX	Orthodenticle homeobox gen dizisi
PAX	Paired box gen dizisi
PDGF	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PET	Pozitron emisyon tomografi
PRP	Plateletten zengin plazma
R_v	Yarık hacmindeki azalmanın oranı
SHH	Sonic hedgehog gen dizisi
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Std.	Standart
TEOM	Tissue engineered osteogenic material
TGF- α	Dönüştürücü büyüme faktörü- α
TGF- β	Dönüştürücü büyüme faktörü- β
V_g	Greft hacmi
V_{pre}	Pre-op alveoler yarık hacmi
V_{post}	Post-op alveoler yarık hacmi
WNT	Wingless gen dizisi

ŞEKİLLER

		<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1	a. Yaklaşık 24 günlük bir embriyonun önden görünüşü. Bukkofarengiyal membran tarafından geçici olarak kapanan stomedeum 5 mezenkimal çıkıntıyla çevrenir. b. Daha geç dönem önden görünüm, bukkofarengiyal membran rüptürü ve frontonazal çıkıntındaki nazal plakotların oluşumu.	7
Şekil 2.2	Yüzün önden görünümü. a. 5. hafta, b. 6. hafta. Nazal kabarıklıklar maksiller kabarıklıklardan yavaşça ayrılmaya başlar.	8
Şekil 2.3	a. 7 haftalık embriyo. Maksiller kabarıklıklar, medial nazal kabarıklıklarla birleşmiştir. b. 10 haftalık embriyo	9
Şekil 2.4	a. İntermaksiller segment ve maksiller çıkıntılar b. Üst dudağın filtrumunu, maksiller kemiğin 4. kesici ile beraber median kısmını ve üçgen şeklindeki primer damağı oluşturan intermaksiller segment.	9
Şekil 2.5	a. 6.5 haftalık embriyonun önden görünümü. Palatal uzantılar, dilin her iki yanında vertikal pozisyondadır. b. Palatal uzantıların ventral görünümü.	10
Şekil 2.6	a. 7.5 haftalık embriyo. Palatal uzantılar horizontal pozisyona ulaşmışlardır. b. Ventral görünüm.	11
Şekil 2.7	Ventral görünüm a. Normal gelişime ait görünüm b. Burna kadar uzanan tek taraflı yarık dudak c. Dudağı ve üst çeneyi kapsayan ve 'incisive' foramane kadar uzanan tek taraflı yarık dudak d. Dudağı ve üst çeneyi ilgilendiren bilateral yarık dudak e. İzole yarık damak f. Tek taraflı yarık dudakla beraber yarık damak.	12
Şekil 2.8	Orofasiyal gelişimsel defektler a. Unilateral yarık dudak b. Bilateral yarık dudak c. Oblik fasiyal yarık d. Median yarık dudak ve burun defekti.	25

- Şekil 2.9** İnkomplet yarık dudak örnekleri. a. 20 günlük yenidoğan erkek hasta, unilateral inkomplet yarık dudak ve alveoler yarık. b. 3,5 aylık erkek hasta, sol inkomplet yarık dudak, önden görünüm. 36
- Şekil 2.10** Sol unilateral opere komplet yarık dudak ve alveoler yarığı olan 9 yaşındaki hastanın ağız içi anteroposterior ve sağ oblik (ayna) görüntüleri. 37
- Şekil 2.11** 1 aylık erkek hasta, sağ unilateral komplet yarık dudak, yarık alveol ve damak, ağız açık ve kapalı durumdayken görünümü. 38
- Şekil 2.12** 3 aylık erkek hasta, bilateral komplet yarık dudak-yarık damak, ön ve profil görüntüleri. 39
- Şekil 3.1** Tek taraflı alveoler yarığı olan 9 yaşındaki erkek hastanın ameliyat öncesi volumetrik analizinin başlatılması. Tomografik kesitler sarı renkle maskelenerek, üç boyutlu hale getirildi. 62
- Şekil 3.2** Şekil 3.1'deki hastanın ameliyat öncesi üç boyutlu analizinde, farklı bir renk maskesi ile kesitsel alanda yarığının doldurulması sonrasında üç boyutlu hale getirilerek hacminin hesaplanması. Mor olan maske, greft simülasyonunu göstermektedir. 64
- Şekil 3.3** a. Şekil 3.1'deki hastanın alveoler kemik greftleme ameliyatı sonrası 3. günündeki üç boyutlu tomografik görünümü (sadece sarı maskeleme yapılmış). b. Tomografik kesitlerde konulan greftin silinme işlemi yapıldıktan sonra, ana maskeden çıkarılması sonrasında yeni bir maskeyle üç boyutlu hale çevrilen greftin görüntülenmesi. Kırmızı maske, ameliyat ile konulan otojen kemik greftini temsil etmektedir. c. Hastanın ameliyat sonrası 6. ayında çekilen üç boyutlu tomografi görünümü (sadece kırmızı maskeleme yapılmış). d. Ameliyat sonrası geç dönemde, kalan yarık hacminin görünümü, sarı maske. 65
- Şekil 3.4** 12 yaşında erkek hasta, sağ unilateral alveoler yarık, sekonder kemik greftleme + DBM grubundan, pre-op ağız içi sol oblik (ayna görüntüsü) ve antero-posterior görüntüleri. Yarık tarafındaki çapraz kapanış dikkati çekiyor. 67

- Şekil 3.5** Yukarıdaki hastanın, ameliyat öncesi antero-posterior ve sol oblik 3 boyutlu tomografi görüntüleri. 67
- Şekil 3.6** Şekil 3.4'teki hastanın post-op 12.ayında (ortodontik tedavi sürerken) ağız içi antero-posterior ve sağ oblik görünümü. Sürmekte olan kanin diş görülüyor. 68

TABLOLAR

		<u>Sayfa</u>
Tablo 4.1	Olguların gruplara dağılımının sayısal ve orantısal olarak gösterimi.	70
Tablo 4.2	Olguların çalışma kapsamındaki yaş dağılımı.	71
Tablo 4.3	Hastaların iki ana gruptaki cinsiyet dağılımı.	71
Tablo 4.4	Alveoler yarığın eşlik ettiği yarık tiplerinin örneklemedeki orantısal dağılımları.	72
Tablo 4.5	Olguların, ameliyat öncesi alveoler yarık hacmi aralıklarındaki frekans tablosu (KG: Kemik grefti, Vpre: Ameliyat öncesi alveoler yarık hacmi, n: Olgu sayısı).	73
Tablo 4.6	Ameliyat öncesi alveoler yarık hacmine ait bazı istatistiksel değerlerin greftleme zamanına göre dağılımı (min.: en küçük değer, maks.: en büyük değer, std. sapma: standart sapma).	73
Tablo 4.7	Ameliyat öncesi alveoler yarık hacmine ait bazı istatistiksel değerlerin uygulanan cerrahi yönetime göre dağılımı.	74
Tablo 4.8	Yarık hacim ortalama değerlerinin yaşa göre dağılımı.	74
Tablo 4.9	Olguların, alveoler yarık onarımı amacıyla konulan greftlerin hacim aralıklarındaki frekans tablosu (Vg: Greft hacmi).	75
Tablo 4.10	Ameliyat sonrası ölçülen greft hacmine ait (kemik grefti / kemik grefti ve DBM) bazı istatistiksel değerlerin greftleme zamanlamasına göre dağılımı.	76
Tablo 4.11	Ameliyat sonrası ölçülen greft hacmine ait bazı istatistiksel değerlerin uygulanan cerrahi yönetime göre oluşturulan gruplara dağılımı.	76
Tablo 4.12	Bütün olgularda ameliyat öncesi ölçülen yarık hacmi sayısal değerleri ile ameliyat sonrası ölçülen greft hacmi sayısal değerlerinin nokta grafiğinde dağılımı.	77
Tablo 4.13	Olguların, ameliyat sonrası yarık hacim aralıklarındaki frekans tablosu (Vpost: ameliyat sonrası geç dönem yarık hacmi).	78

Tablo 4.14	Ameliyat sonrası ölçülen yarık hacmine ait bazı istatistiksel değerlerin uygulanan cerrahi yönetime göre oluşturulan gruplardaki dağılımı	78
Tablo 4.15	Ameliyat sonrası ölçülen yarık hacim ortalama ve standart sapma değerlerinin greftleme zamanlaması yönünden ayrılan gruplara dağılımı	79
Tablo 4.16	Tüm olguların alveoler yarık onarımı sonrası yarık hacmindeki azalma miktarı aralıklarındaki frekans tablosu (Dv: Alveoler yarık hacmindeki azalma).	80
Tablo 4.17	Yarık hacmindeki azalmanın bazı istatistiksel değerlerinin greftleme zamanlaması yönünden ayrılan gruplara dağılımı	80
Tablo 4.18	Yarık hacmindeki azalmanın bazı istatistiksel değerlerinin uygulanan cerrahi yönetime göre ayrılan gruplardaki dağılımı	81
Tablo 4.19	Tüm olguların, alveoler yarık onarımıyla beraber yarık hacimlerdeki azalma oranlarının oluşturduğu aralıklardaki frekans tablosu (Rv: Alveoler yarık hacmindeki azalmanın oranı).	82
Tablo 4.20	Yarık hacmindeki azalma oranına ait bazı istatistiksel değerlerinin greftleme zamanlaması yönünden ayrılan gruplardaki dağılımı	82
Tablo 4.21	Yarık hacmindeki azalma oranının bazı istatistiksel değerlerinin uygulanan cerrahi yönetime göre ayrılan gruplardaki dağılımı	83
Tablo 4.22	Her bir olguya ait alveoler yarık hacmindeki azalma oranının yüzde değerlerinin gruplar bazında dağılımı.	83
Tablo 4.23	Olguların hacimsel ölçümlerin, fark ve oran değerlerinin ortalamalarının oluşturulan gruplardaki dağılımı.	84
Tablo 4.24	Olguların, ameliyat zamanlaması ve uygulanan cerrahi yönetime göre ayrıldıkları gruplardaki alveoler yarık hacmindeki azalma oranı ortalama değerlerinin karşılaştırılması.	85

1. GİRİŞ

Yarık dudak ve damak, baş-boyun bölgesinin en sık rastlanılan doğumsal malformasyonları arasındadır. Görülme sıklığı; ırk, coğrafik konum, etnik köken ve cinsiyet gibi bazı faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Sıklığı, 1000 canlı doğumda yaklaşık 1 olarak tahmin edilmektedir. Ülkemizde yarık dudak/damak görülme insidansı binde 0,95; izole yarık damak görülme insidansı ise binde 0,77 olarak bildirilmiştir.¹ İzole olarak görülebileceği gibi, kromozomal, yapısal anomalilerle; bunun yanında 300'ü aşkın sendromla beraber de gözlenebilir.²⁻⁴

Alveoler ark yarıkları, damak-dudak yarığı anomalilerine eşlik eder. Dudak yarığının boyut ve uzanma miktarıyla, altında bulunan alveoler çıkıntının malformasyon derecesi arasında çok yakın bir ilişki vardır. Alveoler çıkıntındaki düzensizlikler, minör dudak yarıklarına eşlik ettiği durumlarda görüldüğü gibi küçük çukurluklardan, asıl yarıklara kadar değişik şekillerde ve hatta alveoler çıkıntının tümüyle kaybı ile beraber premaksiller segmentin yarık olmayan tarafa doğru yer değiştirmesi şeklinde bile görülebilirler.

Yarık, embriyolojik olarak, mezenkimal hücre büyümesi tarafından desteklenen çıkıntı ve kabarıklıkların oluşturduğu yüz büyüme merkezlerinin birleşememe durumundan kaynaklanır.⁵ Gebeliğin birinci ayının sonunda, mezodermal hücrelerin aktivitesiyle beraber, medial nazal çıkıntı ve maksiller çıkıntı birleşerek primer embriyolojik damağı oluşturur. Bu, üst dudak ve premaksilla için bir taban görevini üstlenir. Gebeliğin ikinci ayının ortalarında, premaksiller ve maksiller merkezler arasında füzyon gerçekleşir.⁶ Premaksilla ve maksiller alveoler çıkıntılar arasındaki birleşme yoksunluğu tek veya çift taraflı alveoler yarık ile sonuçlanır.

Bazı yazarlar, greftleme dışındaki teknikleri, proteze dayalı veya ortodontik alternatifleri ortaya atmış olsalar da,⁷ alveoler segmentlerin devamlılığını sağlayacak şekilde, alveoler yarığın anatomisine en uygun tedavisinin kemik greftlemesi yoluyla gerçekleştirilebileceği genel olarak kabul görmüştür. Alveoler arkın kemik greftiyle

onarılmasıyla, hem yeni diş çıkımına izin verecek hem de komşu dişlere destek sağlayacak, aynı zamanda ağız içi protez kullanımını en aza indireyecek, sağlam ve devamlılığı olan bir dental ark oluşturulması hedeflenir. Alveoler kemik greftleme, oronazal fistül onarımına katkıda bulunarak normal anatomiye dönüşü sağladığı gibi, nazal kanat için de destek oluşturur.⁸⁻¹¹

Alveoler ark yarıklarının, en yaygın kabul görmüş cerrahi tedavisi, otojen kansellöz kemik greftlerinin kullanılması yoluyla gerçekleştirilen onarımdır. Kansellöz kemik greftlerinin büyüyen yüz kemikleriyle uyumlu olarak büyüebilmesi, yeterli miktarda bulunabilmesi ve daha az oranda hacim kaybetmesi özellikleriyle kortikal kemik greftlerinden daha üstün olduğu savunulmaktadır.¹²

Alveoler kemik greftleme zamanlamasında iki yaygın seçenekten biri, bebekte ilk cerrahi dudak onarımı sırasında gerçekleştirilen “primer” greftleme^{13,14} ve “mixed dentition” (karma dişlenme) fazında uygulanan “sekonder” alveoler kemik greftlemesidir.¹⁵ Sekonder alveoler kemik greftleme, kesin ortodontik ve dental restorasyon öncesi maksiller segmentleri birleştirme ve stabilize etmeye yönelik bir yaklaşım olarak en yaygın kabul gören yöntemdir.¹⁶ Komşu dişlerin spontan olarak çıkımına ve kraniyofasiyal gelişime olanak tanınması açısından bu teknik ideal olarak karma dişlenme fazında gerçekleştirilmelidir.^{17,18} Lateral kesici dişin çıkımıyla beraber normal diş çıkımını ve oklüzyonu sağlayacak iyi bir kemik köprü oluşturmak amacıyla sekonder kemik greftlemenin kanin diş çıkımından önce, 6 ile 12 yaş arasında gerçekleştirilmesi yararlı olacaktır; bununla beraber daha büyük yaşlarda, geç sekonder ya da tersiyer alveoler kemik greftleme, nispeten düşük başarı şansına rağmen, geç klinik veren veya rezidüel alveoler yarıklı hastalarda uygulanabilir.¹⁹

Kemik greftleme tekniğinde, otojen kemikle birlikte veya tek başına demineralize kemik allogrefti (Demineralize Kemik Matriksi, DBM) kullanımı, özellikle maksillofasiyal alanda, güncellik kazanmaya başlayan bir yöntemdir. Demineralize kemik allogrefti, kemik otogrefti ile beraber kullanıldığında; otogreft, kemik iyileşmesi ve onarım işlemi yönünden fiziksel desteği, aynı zamanda osteojenik kök hücre kaynağını sağlarken DBM, uygulanan bölgedeki kemik

iyileşme sürecinde bir çatı vazifesi görmekte, kontrollü BMP (bone morphogenic protein) salınımını ve osteoindüksiyon ile encondral kemik oluşumunu sağlamakta; bu sayede kemik iyileşmesini hızlandırmakta ve hacim kaybını azaltmaktadır.^{20,21}

Alveoler kemik greftlemesi sonrası, tedavi sonuçlarının ortaya konulması ve takip edilmesi amacıyla, klinik bulguların yanında radyografik değerlendirmelere de ihtiyaç duyulur. Kemikte, iyileşme sırasında ve sonrasında görülen değişiklikleri, konvansiyonel radyografiler belli bir dereceye kadar değerlendirebilse de, kemik hacmindeki ve morfolojisindeki değişiklikleri, kemik resorpsiyon oranını yeterli düzeyde ortaya koyamaması, iki boyut üzerinden karşılaştırma yapan bu yöntemlerin dezavantajı olmuştur.²² Kemik greftlerini değerlendirmek için son zamanlarda bilgisayarlı tomografi kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır.^{23,24} Bu yöntemle elde edilen kesitlerin 3 boyutlu rekonstrüksiyonu ile birlikte, karşılaştırmalı analizleri, greft hacmi hakkında çok değerli objektif sonuçlar vermektedir.²⁵

Kemik greftleme tekniklerinde, rezorpsiyon oranının en aza indirgenmesi sağlanarak ikincil ameliyat ve yeniden greftleme sıklığının azaltılması, en başta ortaya konulan tedavi hedeflerine ulaşmak açısından önemlidir. Bu çalışmada, kortiko-kansellöz otojen kemik greftiyle beraber demineralize kemik allogrefti uygulanan hastalarda greft rezorpsiyon oranlarının daha az olabileceği ve dolayısıyla bu yöntemin alveoler arkın devamlılığının ve bütünlüğünün sağlanmasındaki başarı oranının, sadece otojen kemik grefti ile uygulanan tedaviye göre daha yüksek olabileceği hipotezi ortaya atıldı. Bu hipotezi test etmek amacıyla, tedavideki başarı oranını objektif olarak ortaya koymak ve otojen kemik grefti ile onarım yapılan hastaların sonuçlarıyla karşılaştırmak için ameliyat öncesi ve sonrası çekilen paranazal bilgisayarlı tomografi (BT) kesitlerinin “Mimics” (Materialise, Belçika) adlı bilgisayar yazılımının 12.0 versiyonu yardımıyla volumetrik analizleri gerçekleştirildi. Bu sayede rutin tedaviye, demineralize kemik allogrefti eklenmesinin tedavi başarısına etkisi araştırıldı. Kemik kaybının bu şekilde azaltılmasıyla, tekrarlayan defekt ve fistüllerin sıklığının, tekrar ameliyat ihtiyacının ve dolayısıyla tedavi maliyetinin azaltılması öngörüldü.

Genel olarak kabul görmüş olan, karma dişlenme döneminde yapılan sekonder kemik greftlemedeki başarı şansının, daha ileri yaşlarda yapılan tersiyer (geç sekonder) greftlemeye olan üstünlüğünün volumetrik olarak değerlendirilmesi amacıyla da, çalışma kapsamındaki bu iki hasta grubunu kıyaslayan, karşılaştırmalı üç boyutlu volumetrik analizler gerçekleştirildi. Alveoler yarık cerrahisinin doğru zamanlamayla yapılmasının tedavi başarısına etkisinin ortaya konulması amaçlanarak belirlenen bu ikinci hipotez test edildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yüz Yarıklarının Embriyolojisi

Yüz yarıklarını ilgilendiren bütün sınıflandırma sistemleri, esasen anatomi üzerine kurulmuştur; dolayısıyla embriyolojiye bağlıdır. Damak yarığı ile birlikte görülen veya görülmeyen dudak yarıkları, izole damak yarıklarından ayrı tutulmalıdır; çünkü bu oluşumların embriyogenetik özelliklerinin birbirinden tamamiyle ayrı olduklarına inanılmaktadır.^{26,27} İlginç olarak, yarık oluşumunun bu iki farklı kalıbına, kromozom bozuklukları, çevresel teratojenler ve multifaktöriyel kalıtım gibi benzer olaylar neden olabilir.

Yarık dudak, maksiller ve nazal çıkıntılarda mezodermal girişteki (penetrasyon) başarısızlık nedeniyle epitelyal temasın sağlanamamasından ileri gelebilir. Mezodermal giriş gerçekleşmediğinde, buna bağlı olarak epitel yıkımı meydana gelir ve bu da dudak yarığı ile sonuçlanır. Dudak gelişimindeki anormal sürecin, dil pozisyonunu kötü yönde etkilemesi nedeniyle damak gelişimi üzerinde zararlı etkileri olabilir. Örneğin yüksek damak pozisyonu, mekanik olarak palatal füzyon aşamasını bozarak, yarık damak oluşumuna neden olabilir.

2.1.1. Yüz Gelişimi

Baş bölgesinin oluşması için gerekli olan mezenkim, paraksiyel ve lateral mezodermal plakalardan, “nöral krest”ten ve ektodermal “plakot” adı verilen ektodermin kalınlaşmış bölgelerinden türer. Baş-boyun gelişimindeki en tipik özellik, farengiyal arklar tarafından sağlanır. Bu arklar, gelişimin dördüncü ve beşinci haftalarında görülürler ve embriyonun karakteristik dış görünümüne katkıda bulunurlar. Farengiyal arklar, sadece boyun oluşumunda yer almaz, aynı zamanda yüz oluşumunda da önemli bir etkiye sahiptir. Yüzün merkezi, dördüncü haftanın sonunda, farengiyal arkların ilk çifti tarafından çevrelenen “stomodeum” tarafından oluşturulur. Embriyo 42 günlükken, 5 ayrı mezenkimal kabarıklık görülür hale gelebilir: mandibuler kabarıklıklar (birinci farengiyal ark), “stomodeum”un kaudal

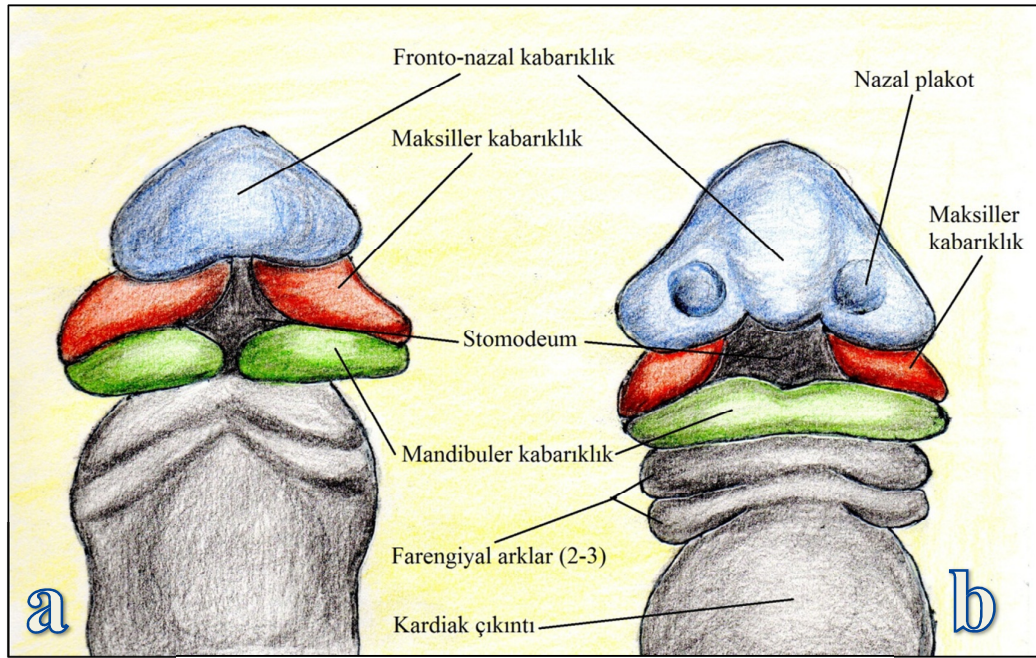
tarafında; maksiller kabarıklıklar (birinci farengiyal arkın dorsal bölgesi), “stomodeum”un lateralinde; frontonazal kabarıklık, “stomodeum”un kranial tarafında kalan hafif yuvarlak yükselti şeklinde. Yüz gelişimi, nazal kabarıklıkların da oluşmasıyla tamamlanmış olur. Bütün durumlarda, arklardan, “poş”lardan, yarıklardan ve kabarıklıklardan türeyen yapıların farklılaşması epitel-mezenkim etkileşimine bağlıdır.²⁸

Her bir farengiyal ark, dış tarafında yüzey ektodermi, iç tarafında endodermal kökenli epitel tarafından çevrelenen mezenkimal doku çekirdeğinden oluşur. Paraksiyel ve lateral plaka mezoderminden köken alan mezenkime ek olarak, her arkın çekirdek kısmı önemli sayıda “nöral krest” hücresi alır ve bu hücreler yüzün iskeletsel komponentlerini oluşturmak üzere arklara göç ederler.

Birinci farengiyal ark, göz bölgesinin altında ileri doğru uzanan, maksiller çıkıntıyı oluşturan dorsal kısımdan ve “Meckel” kartilajı içeren mandibuler çıkıntıyı oluşturan ventral kısımdan meydana gelir. Maksiller çıkıntının mezenkimi, membranöz osifikasyon yoluyla premaksilla, maksilla, zigomatik kemik ve temporal kemiğin bir kısmını meydana getirir. Mandiula da, “Meckel” kartilajını çevreleyen mezenkimal dokunun membranöz osifikasyonu yoluyla oluşur. Birinci ark, bunun yanında orta kulak kemiklerinin oluşumuna da katkıda bulunur.

Dördüncü haftanın sonunda, primer olarak nöral krest kaynaklı mezenkimden oluşan ve birinci farengiyal arktan köken alan fasiyal kabarıklıklar ortaya çıkar. “Stomodeum”un lateralinde maksiller kabarıklıklar, kaudalinde ise mandibuler kabarıklıklar fark edilir. Beyin veziküllerinin ventral kısmında mezenkimin proliferasyonu sonucu oluşan frontonazal kabarıklık, “stomodeum”un üst sınırını oluşturur. Frontonazal kabarıklığın her iki yanında, yüzey ektodermine lokal kalınlaşmaları şeklinde olan nazal (olfaktör) “plakot”lar, ön beynin ventral kısmının indükleyici etkisiyle ortaya çıkar (**Şekil 2.1**).

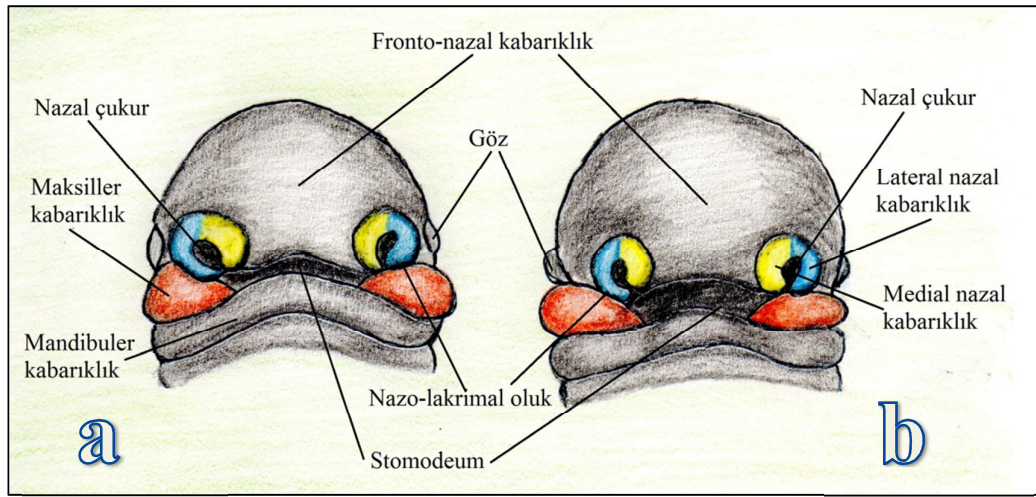
Beşinci hafta sırasında, nazal “plakot”lar içe doğru çökerek nazal çukurları oluşturur. Bunu yaparken, her bir çukuru çevreleyen ve nazal kabarıklıkları oluşturan doku çıkıntılarını meydana getirirler. Bu çukurların dış kenarındaki kabarıklıklar lateral nazal kabarıklık; iç tarafındakiler de medial nazal kabarıklık adını alır (Şekil 2.2).



Şekil 2.1. a. Yaklaşık 24 günlük bir embriyonun önden görünüşü. Bukko-farengiyal membran tarafından geçici olarak kapanan stomodeum 5 mezenkimal çıkıntıyla çevrelenir. b. Daha geç dönem önden görünüm, bukkofarengiyal membran rüptürü ve frontonazal çıkıntıda nazal plakotların oluşumu.

Sonraki iki hafta boyunca, maksiller kabarıklıkların boyutu artmaya başlar. Aynı zamanda, mediale doğru büyüyerek medial nazal kabarıklıkları orta hatta doğru iterler. Sonucunda, medial nazal kabarıklıklar ile maksiller kabarıklık birbiriyle kaynaşır ve aralarındaki yarık kaybolur (Şekil 2.3). Böylece, üst dudak iki medial nazal kabarıklık ve iki maksiller kabarıklıktan meydana gelmiş olur. Lateral nazal kabarıklıklar, üst dudak oluşumuna katkıda bulunmaz. Alt dudak ve çene, orta hatta birleşen mandibuler kabarıklıklardan oluşur.

Maksiller ve lateral nazal kabarıklıklar, önceleri nazolakrimal oluk adı verilen derin bir çizgiyle ayrılmıştır (Şekil 2.2 ve 2.3). Bu oluğun zeminindeki ektoderm, üstünü örten ektodermden ayrılan katı epitelyal bir kordon oluşturur. Kanalizasyon sonrası, bu kordon nazolakrimal duktusu meydana getirir. Duktusun üst ucu genişleyerek lakrimal keseyi oluşturur. Kordonun ayrılması sonrasında, maksiller ve lateral nazal kabarıklıklar birleşir. Bunun sonucunda, nazolakrimal duktus gözün medial köşesinden nazal kavitenin inferior açıklığına doğru uzanır, maksiller kabarıklıklar yanakları ve maksillayı oluşturmak üzere genişler.



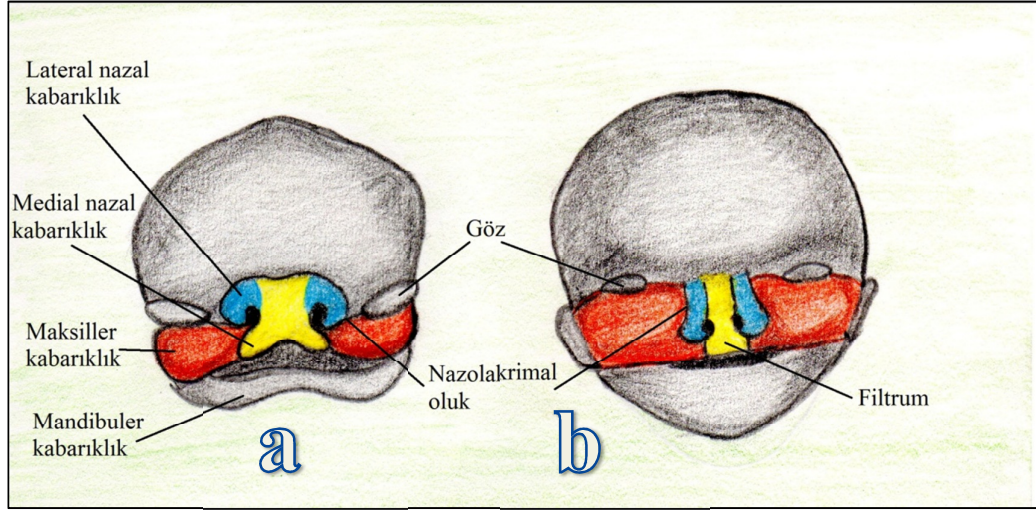
Şekil 2.2. Yüzün önden görünümü. a. 5. hafta, b. 6. hafta. Nazal kabarıklıklar maksiller kabarıklıklardan yavaşça ayrılmaya başlar.

Burun, beş ayrı fasiyal kabarıklıktan meydana gelir (Şekil 2.3). Frontal kabarıklık, köprü oluşumuna olanak verirken, birleşmiş medial nazal kabarıklıklar krest ve burun ucu oluşumunu sağlar ve lateral nazal kabarıklıklar yanları oluşturur (ala).

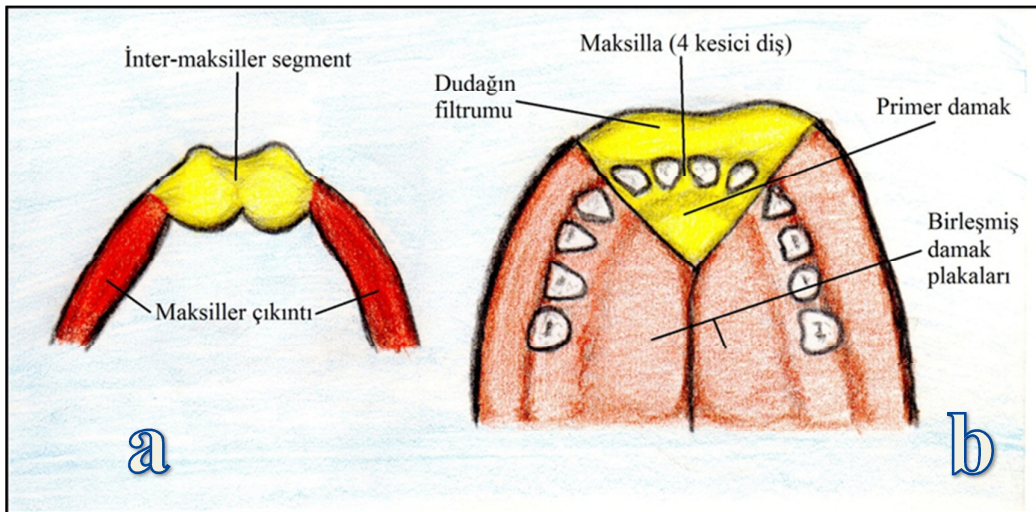
2.1.2. Primer ve Sekonder Damak Gelişimi

Maksiller kabarıklıkların içe doğru büyümesi sonucunda, iki medial nazal kabarıklık sadece yüzeyde değil, aynı zamanda daha derin bir seviyede de birleşir. Bu iki birleşmiş kabarıklığın oluşturduğu yapıya “intermaksiller segment” adı verilir

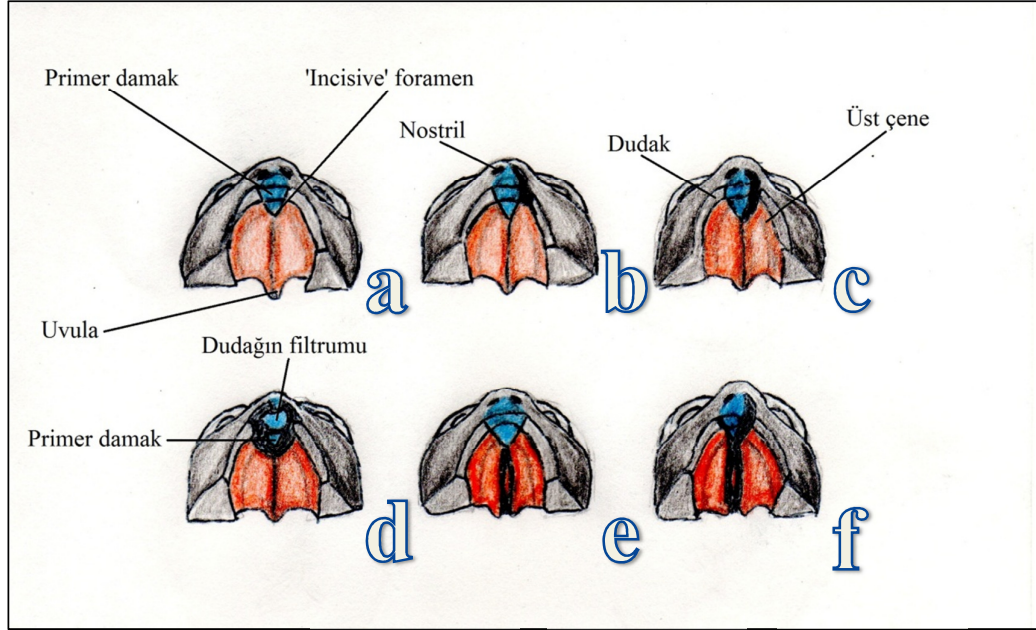
ve üç ayrı yapıdan meydana gelir: filtrumu ve üst dudağı oluşturan labiyal yapı, dört kesici dişi taşıyan üst çene yapısı ve üçgen şekilli primer damağı oluşturan palatal yapı (Şekil 2.4). “İntermaksiller segment” frontal kabarıklıktan köken alan, nazal septumun “rostral” kısmıyla devamlılık gösterir.



Şekil 2.3. a. 7 haftalık embriyo. Maksiller kabarıklıklar, medial nazal kabarıklıklarla birleşmiştir. b. 10 haftalık embriyo.



Şekil 2.4. a. İntermaksiller segment ve maksiller çıkıntılar b. Üst dudağın filtrumunu, maksiller kemiğin 4. kesici ile beraber median kısmını ve üçgen şeklindeki primer damağı oluşturan intermaksiller segment.



Şekil 2.7. Ventral görünüm a. Normal gelişime ait görünüm b. Burna kadar uzanan tek taraflı yarık dudak c. Dudağı ve üst çeneyi kapsayan ve 'incisive' foramane kadar uzanan tek taraflı yarık dudak d. Dudağı ve üst çeneyi ilgilendiren bilateral yarık dudak e. İzole yarık damak f. Tek taraflı yarık dudakla beraber yarık damak.

1869'da Dursy²⁹ tarafından ortaya atılan ve 1892'de His³⁰ tarafından desteklenen birleşme kusuru teorisi, fasiyal çıkıntılarının serbest uçlarının yüzün merkezi kısmında birleştiğini belirtmektedir. Çeşitli çıkıntılarının kaynaşmasıyla, yüz yavaş yavaş oluşur. Karşılıklı gelen fasiyal çıkıntılar arasında epitelyal temas başladığında, mezodermal giriş, birleşme sürecini tamamlar. Dursy, üst dudağın, maksiller çıkıntılarının parmaksı uzantılarıyla, çiftlenmiş global çıkıntının birleşmesi sonucu oluştuğunu savunmuştur. Bu süreçteki herhangi bir bozukluğun ise kraniofasiyal yarık oluşumuna neden olduğunu vurgulamıştır. Bu teorinin işaret ettiği noktalar doğrultusunda 1931'de Mullen, uzantıların birleşmesini yara iyileşme basamaklarına benzeterek ilk aşamada ektoderm yüzeylerin birleştiğini, daha sonra ektoderm dejenerasyonunun başladığını ve karşılıklı mezoderm göçü ile birlikte tek parça halinde mezenkimin oluştuğunu öne sürmüştür. Mezenkim farklılaşması ile de bağ dokusunun ortaya çıktığını vurgulamıştır.³⁴

Mezodermal giriş teorisinin taraftarları, fasiyal çıkıntılarının parmaklı uzantılarının var olmadığını iddia etmişlerdir. Warbrick³⁵, Stark ve Ehrmann,³⁶ merkezi santral çıkıntılarının ektodermin çift katmanlı tabakalarından oluştuğunu öne sürmüştür. Bu çift katmanlı tabaka (bilaminer membran), ana çıkıntılarının şeklini veren epitelyal bağlantı noktalarından oluşur. Gelişim sırasında, mezenkimal doku göç ederek epitelyal duvar adı verilen çift katmanlı ektodermin içine giriş yapar.³⁷ “Stomodeum”un kaudal tarafında, yüzün alt bölgesi brankiyal (farengiyal) arklardan gelişir. Arklar, ektodermal ve endodermal tabakaların arasında yer alan ince bir tabaka halindeki mezodermden oluşur. Nöral tüpün dorsolateral yüzeyinden kaynaklanan nöroektodermal kökenli nöral krest hücreleri, ektodermin altında göç ederler, frontonazal çıkıntısının ve brankiyal arkların mezodermini desteklerler.³⁸ Kraniofasiyal iskeletin büyük bir kısmının bu nöral krest hücreleri tarafından oluşturulduğuna inanılmaktadır. Eğer nöroektoderm göçü ve girişi gerçekleşmezse, epitelin yıkımı sonucunda fasiyal yarık oluşur. Yarığın şiddeti, nöroektodermin girişteki kusurun derecesiyle orantılıdır.

Patten tarafından benimsenen bir başka teori, “içe içe geçme” şeklinde adlandırılmış ve hem uzantıların ilerleyerek birleşmesi hem de mezodermal girişin aynı mekanizma içinde oluştuğunu ileri sürmüştür³⁹. Ortaya atılan diğer teorilerin birinde 1950 yılında Tondury, epitelyal duvarın oluşamaması nedeni ile,⁴⁰ diğerinde 1939 yılında Steininger, birleşme sırasında oluşan kistlerin rüptürü sonucunda⁴¹ yarıkların meydana geldiğini savunmuştur. Sonrasında, 1966’da Pfeifer kasın sonlandığı her bir taraftaki skar dokusunda cilt ve mukozanın yarık alanına uzanmasıyla, “vermilion” bölgesinin nostrilden belli bir uzaklıkta kesintiye uğraması durumunu “sekonder yarık” olarak nitelendirmiş; ancak bunun birleşmedeki kusurdan ortaya çıktığını değil de daha önce sağlam olan dudağın yıkımından oluşabileceğini iddia etmiştir.⁴²

Öne sürülen mekanizmaların, nadir kraniofasiyal yarık oluşumundaki kesin doğası bilinmemektedir; ancak birleşme ve mezodermal giriş konseptleri nadir kraniofasiyal yarıklardaki problemlerin anlaşılmasını sağlamaktadır.

Nöromerik Teori

Nöroembriyolojideki yeni anlayışlar, sinir sisteminin ve sinir sisteminin içeriklerinin yer aldığı yapılar arasında doğrudan bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. Nöral tüpün, merkezi sinir sistemi içerisindeki gelişimsel zonların bir serisi olduğu düşünülmektedir.⁴³ Altı tane “prozomer” prozensefalondaki (ön beyin) yolakların ve “nukleus”ların organizasyonunu sağlamak amacıyla bir kartezyen sistemi oluşturur. Mezensefalon (orta beyin) ve rombensefalon (arka beyin) sırasıyla 2 tane “mezomer”e ve 12 tane “rombomer”e bölünür. Bu “nöromer”lerin her biri, embriyonun aksı boyunca çeşitli genetik kodlama alanlarının farklı şekillerde üst üste binmesiyle belirlenir. Arka beyinde, bu nöromerik üniteler “homeobox” gen serisi (HOX genleri) tarafından tanımlanır. Ön beyinde, SHH (Sonic hedgehog), WNT (Wingless) ve EN (Engrailed) gibi daha karmaşık bir gen serisi kullanılır.

Her bir nöromerik alan için eşsiz olan bir “etiket” embriyonun mezodermini ve endodermini oluşturmak için belli bir seviyeden çıkan bütün hücreler tarafından kullanılır. Örneğin, birinci farengiyal arkı meydana getiren 2. ve 3. “rombomer”i kodlayan HOX geni, bu arkları oluşturan mezoderm ile paylaşılır. Bu aynı HOX geni, sonrasında birinci farengiyal arkın mezodermal zonlarına yerleşen nöral krest hücreleri ile de paylaşılır. Göç eden nöral krest hücreleri uygun fasiyal dokuya farklılaşmak için gerekli olan talimatları sağlar. Bu nedenle, yüzün bütün kemik ve yumuşak dokuları, tanımlanmış hücresel içerik ve boşlukta sabitlenmiş pozisyonlarıyla, genetik olarak belirlenmiş alanlar olarak düşünülebilir. Embriyonun bükülmesiyle, bu alanlar doğru topolojik pozisyonlarına ulaşır ve üç boyutlu formları oluşmuş olur.

Bu sistem yüzün, oluştukları doku üniteleri bazında farklı kökenlere sahip gelişimsel zonlara göre haritalandırılmasına olanak verir. Nazal ve oküler alanların orta hat mezoderminin, çevreleyen bütün mezodermal elemanlarından farklı bir kökeni, inervasyonu ve vasküler yapısı bulunmaktadır. Bütün gelişimsel alanlar göz önünde bulundurulduğunda, kraniyofasiyal yarıkların oluşumu, değişik derecelerde yumuşak doku fonksiyonel matriksinde ve altta yatan kemikte eksikliğe yol açan,

öncül alanlardaki yetersizlik durumunun düzenli bir ilerleyişinden başka bir şey değildir.⁴⁴ Tessier'in anatomik ve klinik gözlemleri ve sınıflandırma sistemi bu haritalandırma ile birkaç farklılık dışında kesin olarak uyumludur. Tessier sınıflandırması cerrahlar ve diğer klinisyenler tarafından geniş olarak kabul görmektedir.

2.1.4. Yarı Embriyolojisinde Moleküler ve Genetik Mekanizmalar

Yüz Gelişiminin Moleküler Boyutta Düzenlenmesi

Erken embriyolojik dönemde, genlerin kontrolüyle sentezlenen düzenleyici ve enzimatik proteinler, farklılaşmayı, hücre göçünü, morfojenetik hareketleri ve programlı hücre ölümünü (apoptoz) düzenleyerek hücre gruplarını oluşturur. Gelişimde doku bazındaki farklılıklar, büyüme faktörlerinin yoğunluk oranları ve diffüzyon şekli ile, hücrelerdeki her bir sinyal molekülü için farklı reseptör mekanizmalarının olmasıyla açıklanabilir.⁴⁵ Organ oluşumunun temelini, hücre göçü ve kaynaşması ile gen kontrolü altında sentezlenen büyüme faktörleri oluşturur.⁴⁶ Bu kontrollü mekanizmadaki sapma ve bozukluklar embriyogenik ölüme ve doğumsal malformasyonlara neden olabilir.

Erken embriyogenik dönemde “homeobox” genlerinin kontrolü ile endoderm, mezoderm ve ektoderm oluşur. Bilateral nöral kıvrımların kenarlarındaki nöroektodermal kökenli “nöral krest” hücreleri dördüncü hafta boyunca baş-boyun bölgesine göç eder. Burada nöral, pigmental, iskeletsel, bağ dokusu ve dental dokuları oluşturan hücelere dönüşürler. Bu olaylar sırasında oluşan hücre göçü ve farklılaşması HOX ve MSX “homeobox” genleri tarafından kontrol edilir.⁴⁶

Yüzün gelişimsel olarak köken aldığı maksiller, mandibuler ve frontonazal çıkıntılardaki hücre farklılaşması, göçü ve birleşimi yine “homeobox” genleri tarafından kontrol edilir.

Yüz gelişiminde önemli bir rol üstlenmiş olan “nöral krest” hücreleri, nöral katlantıların sınırları boyunca uzanan yüzey ektodermine komşu nöroepitelyal hücrelerden kaynaklanır. BMP sinyalizasyonu, bu sınır bölgesinin ortaya konmasında önemlidir ve sonrasında prospektif krest hücrelerinin epitelden mezenkime geçişini ve çevreleyen mezenkime göç etmelerini sağlayan WNT1 ekspresyonunu düzenler. Arka beyindeki “rombomer” segmentlerinden köken alan krest hücreleri, spesifik dizilimler halinde, farengiyal arkların spesifik bölgelerine yerleşmek amacıyla göç ederler. Farengiyal arklarda bulunan “nöral krest” hücreleri her bir arkın karakteristiği olan iskeletsel parçaları oluşturur. Önceleri, bu iskelet elemanlarının düzenlenmesinin “nöral krest” hücreleri tarafından yapıldığı düşünülmüştü; ancak son zamanlarda farengiyal “poş”taki endoderm tarafından kontrol edildiği açıklığa kavuşmuştur. Farengiyal “poş”lar, “nöral krest” göçünden önce oluşurlar ve hatta krest hücrelerinin yokluğunda ortaya çıkarlar. “Poşlar” endoderm hücrelerinin laterale göçü yoluyla oluşur ve bu göç FGF’ler (fibroblast büyüme faktörleri) tarafından uyarılır. “Poşlar” oluşmaya başladıkça, çok karakteristik bir gen dizilimi eksprese ederler. Her bir “poş”un posterior endodermde BMP7 eksprese edilir; FGF8 anterior endodermde bulunur; PAX1 (*paired box*) ekspresyonu da her bir “poş”un dorsal kısmına sınırlanmıştır. Ek olarak SHH, ikinci ve üçüncü “poş”un posterior endodermde açığa çıkarılır. Bu dışavurum düzenleri, daha sonra farklılaşmayı ve farengiyal ark mezenkiminin spesifik iskeletsel yapılara dönüşümünü sağlar. Bu işlem aynı zamanda mezenkime de bağımlıdır ve epitelyal-mezenkimal etkileşiminin başka bir örneğini temsil eder. Bu durumda, mezenkimin endodermal sinyale tepkisi o mezenkim içinde açığa çıkarılan transkripsiyon faktörlerine bağlıdır. Bu transkripsiyon faktörleri, “nöral krest” hücreleri tarafından arklara taşınan HOX genlerini ve diğer genlerden oluşur. Krest hücreleri, spesifik gen ekspresyon kalıplarını köken aldıkları “rombomer”den elde ederler. “Rombomer”lerin düzeniyse, krest hücrelerinin göçleri sırasında taşıdıkları arka beyindeki HOX gen ekspresyonunun iç içe geçmiş bir kod dizilimi tarafından sağlanır. Birinci ark HOX taşımaz; ancak orta beyinde açığa çıkarılan transkripsiyon faktörü taşıyan bir “home” alanı olan OTX2 (*orthodenticle homeobox*) içerir. İkinci ark HOXA2, üçüncüden altıncıya kadar olan arklar da HOX genlerinin HOXA3, HOXB3, HOXD3 şeklindeki üçüncü paralog grup üyelerini açığa çıkarır.

Bu transkripsiyon faktörlerinin farklı dışavurumları, her bir arkın “poş” endoderminden çıkan sinyallere farklı tepkiler vermesini sağlar, böylece birinci ark maksilla ve mandibulayı oluştururken, ikinci ark hyoid kemiği oluşturur, vb. Yüzün orta ve üst bölgeleri de frontonazal kabarıklığa göç eden nöral krest hücrelerinden türer. Bu bölgede, yüzey ektoderminden ve altta yatan nöroepitelyal alanlardan çıkan sinyaller, mezenkimin kaderini belirlemektedir. SHH VE FGF8’in , bu düzenlemede de etkin rol aldıkları görünmektedir; ancak spesifik gen etkileşimleri henüz bilinmemektedir.

Primer Damak Gelişimi ve Yarık Dudak

Oral ve nazal boşluklar arasındaki ilk ayrılmayı tanımlamak için birçok embriyolog ve teratolog tarafından kullanılan terim olan embriyonik primer damak, boşlukların ayrılmasında rol alan parçalardan, yani medial nazal, lateral nazal ve maksiller çıkıntılardan oluşur. Bu embriyonik primer damağın aslında sadece en posterior kısmı (“incisive” foramenin anteriorunda yer alan) nihai damak yapısına katılır, geriye kalan kısmı üst dudak ve alveolun parçalarını oluşturur. Sekonder damaktan farklı olarak, primer damağın kesin sınırlarını ortaya koymak güçtür.⁴⁸ Primer ve sekonder damak, birçok ortak özellik ihtiva ederler. En dar tanımlama, primer damağı, sert damağın, medial nazal çıkıntılardan ve intermaksiller segmentten oluşan frontonazal çıkıntıdan köken alan kısmıyla sınırlandırır.⁴⁹ Bu bölge embriyonik sekonder damaktan köken alan kısmın anteriorunda yer alır.

Primer damağın oluşumunun başlangıcında lateral epitel ve altındaki mezenkimin proliferasyonu ile “olfaktör plakot”ların ortaya çıkması FGF8, FGFR2 (FGF8 reseptörü); BMP4, BMP7 ve retinoik asitin kontrolüyle gerçekleşir.⁴³ Beşinci haftada nazal çukurun etrafında medial ve lateral nazal çıkıntılar oluşur. Üst dudak oluşumu, medial nazal çıkıntı ile frontonazal çıkıntının birleşmesi ile gerçekleşir. Primer damak üzerindeki dört diş tomurcuğunun oluşumu PAX9, MSX1, SHH, DLX (*homeodomain* gen ailesinden bir transkripsiyon faktörü), WNT genleri ve FGF, BMP faktörlerinin kontrolü ile gerçekleşir.⁴⁷ Sekizinci haftada, medial nazal çıkıntı ve maksiller çıkıntılarda, primer damağın kemikleşme süreci başlamış olur.

Fasiyal çıkıntı epiteliyle altta yatan mezenkim arasındaki etkileşimi hayvan embriyolarında araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Minkoff ve Kuntz, fasiyal çıkıntılardaki proliferasyon hızının komşu yapılara oranla daha yüksek seviyelerde tutulduğunu göstermiştir.⁵⁰⁻⁵² Aynı zamanda, bu mezenkimin yaşamsallığının üstünü örten epitele bağımlı olduğu da gözlenmiştir.⁵² Richman, kültür ortamına FGF eklenmesinin fasiyal çıkıntı mezenkimini desteklediğini göstermiştir.⁵³ Daha sonra FGF8 mRNA'nın, medial nazal çıkıntı ve lateral nazal çıkıntılarının üstündeki hızlı çoğalan mezenkimi örten nazal "plakot"un medial ve lateral sınırlarında çok yüksek seviyelerde dışavurulduğu gözlenmiştir.⁵⁴ Ekstremitte tomurcuklarının apikal ektodermal çıkıntılarında da yüksek oranda bulunması nedeniyle, FGF reseptörünün (FGFR2), etkileşen mezenkimal dokular arasında yaygın olarak bulunduğu vurgulanmıştır. Maksiller kabarıklık ve mandibuler arkın epitelinde, özellikle bu yapıların bileşke alanlarında, prospektif ganglion "plakot"ları dahil olmak üzere farengiyal endodermin yüzey ektodermi ile temas ettiği noktalarda FGF8'in dışavurulduğu bilinmektedir.⁵⁴ FGF8'in ekspresyonu BMP4 ve BMP7 ekspresyonu ile; özellikle "olfaktör plakot" alanındaki fasiyal ektoderimde ve hyoid arkının kaudal ektoderminde bulunan SHH ekspresyonu ile beraber görülmüştür.⁵⁵ Fasiyal çıkıntı alanlarındaki FGF8 ekspresyonu daha sonra yapılan birçok çalışmada desteklenmiştir.^{56,57} Fasiyal çıkıntılarının ve ekstremitte tomurcuklarının epiteli dışarı doğru büyüyen mezenkimal hücrelerle uyumluluk gösterir.⁵⁸ Yüz ve ekstremitte gelişiminin her ikisi de retinoik asit sinyal mekanizmasını içerir.⁵⁹ Apikal ektodermal çıkıntı alanındaki FGF8, alttaki mezenkimal hücrelerin, farklılaşmadan hızlı büyüme durumunda kalmasını sağlar ve kaudal mezenkimde bulunan SHH'nin indüklenmesiyle, paralog HOX genleriyle beraber farklı iskelet elemanlarının yerleşmesinde etkilidir.⁶⁰ Retinoik asit ile primer damak yarığı oluşturmanın mümkün olduğu, bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^{59,61,62} Retinoik asit uygulamasının, aynı sinyalizasyon yolağı içinde bulunan SHH ekspresyonunu aşırı bir şekilde azalttığı için, fasiyal çıkıntılarının büyümesinin azalmasıyla, primer damağın yarığı ile sonuçlandığı bulunmuştur.⁶³

Primer damak oluşumunda morfogenetik hareketlerin de etkili olduğu bilinmektedir.⁶⁴⁻⁶⁶ Smut, çalışmasında "olfaktör plakot"un lateral kısmında not ettiği

kıvrılmayı primer damakların kültür ortamına ATP (adenozin trifosfat) ekledikten hemen sonra gözlemiştir.⁶⁷ Aynı şekilde, lateral nazal çıkıntılarının hareketlerinin, medial nazal çıkıntılarının alt yarısındaki lateral bükülmenin, sadece büyüme ile açıklanamayacak kadar hızlı olduğu görülmektedir; bu da morfogenetik hareketlerin varlığını işaret eder. Bütün bu morfogenetik değişiklikleri inhibe eden annedeki hipoksinin farelerde yarık dudak oluşturduğu gözlenmiştir.⁶⁶ Nöral tüpteki kıvrılmanın büyük oranda komşu epiteldeki ayrımsal büyümeye bağlı olduğu, bunun primer damak oluşumunda da söz konusu olabileceği düşünülebilir.⁶⁸ Fare embriyosunda, bir tarafta medial nazal çıkıntılarının, diğer tarafta lateral nazal ve maksiller çıkıntılarının birleşimi arasındaki temas öncesi birleşim epitelinde, sekonder damakta ve nöral kıvrımlarda olduğu gibi büyük değişimler gerçekleşir. Bu değişiklikler, hücre ölümünü ve peridermal hücrelerin yüzey tabakasındaki dökülmeyi içerir; sonrasında çıkıntılarının temasını ve adezyonunu sağlayan bazal hücrelerde de değişiklikler olur. En sonunda, mezenkim hücreleri bu bazal hücrelerin yerine geçer veya bazal hücreler transformasyon ile mezenkime katkıda bulunabilir.⁶⁹ Mezenkim, kollajenin ve diğer bağ dokusu elemanlarının oluşumu vasıtasıyla primer damağın konsolidasyonunu sağlar. Bu epitelin anormal gelişimi primer damağın yarıklarından sorumlu olabilir.

Falconer⁷⁰ ve Carter^{71,72} tarafından yıllar önce geliştirilen multifaktöriyel eşik etiyojisi konsepti, bu sık görülen malformasyonların patogenezinde birçok genetik ve çevresel faktörün bazen birlikte çalışabileceğini anlamakta faydalı olacaktır. Buradaki odak noktası, bu konseptin yüz yarıklarının patogenezinde uygulanmasıdır. Fasiyal çıkıntılarının temas haline gelmesini etkileyen birçok faktör tanımlanmıştır. Örneğin, genetik yatkınlığı olan farelerde, temas etme ihtimali daha az olan fasiyal çıkıntılarının büyüme doğrultularının bir genetik faktör olabileceği gösterilmiştir.⁷³ Küçük medial nazal çıkıntılarının lateral nazal ve maksiller çıkıntılarla birleşmemesi⁷⁴ veya fasiyal çıkıntılarının temasından sonra, füzyon aşamasındaki epitelin aktivitesindeki azalma şeklinde problemler yaşanması gibi faktörler de tanımlanmıştır.^{75,76} Bu birleşme kusurunun, yarık dudak ve/veya yarık damak hastalarındaki TGF- α (dönüştürücü büyüme faktörü- α) varyasyonuna bağlı bir değişiklikten ileri gelebileceği düşünülmüştür. TGF- α 'nın, EGF'nin (epidermal

büyüme faktörü) embriyonik formu olduğu ve epiteliyal farklılaşmada düzenleyici rol üstlendiği bilinmektedir. TGF- α ve reseptörü EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) immünohistokimyasal olarak, büyüyen medial ve lateral nazal çıkıntılarının uçlarında, aynı şekilde maksiller çıkıntıda gösterilmiştir.⁷⁷ EGFR için gerçekleştirilen “knockout” yarık damak, küçük mandibula, dar bir yüz gibi birçok malformasyonla sonuçlanmıştır; ancak yarık dudak gözlenmemiştir.⁷⁸ TGF- α 'nın sekonder damak oluşumundaki etkisini destekleyen birçok çalışma ortaya konmuştur;^{79,80} aynı zamanda primer damak oluşumuyla ilişkili olduğunu gösteren⁷⁷ çalışmalar da yapılmıştır. Bazı popülasyonlarda TGF- α 'nın yarık dudak ile ilişkisi doğrulanmıştır,^{81,82} bazılarında ise reddedilmiştir.^{83,84} Bazı çalışmalarda, fasiyal yarık oluşturduğu bilinen genlerin (MSX-1) mutasyonları⁸⁵ ve “knockout”ları⁸⁶ ortaya konmuştur. Normal gelişime yönelik bilginin hızlı bir şekilde artışıyla, birçok “aday gen” seçilmeye devam edilecektir.

Yarık oluşumunda etkili olduğu bilinen veya daha önceden ilişkili olduğuna dair kanıt bulunan genlerin ve çevresel faktörlerin etkileşiminin araştırılması, geniş bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Birçok vakada, çevresel faktörlerin etkisi çok fazla olmayabilir ve çevresel faktörlerin etkisi olmadan yatkınlık yaratan genlerin kombine etkilerine sekonder olarak yüz yarıkları oluşabilir. Ancak bu küçük etkiler, genetik olarak yatkınlığı olan bir embriyoyu eşiğin üzerine çıkarmaya ya da normal tarafa çekmeye yeterli olabilir. Buna örnek olarak, farelerdeki spontan yarık oluşumunu azaltmak için annede hiperoksi uygulaması veya vitamin desteği sağlanması verilebilir. Deney hayvanlarında veya insanlarda yarık oluşum sıklığını etkilediği kanıtlanmış çok az faktör bulunmaktadır. Sigara içmenin etkileriyle ilgili birbiriyle çatışan çalışmalar vardır ve en özenli hazırlanan çalışmalarda en azından hafif bir yatkınlık yaratan faktör olduğu anlaşılmaktadır. Birçok retrospektif çalışma, anne hafızasının tarafsız olmamasından dolayı objektif sonuç verememektedir, bununla birlikte prospektif çalışmalardaki sayılar da azdır. Bazı prospektif çalışmalar, yarık sıklığında sigara ile birlikte artış olduğunu; ancak içilen sigara miktarıyla yarık oluşumu arasındaki korelasyonun az olduğunu göstermektedir.^{87,88} New York'ta gerçekleştirilen retrospektif geniş bir çalışmada ise içilen sigara miktarıyla neredeyse aynı oranda artış gösteren yarık dudak/damak kaydı

bulunmuştur.⁸⁹ Sigara içmenin prenatal gelişme üzerindeki etkisini, elektron taşıma sistemini aksatarak, öncelikli olarak zincirin sonundaki alıcı elektronlara ulaşan oksijen miktarını azaltma yoluyla gösterdiği düşünülmektedir.⁹⁰ Bu sorun, morfogenetik hareketler gibi birçok hücrel fonksiyonda ana enerji kaynağı olan ATP miktarındaki azalmaya neden olur. Sigara dumanındaki karbon monoksit, hemoglobine sıkıca bağlanarak oksijen taşınmasını bozduğu gibi, zincirin son enzimi olan 'sitokrom oksidaz' üzerinde de olumsuz etkiler yaratır. Anti-konvülzan bir ajan olan fenitoinin de farede yarık dudak oluşumunun uyarıcısı olduğu gösterilmiştir.⁹¹⁻⁹³ Alkol tüketimiyle, yarık damak ile birlikte olan veya olmayan yarık dudak oluşumunun etkileşimini araştıran bir çalışmada, düşük seviyelerde tüketimin, riskte herhangi bir artışa neden olmazken, yüksek seviyelerin bu riski arttırdığı belirtilmektedir.⁹⁴ Belirli herhangi bir genetik veya çevresel faktörün ayrı olarak tanımlanamamasındaki zorluğun en muhtemel sebebinin, birçok farklı faktörün aynı vaka üzerinde, her birinin küçük etkileri olacak şekilde etki etmesi olduğu düşünülebilir. Örneğin, embriyonun anormal TGF- α varyantı taşıması ve annenin sigara içmiş olması yarık riskini daha da arttırmaktadır.⁹⁵ Benzer şekilde, TGF- α ve MSX1 varyanslarının, sigara ve alkol kullanımı ile kombine etkilerinin riski arttırdığı da düşünülebilir.⁹⁶ Nöral tüp defektlerinin oluşum riskini azaltmada etkili olduğu bilinen prenatal folik asit desteğinin yarık dudak oluşumunun önlenmesinde de etkili olabileceğine dair kanıtlar da bulunmaktadır.⁹⁷⁻⁹⁹

Sekonder Damak Gelişimi ve Yarık Damak

“İncisive” foramenin posteriorundaki sert damak (kemik damak) ve yumuşak damaktan (velum) oluşan sekonder damak, maksiller çıkıntılardan köken alan iki medial palatal çıkıntının orta hatta birbiriyle ve önde median palatal çıkıntıyla birleşmesi sonucunda gelişimini tamamlar. Primer damak oluşumu daha tamamlanmadan bile, sekonder damak oluşmaya başlar. Daha önce de belirtildiği gibi, FGF8 ve SHH ekspresyonları, maksiller kabarıklığın medial sınırı boyunca devam eder ve büyük ihtimalle palatal rafların oluşumunda da etkili olacaktır.⁴⁵ Memelilerde, palatal raflar dilin yanında, ilk önce aşağı doğru büyürler; insanda 50. ve 60. günler aralığında, dil onların arasından çekilirken bu yapılar yükselerek orta

hatta birbirine temas eder ve birleşirler. Bu palatal yükselmenin, bağ dokudaki matriks ve glikozaminoglikanların hidrasyonu sonucu oluşan basınç ve turgor aracılığı ile mezenkimal mitotik aktivitenin artışına bağlı olduğu düşünülmektedir.^{45,46} Sekonder damağın defektleri, morfolojik olarak yükselme, adezyon, birleşme ve füzyon bozuklukları sonucunda oluşabilir.^{43,45-47}

Sekonder damak gelişimindeki mekanizmaları ve yarı damak oluşumuna neden olan değişiklikleri ortaya koyan fazla miktarda literatür bilgisi bulunmamaktadır. Önceleri, epitelyal bağlantı yerlerindeki bütün hücrelerin, hücre ölümüne gittiği sanılırdı. Ancak daha sonraki çalışmalarda, insan embriyosunda birleşme epitelindeki peridermal hücrelerin ölererek açık bir şekilde döküldüğü, diğer taraftan altta yatan epitel hücrelerinin, palatal rafların temas ve adezyonunda çok daha aktif hale geldiği görülmüştür.¹⁰⁰ Moleküler ve histokimyasal kanıtlar ve hücre işaretleme çalışmaları, bu bazal hücrelerin mezenkimal hücrelere dönüştüklerini göstermektedir.^{101,102} Bu transformasyonda TGF- β 3 etkilidir (dönüştürücü büyüme faktörü- β 3).^{69,103} Sekonder damak oluşumu, gelişimsel bir olay olarak yüksek risk taşımaktadır. Palatal rafların yükselerek temas etmeden önce, dilin aradan çekilmesi gerekmektedir. Epitelin programındaki değişiklikler belirli bir planda gittiğinden, birleşme için gereken yükselmede ve epitelin bağlantı noktalarındaki yıkımında herhangi bir gecikme kritik olabilir. Aynı zamanda rafların yeterince geniş ve temas için doğru pozisyonlanmış olması gerekmektedir. Sekonder damak oluşumu, aynı zamanda en son embriyonik değişikliklerden biri olduğundan, gelişimsel süreçteki önceden oluşan birçok sapma ve değişiklik, yarı damanın da birlikte bulunduğu birçok sendromda da görüldüğü gibi, yarı damak oluşumuna zemin hazırlayabilir.¹⁰⁴ Deney hayvanlarında, yarı damak oluşumu kortizonla ve retinoidlerle sağlanmıştır.¹⁰⁵ Yarı damak oluşumunda genetik yatkınlığın da önemli rol aldığı, bu anomalinin yarı dudak-damak malformasyonunda olduğu gibi multifaktöriyel bir özellik olduğu söylenebilir. Damak yarığını çevresel faktörlerle ilişkilendiren çok az kanıt bulunmaktadır. Araştırmaları da yarık dudağa göre daha zordur. İzole yarı damak, daha az aşıkardığından, doğum kayıtlarında atlanma ihtimali çok yüksektir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, sekonder damak gelişimiyle, bir nörotransmitter madde olan GABA'yı (gama-amino-bütirik asit) ilişkilendirmiştir.

Daha önce, GABA ve diğer nörotransmitter maddelerin palatal raf yükselmesinde etkili olabileceği bilinmekteydi.¹⁰⁶ Daha sonra araştırmacılar, GABA reseptörlerini kodlayan genleri içeren cp1 lokusundaki bozulmanın yarık damakla;¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ tip A GABA reseptörünün b3 alt ünitesini kodlayan bir trans-genin eklenmesinin ise normal gelişimle sonuçlandığını göstermiştir.¹⁰⁹ GABA üreten enzim olan GAD67'nin (glutamik asit dekarboksilaz) “knockout” deneyi de yarık damak ile sonuçlanmıştır.¹¹⁰ GABA sinyalizasyonunu değiştirdiği bilinen bir benzodiazepin olan diazepam, farelerde yarık damak oluşumunu tetiklemektedir.^{111,112} Diazepamın insanlarda da yüz yarıklarına neden olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.^{113,114}

Genetik Özellikler

Orofasiyal yarıklar, “Mendelian” genetik geçişli sendromlarla, kromozomal anomalilerin fenotip bozukluğu sonucunda veya prenatal teratojenlerin etkisi ile ortaya çıkabilir.

Orofasiyal defektlerin büyük çoğunluğu, herhangi bir sendromla beraber görülmez. Yaklaşık 300'ün üzerinde sendroma eşlik eden orofasiyal yarıkların yarısında tek bir genetik lokusun allellerinin Mendelian kalıtımına bağlı olarak defekti görülür. Fenotip bozukluğu olarak orofasiyal yarıklar, trizomi, duplikasyon, silinme, mikrosilinme ve kodlama hatası gibi kromozomal anomalilerle beraber gözlenebilir. Kromozom silinmeleri 4p (Wolf Hirschhorn sendromu), 4q veya 5p (Cri-du-cat sendromu) lokalizasyonlarında; duplikasyonlar 3p, 10p, 11p lokalizasyonlarında; trizomiler 13., 18., ve mozaik olarak 9. kromozomda görülür.¹¹⁵ DiGeorge sendromu, Velokardiyofasiyal sendrom ve Konotrunkal yüz anomalisi sendromlarının 22q11.2'nin mikrosilinmesi sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir.¹¹⁶

Yarık dudak-damak anomalisinin görüldüğü yaklaşık 150 sendrom “Mendelian” kalıtımla sonraki kuşaklara aktarılmaktadır. Bunların %50'si otozomal resesif, %40'ı otozomal dominant, %10'u X kromozomuna bağlı resesif veya dominant olarak geçiş gösterir. Bu sendromlardan sorumlu olduğu bilinen yaklaşık

30 gen ortaya çıkarılmıştır. Bunlar içerisinde transkripsiyon faktörleri ve hücre sinyal proteinleri vardır.

Sendromik olmayan, gen-çevre etkileşimi ile oluşan orofasiyal yarıkların oranı %20 - %50 arasında değişmektedir.² Kalıtım, tek bir gendeki majör lokus veya çok sayıdaki lokus ile olabilmektedir.

2.1.5. Klinik Görünümler ve Sınıflandırma

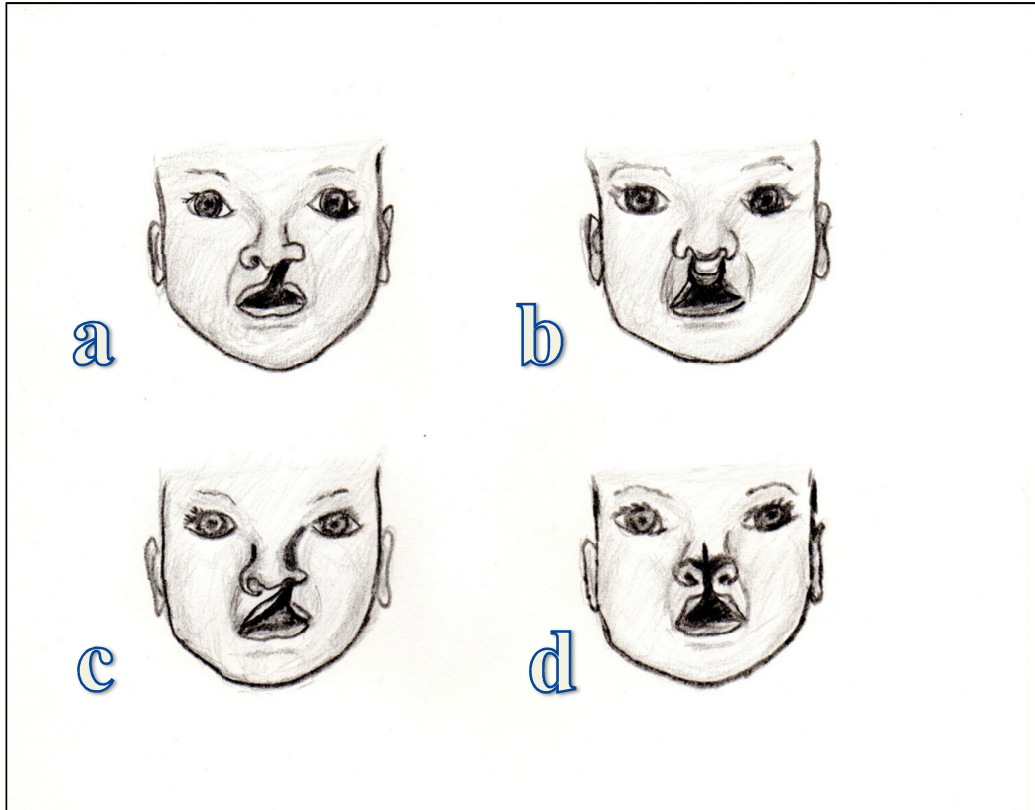
Orofasiyal alandaki defektlerin çoğu, primer damak oluşumu sırasındaki çıkıntılarının birleşme kusuruna veya eksikliğine bağlıdır. Primer damakta oluşan defektler yerleşim bölgesine göre median ve lateral olarak ikiye ayrılır.¹¹⁷

Primer damak yarığı alveoler arkta sıklıkla lateral kesiciler ile kanin dişler arasındaki yarık olarak devam eder. Çoğunlukla, premaksiller büyüme defektine bağlı olarak dental yer değişikliği ve dental agenezi görülür.⁴⁷ Fetüs ve embriyodaki labiyal defekt, karakteristik olarak perioral kas yapıdaki sürekliliğin kaybı ve dudak kaslarının hacmindeki azalma olarak gözlenir.¹¹⁸

Embriyolojik yaşamdaki yüz coğrafyası ile ilişkili olarak yüz yarıkları şu şekilde sınıflandırılabilir:⁴¹ Maksiller ve lateral nazal kabarıklıkların medial nazal kabarıklıkla birleşmediği yarık dudak; medial nazal, medial lateral ve maksiller kabarıklıkların birbirleriyle birleşmediği oblik nazo-oküler yarık; maksiller kabarıklığın lateral nazal veya medial nazal kabarıklıklarla birleşmediği ancak medial ve lateral nazal kabarıklıkların başarıyla birleştiği oblik medial oro-oküler yarık; herhangi bir embriyonik fasiyal coğrafyaya uymayan infra-orbital foramenin lateralinden maksillayı geçen oblik lateral oro-oküler yarık; maksiller ve mandibuler kabarıklıkların birleşmediği, oral komissürden tragusa kadar uzanabilen horizontal yarık; mandibuler çıkıntılarının birbiriyle birleşmediği alt dudak ve çenenin orta hat yarığı; medial nazal kabarıklıkların birleşemeyip intermaksiller segmenti oluşturamadığı otozomal resesif olarak geçiş gösteren Mohr sendromunun

karakteristik belirtisi olarak da tanımlanabilen, tüm frontonazal kabarıklığın agenezi ile görülebilen median yarık (**Şekil 2.8**).

Yüz yarıkları, klinik görünüm ve şiddeti değişebilen bir spektrum halinde kraniofasiyal malformasyonlar dahilinde değerlendirilmektedir. Şimdiye kadar, bazen birbirinin aynı veya benzeri yarık anomalileri için embriyolojik gelişim bozukluğunu, genetik etiyolojiyi ve anatomik sınır bölgelerini tanımlamak için farklı terminoloji kullanılmıştır. Bu nedenle morfogenetik anlayış ve tedavi için cerrahi anatomi bilgisi açısından organize bir sınıflandırma sistemine ihtiyaç duyulmuştur.



Şekil 2.8. Orofasiyal gelişimsel defektler a. Unilateral yarık dudak b. Bilateral yarık dudak c. Oblik fasiyal yarık d. Median yarık dudak ve burun defekti.

Amerikan Yarık Dudak Rehabilitasyon Derneği (American Association of Cleft Palate Rehabilitation, AACPR): Harkins tarafından¹¹⁹ 1962 yılında tanımlanan bir sınıflandırma sistemini onaylamıştır. Kraniofasiyal yarıklar patolojik yerleşimlerine göre 4 kategoriye ayrılmıştır: mandibuler çıkıntı yarıkları, nazo-oküler yarıklar, oro-oküler yarıklar ve oro-aural yarıklar. Bu sınıflandırma daha sonra Boo-Chai¹²⁰ tarafından genişletilmiştir.

Karfik sınıflandırması: Embryolojik ve morfolojik zemini olan bir sınıflama sistemidir.¹²¹ Malformasyonları 5 gruba ayırmıştır: A, rinensefalik malformasyonlar; B, birinci ve ikinci brankiyal arkın anomalileri; C, orbitopalpebral malformasyonlar; D, kraniosefalik malformasyonlar; E, embriyolojik bir hatta gelişmeyen atipik deformiteler.

Van Der Meulen sınıflandırması: Kraniofasiyal yarıkları embriyolojik bir temelde açıklamaya çalışmıştır ve bazı malformasyonların gerçek yarığı temsil etmediğinden yola çıkarak displazi terimini kullanmıştır.¹²²

Median fasiyal yarıkların sınıflandırılması: Median fasiyal yarıklar doku eksiliği veya doku fazlalığına göre sınıflandırılabilir. Yüz malformasyonunun şiddeti, beyin gelişimiyle ilişkilendirilerek eksiklik arrinensefali malformasyonu olarak; ayrılmamış prozensefalon, holoprozensefalon olarak tanımlanmıştır¹²³. Doku fazlalığında ise, üst dudaktaki hafif bir çentikten, ağır hipertelörizme kadar bir spektrum halinde deformiteler gözlenmiştir. Orta hat fasiyal yarıklar 7 tane özelliğe göre karakterize edilmiştir: orbital hipertelörizm, V şekilli frontal saç çizgisi, kranium bifidum okkultum, üst dudağın median yarığı, primer damağın median yarığı, sekonder damağın median yarığı ve telekantus.¹²⁴

Tessier sınıflandırması: 1973'te Tessier tarafından ortaya konulmuş olan sınıflandırma sistemi,¹²⁵ diğerlerine göre en bütünlüyci olan ve zamana karşı koymuş bir sistemdir. Klinik gözlemi, cerrahi sırasında görülen iskeletsel deformiteyle ilişkilendiren özgün bir sınıflandırmadır. Yarıklar, 0'dan 14'e kadar numaralandırılmış olup zaman zonlarını takip etmektedir. Göz kapakları ve orbitalar

yüzü üst ve alt yarımküreye ayıran fonksiyonel sistemin primer aksını oluştururlar. Orbitanın hem kraniyuma hem de yüze ait olduğunu bildiğinden Tessier, bu sınır taşlarını kullanmayı tercih etmiştir. Orbita, kraniyal veya kuzey-yönelimli yarıkları, fasiyal veya güney-yönelimli yarıklardan ayırmaktadır. Bütün kraniyofasiyal yarıklar bu kuzey ve güney yönelimli yarıkların kombinasyonu ile oluşmaktadır. Bunun yanında, 0 ve 14, 1 ve 13, 2 ve 12, 3 ve 11, 4 ve 10, 5 ve 9, 6 ve 8, kombinasyonları da klinik olarak gözlenmektedir. 5'ten 9'a kadar olanlar infraorbital foramenin lateralinden geçtiklerinden dolayı lateral yarıklar olarak değerlendirilirler. 7 numaralı yarıklar en lateral kraniyofasiyal yarıklardır. Kraniyofasiyal yarıklar, bu zaman zonlarıyla uyumlu olsa da, vasküler dağılım ve embriyonik oluşumlar, mutlaka aynı yolağı izlemek zorunda değildir.

Yarıklar Dudak ve Alveoler Yarıklar

Üst dudağı ilgilendiren yarıklarda, yarıkların boyutu, “vermilion”daki küçük bir çentikten, maksiller alveoler bölgeyi içerecek kadar büyük yarıklar arasında değişmektedir.^{126,127} Tek taraflı yarıklar dudaktaki patoloji, etkilenmiş tarafta maksiller kabarıklığın intermaksiller segment ile birleşmesindeki başarısızlık sonucunda meydana gelmektedir. Bazı durumlarda ektoderm, kısmen dejenere olmaz ve yarığı inkomplet hale getiren bir bant göze çarpar. Bu banda “Simonart bandı” adı verilmektedir. Her iki tarafta, maksiller kabarıklıkların “intermaksiller segment” ile birleşmemesi sonucunda iki taraflı dudak yarıkları oluşmaktadır. Aynı kişideki yarıkların boyutları birbirinden farklı olabilir. İki taraflı yarıklar komplet ise intermaksiller segment oldukça hareketlidir ve anteriora doğru uzamıştır.

Primer damak, frontonazal çıkıntıdan türeyen median palatin uzantı tarafından 4.-7. haftalar sırasında oluşur. Dudak ve “incisive” foramenin anteriorundaki damağın oluştuğu bu süreçte yaşanan olumsuzluklar sonucu inkomplet veya komplet; tek taraflı veya çift taraflı yarıklar oluşur. Alveoler bölge primer damağın içinde yer alır, bu nedenle de alveoler yarıklar, frontonazal çıkıntının gelişimi, teması ve birleşmesi esnasındaki olumsuzluklar sonucu oluşur. Alveoler yarıklar, dudak yarıkları ile beraber görülürken, izole yarıklar damak malformasyonları ile

birlikte görülmezler. Alveoler yarık, çoğunlukla lateral kesici ve kanin arasında yerleşmiş olsa da, merkezi ve lateral kesiciler arasında da gözlenebilir.¹¹

Yarık Damak

Yarık, sadece uvulayı etkileyebileceği gibi, tüm yumuşak ve sert damağı da kapsayabilir. Maksiller kabarıklıktan mediale doğru uzanan palatin rafların temasında veya birleşmesinde değişen derecelerde ve anatomik lokalizasyonlarda sorun olduğunda posterior damak yarıkları oluşur. Bunlara çoğu zaman nazal septum ile birleşme kusuru da eklenmektedir. Uzantıların bir veya her ikisinin “intermaksiller segment”teki primer damak ile birleşimi gerçekleşmediği zaman ortaya çıkan patolojiye anterior damak yarığı adı verilmektedir.

2.2. Alveoler Yarık

2.2.1. Epidemiyoloji

Yarık dudak/damak insidansı etnik köken ve coğrafik bölgeye göre değişmekle beraber beyaz yenidoğanlarda yaklaşık bin canlı doğumda 1; izole yarık damak ise binde 0,5 olarak gözlenmektedir. Japon halkında bu oran binde 2,1; Çin toplumunda binde 1,7; Hintli Amerikanlarda binde 3,6; Afrikalı Amerikanlarda binde 0,3 olarak bildirilmiştir^{2,128}. Avrupa toplumunda, referans alınan kaynağa ve araştırmanın yapıldığı ülkeye göre değişen değerler olmakla beraber bin canlı doğumda 1,6 ile 2 arası,¹²⁹⁻¹³¹ Afrikalılarda binde 0,4 olarak rapor edilmiştir.¹³² Ülkemizde yarık dudak/damak görülme insidansı binde 0,95; izole yarık damak görülme insidansı ise binde 0,77 olarak bildirilmiştir.¹ Eşlik eden malformasyonlar, yarık dudak/damak hastalarının %35’inde görülürken, yarık damak hastalarının %54’ünde görülmektedir.¹³³ Yarık dudak/damak erkeklerde daha sık görülürken yarık damakta tam tersi bir ilişki vardır.

2.2.2. Etiyoloji

Yarık embriyolojisinde ayrıntılarıyla belirtildiği gibi, genetik faktörlerle etkileşen birçok çevresel faktörün, sadece yarık dudak/damak malformasyonlarını değil, tüm kraniofasiyal yarıkların oluşum mekanizmalarında rol aldığı bilinmektedir. Bu faktörler radyasyon,¹³⁴ enfeksiyon,¹³⁵ annenin metabolik bozuklukları,¹³⁶ ilaçlar ve kimyasallar şeklinde gruplandırılabilir. Teratojenik potansiyeli olan ve konjenital malformasyon sıklığını arttırdığı bilinen ilaçların arasında, antikonvülzanlar, kemoterapi ilaçları, steroidler ve sedatifler, retinoidler sayılabilir. Teratologlar, birçok faktörün birçok yolak üzerinden etki etmesi gibi bir problemle karşı karşıya kaldıklarından belirli bir yarığın oluşumunu evrensel olarak açıklayan basit bir cevap bulamamışlardır.

2.2.3. Sınıflandırma

Sınıflandırma sisteminin amacı, yarıkları tanımlanmış kriterler doğrultusunda, değerlendirme ve kayıt tutma için, gruplara ayırmaktır. Sistem, tedavi planlamasında veya sonuçlara dayalı prognostik değerlendirmede kılavuz olabilir. Birçok sınıflandırma sistemi tanımlanmıştır. Davis ve Ritchie,¹³⁷ en eski sınıflandırma sistemlerinden birini oluşturmuştur. Morfolojik özelliklere dayanan bu sistemde, yarıklar, alveoler çıkıntı baz alınarak kategorize edilmiştir ve 3 gruba ayrılmıştır: grup I, “pre-alveoler” yarıklar; grup II, “post-alveoler” yarıklar; grup III, alveoler çıkıntıyı kapsayan bütün yarıklar. Grup I ve Grup III unilateral, bilateral ve median yarıklar şeklinde alt gruplara ayrılmıştır. Grup II, sert ve yumuşak damak yarıkları olarak alt gruplara ayrılmıştır. Davis ve Ritchie tarafından analiz edilen hastaların %4’ünde pre-alveoler ve post-alveoler yarık, ancak normal bir alveol bulunmuştur. Bu şekildeki bir yarık, grup I veya II şeklinde sınıflandırılabilirdi.

Veau,¹³⁸ 1931 yılında morfolojik görünümlere ilişkin 4 gruplu bir sınıflandırma sistemi ortaya attı. Tip I sadece yumuşak damak yarığını, tip II yumuşak ve sert damak yarığını, tip III dudağın, alveoler arkın ve damağın tek taraflı yarığını, tip IV dudağın, alveoler arkın ve damağın bilateral yarıklarını kapsamaktadır.

Pruzansky,¹³⁹ yarıkları 4 genel kategoriye ayıran bir öneri getirdi: sadece dudak; dudak ve damak; sadece damak; damağın konjenital yetmezliği. Her bir kategoride, komplet, inkomplet, yumuşak vb. terminolojiyi, her bir yarığı daha ayrıntılı tanımlamada kullandı. Bu sınıflamada, alveoler bölgenin durumu özel olarak dikkate alınmadığı gibi tutulumu da ayrı bir kategori oluşturmamaktadır. Pruzansky, dudaktaki yarığın oluşumunun derecesiyle, alveoler bölgenin tutulumu arasında sabit bir ilişki olduğunu gözledi. Dudaktaki yarığın tam olmaya ne kadar çok yaklaşırsa, alveoler bölgenin tutulum derecesinin o kadar fazla olacağını, bunun da dudak ve damak embriyolojisinin özelliklerinden kaynaklandığını savundu. Dördüncü kategoriyi, herhangi bir etiolojiden kaynaklanan velofarengiyal yetmezlik olarak oluşturdu.

Kernahan ve Stark,¹⁴⁰ embriyolojik gelişim üzerine kurulmuş bir sınıflandırma geliştirdi. “Incisive” foramenin mezodermal giriş sonucu oluşan primer damakla, palatin rafların orta hatta kaynaşması sonucu oluşan sekonder damak arasında bir bağlantı noktası olmasından yola çıkarak grupları alveoler bölgenin kendisine göre değil de bu noktaya göre oluşturdu. Gruplar, “incisive” foramenin anteriorundakiler (primer damaktaki mezodermal giriş kusuru oluşan); “incisive” foramenin posteriorundakiler (sekonder damak birleşme kusuru sonucu oluşan); veya bu iki embriyolojik olayın kombinasyonu sonucu oluşanlar olarak belirlendi. Bunun yanında yarığı tanımlamak için daha ayrıntılı terminoloji de eklendi. Spina,¹⁴¹ bu sınıflandırmaya bir modifikasyon getirerek birinci grubu unilateral, bilateral, median ve komplet veya inkomplet şeklinde alt gruplara da ayrılan “per-incisive” foramen yarıkları; ikinci grubu unilateral ve bilateral olarak ayrılan “trans-incisive” foramen yarıkları; üçüncü grubu komplet veya inkomplet olarak alt gruplara ayrılan “post-incisive” foramen yarıkları; dördüncü grubu nadir yüz yarıkları şeklinde değiştirdi. Kernahan,¹⁴² daha sonra önceki çalışmasına dayanan sembolik bir sınıflandırma önerdi. Bu sınıflandırmada, dudak ve damak, her bir ayağının 3 kareden oluştuğu ve ayakların birleşme noktasındaki halkanın da “incisive” forameni sembolize ettiği bir ‘Y’ tarafından temsil edilir. Dudağı 1. ve 4. kareler; alveoler bölgeyi 2. ve 5. kareler; primer damağı 3. ve 6. kareler; “incisive” foramenin posteriorundaki sert ve yumuşak damağı da 7., 8. ve 9. kareler oluşturur. Daha sonra Elshahy,¹⁴³ bu sınıflandırmayı

genişleterek inkomplet ve komplet dudak ayrımını, velofarengiyal yetmezliği, premaksiller segmenti de içerecek şekilde yeniden çizdi.

Kriens,¹⁴⁴ tutulan anatomik bölgeye göre dudağın, alveoler bölgenin ve damağın yarıklarını temsil eden bir LAHSHAL kodlaması önerdi. L, dudağı; A, alveoler arkı; H, sert damağı; S, yumuşak damağı temsil eder. Yumuşak damağın yarıklarını tek taraflı olarak ele aldığından tek harf şeklinde, sert damak, alveol ve dudak yarıklarını çift taraflı olarak ele aldığından iki yanlı olacak şekilde kodlamıştır. Büyük harfleri komplet, küçük harfleri inkomplet olarak özetlemiştir.

Zamanla, yarık dudak ve damağı gruplandırmak amacıyla avantaj ve eksiklikleri de olan birçok kayıt ve sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir; ancak evrensel olarak kabul edilip edilmemesi ve kodlama veya sınıflandırma sisteminin standart olarak kullanılıp kullanılmaması en büyük sorunu oluşturmuştur.

2.2.4. Anatomi

Yüzey Anatomisi

Ağız içi boşluk incelendiğinde, sert damağın anterior kısmı ‘ruga’ adı verilen oluşumlarla kaplanmış düzensiz bir yüzeye sahiptir. Sert damağın posterior kısmı ve yumşak damak, düzgün bir yüzeye kaplanmıştır. “Incisive papilla” alveoler çıkıntının hemen posteriorunda yer alır. Median “raphe” “incisive papilla”dan köken alarak damağı ikiye ayıracak şekilde posteriorda uvulaya kadar uzanır. Yumuşak damak, orofarengiyal açıklıkta salınan uvula ile sonlanır. Sert damak, çok katlı keratinize skuamöz epitel ile kaplanmıştır. Bu mukoza, altta yatan periosta sıkı bir şekilde yapışıktır. Üç kısımda incelemek mümkündür. Palatal fibromukoza, damağın merkezi kısmını kapsar ve orta kısımlarda ince, laterale doğru kalınlaşmaktadır. Önde, aşağı doğru eğim gösterdiği yerden başlayan maksiller fibromukozanın lateralinden dişlere kadar uzanan, mukozanın vertikal kısmını oluşturan ve daha ince olan gingival fibromukoza bulunmaktadır.¹⁴⁵ Yenidoğanda, gingival fibromukoza sadece alveoler çıkıntıyı döşemektedir. Damağın nazal mukozası, solunum

fonksiyonlarına uyumlu olan silli kolumnar epitelle örtülüdür. Velumun nazal yüzeyinin anterior kısmı, psödo-katmanlı silli kolumnar epitelle döşenmiş olup bu solunum epiteli yumuşak damağın uzunluğunun %40 – % 60'ı civarında birden, çok katlı skuamöz epitele dönüşür ve bu epitel de velumun nazal yüzeyinin geriye kalan kısmını örter.

İskeletsel Anatomi

Maksillanın palatin çıkıntısı, sert damağın anterior kısmını oluşturur. Sert damağın posterior kısmı, palatin kemiğın horizontal laminaları tarafından oluşturulur. Maksilla ve palatin kemikler transvers palatin sütürde bir araya gelirler (palatomaksiller sütür). Hem maksillanın palatin çıkıntısı hem de palatin kemiklerin horizontal plakaları orta hatta vomerle buluşur. Sert damak yarığında vomer, nazal boşlukta orta hatta görülebilir. Tek taraflı yarık damakta, vomer damağın yarık olmayan tarafına yapışık olarak gözlenir.

Maksillanın anterior kısmı olan premaksilla, frontonazal çıkıntıdan gelişir. Maksillanın posterior kısmı olan palatal raflar (lateral segment olarak da adlandırılır), maksiller çıkıntılardan türemiştir. Premaksilla ile maksillanın palatal rafları arasındaki bileşkeyi “incisive” sütür işaretler. Median palatin sütür, anteriorda santral kesicilerden, posteriorda nazal “*spine*”a kadar devam ederek damağı ikiye ayırmış olur. “Incisive” sütürler ve median palatin sütürün posterior kısmı tarafından oluşturulan ‘Y’ palatal raflar ile premaksilla arasındaki epitelyal kaynaşma noktalarını belirler. Alveoler bölgenin ve sert damağın yarıkları bu sütür hatlarında oluşur. Median palatin sütür, maksillanın transvers olarak büyümesinde önemli rol oynar ve damak ekspansiyonu sağlamak için yapılan osteotominin lokalizasyonudur. “Incisive” foramen, damağın premaksilladan köken alan kısmında yer alır. Nazopalatin sinir ve sfenopalatin arterin septal dalı “incisive” foramenden çıkarak premaksillaya ulaşır.

Alveoler bölge, maksillanın dişlere destek sağlayan kemik çıkıntısıdır. Bu kemik, diş çıkımıyla beraber gelişir ve dişler kaybedildiğinde rezorbe olur. Santral ve lateral kesiciler premaksiller segmentte bulunmaktadır. Kaninler, “biküspitler” ve

molar dişler, maksillanın lateral segmentlerinde yerleşmişlerdir. Damak yarıkları, premaksilla ve maksillanın lateral segmentleri arasındaki epitelyal kaynaşma düzlemi boyunca gerçekleşir. Bu nedenle, eğer maksillanın alveoler çıkıntısında bir yarık mevcutsa, yarık oluşumuna lateral kesicinin de katılma riski bulunmaktadır.

Vasküler Anatomi

Maksilla, alveoler bölge, dişler ve sert damak, maksiller arter, fasiyal arter ve asendan farengiyal arterlerin oluşturduğu anastomotik bir ağ tarafından beslenir. Maksiller arterin dalları, özellikle üçüncü veya pterigopalatin kısmı, bu segmentin baskın olan vasküler desteğini oluşturur. Bu dallar, desendan palatin arter, sfenopalatin arter, posterior superior alveoler arter ve infraorbital arterdir. Fasiyal arterin bu ağa katkısı, superior labiyal arter ve bukkal dalları sayesinde gerçekleşir. Ayrıca yumuşak damak tarafından giriş yapan, fasiyal arterin asendan palatin dalı ve asendan farengiyal arter de, bu birbiriyle bağlantılı olan damarsal ağ yapısına katkıda bulunur.

Maksiller arterin dalı olan desendan palatin arter, maksiller sinüsün posteriorunda pterigopalatin kanal içinde devam ederek damağa ulaşır. Bu kanaldan geçerken majör ve minör palatin arterlere ve sert damağı besleyen dallarına ayrılır. Majör palatin arter, sert damağın vasküler desteğinde baskın olan damardır. Majör palatin foramen vasıtasıyla damağın oral tarafına giriş yapar ve sert damağın mukoperiosteal tabakası içinde “incisive” foramene doğru anteriora devam eder. Sağ ve sol majör palatin arter arasında median “raphe”den geçen bağlantılar bulunmaktadır.

Sfenopalatin arter, desendan palatin arter gibi maksiller arterin dalıdır. Bu arterin nazopalatin dalı, vomer boyunca devam ederek “incisive” kanala ulaşır ve premaksillayı beslemek için buraya giriş yapar. Nazopalatin arterin posterior septal dalları damağın nazal tarafını besler. Majör palatin arter ve nazopalatin arter arasında doğrudan “incisive” foramenden çıktığında veya nazal mukozal damarlanma ve oral mukoperiosteal damarlanma arasındaki kemik perforatörleri vasıtasıyla gerçekleşen anastomozlar bulunmaktadır. Sonuç olarak, sert damağın kan akımı, iki ana

kaynaktan sağlanmış olur, desendan palatin arter ve onun majör palatin dalı; sfenopalatin arter ve onun nazopalatin dalı.

Posterior superior alveoler arter, doğrudan veya infraorbital arterle paylaşılan kısa bir ortak trunkus vasıtasıyla maksiller arterden çıkar. Bu damar, pterigopalatin fossa içinde maksiller arterden ayrılır. Maksilla boyunca anteriora devam ederek merkezi kesicilere kadar maksiller dişlenme bölgesini beslediği alveoler çıkıntıya ulaşır.

Maksiller arterden çıkan infraorbital arter, infraorbital kanal boyunca devam ederek infraorbital foramenden çıkar. İnfraorbital arterin dalları da, “Le Fort I” segmentini besleyen maksiller ve fasiyal arterlerin oluşturduğu anastomotik ağ yapısına katkıda bulunur. Bazı yazarlar, infraorbital arterin, alveoler çıkıntıyı ve dişleri besleyen bir anterior superior alveoler dalı olduğunu belirtmişlerdir.

“Le Fort I” segmentinin etrafındaki arterler tarafından oluşturulan anastomotik sistem, gingivada ve mukozada sonlanan vasküler bir pleksus oluşturur. Bu damarlar, kortikal kemiği delerek periodontal pleksusla anastomoz yaparlar. Bu periodontal pleksusun dalları, superior alveoler damarların interosseöz dental alveoler dallarıyla birlikte maksiller dişlerin dental pulpalarını besler. Bu ağ, bu alandaki cerrahi sırasında, gelişen ve kalıcı maksiller dişlenmenin vasküler desteğinin devam ettirilmesi açısından önemlidir.

İnervasyon

Alveoler bölgenin, sert ve yumuşak damağın duyu inervasyonu primer olarak trigeminal sinirin, maksiller kısmının infra-orbital dalından köken alır. İnfraorbital sinirden gelen dallar, pterigopalatin ganglionun oluşumuna katkıda bulunur. Pterigopalatin gangliondan köken alan majör ve minör palatin sinirler aynı isimli arterlerle birlikte seyrederek sert ve yumuşak damağa ulaşırlar. Majör palatin sinir, majör palatin foramenden çıkarak sert damağın posteriorundaki duyuyu alır. Minör palatin sinir, minör palatin foramenden çıkarak yumuşak damağın oral tarafından duysal uyarın alır. İnfraorbital sinirin nazopalatin dalı, “incisive” foramenden geçerek anterior sert damağa (premaksilla) ulaşır.

Alveoler bölge ve dişler, duyu inervasyonlarını anterior, orta ve posterior superior alveoler sinirlerin liflerinden alırlar. Posterior ve orta superior alveoler sinirler, infraorbital sinirden, sinirin pterigopalatin fossadan çıkışından sonra köken alırlar. Anterior superior alveoler sinir, infraorbital sinirden, sinirin infraorbital foramenden çıkışından sonra dallanır.

2.2.5. Morfoloji

Dudak yarığının ölçüsüyle, altındaki alveoler bölgenin deformasyon derecesi arasında çok yakın bir ilişki vardır. Alveoler bölgedeki defektler, geçici ve kalıcı dişlerin sürme şekillerini de etkilerler. Dental defekt, dişlerin sayısı, şekliyle ve yapısıyla, aynı zamanda dental arktaki dişlerin pozisyonuyla da değerlendirilebilir. Alveoler bölgedeki düzensizlikler, dudanın minör yarıklarında gözleendiği gibi küçük çukurluklardan, gerçek yarıklar boyutlarına, daha öte vakalarda alveoler çıkıntının tutulan segmentinin tamamıyla kaybıyla, premaksiller segmentin yarık olmayan tarafa doğru yer değiştirdiği klinik durumlara kadar değişiklik gösterebilir. Küçük çukurluk veya çentikler, çenenin büyümesiyle beraber dolma eğilimindedir; ancak bu alandaki geçici dişler ve lateral kesiciler, T-şekilli ya da tamamıyla bozuk şekilli olabilir, oklüzyon çizgisinden sapan yerleşimler gösterebilir.

Yarık dudak ve yarık damak, uygun bir biçimde tanımlanamayacak kadar sayıda farklı kombinasyonlarda görülebilir; ancak dört genel kategori altında inceleyecek olursak:

1. Dudağı ve alveoler arkı ilgilendiren yarıklar
2. Primer damağı ve sekonder damağı ilgilendiren yarıklar
3. Sadece sekonder damağın etkilendiği yarıklar
4. Damağın konjenital yetmezliğine neden olan yarıklar (yarığa bağlı olmayan velofarengiyal fonksiyon bozukluğu, submuköz yarık damak)

Görüldüğü gibi, alveoler yarıklar, 1. ve 2. kategoride gözlenebilmektedir.

Dudağı ve Alveoler Bölgeyi İlgilendiren Yarıklar

Minimal yarık dudak: Yarık dudak malformasyonu komplet (“vermilion” serbest sınırından burnun ventral tabanına kadar uzanan) veya inkomplet (kısmi) olabilir. Kısmi yarıklar morfolojik olarak geniş bir yelpazede gözlenirler. En rudimenter labiyal yarık olan minimal yarık, sadece “vermilion” sınırını tutmuş olabilir. Minimal yarıkların bir başka görülme şekli de, küçük bir çentikle kendini gösteren, dudak sınırlarından burun tabanına uzanan filtral sütünları taklit eden fibröz dokulardan oluşan ve çentik tarafındaki burun kanadında düzensizlik ile karakterize mikroform yarıktır.

Unilateral inkomplet yarık dudak ve alveoler yarık: Kısmi dudak yarıkları, “vermilion” serbest sınırından buruna kadar, sadece ince bir yumuşak doku bandını (Simonart bandı) atlayarak uzanabilir. Medial ve lateral dudak elemanları arasındaki doku köprüsü, sadece muköz membran, cilt ve fibröz bağ dokusu içerir. Bu vakalarda, çoğunlukla orbikularis oris kasının komplet diastazı gözlenir. Alveoler çıkıntı, yarılaşma sürecini kısmi bir dışavurum şeklinde, yalnızca bir çentikle gösterebilir. Alveoler çentikleşme, minör bir dental çapraz kapanışa neden olabilir; ancak bu vakalarda sonradan yapılan kemik greftleme sıklıkla gereksizdir. Yarık olan ve yarık olmayan tarafları birbirine bağlayan yumuşak doku bağlantısı, küçük olsa da, premaksillanın anterior projeksiyonunu sınırlayan önemli bir frenleyici güç olarak hizmet edebilir (**Şekil 2.9**).



Şekil 2.9 İnkomplet yarık dudak örnekleri. a. 20 günlük yenidoğan erkek hasta, unilateral inkomplet yarık dudak ve alveoler yarık. b. 3,5 aylık erkek hasta, sol inkomplet yarık dudak, önden görünüm.

Unilateral komplet yarık dudak ve alveoler yarık: Komplet yarık dudak ve alveoler yarıktaki, yarık olmayan segmentin premaksiller kısmı anterolaterale rotasyon gösterir. Altta bulunan alveoler bölge, sadece çentiklenmiş değildir, tamamıyla yarıktır. Lateral alveoler segmentlerin, laterale yer değiştirdiğinin gözlemlendiği vakalarda, büyük segmentteki premaksilla yüz iskeletinde ileri doğru çıkar.



Şekil 2.10. Sol unilateral opere komplet yarık dudak ve alveoler yarığı olan 9 yaşındaki hastanın ağız içi anteroposterior ve sağ oblik (ayna) görüntüleri.

Bilateral inkomplet yarık dudak: Eğer yarık dudak bilateralse, labiyal sert ve yumuşak dokuları eşit bir şekilde ilgilendirmek zorunda değildir. Bu tarzdaki asimetric bilateral dudak yarıkları, baş edilmesi zor problemler yaratabilir. Bilateral yarıklarda, prolabial-premaksiller segmentler ince veya geniş olabilir, dışarı doğru rotasyon göstermiş veya göreceli olarak normale yakın pozisyonlanmış olabilir. Dudağın median prolabiyal kısmı, orta hatta izoledir ve kolumella ile, ayrıca premaksilla ile bağlantılı durumdadır. Bilateral labiyal yarığın şiddetinin arttığı durumlarda, premaksilla profil görünümünde belirgin olarak öne çıkmıştır, bu nedenle “fırlak” (flyaway) premaksiller yerleşim adını almıştır.

Dudağı ve Damağı İlgilendiren Yarıklar

Unilateral komplet yarık dudak ve yarık damak: Komplet dudak yarıklarında, alveoler bölgede ve damakta gözlenen kemik defektlerin kombinasyonu, dental arkın instabilitesine ve bazen lateral segmentlerin çökmesine katkıda bulunur. Bu süreç uterusunda gerçekleştiğinde, bebek küçük alveoler segmentin medial kollapsı ve büyük

yarık segmentinin lateral rotasyonu ile doğar. Bu patolojik değişimin yönü ve şiddeti değişiklik göstermektedir. Bu durum özellikle kanin diş ve birinci premolar diş bölgesinde çapraz kapanış deformitesine yol açar. Premaksillanın pozisyonu da normal iyi bir dental dizilimden, yarık olmayan tarafa doğru anterior rotasyona kadar değişik derecelerde olabilmektedir. Bu tip durumlarda, hastalar pasif alveoler “*molding*” (kalıplama) uygulamasıyla beraber dudak onarımının ilk olarak yapıldığı aşamalı cerrahi kapatmadan fayda görebilirler. Dudak onarımı, sürekli bir yumuşak doku destek kuvveti uygulayarak premaksillanın dışarı rotasyon eğilimini bastırır. Kalıplama uygulaması, maksillanın hareketini kontrol altında tutarak dudak onarımıyla beraber, büyük ve küçük yarık segmentlerinin anatomik birleşme yerlerine dönmesini kolaylaştırır. Bu protokolün, dudağın ve damağın komplet yarıklarında yer değiştirmiş sagittal ilişkilerin düzeltilmesini sağladığı gözlenmiştir. Yarık kenarındaki merkezi kesici dişlerde, çoğunlukla yarığa doğru dönme ve açılma bozuklukları gözlenmektedir. Lateral kesici dişin kökü hiç gözlenmeyebilir, ya da var olabilir; ancak genellikle hipoplastik veya malformedir. Ayrıca, bazı durumlarda ağız içi dışında burun tabanından çıkacak şekilde yerleşmiş olabilir. Yarığın medialinde ve lateralinde yerleşmiş olabilir, hatta her biri yarığın bir tarafında iki lateral kesici bile bulunabilir. Yarık tarafındaki merkezi kesicilerin ve kanin dişin periodontal bağlantıları bozulmuş ve kemik destekleri zayıflamıştır. Yarık tarafındaki priform kenar, sagittal planda daha posterior yerleşimlidir. Alt priform kenar veya burun tabanı normalden daha inferiora yer alır ve ön burun açıklığı transvers boyutta daha dardır. Bu bozukluklar, burnun anatomik desteğinde zayıflığa ve etkilenen taraftaki burun kanadı taban asimetrisine neden olmaktadır (**Şekil 2.11**).



Şekil 2.11. 1 aylık erkek hasta, sağ unilateral komplet yarık dudak, yarık alveol ve damak, ağız açık ve kapalı durumdayken görünümü.

Bilateral komplet dudak, alveoler ark ve damak yarığı: Premaksilla, küçük veya büyük; simetrik veya asimetrik olabilir. Premaksiller segmentteki kesici dişlerin sayısı, doğrudan premaksillanın boyutuna ve şekline bağlıdır. Yarık dudak her iki tarafta da komplet ise, premaksilla maksillanın fasiyal açısından ve her iki taraftaki alar taban-fasiyal bileşke düzleminden belirgin bir şekilde öne çıkmıştır. Bilateral komplet yarıklarda, profil görünümünde belirgin olan bu “fırlak” premaksilla şekli, yarık dudak bir veya her iki tarafta inkompletse daha az şiddette gözlenebilir. Premaksilla, sap şeklindeki vomere ve nazal septuma bağlanmıştır. Kolumella, defektif görünümde ve “alar” kartilajlar her iki tarafta da yassılaştırmıştır. Her iki nazal boşluk, ağız boşluğuyla doğrudan bağlantılıdır. Palatin çıkıntılar, neredeyse iki eşit parçaya ayrılmıştır ve her iki nazal boşlukta konkalar açıkça gözlenebilir. Nazal septum, kafa tabanına sıkıca bağlanan; ancak ventralde premaksillayı ve kolumellayı desteklediği yerde daha hareketli olan bir orta hat yapısı halindedir. Sefalometrik grafipler, vomero-premaksiller sütünün varlığını gösterirler. Bu sütün, yüz büyümesinde önemli bir fonksiyonu vardır; aynı zamanda premaksillanın vomer üzerindeki açılanma noktasıdır. Üç boyutlu değerlendirme esas alındığında, premaksillanın normale göre daha inferior yerleşimli olduğu ve koronal-sagittal düzlemlerde belli oranda rotasyon bozukluğu olduğu gözlenmektedir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. 3 aylık erkek hasta, bilateral komplet yarık dudak-yarık damak, ön ve profil görüntüleri.

2.2.6. Alveoler Yarık Tedavisinin Tarihçesi

1901’de, Von Eiselsberg’in,¹⁴⁶ beşinci parmağın kemik ve yumuşak dokusunu pediküllü olarak yarık bölgesine getirerek ilk alveoler yarık tamirini gerçekleştirdiği söylenebilir. Lexer,¹⁴⁷ 1908’de ilk defa vaskülarize olmayan kemik kullanılarak maksiller onarım yapmıştır. Sonrasında 1914’te, Drachter¹⁴⁸ tarafından tibial kemik grefti ile onarım denenmiş; ancak pek kabul görmemiştir. Veau,¹⁴⁹ yarık dudağın ve damağın kapatılmasının, yarık olan ve anormal olan doku ve tabakaların her birinin normal anatomiye göre onarımını ve rekonstrüksiyonunu içermesi gerektiğini belirtmiştir. Wassmund¹⁵⁰ 1955’te, alveoler yarığın nazal ve oral tabakalarla, tümüyle kapatılmasının sağlanmasının önemini vurgulamıştır. Veau’nün ortaya koyduğu gereklilikler, Schmid’in 1951 yılında, kemik grefti ile alveoler yarık onarımını tam amlamıyla önerip gerçekleştirdiği zamana kadar karşılanmamıştır.¹⁵¹ O zamandan beri, birçok cerrah, alveoler kemik greftleme üzerine farklı yöntemler tanımladı. Nordin ve Johansson, Schrudde ve Stellmach,¹⁵² Schuchardt ve Pfeifer¹⁵³, Boyne ve Sands¹⁵ bunların bazılarıdır. Günümüzde alveoler yarık tedavisinin kabul görmekte olan tedavisi, kalıcı kanin dişler sürmeden önceki karma dişlenme dönemi olan 6-12 yaş aralığında otolog kemik grefti kullanılarak gerçekleştirilen onarımdır.

2.2.7. Alveoler Yarık Tedavisinin Hedefleri

Alveoler yarık tedavisinde hem fonksiyonel hem de estetik olarak iyi sonuçlar elde etmek hedeflenir.¹⁵⁴ Alveoler segmentler ve yarık arasındaki sürekliliği ve bütünlüğü sağlamak, greftleme nasıl ve ne zaman yapılırsa yapılsın belirli avantajlar sunar. Öncelikle, arkin stabilitesini sağlayarak alveoler parçaların kollapsını engeller. Böylece ortodontik stabilite de artmış olur. Greftleme, diş sağlığı açısından da önemlidir. Kanin ve lateral kesicilerin ark içine, daha stabil olan alveoler kemiğe sürmesinin sağlanması için alan yaratır ve yarık komşuluğundaki dişler için de kemik destek sağlamış olur. Kemik greftleme, maksiller ark genişliği ekspansiyon ile sağlanana kadar genellikle ertelenir ve bunun sonrasında konulan greft de relapsı önleme açısından önemlidir. Uzun vadeli çalışmalarda, yarığa komşu olan dişlerin kemik greftlemesi gerçekleşmediği zaman, otuzlu veya kırklı yaşlarda kaybedildiğine

dair veriler bulunmaktadır. Ayrıca, lateral kesicinin protez ile rehabilitasyonu, fikse edilmiş bir köprü açısından komşu dişlerin stabilitesini veya osseo-entegre implant yerleştirilmesi açısından da yeterli bir kemik rezervini gerektirmektedir.¹⁵⁵

Greftleme sadece alveoler arkin sürekliliğini değil, aynı zamanda maksillanın priform kenardaki devamlılığını da sağlar. Böylece, nazal alar tabanı da destekleyerek burun desteğini ve sağlamlığını arttırmış olur. Bunun sonucunda, doğrudan bir estetik kazanç sağladığı gibi, rinoplasti ameliyatlarının yapıldığı döneme yönelik de uzun vadeli etkileri oluşmaktadır.¹⁵⁶

Nazolabial fistüller ve damak fistülleri damak onarımı sonrasında sıklıkla mevcuttur. Alveoler defektin greftlemesi, rezidüel oronazal fistüllerin kapatılmasına olanak verir. Alveoler bölgedeki fistüllerin onarımı, kemik grefti olmadan yapılabilsede başarı şansı daha azdır. Bunun, ağız hijyeni ve konuşma açısından potansiyel bir faydası vardır. Birçok yarık hastasında, nazal boşluk ve sinüsteki reflüye bağlı olduğu varsayılan kronik üst solunum yolu ve sinüs hastalığı bulunmaktadır.¹⁵⁵ Labiyal veya palatal düzeydeki rezidüel fistüllerin konuşma artikülasyonuna ve nazaliteye etkisinin olabileceğini vurgulayan literatür bilgisi bulunmaktadır. Bu fistüllerin kapatılmasının ve yarığın greftlenmesinin nazal emisyonu ve nazaliteyi düzeltebildiğine dair çalışmalar¹⁵⁷ olduğu gibi, velofarengiyal fonksiyonlarda düzelme sağladığını gösteren çalışmalar da vardır.¹²⁷

2.2.8. Tedavinin Zamanlaması

Alveoler yarığın tedavisinde, belki de en tartışmalı konu, greftlemenin ne zaman yapılacağı konusudur. Geleneksel literatürde terminoloji uyumsuzluğu bulunmaktadır. Farklı yaklaşımların sonuç ölçüm yöntemleri de aynı şekilde birbirleriyle uyumsuz tanımlamalar içermektedir.

Kronolojik olarak alveoler yarık tedavi seçenekleri primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer onarım, 2. yaştan önce yapılan onarım olup dudak onarımı ile aynı zamanda yapılabildiği gibi ayrı bir ameliyat olarak dudak onarımından sonra,

damak onarımından önce de yapılabilir. Erken sekonder onarım, primer dişlerin tamamen çıkımından sonra; kalıcı dişler çıkmaya başlamadan önce yapılan onarım olarak bazı kaynaklarda belirtilmiştir. Bu dönem yaklaşık olarak 2-6 yaş arasındaki dönemdir. Bu dönemde yapılan onarımın, iyi kemik şekillenmesine olanak verdiği ve merkezi kesici dişlerin, kanin dişte olduğu kadar ortodontik hareketlenmesine olanak sağladığı düşünülmektedir.¹⁵⁸ Asıl sekonder onarım ise, yaklaşık 6-12 yaş arasındaki karma dişlenme döneminde yapılan onarımdır. Onarım, 12 yaşından sonra yapıldığında genellikle geç sekonder onarım veya tersiyer onarım şeklinde adlandırılır.¹⁵⁵ Bu çalışmada olduğu gibi, sekonder onarım terimi tek başına kullanıldığı zaman, 6-12 yaş arasında karma dişlenme döneminde yapılan alveoler kemik greftleme söz konusu edilmektedir. Günümüzde yaygın olarak kabul görmüş en uygun tedavi biçimi sekonder onarımdır.

Primer Kemik Greftleme

Primer kemik greftleme, dudak onarımı sırasında gerçekleştirildiğinde, kabul edilebilir sonuçlar elde edilememiştir. Uzun vadeli çalışmalarda, maksiller gerilik, iç bükey profil ve greftleme yapılmamış hastalara göre çapraz kapanış sıklığında artış ile beraber anormal maksiller gelişme gösterilmiştir.^{159,160}

Bazı yazarlar, primer kemik greftlemesinin, alveoler ark bütünlüğü ve stabilitesini erken dönemde sağlaması, fistüllerin erken kapatılmasına olanak vermesi, konulan bazı greftlerin içinden diş çıkımına izin vermesi, ortodontik tedavi gereksinimini veya süresini azaltabilmesi gerekçeleri ile yumuşak dokularla kemik yapıların aynı seansta onarılmasını savunmaktadır. Rosenstein ve ark.,¹³ erken dönemde uygun ark düzeninin sağlanmasının; ileri yaşlarda yapılacak palatal ekspansiyon ve maksiller osteotomiye duyulacak ihtiyacı azaltacağını, bunun da diş kaybını azaltacağını belirtmiştir. Lehman ve ark.¹⁶¹ da erken dönem yarı onarımı ile oronazal fistül oluşma sıklığının aşağı çekilerek sekonder kemik greftlemeye duyulacak ihtiyacın azalacağını ortaya koymuştur. Eppley¹⁶² de maksiller segment diziliminin uygun olduğu seçilmiş hastalarda primer greftlemenin başarılı olduğunu vurgulamıştır. Eppley'in çalışmasında başarı oranının %95, sekonder greftlemeye duyulan ihtiyacın %25 olduğu rapor edilmiştir.

Dudak onarımından sonra, damak onarımından önce yapılan primer greftlemenin, çok spesifik bir protokol uygulandığında, sınırlı sayıdaki merkezde başarılı olduğu gösterilmiştir.^{163,164} Dudak onarımından önce alveoler segmentleri birbirine yakın mesafede tutacak bir protez yerleştirilir. Daha sonra dudağın onarılması da, bu segmentlerin pozisyonlarının korunmasına ve stabilizasyonlarına yardımcı olur. Birbirine yaklaştırılmış olan segmentlerin arasına, yarığın labiyal yüzeyinden “onlay” kosta grefti, sınırlı diseksiyon ile açılan subperiosteal tünel vasıtasıyla yerleştirilir. Bu yaklaşımı savunanlar, muhtemelen bu sınırlı diseksiyondan dolayı, fasiyal büyümedeki değişikliklerle ve kapanış bozukluklarıyla karşılaşmadılar. Diğer yaşlarda ameliyat edilenlere göre kapanışta iyileşme ve greft başarısı bildirdiler.¹⁵⁸ Bu yöntem, her hastada uygulanamayabilir: örneğin yarık damağı olmayan, izole alveoler yarığı olan veya segmentleri ortopedik olarak yaklaştırılıp hizalanamamış olan hastalarda. Sonuçlar da beklendiği kadar iyi olmayabilir. Örneğin bir çalışmada, primer greft grubunda kalıcı lateral kesicilerin malformasyon sıklığında artma ve Bergland¹⁷ skalasıyla ölçüldüğünde yeterli kemik yüksekliğine sadece %41 hastada (öncesinde ortopedik yaklaştırma yapılmışsa %54) ulaşılması nedeniyle greft başarısında azalma bildirilmiştir. Bu, çalışmada karma dişlenme döneminde yapılan greftlemenin %73 olan başarı oranıyla karşılaştırılmıştır.

Primer greftlemenin maksiller büyümeyi neden kötü yönde etkilediği halen tam olarak anlaşılacakla beraber, özellikle prevomerin subperiosteal diseksiyonunun buna yol açtığına inanılmaktadır. Ayrıca deneysel çalışmalar, nazomaksiller yumuşak doku diseksiyonunun maksiller geriliğe yol açtığını ortaya koymuştur.¹⁶⁵

Sekonder Kemik Greftleme

Alveoler yarığın, sekonder kemik greftleme ile onarımı 1970-1980 yıllarında yaygınlaştı. Şu anda da, birçok merkezde onarımda tercih edilen yöntem olarak kabul edilmektedir. İdeal zamanlama, kanin dişin yarık içine çıkımının öncesidir; eğer sonrasında yapılırsa geç kök rezorpsiyonu riskinin (%10-%15) arttığı bildirilmiştir.¹⁶⁶

Sekonder kemik greftlemede, kanin dişin kemik greftin içinden geçerek çıkımı, yeni kemik oluşumunu indükleyerek maksillanın vertikal uzunluğunun artmasını sağlar ve böylece alveoler ark stabilitesini arttırmış olur. Ayrıca, 6-7 yaşından sonra maksiller büyüme minimal olduğundan, bu dönemde yapılan greftlemenin yüz büyümesine etkisi de minimal olacaktır.¹⁶⁷

Sekonder kemik greftlemenin zamanlaması, ortodontik tedaviyle koordine edilmelidir. İdeal olarak, ameliyattan önce maksiller ark ekspande edilmiş ve mevcut olan kalıcı dişler makul pozisyonlara getirilmiş olmalıdır. Bu yöntemle diş çıkımı için uygun kemik yapı ve maksiller destek sağlanır. Kayıp olan lateral kesicinin replase edilmesindeki nihai amaç akılda tutulmalıdır. En iyi iki seçenek olan, sabit köprü ve osseo-entegre implantın her ikisi de yarık bölgesinde iyi bir kemik rezervine ihtiyaç duyar. Sabit köprüde, kemik geç kök rezorpsiyonunu ve yarık komşuluğundaki dişlerin kaybını engellerken, osseo-entegre implant greftlenen kemiğe yerleştirilir.^{168,169}

Sekonder alveoler kemik greftleme, kesin ortodontik ve dental restorasyon öncesi maksiller segmentleri birleştirme ve stabilize etmeye yönelik bir yaklaşım olarak en yaygın kabul gören yöntemdir.^{15,16} Sekonder alveoler kemik greftlemede kilit noktası olan yayınlardan birini yapmış olan Boyne ve Sands, bu dönemde yapılan greftlemenin daha önce ortaya konulan tedavi hedeflerinin birçoğunu karşıladığını göstermiştir.^{15,170} Bazı çalışmalarda maksiller kanin kökün 1/2 - 2/3'ünün geliştiği 8 ile 12 yaş arası dönemin ideal olduğu görüşü desteklenirken,^{8,17} bazı yazarlar lateral kesicinin de korunabileceği 6 yaş civarı gibi erken greftlemenin göz önünde bulundurulması gerektiğini öne sürmüştür.^{159,171} 6 ile 8 yaş arası yapılan greftlemede de kanin ile beraber lateral kesicinin korunabileceğine dair kanıtlar da sunulmuştur; ancak bu konu tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Karma dişlenme dönemindeki ideal zamanlamaya ulaşabilmek için, çeşitli bireysel faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar:

Dental yaş – kronolojik yaş: Greftlemenin sonuç analiz yöntemlerinden birçoğu, yarık bölgesine komşu olan veya içine çıkan dişlerin sağlığının korunmasına bağlıdır. Greft zamanlamasının, kronolojik yaştan çok dental yaş temeline göre

belirlenmesi daha mantıklıdır. Maksiller santral kesiciler çıkmaya başlayınca, kronolojik yaştan bağımsız olarak, diğer faktörler de göz önünde bulundurulmak şartıyla, hasta greftleme açısından değerlendirilmelidir.¹⁵⁵

Lateral kesicinin varlığı: Erken karma dişlenme döneminde yapılan greftlemenin birçok destekçisi, lateral kesicinin kurtarılması açısından bu zamanı tercih etmektedir. Değerlendirme sırasında lateral kesicinin varlığına ve normal bir şekilde oluşup oluşmadığına dikkat edilmelidir. Alveoler yarıktaki kalıcı lateral kesicinin konjenital olarak kayıp olma insidansı %35 ile %60 arasında değişmektedir.^{172,173} Eğer lateral kesici mevcutsa ve oluşumu iyi gibi görünüyorsa, erken greftleme yararlı olabilir. Dişin formu çok iyi olmasa bile, onu korumak için çaba göstermek yararlı olacaktır. Greftlenmiş olan alveoler bölge, kalınlığı çoğunlukla ilave greftleme yapılmadan kemik içi bir implant ile rekonstrüksiyonu kaldıramayacak noktaya kadar inceler. Lateral kesiciyi korumak, kemik kalınlığını idame ettirerek, belki de implant yerleştirilmesi sırasında gereken yeni bir greftleme ihtiyacını ortadan kaldıracaktır.

Lateral kesicinin pozisyonu: Lateral kesici, yarığın orta noktasına yakınsa, çıkım için gerekli boşluğu bulacaktır; ancak eğer posterior segmentte yerleşmişse, lateral kesiciyi korumak için erken greftleme gerekebilir.

Santral kesicinin rotasyonu: Maksiller kalıcı santral kesici, sıklıkla açılanmış ve dönmüş bir pozisyonda çıkacaktır. Bu altındaki kemiğin morfolojisini yansıtmaktadır. Bazı aşırı durumlarda, iki kesicinin yarattığı karışıklık normal ağız içi hijyen yöntemlerini bozar ve bu da santral kesicinin çürümesine neden olabilir. Bu dişleri normal dizilimine çevirmeye karar verilmişse, ortodontik diş hareketi öncesi alveoler defekti greftlemek gerekebilir.¹⁷⁴ Çıkmış olan santral kesicinin distal yüzeyindeki kemiğin morfolojisini değerlendirmedeki eksiklik, ortodontik diş hareketleri sonrası kemik kaybına ve periodontal defektlere neden olabilir. Kesiciler, 6 yaş civarı çıkmaya başladığından, ortodontik hareketlendirmenin yapılabilmesi için erken yaşta greftleme tercih edilebilir.

Sosyal nedenler: Karma dişlenme dönemi için yaş aralığı geniştir (6-12). Bu aralık aynı zamanda, çocuğun sosyal gelişiminin muazzam olduğu bir dönemdir. Eğer greftleme şartsa, cerrahinin zamanlaması çocuğun sosyal gelişimine ve eğitim durumuna riayet etmek zorundadır. Eğitimi ve sosyal gelişim açısından diğer önemli fırsatları fazla engellemek için biraz öne alınmış bir greftleme, dental gelişimin olması gereken evresinde yapılan greftlemeye tercih edilebilir.¹⁵⁵

Hastanın ve yarığın boyutu: Geniş yarık defekti olan minyon tipteki hastalar, başa çıkılması zor bir problem olabilir. Defektin uygun bir şekilde kapatılması ve yeterli miktarda greft materyalinin alınması zor olabilir. Bu genellikle, geniş bilateral yarıklarda gerçekleşir. Bu hastalarda genellikle lateral kesici mevcut değildir, oronazal bağlantı geniştir ve premaksilla sıklıkla ideal pozisyonundan oldukça uzaktadır. Bu şekildeki geniş defektlerde, hastanın büyümesini ve segmentlerin ortodontik tedavi ile yaklaştırılmasını, uygun dizilime getirilmesini beklemek ve geç greftleme sıklıkla daha iyi olacaktır.

İlave cerrahi işlemler: Hastalar sıklıkla velofarengiyal yetmezlik, burnun ve dudağın küçük revizyonları veya otitis media açısından basınç eşitleyici kulak tüpü takılması yönlerinden de değerlendirilir. Alveoler yarık cerrahisinin zamanlamasını gerekli olabilecek diğer işlemlerle beraber koordine etmek mantıklı olacaktır. Eğer karma dişlenme zamanında yapılacak olan bir velofarengiyal flep cerrahisi planlanıyorsa, alveoler greftlemeye göre öncelikli değerlendirilmelidir. Konuşmadaki düzelme, çocuğun gelişiminde alveoler arkın devamlılığını sağlamaktan daha önemlidir. Beraber yapıldığında, alveoler greftlemeden ödün verilmiş olacaktır. Bu hastalarda, greftlemeyi, velofarengiyal flep cerrahisi gerçekleşene kadar, hatta konuşma terapisi yeniden başlayana kadar ertelemek daha uygundur. Küçük yumuşak doku, burun ve dudak revizyonları alveoler greftleme ile eş zamanlı yapılabilir.

Ekip dinamiği: Yarık değerlendirmesi ve yönetimi, uygun bir tedavi planı geliştirmek için geniş bir birikime sahip multidisipliner bir ekip çalışması gerektirmektedir. Bir uzmanlık alanının öncelikleri diğeriyle çatışmaya başladığı

zaman zorluklar ortaya çıkabilir. Eğer cerrahi ekip, maksiller santral kesicileri çıkar çıkmaz uygun dizilime getirmenin daha üstün olduğu üzerinde ısrarla duran bir ortodontistle çalışıyorsa, santral kesicilerin kemik desteğinde herhangi bir bozulma yaşamamak için erken alveoler greftleme gerekli olabilir. Bazı ortodontist ve cerrahlar, palatal ekspansiyonun greftleme öncesinde gerekli olduğunu düşünmektedir. Bu şekildeki ekipler, arzu edilen genişlemenin sağlanması ameliyat öncesi aylarca sürebileceği için, greftlemeyi daha geç bir zamanda yapmayı uygun bulabilirler.¹⁵⁵

Tersiyer (Geç Sekonder) Kemik Greftleme

Literatürde geç sekonder greftleme bir miktar destek bulmuş olsa da, 12 yaşından sonra kemik greftleme yapılan hastalarda Bergland skalası kullanılarak yapılan değerlendirmelerde başarı oranının azaldığı,^{17,166,171,172,175,176} yarık komşuluğundaki dişlere olan kemik desteğin kaybolduğu¹⁷⁷ ve morbiditenin arttığı bildirilmiştir.¹⁷¹ Lateral kesiciyi koruma şansı azalmış ve ortodontik durumu düzeltmek için geç kalınmış olabilir. Bir avantajı, greft donör sahası için geçerli olan seçeneklerin artmış olmasıdır. Örneğin, karma dişlenme döneminde çıkmamış dişlere zarar vermeden yeterli kemik almanın zor olduğu mandibuler simfizis, kullanılabilir duruma gelir. Tedavi edilmemiş ileri yaşlı alveoler yarıklı hastalarda, santral kesici dişlerin distal yüzeyinde ve kanin dişlerin mezial yüzeyinde kemik kaybı görülür. Bu da uygulanacak kemik greftinin uyum sağlamasını kötü yönde etkiler. Bunun nedeni, dışa açık “sementum”un, greftin canlılığını ve uyumunu bozmasıdır; ancak geç klinik veren veya rezidüel alveoler yarıklı hastalarda uygulanabilir.¹⁹

2.2.9. Kemik Grefti Kaynağı

Kemik greftlerinin sık kullanılan kaynakları alveoler yarıklar için de geçerlidir; ancak greftin intraoral ve intranazal yerleşimi göreceli olarak daha az elverişlidir ve sonradan yerleştirilen implantlar kemik rezervinin çok iyi bir şekilde idame ettirilmesini gerektirir.

Otojen Kemik Greftleri

Alveoler yarık onarımında, hangi kemik dönör alanının tercih edileceği konusunda henüz görüş birliği yoktur. Yeterli miktarda kemik içeren donör alandan kolayca alınabilen greft, iyi vaskülarize olup alıcı yatağa uyum sağlamalı ve dış çıkımına engel olmamalıdır. Ayrıca, ameliyat sonrası morbidite ve komplikasyonları az olmalıdır. En sık tercih edilen otojen kemik greft kaynakları; iliak krest, kalvariyal kemik, kostalar, mandibuler simfizis ve tibiadır.

Greft olarak kullanılacak kemik, en yaygın olarak iliak krestten elde edilmektedir.¹⁵ Otojen kemik greftleri içerisinde iliak krest, yaklaşık %85-95 olarak rapor edilmiş başarı oranıyla “altın standart” olarak kabul edilmektedir.^{178,179} İliak krest kemik greftinin potansiyel avantajları, morbiditesinin düşük olması, çocuklarda bile yeterli miktarda bulunabilmesi, fazla miktarda canlı osteoblastik hücre içermesi (kansellöz kemik), iki ekibin aynı anda çalışmasına olanak vermesi ve hasta tarafından kabul edilebilir olmasıdır. En önemli sorun ise 1-2 hafta kadar sürebilen, aksamaya neden olabilecek ameliyat sonrası eşlik eden ağrıdır. Alveoler kemik greftleme amacıyla iliak krestin donör alan olarak kullanılması, genel olarak hasta tarafından iyi tolere edilir, estetik olarak kabul edilebilir bir skar oluşturur. Donör alan morbiditesini vurgulayan birçok önemli kaynak bulunmaktadır.^{180,181} Örneğin Swan ve ark. 73 olgudan oluşan bir çalışmada, ameliyat sonrası, çocuğun normal olarak yürüyebileceği median süreyi 7 gün olarak (0-56 aralığında değişen) rapor etmiştir. Median 7 gün (3-56) içinde kendiliğinden geçen %51 post-operatif topallama, %3 yüzeysel enfeksiyon sıklığı, median değeri 60 mm olan skar uzunluğu ve 10 üzerinden hesaplanan görsel analog ölçüme göre median değeri 9 (2-10) olan hasta memnuniyeti bildirilmiştir.¹⁸⁰

Kortikal kemik, konulan greftin içine doğru yeni vasküler yapılar oluşturur. “Osteokondüksiyon” ile, konulmuş olan kemik grefti yıkılırken yeni kemik oluşumu başlar. Kortikal kemik, maksiller parçaları iyi stabilize etse de kansellöz kemik, çevre dokulara daha hızlı uyum sağlayıp maksilla ile birlikte büyür, daha az rezorpsiyon gösterir ve dış çıkımına da izin verir.

Kemik greft, iliak krest alanından farklı yaklaşımlarla alınabilir. Osteotomlar, testere ve kemik iliği elde etme aletleri kullanılabilir. Bazı yazarlar tarafından lateral yaklaşım önerilmiştir¹⁸²; ancak bu işlem iliotibial traktuse zarar vermekte, yürüme bozukluğu ve post-operatif ağrı sıklığını arttırmaktadır. Teorik olarak, 20 yaşına kadar büyümesini tamamlamayan anterior krestte zarar vermekten kaçınmak en doğrusudur; ancak krestin üzerindeki kırık örtünün, yaklaşık 9 yaş civarında kalınlığı 1 cm'ye kadar gerilemiştir. Bu zaman diliminde, kreste zarar vermek, büyümede bozukluğa ve krestin kozmetik deformitesine neden olabilir. Kresti longitudinal olarak split ederek alttaki kansellöz kemik iliğine ulaşmak bu yaş grubundaki hastalarda uygulanmış ve büyümede değişiklik gözlenmemiş, lateral subkrestel yaklaşıma göre daha az yürüme bozukluğu rapor edilmiştir.¹⁸³ Bizim çalışmamızda, longitudinal split etme yöntemi değil, hiç bir şekilde krest bütünlüğüne müdahale edilmeden ve iliotibial traktusa zarar vermeden, medial yaklaşımla subkrestel greft alma yöntemi uygulanmıştır.

Kalvariyal kemik, cerrahi sahaya yakınlığından, neredeyse ağrısız oluşundan ve hızlı iyileşme süreci göstermesinden dolayı birçok cerrah tarafından kullanılmıştır. Kalvariyal kemiklerin başarısı farklı çalışmalarda değişik düzeylerde görülmektedir.^{184,185} Bu greft alma tekniği ile ilgili olabilir. "Diploik" kemik içeren greftlerin, kalvariyumun yüzeyinden primer olarak kortikal kemiği taşıyan yüksek hızlı döner cihazla alınan greftlere göre daha başarılı olduğu bildirilmiştir; fakat diploik kemik oranı en fazla olacak şekilde alınsa bile, sonuçlar iliak krest kemiğinden alınan greftlerinki kadar iyi olmayabilir. İki ayrı ekibin aynı anda çalışması mümkün değildir; ancak tek ekip varsa iliak kemik greftinden daha hızlı alınabilir. Başka bir yönü de, insizyonun saç çizgisi içinde gizlenmesinden dolayı kozmetik bir avantajı olduğudur. Kalvariyal kaynaklı kemik greftlemenin potansiyel dezavantajları bulunmakatadır. Birçok çalışmada, morbiditenin minimal olduğu belirtilse de hastalar ve aileleri tarafından algılanan riskte bir artış olduğu kesindir. Diploik kemik hacmindeki kısıtlılık nedeniyle de, geniş ve bilateral yarıklarda tercih edilmesi uygun olmayabilir.

Kosta grefti geçmişte kullanılmış olsa da, hızlı rezorbe olması ve dış çıkımına izin vermemesi nedenleriyle yaygınlığı azalmıştır. Ayrıca, pnömotoraks ve göğüs enfeksiyonu gibi donör alanı ilgilendiren riskleri de vardır. Tek insizyon ile bir veya birden fazla kostadan kemik ve/veya kırıldak grefti alınabilmesi, en önemli avantajıdır.

Mandibula simfizisi de donör alan olarak kullanılmaktadır. Membranöz bir kemik olduğundan minimal rezorpsiyon gösterdiği ve hızlı revaskülarize olduğu düşünülmektedir.¹² Sıklıkla, mevcut greftlerin hacimlerinin arttırılması amacıyla kullanılmıştır. Ameliyat alanına yakın olma gibi bir avantajı da olsa bu alandan alınacak kemik sınırlıdır.

Allojenik Kemik Greftleri

Herhangi bir otojen alandan kemik almak için gereken zamanı ve morbidite riskini ortadan kaldırmak amacıyla, alojenik kemik, potansiyel bir greft materyali kaynağı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmalar, alojenik kemiğin sekonder alveoler yarık defektlerini greftlemek için başarılı bir şekilde kullanılabileceğini ve otojen kemikle ulaşılanlarla kıyaslanabilecek sonuçlar elde edilebileceğini göstermiştir.¹⁸⁶ Ancak, greft ile nazal ve oral boşluklar arasında potansiyel ilişkinin beklendiği alveoler defektteki kemik iyileşme süreci, geniş ve bilateral yarıklarda daha az belirli olmaktadır. Marx, köpeklerde alojenik ve otojen kemik greftleri ile maksiller-alveoler yarık onarımı üzerinde yaptığı araştırmada, otojen kemiklerin %94 yoğunluk kazandığını, allojenik kemiklerin ise ancak %30 yoğunluğa ulaşabildiğini gözlemlemiştir.¹⁸⁷ Genel olarak, otojen kemikteki kemik iyileşme mekanizması allojenik kemikte görülenden biyolojik olarak daha farklıdır. Otojen kemik greftleri, iyileşme aşamasının erken döneminde anjioplastik bir aktivite başlatırlar ve transplante edilen hücrelerin bir kısmı canlılığını koruyarak daha hızlı bir şekilde yeni kemik oluşumunu sağlar. Buna karşın, allojenik kemik greftleri, greftle beraber taşınan canlı hücre olmadığından daha yavaş revaskülarizasyon gösterirler.^{186,188} “Osteoindüksiyon” yoluyla yeni kemik oluşumunu sağlayan allojenik kemik greftlerinin çevre dokuya uyumu, bu nedenle, daha uzun zaman almaktadır. Nique, 20 unilateral alveoler yarık hastasının allojenik kemik grefti ile onarımı sonrasında,

tüm hastalarda kemik-greft köprüleşmesi ve yarıklarda kapanma gözlemiştir. Yine bu hasta grubunda, kanin dişleri çıkmamış 8 hastanın 7'sinde dişlerin daha sonra greft içinden büyüdüğü gözlenmiştir. Gözlem süresi kısa olduğundan dişlerin ve bu greftlerin uzun dönemdeki sonuçları bilinmemektedir.¹⁸⁹

BMP'ler ve diğer doku kökenli büyüme faktörleri, alveoler yarık hastalarında otojen kemik kullanma ihtiyacını ortadan kaldıracaktır; ancak bunları tercih edilen yöntem haline getirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Allojenik kemik kaynaklarının aynı zamanda, HIV, HBV gibi yavaş virus enfeksiyonu ajanı bulaştırma gibi teorik bir riski de vardır. Matematiksel olarak risk çok düşük de olsa, bu hastaların ve ailelerin ilgisini çekebilir. Allojenik kemik greftlerinin, antijenik özellikleri düşük olsa da rejeksiyon riskleri mevcuttur. Enfeksiyona direnç göstermediklerinden, enfeksiyon sonucu kaybedilebilirler. Son dönemlerde allojenik greftlerin hazırlanmasındaki yeni gelişmeler ile enfeksiyon ajanlarının taşınma ve antijeniteye bağlı rejeksiyon risklerinin azaltılmasında önemli ölçüde yol kat edilmiştir. Özellikle, "solvent dehidrate" allojenik kemik greftlerinin, liyofilize, taze dondurulmuş greftlere oranla daha güvenli oldukları gösterilmiştir.^{190,191}

Demineralize kemik greftinin, BMP-2 aracılığı ile osteoindüksiyonu tetiklemek amacıyla birçok dental ve ortopedik uygulamada başarıyla kullanıldığı bilinmektedir.^{192,193} Demineralize kemik greftleriyle yapılan deneysel çalışmalarda, bu materyalin kemik doku uygulamalarında osteojenik aktivasyonunun yüksek olduğu ve osteogenezisi hızlandırdığı gösterilmiştir.

2.2.10. Ortodontik Tedavi

Alveoler yarık hastalarının tedavisinde ortodonti önemli bir yer işgal etmektedir. Tedavi süreci erken başlamaktadır. Bebeklik döneminde içeri çökmüş küçük maksiller segmentin genişletilebilmesi için maksiller ortopedikler kullanılabilir ve bu sayede alveoler yarık alanı küçültülebilir.

Yarık segmentlerinin ekspansiyonu ve ekspansiyon ile greftleme arasındaki ilişki bakımından literatürde bir anlaşmazlık bulunmaktadır. Birçok yazar, ameliyat öncesi ekspansiyonu, direnci azaltarak nazal tabanın kapatılması için yarık alanına ulaşımı rahatlatması, daha iyi post-operatif hijyen sağlaması ve oro-nazal fistüllerin yeniden açılma şansını azaltması yönlerinden tercih etmektedir.^{194,195} Ameliyat öncesi ekspansiyon, aynı zamanda, bilateral yarık hastalarında greft başarısını kötü yönde etkileyebilecek travmatik oklüzyonu ortadan kaldıran, premaksiller segmentin ortopedik hareketine izin vermektedir. Alveoler kemik greftlemeye hazırlık amacıyla ortalama 4-6 ay önceden ortodontik tedavi başlanmalıdır. Ortodontik tedavi ile küçük maksiller segmentin seviyelenmesi, maksiller arkın desteklenmesi ve posterior çapraz kapanışın önlenmesi sağlanır.¹⁹ Bu tedavide, maksiller arka uygulanan sabit veya hareketli ekspansiyon aperiyleleriyle transvers yön uyumsuzluklarının çözümlenmesinin yanında, anteroposterior uyumsuzluk durumunda yüz maskesi uygulanarak maksiller protraksiyon da gerçekleştirilebilir. Bu dönemde anterior ve posterior maksiller arklar genişletilerek çapraz kapanış düzeltilmeye çalışılır, kesici dişlerin uygun seviyelemesi sağlanır ve dental-estetik fonksiyonlar geliştirilmeye çalışılır.

Greftleme sonrası ekspansiyonu destekleyen yazarlar, greftin iyileşme sırasında dinamik bir yükün altına konulduğunda daha iyi kemik konsolidasyonu oluşması, kapatılması gereken daha küçük bir yumuşak doku defektinin olması, yeterli kemik hacmi sağlanmasında daha az zorluk çekilmesi ve kemikte daha hızlı rejenerasyon sağlayacak daha dar bir defekt oluşması gibi avantajların üzerinde durmaktadır.¹⁹⁶ Her iki yaklaşım da karma dişlenme döneminde otojen kemik greftlemeyle beraber başarıyla uygulanmıştır. Pratik olarak, her iki yaklaşım da mantıklıdır ve karar bireysel klinik duruma göre verilmelidir. Alveoler arkta kollaps gözlenen küçük tek taraflı yarıklarda ameliyat öncesi ekspansiyon sonrası greftleme daha kolay olacaktır. Bu durumda ekspansiyon, defektin genişliğini arttırmayabilir ve segmentlerin uygun dizilime getirilmesi, yarığa komşu olan dişlerin hijyenini sağladığı gibi, yarık bölgesine ulaşımı da rahatlatır. Bu durumda, ameliyat öncesi ekspansiyonun bitiş noktası, iyileşmiş ark formudur, çapraz kapanışın düzeltilmesi

gerekmez. Lateral segmentlerin kollapsı ile kendini gösteren bilateral yarıklarda da ameliyat öncesi ekspansiyon yapılabilir. Lateral segmentlerin ekspansiyonu, anterior pozisyondaki premaksillayı, arka daha iyi bir ilişki haline getirerek ark formunu iyileştirebilir. Ark formu ve segmentlerin hizalanması ve dental gelişimi iyi olan hastalarda, bukkal çapraz kapanış olsa bile preoperatif ekspansiyon için greftlemeyi ertelemek mantıksız olacaktır. Bu çapraz kapanış, sadece anterior-posterior uyumsuzluğa bağlı olabilir. Transvers eksikliğe bağlı olsalar bile, greft sonrası ekspansiyonla kolayca tedavi edilebilirler. Bu yarıklar, oronazal fistüller açılmadan veya greft üzerinde olumsuz bir etki yaratmadan ekspande edilebilirler.¹⁵⁵ Kemiğin iyileşme döneminden sonra yapılan ortodontik tedavi, daimi dişlerin pozisyonlarının düzeltilmesini ve dişlerin greftlenmiş olan alveoler yarık alanına hareketini içermektedir. Ayrıca, kanin dişin greftlenmiş alana sürmediği durumlarda, ortodontik traksiyon da uygulanabilmektedir.

Yarık komşuluğunda çıkmış olan dişin ortodontik olarak hareketlendirilmesi bakımından da iki farklı görüş vardır. Bazı yazarlar, yarığa komşu olan dişin normal dizilime getirilmesiyle daha iyi bir hijyen sağlandığını ve daha iyi bir sonuç elde edildiğini savunmaktadır. Ancak greftleme öncesi sağlanan bu hareket, bu dişlerin kemik destekte bozulmaya yol açan yarık bölgesine hareket etme riskini arttırmaktadır. Bu defektler, sonuç olarak greftlenemez, çünkü kemik greft diş yüzeyine tutunamayacaktır. Yarık tarafa komşu olan santral kesici, taç kısmı yarık tarafa doğru eğimli olacak şekilde dönmüş ve açılmıştır. Bu dönme ve açılma, dişin mesial-distal boyutunu azaltır ve dişin kemik desteğini en iyi şekilde sağlar. Dönme ve eğim yaratan ortodontik güçler, bu boyutu arttırmak gibi istenmeyen bir etkide bulunarak, dişin “semento-enamel” bileşkesindeki kemik desteğe zarar verir. Dişin açılmasını düzeltmek için uygulanan ortodontik kök dönel gücü, kökün apikal kısmını yarık kenarına doğru iterek kötü bir etki yaratmış olur. Altta yatan kemik yarık, sıklıkla üzerini örten yumuşak doku defektinin belirlediği sınırlardan daha geniştir ve bu da dişleri greft olmadan hareketlendirmek isteyen ortodontiste yanlış bir güvenlik hissi vermektedir.

2.2.11. Cerrahi Tedavi

Periosteoplasti ve Gingivoperiosteoplasti

Primer kemik greftlemede yaşanan başarısızlık, alveoler defekti kapatılmak adına uygulanabilecek periosteoplasti ve gingivoperiosteoplasti gibi diğer başka yöntemlerin bulunmasına ışık tutmuştur. Skoog,¹⁹⁷ alveoler yarığı, maksillayı örten periostun rotasyonel flebiyle onararak periosteoplasti uygulamasını başlatmış oldu. Hastaların yarısında, belirgin büyüme bozukluğu olmaksızın kemik oluşumu gözlenmiştir.¹⁹⁸ Periosteoplasti, tercihen dudak onarımı ile birlikte yapılmalıdır. Skoog, kemik oluşumunu daha fazla tetiklemek için “Surgicel” kullanmıştır. “Surgicel”in tıpkı matriks gibi iskelet vazifesi gördüğünü belirtmiştir. Periostla çevrili olan maksiller segmentlerin periosteoplasti ile manipulasyonu sonucu osteojenik kapasitesi tetiklenmekte ve yeni kemik oluşumu başlamaktadır.

Millard,¹⁹⁹ gingivoperiosteoplastinin etkinliğini arttırabilmek adına, alveoler segmentlerin ve maksillanın ameliyat öncesi uç uca olacak bir pozisyonda seviyelenmesi için Latham²⁰⁰ uygulamasını savunmuştur. Buradaki amaç, alveoler bölgedeki kemik birleşmeyi etkileyerek, arka stabilize etmek, dudak ve burnun rekonstrüksiyonu için iyi bir zemin hazırlamak ve diş çıkımına destek olmaktır. Vomerdeki büyüme bölgelerini içermediğinden gingivoperiosteoplastinin büyümeyi kötü yönde etkilemediği düşünülmektedir. Millard 9 yaşına kadar, büyümede olumsuz yönde herhangi bir değişiklik saptamamıştır; ancak literatürde bu konuda birbiriyle çelişen çalışmalar bulunmaktadır.

Alveoler Kemik Greftleme

Alveoler yarıkların sekonder kemik greftleme ile onarılması, teknik olarak üç boyutlu bir yaklaşım gerektirir. Her iki tarafta, alveoler ark boyunca yarık sınırlarına insizyonlar yapıldıktan sonra, alveolusun anterior yüzeyinden mukoperiosteal flepler kaldırılır. Özellikle lateral segmentte, ilk iki dişin (primer küspit ve kalıcı biküspit) gingival bağlantıları da fleple beraber kaldırılır. Lateral insizyon, ilk iki dişin lateralindeki vestibuler alana kadar devam ettirilir. Anterior maksilla ve priform

açıklık açığa çıkarılır. Yarığın sınırı, lateralde alveoler bölgeden, medialde septumdan ayrılır. Bu iki flep eğer varsa posteriorda fistülün arkasına kadar veya yarığın posterior kemik sınırına kadar devam ettirilir. Daha sonra, sert damak yakınlarında her iki yanda ikiye ayrılır, böylece yukarıda burun tabanını kapatacak iki flep, aşağıda damak yüzeyini kapatacak iki flep oluşturulmuş olur. Her bir tarafta alveoler kemik, aşağısında ve yukarısında flepler tarafından oluşturulan bir boşluk yaratılmış olur. Posteriorda skar veya kemik boşluğu sonlandırır. Anterior açıklık, artık kansellöz kemiği doldurmak için kullanılabilir. Yarık tarafındaki “alar” tabanı yükseltmek amacıyla, priform açıklık boyunca da bir miktar greft yerleştirilir. Daha sonra flepler, oluşturulan cebi, burun tabanını ve damak yüzeyini kaplayacak şekilde emilebilen dikiş materyali ile suture edilir. Gerginliksiz bir kapama için, lateral mukoperiosteal flep üzerindeki periostun, maksilladan ayrılmış olması önemlidir. Bu, flebin anterior defekte ilerlemesine izin verecektir.

İki taraflı alveoler yarıktaki cerrahi teknik, temel olarak, tek taraflı alveoler yarık tedavisinin aynısı gibi görünse de yumuşak doku kısıtlılığı nedeniyle daha fazla hassasiyet ve özen gerektirir. Premaksilla yerleşim ve yöneliminde bozukluk mevcutsa ortodontik olarak, yapılamıyorsa osteotomiler yapılarak düzeltilmelidir; ancak osteotomi sırasında yumuşak dokuların devaskülarize edilmesinden kaçınılmalıdır.

İliak krestten kemik greft alınması amacıyla yapılacak insizyon, iliak krest alanının medialinde oblik uzanım gösterecek ve laterale cilt traksiyonuyla krestin üzerine düşülecek şekilde yaklaşık 4 cm uzunluğunda olmalıdır. Cilt, yüzeysel ve derin fasya açılıp geçildikten sonra, hareketli yumuşak dokular kreste doğru itilerek greft alanına ulaşılır. Lateral femoral kutanöz sinirin korunmasına özen gösterilir. Krestin medial ve lateralindeki kaslar ayrılmazsa, ameliyat sonrası ağrı daha az olabilir. Osteotom yardımıyla krest H harfi şeklinde açılarak kansellöz kemik küret ile yeteri kadar alınır. Eğer kortikal kemikten blok şeklinde kemik elde edilmek istenirse krest üzerindeki kıkırdak örtü korunarak krestin iç yüzünden alınmalıdır.

Erken iyileşme süreci yeterli olana kadar, sıvı gıdalar ile beslenmeye postoperatif dönemde devam edilmelidir. Greftleme sonrası, yaklaşık 6 hafta boyunca yumuşak gıdalarla beslenme önerilmelidir.

Kemik grefti ile alveoler yarık onarımında belli başlı komplikasyonlar bulunmaktadır. Başarısızlık, özellikle bilateral yarıklarda olmak üzere %5 - %10 arasındadır. Kemik grefti az da olsa ekspozite olursa, serum fizyolojik ile yıkama, ağız bakımı, sınırlı debridman yapma gibi konzervatif yöntemlerle izlenebilir. Epistaksis, kendiliğinden durabilir ya da burun tamponu yerleştirmeyi veya koterizasyonu gerektirebilir. Greft donör alanındaki enfeksiyonlar antibiyotik ve lokal yara bakımı ile önenebilir. Lateral femoral sinir parestезisi ve hematoma dikkatli cerrahi girişimlerle önenebilecek komplikasyonlardır. İmplant yerleştirilmesi planlanıyorsa 4-6 ay beklenmelidir. Kemik greftlemesi ile aynı anda yapılan implant girişimlerinden, komplikasyon riskini arttıracığı için kaçınılmalıdır.¹⁵⁵

2.2.12. Alveoler Yarık Tedavisinde Yenilikler

Doku mühendisliği alanında kaydedilen gelişmeler, yarık cerrahisinde PRP (plateletten zengin plazma) ve otolog mezenkimal kök hücre ihtiva eden TEOM (*tissue-engineered osteogenic material*) kullanımına ve böylelikle donör alan morbiditesini en aza indirmeye yönelik yeni çalışmalara olanak vermiştir.²⁰¹ PRP'nin, kemik grefte otolog büyüme faktörü olarak etki edip yeni kemik oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir.²⁰² PRP ameliyat öncesi ya da ameliyat sırasında hastanın kendi kanından santrifüj ile elde edilir. PRP, trombositlerin alfa granüllerinden salınan büyüme faktörlerini ihtiva eder. PRP özellikle, kemiğin yeniden oluşumu ve onarımında önemli role sahip olan PDGF (platelet kaynaklı büyüme faktörü), TGFβ-1 ve TGFβ-2 içerir.^{203,204} PDGF'nin kemik üzerindeki iyileştirici etkisi, tavşan tibialarında yapılan osteotomiler üzerinde radyolojik, mekanik ve histopatolojik olarak gösterilmiştir.²⁰⁵ Ayrıca PDGF, TGFβ-1 ve TGFβ-2'nin yumuşak doku ve mukoperiosteal fleplerin iyileşmesi üzerine de olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.^{206,207}

PRP, ilk defa Tayapongsak ve ark. tarafından maksillofasiyal bölgeye yapılan kemik greftlemede kullanılmıştır.¹⁹² Daha sonra alveoler yarıkların tedavisinde kombine olarak kullanılmıştır. Alveoler yarık kemik greftlemesi için gereken PRP, ortalama 30 cc'lik kandan elde edilebilmektedir.

Kemik doku uygulamalarında kullanılacak üstün özellikler içeren greft materyalleri üzerindeki arayışlar sürerken, demineralizasyon sırasında antijenik özelliklerinin de elimine edildiği ve ideal biyomateryalde bulunması beklenen özelliklerin çoğunu taşıdıkları düşüncesi ile demineralize kemik greftleri birçok çalışmaya konu olmuştur. Demineralize kemik greftleri ile yapılan klinik çalışmalar incelendiğinde, bu materyalin BMP-2 aracılığı ile osteoindüksiyonu stimule etmek amacıyla birçok dental ve ortopedik uygulamada başarıyla kullanıldığı anlaşılmaktadır.^{193,208}

Demineralize kemik greftleriyle yapılan deneysel çalışmalar, bu materyalin kemik doku uygulamalarında osteojenik aktivasyonunun yüksek olduğunu ve osteogenezi hızlandırdığını göstermektedir. Rabie ve ark., tavşan parietal kemiğinde oluşturulan kemik defektlerine endokondral otojen kemik grefti, demineralize kemik ve her ikisinin kombinasyonunu ayrı ayrı uygulamış; tüm gruplardaki kemik iyileşmesinin kartilaj ara safhasıyla gerçekleştiğini, iki materyalin kombine olduğu grupta kemik iyileşmesinin anlamlı olarak daha fazla gözlemlendiğini ve demineralize kemik materyalinin hem alıcı yatağın hem de kemik greftinin osteoindüksiyonunu arttırdığını bildirmiştir.²⁰⁸

Alveoler yarık tedavisindeki bir diğer gelişme de interdental distraksiyon osteogenezidir. İlk defa Liou ve ark., geleneksel yöntemlerle kapatılamayacak kadar geniş alveoler yarıklarda iki odaklı distraksiyon osteogenezi uygulamıştır.²⁰⁹ Bu çalışmada posterior maksiller osteotomi yapılmış ve distraktör, dişlerle desteklenerek interdental osteotomiyi geçecek şekilde ayarlanmıştır. Bu aletle distraksiyon sürecinde, üç boyutlu olarak vektörler boyunca hareket olanağı sağlanmıştır. Alveoler yarık kapatılmış, posteriorda kemiğin yeniden oluşabileceği bir boşluk

oluşturulmuştur. Alveoler segmentlerin bir araya getirilmiş olmasına rağmen, kemik greftleme ve gingivoperiosteoplasti ihtiyağı doğmuştur.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Kliniği'nde gerçekleştirildi. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası tetkik, kontrol ve muayeneleri, tüm cerrahi işlemler bu kliniğin bünyesinde yapıldı. Çalışma için, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'ndan gerekli izin alındı (2008-14-44). Çalışma, yaşları 9-28 arasında değişen 2008-2011 yılları arasında takip edilip çalışmaya dahil edilen 18'i kadın, 30'u erkek olmak üzere toplam 48 alveolar yarıklı hastada yapıldı. Bilateral yarığı olan toplam 10 hastanın 5'ine bilateral cerrahi tedavi uygulandığı için, olgu sayısı toplam 53 olarak kabul edildi. Kliniğimizde kabul görmüş olan alveolar kemik greftleme zamanlaması 6-12 yaş aralığında tercih edilse de, daha önce başka merkezlerde takip edilmiş ya da takipsiz kalmış hastaların dahil edilmesiyle geç sekonder (tersiyer) kemik greftlemenin de sonuçları çalışma kapsamında incelenmiş oldu. Hastaların 3'ünde komplet yarık dudak deformitesine eşlik eden alveolar yarık varken, geri kalan 45'inde yarık damak ve yarık dudak birlikte bulunuyordu. Çalışma kapsamına yalnızca konjenital yarık damak-dudak malformasyonlarına eşlik eden alveolar yarığı olan hastalar dahil edildi. Kazanılmış alveolar yarığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Etik ögeler gereğince, hastalardan, yaşı küçük olan hastaların ebeveynlerinden ve “çocuk rıza formu” doldurmak suretiyle, kendilerinden aydınlatılmış onamlar alındı. Hastaların ameliyat öncesi (pre-op tetkikleriyle beraber cerrahi hazırlıkları yapılırken), ameliyat sonrası erken dönemde (post-op 3 gün içinde) ve geç dönemde (post-op 6. ayda) olmak üzere 3 kez ince kesitli (1 mm) paranazal sinus bilgisayarlı tomografileri (BT) çekildi. Elde edilen bu verilerle karşılaştırmalı hacimsel analizler yapıldı.

3.1. Üç Boyutlu Paranazal Sinus BT

Alveolar yarıklı hastaların tedavi öncesi, üç boyutlu rekonstrükte edilmiş ince kesitli (1 mm) paranazal sinus BT'leri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümü'nde, Anabilim Dalı'ndan gerekli izinler alındıktan sonra, “Siemens/Sensation 16” cihazıyla çekildi. Çekilen tomografilerin tarama genişliği

orbital bölgenin inferiorundan (infraorbital rim) başlayarak inferior alveoler bölgenin (mandibula) üst sınırına kadar uzanacak, yalnızca maksiller bölge kesitlere dahil edilecek şekilde ayarlandı; tüm kafa taraması yapılmadı. Her bir hastanın çekim sırasında alacağı ortalama radyasyon dozu 5-6 mGy şeklinde öngörüldü. Preoperatif ve postoperatif görüntülemelerden elde edilen kesitlerin ham dataları, bilgisayar ortamında “Mimics” (Materialise, Belçika) 12.0 isimli 3 boyutlu hacimsel değerlendirme programıyla analiz edilerek, alveoler yarığın boyutu, implante edilen kemik grefti ve varsa DBM'nin hacmi, geç dönemdeki hacimsel değişiklikler ortaya konuldu. Bu projenin gerçekleştirilmesi ve daha sonraki klinik uygulama ve araştırmalar için ihtiyaç duyulan alt yapının (“Mimics” yazılım programı ve programı çalıştırabilecek; veri saklama, belgeleme amaçlı da kullanılacak bir bilgisayar sistemi) oluşturulması, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi'nin alt yapı projesi kapsamındaki (06A101024) desteğiyle gerçekleştirildi. İğde, 2006 yılında bu çalışmanın başlangıcı sayılabilecek, volumetrik incelemeyi 8 hastada kesitsel olarak yapmıştır.²¹⁰

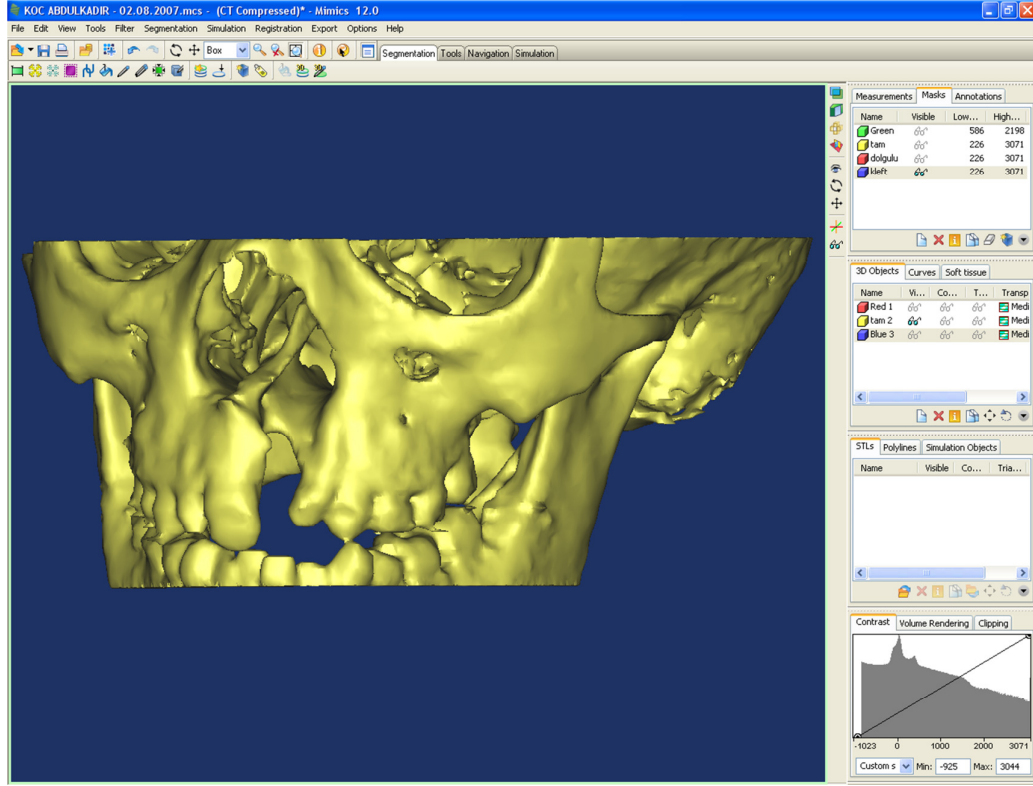
3.2. Bilgisayar Yazılımı

Mimics Yazılımı (3 Boyutlu Görüntü İşleme Yazılımı, Materialise, Belçika): Tüm BT cihazları, tüm MRG (manyetik rezonans görüntüleme) cihazları, mikroskopi, PET (pozitron emisyon tomografi), 3 boyutlu ultrasonografi ve benzeri görüntüleme sistemleri aracılığıyla elde edilen hasta verilerinin teşhis, ameliyat planlaması ve tedavi için kullanılmasına yönelik çeşitli yöntemler içeren; veri ayrıştırması ve hacimsel ölçüm yapabilen; kemik ve yumuşak doku uygulamalarını 3 boyutlu olarak görselleştiren, alınan kesitlerden daha hassas yeniden kesitlendirme yapabilen; noktasal, açısız, hacimsel, alan bazındaki ölçümleri gerçekleştirip, bu ölçümlerin ortalamalarıyla, standart sapma hesaplarını bilimsel olarak yapabilen; görüntü birleştirme özelliği olan; aksiyel, sagittal, koronal görüntüleme sağlayan; 3 boyutlu sanal modellemenin yanı sıra katı modelleme için hızlı prototipleme, sonlu elemanlar analizi, akışkanlar dinamiği, bilgisayar destekli tasarım programları ile esnek ve kesintisiz bir arayüze sahip, simulasyon modülünün içinde ortognatik ve rekonstrüktif cerrahi için sefalometrik ortodonti analizlerinin olduğu, 2 ve 3 boyutlu

ölçümlerin yapılabildiği, sanal osteotomilerin uygulanabildiği, tüm “FDA” (*food and drug administration*) ve “CE” (*european conformity*) onaylı distraktörlerin kütüphanesinde yer aldığı ve sanal distraksiyonların gerçekleştirilebildiği interaktif bir medikal görüntü kontrol yazılımı.

Bu program, daha önce kliniğimizde yürütülen kraniyomaksillofasiyal cerrahi alanındaki bazı çalışmalarda kullanılmıştır.^{211,212}

Bu programla, bu çalışmanın amaç ve doğrultusuna yönelik olarak ince kesitli tomografi verileri bilgisayar ortamına atıldıktan sonra, kemik eşik değerleri belirlendi ve renkli maskeleme gerçekleştirildi (**Şekil 3.1**). İstenildiği kadar kopyalanabilen kemik maskelerin zemininde aksiyel kesitler üzerinde, herhangi bir hataya yol açmamak amacıyla tek tek, alveolar defektin sınırları çizildi. Sonrasında çıkarma (*digital subtraction*) yöntemiyle maskeler arasındaki fark ortaya konularak üç boyutlu hale çevrildi (**Şekil 3.2**). Programın otomatik hacim ölçüm özelliğiyle de bu hacimsel ölçümler kaydedildi. Ameliyat öncesi yapılan ölçümlerle, defekt bölgesindeki hacmin hesaplanmasıyla, ameliyatta ne kadar kemik greft alınacağına dair öngörü sağlanmış oldu. Aynı şekilde ameliyatla konulmuş olan greftin sınırları bu kez maske zemininden silinerek, çıkarma işlemi yapıldıktan sonra greftin üç boyutlu görüntüsü elde edilmiş ve hacmi de hesaplanmış oldu. Geç dönem tomografi kesitleri, ameliyat öncesi dönemdekine benzer şekilde, greft sonrası defekt hacmi yeniden hesaplandıktan sonra tüm veriler kaydedildi (**Şekil 3.3**). Defektlerin hacimsel ölçümleri değerlendirilirken, normal bir alveoler arkın görüntüsüyle kıyaslanarak çizimler yapıldı. Alveoler arkın başlangıç noktasından yola çıkılarak superiora doğru ilerlendikten sonra priform kenar – palatal düzlemde yatay devam edilip, bu bölgede priform açıklıktaki defekt de dahil edilerek sonlandırıldı. Bu ölçümler, standardın sağlanması amacıyla tek bir araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. DBM'nin tipik radyolojik görüntüsünden dolayı araştırmacının körlüğü sağlanamadı.



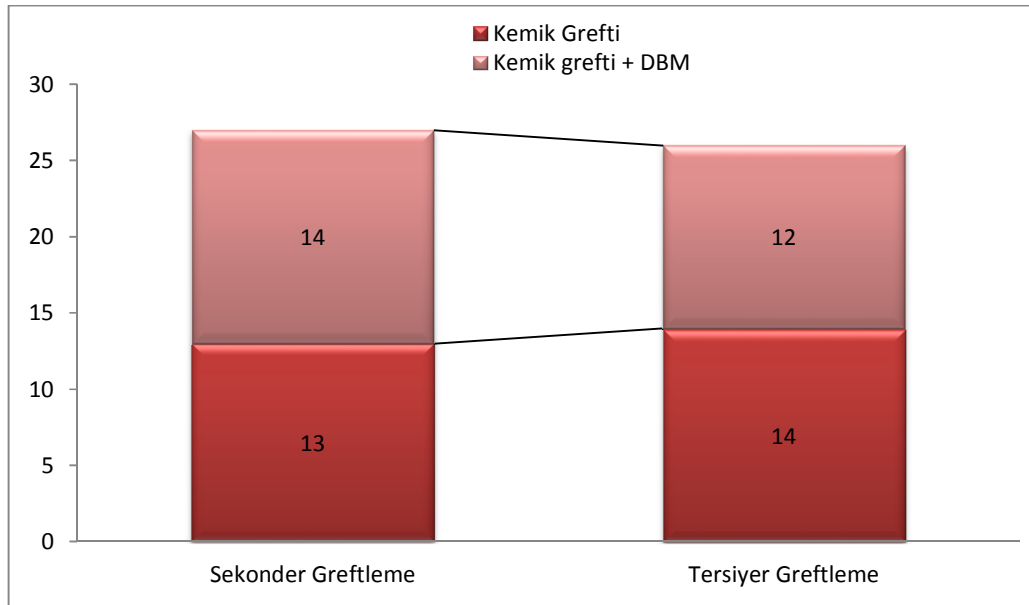
Şekil 3.1. Tek taraflı alveoler yarığı olan 9 yaşındaki erkek hastanın ameliyat öncesi volumetrik analizinin başlatılması. Tomografik kesitler sarı renkle maskelenerek, üç boyutlu hale getirildi.

3.3. Gruplar

Çalışmanın başlangıcında hastaların başvurma yaşlarına göre iki gruba ayrılmasına karar verildi. Toplam 48 hastadan ve 53 yarıktan oluşan çalışma kapsamında, 6-13 yaş arasında karma dişlenme döneminde ameliyat edilenler sekonder greftleme grubunu, 14-28 yaş arasında ameliyat edilenler tersiyer greftleme grubunu oluşturacak şekilde bağımsız iki grupta değerlendirildiler. 13 yaşındaki iki hastanın karma dişlenme döneminin sonunda olduğu gözlenerek bu gruba dahil edilmesine karar verildi. Ameliyatın zamanlaması yönünden ayrılan gruplardaki hastaların bir kısmında otojen kemik greftiyle alveoler yarık onarımı yapılırken, bir kısmında kemik grefti ile beraber demineralize kemik allogrefti kullanıldı (**Tablo 3.1 ve 3.2**). Prospektif bir çalışma olduğundan, hastaların hangisine DBM uygulanıp uygulanmayacağı eşitlenme kriterine göre randomize olarak belirlendi.

		Greftleme Zamanı		
		Sekonder Greftleme	Tersiyer Greftleme	Toplam
Cerrahi Yöntem	Kemik Grefti	13	14	27
	Kemik Grefti + DBM	14	12	26
	Toplam	27	26	53

Tablo 3.1. Tüm olguların cerrahi yöntem ve greftleme zamanlaması göz önünde bulundurularak ayrıldıkları gruplardaki sayısal dağılımları.



Tablo 3.2. Olguların cerrahi yöntem ve greftleme zamanlaması dikkate alınarak ayrıldıkları gruplardaki sayısal dağılımını gösteren grafik.

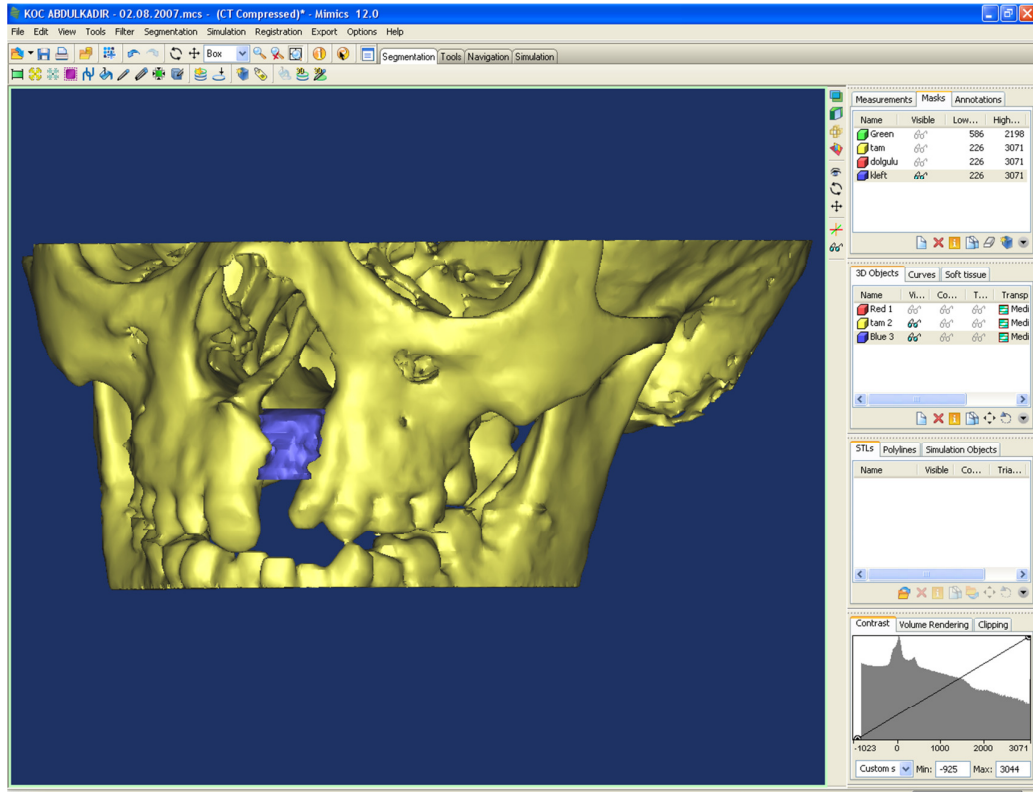
Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası erken dönemde ve ameliyat sonrası, çalışmaya dahil olan bütün hastaların paranazal BT'leri çekildi.

Kemik Grefti Grubu:

Sekonder ve tersiyer greftleme yapılan hastaların bulunduğu grupta, alveoler arkin rekonstrüksiyonu iliak krestten alınan kortikokansellöz kemik grefiyle sağlandı.

Kemik Grefti ve DBM Grubu:

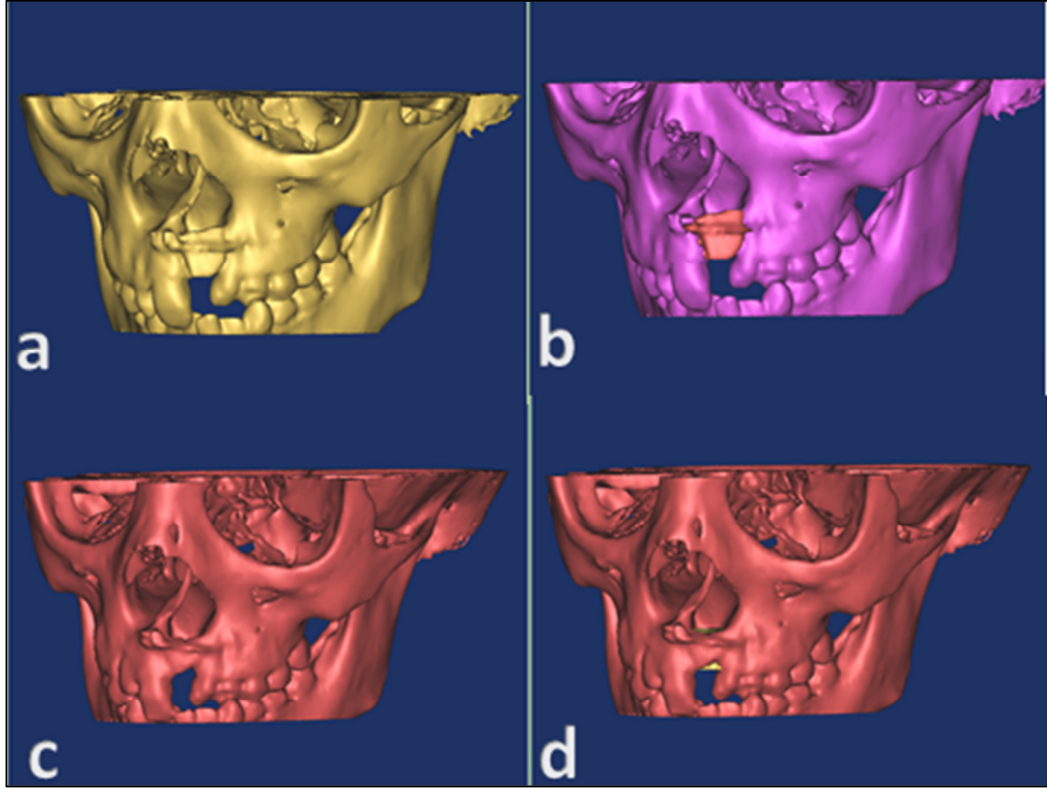
Sekonder ve tersiyer greftleme yapılan hastaların bulunduğu grupta, ameliyat sırasında otojen kemik greftiyle beraber alveoler defekt alanına demineralize kemik allogrefti de eklenerek rekonstrüksiyon sağlandı.



Şekil 3.2. Şekil 3.1'deki hastanın ameliyat öncesi üç boyutlu analizinde, farklı bir renk maskesi ile kesitsel alanda yarığının doldurulması sonrasında üç boyutlu hale getirilerek hacminin hesaplanması. Mor olan maske, greft simülasyonunu göstermektedir.

DBM (Demineralized Bone Matrix, Decalcified Bone Matrix): Dynagraft ® II (Isotis Orthobiologics TM, Irvine, California) adıyla, ters fazlı medyada demineralize kemik matriksi içermektedir. Kullanıma hazır, buzdolabında saklama gerektirmeyen, cerrahi sırasında elle şekil verilebilen, vücut sıcaklığında kalınlaşma özelliğinden dolayı irrigasyona karşı dirençli olduğundan cerrahi alandaki lokalizasyonunu koruyan, yeni kemik oluşumunu artırıcı etkisi olan bir üründür. “Amerikan Doku Bankaları Derneği” (AATB) tarafından akredite edilmiş ve sadece bu kurumun

onayladığı doku bankalarından alınan donör dokuları, tek bir donörden alınıp diğerleriyle karıştırılmadan kullanılmakta ve steril edilmektedir.



Şekil 3.3. a. Şekil 3.1'deki hastanın alveoler kemik greftleme ameliyatı sonrası 3. günündeki üç boyutlu tomografik görünümü (sadece sarı maskeleme yapılmış). b. Tomografik kesitlerde konulan greftin silinme işlemi yapıldıktan sonra, ana maskeden çıkarılması sonrasında yeni bir maskeyle üç boyutlu hale çevrilen greftin görüntülenmesi. Kırmızı maske, ameliyat ile konulan otojen kemik greftini temsil etmektedir. c. Hastanın ameliyat sonrası 6. ayında çekilen üç boyutlu tomografi görünümü (sadece kırmızı maskeleme yapılmış). d. Ameliyat sonrası geç dönemde, kalan yarık hacminin görünümü, sarı maske.

3.4. Anestezi

Hasta supin pozisyonda yarık bölgesi ve kemik dönör alanı hazırlandı. Genel anestezi altında oral endotrakeal entübasyon sonrası %1'lik Lidokain, 1/100.000'lik epinefrin solusyonu ile yarık sınırına, gingivaya, damak ve burun mukozasına infiltrasyon yapıldı.

3.5. Cerrahi Teknik

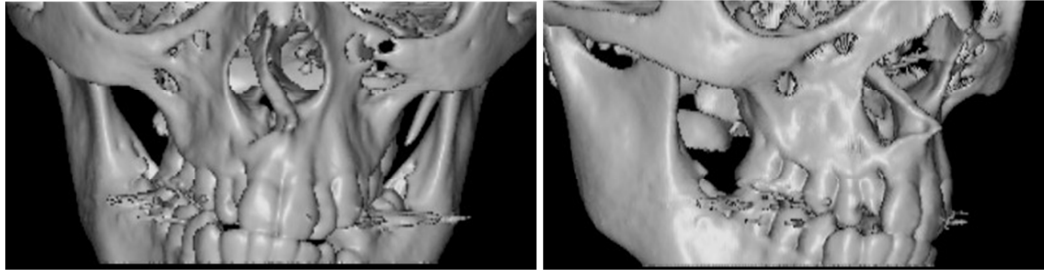
Yarık kenarından başlayan insizyon, lateralde alt gingival sınır boyunca birinci molar dişe kadar uzatıldı. Medialde ise karşı kesici dişe kadar uzatıldı. Gingival mukoperiosteal flepler kaldırılarak yarık açığa çıkarıldı. Fleplerin kaldırılması labial sulkusta sonlandırıldı. Nazal boşluğun tabanını örtecek mukozal yapılar korunarak eğer varsa oronazal fistül eksize edildi. Yarığın sınırı, lateralde alveoler bölgeden, medialde septumdan ayrıldı. Bu iki flep yarığın posterior kemik sınırına kadar devam ettirildi. Daha sonra, sert damak yakınlarında her iki yanda ikiye ayrıldı, böylece yukarıda burun tabanını kapatacak iki flep, aşağıda damak yüzeyini kapatacak iki flep oluşturulmuş oldu. Kemik greftinin yerleştirileceği cep hazırlandı. İliak krestten alınan kemik greftin korteksi, medullasından ayrıldı. Kansellöz kemik parçalar halinde, donör alandan küretle alınan diğer kansellöz kemik parçalarıyla birleştirilip defekt alanına dolduruldu. Kemik grefti + DBM grubunda, yarığın hacmi ve genişliğine bağlı olarak değişen miktarlarda (1-3 ml) olmak üzere “putty” formundaki DBM, konulan kansellöz kemik greftlerinin boşluklarını dolduracak şekilde uygulandı. Bu parçaların stabilizasyonunu sağlamak amacıyla sadece korteks haline getirilmiş olan ince bir lamina, anteriora konularak sabitlendi. Yarık tarafındaki “alar” tabanı yükseltmek amacıyla, priform açıklık boyunca da bir miktar greft yerleştirdi. Daha sonra flepler, oluşturulan cebi, burun tabanını ve damak yüzeyini kaplayacak şekilde transpoze edilerek emilebilen dikiş materyali ile suture edildi. İki taraflı alveolar yarıklarda da benzer işlemler uygulandı.

Sıklıkla, iki cerrahi ekibin girdiği ameliyatta, alıcı alanın hazırlanmasıyla eş zamanlı olarak kemik grefti de alındı. Kasık bölgesinden, yaklaşık 4 cm’lik insizyon ile cilt ve cilt altı dokular geçildikten sonra periost ve komşu yumuşak dokular ekarte edildi. İliak krest iç tarafından, krest üzerindeki kıkırdak örtü bütünlüğü sağlam kalacak şekilde, ameliyat öncesi ve ameliyat sırasındaki verilere uyacak boyutlarda, osteotom yardımıyla tek korteksli bir dörtgen kemik grefti çıkarıldı. Kansellöz kemik, pencere şeklinde çıkarılan bu kemikten ve donör alandan küret ile sıyrılarak

elde edildi. Kanama kontrolünü takiben, fasyal dokuların yaklaştırılmasına özen gösterecek şekilde donör alan kapatıldı.



Şekil 3.4. 12 yaşında erkek hasta, sağ unilateral alveoler yarık, sekonder kemik greftleme + DBM grubundan, pre-op ağız içi sol oblik (ayna görüntüsü) ve antero-posterior görünümü. Yarık tarafındaki çapraz kapanış dikkati çekiyor.



Şekil 3.5. Yukarıdaki hastanın, ameliyat öncesi antero-posterior ve sol oblik 3 boyutlu tomografi görüntüleri.

3.5. Cerrahi Sonrası İzlem

Hastalar, ameliyat sonrası serviste ortalama 2-3 gün içinde taburcu edildiler. Tercihen taburcu edilmeden önce erken dönem paranazal BT'leri çekildi. Ameliyat sonrası, 1-2 gün berrak sıvılar olmak üzere yaklaşık 1 hafta boyunca sıvı gıdalar, 4-6 hafta kadar yumuşak diyet, ağız bakımı önerildi. Hastalara, 1-2 ay boyunca ağır egzersizden kaçınması önerildi. 1 haftalık, 1 aylık, 3 aylık ve 6 aylık aralıklarla görüldükten sonra 6. ayında ameliyat sonrası geç dönem BT'leri çekildi.



Şekil 3.6. Şekil 3.5'teki hastanın post-op 12.ayında (ortodontik tedavi sürerken) ağız içi antero-posterior ve sağ oblik görünümü. Sürmekte olan kanin diş görülüyor.

3.6. Volumetrik Analiz

Tedavisi ve tomografi çekimleri tamamlanan hastaların üç boyutlu tomografi analizleri gerçekleştirildi. Ameliyat öncesi dönemdeki yarık hacmi; ameliyattan hemen sonraki kesitlerde, greftin veya greftle beraber DBM'nin toplam hacmi; geç dönemde kemik iyileşmesi sonrası sebat eden yarığın hacmi ölçülerek kaydedildi. Geç dönemde, greft komşu kemiklere entegre olduğundan ve ayırt edilemez hale geldiğinden, kemik greftinin izole edilerek ölçülmesi uygun bulunmadı. Bunun yerine kemik grefti konulduktan sonra arta kalan defekt hacmi ölçüldü. En son ölçülen bu defektin hacminin, ameliyat öncesi ölçülen değerden farkı ve bu farkın ameliyattan önceki yarık hacmine olan oranı yüzde olarak hesaplandı. Yarık hacmindeki azalmanın oranı ortaya konulmuş oldu.

3.7. İstatistiksel Analiz

Hastaların üç boyutlu hacimsel değerlendirmelerinden çıkarılan ve 3 ayrı zaman dilimine ait olan tüm veriler SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc, Chicago, IL) programına aktarıldıktan sonra, bu verilerin birbiriyle olan farkını ve orantısal ilişkilerini ortaya koyabilmek ve dağılım frekanslarını daha iyi analiz edebilmek amacıyla yeni veriler ortaya çıkarıldı. Böylece, yarık hacmindeki ameliyat sonrası değişim (fark) ve bu değişimin yüzdesi (ameliyat

öncesindeki hacimsel değere olan oranı); ayrıca tüm sayısal değerlerinin kategori haline getirilmiş verilere dönüştürülme işlemleri de gerçekleştirilmiş oldu. Bazal ve işlenmiş tüm bu veriler ışığında tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistiksel analizler yapıldı. Örneklemenin alındığı popülasyonun, hacimsel ölçüm değerleri bakımından genel ortalaması ve standart sapması bilinmediğinden; öncelikle verilerin dağılım eğrileri ve varyans analizleri oluşturuldu. Normal bir dağılım göstermediği ve gruplarda homojen varyans değerlerinin olmadığı görüldükten sonra parametrik olmayan bir test olan Mann-Whitney-Wilcoxon testi kullanıldı ve $p < 0.05$ (çift taraflı) anlamlı olarak kabul edildi. Ayrıca birbiriyle pozitif yönde ilişkili olduğu düşünülen verilerin analizi açısından Pearson korelasyon testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Örneklemin Genel Dağılım ve Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 48 hastanın 5'inde çift taraflı alveoler yarık onarımı yapıldığından toplam olgu sayısının 53 olarak değerlendirildiği örnekleme sekonder kemik greftleme yapılan olguların yaş ortalaması 11,5 iken (6-13 yaş), tersiyer kemik greftleme yapılan gruptaki olguların yaş ortalaması 20,3 olarak (14-28 yaş), tüm hastaların yaş ortalaması ise 15,8 şeklinde gözlendi (**Tablo 4.1 ve 4.2**).

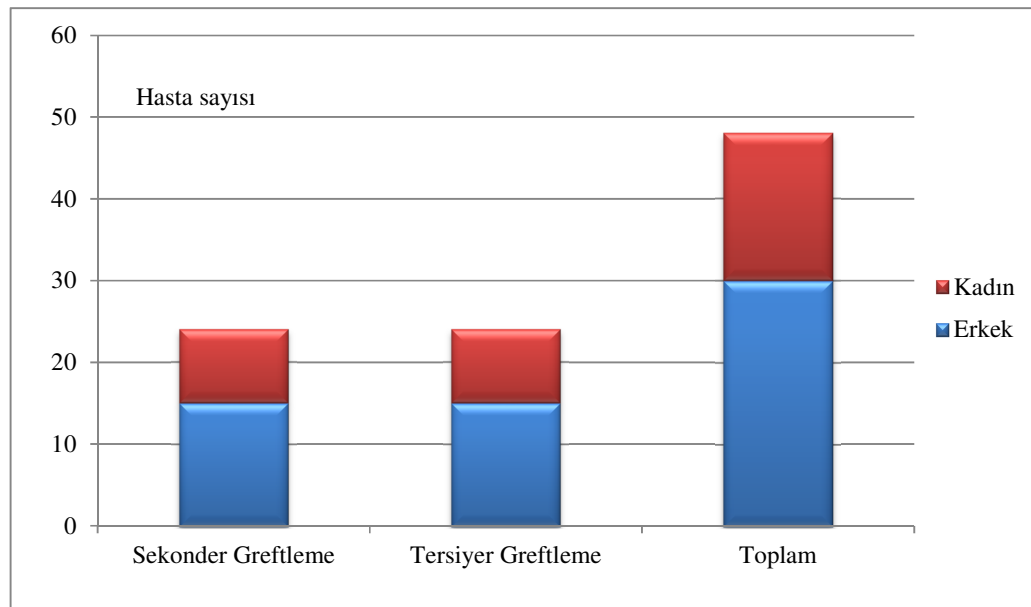
Cerrahi Yöntem	Greftleme Zamanı					
	Sekonder Kemik Greftleme		Tersiyer Kemik Greftleme		Toplam	
	Olgu Sayısı	Oran	Olgu Sayısı	Oran	Olgu Sayısı	Oran
Kemik Grefti	13	%24,5	14	%26,4	27	%50,9
Kemik Grefti + DBM	14	%26,4	12	%22,6	26	%49,1
Toplam	27	%50,9	26	%49,1	53	%100,0

Tablo 4.1. Olguların gruplara dağılımının sayısal ve orantısal olarak gösterimi

Çalışma dahilindeki toplam 48 hastanın, 30'unun erkek (%62,5); 18'inin kadın (%37,5) olduğu gözlenirken, bu dağılım greftleme zamanındaki hasta yaşı göz önünde bulundurularak sekonder ve tersiyer kemik greftleme olarak ikiye ayrılan gruplarda da aynı oranda gözlendi. Yani, bu grupların her birinde 15 erkek, 9 kadın hasta bulunmaktaydı (**Tablo 4.3**). Hastaların 3'ünde eşlik eden onarılmış unilateral izole komplet yarık dudak deformitesi bulunurken, 10'unda onarılmış bilateral komplet yarık dudak ve yarık damak, geriye kalan 35'inde onarılmış unilateral komplet yarık dudak ve yarık damak deformitesi bulunmaktaydı (**Tablo 4.4**).

Greftleme Zamanı	Yaş	Olgu Sayısı	Oran
Sekonder Kemik Greftleme	<8	1	%1,9
	9-10	6	%11,3
	11-13	20	%37,7
	Toplam	27	%50,9
Tersiyer Kemik Greftleme	14-15	3	%5,7
	16-17	7	%13,2
	18-20	7	%13,2
	21-25	3	%5,7
	>26	6	%11,3
	Toplam	26	%49,1

Tablo 4.2. Olguların çalışma kapsamındaki yaş dağılımı.

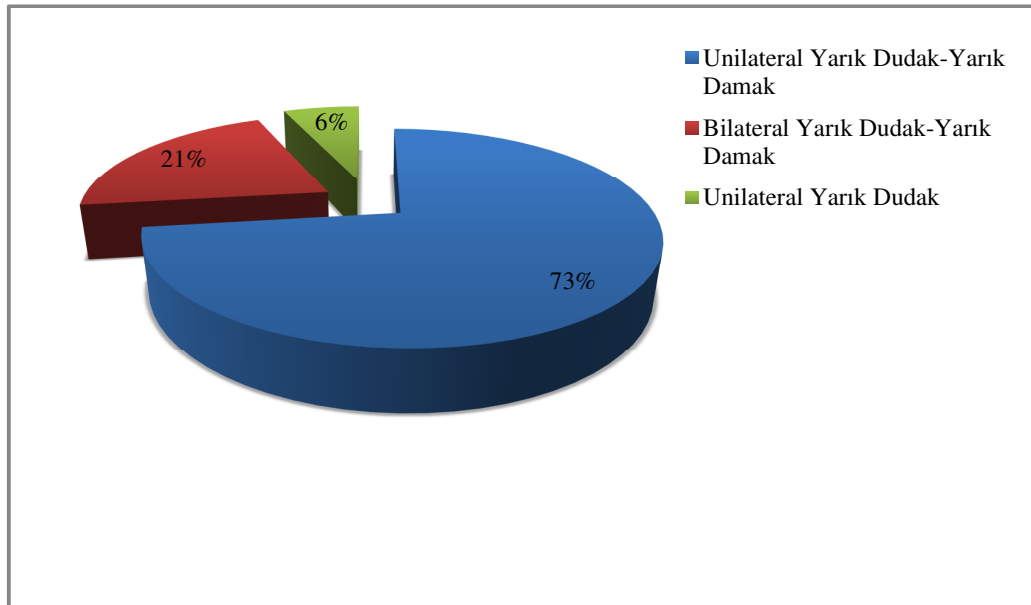


Tablo 4.3. Hastaların iki ana gruptaki cinsiyet dağılımı.

4.2. Volumetrik Analiz

4.2.1. Ameliyat Öncesi Yapılan Ölçümler

Ameliyat öncesi hastaların üç boyutlu hacimsel değerlendirmesinde, yarık hacim değerleri her bir alveoler yarık için ayrı ayrı hesaplandıktan sonra verilerin istatistiksel değerlendirmeleri yapıldı. Buna göre; ameliyat öncesi alveoler yarık hacmi (V_{pre}) ortalaması, tüm olgularda $0,992 \text{ cm}^3$, sekonder greftleme grubunda $0,929 \text{ cm}^3$, tersiyer greftleme grubunda $1,057 \text{ cm}^3$ olarak ölçüldü (**Tablo 4.6**). Graftleme zamanlaması göz önünde bulundurulduğunda, ameliyat öncesi ölçülen alveoler yarık hacimlerinin ortalamasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,07$).



Tablo 4.4. Alveoler yarığın eşlik ettiği yarık tiplerinin örneklemdeki orantısal dağılımları.

Alveoler yarık hacmi ortalaması kadın olgularda $0,983 \text{ mm}^3$, erkek olgularda $0,997 \text{ mm}^3$ olarak hesaplandı; ancak ortalamadaki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,97$).

		Sekonder Greftleme		Tersiyer Greftleme		Toplam (n, %)
		KG (n)	KG + DBM (n)	KG (n)	KG + DBM (n)	
V _{pre} (cm ³)	<0,700	3	2	0	2	7 (%13,2)
	0,701-0,900	5	5	5	1	16 (%30,2)
	0,901-1,100	3	2	1	7	13 (%24,5)
	1,101-1,300	1	4	4	1	10 (%18,9)
	1,301-1,500	1	0	3	1	5 (%9,4)
	>1,501	0	1	1	0	2 (%3,8)
	Toplam		13	14	14	12

Tablo 4.5. Olguların, ameliyat öncesi alveoler yarık hacmi aralıklarındaki frekans tablosu (KG: Kemik grefti, V_{pre}: Ameliyat öncesi alveoler yarık hacmi, n: Olgu sayısı).

Greftleme Zamanı	Pre-op Yarık Hacmi (cm ³)			
	Ortalama	Olgu Sayısı	Min./Maks.	Std. Sapma
Sekonder Greftleme	0,929	27	0,582/1,512	0,242
Tersiyer Greftleme	1,057	26	0,648/1,762	0,274
Toplam	0,992	53	0,582/1,762	0,264

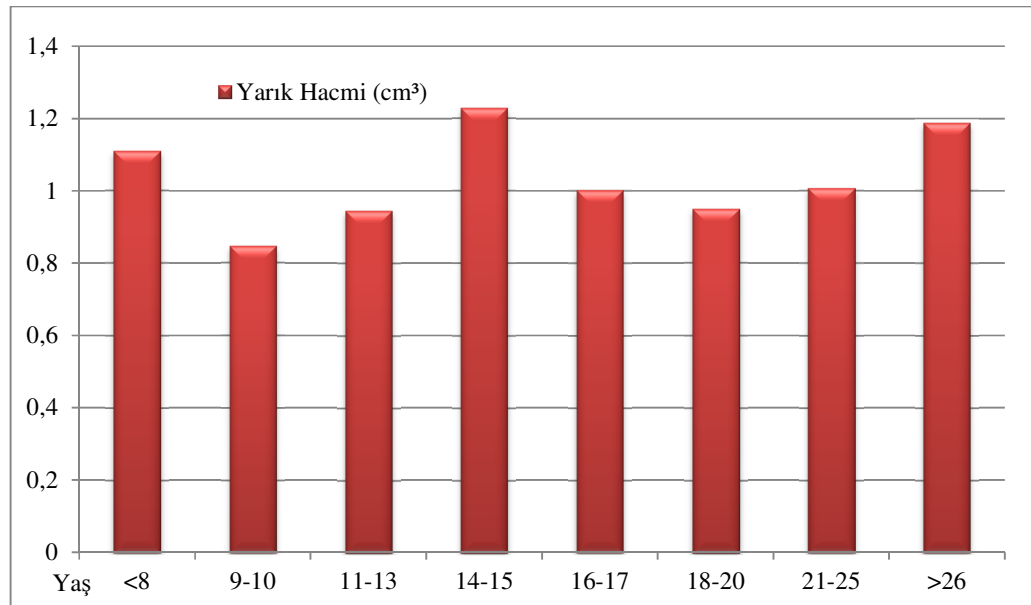
Tablo 4.6. Ameliyat öncesi alveoler yarık hacmine ait bazı istatistiksel değerlerin greftleme zamanına göre dağılımı (min.: en küçük değer, maks.: en büyük değer, std. sapma: standart sapma; Mann-Whitney U, p = 0,07).

Yarık hacmi ortalaması cerrahi yöntemin özelliğine göre ayrılan gruplarda incelendiğinde; sadece kemik grefti grubunda 1,021 mm³, kemik grefti ve demineralize kemik allogrefti grubunda 0,960 olarak ölçüldü (**Tablo 4.7**). Bu farkın istatistiksel açıdan bir anlamı bulunmadı (p=0,60).

Pre-op Yarık Hacmi (cm ³)				
Cerrahi Yöntem	Ortalama	Olgu Sayısı	Min./Maks.	Std. Sapma
Kemik Grefti	1,021	27	0,627/1,762	0,289
Kemik Grefti + DBM	0,960	26	0,582/1,512	0,237
Toplam	0,991	53	0,582/1,762	0,264

Tablo 4.7. Ameliyat öncesi alveoler yarık hacmine ait bazı istatistiksel değerlerin uygulanan cerrahi yönteme göre dağılımı (Mann-Whitney U, p = 0,60).

Yarık hacminin matematiksel değeri ile yaş arasındaki korelasyona bakıldığında Pearson katsayısı +0,248 olarak hesaplandı; ancak istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü (p=0,07). Yaş aralıklarıyla, yarık hacmi ortalama değerlerinin normal bir dağılım göstermediği belirlendi (**Tablo 4.8**).



Tablo 4.8. Yarık hacim ortalama değerlerinin yaşa göre dağılımı (Pearson korelasyon testi p = 0,07)

4.2.2. Ameliyat Sonrası Erken Dönemde Yapılan Ölçümler

Ameliyat sonrası dönemde (post-op 1.-3. gün) çekilen BT'lerin hacimsel analizi sonrası; yarık boşluğuna konulan materyalin (kemik grefti / kemik grefti ve DBM) "in vivo" hacmine yönelik veriler ortaya konuldu (**Tablo 4.9**).

		Sekonder Greftleme		Tersiyer Greftleme		Toplam (n, %)
		KG (n)	KG + DBM (n)	KG (n)	KG + DBM (n)	
V_g (cm^3)	<0,750	2	1	0	2	5 (%9,4)
	0,751-0,900	4	5	3	3	15 (28,3)
	0,901-1,050	5	3	5	2	15 (28,3)
	1,051-1,200	1	2	1	3	7 (13,2)
	>1,201	1	3	5	2	11 (20,8)
	Toplam	13	14	14	12	53 (%100)

Tablo 4.9. Olguların, alveoler yarık onarımı amacıyla konulan greftlerin hacim aralıklarındaki frekans tablosu (V_g : Greft hacmi).

Ameliyat sonrası erken dönemde hesaplanan greft hacmi, sekonder greftleme grubunda ortalama $0,946 cm^3$, tersiyer greftleme grubunda ortalama $1,061 cm^3$, tüm olgularda ortalama $1,002 cm^3$ olarak bulundu (**Tablo 4.10**). Greftleme zamanlaması göz önünde bulundurulduğunda bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p = 0,111$).

Greft hacmi göz önünde bulundurulduğunda, sadece kemik grefti ile rekonstrüksiyon yapılan olgularda greft hacmi ortalaması $1,049 cm^3$, kemik grefti ve demineralize kemik allogrefti (DBM) ile rekonstrüksiyon yapılan olgularda $0,954 cm^3$ olarak hesaplandı (**Tablo 4.11**); ancak aradaki bu farkın istatistiksel açıdan bir anlamı bulunmadı ($p = 0,302$).

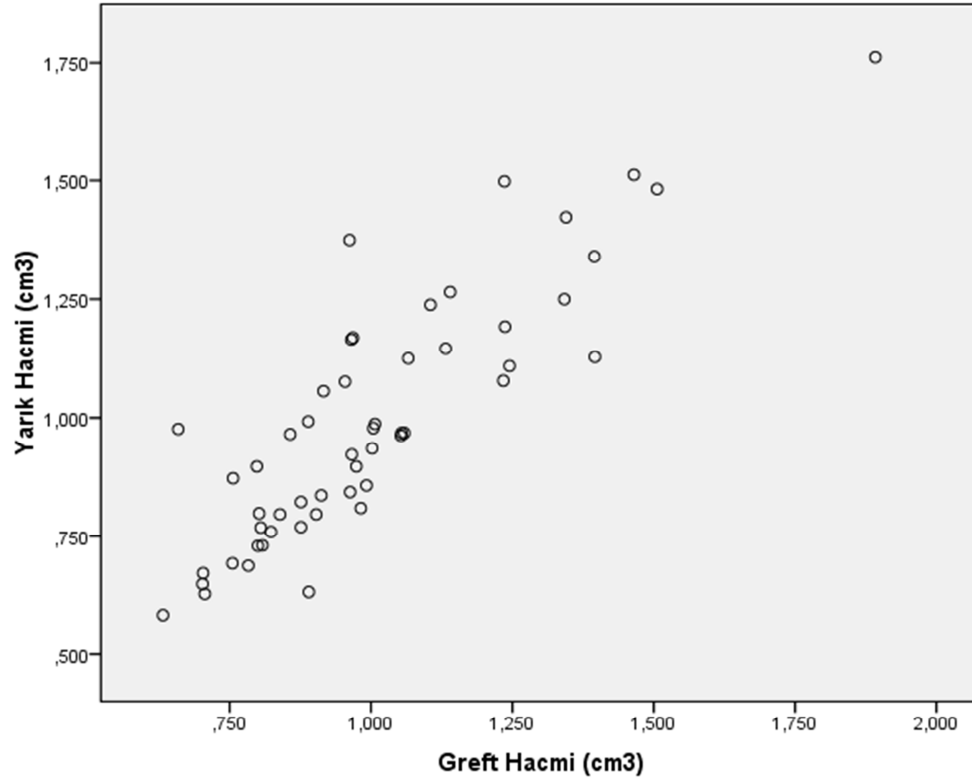
Greft Hacmi (cm³)				
Greftleme Zamanı	Ortalama	Olgu Sayısı	Min./Maks.	Std. Sapma
Sekonder Greftleme	0,946	27	0,632/1,465	0,202
Tersiyer Greftleme	1,061	26	0,659/1,892	0,276
Toplam	1,002	53	0,632/1,892	0,246

Tablo 4.10. Ameliyat sonrası ölçülen greft hacmine ait (kemik grefti / kemik grefti ve DBM) bazı istatistiksel değerlerin greftleme zamanlamasına göre dağılımı (Mann-Whitney U, p = 0,111).

Greft Hacmi (cm³)				
Cerrahi Yöntem	Ortalama	Olgu Sayısı	Min./Maks.	Std. Sapma
Kemik Grefti	1,049	27	0,703/1,892	0,277
Kemik Grefti + DBM	0,954	26	0,632/1,465	0,203
Toplam	1,002	53	0,632/1,892	0,246

Tablo 4.11. Ameliyat sonrası ölçülen greft hacmine ait bazı istatistiksel değerlerin uygulanan cerrahi yönteme göre oluşturulan gruplara dağılımı (Mann-Whitney U, p = 0,302).

Ameliyat öncesi dönemde çekilen üç boyutlu BT değerlendirmeleri ile ortaya konulan yarık hacmi ile yarığın rekonstrüksiyonu amacıyla kullanılan greft hacminin bütün olgulardaki sayısal değerleri arasındaki ilişki, Pearson korelasyon testiyle analiz edildi (**Tablo 4.12**). Buna göre, pozitif yönde, katsayısı 0,865 olacak şekilde korele oldukları ve bu korelasyonun da istatistiksel açıdan anlamlı olduğu gözlemlendi (p<0,01).



Tablo 4.12. Bütün olgularda ameliyat öncesi ölçülen yarık hacmi sayısal değerleri ile ameliyat sonrası ölçülen greft hacmi sayısal değerlerinin nokta grafiğinde dağılımı (Pearson korelasyon testi, $p < 0,01$).

4.2.3. Ameliyat Sonrası Geç Dönemde Yapılan Ölçümler

Hastaların ameliyat sonrası 6. aylarında çekilen üç boyutlu BT'lerinden elde edilen görüntülerin analizi sonucu yapılan hacimsel ölçümlerde, yarığın rekonstrüksiyonu sonrası devam eden yarık hacmi değerlendirildi. Bir başka deyişle, alveoler yarığın, kemik greftleme sonrası geç dönemdeki, greft rekonstrüksiyonu dışında kalan kalıntı hacmi ortaya konuldu (V_{post}).

		Sekonder Greftleme		Tersiyer Greftleme		Toplam (n, %)
		KG (n)	KG + DBM (n)	KG (n)	KG + DBM (n)	
V_{post} (cm^3)	<0,150	0	1	0	1	2 (%3,8)
	0,151-0,300	9	8	1	3	21 (%39,6)
	0,301-0,450	1	5	4	4	14 (26,4)
	0,451-0,600	2	0	1	3	6 (%11,3)
	0,601-0,750	0	0	5	1	6 (%11,3)
	>0,751	1	0	3	0	4 (%7,5)
	Toplam	13	14	14	12	53 (%100)

Tablo 4.13. Olguların, ameliyat sonrası yarık hacim aralıklarındaki frekans tablosu (V_{post} : ameliyat sonrası geç dönem yarık hacmi).

Ameliyat sonrası geç dönem yarık hacminin kemik grefti uygulanan olgulardaki ortalaması $0,453 cm^3$ iken, kemik grefti ve demineralize kemik allogrefti uygulanan olgularda $0,313 cm^3$ olarak bulundu (**Tablo 4.14**); ancak hacim ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmadı ($p=0,059$).

Post-op Yarık Hacmi (V_{post} , cm^3)				
Cerrahi Yöntem	Ortalama	Olgu Sayısı	Min./Maks.	Std. Sapma
Kemik Grefti	0,453	27	0,166/0,843	0,236
Kemik Grefti + DBM	0,313	26	0,129/0,612	0,122
Toplam	0,384	53	0,129/0,843	0,199

Tablo 4.14. Ameliyat sonrası ölçülen yarık hacmine ait bazı istatistiksel değerlerin uygulanan cerrahi yönteme göre oluşturulan gruplardaki dağılımı (Mann-Whitney U, $p = 0,059$).

Ameliyat sonrası yarık hacminin, sekonder greftleme grubundaki ortalama değeri 0,285 cm³; tersiyer greftleme grubundaki ortalama değeri 0,488 cm³, bütün olgulardaki ortalaması ise 0,384 cm³ olarak ölçüldü (**Tablo 4.15**). Tersiyer gruba, sekonder grup arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,05).

Post-op Yarık Hacmi (V_{post}, cm³)				
Greftleme Zamanı	Ortalama	Olgu Sayısı	Min./Maks.	Std. Sapma
Sekonder Greftleme	0,285	27	0,147/0,843	0,145
Tersiyer Greftleme	0,488	26	0,129/0,812	0,198
Toplam	0,384	53	0,129/0,843	0,199

Tablo 4.15. Ameliyat sonrası ölçülen yarık hacim ortalama ve standart sapma değerlerinin greftleme zamanlaması yönünden ayrılan gruplara dağılımı (Mann-Whitney U, p< 0,05).

4.2.4. Alveoler Yarık Hacmindeki Azalma

Alveoler yarık onarımı sonrası, konulan greftin yarık hacminde yarattığı değişikliği ortaya koymak amacıyla, ameliyat sonrası 6. ayda ölçülen hacimsel değer, ameliyat öncesi değerinden çıkarılarak, değişime neden olan hacimsel fark hesaplandı. Buna göre:

$$D_v \text{ (Yarık hacmindeki azalma)} = V_{pre} \text{ (Pre-op Yarık Hacmi)} - V_{post} \text{ (Post-op Yarık Hacmi)}$$

Olgular sadece greftleme zamanına göre gruplandırıldıklarında, yarık hacmindeki azalma miktarı, sekonder greftleme yapılan olgularda ortalama 0,644; tersiyer greftleme yapılan olgularda ortalama 0,569 olarak gözlemlendi (**Tablo 4.17**). Hacimsel değişikliğin sayısal değeri yönünden ortaya çıkan bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p = 0,197).

Olgular sadece greftleme sırasında tercih edilen cerrahi yöntem bakımından gruplandırıldıklarında, otojen kemik grefti ile rekonstrüksiyon yapılanların yarık hacimlerindeki azalma miktarı ortalama $0,568 \text{ cm}^3$ iken bu miktar kemik grefti ile beraber demineralize kemik allogrefti uygulananlarda $0,648 \text{ cm}^3$ olarak ölçülmüştür (**Tablo 4.18**). Bu değerler arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,226$).

	Sekonder Greftleme		Tersiyer Greftleme		Toplam (n, %)
	KG (n)	KG + DBM (n)	KG (n)	KG + DBM (n)	
$D_v \text{ (cm}^3\text{)} <0,450$	1	2	3	3	9 (%17,0)
0,451-0,550	7	3	5	3	18 (%34,0)
0,551-0,650	2	1	1	2	6 (%11,3)
0,651-0,750	2	2	3	2	9 (%17,0)
0,751-0,850	0	1	1	2	4 (%7,5)
0,851-0,950	0	3	0	0	3 (%5,7)
>0,951	1	2	1	0	4 (%7,5)
Toplam	13	14	14	12	53 (%100)

Tablo 4.16. Tüm olguların alveoler yarık onarımı sonrası yarık hacmindeki azalma miktarı aralıklarındaki frekans tablosu (D_v : Alveoler yarık hacmindeki azalma).

Yarık Hacmindeki Azalma (D_v , cm^3)				
Greftleme Zamanı	Ortalama	Olgu Sayısı	Min./Maks.	Std. Sapma
Sekonder Greftleme	0,644	27	0,406/1,150	0,197
Tersiyer Greftleme	0,569	26	0,159/1,064	0,204
Toplam	0,607	53	0,159/1,150	0,202

Tablo 4.17. Yarık hacmindeki azalmanın bazı istatistiksel değerlerinin greftleme zamanlaması yönünden ayrılan gruplara dağılımı (Mann-Whitney U, $p = 0,197$).

Yarık Hacmindeki Azalma (D_v, cm^3)				
Cerrahi Yöntem	Ortalama	Olgu Sayısı	Min./Maks.	Std. Sapma
Kemik Grefti	0,568	27	0,159/1,064	0,195
Kemik Grefti + DBM	0,648	26	0,359/1,150	0,205
Total	0,607	53	0,159/1,150	0,202

Tablo 4.18. Yarık hacmindeki azalmanın bazı istatistiksel değerlerinin uygulanan cerrahi yönetime göre ayrılan gruplardaki dağılımı (Mann-Whitney U, $p=0,226$).

4.2.5. Alveoler Yarık Hacmindeki Azalma Oranı

Alveoler yarık onarımı sonrasında meydana gelen, yarık hacmindeki değişikliğin sayısal değerinden çok, oranının önemli olacağı kabul edilerek; hacim farkının ameliyattan önceki yarık hacmine oranı hesaplandı. Buna göre:

$$R_v \text{ (Hacimdeki azalmanın oranı, \%)} = (D_v/V_{pre}) \times 100$$

D_v : Yarık hacmindeki azalma

V_{pre} : Ameliyat öncesi yarık hacmi

Cerrahi yöntem göz önünde bulundurulmaksızın, bütün olgularda ameliyat zamanlaması esas alınarak değerlendirme yapıldığında, yarık hacmindeki azalmanın, sekonder greftleme grubunda ortalaması %69,53 olarak; tersiyer greftleme grubunda ortalaması ise %53,98 olarak görüldü (**Tablo 4.20**). İki grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$). Tüm olguların ortalaması %61,90 olarak gözlemlendi.

		Sekonder Greftleme		Tersiyer Greftleme		
		KG	KG + DBM	KG	KG + DBM	Toplam
		(n)	(n)	(n)	(n)	(n, %)
R_v (%)	<45,00	1	0	5	0	6 (%11,3)
	45,01-55,00	2	0	2	4	8 (15,1)
	55,01-65,00	2	2	6	5	15 (28,3)
	65,01-75,00	5	4	1	2	12 (22,6)
	>75,01	3	8	0	1	12 (22,6)
	Toplam	13	14	14	12	53 (%100)

Tablo 4.19. Tüm olguların, alveoler yarık onarımıyla beraber yarık hacimlerindeki azalma oranlarının oluşturduğu aralıklardaki frekans tablosu (R_v: Alveoler yarık hacmindeki azalmanın oranı).

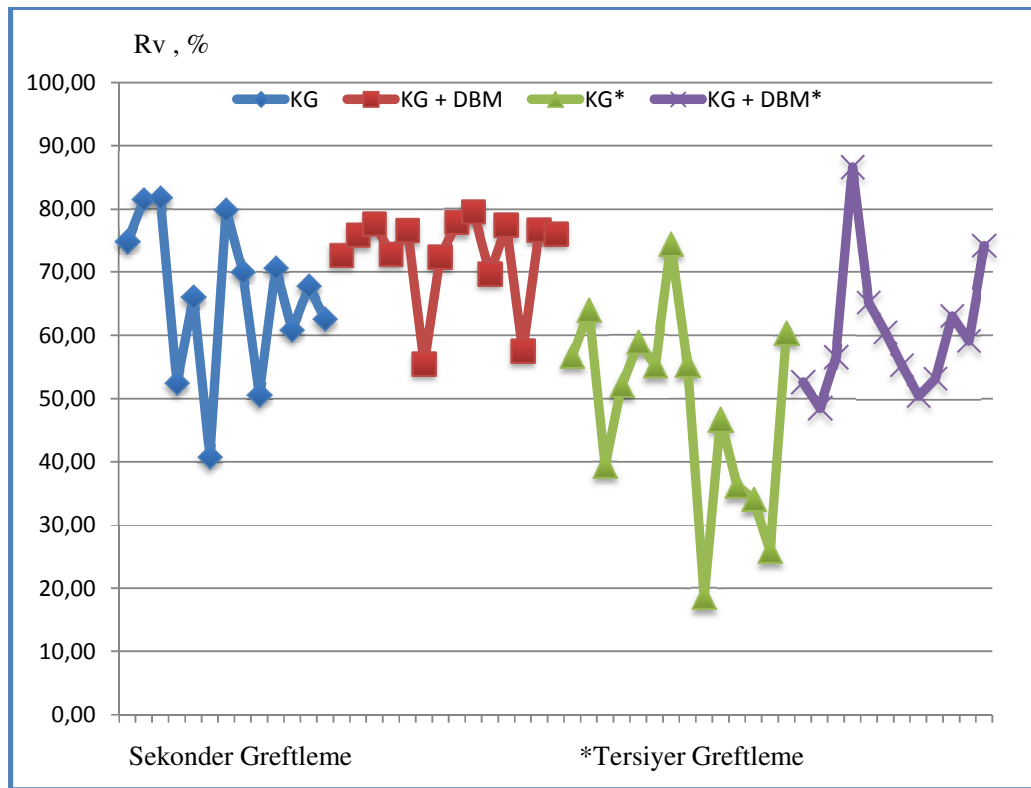
Yarık Hacmindeki Azalmanın Oranı (R _v , %)				
Greftleme Zamanı	Ortalama	Olgu Sayısı	Min./Maks.	Std. Sapma
Sekonder Greftleme	69,53	27	40,76/81,80	10,55
Tersiyer Greftleme	53,98	26	18,55/86,63	14,73
Toplam	61,90	53	18,55/86,63	14,88

Tablo 4.20. Yarık hacmindeki azalma oranına ait bazı istatistiksel değerlerinin greftleme zamanlaması yönünden ayrılan gruplardaki dağılımı (Mann-Whitney U, p<0,05).

Greftleme zamanlaması göz önünde bulundurulmaksızın, bütün olgularda cerrahi yöntemdeki farklılık esasına göre değerlendirme yapıldığında; sadece kemik grefti uygulanan olgularda yarık hacmindeki azalma oranı ortalama %56,94, kemik grefti ile beraber demineralize kemik allogrefti uygulanan olgularda ortalama %67,05 olarak bulundu (**Tablo 4.21**). Uygulanan cerrahi yönetime göre ayrılan olguların, yarık hacmindeki azalma oranı ortalamaları yönünden göstermiş oldukları farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,05).

Yarık Hacmindeki Azalmanın Oranı (R _v , %)				
Cerrahi Yöntem	Ortalama	Olgu Sayısı	Min./Maks.	Std. Sapma
Kemik Grefti	56,94	27	18,55/81,80	16,64
Kemik Grefti + DBM	67,06	26	48,55/86,63	10,90
Toplam	61,90	53	18,55/86,63	14,88

Tablo 4.21. Yarık hacmindeki azalma oranının bazı istatistiksel değerlerinin uygulanan cerrahi yönteme göre ayrılan gruplardaki dağılımı (Mann-Whitney U, p<0,05).

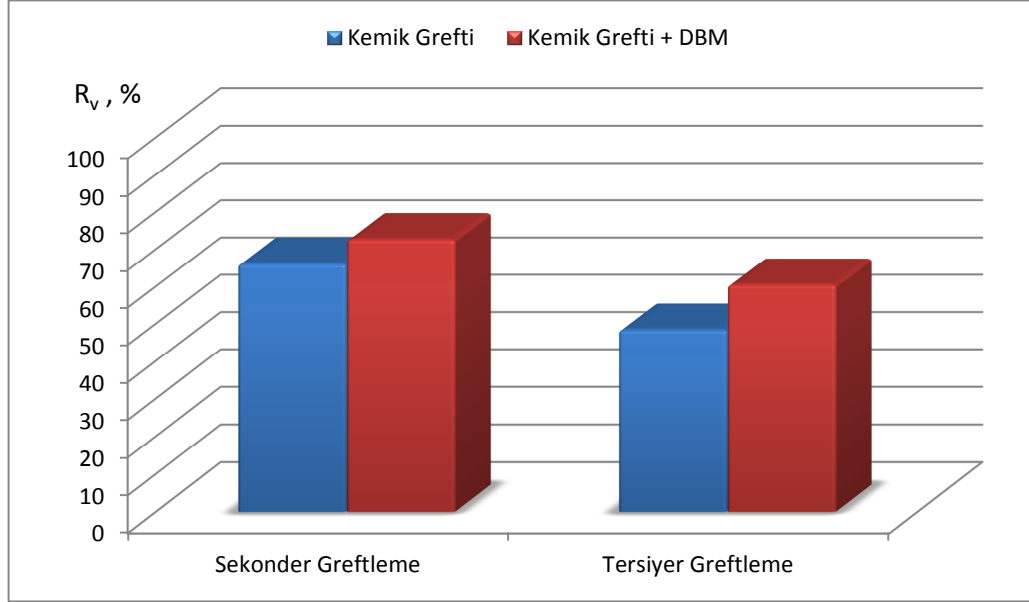


Tablo 4.22. Her bir olguya ait alveoler yarık hacmindeki azalma oranının yüzde değerlerinin gruplar bazında dağılımı.

Alveoler yarık onarımı zamanlaması göz önünde bulundurularak ayrılan olgulardan sekonder greftleme yapılanlar tek başına değerlendirildiğinde; bu grupta sadece kemik grefti ile rekonstrüksiyon yapılanların yarık hacmindeki azalma oranı ortalama %66,12; kemik grefti ile beraber demineralize kemik allogrefti uygulananların yarık hacmindeki azalma oranı ortalama %72,70 olarak görüldü. Bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,159$). Tersiyer greftleme yapılan olgular tek başına değerlendirildiğinde; bu grupta sadece kemik grefti ile rekonstrüksiyon yapılanların yarık hacmindeki azalma oranı ortalama %48,41; kemik grefti ile beraber demineralize kemik allogrefti uygulananların yarık hacmindeki azalma oranı %60,48 şeklinde gözlemlendi (**Tablo 4.23 ve 4.24**). Bu farklılık da aynı şekilde istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,079$).

	Sekonder Greftleme		Tersiyer Greftleme	
	Kemik Grefti	Kemik Grefti + DBM	Kemik Grefti	Kemik Grefti + DBM
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
Pre-op Yarık Hacmi (V_{pre} , cm^3)	0,898	0,957	1,136	0,965
Greft Hacmi (V_g , cm^3)	0,838	0,896	1,016	0,922
Post-op Yarık Hacmi (V_{post} , cm^3)	0,316	0,256	0,580	0,380
Yarık Hacmindeki Azalma (D_v , cm^3)	0,582	0,702	0,555	0,585
Yarık Hacmindeki Azalma Oranı (R_v , %)	66,12	72,70	48,41	60,48

Tablo 4.23. Olguların hacimsel ölçümlerin, fark ve oran değerlerinin ortalamalarının oluşturulan gruplardaki dağılımı.



Tablo 4.24. Olguların, ameliyat zamanlaması ve uygulanan cerrahi yönetime göre ayrıldıkları gruplardaki alveoler yarık hacmindeki azalma oranı ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

4.3. Klinik Sonuçlar ve Komplikasyonlar

Hastalarda ameliyat sonrası erken dönemde, kanama, hematoma, mukozada açılma, ameliyat sonrasındaki yatış süresinin öngörülen sürenin dışına çıkması, donör alanda hematoma veya enfeksiyon gibi komplikasyonlar gözlenmedi. Bütün hastalar iliak alanlarındaki cerrahi girişimi iyi tolere ettiler; post-op 10. günden itibaren donör alanı ilgilendiren herhangi bir yakınma bildirilmedi. Erken ve geç dönemde; demineralize kemik allogrefti kullanılan hastalarda herhangi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu gözlenmedi. Bir hastada, ameliyat sonrası 3. ayında, greft ekspozisyonu gözlemlendi. Hasta yeniden ameliyata alınarak; greftin bir kısmının debridmanı ve açıklığın mukozal fleplerle onarımı sağlandı. Bu hasta, mevcut greft hacminde değişiklik yapılmış olduğu göz önünde bulundurularak; çalışma dışı bırakıldı. Tersiyer greftleme grubundaki 2 hastada, ameliyat sonrası 12. ve 18. aylarda totale yakın greft rezorpsiyonu gerçekleşti. Bu hastalar yeniden opere edildiler. Bu iki hastanın birinde sadece kemik grefti ile onarım, diğerinde kemik grefti ve DBM ile onarım yapılmıştı. Hastaların ikincil ameliyatları çalışma dışında tutulmak kaydıyla,

birincil ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 6. aylarını ilgilendiren hacimsel verileri çalışma kapsamında tutuldu.

5. TARTIŞMA

Otojen kemik greftiyle beraber ya da yalnız başına kullanılan BMP kemik iyileşmeyi arttırarak kemik resorpsiyon oranını düşürmektedir. Bu amaçla PRP ve DBM gibi BMP salınımını arttıran moleküler taşıyıcılar deneysel ve klinik çalışmalarda son zamanlarda yer bulmaya başlamıştır.^{192,193,213-216} DBM'nin osteoindüktif bir ajan olarak, osteogenezisi ve osteoentegrasyonu sağlayarak daha kısa sürede yeni kemik oluşumunu sağladığı bilinmektedir. Bu bilgiler, daha önce Canter ve ark. tarafından yürütülen 3 vakalık bir çalışmada, otojen greftlerle beraber kullanılan demineralize kemik allogrefti ve kansellöz allogreft materyallerinin mandibuler defekt rekonstrüksiyonunda kullanılmasıyla elde edilen klinik sonuçlarla da örtüşmektedir.²¹ Kliniğimizde gerçekleştirilen bu çalışmanın sonuçları, şu anki çalışmamıza da ışık tutmuştur.

Doku ve organ sistemlerinin, iskelet ve ekstremitelerin gelişiminde önemli rol aldıkları bilinen ve birçok alt gruptan oluşan BMP ailesinin, embriyonik kemik oluşumu safhasında mezenkimal hücre farklılaşmasını indüklemesinin yanında²¹⁷ kemik iyileşmesinde, özellikle yeniden şekillenme safhasında çok önemli görevleri vardır.^{213,214} Otojen kemik greftiyle beraber ya da yalnız başına BMP, kemik iyileşmeyi arttırarak kemik resorpsiyon oranını düşürmektedir. Klinik olarak daha büyük yaşlarda başvuran seçilmiş hastalarda yapılan bir çalışmada standart kansellöz kemik greftine alternatif olarak BMP-2 kullanılmış ve yürütülen volumetrik analizlerde, bu hastalarda, geleneksel yöntemle karşılaştırıldığında daha iyi kemik iyileşmesi ve daha az morbidite bildirilmiştir.²¹⁸ Klinik kullanımda bu büyüme faktörlerinin, etkilerini ortaya koyamadan rezorbe edilmemeleri için bir taşıyıcıya ihtiyaç duyulur. Optimal taşıyıcı, yapı olarak stabil, belli oranda biyo-bozunabilir olmalı, uygun miktarda sürekli BMP salınımı sağlamalı ve mümkün olduğu kadar az immünojen olmalıdır. Taşıyıcı olarak birçok materyalin araştırılmış olmasına rağmen, DBM kullanımının hem hayvan modellerinde hem klinik çalışmalardaki başarısı gösterilmiştir.^{21,215,216} Potansiyel dezavantajı ise immünojen olması ve hastalık bulaşma riskidir. Mevcut sterilizasyon metodlarıyla, bulaşmaya neden olan viral kaynağın inaktive edildiği bilinse de, HIV ile enfekte olan kortikal kemiğe

uygulanan demineralizasyon işleminin bile tek başına bu virüsü etkisiz hale getirdiği gösterilmiştir.²¹⁹ İmmunojen olma durumu, büyüme faktörleri yüklenmiş allogreftin uygulandığı kalvariya kemik defekti modelinde histolojik olarak postoperatif enflamasyon ve belli bir düzeyde yabancı cisim reaksiyonu şeklinde ortaya çıkmış; ancak bu faktörün kemik iyileşmesine olumsuz etkisi gösterilmemiştir.²²⁰ DBM, klinik olarak, kemik iyileşmesinin yetersiz olduğu durumlarda (*malunion, non-union*), kemik destek yetersizliği ve kemik defektlerinde, kemik protezlerinin kemik içine yerleşimlerinin yetersiz olduğu durumlarda kullanılabilir. Demineralize kemik allogrefti, kemik otogrefti ile beraber kullanıldığında; otogreft, kemik iyileşmesi ve onarım işlemi yönünden fiziksel desteği, aynı zamanda osteojenik kök hücre kaynağını sağlarken DBM, uygulanan bölgedeki kemik iyileşme sürecinde bir çatı vazifesi görmekte, kontrollü BMP salınımını ve osteoindüksiyon ile encondral kemik oluşumunu sağlamakta, bu sayede kemik iyileşmesini hızlandırmakta ve hacim kaybını azaltmaktadır.²¹

Alveoler yarık tedavisinde kemik greftleme artık standart bir yöntem olmasına karşın son zamanlarda doku mühendisliği alanındaki gelişmelerle beraber, yazarlar özellikle donör alan morbiditesini tamamen ortadan kaldırıp kemik greftleme ihtiyacını en aza indirmeyi öncelikli olarak hedefleyip bu alanda çalışmalar yapmıştır. Çok yeni kavramlar olmasına karşın, bu alternatiflerin oldukça fazla yankı bulduğu ortadadır. Örneğin Hibi ve ark.²⁰¹ otolog mezenkimal kök hücre ve plateletten zengin plazma içeren “*tissue engineered osteogenic material*” adı verilen maddenin, tek bir vakada kullanmış olmalarına karşın, ileride otojen kemik greftinin yerini alabileceğini iddia etmektedir. Bu çalışmalar, her ne kadar gelecek vaad etse de, uzun süreli takip içeren, geniş vaka sayısı içeren kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kesindir.

Bu çalışmanın hipotezi oluşturulurken öncelikle alveoler yarık hacmi çok geniş olan, özellikle bilateral yarık dudak ve yarık damağı olan, alveoler arkın düzensel devamlılık göstermediği ve maksiller geriliğin de eşlik ettiği zor vakalarda, rezorbsiyon ve yeniden kemik greftleme sıklığını azaltabilmek amacıyla, kemik grefti ile beraber DBM denenmiştir. Bu yöntemin birkaç vakada başarılı

olduğu gözlenmiştir. Klinik ve subjektif değerlendirmelerin ötesine gidebilmek adına ve ayrıca literatürde bu konuda bir eksilik olduğundan, volumetrik olarak analiz edilebilecek objektif verilere dayanan bir çalışma oluşturulmak istenmiştir. Bu nedenle, bu çalışmada kemik grefti ile beraber kullanılan DBM'nin etkisi araştırılmak istenmiş; DBM'nin donör alan morbiditesini azaltmak ya da ameliyat süresini kısaltmak adına tek başına kemik greftlemesiyle kıyaslanması, bu çalışmanın konusunun ve içeriğinin dışında tutulmuştur. Bu yöntemle elde edilen veriler ve bulguların ışığında, tedavisi zor olan geniş alveoler yarığı olan hastaların kemik rezorbsiyon oranının düşürülmesi hedeflenebilir.

DBM, diğer bütün allojenik materyallerde olduğu gibi, elde edilmesi ve cerrahi uygulaması hasta ve doktor açısından kolay; ancak pahalıdır. İmmunojen olması en büyük dezavantajdır; ancak immunojenik reaksiyon sıklığını ortaya koyan pek fazla araştırma yoktur. Bunun yanında, enfeksiyon riskinin de göz ardı edilemeyeceği gerçektir. Banka dokusundan değil de tek bir bireyden alınan allojenik material bu riski azaltmaktadır.

Yarık dudak/damak hastalarının değerlendirilmesinde geleneksel radyolojik yöntemler; özellikle oklüzal, periapikal ve panoramik radyogramlar kullanılmıştır. Alveoler yarık onarımında, greft integrasyonu, radyografik bulgulara dayandırılmıştır.^{8,23,158,172} Helms ve ark., 1987'de primer, sekonder ve geç dönem olmak üzere üç farklı gelişim grubunda kemik greftlemenin karşılaştırmalı klinik çalışmasını yapmıştır.¹⁵⁸ Greftleme sonrası, 15 yaşında çekilen periapikal direkt grafilerde kemik greftini değerlendirmiştir. Walle ve Forbes, 1992'de oklüzal grafilerde alveoler defekt ve kemik grefti boyutlarını ölçerek değerlendirme yapmıştır.²²¹ Long ve ark. 1995-1996'da kemik genişliği ve yüksekliği ölçümleri ile sonuç analizleri yapmıştır.²²²

Kemiğin iyileşme sürecini değerlendirmek, yarık komşuluğundaki dişlere kemik destek sağlamadaki başarıyı belirlemek ve karşılaştırmalı sonuç analizleri yapmak amacıyla çeşitli radyografik inceleme metodları geliştirilmiştir. Periapikal radyografilere dayanan Bergland¹⁷ skalası, oklüzal radyografilere dayanan

Kindelan²²³ skalası, periapikal filmlerin değerlendirildiği Chelsea²²⁴ skalası, kemik seviyelerini belirlemek için kullanılan Enemark¹⁶⁶ skalası bunların arasında sayılabilir. Oklüzal grafi ve dental periapikal grafi gibi geleneksel radyolojik yöntemlerin çok sayıda kısıtlayıcı özellikleri vardır; görüntü büyütüldüğünde bozulur, üst üste gelen yapılar görüntüyü bozar, çekim sırasında uygun olmayan pozisyona bağlı sorunlar mevcuttur, tanımlanabilen referans noktaları kısıtlıdır.²²⁵ İki boyutlu BT görüntülerinin üç boyutlu değerlendirilmesinde; bu kısıtlayıcı etkenler görülmemektedir. BT ile görüntülemenin dezavantajları ise; daha pahalı bir yöntem olması, daha fazla radyasyon uygulanması, hastaya daha yorucu gelmesi ve daha zor ulaşılabilir olmasıdır.²⁴

Bu çalışmada, elde edilen verilerin işlenmesi ve birbiriyle kıyaslanması sonucu, ortaya çıkan en önemli değişken, yarık hacminin ameliyat sonrası 6. aydaki değişiminin (ameliyat öncesi ve sonrası arasındaki yarık hacim farkının) var olan yarık hacmine bölünmesiyle elde edilen ve yüzde olarak hesaplanan “yarık hacmindeki azalma oranı”dır. Bu değer, ne kadar yüksek olursa, greftin volumetrik başarısı o olgu için o kadar yüksek demektir. Buna kısaca alveoler kemik greftlemedeki başarı oranı da diyebiliriz. Bu değer, kemik grefti grubunda ortalama %56,94 iken, kemik grefti + DBM grubunda ortalama % 67,06 olarak ölçülmüştür. Demineralize kemik allogrefti ve otojen kemik greftiyle yapılan alveoler yarık cerrahisinin volumetrik analizlerle hesaplanan sonuçları, tek başına greft kullanılan cerrahiye göre üstün bulunmuştur. Ancak burada, DBM’nin tek başına yarattığı bir üstünlükten çok, otojen kemik greftiyle beraber uygulandığı zaman ortaya çıkan üstünlükten bahsedilmelidir. Bütün olgular değerlendirildiğinde böyle bir sonuç çıkmakla beraber; sekonder kemik greftleme grubunda ayrı, tersiyer kemik greftleme grubunda ayrı bir analiz yapıldığında, aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu analizde olgu sayısının bir anda yarıya düşmesi sebep olarak gösterilebilir. Yarık hacmindeki azalma oranı hesaplaması ve bunun kemik greftlemedeki başarı oranının yansımaları olarak kabul edilmesi, ilk olarak bu çalışmada ortaya konulduğundan ve literatürde daha önce bu şekilde tanımlanmış bir sonuç analiz yöntemi olmadığından, burada ölçülen değerlerin daha önceki bilgilerle karşılaştırılması söz konusu değildir. Çalışmanın başında ortaya konulan hipotezlerin

ilki kabul edilmiştir. Otojen kemik greftiyle beraber uygulanan demineralize kemik allogrefti, alveoler kemik greftlemedeki başarıyı arttırmaktadır.

Son dönemlerde bilgisayar yazılım teknolojisindeki gelişmelerle paralel olarak, bilgisayarlı tomografi kesitlerini işleyen, analiz eden, cerrahi simülasyonlar gerçekleştiren programların artmasıyla, üç boyutlu değerlendirme klinikte ve araştırmalarda çok geniş yer bulmaktadır. Örneğin Feichtinger ve ark., 24 hastalık bir çalışmada, sekonder alveolar greftleme sonrası kemik rezorpsiyon oranlarını araştırmıştır.²² Post-operatif 1., 2. ve 3. yılda kontrol tomografilerini karşılaştırmıştır; ancak kullanılan üç boyutlu simülasyon programı ince kesitlere uygun olarak dizayn edilmediğinden optimal bir değerlendirme ve sunum sağlanamamıştır. Bahsedilen çalışmada, ameliyat sonrası üç ayrı dönemde çekilen tomografi kesitlerinin hacimsel analizleri, greftleme sonrası geç dönemde oluşan alveoler yarık bölgesini çaprazlayan kemik köprüdeki rezorpsiyon oranına göre yapılmıştır. Bu kemik köprüünün hacmindeki değişiklikler doğrudan analiz edilmiştir ve sadece ameliyat sonrası verilere dayandırılmıştır. Yani, kemik greftlemesinin alveoler yarık bölgesinde yarattığı hacim değişikliği (pre-operatif hacimle kıyaslandığında) yerine, alveoler arkta sağladığı düzelleme hangi boyutta olursa olsun, greftin ileriki dönemlerdeki durumu üzerinde durulmuştur. Bizim çalışmamızda, tam tersine, konulan greftin kendinde değil, alveoler defekte yarattığı değişim üzerinde odaklanılmıştır. Bu nedenle, kemik greftinin etkisiyle oluşan alveoler alandaki kemik köprü değil, onun dışında kalan yarık alanı göz önünde bulundurularak hesaplamalar yapılmıştır. Çünkü, greftleme sonrası 3. aydan sonra kemik greftini komşu kemiklerden radyolojik olarak ayırt etmek mümkün olmadığından,²²⁶ rezorbe olan greft miktarını veya arkta devamlılığı sağlanan greft miktarını ölçmek de mümkün değildir. Ayrıca, ameliyat öncesi ve sonrası değerlendirme birlikte yapılarak, ameliyat sonrası tekrarlayan tomografi çekimlerinden kaçınılmıştır.

Van Der Meij ve ark. sekonder kemik greftlemesi sonrası kemik hacmini bilgisayarlı tomografiyle değerlendirmiş; ancak üç boyutlu bir simülasyon kullanmamıştır.²²⁷ Bradrick ve ark., alveolar yarıklı hastalarda gerekli olan kemik greftinin hacmini hesaplamak için ameliyat öncesi üç boyutlu tomografi verilerinin

analizlerini gerçekleştirmiştir ve bu bilgiyle tekrarlayan sayıda kemik grefti alınmasının önüne geçilebileceğini savunmuştur.²²⁸ Bu çalışmada ölçülen yarık hacmi ortalaması 1,3 cm³ olup bizim çalışmamızda ölçülen ve 0,9 cm³ olan yarık hacmi ortalamasından oldukça yüksektir. Burada ölçme tekniğinde kullanılan bazı farklılıkların ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ölçümler genellikle tomografi kesitlerinin, aksiyel kesitlerinde elle çizilerek yapılır ve alveolar yarıklı hastalarda dental arkın üç boyutlu normal yapısı ve düzlemsel ilişkileri bozulmuş olduğundan, doldurulması gereken bir boşluk olduğu izlenimi yaratmamalıdır. Aksi takdirde, inferiorda diş köklerine, superiorda nazal boşluğa ve posteriorda sekonder damağa kadar uzanılıp daha büyük hacimsel ölçümler de yapılabilir; ancak unutulmamalıdır ki alveoler çıkıntı nispeten laminer bir kemik dokudan oluşur, posteriorunda ve anteriorunda yapılan fazlaca çizimler, üçüncü dereceden büyüdüğünden çok farklı sonuçlar doğurabilir. Ayrıca, bütün çizimleri ve çıkarımları hem aksiyal hem koronal hem de sagittal kesitlerde yapmak, doğruluğunu kontrol etmek, üç boyutlu görüntülerde yeniden değerlendirmek gerekir. Esas olarak, bu çalışmanın bulgular bölümünde de bahsedildiği gibi, alveolar yarığın hacminin tekil değerinin pek fazla bir önemi yoktur. Ameliyat öncesi ve sonrası yarık hacimlerinin veya bunların arasındaki farkın yüzdesel değişimleri çok daha büyük önem taşımaktadır.

Sekonder alveoler kemik greftleme, kesin ortodontik ve dental restorasyon öncesi maksiller segmentleri birleştirme ve stabilize etmeye yönelik bir yaklaşım olarak en yaygın kabul gören yöntemdir.^{15,16} Sekonder alveoler kemik greftlemede kilit noktası olan yayınlardan birini yapmış olan Boyne ve Sands, bu dönemde yapılan greftlemenin daha önce ortaya konulan tedavi hedeflerinin birçoğunu karşıladığını göstermiştir.^{15,170} Karma dişlenme döneminden sonra yapılan geç sekonder (tersiyer) greftlemede, klinik olarak ve radyolojik sonuç analiz yöntemleri kullanılarak başarı oranının azaldığı, komşu dişlere desteğin kaybolduğu, morbiditenin arttığı ve lateral kesiciyi koruma şansının azaldığı gösterilmiştir.¹⁷⁷

Sekonder kemik greftlemenin tersiyer kemik greftlemeye göre daha üstün olduğu şeklinde belirtilen ikinci hipotezde, birçok çalışmada çeşitli yöntemlerle ortaya konulmuş ve kabul edilmiş olan bu bilginin, üç boyutlu volumetrik

değerlendirme ile doğru olup olmadığı araştırılmıştır. Yarık hacmindeki azalma yüzdesi, sekonder kemik greftleme yapılan grupta ortalama % 69,5 iken tersiyer kemik greftleme yapılan grupta ortalama %53,9 olarak gözlenmiştir. Sekonder kemik greftlemenin uygulanan cerrahi yöntemden bağımsız olarak daha geç yaşlarda yapılan greftlemeye kıyasla, başarısının daha yüksek olduğu görülmüş ve bu hipotez de kabul edilmiştir. Bu durum, Bergland skalası kullanılarak sonuçların değerlendirildiği birçok çalışmada benzer şekilde ortaya konmuştur. Bunun en yakın örneklerinden, Paulin ve ark., toplam 67 hastayı, kanin diş gelişiminin öncesinde ve sonrasında ameliyat olanlar şeklinde iki gruba ayırarak kemik greftleme sonuçlarını ilk iyileşme, fistül oluşumu, interdental kemik kalınlığı ölçülerine göre değerlendirmiş ve kemik kalınlığının normal kemiğe olan yüzdesini geç greftlemede %66, erken greftlemede %75 olarak rapor etmiştir.¹⁷⁶

Bu çalışmanın bulgularında var olan ve değerlendirilmesi gereken başka bir konu da, kemik grefti hacimlerinin yaklaşık olarak defekt hacmiyle korelasyon gösterdiğidir. Pozitif yönde 0,865 olarak ölçülen bu değer, ameliyat öncesi greftlemenin volumetrik planlamasıyla, ameliyat bulgularının örtüştüğünü göstermektedir. Shirota ve ark.²²⁹ tarafından yapılan 13 hastalık bir çalışmada, alveoler yarık kemik greftlemesi öncesi hastaların yarık hacimleri “cone-beam” BT ile 3 boyutlu analiz sonucu ölçülmüş ve bu, ameliyatta konulan greft hacimleriyle kıyaslanmış, aradaki korelasyon katsayısı 0,828 olarak bulunmuştur. Ancak bu yalnızca bir korelasyon testidir ve öngörülen değerler ile ölçülen değerler arasındaki farkı değil ilişkiyi yansıtmaktadır.

Çalışmada elde edilen bulgulardan biri olan, ameliyat sonrası geç dönemde alveolar yarık alanındaki kalıntı hacmin hala yüksek olması dikkate değerdir. Bu değer tüm olgularda ortalama 0,384 cm³ olarak hesaplanmıştır. Bunun nedeni en başta, konulan greftin hemen hemen aynı büyüklükte olmasına rağmen, ince kesitlerle tek tek hesaplanarak optimize edilen yarık alanının lokalizasyonuna tam olarak uymaması olabilir. Burada alveoler yarık morfolojisindeki maksiller segmentlerin seviyelenmelerinin bozuk olması, düzlemsel çökme, açılma ve rotasyonel deformite göstermeleri cerrahi sırasında defektin algılanışını

bozmaktadır. Bu nedenle konulan greftlerin, bir kısmı daha anterior, ya da daha superior yerleşimli olabilmektedir. Bu üç boyutlu yapıyı ve cerrahi özellikleri en iyi Craven açıklamış ve demonstre etmiştir.¹⁰ Dolayısıyla, alveoler yarıkla aynı hacimdeki greftin konulduktan sonra yarık hacmini sıfıra indirmesi beklenemez. Bu çalışmada, özellikle üç boyutlu değerlendirmeler sonucu oluşturulan greft simulasyonunun dışında kalan; yani program ile sınırları belirlenen defekt hacmini yansıtan parçanın dahilinde olmayan veya bu sınırın dışına; özellikle anterioruna uzanım gösteren greft alanlarının rezorbe olduğu, neredeyse bir kural olarak subjektif bir şekilde izlenmiştir. Bu durum, greftin kemik teması dışında olması, sadece mukozanın altında kalması; ayrıca yeni kemik oluşması ve kemiğin yeniden şekillenmesi esnasında normal anatomik ark yapısına uygun olmadığı için rezorbe edilmesi nedenleriyle gerçekleşmiş olabilir. Ancak, burada beklenen, kemik greftinin bir alveolar defekti tam olarak dolduracak şekilde uzanması değil, fonksiyonel açıdan arkın devamlılığını sağlayacak ve yeni kemik oluşumuna katkıda bulunacak bir çatı oluşmasına olanak vermesidir. Bunu sağlayacak en iyi yöntemse, priform açıklık devamlılığında burun tabanına kadar uzanacak şekilde, büyük segmentlerden çok, küçük parçalar halindeki kansellöz kemik greftini (korteks ile beraber veya değil), kemik uzantılar arasına denk gelecek şekilde yerleştirmektir.

Bu çalışmada, her bir hastaya toplamda 3 kez tomografi çekilmiş, her birinin yaklaşık ortalama dozu 5-6 mGy olarak hesaplanmıştır. Birçok görüntüleme yöntemine göre üstün özellikler içeriyor olmasna karşın, alınan ışın dozu bir dezavantaj olarak sayılabilir. Çalışmada bunu en aza indirmek amacıyla, mümkün olan en küçük kesitsel alanlarda hacimsel ölçümler yapılabilecek şekilde, paranazal sinus protokolünde tomografiler çekilmiş, sadece maksiller bölgenin kesitlere dahil edilmesine özen gösterilmiş ve bu yeterli görülmüştür. İkinci ve üçüncü yıllardaki 3 boyutlu tomografi takiplerinin kemik rezorpsiyonunun değerlendirilmesi açısından çok daha önemli bilgiler verebileceğinin biliniyor olmasına karşın, hastaların kontrol tomografileri, bu nedenle, geç dönemde sadece 6 ay sonrası çekilmiştir. Klinik olarak, alveoler kemik greftleme sonrası kemik rezorpsiyonu gördüğümüz hastaların ameliyat sonrası 6. aylarında da fark edildiği gözlemine dayanarak, bu sürenin yeterli olduğu kanaatine vardık.

6. SONUÇ

Alveolar yarıklı hastaların tedavisindeki başarıyı arttırabilmek için birçok yeni yöntem kullanılmaktadır; ancak bu yöntemlerin hiçbirinin tek başına, uygun yaş aralığında yapılacak otojen kemik greftlemeye olan üstünlüğü kesin olarak ortaya konmamıştır. Demineralize kemik allogreftinin geleneksel tedaviyle beraber uygulanmasının, prospektif olan bu klinik çalışmada, daha iyi sonuçlar verdiğinin gösterilmesiyle birlikte, klinikte özellikle bazı seçilmiş olgularda uygulanabileceği sonucuna varılmıştır. Tek amaç, DBM'nin etkisinin gösterilmesi değil; aynı zamanda alveoler yarığı üç boyutlu olarak cerrahi öncesi gözlemsel ve analitik çalışmalarla değerlendirmek, cerrahi tedavi sırasında bu ön değerlendirme ile doğrudan gözlenen bulguları ilişkilendirmeyi sağlamak, uygulanan kemik greftlerinin ameliyat sonrası geç dönemde komşu kemik yapılarla entegrasyonunu, kısmi kaybını gözlemek de amaçlanmıştır. Ayrıca, alveoler greftleme sonrası geç dönemde çekilen tomografilerin üç boyutlu analiziyle, yeniden kemik greftleme gerektiren hastalarda, gerekli olan kemik greftinin hacmiyle beraber, bu eksikliğin lokalizasyonu belirlenebilir ve öncesinde hazırlık yapılabilir. Bu çalışmada ayrıca, klinik olarak kabul görmüş 6-12 yaş arasındaki karma dişlenme döneminde yapılan sekonder kemik greftlemenin, geç sekonder veya tersiyer greftlemeye olan üstünlüğü de bir kez daha ortaya konulmuş oldu. Ancak şunu da göz önünde bulundurmak gerekir ki, bu çalışmadaki sonuç analiz yöntemi alveoler yarık onarımının fonksiyonel değil, volumetrik değerlendirmesini içermektedir. Alveolar yarık tedavisinin başarısızlığı birçok nedene bağlı olabilir; bunları engellemek adına da birtakım yeni yöntemler geliştirilse de, tedavi sonrası başarıyı objektif olarak değerlendirme gerekliliği kaçınılmazdır. Üç boyutlu volumetrik analiz, bu gerekliliği karşılayabilecek bir yöntemdir.

7. KAYNAKLAR

1. Tunçbilek E, ed. Türkiye'de konjenital malformasyon sıklığı, dağılımı, risk faktörleri ve yenidoğanların antropometrik değerlendirilmesi. Ankara: Tubitak Matbaası; 1996.
2. Wyszynski DF, Beaty TH, Maestri NE. Genetics of nonsyndromic oral clefts revisited. *Cleft Palate Craniofac J* 1996;33:406-17.
3. Cohen MM, Jr., Bankier A. Syndrome delineation involving orofacial clefting. *Cleft Palate Craniofac J* 1991;28:119-20.
4. Tunçbilek G, Özgür F, Balcı S. 1229 yarık dudak ve damak hastasında görülen ek malformasyon ve sendromlar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004;47:172-6.
5. Streeter GL. Developmental horizons in human embryos; age groups XI to XXIII. Washington,: Carnegie Institution of Washington; 1951.
6. Jirasek J. The Development of the Face and Mouth Cavity. *Acta Chir Plast* 1966;8:237-48.
7. Santiago PE, Grayson BH, Cutting CB, Gianoutsos MP, Brecht LE, Kwon SM. Reduced need for alveolar bone grafting by presurgical orthopedics and primary gingivoperiosteoplasty. *Cleft Palate Craniofac J* 1998;35:77-80.
8. Abyholm FE, Bergland O, Semb G. Secondary bone grafting of alveolar clefts. A surgical/orthodontic treatment enabling a non-prosthetic rehabilitation in cleft lip and palate patients. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1981;15:127-40.
9. Wolfe SA PG, Stuzin JM ve ark., ed. Alveolar and anterior palatal clefts. Philadelphia: WB Saunders; 1990.
10. Craven C, Cole P, Hollier L, Jr., Stal S. Ensuring success in alveolar bone grafting: a three-dimensional approach. *J Craniofac Surg* 2007;18:855-9.
11. Bajaj AK, Wongworawat AA, Punjabi A. Management of alveolar clefts. *J Craniofac Surg* 2003;14:840-6.
12. Borstlap WA, Heidbuchel KL, Freihofer HP, Kuijpers-Jagtman AM. Early secondary bone grafting of alveolar cleft defects. A comparison between chin and rib grafts. *J Craniomaxillofac Surg* 1990;18:201-5.
13. Rosenstein S, Dado DV, Kernahan D, Griffith BH, Grasseschi M. The case for early bone grafting in cleft lip and palate: a second report. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:644-54; discussion 55-6.

14. Schuchardt K. Primary bone grafting in cleft of lip, alveolus and palat. In: Gibson T, ed. *Modern Trends in Plastic Surgery*. 2 ed. Washington: Butterworth; 1966:214-25.
15. Boyne PJ, Sands NR. Secondary bone grafting of residual alveolar and palatal clefts. *J Oral Surg* 1972;30:87-92.
16. Enemark H, Krantz-Simonsen E, Schramm JE. Secondary bonegrafting in unilateral cleft lip palate patients: indications and treatment procedure. *Int J Oral Surg* 1985;14:2-10.
17. Bergland O, Semb G, Abyholm FE. Elimination of the residual alveolar cleft by secondary bone grafting and subsequent orthodontic treatment. *Cleft Palate J* 1986;23:175-205.
18. Brattstrom V, McWilliam J, Larson O, Semb G. Craniofacial development in children with unilateral clefts of the lip, alveolus, and palate treated according to four different regimes. III. The soft tissue profile at 16-18 years of age. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1992;26:197-202.
19. Daw JL, Jr., Patel PK. Management of alveolar clefts. *Clin Plast Surg* 2004;31:303-13.
20. Glowacki J, Mulliken JB. Demineralized bone implants. *Clin Plast Surg* 1985;12:233-41.
21. Canter HI, Vargel I, Mavili ME. Reconstruction of mandibular defects using autografts combined with demineralized bone matrix and cancellous allograft. *J Craniofac Surg* 2007;18:95-100; discussion 1-3.
22. Feichtinger M, Mossbock R, Karcher H. Assessment of bone resorption after secondary alveolar bone grafting using three-dimensional computed tomography: a three-year study. *Cleft Palate Craniofac J* 2007;44:142-8.
23. Amanat N, Langdon JD. Secondary alveolar bone grafting in clefts of the lip and palate. *J Craniomaxillofac Surg* 1991;19:7-14.
24. Rosenstein SW, Long RE, Jr., Dado DV, Vinson B, Alder ME. Comparison of 2-D calculations from periapical and occlusal radiographs versus 3-D calculations from CAT scans in determining bone support for cleft-adjacent teeth following early alveolar bone grafts. *Cleft Palate Craniofac J* 1997;34:199-205.
25. Feichtinger M, Mossbock R, Karcher H. Evaluation of bone volume following bone grafting in patients with unilateral clefts of lip, alveolus and palate using a CT-guided three-dimensional navigation system. *J Craniomaxillofac Surg* 2006;34:144-9.
26. Carter CO. Principles of polygenic inheritance. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1977;13:69-74.
27. Ferguson MW. Palate development. *Development* 1988;103 Suppl:41-60.

28. Sadler TW. Head and Neck. In: Langman's Medical Embryology 10 ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2006:258-83.
29. Dursy E. Zur Entwicklungsgeschichte des Kopfes des Menschen und der höheren Wirbelthiere. . In: Lauppsche Buch-handlung, Tubingen; 1869.
30. His W. Die Entwicklung der menschlichen und thierischen Physiognomien. Arch Anat Physiol Anat Abt 1892:384.
31. Pohlmann EH. Die embryonale Metamorphose der Physiognomie und der Mundhöhle des Katzen kopfes. . In: Morphol Jahrbuch. Leipzig; 1910.
32. Veau V, Politzer J. Embryologie du bec-de-lievre. Ann Anat Pathol 1936;12:275.
33. Stark RB. The pathogenesis of harelip and cleft palate. Plast Reconstr Surg (1946) 1954;13:20-39.
34. Mullen TF. The Developmental Anatomy and Surgical Significance of the Orbicularis Oris. Western J Surg 1932;40:134.
35. Warbrick JG. Early development of nasal cavity and upper lip in the huan embryo. J Anat 1938;94:459.
36. Stark RB, Ehrmann NA. The development of the center of the face with particular reference to surgical correction of bilateral cleft lip. Plast Reconstr Surg Transplant Bull 1958;21:177-92.
37. Hochstetter F. Über die Entwicklung der Formverhältnisse des menschlichen Antlitzes. Denkschr Akad Wiss Wien 1953;109:1.
38. Johnston MC. A radioautographic study of the migration and fate of cranial neural crest cells in the chick embryo. Anat Rec 1966;156:143-55.
39. Patten BM. The Normal Development of the Facial Region. In: Pruzansky S, ed. Congenital Anomalies of the Face and Associated Structures. Springfield,III: Thomas; 1961:25.
40. Tondury G. On the Mechanisms of Cleft Formation. In: Pruzansky S, ed. Congenital Anomalies of the Face and Associated Structures. Springfield, III: Thomas; 1961:25.
41. Millard DR, Jr. Embryological Theories. In: Cleft Craft: The Evolution of its Surgery. 1 ed. Boston: Little, Brown; 1976.
42. Pfeifer G. [The developmental history of cleft lip and cleft palate as main indications for their treatment. Criteria for consultation by the pediatrician]. Monatsschr Kinderheilkd 1966;114:244-9.

43. Carstens MH. Development of the facial midline. *J Craniofac Surg* 2002;13:129-87; discussion 88-90.
44. Carstens MH. Functional matrix cleft repair: a common strategy for unilateral and bilateral clefts. *J Craniofac Surg* 2000;11:437-69.
45. Johnston MC, Bronsky PT. Craniofacial Embryogenesis: Abnormal Developmental Mechanisms In: Mooney MP, Siegel MI, eds. *Understanding Craniofacial Anomalies*. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2002:61-124.
46. Sperber GH. Craniofacial Embryogenesis: Normal Developmental Mechanisms. In: Mooney MP, Siegel MI, eds. *Understanding Craniofacial Anomalies*. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2002:29-59.
47. Sperber GH. Formation of the Primary Palate. In: Wyszynski DF, ed. *Cleft Lip And Palate: From Origin To Treatment*. Oxford: Oxford University Press; 2002:5-13.
48. Johnston MC, Sulik KK. Some abnormal patterns of development in the craniofacial region. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979;15:23-42.
49. Sadler TW. Susceptible periods during embryogenesis of the heart and endocrine glands. *Environ Health Perspect* 2000;108 Suppl 3:555-61.
50. Minkoff R, Kuntz AJ. Cell proliferation during morphogenetic change; analysis of frontonasal morphogenesis in the chick embryo employing DNA labeling indices. *J Embryol Exp Morphol* 1977;40:101-13.
51. Minkoff R, Kuntz AJ. Cell proliferation and cell density of mesenchyme in the maxillary process and adjacent regions during facial development in the chick embryo. *J Embryol Exp Morphol* 1978;46:65-74.
52. Minkoff R. Cell proliferation during formation of the embryonic facial primordia. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1991;11:251-61.
53. Richman JM, Tickle C. Epithelial-mesenchymal interactions in the outgrowth of limb buds and facial primordia in chick embryos. *Dev Biol* 1992;154:299-308.
54. Crossley PH, Martin GR. The mouse *Fgf8* gene encodes a family of polypeptides and is expressed in regions that direct outgrowth and patterning in the developing embryo. *Development* 1995;121:439-51.

55. Wall NA, Hogan BL. Expression of bone morphogenetic protein-4 (BMP-4), bone morphogenetic protein-7 (BMP-7), fibroblast growth factor-8 (FGF-8) and sonic hedgehog (SHH) during branchial arch development in the chick. *Mech Dev* 1995;53:383-92.
56. Hu D, Helms JA. The role of sonic hedgehog in normal and abnormal craniofacial morphogenesis. *Development* 1999;126:4873-84.
57. Young DL, Schneider RA, Hu D, Helms JA. Genetic and teratogenic approaches to craniofacial development. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11:304-17.
58. Richman JM, Tickle C. Epithelia are interchangeable between facial primordia of chick embryos and morphogenesis is controlled by the mesenchyme. *Dev Biol* 1989;136:201-10.
59. Wedden SE. Effects of retinoids on chick face development. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1991;11:326-37.
60. Johnson RL, Tabin CJ. Molecular models for vertebrate limb development. *Cell* 1997;90:979-90.
61. Tamarin A, Crawley A, Lee J, Tickle C. Analysis of upper beak defects in chicken embryos following with retinoic acid. *J Embryol Exp Morphol* 1984;84:105-23.
62. Richman JM, Delgado JL. Locally released retinoic acid leads to facial clefts in the chick embryo but does not alter the expression of receptors for fibroblast growth factor. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1995;15:190-204.
63. Helms JA, Kim CH, Hu D, Minkoff R, Thaller C, Eichele G. Sonic hedgehog participates in craniofacial morphogenesis and is down-regulated by teratogenic doses of retinoic acid. *Dev Biol* 1997;187:25-35.
64. Bronsky PT, Johnston MC, Sulik KK. Morphogenesis of hypoxia-induced cleft lip in CL/Fr mice. *J Craniofac Genet Dev Biol Suppl* 1986;2:113-28.
65. Johnston MC, Bronsky PT. Animal models for human craniofacial malformations. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1991;11:277-91.
66. Johnston MC, Bronsky PT. Prenatal craniofacial development: new insights on normal and abnormal mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med* 1995;6:368-422.
67. Smuts MS. Rapid nasal pit formation in mouse embryos stimulated by ATP-containing medium. *J Exp Zool* 1981;216:409-14.

68. Smith JL, Schoenwolf GC. Getting organized: new insights into the organizer of higher vertebrates. *Curr Top Dev Biol* 1998;40:79-110.
69. Sun D, Vanderburg CR, Odierna GS, Hay ED. TGFbeta3 promotes transformation of chicken palate medial edge epithelium to mesenchyme in vitro. *Development* 1998;125:95-105.
70. Falconer DS. The inheritance of liability to certain diseases, estimates from incidence among relatives. *Ann Hum Genet* 1965;29:51-7.
71. Carter CO. Genetics of common single malformations. *Br Med Bull* 1976;32:21-6.
72. Carter CO. Monogenic disorders. *J Med Genet* 1977;14:316-20.
73. Trasler DG. Pathogenesis of cleft lip and its relation to embryonic face shape in A-J and C57BL mice. *Teratology* 1968;1:33-49.
74. Johnston MC, Hunter WS. Cleft lip and/or palate in twins: evidence for two major cleft lip groups. *Teratology* 1989;39:461.
75. Millicovsky G, Ambrose LJ, Johnston MC. Developmental alterations associated with spontaneous cleft lip and palate in CL/Fr mice. *Am J Anat* 1982;164:29-44.
76. Forbes DP, Steffek AJ, Klepacki M. Reduced epithelial surface activity is related to a higher incidence of facial clefting in A/WySn mice. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1989;9:271-83.
77. Iamaroon A, Tait B, Diewert VM. Cell proliferation and expression of EGF, TGF-alpha, and EGF receptor in the developing primary palate. *J Dent Res* 1996;75:1534-9.
78. Miettinen PJ, Chin JR, Shum L, et al. Epidermal growth factor receptor function is necessary for normal craniofacial development and palate closure. *Nat Genet* 1999;22:69-73.
79. Abbott BD, Pratt RM. Retinoids and EGF alter embryonic mouse palatal epithelial and mesenchymal cell differentiation in organ culture. *J Craniofac Genet Devel Biol* 1987;7:219-40.
80. Abbott BD, Probst MR, Perdew GH, Buckalew AR. AH receptor, ARNT, glucocorticoid receptor, EGF receptor, EGF, TGF alpha, TGF beta 1, TGF beta 2, and TGF beta 3 expression in human embryonic palate, and effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Teratology* 1998;58:30-43.
81. Chenevix-Trench G, Jones K, Green AC, Duffy DL, Martin NG. Cleft lip with or without cleft palate: associations with transforming growth factor and retinoic acid receptor loci. *Am J Hum Genet* 1992;51:1337-85.

82. Holder SE, Vintiner GM, Farren B, Malcolm S, Winter RM. Confirmation of an association between RFLPs at the transforming growth factor-alpha locus and non-syndromic cleft lip and palate. *J Med Genet* 1992;29:390-2.
83. Vintiner GM, Holder SE, Winter RM, Malcolm S. No evidence of linkage between the transforming growth factor-alpha gene in families with apparently autosomal dominant inheritance of cleft lip and palate. *J Med Genet* 1992;29:393-7.
84. Wyszynski DF, Beaty TH. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. *Teratology* 1996;53:309-17.
85. van den Boogaard MJ, Dorland M, Beemer FA, van Amstel HK. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat Genet* 2000;24:342-3.
86. Satokata I, Maas R. Msx1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat Genet* 1994;6:348-56.
87. Ericson A, Kallen B, Westerholm P. Cigarette smoking as an etiologic factor in cleft lip and palate. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:348-51.
88. Kallen K. Maternal smoking and orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 1997;34:11-6.
89. Chung KC, Kowalski CP, Kim HM, Buchman SR. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:485-91.
90. Longo LD. Environmental pollution and pregnancy: risks and uncertainties for the fetus and infant. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:162-73.
91. Massey KM. Teratogenic effects of diphenylhydantoin sodium. *J Oral Ther Pharmacol* 1966;2:380-5.
92. Sulik KK, Johnston MC, Ambrose LJ, Dorgan D. Phenytoin (dilantin)-induced cleft lip and palate in A/J mice: a scanning and transmission electron microscopic study. *Anat Rec* 1979;195:243-55.
93. Hansen DK, Hodes ME. Comparative teratogenicity of phenytoin among several inbred strains of mice. *Teratology* 1983;28:175-9.
94. Shaw GM, Lammer EJ. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts. *J Pediatr* 1999;134:298-303.

95. Hwang SJ, Beaty TH, Panny SR, et al. Association study of transforming growth factor alpha (TGF alpha) TaqI polymorphism and oral clefts: indication of gene-environment interaction in a population-based sample of infants with birth defects. *Am J Epidemiol* 1995;141:629-36.
96. Romitti PA, Lidral AC, Munger RG, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. *Teratology* 1999;59:39-50.
97. Tolarova M. Periconceptional supplementation with vitamins and folic acid to prevent recurrence of cleft lip. *Lancet* 1982;2:217.
98. Briggs RM. Vitamin supplementation as a possible factor in the incidence of cleft lip/palate deformities in humans. *Clin Plast Surg* 1976;3:647-52.
99. Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *Lancet* 1995;346:393-6.
100. Waterman RE, Meller SM. Alterations in the epithelial surface of human palatal shelves prior to and during fusion: a scanning electron microscopic study. *Anat Rec* 1974;180:111-35.
101. Fitchett JE, Hay ED. Medial edge epithelium transforms to mesenchyme after embryonic palatal shelves fuse. *Dev Biol* 1989;131:455-74.
102. Shuler CF, Halpern DE, Guo Y, Sank AC. Medial edge epithelium fate traced by cell lineage analysis during epithelial-mesenchymal transformation in vivo. *Dev Biol* 1992;154:318-30.
103. Kaartinen V, Voncken JW, Shuler C, et al. Abnormal lung development and cleft palate in mice lacking TGF-beta 3 indicates defects of epithelial-mesenchymal interaction. *Nat Genet* 1995;11:415-21.
104. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. *Syndromes of the head and neck*. 3rd ed. ed. New York: Oxford University Press; 1990.
105. Fraser FC, Fainstat TD. Production of congenital defects in the off-spring of pregnant mice treated with cortisone; progress report. *Pediatrics* 1951;8:527-33.
106. Zimmerman EF, Wee EL. Role of neurotransmitters in palate development. *Curr Top Dev Biol* 1984;19:37-63.

107. Culiati CT, Stubbs L, Nicholls RD, et al. Concordance between isolated cleft palate in mice and alterations within a region including the gene encoding the beta 3 subunit of the type A gamma-aminobutyric acid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:5105-9.
108. Culiati CT, Stubbs LJ, Montgomery CS, Russell LB, Rinchik EM. Phenotypic consequences of deletion of the gamma 3, alpha 5, or beta 3 subunit of the type A gamma-aminobutyric acid receptor in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:2815-8.
109. Culiati CT, Stubbs LJ, Woychik RP, Russell LB, Johnson DK, Rinchik EM. Deficiency of the beta 3 subunit of the type A gamma-aminobutyric acid receptor causes cleft palate in mice. *Nat Genet* 1995;11:344-6.
110. Condie BG, Bain G, Gottlieb DI, Capecchi MR. Cleft palate in mice with a targeted mutation in the gamma-aminobutyric acid-producing enzyme glutamic acid decarboxylase 67. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:11451-5.
111. Miller RP, Becker BA. Teratogenicity of oral diazepam and diphenylhydantoin in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975;32:53-61.
112. Wee EL, Zimmerman EF. Involvement of GABA in palate morphogenesis and its relation to diazepam teratogenesis in two mouse strains. *Teratology* 1983;28:15-22.
113. Saxen I, Saxen L. Letter: Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet* 1975;2:498.
114. Safra MJ, Oakley GP, Jr. Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *Lancet* 1975;2:478-80.
115. Brewer C, Holloway S, Zawalynski P, Schinzel A, FitzPatrick D. A chromosomal deletion map of human malformations. *Am J Hum Genet* 1998;63:1153-9.
116. Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. *Syndromes of the head and neck*. 4th ed. / Robert J. Gorlin, M. Michael Cohen, Raoul C.M. Hennekam. ed. Oxford: Oxford University Press; 2001.
117. Diewert VM, Lozanoff S. *Animal Models of Facial Clefting: Experimental, Congenital, and Transgenic*. In: Mooney MP, Siegel MI, eds. *Understanding Craniofacial Anomalies*. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2002:251-72.
118. Breitsprecher L, Fanghanel J, Waite P, Steding G, Gasser R. [Is there new knowledge on embryology and functional anatomy of human mimetic muscles and the upper lip? A contribution to point selection, skin incision and muscle reconstruction in primary lip-nose reconstruction of uni- and bilateral lip-jaw-palatal clefts]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2002;6:102-10.

119. Harkins CS, Berlin A, Harding RL, Longacre JJ, Snodgrass RM. A classification of cleft lip and cleft palate. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull* 1962;29:31-9.
120. Boo-Chai K. The oblique facial cleft. A report of 2 cases and a review of 41 cases. *Br J Plast Surg* 1970;23:352-9.
121. Karfik V. [Proposed classification of rare congenital cleft defects of the face]. *Rozhl Chir* 1966;45:518-22.
122. van der Meulen JC, Mazzola R, Vermey-Keers C, Stricker M, Raphael B. A morphogenetic classification of craniofacial malformations. *Plast Reconstr Surg* 1983;71:560-72.
123. Yakovlev PI. Pathoarchitectonic studies of cerebral malformations. III. Arrhinencephalies (holotencephalies). *J Neuropathol Exp Neurol* 1959;18:22-55.
124. DeMyer W. The median cleft face syndrome. Differential diagnosis of cranium bifidum occultum, hypertelorism, and median cleft nose, lip, and palate. *Neurology* 1967;17:961-71.
125. Tessier P. Anatomical classification facial, cranio-facial and latero-facial clefts. *J Maxillofac Surg* 1976;4:69-92.
126. Fogh-Andersen P. Genetic and Nongenetic Factors in the Etiology of the Facial Clefts. *Scand J Plast Reconstr* 1961;1:22.
127. Tachimura T, Hara H, Koh H, Wada T. Effect of temporary closure of oronasal fistulae on levator veli palatini muscle activity. *Cleft Palate Craniofac J* 1997;34:505-11.
128. Vieira AR, Orioli IM. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate. *ASDC J Dent Child* 2001;68:272-9, 29.
129. Klaskova O. [Incidence of cleft lip and palate in Bohemia]. *Rozhl Chir* 1974;53:147-50.
130. Jensen BL, Kreiborg S, Dahl E, Fogh-Andersen P. Cleft lip and palate in Denmark, 1976-1981: epidemiology, variability, and early somatic development. *Cleft Palate J* 1988;25:258-69.
131. Saxen I, Lahti A. Cleft lip and palate in Finland: incidence, secular, seasonal, and geographical variations. *Teratology* 1974;9:217-23.
132. Ivy RH. The influence of race on the incidence of certain congenital anomalies, notably cleft lip-cleft palate. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull* 1962;30:581-5.
133. Rollnick BR, Pruzansky S. Genetic services at a center for craniofacial anomalies. *Cleft Palate J* 1981;18:304-13.

134. Callas G, Walker BE. Palate morphogenesis in mouse embryos after x-irradiation. *Anat Rec* 1963;145:61-71.
135. Ferm VH, Kilham L. Congenital Anomalies Induced in Hamster Embryos with H-1 Virus. *Science* 1964;145:510-1.
136. Tocci PM, Beber B. Abnormal phenylalanine loading tests in mothers of children with cleft defects. *Cleft Palate J* 1970;7:663-8.
137. Davis JS, Ritchie HP. Classification of congenital clefts of the lip and palate. *Jama* 1922;79:1323.
138. Veau V, Borel S. *Division palatine*. Paris,: Masson et cie; 1931.
139. Pruzansky S. Description, classification, and analysis of unoperated clefts of the lip and palate. *Am J Orthod* 1953;39:590.
140. Kernahan DA, Stark RB. A new classification for cleft lip and cleft palate. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull* 1958;22:435-41.
141. Spina V. A proposed modification for the classification of cleft lip and cleft palate. *Cleft Palate J* 1973;10:251-2.
142. Kernahan DA. The striped Y--a symbolic classification for cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg* 1971;47:469-70.
143. Elshahy NI. The modified striped Y--a systematic classification for cleft lip and palate. *Cleft Palate J* 1973;10:247-50.
144. Kriens O. Documentation of cleft lip, alveolus, and palate. . In: Bardach J, Morris HL, eds. *Multidisciplinary management of cleft lip and palate*. Philadelphia: WB Saunders; 1990:127.
145. Markus AF, Smith WP, Delaire J. Primary closure of cleft palate: a functional approach. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993;31:71-7.
146. Eiselsberg FV. Zur technik der uranoplastik. . *Arch clin chir* 1901;64:509.
147. Lexer E. Verwendung der freinen knochenplastik nebst versucher uber gelenkversteifung und gelenktransplantation. *Arch clin chir* 1908;86:939.
148. Drachter R. Die gaumenspalte und deren operative behandlug *Dtsch Zschr chir* 1914;131:1.
149. Veau V. *Plastie palatine*. *J Chir* 1936;48:465-81.

150. Wassmund M. Der Verschluss des Kieferspaltes und Nasenbodens bei vollständiger Spaltbildung—Zeitpunkt und Methoden. *Fortschr Kiefer Gesichts Chir* 1955;1:27-36.
151. Honigmann K, Sugar A. Reconstruction of cleft lip and palate osseous defects and deformities. In: Greenberg AM, Prein J, eds. *Craniofacial reconstructive and corrective bone surgery*. New York: Springer-Verlag;539-80.
152. Schrudde J, Stellmach R. [Primary osteoplasty of defects of the inferior maxillary arch in cleft palate and harelip in infants; preliminary report]. *Zentralbl Chir* 1958;83:849-59.
153. Schuchardt K, Pfeifer G. [Experiences with primary bone transplantations in harelip and cleft palate]. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir* 1960;295:881-4.
154. Cohen M, Polley JW, Figueroa AA. Secondary (intermediate) alveolar bone grafting. *Clin Plast Surg* 1993;20:691-705.
155. Larsen PE. Reconstruction of the alveolar cleft. In: Miloro M, ed. *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2 ed. London: BC Decker Inc; 2004:859-70.
156. Kalaaji A, Lilja J, Friede H. Bone grafting at the stage of mixed and permanent dentition in patients with clefts of the lip and primary palate. *Plast Reconstr Surg* 1994;93:690-6.
157. Bureau S, Penko M, McFadden L. Speech outcome after closure of oronasal fistulas with bone grafts. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59:1408-13; discussion 13-4.
158. Helms JA, Speidel TM, Denis KL. Effect of timing on long-term clinical success of alveolar cleft bone grafts. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1987;92:232-40.
159. Kwon HJ, Waite DE, Stickel FR, Chisholm T, McParland F. The management of alveolar cleft defects. *J Am Dent Assoc* 1981;102:848-53.
160. Robertson NR, Jolleys A. An 11-year follow-up of the effects of early bone grafting in infants born with complete clefts of the lip and palate. *Br J Plast Surg* 1983;36:438-43.
161. Lehman JA, Jr., Douglas BK, Ho WC, Husami TW. One-stage closure of the entire primary palate. *Plast Reconstr Surg* 1990;86:675-81.
162. Eppley BL. A long-term retrospective outcome assessment of facial growth, secondary surgical need, and maxillary lateral incisor status in a surgical-orthodontic protocol for complete clefts - Discussion. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:14-6.
163. Eppley BL. Alveolar cleft bone grafting (Part I): Primary bone grafting. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:74-82.

164. Rosenstein SW. Early bone grafting of alveolar cleft deformities. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1078-81.
165. Leipziger LS, Schnapp DS, Haworth RD, Hoffman LA, La Trenta GS. Facial skeletal growth after timed soft-tissue undermining. *Plast Reconstr Surg* 1992;89:809-14.
166. Enemark H, Sindet-Pedersen S, Bundgaard M. Long-term results after secondary bone grafting of alveolar clefts. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45:913-9.
167. Daskalogiannakis J, Ross RB. Effect of alveolar bone grafting in the mixed dentition on maxillary growth in complete unilateral cleft lip and palate patients. *Cleft Palate Craniofac J* 1997;34:455-8.
168. Jensen J, Sindet-Pedersen S, Enemark H. Reconstruction of residual alveolar cleft defects with one-stage mandibular bone grafts and osseointegrated implants. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:460-6; discussion 7.
169. Kearns G, Perrott DH, Sharma A, Kaban LB, Vargervik K. Placement of endosseous implants in grafted alveolar clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 1997;34:520-5.
170. Boyne PJ, Sands NR. Combined orthodontic-surgical management of residual palato-alveolar cleft defects. *Am J Orthod* 1976;70:20-37.
171. Hall HD, Werther JR. Conventional alveolar cleft bone grafting. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 1991;3:609-16.
172. Brattstrom V, McWilliam J. The influence of bone grafting age on dental abnormalities and alveolar bone height in patients with unilateral cleft lip and palate. *Eur J Orthod* 1989;11:351-8.
173. Suzuki A, Watanabe M, Nakano M, Takahama Y. Maxillary lateral incisors of subjects with cleft lip and/or palate: Part 2. *Cleft Palate Craniofac J* 1992;29:380-4.
174. Vig KW. Alveolar bone grafts: the surgical/orthodontic management of the cleft maxilla. *Ann Acad Med Singapore* 1999;28:721-7.
175. Jia YL, James DR, Mars M. Bilateral alveolar bone grafting: a report of 55 consecutively-treated patients. *Eur J Orthod* 1998;20:299-307.
176. Paulin G, Astrand P, Rosenquist JB, Bartholdson L. Intermediate bone grafting of alveolar clefts. *J Craniomaxillofac Surg* 1988;16:2-7.

177. Dempf R, Teltzrow T, Kramer FJ, Hausamen JE. Alveolar bone grafting in patients with complete clefts: a comparative study between secondary and tertiary bone grafting. *Cleft Palate Craniofac J* 2002;39:18-25.
178. Canady JW, Zeitler DP, Thompson SA, Nicholas CD. Suitability of the iliac crest as a site for harvest of autogenous bone grafts. *Cleft Palate Craniofac J* 1993;30:579-81.
179. Troxell JB, Fonseca RJ, Osbon DB. A retrospective study of alveolar cleft grafting. *J Oral Maxillofac Surg* 1982;40:721-5.
180. Swan MC, Goodacre TE. Morbidity at the iliac crest donor site following bone grafting of the cleft alveolus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2006;44:129-33.
181. Rawashdeh MA. Morbidity of iliac crest donor site following open bone harvesting in cleft lip and palate patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37:223-7.
182. Crockford DA, Converse JM. The ilium as a source of bone grafts in children. *Plast Reconstr Surg* 1972;50:270-4.
183. Rudman RA. Prospective evaluation of morbidity associated with iliac crest harvest for alveolar cleft grafting. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:219-23; discussion 23-4.
184. Harsha BC, Turvey TA, Powers SK. Use of autogenous cranial bone grafts in maxillofacial surgery: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg* 1986;44:11-5.
185. Wolfe SA, Berkowitz S. The use of cranial bone grafts in the closure of alveolar and anterior palatal clefts. *Plast Reconstr Surg* 1983;72:659-71.
186. Maxson BB, Baxter SD, Vig KW, Fonseca RJ. Allogeneic bone for secondary alveolar cleft osteoplasty. *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48:933-41.
187. Marx RE, Snyder RM, Kline SN. Cellular survival of human marrow during placement of marrow-cancellous bone grafts. *J Oral Surg* 1979;37:712-8.
188. Marx RE, Miller RI, Ehler WJ, Hubbard G, Malinin TI. A comparison of particulate allogeneic and particulate autogenous bone grafts into maxillary alveolar clefts in dogs. *J Oral Maxillofac Surg* 1984;42:3-9.
189. Nique T, Fonseca RJ, Upton LG, Scott R. Particulate allogeneic bone grafts into maxillary alveolar clefts in humans: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45:386-92.
190. Buck BE, Resnick L, Shah SM, Malinin TI. Human immunodeficiency virus cultured from bone. Implications for transplantation. *Clin Orthop Relat Res* 1990;249:53.

191. Guven O. A clinical study on oroantral fistulae. *J Craniomaxillofac Surg* 1998;26:267-71.
192. Tayapongsak P, O'Brien DA, Monteiro CB, Arceo-Diaz LY. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:161-5; discussion 6.
193. Chesmel KD, Branger J, Wertheim H, Scarborough N. Healing response to various forms of human demineralized bone matrix in athymic rat cranial defects. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:857-63; discussion 64-5.
194. Hall HD, Posnick JC. Early results of secondary bone grafts in 106 alveolar clefts. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:289-94.
195. Turvey TA, Vig K, Moriarty J, Hoke J. Delayed bone grafting in the cleft maxilla and palate: a retrospective multidisciplinary analysis. *Am J Orthod* 1984;86:244-56.
196. Boyne PJ. Bone grafting in the osseous reconstruction of alveolar and palatal clefts. *Oral Maxillofac Clin North Am* 1991;3:589-97.
197. Skoog T. The use of periosteum and Surgicel for bone restoration in congenital clefts of the maxilla. A clinical report and experimental investigation. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1967;1:113-30.
198. Hellquist R, Skoog T. The influence of primary periosteoplasty on maxillary growth and deciduous occlusion in cases of complete unilateral cleft lip and palate. A longitudinal study from infancy to the age of 5. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1976;10:197-208.
199. Millard DR, Latham R, Huifen X, Spiro S, Morovic C. Cleft lip and palate treated by presurgical orthopedics, gingivoperiosteoplasty, and lip adhesion (POPLA) compared with previous lip adhesion method: a preliminary study of serial dental casts. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:1630-44.
200. Latham RA. Orthopedic advancement of the cleft maxillary segment: a preliminary report. *Cleft Palate J* 1980;17:227-33.
201. Hibi H, Yamada Y, Ueda M, Endo Y. Alveolar cleft osteoplasty using tissue-engineered osteogenic material. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:551-5.
202. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:638-46.
203. Ross R, Raines EW, Bowen-Pope DF. The biology of platelet-derived growth factor. *Cell* 1986;46:155-69.

204. Roberts AB, Sporn MB. Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor-beta (TGF-beta). *Growth Factors* 1993;8:1-9.
205. Nash TJ, Howlett CR, Martin C, Steele J, Johnson KA, Hicklin DJ. Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits. *Bone* 1994;15:203-8.
206. Pierce GF, Mustoe TA, Altmann BW, Deuel TF, Thomason A. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J Cell Biochem* 1991;45:319-26.
207. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, et al. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta enhance tissue repair activities by unique mechanisms. *J Cell Biol* 1989;109:429-40.
208. Rabie AB, Deng YM, Samman N, Hagg U. The effect of demineralized bone matrix on the healing of intramembranous bone grafts in rabbit skull defects. *J Dent Res* 1996;75:1045-51.
209. Liou EJ, Chen PK, Huang CS, Chen YR. Interdental distraction osteogenesis and rapid orthodontic tooth movement: a novel approach to approximate a wide alveolar cleft or bony defect. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:1262-72.
210. İğde M. Alveolar yarık hacminin üç boyutlu rekonstrüksiyon programıyla ölçülmesi. Uzmanlık tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
211. Mavili ME, Canter HI, Sağlam-Aydinatay B, Kocadereli I. Tridimensional evaluation of maxillary and mandibular movements in orthognathic surgery. *J Craniofac Surg* 2007;18:792-9.
212. Mavili ME, Canter HI, Sağlam-Aydinatay B, Kamaci S, Kocadereli I. Use of three-dimensional medical modeling methods for precise planning of orthognathic surgery. *J Craniofac Surg* 2007;18:740-7.
213. Bostrom MP, Lane JM, Berberian WS, et al. Immunolocalization and expression of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in fracture healing. *J Orthop Res* 1995;13:357-67.
214. Spector JA, Luchs JS, Mehrara BJ, Greenwald JA, Smith LP, Longaker MT. Expression of bone morphogenetic proteins during membranous bone healing. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:124-34.
215. Clokie CM, Sandor GK. Reconstruction of 10 major mandibular defects using bioimplants containing BMP-7. *J Am Med Rec Assoc* 2008;74:67-72.
216. Vaccaro AR, Stubbs HA, Block JE. Demineralized bone matrix composite grafting for posterolateral spinal fusion. *Orthopedics* 2007;30:567-70.

217. Honsawek S, Dhitiseith D, Phupong V. Effects of demineralized bone matrix on proliferation and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells from human umbilical cord. *J Med Assoc Thai* 2006;89 Suppl 3:S189-95.
218. Dickinson BP, Ashley RK, Wasson KL, et al. Reduced morbidity and improved healing with bone morphogenic protein-2 in older patients with alveolar cleft defects. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:209-17.
219. Swenson CL, Arnoczky SP. Demineralization for inactivation of infectious retrovirus in systemically infected cortical bone: in vitro and in vivo experimental studies. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A:323-32.
220. Canter HI. Kalvariya kemik defekti modelinde bone morphogenic protein-2 ve transforming growth factor- β kullanılması allogreft yaşamına etkisi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2003.
221. Walle NM, Forbes DP. The effect of size characteristics of alveolar cleft defects on bone graft success: a retrospective study. *Northwest Dent Res* 1992;3:5-8.
222. Long RE, Jr., Spangler BE, Yow M. Cleft width and secondary alveolar bone graft success. *Cleft Palate Craniofac J* 1995;32:420-7.
223. Kindelan JD, Nashed RR, Bromige MR. Radiographic assessment of secondary autogenous alveolar bone grafting in cleft lip and palate patients. *Cleft Palate Craniofac J* 1997;34:195-8.
224. Witherow H, Cox S, Jones E, Carr R, Waterhouse N. A new scale to assess radiographic success of secondary alveolar bone grafts. *Cleft Palate Craniofac J* 2002;39:255-60.
225. Waitzman AA, Posnick JC, Armstrong DC, Pron GE. Craniofacial skeletal measurements based on computed tomography: Part I. Accuracy and reproducibility. *Cleft Palate Craniofac J* 1992;29:112-7.
226. Boyne PJ. Use of marrow-cancellous bone grafts in maxillary alveolar and palatal clefts. *J Dent Res* 1974;53:821-4.
227. Van der Meij AJ, Baart JA, Pahl-Andersen B, Valk J, Kostense PJ, Tuinzing DB. Bone volume after secondary bone grafting in unilateral and bilateral clefts determined by computed tomography scans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:136-41.
228. Bradrick JP, Smith AS, Ohman JC, Indresano AT. Estimation of maxillary alveolar cleft volume by three-dimensional CT. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14:994-6.

229. Shirota T, Kurabayashi H, Ogura H, Seki K, Maki K, Shintani S. Analysis of bone volume using computer simulation system for secondary bone graft in alveolar cleft. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39:904-8.