

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

SİNÜS OGMENTASYONUNDA HAYVANSAL KAYNAKLI GREFTLE
BERABER KULLANILAN HYALÜRONİK MATRİKSİN ETKİNLİĞİNİN
HİSTOMORFOMETRİK OLARAK VE MİKRO BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
YÖNTEMİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt. Ezgi DOĞAN

Periodontoloji Programı
UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2015

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

SİNÜS OGMENTASYONUNDA HAYVANSAL KAYNAKLI GREFTLE
BERABER KULLANILAN HYALÜRONİK MATRİKSİN ETKİNLİĞİNİN
HİSTOMORFOMETRİK OLARAK VE MİKRO BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
YÖNTEMİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt. Ezgi DOĞAN

Periodontoloji Programı

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Feriha ÇAĞLAYAN

ANKARA

2015

03.12.15

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı'na,

Dt. Ezgi DOĞAN' ın 03.12.2015 tarihinde jürimiz önünde yaptığı savunmasında "**Sinüs Ogmentasyonunda Hayvansal Kaynaklı Greftle Beraber Kullanılan Hyalüronik Matrisin Etkinliğinin Histomorfometrik Olarak ve Mikro Bilgisayarlı Tomografi Yöntemiyle Değerlendirilmesi**" başlıklı çalışması jürimiz tarafından Periodontoloji Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Feriha ÇAĞLAYAN
Hacettepe Üniversitesi

Tez Danışmanı : Prof Dr. Feriha ÇAĞLAYAN
Hacettepe Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Burak DEMİRALP
Hacettepe Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Elif ÜNSAL
Ankara Üniversitesi

ONAY :

Bu tez Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet SERPER
Dekan



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki ve hayata dair tüm bilgi ve tecrübelerini paylaşan, hocadan çok bir anne gibi her zaman desteğini yanımda hissettiğim sayın hocam Prof. Dr. Feriha ÇAĞLAYAN' a, bu eğitim sürecinde bilgi ve tecrübelerini her zaman paylaşan Prof. Dr. Burak DEMİRALP' e, tez çalışmamda büyük emeği olan Yrd. Doç. Dr. Erhan DURSUN' a,

Üç yıllık uzmanlık eğitimimin her safhasında bilgilerini benden esirgemeyen çok değerli hocalarım Prof. Dr. Kenan ERATALAY, Prof. Dr. F. Dilek İLHAN, Prof. Dr. Ezel BERKER, Prof. Dr. Rahime M. NOHUTCU, Prof. Dr. F. Alev AKALIN, Prof. Dr. Nermin YAMALIK, Prof. Dr. Tolga F. TÖZÜM, Doç. Dr. Güliz N. GÜNCÜ, Yrd. Doç. Dr. H. Gencay KEÇELİ, Yrd. Doç. Dr. H. Burak KUTLU, Dr. Dt. Yağmur D. İLARSLAN ve Dr. Dt. E. Tuğba DURUEL' e,

Vakalarını paylaşan Doç. Dr. Abdullah C. AKMAN, Yrd. Doç. Dr. Emre TOSUN' a; tez çalışmama verdikleri büyük katkılar nedeniyle Prof. Dr. H. Hamdi ÇELİK, Prof. Dr. Petek KORKUSUZ, Prof. Dr. Kaan ORHAN' a,

Üç senelik Hacettepe tecrübem boyunca iyi ki tanışmışım dediğim, canım eş kıdemlim Uzm. Dt. Hatice ALPAY' a; birlikte akademik ve eğlenceli bir uzmanlık eğitimi süreci geçirdiğim asistan arkadaşlarım Burak, Buket, Hazel, Sahand, Onurcem, Bünyamin, Havva, Yeşim, Samir, Nil, Merva, Mehmet' e; Hacettepe' deki her anımda desteklerini esirgemeyen, bu süreci eğlenceli kılan canım arkadaşlarım Didem, Göknur, Ahmet' e,

On yıldır kahrımı çeken Neslihan, Duygu, Berceste, Tuğba, Zeynep, Ayseli, Kubilay, Kıvanç' a,

Hayatımın anlamı olan, bugünlere gelmemde en büyük katkısı olan canım annem, babama; idolüm, dünyanın en zeki abisine; her sıkıntıda yanımda olan canım ablalarım Özlem ve Pınar' a teşekkür ederim.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir (THD-2015-5190).

ÖZET

Doğan, E. Sinüs ogmentasyonunda hayvansal kaynaklı greftle beraber kullanılan hyalüronik matriksin etkinliğinin histomorfometrik olarak ve mikro Bilgisayarlı Tomografi yöntemiyle değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Programı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015. Sinüs ogmentasyonu, posterior maksiller alveoler bölgede dental implant cerrahisi için yeterli kemik yüksekliği olmadığı zaman uygulanan, başarısı kanıtlanmış bir yöntemdir. Bu prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışmanın amacı; sinüs ogmentasyonunda at kaynaklı greftle beraber hyalüronik asit kaynaklı matriks kullanımının tek başına at kaynaklı greft kullanımı ile mikro Bilgisayarlı Tomografi ve histomorfometri aracılığıyla kıyaslanmasıdır. Çalışmaya dahil edilen 13 hastanın rastgele seçilen bir tarafı kontrol grubu olarak belirlenip bu bölgeye at kaynaklı greft, diğer tarafı ise test grubunda yer alıp bu kısma grefte ilave olarak hyalüronik matriks uygulandı. Ogmentasyondan sonra implant cerrahisi sırasında alınan kemik örnekleri önce mikro Bilgisayarlı Tomografi ile sonrasında histomorfometrik olarak yeni kemik yüzdesi, greft yüzdesi, yumuşak doku yüzdesi, yeni kemiğin grilik derecesi, greftin grilik derecesi ve structural model indeks açısından incelendi. Test grubunda bekleme süresi ortalama 4.13 ± 0.23 ay olup yeni kemik yüzdesi; yeni kemiğin, greftin grilik derecesi ve structural model indeks test grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek değerler gösterdi. Çalışmamızın sonuçları hasta konforu açısından 4 ay gibi kısa bir sürede hyalüronik matriksin sinüs ogmentasyonunda kullanımıyla osteoindüktif etki elde edilebileceğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Sinüs ogmentasyonu, hyalüronik matriks, mikro-Bilgisayarlı Tomografi.

Destekleyen Kurumlar: H.Ü.B.A.B. Tez Destekleme (THD-2015-5190).

ABSTRACT

Doğan, E. Evaluation of hyaluronic matrix, used with xenograft, efficacy in sinus augmentation by histomorphometry and micro computed tomography. Hacettepe University Institute of Health Sciences, Specialization Thesis in Periodontology, Ankara, 2015. Sinus augmentation is a predictable method when alveolar bone height is not sufficient for dental implant placement in posterior maxillary alveolar region. The aim of this prospective, randomized, controlled clinical study is comparison of hyaluronic acid originated matrix and equine derived xenograft with only xenograft use in sinus augmentation by micro computed tomography and histomorphometry. 13 patient included in the study had one maxillary sinus region randomized chosen as control group and grafted with only xenograft; the other region as test group grafted with hyaluronic matrix and xenograft. Bone biopsies taken after sinus augmentation, during dental implant placement were analyzed for percent of newly formed bone, residual graft, connective tissue, gray value of newly formed bone and graft, structural model index by micro computed tomography and later histomorphometry. As healing period is mean 4.13 ± 0.23 month for test group; newly formed bone percent, gray value of newly formed bone and graft, structural model index showed statistically significant high values for hyaluronic matrix group than control group. This study concluded that as patient comfort is a big matter, hyaluronic matrix usage in sinus augmentation may show osteoinductive effect in a short time like 4 month.

Key Words: Sinus augmentation, hyaluronic matrix, micro-computed tomography.

Supported by H.Ü.B.A.B. Specialization Thesis Grant (THD-2015-5190).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Dental İmplantlar	5
2.2. Kemik Kalitesi	5
2.3. Sinüs Ogmentasyon Teknikleri	8
2.3.1. Lateral Pencere Tekniği	10
2.4. Sinüs Ogmentasyonunda Kullanılan Greft Materyalleri	12
2.4.1. Hyalüronik Matriks	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Cerrahi Öncesi Ogmentasyon Alanının Değerlendirilmesi	19
3.2. Cerrahi Sırasında Değerlendirme	21
3.2.1. Sinüs Ogmentasyonu Prosedürü	22
3.2.2. Biyopsilerin Alınması ve İmplant Cerrahileri	27
3.3. Alınan Kemik Biyopsilerinin İncelenmesi	33
3.3.1. Mikro-BT Analizi	33
3.3.2. Histomorfometrik Analiz	36
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	38
4. BULGULAR	39
4.1. Klinik Değerler ile İlgili Bulgular	39

4.2. Mikro-BT Değerleri ile İlgili Bulgular	40
4.3. Histomorfometri ile İlgili Bulgular	44
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	57
EKLER	
EK 1: Etik Kurul Onay Belgesi	

SİMGELER VE KISALTMALAR

BD	Bağ dokusu
BMPs	Kemik morfogenetik proteinler
BMP-2	Kemik morfogenetik protein-2
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DI	Doku iskelesi
Div	Divizyon
DFDBA	Deminerale, dondurulmuş, kurutulmuş kemik allogrefti
DVT	Dental Volumetrik Tomografi
FDBA	Dondurulmuş, kurutulmuş kemik allogrefti
GV-G	Greftin grilik dercesi
GV-YK	Yeni kemiğin grilik derecesi
GY	Greft yüzdesi
HE	Hematoksilen eozin
HU	Hounsfield Unit
KBB	Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı
Kv	Kilovolt
MT	Masson trikrom
Mikro-BT	Mikro Bilgisayarlı Tomografi
Ms	Milisaniye
OK	Olgun kemik
ort.	ortalama
PRF	Plateletten zengin fibrin
PRP	Plateletten zengin plazma
RKK	Rezidüel kemik kalınlığı
RKY	Rezidüel kemik yüksekliği
ROI	Region of interest
SMI	Structural model indeks
TK	Trabeküler kemik
YDY	Yumuşak doku yüzdesi

YK	Yeni kemik
YKY	Yeni kemik yüzdesi
β - TCP	Betatrikalsiyum fosfat
μ A	Mikroamper

ŞEKİLLER

3.1.	Sinüs ogmentasyonu öncesi sağ maksiller sinüs bölgesinin DVT görüntüsü	20
3.2.	Sinüs ogmentasyonu öncesi sol maksiller sinüs bölgesinin DVT görüntüsü	21
3.3.	Sinüs ogmentasyonu öncesi ağız içi klinik görüntü	21
3.4.	Sinüs ogmentasyonu öncesi panoramik radyograf görüntü	22
3.5.	Maksiller sinüsün lateral duvarında pencere hazırlanması	23
3.6.	Özel dizayn edilmiş sinüs elevatörleri	24
3.7.	Greft ile hyalüronik matriksin karıştırılmadan önceki görüntüsü	24
3.8.	Greft ile hyalüronik matriks karışımı	25
3.9.	Sinüs membranı altında oluşturulan boşluğun greft ile doldurulması	25
3.10.	Sinüs penceresinin kollajen membran ile kapatılması	26
3.11.	Sinüs ogmentasyonu sonrası alınan panoramik radyograf	26
3.12.	İmplant cerrahisinden hemen önce alınan panoramik radyograf	28
3.13.	İmplant cerrahisi öncesi klinik görüntü	28
3.14.	Trefin frez ile alınan kemik örneği	29
3.15.	İmplant yuvalarının hazırlanması	30
3.16.	İmplantların kapatma vidaları uygulandıktan sonraki görüntüsü	30
3.17.	İmplant cerrahisi sonrası alınan panoramik radyograf	31
3.18.	İyileşme başlıklarının uygulanması	32
3.19.	Protetik tedavi aşamaları	32
3.20.	Protetik tedavi sonrası 1. sene içindeki ağız içi klinik görünüm	32
3.21.	Çalışmamızda kullanılan mikro-BT cihazı	35
3.22.	Mikro-BT taraması sonucu elde edilen ham verinin kesit görüntüsü	35
3.23.	İki boyutlu aksiyel görüntülerin CTAn (versiyon 1.13.5.1) ile birleştirilmiş görüntüsü	35
3.24.	Aksiyel görüntüler üzerinde farklı ROI' lerin elde edilmesi	36
3.25.	Üzerinde ölçüm yapılan üç boyutlu görüntüler	36
3.26.	Histomorfometrik incelemede kullanılan cihazlar	37

3.27.	HE ile boyanmış histolojik kesitlerin 200' lük büyütmede elde edilen görüntüleri	38
4.1.	Mikro-BT ile ölçülen YKY' e ait tanımsal veriler	41
4.2.	Mikro-BT ile ölçülen YDY' ne ait tanımsal veriler	42
4.3.	Mikro-BT ile ölçülen greft yüzdesine ait tanımsal veriler	42
4.4.	Mikro-BT ile ölçülen greftin grilik derecesine ait tanımsal veriler	43
4.5.	Mikro-BT ile ölçülen yeni kemiğin grilik derecesine ait tanımsal veriler	43
4.6.	Mikro-BT ile ölçülen SMI' e ait tanımsal veriler	44
4.7.	Histomorfometri ile ölçülen yeni kemik yüzdesine ait tanımsal veriler	45
4.8.	Doku iskelesi etrafındaki hafif ile orta derecedeki doku yanıtı	46
4.9.	Doku iskelesi etrafındaki boşluklar	46
4.10.	Doku iskeleleri çevresindeki damardan zengin bağ dokusu	47
4.11.	Test ve kontrol grubundaki osseointegrasyon ve yeni kemik alanları	47

TABLULAR

	Sayfa
2.1. Kemik yoğunluğunun BT' den elde edilen HU değerleri ile korelasyonu	7
4.1. Klinik Değerler Tablosu	40
4.2. Mikro-BT Değerleri Tablosu	41
4.3. Histomorfometri Bulguları Tablosu	45

1. GİRİŞ

Modern diş hekimliğinin amacı; dişlerin normal konturunu, fonksiyonunu, estetiğini, konuşma işlevini ve sağlığını devam ettirmektir. Bunun için hastanın doğal dişlerini korumak ve tedavi etmek, bir diş hekiminin birincil görevidir. Ancak ne yazık ki hekim ve hasta üzerlerine düşen görevi tam olarak gerçekleştirse de bazı durumlarda doğal dişlerin korunması mümkün olamamaktadır. Eksik olan dişlerin telafisinde hastanın genel durumu, sosyal durumu, diş kaybının konumu, mevcut kemiğinin yapısı ve estetik gereksinimler göz önüne alınarak protez yapılması gündeme gelir. Uzun yıllar hastanın tam dişsizliğinde total protezler, kısmi diş eksikliklerinde ise hareketli protezler veya sabit köprülerle diş eksiklikleri giderilmeye çalışılmıştır. Halen bu seçenekler yaygın olarak kullanılmaktadır. 1980' li yıllarda diş eksikliklerinin tedavisinde kemik içi implant uygulamalarının kullanılmaya başlanması diş hekimliğinde yeni bir çığır açmıştır. İmplant diş hekimliğinin diğer tedavi seçeneklerine göre birçok avantajı söz konusudur. Eksik tek bir dişin tedavisinde dişsiz bölgeye komşu dişlerin kesilmesi ve kaplanması sorununu ortadan kaldırmaktadır. Total dişsizliklerde en önemli sorun olan tutuculuk problemi yerleştirilen implantlarla büyük ölçüde giderilebilmektedir. Çok iyi planlansa da hareketli protez kroşelerinin hastanın mevcut dişleri üzerine yapabileceği yıkıcı etkiler ortadan kalkmaktadır.

Endosteal (kemik içi) dental implantlar, protez desteği amacıyla çene kemiği içine yerleştirilen alloplastik materyallerdir (1). Adell' in araştırmasından (2) bu yana birçok çalışma endosteal dental implantların dişsiz hastalar için başarılı bir tedavi yöntemi olduğunu göstermiştir. İmplant cerrahisinin başarısı için birçoğu bu disipline özgü olan elliden fazla dental kriterin değerlendirilmesi gerekir. Ancak dişsiz bölgedeki kemiğin miktarı ve kalitesi implant destekli protezlerin prognozunu tahmin etmede tartışmasız primer faktörlerdendir. Hastanın istekleri ve gereksinimleri göz önüne alınarak protez planlaması yapıp buna göre anahtar implant pozisyonları, sayısı ve boyutları tespit edilir. Bu arada mevcut kemik değerlendirilir. Kemiğin tedavi planına uygun olmadığı durumlarda ogmentasyon cerrahileri uygulanır.

Posterior maksiller alveoler bölgede; periodontal hastalık ve diş kaybı nedeniyle oluşan kemik rezorpsiyonu veya maksiller sinüs pnömatizasyonu sonucu sıklıkla implant yerleştirilmesini elverişsiz kılacak azalmış kemik yüksekliği görülmektedir. Bu bölgede implant cerrahisinin prognozunu iyileştirmek amacıyla sinüs ogmentasyonu olarak tanımladığımız rutin bir prosedür uygulanmaktadır. Sinüs ogmentasyonunda transalveoler yaklaşım ve lateral pencere tekniği olmak üzere iki temel yaklaşım söz konusudur (3). Hangi yaklaşımın uygulanacağı kararı çoğunlukla alveoler kemik miktarına bağlıdır. Minimum 6 mm' lik kemiğin olduğu ve kemik yüksekliğinde 3-4 mm kazanç istendiği durumlarda transalveoler yaklaşım önerilir. Daha az rezidüel kemik varlığında daha fazla kazanç istendiği için lateral pencere tekniği uygulanır. Lateral pencere tekniği ayrıca kemik yüksekliğinin 4-5 mm civarında olduğu ve eş zamanlı implant cerrahisinin uygulanacağı durumlarda da kullanılabilir. Ancak kemik yüksekliğinin 4 mm' den az olduğu durumlarda implant cerrahisi ogmentasyondan sonra yapılır.

Lateral pencere tekniğinde; maksillanın lateral duvarına küçük bir pencere açılarak sinüs membranına ulaşılır ve membranın kaldırılmasıyla altında oluşturulan boşluğa greft materyali uygulanır. İlk olarak Boyne ve James (4) lateral pencere tekniği ile sinüs ogmentasyonunu yapmışlar ve otojen kemik greftlerinin kullanılmasını önermişlerdir. Otojen kemik greftleri; osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif özellikleri, antijenite veya çapraz enfeksiyon risklerinin düşük olması nedeniyle sinüs ogmentasyonunda altın standart olarak görülmektedirler (5). Otojen kemik greftlerinde ekstraoral kaynak olarak kullanılan iliak kemiğin avantajlarının yanı sıra bu greftler implantın uzun dönemde stabilitesini riske edecek belirgin rezorpsiyon oranları, hasta ve verici sahada meydana getirdikleri komplikasyonlar gibi dezavantajlara sahiptirler. Otojen kemik greftleri dışında sinüs ogmentasyonunda allogreftleri, ksenogreftleri ve alloplastları içeren geniş bir greft materyali seçeneği uygulanmakta olsa da bu cerrahi için ideal greft materyalinin ne olduğu konusu hala açıklığa kavuşmamıştır. Her birinin kendine özgü avantaj ve dezavantajları vardır. Greft materyalinden beklenen, organizmanın yeni kemik

oluşturabilmesi için ihtiyaç duyduğu doğal materyali sağlamak ve yeni kemik depolanması için matriks temin etmektir. Bütün bu biyolojik olayların gerçekleşmesi altı aya yakın bir süreci gerektirir. Bu süreçte hastanın beklemesi hasta konforu açısından istenmeyen bir durumdur. Son yıllarda bu süreci kısaltabilecek ve daha doğala yakın bir kemiğin oluşmasını sağlayabilecek materyaller üzerinde çalışmalar başlamıştır. Bu konuda büyüme faktörleri, plateletten zengin plazma (PRP), plateletten zengin fibrin (PRF) gibi biyolojik aktif moleküllerle ilgili literatürde çok sayıda araştırma mevcuttur.

Oftalmoloji, dermatoloji ve romatolojide kullanılan hyalüronik asit içerikli biyomateryaller yara iyileşme sürecini manüple etme ve hızlandırma gibi özelliklere sahiptir. Literatürdeki kısıtlı sayıdaki çalışmada hyalüronik asit diş hekimliğinde de kullanılmıştır. Hyalüronik asit; doğal olarak bazal laminada, bağ dokusu matrikslerinde ve sinovyal sıvı gibi amorf, ekstraselüler matrikslerde fazla miktarda bulunan, yüksek molekül ağırlıklı (>5 Megadalton), sülfat içermeyen bir glikozaminoglikandır. Bu bileşik, fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri sayesinde matriks komponentleri ve hücrelerle etkileşim içerisindedir (6). Bu etkileşimleri sonucunda inflamasyonun başlangıç fazındaki kemotaksisi ve anjiyogenezi stimüle eder. Ayrıca bakteriyostatik ve osteokondüktif özelliği olduğu da ileri sürülmüştür (7). Çekim soketlerine sodyum hyalüronatın uygulandığı bir hayvan çalışmasında hyalüronik asidin kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2) ve osteopontin gibi osteojenik maddelerin oluşumunu stimüle ederek kemik indüksiyonunu arttırdığı ve rejenerasyonu hızlandırdığı ileri sürülmüştür (8).

Hyalüronik asit içerikli matriksin otojen kemik greftiyle birlikte kullanıldığı soket ogmentasyonu çalışmasında, ogmente edilen bölgeden 4 ay sonra, implant cerrahisi sırasında alınan örneklerin klinik ve histolojik incelemesinde hızlı bir kemikleşme olduğu görülmüştür (9). Bu konuda yapılan kemikiçi defekt çalışmalarında da hyalüronik matriksin olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir (10-12). Ayrıca bu matriksin hasta kanı veya serum fizyolojik ile temasında kemik defektine uygulamayı kolaylaştıracak jel kıvamına geldiği de belirtilmiştir.

Demineralize dondurulmuş, kurutulmuş kemik allogreftinin (DFDBA) sinüs ogmentasyonunda yalnız başına uygulanmasının uygulama kolaylığı ve yapısal direnç açısından yeterli olmadığı düşüncesiyle bu greft hyalüronik asit içerikli bir taşıyıcı ile uygulanmış ve yapılan Dental Volumetrik Tomografi (DVT), histomorfometri incelemeleri bu kombinasyonun uygulandığı grubun yeni kemik oluşumu açısından aynı çalışmadaki DFDBA ve sığır kaynaklı ksenogreft kombinasyonuna benzer sonuçlar verdiğini göstermiştir (13).

Görüldüğü gibi literatürde bu konudaki çalışmalar çok kısıtlıdır. Bu çalışmalarda değerlendirmeler DVT' lerle yapılmıştır. DVT' ler kemikte üç boyutlu inceleme fırsatı verir ancak kemiğin mikrogelişimi hakkında bilgi vermez.

Araştırmamızda kullanılacak olan Mikro Bilgisayarlı Tomografi (Mikro-BT), direkt görüntüleme tekniği olmayıp incelenen objelerin üç boyutlu görüntüsünü farklı açılardan gelen radyogramların absorpsiyonu sonucu oluşturan matematiksel bir rekonstrüksiyon prosedürüdür (14). Mikro-BT' de konvansiyonel histomorfometrideki gibi dekalsifikasyon prosedürüne gerek olmayıp örneklerin destrüksiyonu söz konusu değildir ve histomorfometriye göre daha kısa sürede sonuç alınır.

Çalışmamızda çift taraflı sinüs ogmentasyonu gerektiren hastaların bir tarafına hayvansal (at) kaynaklı greft, diğer tarafına ise aynı greftle beraber hyalüronik asit kaynaklı matriks uygulanacak, sonuçlar histomorfometrik olarak ve mikro-BT yöntemiyle analiz edilecektir. Araştırmamızın amacı; hyalüronik asit kaynaklı matriksin sinüs ogmentasyonunda 4 aylık bekleme sürecinde bir etkisinin olup olmadığını ve histomorfometrik ölçümlerle mikro-BT yönteminin kemikteki gelişimi değerlendirmede fark yaratıp yaratmadığını incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dental İmplantlar

Diş eksikliği; estetik problemlere ve konuşma, çiğneme gibi fonksiyonel problemlere sebep olabilir. Bu problemlerin giderilmesinde genellikle sabit veya hareketli protezlerden faydalanılır. Çene kemiği içine yerleştirilen dental implantlar diş eksikliklerinin giderilmesinde giderek öne çıkan bir seçenek oluştururlar. Endosteal (kemik içi) dental implantlar; cerrahi olarak rezidüel kemik içine yerleştirilen alloplastik materyallerdir. Günümüzde dental implantlar; parsiyel veya total dişsiz hastaların rehabilitasyonunda uzun dönemli, güvenilir sonuçlarıyla rutin bir tedavi yöntemi olmuştur (15).

Dental implantlar; canlı kemik ile implant yüzeyi arasındaki direkt yapısal ve fonksiyonel bağlantı olarak tanımladığımız osseointegrasyon ile çene kemiğine bağlanırlar (16). Osseointegrasyon; hassas bir cerrahi teknik, uygun bir iyileşme zamanı ve implant fonksiyondayken uygun stres dağılımı ile başarılabilir. Uygun stres dağılımında kemiğin kalınlığı, yüksekliği ve miktarı kadar önemli olan bir diğer faktör mevcut kemiğin kalitesidir.

2.2. Kemiğin Kalitesi

Kemiğin kalitesini belirleyen unsurlardan biri yoğunluğudur. İlk olarak Linkow (17) 1970 yılında kemik yoğunluğunu üç kategoride incelemiştir. Sınıf I, implant cerrahisi için ideal kemik olup sık ve eşit aralıklı trabeküler yapıyı ifade eder. Sınıf II' de, Sınıf I' e göre daha düzensiz bir trabekül yapısı söz konusu olup boşluk miktarı daha fazladır. İmplant cerrahisinde bu tip kemik ile de tatmin edici sonuçların alınabileceği belirtilmiştir. Sınıf III, trabeküller arasında daha geniş boşlukların olduğu kemik yapısını temsil eder. Bu tip kemikte implantın stabilite şansı daha azdır.

Sonraki yıllarda Lekholm ve Zarb ise kemiğin kalitesini dört kategoride incelemişlerdir. Kalite 1' de homojen kompakt kemik söz konusudur. Kalite 2, yoğun trabeküler kemiği çevreleyen kalın kortikal kemiği ifade eder. Kalite 3, yeterince

güce sahip olan yoğun trabeküler kemiğin çevresindeki ince tabaka kortikal kemiği temsil ederken; Kalite 4' te ise düşük yoğunluktaki trabeküler kemik ve ince kortikal kemik söz konusudur.

Misch; kortikal ve trabeküler kemiğin makroskopik yapısını göz önünde bulundurarak kemik yoğunluğunu beş kategoride incelemiştir. D1 kemik, yoğun kortikal kemiği ifade eder. D2 kemik de, kret bölgesinde daha az yoğun kortikal kemik ile altındaki kalın trabeküler kemiği tarif eder. D3 kemik, D2 kemiğe göre daha ince poröz kortikal kret ile altındaki ince trabeküler kemiği temsil ederken, D4 kemikte neredeyse hiç kortikal kemik yoktur ve kemik bütün olarak ince trabeküler kemikten oluşur. D5 kemik ise tamamen poröz kemiği ifade eder.

Maksilla ve mandibulanın farklı bölgelerinde kemik yoğunluğu farklı olabilir. Genellikle D1 kemiğe anterior mandibulada rastlanırken; D2 kemik, mandibulada ve anterior maksillada görülür. D3 kemiğe maksillada ve posterior mandibulada rastlanır. D4 kemik, ise sıklıkla posterior maksillada izlenir. Hekimin lokasyona göre kemik yoğunluğunun değişik olabileceğini bilmesi hekime üç boyutlu görüntüleme ve cerrahi öncesi başlangıç tedavi planı açısından fayda sağlar.

Radyografik olarak periapikal ve panoramik radyograflar kemik yoğunluğu ile ilgili bir bilgi verse de kemik yoğunluğuna esas olarak Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile bakılır. Her BT aksiyel kesiti 260.000 piksel içerir ve her piksel içinde incelenen dokunun yoğunluğunu temsil eden Hounsfield Unit (HU) diye tabir ettiğimiz bir BT numarası vardır. Bu BT numarası ne kadar yüksekse yoğunluk o kadar fazladır. Yapılan çalışmalarda Misch' in, Lekholm ve Zarb' ın kemik kalitesi sınıflamasıyla BT' den hesaplanan HU değerlerinin birbiri ile uyumlu olduğu görülmüştür. Misch' in kemik yoğunluğu sınıflaması BT görüntülerinde elde edilen HU değerleri ile korele edilmiştir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Kemik yoğunluğunun BT' den elde edilen HU değerleri ile korelasyonu

D1 Kemik	>1250 Hounsfield Unit
D2 Kemik	850-1250 Hounsfield Unit
D3 Kemik	350-850 Hounsfield Unit
D4 Kemik	150-350 Hounsfield Unit
D5 Kemik	<150 Hounsfield Unit

Kemik kalitesine bakılmaksızın her kemik tipinin aynı cerrahi, protetik protokol ve aynı implant dizaynı ile tedavi edilmesi implant destekli protezlerin prognozunu olumsuz yönde etkileyebilir. Başarılı ve başarısız olan implantlardan cerrahi öncesi alınan BT verileri incelenmiş ve mandibulada başarısız olunan bölgelerde normalden daha yüksek HU değerleri görülmüştür. Bu durum yoğun kemikteki vaskülarizasyon azlığına ve cerrahi sırasındaki aşırı ısınmaya bağlanabilir. Maksillada ise tam tersine başarısız olan bölgelerde düşük değerlerde HU belirlenmiştir.

Kemiğin kalitesini belirleyen bir diğer faktör de kemiğin hacmidir. Misch ve Judy, dişsiz maksilla ve mandibuladaki kemiği hacimsel olarak kemiğin doğal rezorbsiyon sürecini de göz önüne alarak dört temel kategoride sınıflamışlardır ve her kategori için tedavi planı önermişlerdir.

Divizyon (Div) A, genişliği 6 mm' den ve yüksekliği 12 mm' den fazla olan kemiği ifade eder ve implant için en ideal kemik hacmidir. Bu tip kemikte mesiodistal mesafe 7 mm' den fazladır, kron yüksekliği 15 mm veya daha azdır ve oklüzal yüklerin angulasyonu 25° den azdır.

Div B, implant için genişliğin yetersiz olduğu rezorbsiyon durumunu ifade eder. Kemik yüksekliği 12 mm' den fazlayken genişlik 2.5–6 mm arasındadır. Mesiodistal mesafe 6 mm' den fazla olup kron yüksekliği 15 mm' den küçüktür ve oklüzal kuvvetlerin açılanması 20° den azdır. Bu tip kemikte başarılı implant cerrahisi için osteoplasti veya ogmentasyon ile Div A kemik elde edilebilir.

Div C, hem genişlik hem de yükseklik olarak kemiğin rezorbsiyonunu gösterir. Kemik genişliği 0-2.5 mm arasında olup yükseklik 12 mm' den daha azdır. Bu tip kemikte kron yüksekliği 15 mm' den fazlayken oklüzal kuvvetlerde 30 dereceden fazla bir açılanma mevcuttur. Div B' de olduğu gibi Div C' de de osteoplasti, ogmentasyon veya kısa implant kullanımı gerekebilir.

Div D ise bazal kemikte kaybın eşlik ettiği şiddetli atrofiyi gösterir. Bu kemik tipi tedavisi en zor kemik olup çoğunlukla implant cerrahisi öncesi iliak kret gibi ekstraoral otojen greftlerle ogmentasyon gerektirir.

Kemik yoğunluğu gibi kemikteki hacimsel değişiklikler de cerrahi planını etkiler. Kemiğin implant cerrahisi için yeterli yüksekliği ve genişliği sağlayamadığı durumlarda ogmentasyon cerrahilerine başvurulur.

2.3. Sinüs Ogmentasyon Teknikleri

Alveoler kretlerin kemik içi dental implantlarla başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için implant bölgesinde uygun miktarda ve kalitede alveoler kemik gerekir (18). Dental implantların osseointegrasyon sırasında ve sonrasındaki mekanik stabilitesi; komşu kemiğin kalitesine, miktarına ve biyomekanik özelliklerine bağlıdır (19). İmplant yerleştirilmesini elverişsiz kılacak yetersiz kemik hacminin olduğu durumlarda kemik ogmentasyonu gibi ilave cerrahiler uygulanır.

Posterior maksiller alveoler bölge; diş kaybı sonrası oluşan kemik rezorbsiyonu veya maksiller sinüs pnömatizasyonu sonucu sıklıkla kemik yüksekliğinde azalma gösterir. Diş kaybı olan kişilerde yaşla beraber pnömatize olan maksiller sinüsün iç duvarlarını örten Schneiderian membranın kemikle komşu kısmında yer alan periosteumunun osteoklastik aktivitesi artar ve bu durum pnömatizasyonu hızlandırır. Ayrıca diş kaybıyla artmış pozitif basınç da alveoler

kemik atrofisini kolaylaştırır. Mandibulaya göre daha az yoğunlukta olan maksilla; bu süreçlere karşı daha az dirençli olduğu için sonuç olarak kemik yüksekliğinde azalma görülür.

Bu problemi çözmek için ilk olarak Boyne ve James tarafından sinüs ogmentasyonu tekniği geliştirilmiştir. Bu teknikte sinüsün vestibüler duvarına hazırlanan bir pencere ile sinüs membranına ulaşılmış, membranın elevasyonu ile oluşturulan boşluğa iliak kretten elde edilen partiküllü kemik grefti yerleştirilmiş ve en az 6 ay implant cerrahisi için beklenmiştir.

Daha sonraki yıllarda Tatum (20); Boyne ve James'in tekniğine ilave olarak beş insizyon şeklini (krestal, palatal, yarım kalınlık palatal, vertikal ve horizontal vestibüler), sinüse üç ayrı ulaşım biçimini (krestal, bukkal duvar ve Le Forte I) ve otojen kemiğin yanısıra allogreft, alloplast kullanımını önermiştir. Ayrıca sinüs ogmentasyonunu implant cerrahisiyle eş zamanlı olup olmama durumuna göre tek aşamalı ve iki aşamalı teknik olarak da tanımlamıştır. Boyne, James ve daha sonraki yıllarda Tatum' un tarif ettiği bu prosedür günümüzde lateral pencere tekniği olarak yaygın bir şekilde kullanılan, başarı oranı yüksek bir işlemdir.

Summers (21); implantın primer stabilitesini sağlayacak en az 6 mm rezidüel kemik olması durumunda eş zamanlı implant yapılmasına da olanak sağlayan ve lateral pencere tekniğine göre daha az invaziv bir yöntem olan osteotom tekniğini önermiştir. Bu teknikte; artan çaplarda, konkav uçlu osteotomlar krestal yaklaşımla bir miktar kemik kütlesini orijinal sinüs tabanının ilerisine taşıyacak ve böylece sinüs membranını eleve edecek şekilde kullanılır.

Cosci (22); sinüs membranı perforasyon riskini azaltmak için atravmatik drilleme ile, en az 3 mm rezidüel kemik olan durumlarda tek aşamalı krestal yaklaşım tekniğini uygulamıştır. Bu teknikte; trefin frez ile osteotom sahasından toplanan kemik, greft materyali olarak kullanılabilir veya implantın uç kısmı sinüs membranını yukarıda tutup kemik rejenerasyonu için doğal bir bariyer görevi görebilir. Her ne kadar daha az girişimsel ve tek aşamalı bir teknik olsa da bu prosedürle kazanılan kemik miktarı lateral pencere tekniğinden daha azdır.

Balon ile sinüs membranının kaldırılması, yeni bir teknik olup bu yaklaşımda sinüs kavitesine başlangıç girişi lateral pencere tekniğine benzer. Membranın eleve edilmesinde el aletleri yerine balon kullanılır. Balon içine elevasyon miktarıyla doğru orantılı bir şekilde serum fizyolojik enjekte edilir. Sonrasında standart lateral pencere tekniği uygulanır (23).

2.3.1. Lateral Pencere Tekniği

Bu teknik esas olarak sinüsün vestibüler duvarına bir pencere açarak sinüs membranına ulaşım eleve etmeyi ve oluşan boşluğun uygun greftlerle doldurulmasını içerir. İşlem öncesi lateral giriş penceresinin dizaynı detaylı bir DVT ile gerçekleştirilir. Sinüsün lateral duvarının kalınlığı, sinüs kortikal tabanının alveoler kretle olan ilişkisi, pencerenin komşu dişlerle ilişkisi ve septa varlığı hakkında bilgi sahibi olunur. Bu teknikte; öncelikle fasiyalde en az 3 mm yapışık dişeti bırakacak şekilde mesiodistal yönde midkrestal veya palatal pozisyonda horizontal insizyon atılır. Görüşü kolaylaştırıcı vertikal insizyon sonrası maksiller sinüsün lateral duvarını açığa çıkaracak şekilde mukoperiosteal flep kaldırılır. Flebin aşırı kaldırıldığı durumlarda infraorbital foramen açığa çıkabileceğinden aşırı flep elevasyonundan kaçınılmalıdır. Görüş alanını arttırmak için parotis tükürük bezinin kanalına dikkat edecek şekilde flep yanak mukozasına 2-0 ipek süturlarla dikilebilir. Greftin yumuşak doku ile kontaminasyonunu önlemek için pencere bölgesindeki tüm fibröz doku temizlenmelidir.

Pencerenin rahatça kaldırılabilmesi ve olası membran perforasyonunun önüne geçilebilmesi için pencerenin alt sınırı sinüs tabanının 2-5 mm yukarısında (kretten 5-10 mm mesafede) konumlandırılmalıdır. Alt sınırın daha yukarıda hazırlanması da membran elevasyonu sırasında görüşü engelleyeceği ve alet manüplasyonunu zorlaştıracığı için tavsiye edilmez. Giriş penceresinin üst sınırı alt sınırdan yaklaşık 8-10 mm yukarıda olmalıdır. Pencerenin ön kısmı sinüsün mesialine komşu olarak, sinüsün vertikal anterior duvarının yaklaşık 5 mm distalinde hazırlanırken distal kısmı hekime direkt görüş alanı sağlayacak şekilde birinci molar bölgesinde konumlanır. Geniş pencere hazırlanması; greft yerleştirilmesi esnasında

direkt giriş alanı ve membranın başlangıç elevasyonu sırasında membranda daha az stres oluşmasını sağlar. Ancak aşırı geniş pencere hazırlanması sinüsün dış duvarından greft materyali içine kemik gelişimini sınırlayabilir.

Pencere; düşük devirde elmas bir frezle veya piezoelektrik cerrahi aletleriyle oval veya dikdörtgen biçiminde hazırlanır. Schneiderian membrana yaklaştığımızı belirtir şekilde mavimsi bir renk tonu izlenene kadar veya bölgede hemoraji izlenene kadar pencere hazırlığı sürdürülür. Pencere derinliği fazla olmamalıdır. Derinlik arttığı takdirde membranın perfore olması kolaylaşır.

Kretten 15-20 mm mesafede yer alan, posterior superior alveoler arter ile infraorbital arterin kemik içi anastomozuna ait damarlar pencere hazırlığı esnasında nadiren görüşü ve işlemi zorlaştıran kanamaya sebep olabilirler. Böyle bir durumda pencere bölgesinde yüksek devirde irrigasyonsuz uygulanan elmas frezler ısı ile koterizasyon sağlayabilir. Ayrıca elektrokoter de uygulanabilir. Başın kaldırılıp birkaç dakika gazlı bez uygulanması da sorunu çözebilir.

Keskin köşeler membran perforasyonuna sebep olmaması için yuvarlatılmalıdır. Hazırlanan kemik pencere çıkarılabileceği gibi membrana yapışık bir şekilde bırakılıp otojen greft vazifesi de görebilir. Sonrasında sinüs membranı özel dizayn edilmiş küretlerle künt diseksiyonla nazik bir şekilde eleve edilir. Küretler perforasyon olmaması için daima kemik desteği alınarak uygulanmalıdır. Sinüsün antral, lateral, distal ve medial duvarı boyunca membran eleve edilir. Sinüsün anterior kısmına ulaşmak distal kısmına ulaşmaktan daha zor olduğu için bu bölgelerde membranın kaldırıldığından emin olunmalıdır. Gerekirse pencere kemik pensiyle veya döner aletlerle anteriora doğru genişletilebilir.

Membran altında oluşturulan boşluğa greft materyali uygulanır. Anteriora ulaşım zor olduğu için önce anterioru greftlemek daha iyi sonuç verir. Greft en azından 12-15 mm kemik yüksekliği sağlamalıdır. İyileşme fazında rezorbsiyon ile bir miktar yükseklik kaybı olabileceği için 10 mm lik bir implant planlanıyorsa ihtiyaç olandan 2 mm daha fazla greftleme tavsiye edilir. Ancak ostiumu tıkama ve greft içine anjiyogenez olmaması riski göz önüne alınarak aşırı greftlemeden de kaçınılmalıdır. Her ne kadar pencere bölgesine bariyer membran uygulanması ve

uygulanmaması arasında anlamlı bir fark bulunamamışsa da (24) geniş pencere varlığında membran uygulanması önerilmiştir (25). Son olarak mukoperiosteal flep gerilimsiz bir şekilde sütüre edilir.

2.4. Sinüs Ogmentasyonunda Kullanılan Greft Materyalleri

Kemik greft materyallerinin biyolojik özellikleri sıklıkla osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif gibi terimlerle tarif edilir. Osteojenite; kemik grefti içinde kemik formasyonundan sorumlu hücrelerin var olmasını ifade eder. Osteoindüksiyon; kemik greftinin içerdiği proteinler sayesinde kemik formasyonunu tetikleyici özelliğinin olmasıdır. Osteokondüksiyon ise kemik greftinin oluşturduğu iskelet çatı ile komşu kemikten hücrelerin ve kapillerin göçünü teşvik etmesi anlamına gelir.

1996 yılında yapılan Sinüs Konsensus Konferansı'nda otojen kemik grefti taşıdığı osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif özellikleri nedeniyle sinüs ogmentasyonunda altın standart olarak kabul edilmiştir. Otojen kemik grefti için intra-oral (simfiz, ramus) ve ekstra-oral verici bölgeler (iliak kret, kalvaryaya, tibia ve kaburga) tercih edilir. Verici bölgenin, ilave cerrahi alan olması postoperatif rahatsızlığı arttırır. Ayrıca verici bölgeye ait birtakım komplikasyonlar gelişebilir. İntra-oral verici sahalar tercih edildiğinde anterior mandibuler dişlerin devitalizasyonu, yüz estetiğinde değişiklik, sinir hasarı ve ramus fraktürü gibi olumsuz durumlar oluşabilir. Ekstra-oral verici sahalarda ise hemoraji, sakro-iliak eklem rahatsızlığı, fıtık, adinamik ileus, yürüme güçlüğü ve kutanöz skar görülebilir (26). Bu nedenle sinüs ogmentasyonunun kendisi invaziv bir işlemken hasta morbiditesini ilave cerrahi sahalarla arttırmamak savunulan bir görüştür. Hastanın verici saha için aldığı genel anestezi ve hospitalizasyon hizmeti otojen greft kullanımının düşünüldeği gibi maliyet açısından da avantajlı olmadığını gösterir. Ayrıca otogreftlerin zaman içinde gösterdikleri rezorbsiyon uzun dönemde implant stabilitesini tehlikeye atabilir (27).

Sinüs ogmentasyonunda farklı biyolojik ve mekanik özelliklere sahip çeşitli greft materyalleri kullanılmaktadır (28). Greft materyalleri basitçe; allogreftler (aynı türden, farklı bireyden elde edilen kemik grefti), ksenogreftler (başka türden elde

edilen kemik grefti) ve alloplastik materyaller (sentetik greftler) olarak üç grupta sınıflandırılabilir. Alloplastik materyaller; kimyasal kompozisyon olarak biyolojik apatitleri, monofazik kalsiyum fosfatı (trikalsiyum fosfat ve hidroksilapatit) ve silikatları içerir.

Allogreftler; kadavralardan elde edilip dondurma, kurutma ve irradyasyon gibi işlemlerden geçirilir. Böylece greftin antijenitesi azaltılmaya çalışılır. Steril hale getirilen greftler özel lisanslı doku bankalarında bekletilir. Bu greftlere örnek olarak taze dondurulmuş kemik, dondurulmuş kurutulmuş kemik (FDBA) ve DFDBA verilebilir (29).

Ksenogreftler; siğir, domuz, at, mercan ve algler gibi kaynaklardan elde edilir. Termo-kimyasal işlemlerden geçirilip tamamen veya kısmen organik komponentin uzaklaştırılması prosedürü sonucu rezidüel kollajen içeren mineral bir iskelet çatı oluşur.

Alloplastik materyaller; dens, makro-poröz ve mikro-poröz olarak sınıflandırılabilir. Kristalin veya amorf yapıda olabilirler. Alloplastik materyalin fiziksel yapısı performansını etkiler. Beta tri-kalsiyum fosfat, biyo-aktif camlar ve kalsiyum sülfat bu greftlere örnek olarak verilebilir.

Allogreftler, ksenogreftler ve alloplastik materyaller; otogreftlerdeki gibi osteojenite sağlayacak hücresel elemanlara sahip değildir, yalnızca osteokondüktif etki gösterirler. Allogreftlerin ve ksenogreftlerin yabancı kaynaklı olmaları nedeniyle hastalık geçişi açısından risk taşıyabilecekleri, virüs benzeri enfeksiyöz partiküllerin insanlarda deli dana hastalığına yol açabileceği ileri sürülmüştür (30). Ayrıca allogreftlerin kazanılmış immün sistem yetmezliği sendromu gibi enfeksiyöz hastalıkları bulaştırma riski taşıdıkları da belirtilmiştir. Ancak dondurma, demineralizasyon ve liyofilizasyon gibi işlemler enfeksiyon geçişini minimuma indirir (31). Nkenke ve Stelzle, sinüs ogmentasyonunda kullanılan greft materyallerine yönelik yaptıkları sistematik derlemede allogreftlere ve ksenogreftlere bağlı hastalık geçişi olan vaka tespit edilmediğini belirtmişlerdir.

Sinüs ogmentasyonunda en uygun greft materyalinin ne olduğu hala cevap bekleyen bir sorudur. Hepsinin kendine göre avantaj ve dezavantajları vardır. Bazı

araştırıcılar pıhtılaşmış kanın kemik formasyonu için iskelet görevi göreceğini böylece greft kullanılmasına da gerek olmadığını ileri sürmektedirler (32). Bir sistematik derlemede sinüsü ogmente etmek için kullanılan partiküllü otojen greft ile kemiğin yerini tutan partiküllü greft materyalleri arasında implant başarısı açısından istatistiksel fark bulunmadığı sonucuna varılmıştır (33). Maksiller sinüs ogmentasyonunda otojen kemik greftinin, sığır kaynaklı hidroksilapatit içerikli greftin ve kan pıhtısının oluşan yeni kemik açısından kıyaslandığı bir hayvan çalışmasında erken iyileşme döneminde otojen greft ve kan pıhtısı uygulanan grup daha avantajlıken uzun dönemde sığır kaynaklı greftin yeni kemik oluşumu açısından daha iyi sonuç verdiği görülmüştür (34). Bu sonuç otojen greftin zaman içinde oluşan rezorbsiyonuna bağlanmıştır. Otojen greftin hasta morbiditesi ve verici sahada komplikasyon riski gibi dezavantajları da düşünöldüğünde kemiğin yerini tutan greft materyallerinin kullanımı ön plana çıkmaktadır. Halihazırda osteokondüktif bir etkisinin olması, ulaşımının kolay olması, ek bir cerrahi gerektirmemesi nedeniyle daha çok ksenogreftler kullanılmaktadır.

Son zamanlarda sinüs ogmentasyonunda greftlerin yanısıra çeşitli büyüme faktörlerinin, kemik morfogenetik proteinlerin (BMPs) ve PRF' nin kullanımı savunulmaktadır (35). Rekombinant büyüme faktörü olarak geliştirilen BMP-2 maksiller sinüs ogmentasyonunda kullanılmaktadır (36). Bir sistematik derlemede rezorbe olan kollajen taşıyıcı ile birlikte kullanılan rekombinant insan BMP-2' nin sinüs ogmentasyonunda otojen kemik greftine alternatif olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (37). PRF ise sinüs ogmentasyonunda tek başına kullanıldığı birkaç çalışmada greft materyali olarak etkili bulunmuştur (38, 39). Hyalüronik matriks de kısıtlı birkaç çalışmada denenmiştir.

2.4.1. Hyalüronik Matriks

Hyalüronik asit; doğal olarak bazal laminada, bağ dokusu matrikslerinde ve sinovyal sıvı gibi amorf, ekstraselöler matrikslerde fazla miktarda bulunan, yüksek moleköl ağırlıklı (>5 Megadalton), sülfat içermeyen bir glikozaminoglikandır.

Hyalüronik asit, fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri sayesinde matriks komponentleri ve hücrelerle etkileşim içerisindedir. İyileşmenin başlangıç inflamatuvar fazında ekstraselüler matriksten, komşu hücrelerden veya yara etrafındaki kan desteğinden köken alan hyalüronik asit dokularda bol miktarda bulunur. Bu fazda, hyalüronik asit fibrin pıhtısına bağlanarak inflamasyon nedeniyle tetiklenen fibroblast, keratinosit, ameloblast ve osteoblastlardan sitokinlerin üretimini stimüle eder. Ayrıca hidrofilik özelliği olduğu için lökositler, makrofajlar gibi inflamatuvar hücreleri migrasyona, fagositoza ve patojenlerin ortadan kaldırılmasına yönlendirecek şekilde aktive eder. İyileşmenin granülasyon fazında hyalüronik asit sentezi biter ve kalan hyalüronik asit hyalüronidaz ile yıkılır. Ortaya çıkan düşük moleküler ağırlıklı hyalüronik asit ise anjiyogenezi stimüle eder.

Higroskopik özelliği ile, hyalüronik asit virüslerin ve bakterilerin penetrasyonunu geciktiren bir viskoziteye sahiptir (40). Bu amaçla hyalüronik asit içerikli biyomateryaller oftalmoloji, dermatoloji ve romatolojideki yara iyileşme sürecini manüple etme ve hızlandırma amacıyla kullanılmaktadır. Diş hekimliğinde de hyalüronik asit içerikli membranların, jellerin veya spançların klinik olarak cerrahi tedavi sırasında uygulanmasının; cerrahi sonrası enfeksiyon riskini azalttığı ve bakteriyel kontaminasyonu azaltarak rejenerasyonu hızlandırabileceği ileri sürülmüştür.

Hyalüronik asit osteokondüktif özelliklere sahiptir ve kemotaksisi, proliferasyonu, mezenkimal hücrelerin diferansiasyonunu teşvik ederek kemik rejenerasyonunu arttırır. Hyalüronik asidin osteoblastlar üzerindeki uyarıcı etkisine bağlı olarak kemik greft materyallerinin osteojenik ve osteoindüktif özelliklerini arttırabilmesi moleküler ağırlığa ve doza bağımlı bir özelliğidir.

Hyalüronik asit içerikli biyomateryaller biyouyumlu olup kullanımları kolaydır. Organizma tarafından tamamen absorbe edilebilir ve bu yüzden çıkarılmasına gerek yoktur (41).

Kemik içi defektlerin cerrahi tedavisinde hyalüronik asit içerikli bir jelin uygulandığı randomize kontrollü bir deneyde jel uygulanan grupta klinik ataşman kazancı açısından kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar alınmıştır (42).

İmplantla rehabilite edilen ve immediate yükleme yapılan dişsiz mandibulada peri-implant bölgenin idamesi için klorheksidin ve hyalüronik asit içerikli iki jelin kıyaslandığı bir çalışmada modifiye kanama indeksi açısından hyalüronik asit lehine anlamlı fark izlenmiştir.

Ballini ve diğ.; otojen kemik ile kombine olarak kullanılan esterifiye, düşük moleküler ağırlıklı hyalüronik asit içerikli preparatın kemik içi defektlerde kemik formasyonunu hızlandırmada etkili olduğunu savunmuşlardır. Vanden Bogaerde ile Briguglio ve diğ. nin kemik içi defektlerde hyalüronik asitle yaptıkları çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır.

Hyalüronik asit içerikli matriksin otojen kemik greftiyle birlikte kullanıldığı soket ogmentasyonu çalışmasında, ogmente edilen bölgeden 4 ay sonra, implant cerrahisi sırasında alınan örneklerin klinik ve histolojik incelemesinde hızlı bir kemikleşme olduğu görülmüştür. Ayrıca bu matriksin hasta kanı veya serum fizyolojik ile temasında kemik defektine uygulamayı kolaylaştıracak jel kıvamına geldiği de belirtilmiştir.

İki aşamalı sinüs ogmentasyonlarında hastanın konforu açısından tedavi sürecini kısaltmak önemli bir konudur. Literatürde hyalüronik asidin sinüs ogmentasyonunda kullanıldığı sınırlı sayıda çalışmaya rastlanılmıştır. Bir çalışmada DFDBA hyalüronik asit içerikli bir taşıyıcı ile uygulanmış ve yapılan DVT, histomorfometri incelemeleri bu kombinasyonun uygulandığı grubun yeni kemik oluşumu açısından aynı çalışmadaki DFDBA ve sığır kaynaklı ksenogreft kombinasyonuna benzer sonuçlar verdiğini göstermiştir.

2.5. Kemik Kalitesi Tayini: Mikro-BT ve Histomorfometri

İmplant destekli protezlerin uzun dönemli başarısı ve implant stabilitesi kemiğin miktarı ve kalitesine bağlıdır. Kemiğin miktarı ve kalitesi tayininde ise kemik hacmi, yoğunluğu ve kemiğin trabeküler yapısını mikro düzeyde veren parametreler yol göstericidir.

Genellikle dental implant cerrahisi öncesinde kemiğin değerlendirilmesi amacıyla panoramik radyograf ve DVT alınmaktadır. Panoramik radyograflar iki boyutlu olup sıklıkla görülen distorsiyon ve artefaktlar nedeniyle implant cerrahisi

öncesinde hasta değerlendirilmesi açısından tam bir bilgi vermezler. DVT ile üç boyutlu olarak daha doğru değerlendirmeler yapılabilir. Ancak DVT' ler implant cerrahisi öncesinde yapılan ogmentasyon işlemlerinde yeni kemik gelişimi ve kemiğin mikro düzeyde yapısı hakkında detaylı bilgi vermez. Her ne kadar BT üç boyutlu yapısal özelliklerin direkt olarak incelenmesine imkan verse de yapısal kıyaslama BT ile sadece iki boyutta olur (43).

Bu amaçla implant cerrahisi sırasında hastada ikinci cerrahi alan oluşturmadan implant yuvalarından alınan kemik biyopsileri histomorfometrik olarak ve mikro-BT aracılığıyla incelenerek yeni oluşan kemik hakkında bilgi sahibi olunması şüphesiz implant başarısında çok önemli rol oynayabilir.

Histomorfometri ile kemik örneklerinde greft materyallerinin iyileşmesi esnasında oluşan yapısal değişiklikler incelenebilir, ancak üç boyutlu bir materyali iki boyutlu bir yapı olarak verir ve oldukça destrüktif bir metod olan histomorfometrik inceleme ile her biyopsi örneğinden değerlendirme için birkaç histolojik kesit alınması gerekir (44).

Medikal BT' nin kemik mimarisinin morfometrik analizindeki limitasyonları göz önüne alınarak trabeküler kemiğin üç boyutlu yapısı ilk olarak Feldkamp ve diğ. (45) tarafından mikro-BT ile değerlendirilmiştir. Feldkamp ve diğ. kaynak olarak mikrofokuslu bir X-ray tübü, detektör olarak görüntü netleştirici ve üç boyutlu bir obje oluşturmak için konik ışınli rekonstrüksiyon kullanmışlardır. Klinik BT' deki gibi X-ray kaynağının ve detektörün rotasyonu yerine örnek çeşitli açılarda döner. Her rotasyonda X-ray fotonları iki boyutlu bir düzlem tarafından tespit edilir. Üç boyutlu rekonstrüksiyon bu iki boyutlu kesitler ile oluşturulur (46).

Mikro-BT, incelenen objenin uzaydaki dağılımını rekonstrükte etmek için X-ray ışınlarının birçok açıdaki projeksiyonlarından gelen verileri kullanır. Görüntüler; X-ray ışınlarının kemikte, kemik iliği boşluklarında ve yumuşak dokularda atenüasyon özelliklerindeki farklılıklar sonucu oluşur.

Mikro-BT, üç boyutlu kemik yapısını mikrometreden 100 nanometreye varan izotropik çözünürlükte belirleyebilir ve kemik hacmi, total hacim gibi metrik parametrelerin ölçülmesine izin verir. Bu alandaki etkinliği nedeniyle 1994 yılından

beri akademik ve ticari araştırmalarda kullanılmaktadır. Destrũktif bir yõntem olmayıp greftlenmiş maksiller sinũslerden elde edilen insan õrneklerinde farklı greft materyallerinin ũç boyutlu yapısı bu yõntemle başarılı bir şekilde değerlendirilmiştir (47).

Yapılan çalışmalarda kemik õrneklerinin ũç boyutlu yapısının incelenmesinde mikro-BT ve konvansiyonel histomorfometri sonuçları birbiri ile ilişkili bulunmuştur (48, 49). Mikro-BT ile õrnek yapısı bozulmadığı için aynı materyalin sonra histomorfometri veya başka bir inceleme için kullanılması mũmkündür. Ayrıca dekalsifikasyona gerek olmadığı için histomorfometriye gõre daha hızlı sonuç alınır.

Çalışmamızda ift taraflı sinũs ogmentasyonu gerektiren hastaların bir tarafına hayvansal (at) kaynaklı greft, diğer tarafına ise aynı greftle beraber hyalũronik asit kaynaklı matriks uygulanacak, sonuçlar histomorfometrik olarak ve mikro-BT yõntemiyle analiz edilecektir. Araştırmamızın amacı; hyalũronik asit kaynaklı matriksin sinũs ogmentasyonunda 4 aylık bekleme sũrecinde bir etkisinin olup olmadığını ve histomorfometrik õlũmlerle mikro-BT yõnteminin kemikteki gelişimi değerlendirmede fark yaratıp yaratmadığını incelemektir.

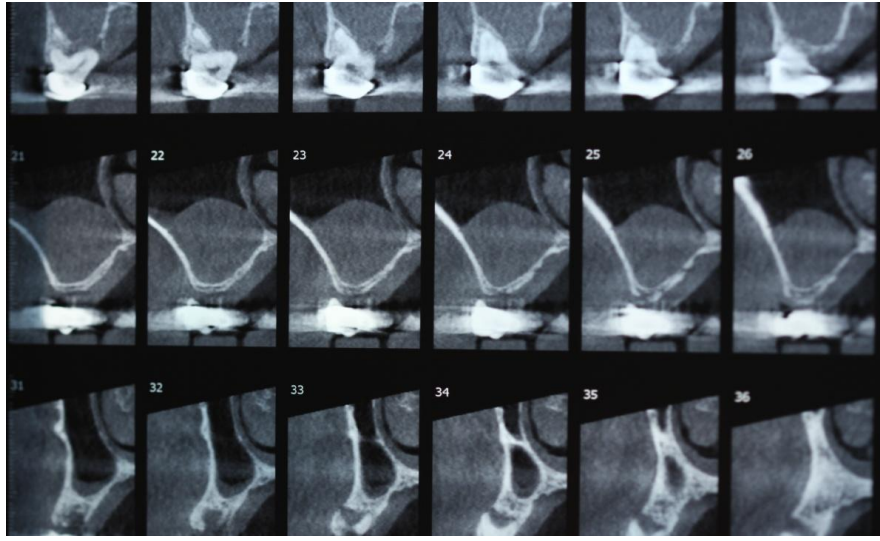
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı' na periodontal tedavi ve/veya diş kaybı nedeniyle müracaat eden, herhangi bir sistemik hastalığı, metabolik kemik hastalığı, alerji problemi ve sinüs enfeksiyonu olmayan, kronik bir ilaç tedavisi görmeyen, gebelik şüphesi veya hamileliği bulunmayan, sigara içmeyen ve maksillada çift taraflı diş eksikliği olup iki aşamalı sinüs ogmentasyonu (rezidüel kret yüksekliği ≤ 4 mm) gerektiren hastalar dahil edildi. Hastalardan yaş, medikal durum, kullandıkları ilaçlar, geçmiş cerrahiler ve eğitimi içeren ayrıntılı bir anamnez alındıktan sonra baş ve boyun muayenesi yapıldı. Daha sonra detaylı bir intraoral muayene gerçekleştirildi. Tüm hastalara detertraj, polisaj ve oral hijyen motivasyonunu içerecek şekilde başlangıç periodontal tedavi yapıldı. İleri tedavi gereken hastalara subgingival küretaj ve periodontal cerrahi işlemler uygulandı. Bu işlemler tamamlandıktan sonra dişsiz bölgelerin protetik tedavisi için Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı ile konsültasyonlar yapıldı. Bu aşamada hastalara konvansiyonel protezler ve implant destekli protezler olmak üzere iki farklı tedavi seçeneği sunuldu. 9 kadın, 6 erkek olmak üzere 15 hasta istekleri doğrultusunda çalışma protokolüne dahil edildi. İmplant destekli protetik tedaviyi tercih eden hastalara sinüs ogmentasyonu işlemi, implant cerrahisi ve protetik tedavi hakkında detaylı bilgi verildi. Çalışma protokolü ile ilgili olarak Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' ndan (karar no: 2014/08 - 16 (KA-14030)) (Bkz. EK 1) çıkan karar doğrultusunda her hastadan yazılı aydınlatılmış onam alınarak sinüs ogmentasyonu ve implant cerrahisi işlemleri uygulandı.

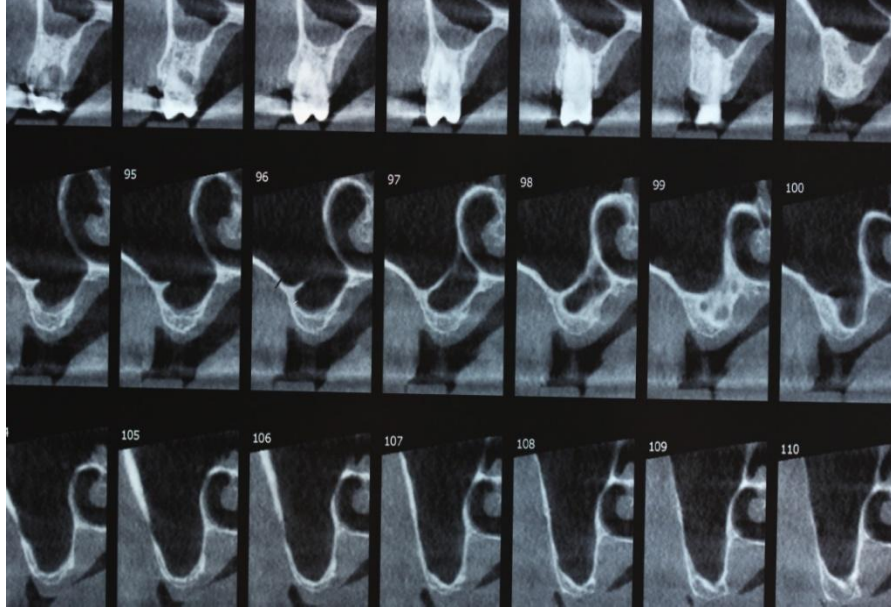
3.1. Cerrahi Öncesi Ogmentasyon Alanının Değerlendirilmesi

Öncelikle cerrahi yapılacak bölgedeki keratinize dişeti miktarı ve oklüzal ilişkiler değerlendirildi. Klinik muayene sonrası radyografik muayeneye geçildi. Bu amaçla hastalardan panoramik radyograf ve DVT alındı (Şekil 3.1, Şekil 3.2). DVT üzerinde yapılan incelemelerde implant cerrahisi planlanan bölgelerdeki rezidüel kemik kalınlığı (RKK) ve kret tepesi ile sinüs kortikal tabanı arasındaki mesafe yani

rezidüel kemik yüksekliği (RKY) ölçüldü. Çift taraflı 4 mm veya daha az RKY gösteren hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca sinüs bölgeleri; membran kalınlaşması, polip varlığı gibi patolojiler ve sinüs tabanı topografisi açısından da değerlendirildi. Sinüste patoloji tespit edilen durumlarda Hacettepe Üniversitesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı ile konsültasyonlar yapıldı, KBB açısından tedavi gerektiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.



Şekil 3.1. Sinüs ogmentasyonu öncesi sağ maksiller sinüs bölgesinin DVT görüntüsü



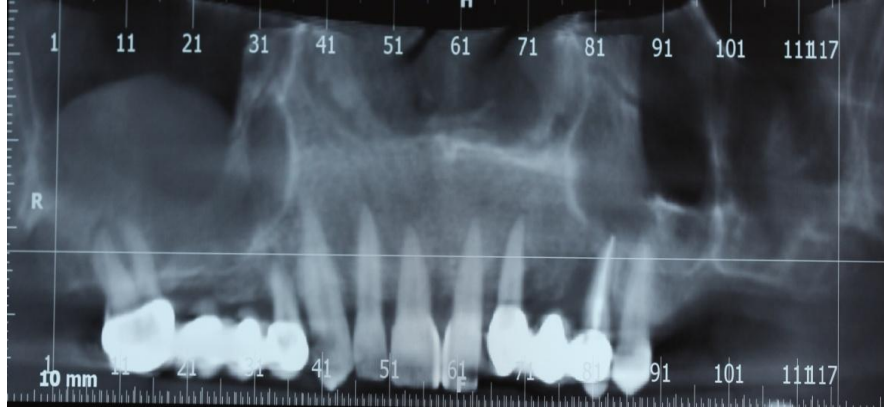
Şekil 3.2. Sinüs ogmentasyonu öncesi sol maksiller sinüs bölgesinin DVT görüntüsü

3.2. Cerrahi Sırasında Değerlendirme

Radyografik muayene sonrası sinüs ogmentasyonu için sistemik ve lokal kontrendikasyonu olmayan hastalar cerrahi tedaviye alındı (Şekil 3.3, Şekil 3.4). Cerrahi işlemlerin tamamı Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı' nın ameliyathanesinde sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uygun olarak iki hekim (cerrahi işlemi uygulayan hekim ve işlem sırasında yardımcı olan hekim) tarafından yapıldı.



Şekil 3.3. Sinüs ogmentasyonu öncesi ağız içi klinik görüntü



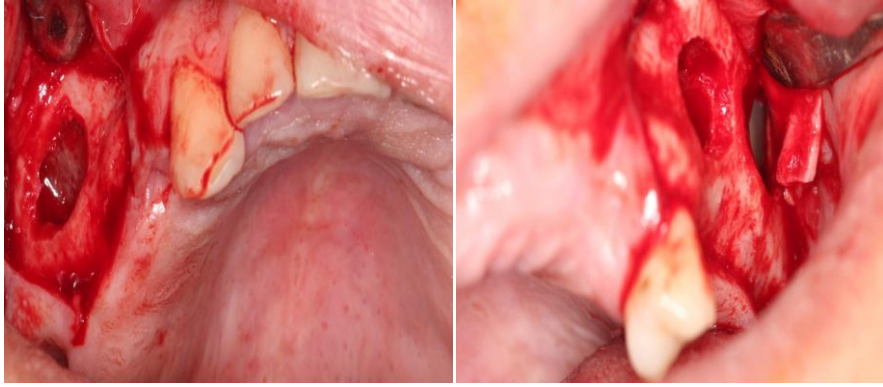
Şekil 3.4. Sinüs ogmentasyonu öncesi panoramik radyograf görüntü

3.2.1. Sinüs Ogmentasyonu Prosedürü

Öncelikle işlem yapılacak bölgeye Ultracain® D-S Forte ampul ile infiltratif anestezi uygulandı. Sinüs ogmentasyonu işlemi, Boyne ve Tatum tarafından tarif edildiği şekliyle lateral pencere tekniğiyle çift taraflı olarak aynı seansta gerçekleştirildi. Bu teknik rehberliğinde 15 numaralı bistüri ile mesiodistal yönde, bukkal bölgede yeterince keratinize dişeti bırakacak şekilde horizontal insizyon yapıldı. Bölgede komşu dişler varsa insizyonun, mesial ve distalinde ogmentasyon bölgesine komşu bir dişi kapsayacak şekilde yapılmasına dikkat edildi. Vertikal insizyonlar da mukogingival birleşimi geçecek şekilde yapılarak görüş alanının arttırılmasına çalışıldı.

İnsizyonlardan sonra tam kalınlık flep kaldırılarak sinüsün lateral duvarına ulaşıldı. Serum fizyolojik irrigasyonu altında cerrahi piyasemen ve 2 mm çapında çelik rond frezle oval veya dikdörtgen şeklinde giriş penceresi hazırlandı (Şekil 3.5). Sinüs membranına ulaşıldığı anda pencere künt uçlu bir aletle uzaklaştırıldı. Pencerenin membrana yapışık olup kolayca uzaklaştırılamadığı durumlarda membran pencere ile birlikte kaldırıldı. Pencere hazırlığından sonra özel dizayn edilmiş sinüs elevatörleri ile kemik teması alınarak membran dikkatli bir şekilde ayrıldı (Şekil 3.6). Membranın her yönde kaldırıldığından emin olunduktan sonra hastanın yazı tura atma metoduyla seçilen bir tarafına at kaynaklı kemik grefti (Apatos mix 1g 1000-2000, Osteobiol®, İtalya), diğer tarafına ise bu grefte ilave

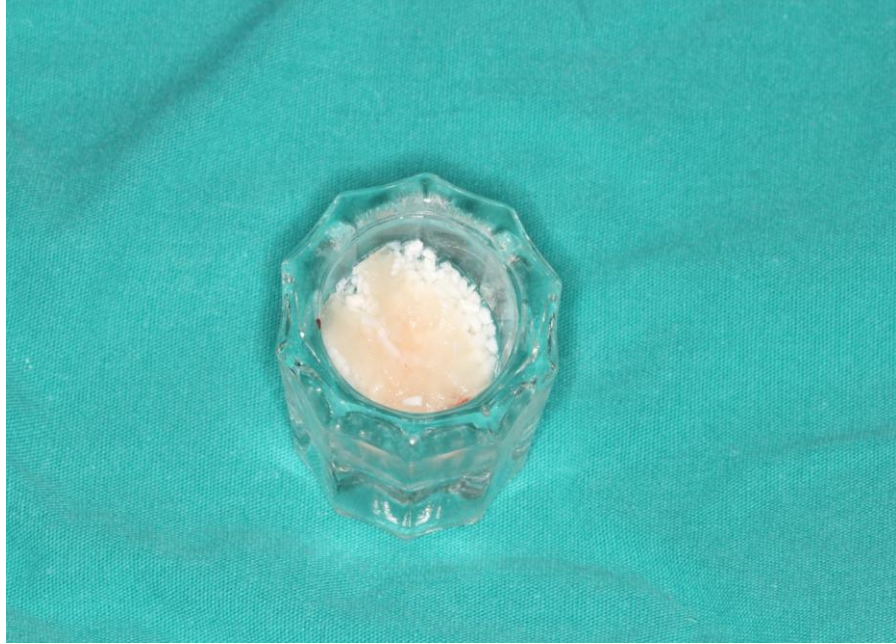
olarak hyalüronik matriks (Hyaloss™, ANIKA Therapeutics, İtalya) (Şekil 3.7, Şekil 3.8, Şekil 3.9) uygulandı. Hyalüronik asidin esterifiye hali olan bu matriks üretici firmanın önerileri doğrultusunda at kaynaklı kemik grefti ile karıştırılarak uygulandı. Bu karışımın kan veya serum fizyolojik ile temasında ogmentasyon bölgesine rahat uygulanabilecek bir jel veya macun kıvamı oluştu. Üretici firmanın önerisi doğrultusunda paket içerisinden çıkan dört haznenin her birine 0,5 cc kemik grefti karıştırıldı. Greft uygulamasından sonra lateral pencereler kollajen membran (Evolution Std 30×30 mm, Osteobiol®, İtalya) ile kapatıldı (Şekil 3.10). Cerrahi esnasında sinüs membranının perfore olduğu durumlarda perforasyon küçükse kollajen membranla kapatıldı ve ogmentasyon işlemine devam edildi. Büyük olduğu durumlarda perfore bölge kapatılarak ogmentasyon cerrahisi ertelendi.



Şekil 3.5. Maksiller sinüsün lateral duvarında pencere hazırlanması



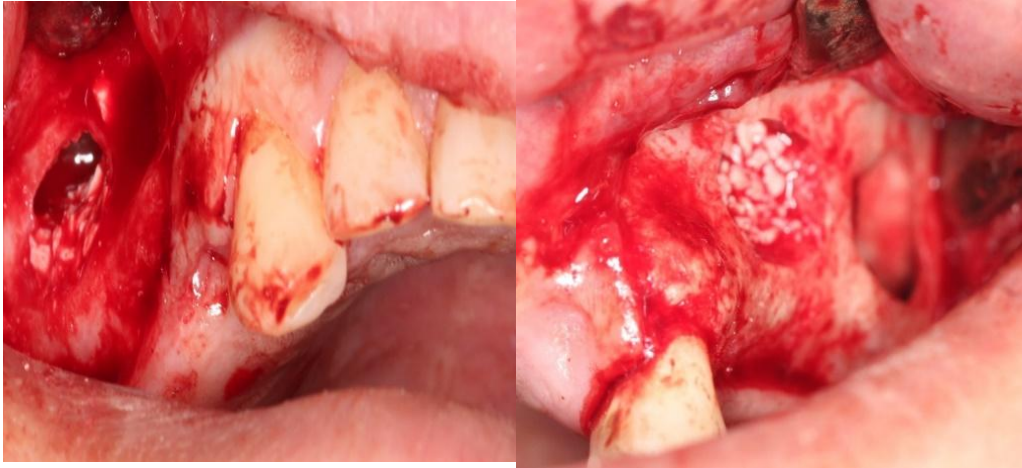
Şekil 3.6. Özel dizayn edilmiş sinüs elevatörleri



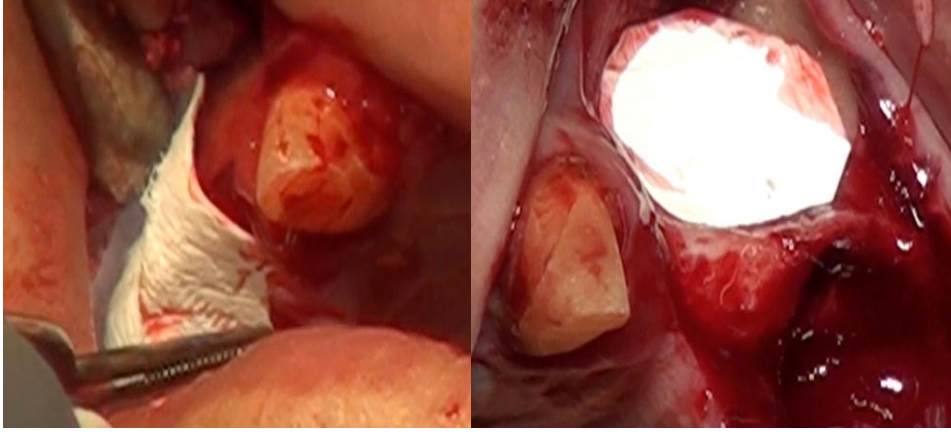
Şekil 3.7. Greft ile hyalüronik matriksin karıştırılmadan önceki görüntüsü



Şekil 3.8. Greft ile hyalüronik matriks karışımı



Şekil 3.9. Sinüs membranı altında oluşturulan boşluğun greft ile doldurulması



Şekil 3.10. Sinüs penceresinin kollajen membran ile kapatılması

Flep gerilimsiz primer kapama sağlamak amacıyla gerekirse periosta yapılan insizyonlarla ve künt diseksiyonla esnetildi. Sonrasında horizontal insizyon hattı 3.0 ve 5.0 ipek dikişler ile çift tabaka suture tekniğiyle, vertikal kısım ise 5.0 ipek suture ile dikildi. İşlemlerden hemen sonra greft alanını incelemek için panoramik radyograflar alındı (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. Sinüs ogmentasyonu sonrası alınan panoramik radyograf

İşlem bittikten sonra hastalara dikkat etmeleri gerekenler konusunda yazılı ve sözlü olarak bilgi verildi. Hastalara cerrahi öncesi başladıkları amoksisilin klavulanat türevi antibiyotiği 1 hafta boyunca günde iki kere olacak şekilde

kullanmaları tavsiye edildi. Ayrıca cerrahi sonrası analjezik olarak non-steroidal anti inflamatuvar ajanlardan birini kullanmaları ve işlemden 24 saat sonra başlamak kaydıyla ılık tuzlu su veya % 0.12' lik klorheksidin glukonat içerikli bir gargaranın iki hafta boyunca günlük kullanımı önerildi. Cerrahi işlemi takiben ilk 24 saat yanaktan soğuk kompresyon uygulaması öğütlendi. Ayrıca yumuşak diyet, yorucu aktivitelerden kaçınma, sigara içmeme, sinüs bölgesinde aşırı pozitif ve negatif basınca sebep olacak balon şişirme, üfleli enstrüman kullanımı gibi aktivitelerden kaçınma ve ağız açık bir şekilde hapşırma, öksürme konusunda uyarılarda bulunuldu. İşlemden 10 gün sonra dikişler alındı ve uygulama bölgeleri erken dönem iyileşme ve komplikasyon açısından kontrol edildi.

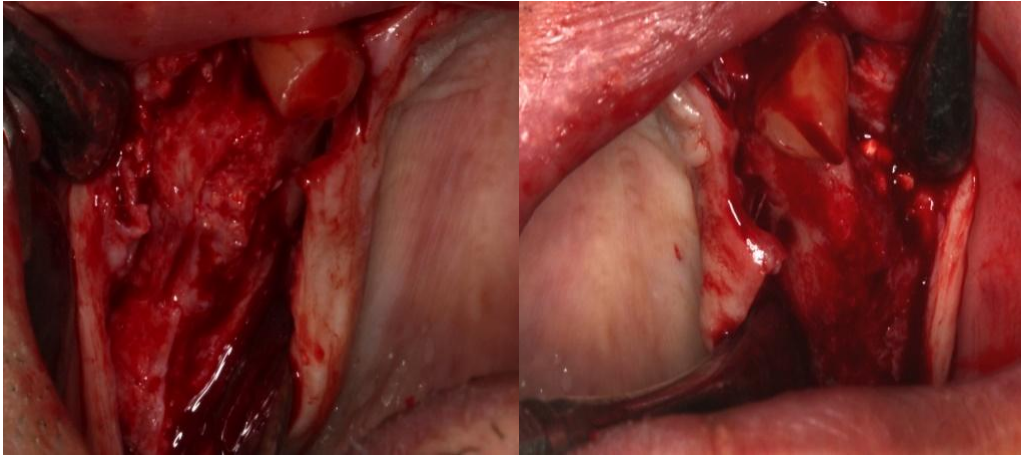
Tüm hastalar ogmentasyon işleminden sonra 1. ve 3. ayda çağırılarak klinik muayeneler ve 3. ayda panoramik radyograflar ile kontrol edildi. Sinüs ogmentasyonunu olumsuz etkileyen enfeksiyon, fistül oluşumu gibi komplikasyonların izlendiği hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu tür olumsuzlukların izlenmediği hastalara ogmentasyon işleminden 4 ay sonrasına denk gelecek şekilde implant cerrahisi ve biyopsi işlemi için randevu verildi.

3.2.2. Biyopsilerin Alınması ve İmplant Cerrahileri

İmplant cerrahileri öncesinde hastalardan panoramik radyograflar alındı (Şekil 3.12). Ultracain® D-S Forte ampul ile işlem bölgesinde anestezi sağlandıktan sonra 15 numaralı bistüri ile horizontal ve yardımcı vertikal insizyonlar yapıldı. Periost elevatörleri yardımıyla tam kalınlık flep kaldırıldıktan sonra serum fizyolojik irrigasyonu altında iç çapı 2 mm, dış çapı 2.4 mm olan trefin frezler ile implant yerleştirilecek bölgede implant açısı ve boyutları göz önünde bulundurularak kemiğe girişler yapıldı (Şekil 3.13). Frez içinde kalan kemik biyopsisi nazik bir şekilde çıkarılarak fiksasyon için % 10' luk formalin içerisine konuldu (Şekil 3.14).



Şekil 3.12. İmplant cerrahisinden hemen önce alınan panoramik radyograf

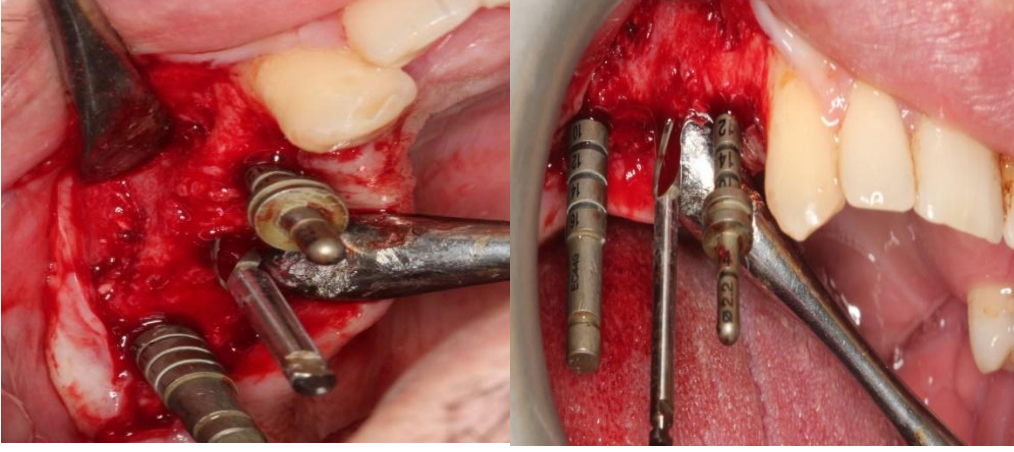


Şekil 3.13. İmplant cerrahisi öncesi klinik görüntü

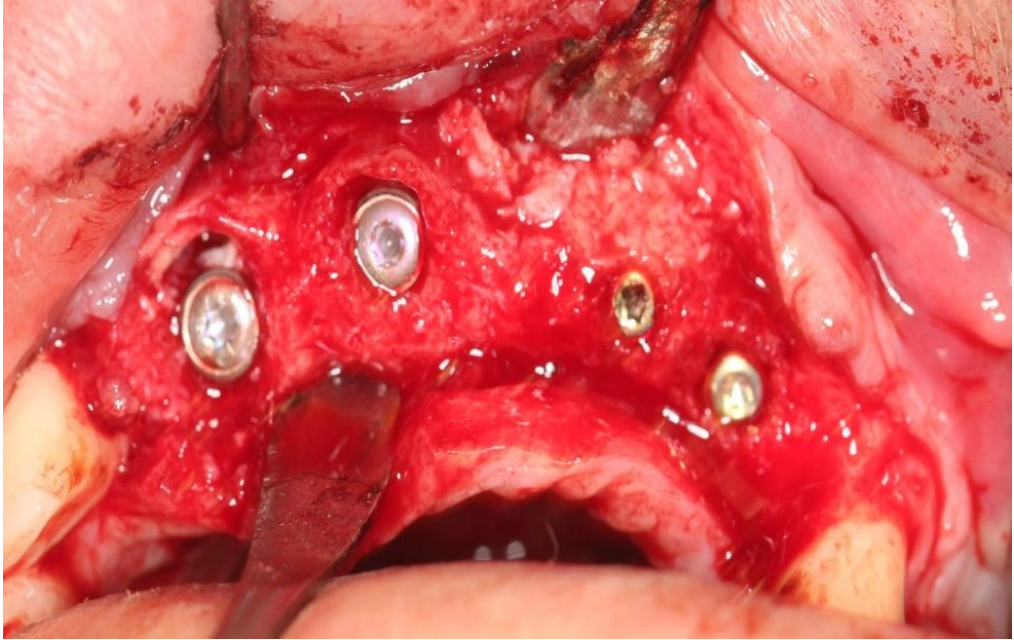


Şekil 3.14. Trefin frez ile alınan kemik örneği

Trefin kullanıldıktan sonra uygulanan implant sisteminin önerileri doğrultusunda implant yuvasının hazırlığı yapıldı (Şekil 3.15). Steril serum fizyolojik ile irriye edilen yuvalardan kan pıhtısı veya kemik artıkları uzaklaştırıldı. İmplantlar paketlerinden sterilizasyonları bozulmadan ve herhangi bir yere temas ettirilmeden çıkarılıp angldrüva veya raşet yardımıyla yuvalarına yerleştirildi. Sonrasında kapatma vidası uygulanan bütün hastalara iki aşamalı implant cerrahisi uygulanmış oldu (Şekil 3.16). 3.0 ipek süturlar ile dikiş atıldıktan sonra hastalara uyarılarda bulunuldu. Amoksisilin klavulanat türevi bir antibiyotiği günde iki kere olacak şekilde 1 hafta kullanmaları, ağrı kesici ve antiinflamatuvar etkinliği nedeniyle Non-Steroidal Anti İnflamatuvar ilaç almaları ve klorheksidin glukonat içerikli bir preparat ile gargara yapmaları tavsiye edildi. İşlemi takiben 24 saat boyunca işlem bölgesine ağız dışından, cilt bölgesinden buz uygulamaları önerildi. Yumuşak diyet ve bölgeyi korumaları konusunda detaylı bilgiler verildi. Son olarak implant yerleşimlerini kontrol etmek amacıyla panoramik radyograflar alındı (Şekil 3.17).



Şekil 3.15. İmplant yuvalarının hazırlanması



Şekil 3.16. İmplantların kapatma vidaları uygulandıktan sonraki görüntüsü



Şekil 3.17. İmplant cerrahisi sonrası alınan panoramik radyograf

10 gün sonra dikişleri alınan hastalar enfeksiyon, ağrı, şişlik gibi erken dönem komplikasyonları açısından incelendi. İmplant ve çevre dokularda herhangi bir patoloji izlenmeyen hastalar 1. ve 3. ayda klinik olarak ve alınan periapikal radyograflarla değerlendirildi. Klinik ve radyografik olarak herhangi bir sorunla karşılaşmayan hastalara üç ay sonra ikinci implant cerrahisi için randevu verildi.

İkinci implant cerrahisi için anestezi uygulanan hastalara yapışık dişetini mümkün olduğunca koruyacak şekilde minimal yaklaşımla iyileşme başlıkları uygulandı ve gerekirse 3.0 ipek süturlar ile dikişler atıldı (Şekil 3.18). Başlıkların temiz tutulması ve bölgenin korunması konusunda uyarılarda bulunuldu. 10 gün sonra dikişleri alınan hastalar protetik uygulamaların yapılması için Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı' na yönlendirildi (Şekil 3.19, Şekil 3.20).



Şekil 3.18. İyileşme başlıklarının uygulanması



Şekil 3.19. Protetik tedavi aşamaları



Şekil 3.20. Protetik tedavi sonrası 1. sene içindeki ağız içi klinik görünüm

3.3. Alınan Kemik Biyopsilerinin İncelenmesi

3.3.1. Mikro-BT Analizi

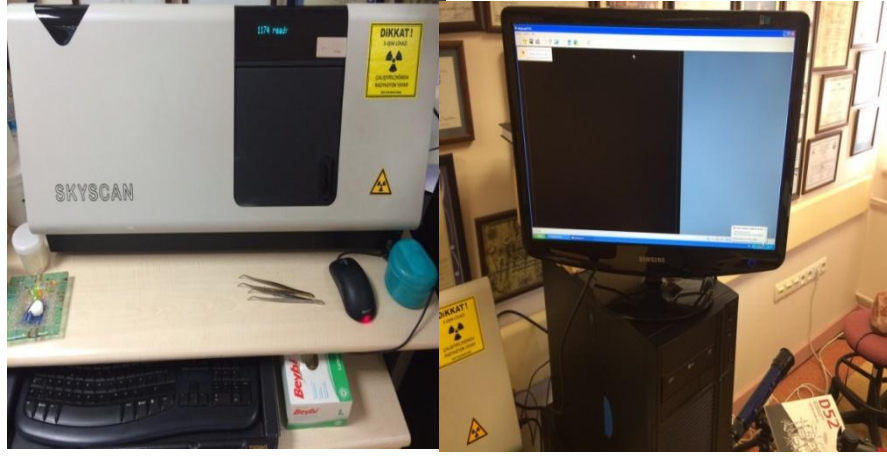
Mikro-BT, sinüs ogmentasyonu işleminden sonra iyileşen alanlardan alınan ortalama 2 mm çapında, 10 mm uzunluğunda olan silindir şeklindeki kemik örneklerinde konak kemiği, yeni oluşan kemiği, at kaynaklı kemik greftini ve greft ile yeni oluşan kemik arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla kullanıldı. Alınan kemik biyopsileri, mikro-BT cihazının (Skyscan 1174, Skyscan, Kontich, Belgium) tarayıcı bölmesine patafix aracılığı ile sabitlendi (Şekil 3.21). 800 mikroamper (μA), 50 kilovolt (kV) ve 40.89 mikrometre piksel boyutlarında alan düzeltmesi ayarlanıp kaydedildikten sonra, her bir örnek aynı alan düzeltme ayarları ile tarandı. Mikro-BT'nin rotasyon basamağı $0,7^\circ$ ayarlanmış, her biri 2300 milisaniye (ms) maruz bırakılacak şekilde 3 frame ve her bir örnek 180 derece rotasyonlu tarama yapılacak şekilde ortalama 502 adet 2 boyutlu aksiyel projeksiyonlar elde edildi (Şekil 3.22).

Bu tarama aşamasında elde edilen ham verilerin daha sonraki rekonstrüksiyonları üreticinin sağladığı NRecon (NRecon versiyon 1.6.9.4, Skyscan, Kontich, Belgium) yazılımı ile yapıldı. Rekonstrüksiyon sırasında ışık sertleşme oranı %40, halka artifakt redüksiyon, smooting, frame avering her bir örnek için bireysel olarak optimum değere ayarlandı. Ham verilerin rekonstrüksiyonu sonucu 8 bit gri değer imajları elde edildi. NRecon kullanılarak rekonstrükte edilen 8 bit gri görüntüler CTAn (versiyon 1.13.5.1) yazılımına aktarıldı (Şekil 3.23). CTAn programında her kemik biyopsi örnekleri ayrı ayrı olacak şekilde analiz edildi. Rekonstrüksiyonu takiben kemik biyopsi örnekleri üzerine adaptif interpolazasyon uygulanarak kemik biyopsi örneklerinin aksiyel görüntüleri üzerine tüm örneği içine alacak şekilde farklı ROI'leri (region of interest) belirlendi (Şekil 3.24). Normal kemik dokusunu greft materyalinden ve greft sonucu oluşmuş yeni kemik dokusundan ayırmak için uygun bir threshold işlemi uygulanı. Bunun için NRecon ile elde edilen ve CTAn programına atılan görüntüler üzerinde; en düşük limit 20'dan 255'e kadar ve en yüksek limit ise spektrumun en parlak noktası olacak şekilde her bir görüntü için ayrı ayrı thresholding işlemi yapıldı. Thresholding işlemi için Multi-Level

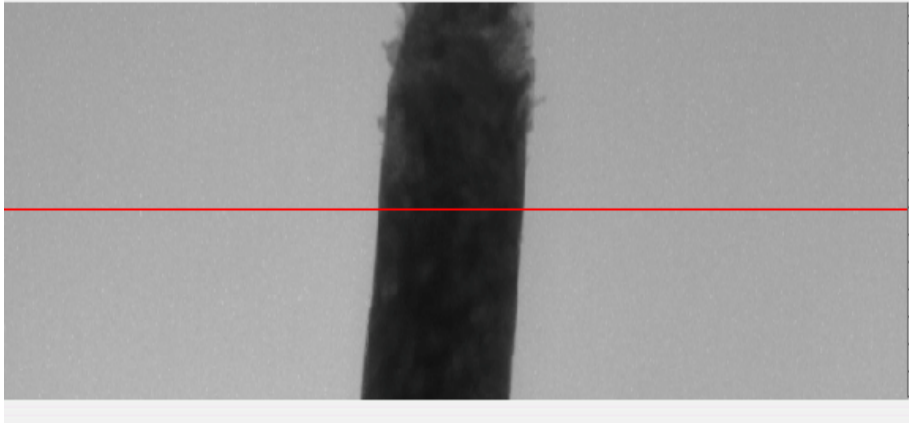
Otsu metodu tercih edildi. Bunun sebebini kısaca açıklayacak olursak; medikal görüntü işleme alanındaki çoğu uygulama geçerli ve güvenilir görüntü bölütleme ve bu bölütlerden elde edilen anatomik yapıların 3 boyutlu modellerinin gösterimine ihtiyaç duymaktadır. Görüntü bölütleme uygulamaları için bir çok yöntem uygulanmaktadır. Temel olarak bu yöntemleri kenar tabanlı ve bölge tabanlı olarak ikiye ayırabiliriz (50). Bu iki grubun kendilerine göre avantajları ve dezavantajları vardır. Aslında birbirini tamamlarlar. Kenar tabanlı bölütleme yöntemlerinde nesnenin kenarları bulunur ve bulunan kenarlar çoğu zaman kapalı eğriler olmadığından bu kenarlar birleştirilirler. Bölge tabanlı bölütleme yöntemlerinde ise sonuç olarak bir alan bulunmaktadır ve bu alandan bölütleme sınırları elde edilmektedir (51-53). Geleneksel Otsu metodu (54) görüntüyü sadece iki sınıfa ayırmaktadır ve resmin tümü üzerinde uygulanmaktadır. Bu durum bazen arka plan piksellerinin nesne piksellerine karışmasına yol açar. Bu çalışmada greft, yeni kemik ve kemik dokusunun ayırımında, 3 seviyeli lokal eşikleme yapılarak Multi-level Otsu metodu uygulanmıştır. Bu yöntemde basitçe her bir voksel için aşağıdaki formülasyon uygulandı (Formül 3.1).

$$v(x, y, z) = \{ i, \text{ if } t_i \leq v(x, y, z) \leq (3.1) \}$$

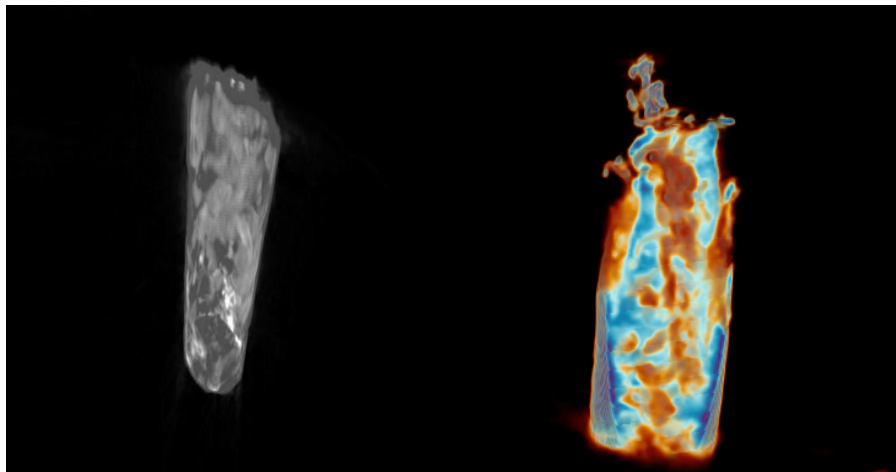
CTAn yazılımı aracılığı ile üç boyutlu görüntüler üzerinde yeni kemik yüzdesi, greft yüzdesi, yumuşak doku yüzdesi, greft ve yeni kemiğin grilik dereceleri, structural model indeks gibi vb. temel değerler elde edildi (Şekil 3.25). Elde edilen bu sayısal veriler Microsoft Office Excel yazılımına aktarılarak istatistiksel analizlere hazır hale getirildi.



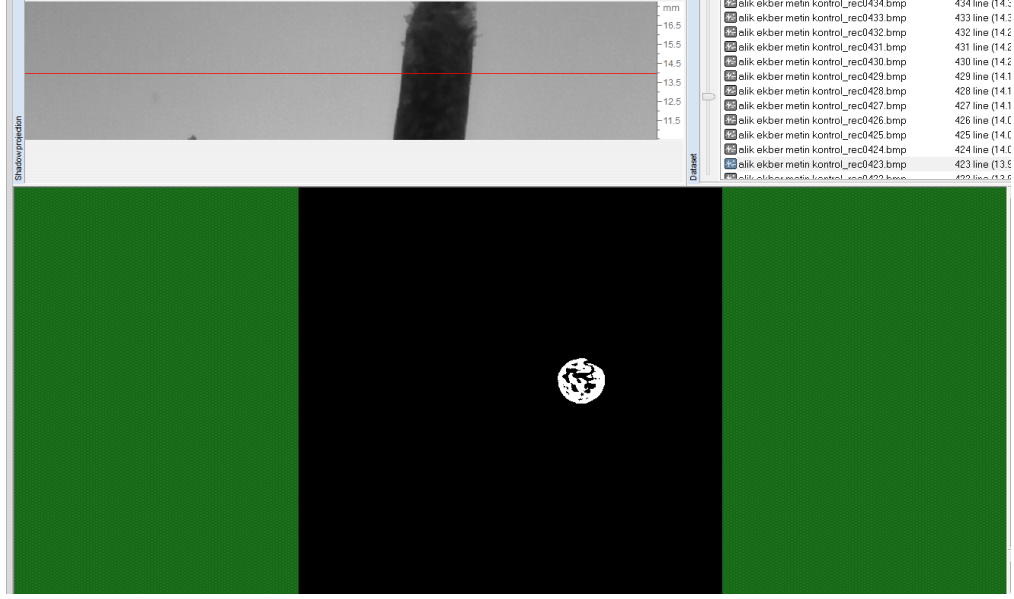
Şekil 3.21. Çalışmamızda kullanılan mikro-BT cihazı



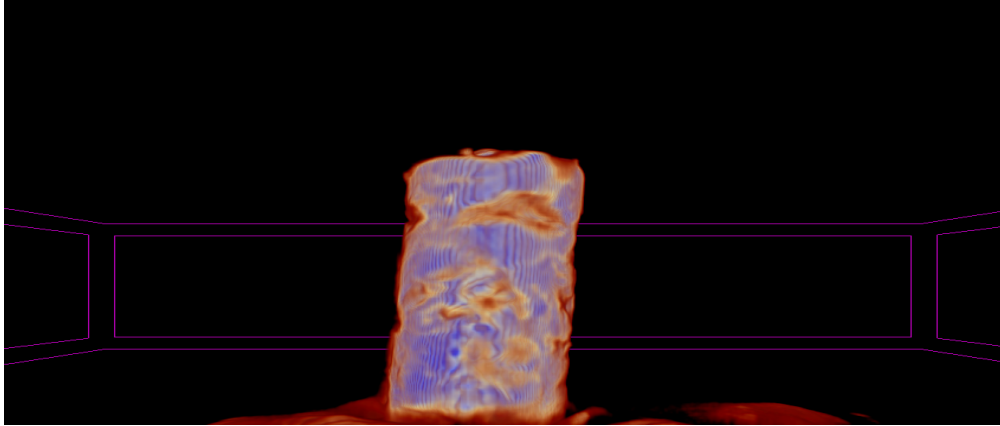
Şekil 3.22. Mikro-BT taraması sonucu elde edilen ham verinin kesit görüntüsü



Şekil 3.23. İki boyutlu aksiyel görüntülerin CTAn (versiyon 1.13.5.1) ile birleştirilmiş görüntüsü



Şekil 3.24. Aksiyel görüntüler üzerinde farklı ROI'lerin elde edilmesi



Şekil 3.25. Üzerinde ölçüm yapılan üç boyutlu görüntüler

(Mavi kısımlar yeni kemiği, turuncu kısımlar grefti göstermektedir.)

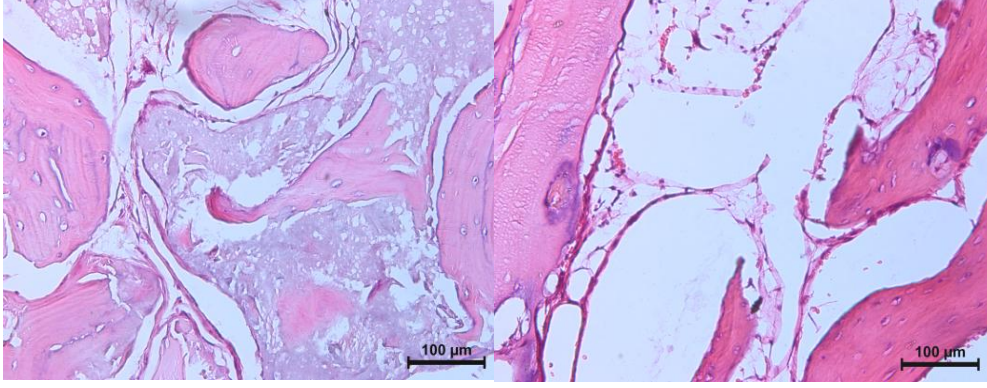
3.3.2. Histomorfometrik Analiz

Mikro-BT ile kemik örnekleri incelendikten sonra Hacettepe Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda histolojik ve histomorfometrik incelemeler gerçekleştirildi (Şekil 3.26). Dokular De Castro çözeltisinde (kloral hidrat, nitrik asit, distile su) kontrollü olarak dekalsifiye edildi ve sabit vakumlu otomatik bir doku takip cihazı ile izlenerek parafine gömüldü. Üç-beş mikrometre kalınlığındaki

kesitler hematoksilin eozin (HE) ve Masson trikrom (MT) ile boyandı. MT ile kompakt kemiğin kırmızı, osteoid ve kırırdağın yeşil, hücre sitoplazmalarının eflatun boyandığı yüksek kontrastlı görüntüler elde edildi (Şekil 3.27). Greft uygulanmış kemik bölgesi, bilgisayar ve dijital kamera (Leica DFC 480, Westlar Almanya) bağlantılı Leica DMR (Westlar Almanya) marka ışık mikroskopunda görüntülendikten sonra bu bölge en küçük büyütmede saklanıp LAS ve Qwin plus (Leica, Westlar Almanya) görüntü analiz programı ile kantitatif olarak değerlendirildi. Yeni trabeküler kemik alanı total kemiğe, yumuşak doku toplam doku alanına, uygulanan greft ve hyalüronik asit toplam doku alanına oranlanarak elde edilen piksel ölçümleri mikrometre kareye dönüştürüldü; elde edilen oranlar yüzde olarak kaydedildi (55, 56).



Şekil 3.26. Histomorfometrik incelemede kullanılan cihazlar



Şekil 3.27. HE ile boyanmış histolojik kesitlerin 200' lük büyütmede elde edilen görüntüleri

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel incelemeler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı' nda SPSS 22x64 adlı bilgisayar programıyla yapıldı. Bağımlı değişkenler farklı sinüs ogmentasyon malzemeleri kullanılan kontrol ve test grupları, histomorfometri ve mikro-BT ölçümleridir. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı ve varyansların homojenliği Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Tüm veriler parametrik olmayan Wilcoxon signed ranks testi ile değerlendirildi. Fark, p 0.05' ten küçük olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda sinüs ogmentasyonunda hayvansal (at) kaynaklı greftle beraber kullanılan hyalüronik matriksin etkinliğinin, implant operasyonları sırasında alınan kemik örneklerinde histomorfometrik olarak ve mikro-BT yöntemiyle analiz edilerek değerlendirilmesi amaçlandı. Bu amaçla çalışmamıza dahil edilen 15 hastanın rastgele seçilen bir tarafı sadece at kaynaklı greft uygulamasıyla kontrol grubu olarak belirlenirken diğer tarafları bu grefte ilave olarak hyalüronik matriks uygulanarak test grubu olarak seçildi. Klinik, histomorfometrik değerler ve mikro-BT değerleri ile ilgili ölçümler elde edildi.

4.1. Klinik Değerler ile İlgili Bulgular

Çalışmamıza sistemik özel bir durumu veya rutin ilaç kullanımı olmayan, 33-69 yaş aralığında (ortalama 50 yaşında) 9 kadın, 6 erkek olmak üzere 15 hasta dahil edildi. Hastalardan biri sinüs ogmentasyonu sonrası erken dönemde görülen sinüs enfeksiyonu nedeniyle, bir diğeri ise maddi sebeplerden dolayı çalışma dışı bırakıldı.

Sinüs ogmentasyonu yapılan 13 hastanın alveoler kretlerinin horizontal boyutları implant cerrahisi için yeterli olduğundan sadece vertikal ogmentasyon cerrahileri uygulandı. Yapılan ogmentasyon ve implant cerrahileri sonucunda yumuşak doku normal sınırlar içinde iyileşme göstermiş olup komplikasyon izlenmedi. Greft uygulanmış her bölgede en az 10 mm boyunda implant kabul edecek yeterli kret yüksekliği elde edildi.

Sinüs ogmentasyonu öncesi alınan DVT' lerde kontrol ve test gruplarına ait RKY, RKK ölçümleri yapıldı. Ayrıca ogmentasyon sonrası implant cerrahisi için bekleme süresine ait istatistiksel veriler de elde edildi (Tablo 4.1). Bu ölçümlere göre ortalama (ort.) olarak test grubu 1.72 ± 0.78 mm RKY ve 7.4 ± 2.53 mm RKK gösterirken kontrol grubu 1.72 ± 0.78 mm RKY ve 7.5 ± 1.93 mm RKK gösterdi. Hyalüronik matriks uygulanan grupta ort. 4.13 ± 0.23 ay sonra implant cerrahileri uygulanırken, kontrol grubunda ort. 4.09 ± 0.2 ay implant cerrahisi için beklendi. RKY, RKK ve bekleme süresi açısından test ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Tablo 4.1. Klinik Değerler Tablosu

KLİNİK DEĞERLER	KONTROL GRUBU	TEST GRUBU	P değeri
RKY (mm)	1.72±0.78	1.72±0.78	1
RKK (mm)	7.5±1.93	7.4±2.53	0.622
Bekleme Süresi (ay)	4.09±0.2	4.13±0.23	0.564

4.2. Mikro-BT Değerleri ile İlgili Bulgular

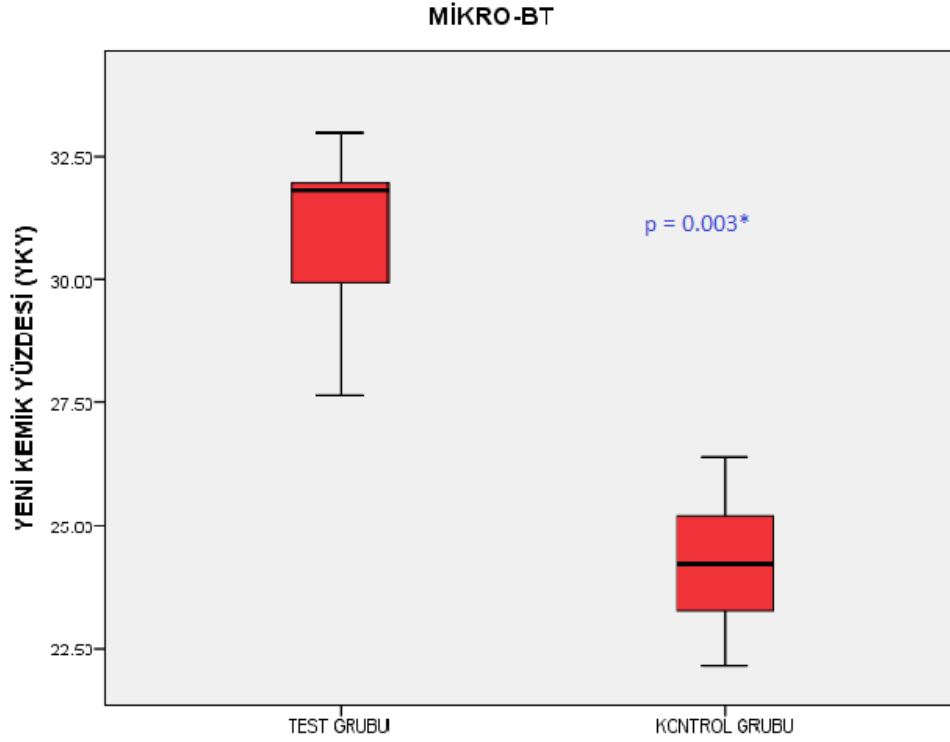
Sinüs ogmentasyonu cerrahisinden ort. 4 ay sonra implant cerrahisi sırasında alınan kemik örnekleri öncelikle mikro-BT aracılığıyla incelendi. Bu inceleme ile örneklerde yeni kemik yüzdesi (YKY), greft yüzdesi (GY), yumuşak doku yüzdesi (YDY), greftin grilik derecesi (GV-G), yeni kemiğin grilik derecesi (GV-YK) ve structural model indeks (SMI) bakıldı (Tablo 4.2).

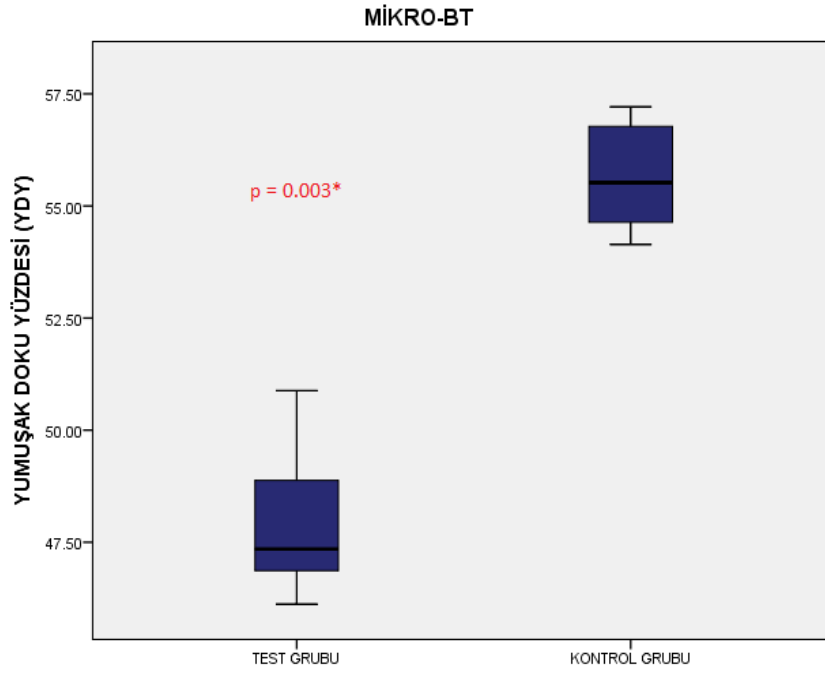
Test grubunda YKY ve GY 30.99±1.54 ve 13.15±0.29 olarak belirlenirken kontrol grubunda aynı parametreler sırasıyla 24.24±1.26 ve 12.07±0.57 olarak tespit edildi. Test grubu ile kontrol grubu arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.005$). Test grubunda 47.85±1.48 olan YDY değeri kontrol grubunda 55.67±1.19 olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.005$) (Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3).

Test grubuna ait GV-G, GV-YK ve SMI bulguları 76.27±1.55, 135.22±2.90, 2.85±0.03 iken; kontrol grubunda ise aynı parametreler sırasıyla 62.09±0.31, 123.26±2.49, 2.49±0.02 olarak bulundu. Yine bu bulgular açısından gruplar arasındaki istatistiksel farkın anlamlı olduğu görüldü ($p<0.005$) (Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6).

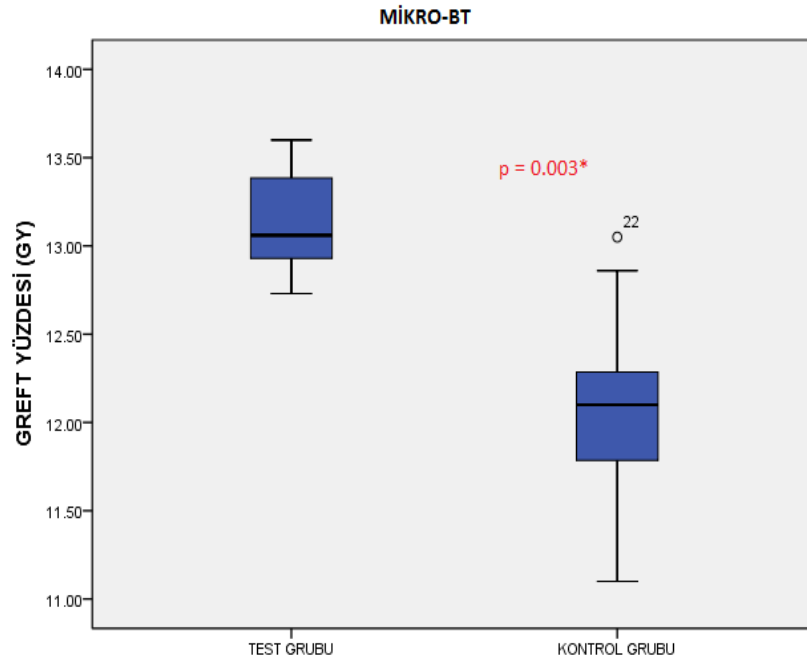
Tablo 4.2. Mikro-BT Değerleri Tablosu

MİKRO-BT	KONTROL GRUBU	TEST GRUBU	p değeri
YKY (%)	24.24±1.26	30.99±1.54	0.003*
GY (%)	12.07±0.57	13.15±0.29	0.003*
YDY (%)	55.67±1.19	47.85±1.48	0.003*
GV-G	62.09±0.31	76.27±1.55	0.003*
GV-YK	123.26±2.49	135.22±2.90	0.003*
SMI	2.49±0.02	2.85±0.03	0.003*

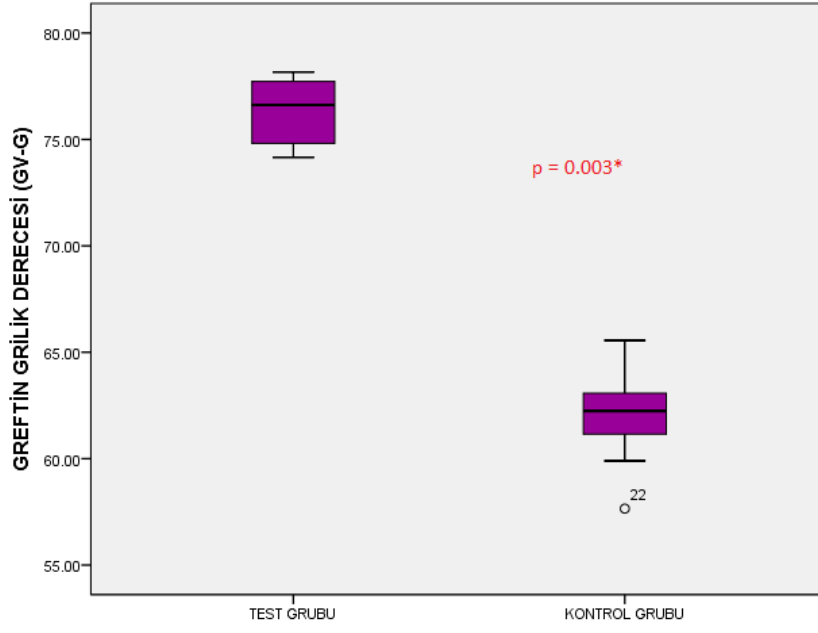
**Şekil 4.1.** Mikro-BT ile ölçülen YKY' e ait tanımsal veriler



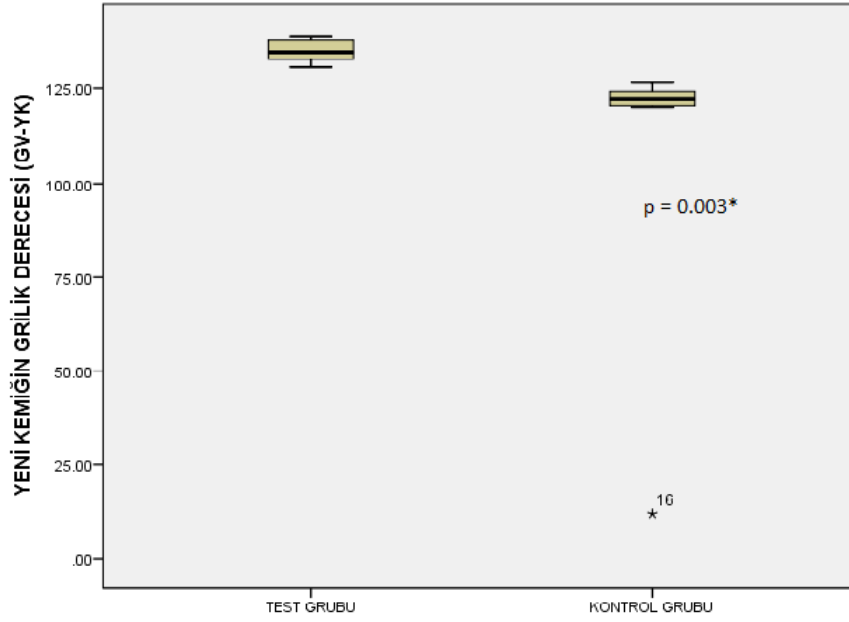
Şekil 4.2. Mikro-BT ile ölçülen YDY' ne ait tanımsal veriler



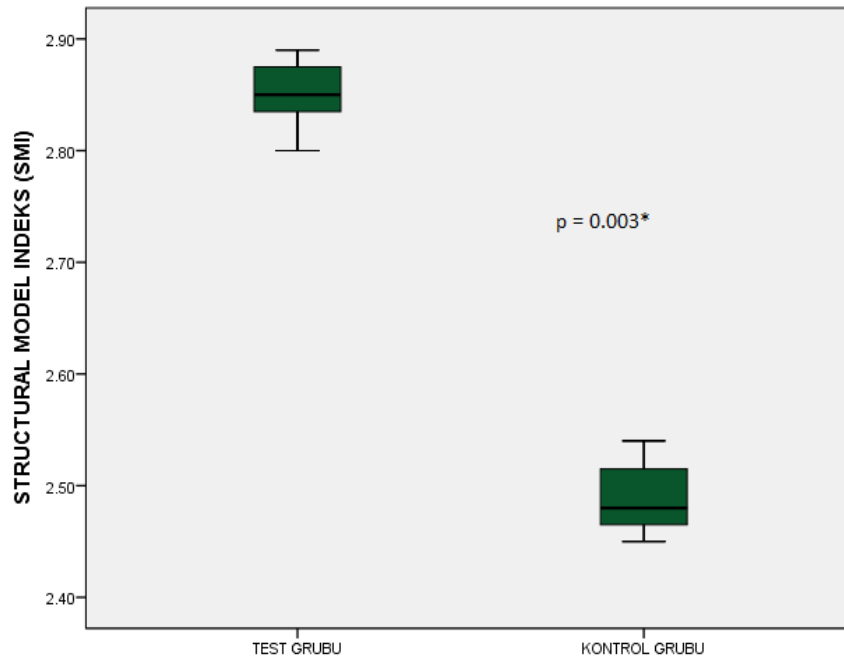
Şekil 4.3. Mikro-BT ile ölçülen greft yüzdesine ait tanımsal veriler



Şekil 4.4. Mikro-BT ile ölçülen greftin grilik derecesine ait tanımsal veriler



Şekil 4.5. Mikro-BT ile ölçülen yeni kemiğin grilik derecesine ait tanımsal veriler



Şekil 4.6. Mikro-BT ile ölçülen SMI' e ait tanımsal veriler

4.3. Histomorfometri ile İlgili Bulgular

Test grubunda yeni oluşan kemik miktarının toplam kemik alanı ile oranlandığında (YKY) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü ($p < 0.005$) (Tablo 4.3, Şekil 4.7). Test grubunda yumuşak doku yüzdesi (YDY) de kontrole göre daha yüksek bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Greft yüzdesi (GY) test grubunda kontrol grubuna göre daha fazla bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

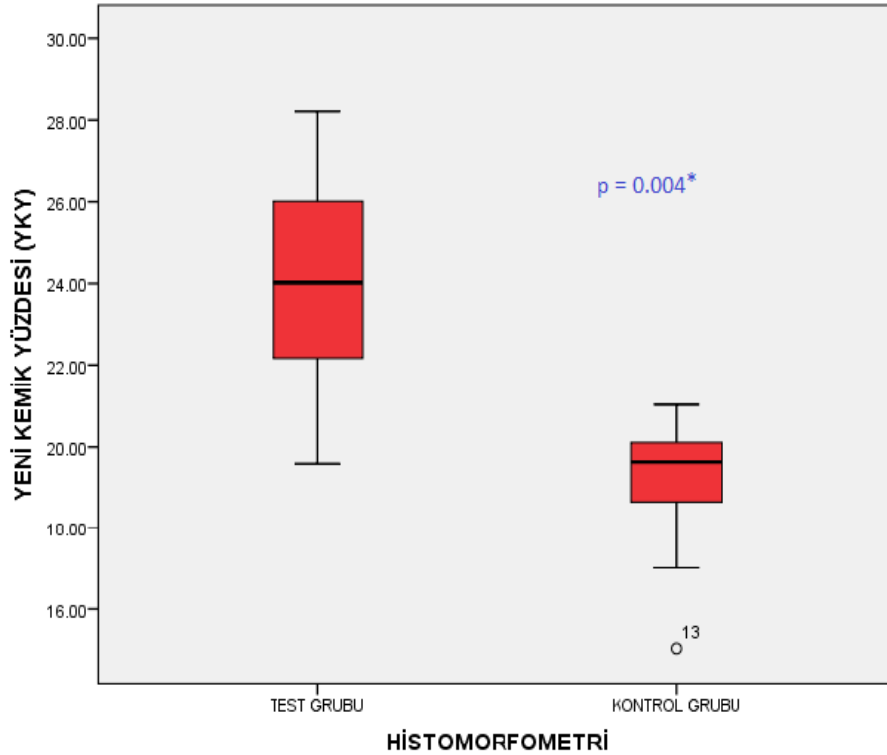
Test ve kontrol grubunda grefte hafif ile orta derecede bir doku yanıtı olduğu saptandı. Greft çevresinde ince fibröz bir enkapsülasyon, lenfosit, makrofaj ve yer yer yabancı cisim dev hücreleri gözlemlendi (Şekil 4.8). Nekroz ve ciddi yabancı cisim reaksiyonuna rastlanmadı. Histolojik takip sırasında kısmen eriyen doku iskeleleri çevresinde damardan zengin bağ dokusu ve komşuluğunda matriks sentezleyen osteoblastlarla çevrili osteoidden örgü kemik ve lamelli kemiğe doğru değişen yeni kemik trabeküllerinin oluştuğu ya da var olan trabeküllerin kalınlaştığı izlendi (Şekil 4.9, Şekil 4.10). Yeni kemik trabeküllerinin olduğu yerlerde sement çizgilerinin varlığı

dikkati çaktı. Hyalüronik asit uygulanan test grubunda bağ dokusu damardan daha zengindi ve hem bağ dokusu hem de oluşan yeni kemik trabekülleri kontrol grubuna göre daha fazlaydı (Şekil 4.11). Degradе olan greft adacıklarının arasında düzenli bağ dokusu kompartmanlarının geliştiği ancak greftin halen dokuda varlığını koruduğu dikkati çaktı.

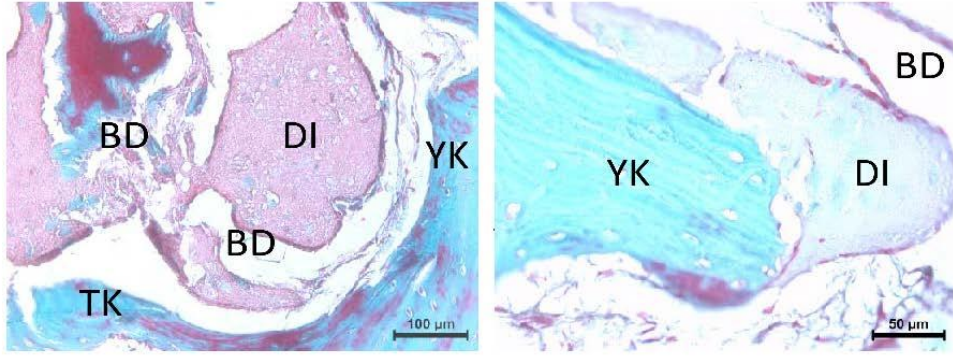
Bu sonuçlara göre hyalüronik matriks uygulanan grupta kemik yapımının hızlandığı görüldü. Her iki materyalin de genel olarak biyoyumlu olduğu saptandı.

Tablo 4.3. Histomorfometri Bulguları Tablosu

HİSTOMORFOMETRİ	KONTROL GRUBU	TEST GRUBU	p değeri
YKY (%)	19.07±1.75	24.05±2.97	0.004*
GY (%)	8.36±1.92	10.46±2.19	0.075
YDY (%)	39.16±7.12	42.26±7.64	0.328



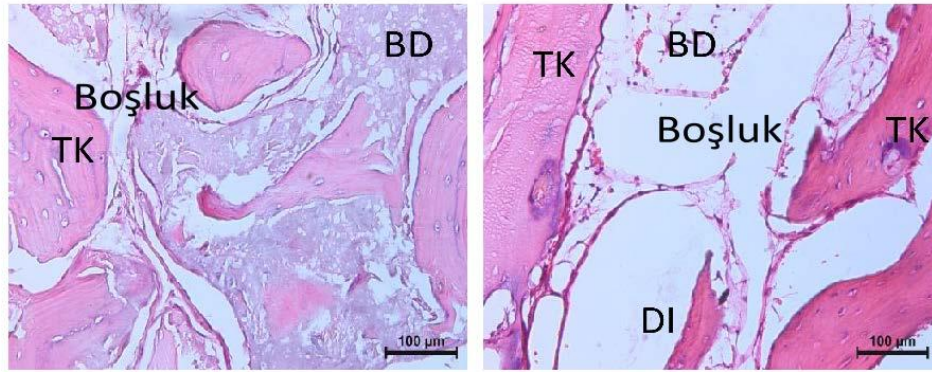
Şekil 4.7. Histomorfometri ile ölçülen yeni kemik yüzdesine ait tanımsal veriler



Kontrol

Test

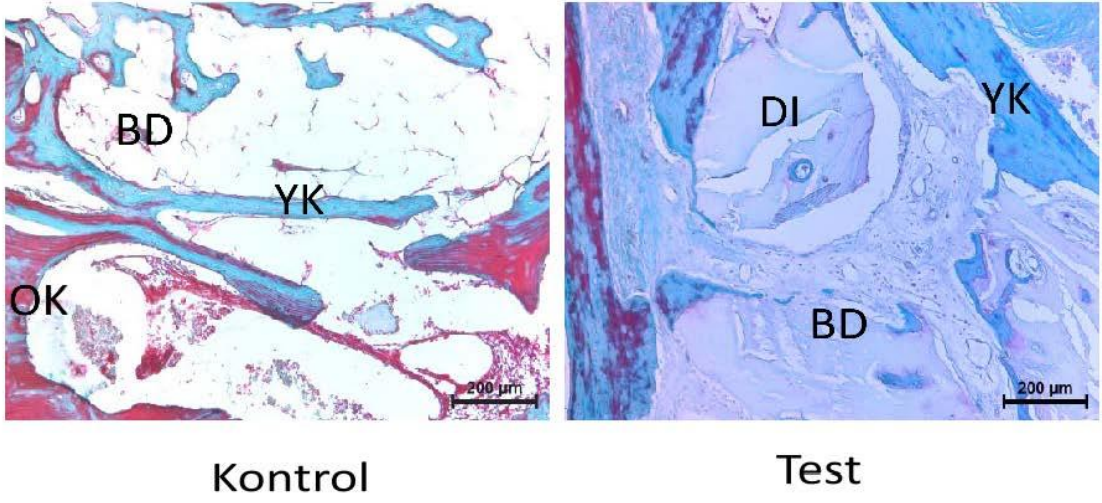
Şekil 4.8. Doku iskelesi etrafındaki hafif ile orta derecedeki doku yanıtı (YK: Yeni Kemik, TK: Trabeküler Kemik, BD: Bağ Dokusu, DI: Doku İskelesi)



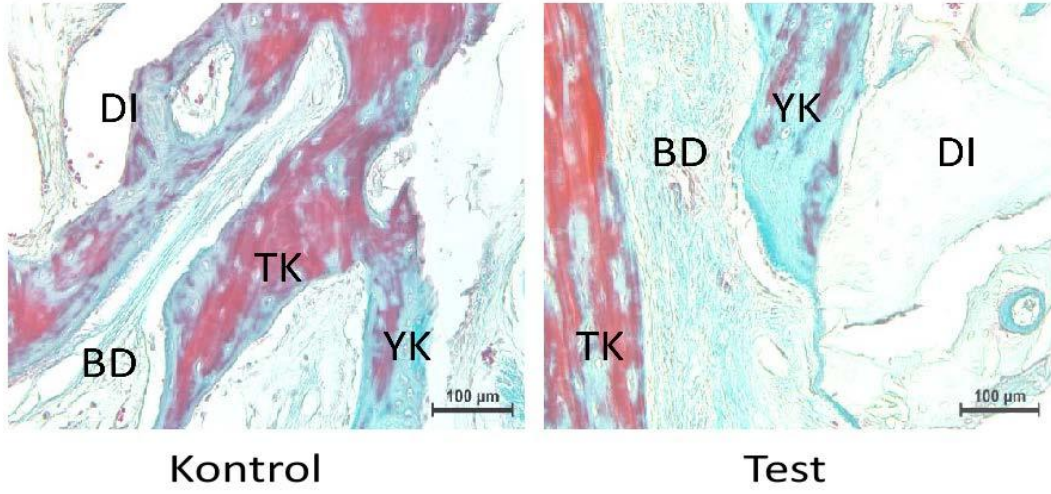
Kontrol

Test

Şekil 4.9. Doku iskelesi etrafındaki boşluklar (TK: Trabeküler Kemik, BD: Bağ Dokusu, DI: Doku İskelesi)



Şekil 4.10. Doku iskeleleri çevresindeki damardan zengin bağ dokusu (YK: Yeni Kemik, BD: Bağ Dokusu, DI: Doku İskelesi, OK: Olgun Kemik)



Şekil 4.11. Test ve kontrol grubundaki osseointegrasyon ve yeni kemik alanları (YK: Yeni Kemik, TK: Trabeküler Kemik, BD: Bağ Dokusu, DI: Doku İskelesi)

5. TARTIŞMA

Son yıllarda diş eksikliğinin implant destekli protezlerle estetik ve fonksiyonel olarak telafisi rutin bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. İmplant uygulanacak bölgedeki kemiğin kalitesi ve miktarı implantların uzun dönemde başarısını etkileyen primer faktörlerdendir (57). Posterior dişsiz maksillada implant tedavisi sırasında maksiller sinüsün pnömatisasyonu ve krestal kemik rezorbsiyonu nedeniyle yetersiz kemik hacmiyle karşılaşılabilir (58). Bu durumda posterior maksiller dişsiz bölgenin rehabilitasyonunda distal kantilever, kısa implantlar, açılı implantlar, zigomatik implantlar ve maksiller sinüs ogmentasyonu gibi tedavi seçenekleri uygulanmaktadır (59). Maksiller sinüsün ogmentasyonu, bu bölgede implant tedavisi için yeterli kemik hacmi ve yüksekliğini sağlayacak en iyi tedavi seçeneği olarak görülmektedir (60). Boyne ve James' in lateral pencere tekniği ile sinüs ogmentasyonunu tarif ettiklerinden bu yana bu teknikte otojen greftler, allogreftler, ksenogreftler, alloplastlar ve bunların kombinasyonlarını içeren çeşitli greft materyalleri kullanılmaktadır.

Otojen greftler; osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif özellikleri sebebiyle altın standart olarak görülseler de ek cerrahi gerektirmeleri, sınırlı miktarda elde edilmeleri, morbidite artışına sebep olmaları ve rezorbsiyon eğilimleri gibi dezavantajlar taşırlar. Bu dezavantajlar araştırmacıları alternatif greft materyali arayışına yönlendirmiştir. Günümüzde yapılan çalışmalarla ksenogreftlerin otojen greftlerden daha yüksek implant başarı oranı gösterdiği saptanmıştır (61, 62). Deproteinize ksenogreftler, güvenli ve biyouyumlu olup osteokondüktif özellik gösterirler. En sık kullanılan deproteinize kemik grefti sığır kaynaklı kemik greftleridir. Bu greftlerin yavaş rezorbe olma özellikleri maksiller sinüs gibi geniş defektlerde greftlenmiş bölgenin uzun dönemde hacminin korunması açısından avantaj sağlar (63, 64). Son zamanlarda kemik rejenerasyon prosedürlerinde bu greftin yanısıra sıklıkla çalışmamızda da kullanılan kollajenize heterolog kemik grefti kullanılmaktadır (65). Bu ksenogreft insan kemiğine benzer olup konak kemiğe iyi entegrasyon ve osteokondüktif etki gösterir.

Sinüs ogmentasyonunun uzun dönemli klinik başarısı büyük oranda vital, iyi vaskülarize olmuş kemik rejenerasyonuna bağlıdır. İki aşamalı sinüs ogmentasyonu prosedürünün rejeneratif sonuçlarını kullanılan greft materyali türünün yanısıra greftleme ile implant yerleştirilmesi arasında geçen süre de etkiler (66). Ogmentasyon sonrası yeni oluşan kemik miktarı geçen süreyle doğru orantılıdır. Genellikle implant yapmak için bekleme süresi 6 ayı bulmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda minimum 2. ay olmak üzere implantların 2., 4., 5. aylarda yerleştirildiği ve başarılı sonuçların bulunduğu gösterilmiştir. Butz ve diğ. Tip 1 kollajenin hücrede bağlandığı bölgeyi taklit eden peptidi içeren, sodyum hyalüronat taşıyıcı içindeki siğir kaynaklı greftlerle yaptıkları sinüs ogmentasyonu çalışmasında greftlemeden 2, 4, 6 ve 9 ay sonra aldıkları kemik örneklerinin histomorfometrik incelemesinde zamanla yeni kemik oluşumunun arttığını ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını savunmuşlardır (67).

Hasta konforu açısından tedavi süresini yani implant yerleştirilmesi için geçen süreyi kısaltmak önemli bir konudur. Çalışmamızın bir gayesi de 6 aydan daha erken bir dönemde, 4 ayda implant çevresindeki kemiği değerlendirmektir. Bu nedenle çalışmamızda implant cerrahisi ort. 4 ay sonra yapılmıştır.

Ekstraselüler matrikste doğal olarak bulunan hyalüronik asidin fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri sonucu hücreler ve matriks elemanları ile yaptığı etkileşimin olumlu tesirlerinden faydalanmak; tedavi süresini kısaltmak, kemik rejenerasyonundaki etkisini görmek amacı ile çalışmamızda çift taraflı iki aşamalı sinüs ogmentasyonu gerektiren hastaların kontrol tarafına kollajenize heterolog kemik grefti uygulanırken test tarafına bu grefte ilave olarak hyalüronik matriks uygulandı. Amacımız hem erken dönemde kemik oluşumunu değerlendirmek hem de hyalüronik asidin ek bir kazanç sağlayıp sağlamadığını saptamaktır.

Çalışmamızın sonuçlarının güvenilirliğini arttırmak için hyalüronik matriksin etkinliği aynı seansta, aynı hastanın RKY ve RKK açısından istatistiksel olarak fark bulunmayan çift taraflı sinüs bölgelerinde, aynı teknikle karşılaştırıldı. Bu kriterleri taşıyan hastaları bulma zorunluluğundan dolayı hasta sayımız sınırlı kaldı. Ancak

literatürde bu tip kıyaslamaların çok daha az sayıda hasta üzerinde gerçekleştirildiği çalışmalar olduğu görülmektedir (68).

Hyalüronik matriks uygulanan gruptaki hastalara ort. 4.13 ± 0.23 ay sonunda, kontrol grubuna ise hyalüronik matriks uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı fark göstermeyecek şekilde ort. 4.09 ± 0.20 ay sonrasında implant cerrahileri başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiş olup ikinci bir cerrahi alan oluşturmadan, implant yuvalarından alınan 26 örnek önce mikro-BT ile sonra histomorfometrik olarak incelendi. Bekleme sürecimiz her iki grupta da benzer sürede idi.

Yapılan mikro-BT ve histomorfometri analizi sonucunda hyalüronik matriks uygulanan grupta kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı daha fazla ve daha hızlı yeni kemik oluştuğu görüldü. Farelerde yapılan kontrollü bir çalışmada bir tarafın sinonazal kavitesi hyalüronik asit ile doldurulurken diğer taraf boş bırakılmış ve hyalüronik asit uygulanan tarafta çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde kontrol grubuna göre belirgin oranda fazla yeni kemik rejenerasyonu görülmüştür (69). Yeni kemik oluşumunun daha fazla olması; hyalüronik asidin fizikokimyasal özellikleri sonucu mezenkimal hücrelerin migrasyonunu, diferansiasyonunu stimüle ederek osteoblastik aktiviteyi arttırmasına bağlanmıştır. Ayrıca hyalüronik asidin BMP-2 ve osteopontin gibi osteojenik proteinlerin ekspresyonunu da stimüle ettiği vurgulanmıştır. Mendes ve diğ. nin ratlarda yaptığı soket ogmentasyonu çalışmasında test defektlerine hyalüronik asit içerikli jel uygulanmış, kontrol defektleri ise boş bırakılmıştır (70). Yapılan immünohistokimyasal inceleme sonucunda test soketlerindeki erken trabeküler kemik depozisyonu hyalüronik asidin osteojenik proteinlerin ekspresyonunu arttırmasıyla açıklanmıştır. Aslan ve diğ. nin çalışmasında ise ratların tibialarında oluşturulan kontrol kavitelerinde allogreft kullanılmış, test kavitelerine ise hyalüronik asitle kombine allogreft uygulanmıştır (71). 40 gün sonra alınan örneklerde hyalüronik asit uygulanan kaviteler kemikle doluyken, kontrol kavitelerinin fibrokartilaginöz ve fibröz doku ile dolduğu görülmüştür. Bu sonuçlar çalışmamızda mikro-BT incelemesi ile elde edilen yeni kemik yüzdesi, yeni kemiğin grilik derecesi sonuçları ve histolojik sonuçlar ile uyum içindedir.

İnsanlarda hyalüronik matriksin kullanıldığı kemik içi defekt çalışmaları ve soket ogmentasyonu çalışmaları da çalışmamızın bulgularını destekler niteliktedir. Literatürde çalışmamızda olduğu gibi sinüs ogmentasyonunda hyalüronik asidin greft materyali ile kombine olarak kullanıldığı bir yayına rastlanılmamıştır. Ancak Schwarz ve diğ. nin yaptığı sinüs ogmentasyonu çalışmasında DFDBA hyalüronik asit taşıyıcı ile birlikte uygulanmış ve bu çalışmada gruplar dörde ayrılmıştır. 1. grupta sadece hyalüronik asit taşıyıcı içindeki DFDBA kullanılmış, 2. gruba 1. grupta kullanılan hyalüronik asit taşıyıcılı DFDBA' e ilave olarak sığır kaynaklı kemik grefti uygulanmıştır. 3. grupta hyalüronik asit taşıyıcı kullanılmadan DFDBA ile sığır kaynaklı kemik grefti kombinasyonu kullanılmış ve 4. gruba ise hyalüronik asit taşıyıcılı DFDBA ile Betatrikalsiyum Fosfat (β -TCP) kombinasyonu uygulanmıştır. En iyi sonuçlar ilk üç grupta tespit edilmiş olup tek başına hyalüronik asit taşıyıcı içinde DFDBA' in kullanıldığı grup ile DFDBA ve sığır kaynaklı kemik greftinin kombine olarak kullanıldığı gruplar arasında yeni kemik oluşumu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hyalüronik asit taşıyıcılı DFDBA ve β -TCP kombinasyonu kullanılan 4. grupta yeni kemik oluşumu diğer gruplara göre önemli derecede daha az bulunmuştur. Bu sonucu da araştırmacılar β -TCP' in daha erken rezorbe olması ile açıklamışlardır. DFDBA' in sadece hyalüronik asitle kullanımı sonucu kortikal kemiği andıran yoğunlukta kemik oluştuğu histolojik olarak tespit edilmiş olup implant yerleştirme tork değerlerinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgu çalışmamızın test grubunda kontrole göre anlamlı oranda yüksek görülen yeni kemiğin grilik derecesi sonuçlarıyla da uyumludur.

Schwarz ve diğ. nin çalışmasında DFDBA' in yalnız başına kullanılmasının uygulama kolaylığı ve yapısal direnç açısından yeterli olmadığı düşüncesiyle bu greft hyalüronik asit içerikli bir taşıyıcı ile uygulanmış ve hyalüronik asit taşıyıcının grefte verdiği macun kıvamının uygulama kolaylığı sağladığı, prosedür süresini kısalttığı sonucuna varılmıştır. Literatürdeki hyalüronik asidin kullanıldığı soket ogmentasyonu ve kemik içi defekt çalışmaları da hyalüronik asidin otojen greftin manüplasyonunu kolaylaştırdığını vurgulamaktadır. Çalışmamızda biz de hyalüronik asidin grefte macun kıvamı verdiğini ve çalışma süresini kısalttığını saptadık.

Literatürde Tip 1 kollajenin hücrede bağlandığı bölgeyi taklit eden peptidi içeren, sodyum hyalüronat taşıyıcı içindeki greftlerin (Pepgen P-15 Putty) sinüs ogmentasyonunda denendiği çalışmalar da vardır (72). Ancak bu çalışmalarda kontrol grubu bulunmamaktadır. Butz ve diğ. nin yaptığı çalışmada hyalüronik asit taşıyıcının sinüs ogmentasyonundaki etkinliğine yönelik bulgu bulunmamaktadır. Bu çalışmada daha çok Pepgen P-15 Putty' nin etkinliğine bakılmıştır. Emam ve diğ. de çalışmalarında Pepgen P-15 Putty kullanmışlar ve elde ettikleri olumlu sonuçları kullanılan grefte, sodyum hyalüronat taşıyıcı varlığına bağlamışlardır. Hyalüronik asidin greft partikülleri arasında boşluk yaratarak greft içine vasküler ve selüler invazyona olanak sağladığını belirtmişlerdir. Bu durumu da histolojik kesitlerdeki greft partikülleri arasında görülen vasküler boşluklar ve yüksek hücresele aktivite ile açıklamışlardır. Araştırmacılar hyalüronik asit taşıyıcının osteojenik, anjiyojenik potansiyeli olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızın histolojik sonuçlarında da benzer şekilde hyalüronik asitli doku iskelesi uygulanan test grubunda damardan zengin bağ dokusu görüldü.

Yaptığımız klinik çalışma sonucunda elde ettiğimiz örneklerde gerçekleştirilen mikro-BT ve histomorfometri incelemesi hyalüronik matriks uygulanan grupta daha hızlı ve daha fazla yeni kemik oluştuğunu gösterdi. Literatürde mikro-BT ve histomorfometri analizinin birbiriyle korele olduğunu savunan çok sayıda yayın bulunmaktadır(73-75). Bizim çalışmamızda da mikro-BT ve histomorfometri analizi benzer sonuçlar verdi.

Mikro-BT ve histomorfometri analizi sonucunda test grubunda greft yüzdesi kontrol grubundan daha yüksek değerler gösterdi. Sinüs ogmentasyonu sırasında hyalüronik matriksin grefte verdiği jel kıvamı, kullanılan greft miktarını test grubunda kontrol grubundakine göre azaltmasına rağmen ortaya çıkan bu sonuç hyalüronik matriksin at kaynaklı greftin rezorbsiyonunu azalttığı görüşünü desteklemektedir. Bu sonuç mikro-BT ile test grubunda elde edilen yüksek değerlerdeki greftin grilik derecesi ile de doğrulanmaktadır.

SMI; Hildebrand ve Ruegsegger tarafından geliştirilmiş, kemiğin mikro düzeyde yapısını gösteren göreceli bir indeks olup trabeküler kemiğin tabaka

benzeri görünümünden silindir benzeri görünüme geçişini karakterize eden bir indekstir (76). Bu indekste kemiğe 0 ile 3 aralığında değerler verilirken 0' a yakın değerler tabaka benzeri trabekülleri ve olgun kemiği, 3' e yakın değerler ise silindir benzeri trabekülleri ve gelişmekte olan kemiği temsil eder. Literatürde sinüs ogmentasyonu sonrası SMI' e bakan kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Huang ve diğ. nin otojen greftle yaptıkları sinüs ogmentasyonu çalışmasında ogmentasyondan 4 ay sonra alınan kemik biyopsileri üzerinde yapılan mikro-BT incelemesinde SMI değerleri çalışmamızdaki gibi 3' e yakın değerler göstermiştir (77). Dursun ve diğ. nin sinüs ogmentasyonu çalışmasında ise test grubuna poröz titanyum granüllü greft uygulanırken kontrol grubuna ise çalışmamızda kullandığımız at kaynaklı greft uygulanmıştır ve 6 aylık iyileşmeden sonra alınan örneklerde hem test hem de kontrol grubunda 3' e yakın SMI değerleri elde edilmiştir. Çalışmamızda da test ve kontrol grubunda elde edilen SMI değerleri 3' e yakın olup literatürdeki kısıtlı sayıdaki çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur.

Sinüs ogmentasyon prosedürlerinin başarısı; yeni oluşan kemiğin kalitesinin, miktarının değerlendirilmesinin yanısıra ogmentasyon bölgelerine yerleştirilen implantların uzun dönemli başarı oranlarıyla belirlenmektedir. Hasta konforu açısından implant yerleştirme için beklenen sürenin kısalığı da çok önemlidir. Ayrıca sinüs ogmentasyonu gibi girişimsel işlemlerde operasyon süresinin kısaltılması operasyon sonucunda oluşacak komplikasyonları azaltma açısından da kritik bir öneme sahiptir. Çalışmamızın sonuçları bir bütün olarak değerlendirilirse hyalüronik matriksin klinik olarak uygulama kolaylığı sağladığı görülmektedir. Hem mikro-BT sonuçları hem de histomorfometrik sonuçlar hyalüronik asidin daha başarılı sonuçlar verdiğini göstermiştir. Mikro-BT çalışmalarında oluşan gri alanlar hyalüronik asidin 4 ay sonunda halen bölgede var olduğunu işaret edebilir. Ayrıca histomorfometrik olarak hyalüronik asit grubunda bol sayıda osteoblastların görülmesi hyalüronik asitle kombine olarak kullanılan at kaynaklı greftlerin osteokondüktiften ziyade osteoindüktif bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Ancak tartışmamızda da belirtildiği gibi limitasyonlar nedeniyle denek sayımız kısıtlı kalmıştır. Çalışmamız bu

konuda yapılan ilk çalışmadır. Daha çok sayıda hasta ile yapılabilecek, implant başarı oranlarının değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda çift taraflı maksiller posterior diş eksikliği olan, iki aşamalı sinüs ogmentasyonu ve implant tedavisi gerektiren 13 hastanın rastgele seçilen bir tarafına at kaynaklı kemik grefti, diğer tarafına ise bu grefte ilave olarak hyalüronik asit kaynaklı matriks uygulandı. İmplant cerrahileri sırasında alınan kemik örnekleri önce mikro-BT ile, sonra histomorfometri ile incelenerek hyalüronik matriksin sinüs ogmentasyonundaki etkinliği ve histomorfometrik ölçümlerle mikro-BT yönteminin kemikteki gelişimi değerlendirmede fark yaratıp yaratmadığı değerlendirilmeye çalışıldı.

- 1- Yapılan mikro-BT analizi sonucunda hyalüronik matriks uygulanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek YKY ve GV-YK elde edilmiştir.
- 2- Histomorfometrik sonuçlar, mikro-BT sonuçlarına benzer şekilde test grubunda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek YKY gösterdi. Histolojik olarak hyalüronik asitli doku iskeleleri çevresinde görülen damardan zengin bağ dokusu ve komşuluğundaki matriks sentezleyen osteoblastlar hyalüronik matriksin osteoindüktif etkisi olabileceğini düşündürmektedir.
- 3- Mikro-BT incelemesi ile test grubunda anlamlı olarak daha yüksek değerlerde görülen GY hyalüronik matriksin at kaynaklı greftin rezorbsiyonunu azalttığını desteklemektedir.
- 4- Sinüs ogmentasyonu sırasında test grubunda at kaynaklı greft ile kombine kullanılan hyalüronik matriksin karışıma verdiği jel kıvamının uygulama kolaylığı sağladığı ve operasyon süresini kısalttığı gözlenmiştir. Bu durum işlem sonrası komplikasyonların azaltılması açısından fayda sağlayabilir.
- 5- Test grubunda oluşan yeni kemik miktarı; sinüs ogmentasyonunda kullanılan greft materyalleri üzerine yapılan derlemelerde otojen greft dışında en yüksek total kemik hacmine sahip olduğu vurgulanan ve rutinde sinüs ogmentasyonunda sıklıkla kullanılan deproteinize sığır kaynaklı kemik greftinin gösterdiği yeni kemik miktarına benzer orandadır (78, 79). Bu greft

materyallerinin kullanıldığı sinüs augmentasyon prosedürlerinde kemik iyileşmesi için en az 6 ay beklenirken bizim çalışmamızda test grubunda ort. 4.13 ± 0.23 ay beklenmiştir. Bu süre hasta konforu açısından daha kabul edilebilir bir süredir.

- 6- Sinüs augmentasyon prosedürlerinin başarısı; yeni oluşan kemiğin kalitesinin, miktarının değerlendirilmesinin yanısıra augmentasyon bölgelerine yerleştirilen implantların uzun dönemli başarı oranlarıyla belirlenmektedir. Hyalüronik matriksin sinüs augmentasyonundaki etkinliğinin değerlendirilmesi için örnek sayısının daha fazla olduğu, implant başarı oranlarının değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Misch CE. Contemporary Implant Dentistry. 3rd edition ed: St Louis (MO): Mosby Elsevier; 2008.
2. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *International journal of oral surgery*. 1981;10(6):387-416.
3. Mohan N, Wolf J, Dym H. Maxillary sinus augmentation. *Dental clinics of North America*. 2015;59(2):375-88.
4. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *Journal of oral surgery (American Dental Association : 1965)*. 1980;38(8):613-6.
5. Jensen OT, Shulman LB, Block MS, Iacono VJ. Report of the Sinus Consensus Conference of 1996. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1998;13 Suppl:11-45.
6. Moseley R, Waddington RJ, Embery G. Hyaluronan and its potential role in periodontal healing. *Dental update*. 2002;29(3):144-8.
7. de Araujo Nobre M, Cintra N, Malo P. Peri-implant maintenance of immediate function implants: a pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine. *International journal of dental hygiene*. 2007;5(2):87-94.
8. Mendes RM, Silva GA, Lima MF, Calliari MV, Almeida AP, Alves JB, et al. Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats. *Archives of oral biology*. 2008;53(12):1155-62.
9. Baldini A, Zaffe D, Nicolini G. Bone-defects healing by high-molecular hyaluronic acid: preliminary results. *Annali di stomatologia*. 2010;1(1):2-7.
10. Vanden Bogaerde L. Treatment of infrabony periodontal defects with esterified hyaluronic acid: clinical report of 19 consecutive lesions. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2009;29(3):315-23.
11. Briguglio F, Briguglio E, Briguglio R, Cafiero C, Isola G. Treatment of infrabony periodontal defects using a resorbable biopolymer of hyaluronic acid: a randomized clinical trial. *Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)*. 2013;44(3):231-40.
12. Ballini A, Cantore S, Capodiferro S, Grassi FR. Esterified hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects. *International journal of medical sciences*. 2009;6(2):65-71.
13. Schwartz Z, Goldstein M, Raviv E, Hirsch A, Ranly DM, Boyan BD. Clinical evaluation of demineralized bone allograft in a hyaluronic acid carrier for sinus lift augmentation in humans: a computed tomography and histomorphometric study. *Clinical oral implants research*. 2007;18(2):204-11.
14. Bernhardt R, Kuhlisch E, Schulz MC, Eckelt U, Stadlinger B. Comparison of bone-implant contact and bone-implant volume between 2D-histological sections and 3D-SRmicroCT slices. 2012/04/12 ed2012. 237-47; discussion 47-8 p.
15. Becktor JP, Isaksson S, Sennerby L. Survival analysis of endosseous implants in grafted and nongrafted edentulous maxillae. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2004;19(1):107-15.
16. Branemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen O, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery Supplementum*. 1977;16:1-132.

17. Linkow LI. Endosseous oral implantology: a 7-year progress report. *Dental clinics of North America*. 1970;14(1):185-99.
18. Villanueva-Alcojol L, Monje F, Gonzalez-Garcia R, Moreno C, Monje A. Characteristics of newly formed bone in sockets augmented with cancellous porous bovine bone and a resorbable membrane: microcomputed tomography, histologic, and resonance frequency analysis. *Implant dentistry*. 2013;22(4):380-7.
19. Kuhl S, Brochhausen C, Gotz H, Filippi A, Payer M, d'Hoedt B, et al. The influence of bone substitute materials on the bone volume after maxillary sinus augmentation: a microcomputerized tomography study. *Clinical oral investigations*. 2013;17(2):543-51.
20. Tatum H, Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dental clinics of North America*. 1986;30(2):207-29.
21. Summers RB. A new concept in maxillary implant surgery: the osteotome technique. *Compendium (Newtown, Pa)*. 1994;15(2):152, 4-6, 8 passim; quiz 62.
22. Cosci F, Luccioli M. A new sinus lift technique in conjunction with placement of 265 implants: a 6-year retrospective study. *Implant dentistry*. 2000;9(4):363-8.
23. Kfir E, Kfir V, Mijiritsky E, Rafaeloff R, Kaluski E. Minimally invasive antral membrane balloon elevation followed by maxillary bone augmentation and implant fixation. *The Journal of oral implantology*. 2006;32(1):26-33.
24. Garcia-Denche JT, Wu X, Martinez PP, Eimar H, Ikbal DJ, Hernandez G, et al. Membranes over the lateral window in sinus augmentation procedures: a two-arm and split-mouth randomized clinical trials. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(11):1043-51.
25. Miloro M GG, Larsen P, et al. *Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery* 2nd edition ed. Shelton (CT): People's Medical Publishing House 2004.
26. Nkenke E, Stelzle F. Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: a systematic review. *Clinical oral implants research*. 2009;20 Suppl 4:124-33.
27. Jensen T, Schou S, Stavropoulos A, Terheyden H, Holmstrup P. Maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss or Bio-Oss mixed with autogenous bone as graft: a systematic review. *Clinical oral implants research*. 2012;23(3):263-73.
28. Al-Nawas B, Schiegnitz E. Augmentation procedures using bone substitute materials or autogenous bone - a systematic review and meta-analysis. *European journal of oral implantology*. 2014;7 Suppl 2:S219-34.
29. Benic GI, Hammerle CH. Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontology 2000*. 2014;66(1):13-40.
30. Cordioli G, Mazzocco C, Schepers E, Brugnolo E, Majzoub Z. Maxillary sinus floor augmentation using bioactive glass granules and autogenous bone with simultaneous implant placement. Clinical and histological findings. *Clinical oral implants research*. 2001;12(3):270-8.
31. Gomes KU, Carlini JL, Biron C, Rapoport A, Dedivitis RA. Use of allogeneic bone graft in maxillary reconstruction for installation of dental implants. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2008;66(11):2335-8.
32. Esposito M, Grusovin MG, Rees J, Karasoulos D, Felice P, Alissa R, et al. Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus. *The Cochrane Library*. 2010.
33. Wallace SS, Froum SJ. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. 2003;8(1):328-43.

34. Lambert F, Leonard A, Drion P, Sourice S, Layrolle P, Rompen E. Influence of space-filling materials in subantral bone augmentation: blood clot vs. autogenous bone chips vs. bovine hydroxyapatite. *Clinical oral implants research*. 2011;22(5):538-45.
35. Esposito M, Felice P, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;5:Cd008397.
36. Jamjoom A, Cohen RE. Grafts for Ridge Preservation. *Journal of functional biomaterials*. 2015;6(3):833-48.
37. Freitas RM, Spin-Neto R, Junior EM, Pereira LAVD, Wikesjö UM, Susin C. Alveolar Ridge and Maxillary Sinus Augmentation Using rhBMP-2: A Systematic Review. *Clinical implant dentistry and related research*. 2015;17(S1):e192-e201.
38. Simonpieri A, Choukroun J, Del Corso M, Sammartino G, Ehrenfest DMD. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant dentistry*. 2011;20(1):2-12.
39. Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D. Osteotome-mediated sinus floor elevation using only platelet-rich fibrin: an early report on 110 patients. *Implant dentistry*. 2010;19(5):447-56.
40. Pirnazar P, Wolinsky L, Nachnani S, Haake S, Piloni A, Bernard GW. Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. *Journal of periodontology*. 1999;70(4):370-4.
41. Benedetti L, Cortivo R, Berti T, Berti A, Pea F, Mazzo M, et al. Biocompatibility and biodegradation of different hyaluronan derivatives (Hyaff) implanted in rats. *Biomaterials*. 1993;14(15):1154-60.
42. El-Sayed KMF, Dahaba MA, Aboul-Ela S, Darhous MS. Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial. *Clinical oral investigations*. 2012;16(4):1229-36.
43. Muller R, Hahn M, Vogel M, Dellling G, Ruegsegger P. Morphometric analysis of noninvasively assessed bone biopsies: comparison of high-resolution computed tomography and histologic sections. *Bone*. 1996;18(3):215-20.
44. Johansson LA, Isaksson S, Bryington M, Dahlin C. Evaluation of bone regeneration after three different lateral sinus elevation procedures using micro-computed tomography of retrieved experimental implants and surrounding bone: a clinical, prospective, and randomized study. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2013;28(2):579-86.
45. Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, Jesion G, Kleerekoper M. The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1989;4(1):3-11.
46. Jiang Y, Zhao J, Liao EY, Dai RC, Wu XP, Genant HK. Application of micro-CT assessment of 3-D bone microstructure in preclinical and clinical studies. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2005;23 Suppl:122-31.
47. Kuhl S, Gotz H, Brochhausen C, Jakse N, Filippi A, d'Hoedt B, et al. The influence of substitute materials on bone density after maxillary sinus augmentation: a microcomputed tomography study. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2012;27(6):1541-6.
48. Gonzalez-Garcia R, Monje F. The reliability of cone-beam computed tomography to assess bone density at dental implant recipient sites: a histomorphometric analysis by micro-CT. *Clinical oral implants research*. 2013;24(8):871-9.

49. Park YS, Yi KY, Lee IS, Jung YC. Correlation between microtomography and histomorphometry for assessment of implant osseointegration. *Clinical oral implants research*. 2005;16(2):156-60.
50. Moghaddam RF, Cheriet M. AdOtsu: An adaptive and parameterless generalization of Otsu's method for document image binarization. *Pattern Recognition*. 2012;45(6):2419-31.
51. Sahoo PK, Soltani S, Wong AK. A survey of thresholding techniques. *Computer vision, graphics, and image processing*. 1988;41(2):233-60.
52. Liao P-S, Chen T-S, Chung P-C. A fast algorithm for multilevel thresholding. *J Inf Sci Eng*. 2001;17(5):713-27.
53. Sahoo PK, Farag A, Yeap Y-P, editors. Threshold selection based on histogram modeling. *Systems, Man and Cybernetics, 1992, IEEE International Conference on*; 1992: IEEE.
54. Level Otsu N. A threshold selection method from gray-level histogram. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*. 1979;9(1):62-6.
55. Lu M, Rabie A. Quantitative assessment of early healing of intramembranous and endochondral autogenous bone grafts using micro-computed tomography and Q-win image analyzer. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;33(4):369-76.
56. Butz F, Bächle M, Ofer M, Marquardt K, Kohal RJ. Sinus augmentation with bovine hydroxyapatite/synthetic peptide in a sodium hyaluronate carrier (PepGen P-15 Putty): a clinical investigation of different healing times. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2010;26(6):1317-23.
57. Dursun E, Dursun CK, Eratalay K, Orhan K, Celik HH, Tozum TF. Do Porous Titanium Granule Grafts Affect Bone Microarchitecture at Augmented Maxillary Sinus Sites? A Pilot Split-Mouth Human Study. *Implant dentistry*. 2015;24(4):427-33.
58. Scarano A, Piattelli A, Assenza B, Quaranta A, Perrotti V, Piattelli M, et al. Porcine bone used in sinus augmentation procedures: a 5-year retrospective clinical evaluation. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2010;68(8):1869-73.
59. Cakir M, Karaca IR, Firat A, Kaymaz F, Bozkaya S. Experimental evaluation of the effects of Ankaferd Blood Stopper and collagenated heterologous bone graft on bone healing in sinus floor augmentation. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2015;30(2):279-85.
60. Barone A, Crespi R, Aldini NN, Fini M, Giardino R, Covani U. Maxillary sinus augmentation: histologic and histomorphometric analysis. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2005;20(4):519-25.
61. Scarano A, Piattelli A, Perrotti V, Manzon L, Iezzi G. Maxillary sinus augmentation in humans using cortical porcine bone: a histological and histomorphometrical evaluation after 4 and 6 months. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2011;13(1):13-8.
62. Xu H, Shimizu Y, Onodera K, Ooya K. Long-term outcome of augmentation of the maxillary sinus using deproteinised bone particles experimental study in rabbits. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2005;43(1):40-5.
63. Park JW, Ko HJ, Jang JH, Kang H, Suh JY. Increased new bone formation with a surface magnesium-incorporated deproteinized porcine bone substitute in rabbit calvarial defects. *Journal of biomedical materials research Part A*. 2012;100(4):834-40.
64. Stavropoulos A. Deproteinized bovine bone xenograft. *Musculoskeletal Tissue Regeneration*: Springer; 2008. p. 119-51.

65. Orsini G, Scarano A, Piattelli M, Piccirilli M, Caputi S, Piattelli A. Histologic and ultrastructural analysis of regenerated bone in maxillary sinus augmentation using a porcine bone-derived biomaterial. *Journal of periodontology*. 2006;77(12):1984-90.
66. Nevins M, Heinemann F, Janke UW, Lombardi T, Nisand D, Rocchietta I, et al. Equine-derived bone mineral matrix for maxillary sinus floor augmentation: a clinical, radiographic, histologic, and histomorphometric case series. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2013;33(4):483-9.
67. Butz F, Bachle M, Ofer M, Marquardt K, Kohal RJ. Sinus augmentation with bovine hydroxyapatite/synthetic peptide in a sodium hyaluronate carrier (PepGen P-15 Putty): a clinical investigation of different healing times. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2011;26(6):1317-23.
68. Huang H-L, Hsu J-T, Chen MY, Liu C, Chang C-H, Li Y-F, et al. Microcomputed tomography analysis of particulate autogenous bone graft in sinus augmentation at 5 months: differences on bone mineral density and 3D trabecular structure. *Clinical oral investigations*. 2013;17(2):535-42.
69. Kang MK, Sison J, Pilloni A, Bernard GW. Low molecular weight hyaluronic acid enhances osteogenesis of adult rat bone marrow cells in vitro. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ORAL BIOLOGY*. 1998;23(3):149-56.
70. Mendes RM, Silva GA, Lima MF, Calliari MV, Almeida AP, Alves JB, et al. Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats. *archives of oral biology*. 2008;53(12):1155-62.
71. Aslan M, Şimşek G, Dayi E. The effect of hyaluronic acid-supplemented bone graft in bone healing: experimental study in rabbits. *Journal of biomaterials applications*. 2006;20(3):209-20.
72. Emam H, Beheiri G, Elsalanty M, Sharawy M. Microcomputed tomographic and histologic analysis of anorganic bone matrix coupled with cell-binding peptide suspended in sodium hyaluronate carrier after sinus augmentation: a clinical study. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2011;26(3):561-70.
73. Bernhardt R, Kuhlisch E, Schulz MC, Eckelt U, Stadlinger B. Comparison of bone-implant contact and bone-implant volume between 2D-histological sections and 3D SR μ CT slices. *Eur Cell Mater*. 2012;23:237-48.
74. Stiller M, Rack A, Zabler S, Goebbels J, Dalugge O, Jonscher S, et al. Quantification of bone tissue regeneration employing beta-tricalcium phosphate by three-dimensional non-invasive synchrotron micro-tomography--a comparative examination with histomorphometry. *Bone*. 2009;44(4):619-28.
75. Bernhardt R, Scharnweber D, Muller B, Thurner P, Schliephake H, Wyss P, et al. Comparison of microfocus- and synchrotron X-ray tomography for the analysis of osteointegration around Ti6Al4V implants. *Eur Cell Mater*. 2004;7:42-51; discussion
76. Hildebrand T, Rügsegger P. A new method for the model-independent assessment of thickness in three-dimensional images. *Journal of microscopy*. 1997;185(1):67-75.
77. Huang HL, Chen MY, Hsu JT, Li YF, Chang CH, Chen KT. Three-dimensional bone structure and bone mineral density evaluations of autogenous bone graft after sinus augmentation: a microcomputed tomography analysis. *Clinical oral implants research*. 2012;23(9):1098-103.
78. John HD, Wenz B. Histomorphometric analysis of natural bone mineral for maxillary sinus augmentation. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2004;19(2):199-207.
79. Froum SJ, Wallace SS, Cho SC, Elian N, Tarnow DP. Histomorphometric comparison of a biphasic bone ceramic to anorganic bovine bone for sinus

augmentation: 6- to 8-month postsurgical assessment of vital bone formation. A pilot study. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2008;28(3):273-81.

EKLER

EK 1: Etik Kurul Onay Belgesi

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sinüs Ogmentasyonunda Hayvansal Kaynaklı Greftle Beraber Kullanılan Hyalüronik Matrisin Etkinliğinin Histomorfometrik Olarak ve Microbt Yöntemiyle Değerlendirilmesi
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/> 05.05.2014 imza tarihli
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>
	İLAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2014/08 - 16 (KA-14030)	Tarih: 07.08.2014 (İlk değerlendirme tarihi: 12.06.2014)
	Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Erhan DURSUN'un sorumlu araştırmacısı olduğu, Prof.Dr. Feriha ÇAĞLAYAN, Prof.Dr. Burak DEMİRALP, Prof.Dr. H. Hamdi ÇELİK, Prof.Dr. Petek KORKUSUZ, Dr. Elif BİL.GİÇ, Dt. Ezgi DOĞAN ve Dt. Eda Didem YALÇIN ile birlikte çalışacakları "Sinüs Ogmentasyonunda Hayvansal Kaynaklı Greftle Beraber Kullanılan Hyalüronik Matrisin Etkinliğinin Histomorfometrik Olarak ve Microbt Yöntemiyle Değerlendirilmesi" başlıklı proje öneri dosyası ile ilgili belge ve dokümanlar, araştırmamın/çalışmamın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, tıbbi etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına karar verilmiştir. "Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik" madde 2 gereğince "İlaç Dışı Klinik Araştırmalar"ın Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na sunulması gerekmemektedir .	

ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Başkan: Prof. Dr. F. Alev TÜRKER						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi		Katılım*		İznu
Prof. Dr. F. Alev Türker Başkan	İç İst. Onkoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Zafer Çehreli, Başkan Yardımcısı	Pedodonti	Hacettepe Ü. Dişhek. F.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mutlu Hayran, Raportör	Epidemiyoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fatma Gümruk	Çocuk Sağl. ve Hst. Hematoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Murat Yurdakök	Çocuk Sağl. ve Hst. Neonatoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Türkan Eldem	Far. Biyoteknoloji	Hacettepe Ü. Ezc. F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nilgün Sayınalp	İç Hst. Hematoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nürten Akarsu	Tıbbi Genetik	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ayşe Küçükdeveci	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Ankara Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZINLI
Prof. Dr. Nuket Örnek Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Uğur	Biyofizik	Ankara Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZINLI
Prof. Dr. Ümit Yaşar	Farmakoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Erdem Karabulut	Biyoistatistik	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Meltem Onurlu	Hukuk	Hacettepe Ü. Hukuk Müşavirliği	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Ç. Ziya Akşaglayan	Hukuk	Emekli (sivil üye)	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZINLI

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. F. Alev TÜRKER
İmza:

Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzası bulunmalıdır.