

278953

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ORO - ANTRAL İLİŞKİLERİN
KOLLAGEN XENOGREFT (ZENODERM) İLE KAPATILMASININ
KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ VE DOKU - GREFT UYUMUNUN
HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ**

Ağız - Diş - Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı
D O K T O R A T E Z İ

Dt. ERDAL ERGÜNOL

ANKARA — 1986

37

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ORO-ANTRAL İLİŞKİLERİN
KOLLAGEN XENOGREFT (ZENODERM) İLE KAPATILMASININ
KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ VE DOKU - GREFT UYUMUNUN
HISTOPATOLOJİK İNCELENMESİ

Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı
D O K T O R A T E Z İ

Dr. ERDAL ERGÜROL

Rehber Öğretim Üyesi : Doç. Dr. FERDA TAŞAR

ANKARA - 1986

İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa No.

Giriş	1
Genel Bilgiler	3
Gereç ve Yöntem	19
Bulgular	28
Tartışma	38
Sonuçlar	47
Özet	49
Kaynaklar	51

G İ R İ Ő

Organizmada büyüme ve gelişme sonucu bazı anatomik oluşumlar arasında geçiş kısıtlanır veya önlenir. Bu gibi durumlar normal fonksiyonların görülebilmesi için organizma yararınadır, bozulduğunda organizmanın zararına olacaktır.

Maksiller sinüs (antrum) ile ağız boşluğu (oral kavite) yakın komşuluğu olan, ancak fonksiyonlarını ilişkisiz sürdürmesi gereken iki ayrı anatomik boşluktur. İçsel ve dışsal etkenlerle iki boşluğun bir yolla birleşmesine "oro-antral ilişki" adı verilir. Bu ilişki kronikleşirse patolojik bir yol oluşur ki, bu yola da "oro-antral fistül" denir.

Oro-antral ilişkiler Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisinde sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir. Bu ilişki bazan basit bir diş çekiminin kaçınılmaz sonucu olabileceği gibi, üst çeneye ait travmatik veya geniş bir cerrahi yaklaşımın sonucu da olabilir. Oro-antral ilişkiler hemen kapatılmazsa maksiller sinüs mukozasında irreversibl inflamatuvar değişikliklere bağlı gelişen bazı yakınmalara ve komplikasyonlara yol açacaktır^{16,21,29}.

Oro-antral ilişkilerin etkin ve başarılı bir şekilde kapatılması için bugüne kadar değişik flep yöntemleri ve greft materyalleri uygulanmıştır. Bu çalışmalarda amaç, daima oro-antral ilişkinin kapatılmasında daha önceliklere oranla ideal olanın bulunması olmuştur.

Fonksiyonel işlevler sonucu ağız dokularının immobilize olmamaları, anatomik yapıların korunması, postoperatif komplikasyonların azaltılması,

cerrahi yonteme bağlı travmanın ve skar formasyonunun önlenmesi kural olarak alındığında; oro-antral ilişkilerin kapatılmasında greft materyallerinin kullanılması değişik flep yöntemleri yerine seçim nedeni olmaktadır.

Ağız cerrahisinde uygulanan greft materyallerinden beklenen; uygulandığı doku ile uyumlu olması, hızla defektin onarımını sağlaması, inflamatuvar ve hipersensitivite reaksiyonlarına yol açmamasıdır.

Son yıllarda genel cerrahi, nöroşirürji, dermatoloji, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, jinekoloji gibi tıbbın çeşitli alanlarında yapılan orijinal çalışmalarda kollagen greft materyallerinin başarılı sonuçlar verdiği dikkati çekmektedir^{7,24,42,47}. Yapılan çalışmalarla ağız dokularında oluşan defektlerin onarımında da kollagen greft materyallerinden kollagen xenogreft, otojen deri ve mukoza greftlerinin yerine kullanılacak uygun bir alternatif olarak gösterilmektedir^{12,36}. Ağız cerrahisi alanında önemli bir komplikasyon olan oro-antral ilişkilerin kapatılmasında kollagen xenogreft ile yapılan kapsamlı bir çalışmanın olmaması ise dikkati çekicidir.

Araştırmamız bu boşluğu doldurmak düşüncesiyle kollagen greft materyali "zenoderm" in, oro-antral ilişkilerin kapatılmasındaki klinik etkinliğinin yanısıra çevre dokuda ne denli histopatolojik değişiklik oluşturacağını incelemesi amacıyla yönelik planlanmıştır.

G E N E L B İ L G İ L E R

Paranasal sinüsler burun boşluğunun çevresinde ve bu boşlukla ilişkisi olan anatomik yapılardır. Paranasal sinüsler maksiller, frontal, sfenoid ve etmoidal sinüslerin genel adıdır.

Paranasal sinüslerin bilinen fonksiyonları :

- . Kafanın ön kısmındaki kemikler arasında yer alarak ağırlığı azaltır ve dengenin sağlanmasına yardımcı olurlar.
- . Ses rezonansında rol oynarlar.
- . Solunan havanın ısınıp nemlenmesini sağlarlar.
- . Maksiller ve etmoidal sinüsler solunan havanın olfaktör olana düzenli dağılımını sağlayarak koku alma fonksiyonuna yardımcı olurlar.

MAKSİLLER SİNÜS

Maksiller sinüs paranasal sinüslerin en büyüğüdür ve ilk kez 17.nci yüzyılda İngiliz anatomist Nathaniel Highmore tarafından tanımlandığı için Highmore boşluğu adı ile de bilinir³⁰.

. E m b r i y o l o j i s i :

Maksiller sinüs intrauterin yaşamın yaklaşık üçüncü ayında meatus nasi medianın müköz membranının laterale evaginasyonu ile oluşur. Bu girinti maksiller sinüse ait ilk oluşumdur ve ileride meatus nasi mediyayı

maksiller sinüse bağlayan "hiatus sinüs maksillaris" i oluşturacaktır. Doğumda burunun lateral duvarında bulunan yaklaşık 2 cm uzunluğunda, 1 cm genişliğinde ve 1 cm yüksekliğinde bir boşluktur⁴⁶. Havalanmanın başlama-sıyla boyutları da giderek artar. Maksiller sinüs kavitesi maksimum boyutlarına yaklaşık olarak 15-18 yaşlarında ulaşır ki, bu dönem ikinci dentisyona ait dişlerin (üçüncü molarlar dışında) sürdükleri dönemdir. Böylece maksiller sinüs normal boyutlarına kalıcı dişlerin sürmesi ile ulaşır.

Histolojik olarak maksiller sinüs siliaları ve müköz bezleri içeren titrek tüylü silindirik epitelle örtülüdür. Silialar ve bezler sinüsün direnajında önemli rol oynarlar.

. A n a t o m i s i :

Maksiller sinüs piramit şeklindedir ve maksillanın korpusunda çift taraflı olarak yer alır. Nazal kavitenin lateral duvarı sinüs maksillarisin bazını oluşturur. Apeksi maksillanın zigomatik prosesine uzanır. Tavanını orbital kavitenin tabanı ve infraorbital kanal oluşturur. Tabanında maksiller alveoler proses vardır. Maksiller sinüs fasiyal, infraorbital, palatinal arter ve dalları ile beslenir. Lenfatik direnaji submandibuler lenf nodlarıdır. İnervasyonunu N. infraorbitalis, N. alveolaris superior medius ve N. alveolaris superior posterior sağlar⁶⁰.

Maksiller sinüsün büyüklüğü kişiye göre değişebilir, hatta aynı kişide iki sinüs farklılık gösterebilir. Maksiller sinüsün ortalama boyutları vertikal 3.5 cm, transvers 2.5 cm ve antero-posterior 3.2 cm dir. Ortalama hacmi ise 10-20 ml arasındadır^{20,30}. Maksiller sinüsle üst dişler arasında sinüs tabanını oluşturan kemik duvar vardır. Bu duvar maksiller sinüse invajine kökler arasında kağıt inceliğinde olabildiği gibi,

tamamen ortadan kalkmış olabilir, yani kökle sinüs arasında antral müköz membran vardır. Ender olarak da diş kökleri doğrudan sinüs içerisinde-
dir¹⁶.

Maksiller sinüsle üst dişlerin köklerinin ilişki sıklığı sıralan-
dığında :

- . Üst 1. molar
- . üst 2. molar
- . üst 2. premolar
- . üst 3. molar
- . üst 1. premolar
- . ender olarak üst kanin

Maksiller sinüsle maksiller molar ve premolar dişler arasındaki
yakınlık ilgili dişlerin çekimi sırasında maksiller sinüs açılmasını ha-
zırlayıcı önemli etkidir. Açılma nedenleri sıralandığında^{2,29,57} ;

- . Kök ucu maksiller sinüsün içinde olan dişlerin çekimi ile,
- . Lamina duranın pulpal hastalığa bağlı olarak kaybı ve kök uçları-
nın yalnız antral müköz membran ile kaplı olduğu durumlarda (özel-
likle çekim sonrası küretaj sonucu epitelin yırtılması ile),
- . Çekim sırasında kırılan veya kalıntı bir kökün çıkarılması için
uğraşılırken sinüsün açılması veya kökün sinüse kaçması ile,
- . Gömülü üçüncü azıların cerrahi çekimi sırasında sinüse itilmesi
ile,
- . Özellikle bukkal pozisyonadaki gömülü üst azı dişlerinin çekimi
sırasında sinüs ön duvarının delinmesi ile,
- . Diş çekimi sırasında aşırı ve yanlış kuvvet uygulayarak alveoler
oluşumdan birkaç dişi içeren geniş bir segmentin (özellikle tüber
maksillanın) kırılıp, sinüs epitelinin yırtılması ile,

- . Büyük maksiller kist veya neoplazmların cerrahi çıkarılmaları ile.

Bu nedenler arasında oro-antral ilişkilerin oluşmasında en sık karşılaşılan kırılan bir kökün çıkarılırken sinüse itilmesidir.

Maksiller sinüs muayenesi :

- . Antroskopi : antroskop ile sinüs içi ışıklandırılarak yapılır.
- . Transüliminasyon : karanlık odada ışıkla yapılır. Sağlıklı sinüste pembe renk ışık alınır. İçi herhangi bir nedenle dolu olan sinüste ya koyu renk ışık alınır ya da hiç ışık alınmaz.
- . Radyolojik muayene : Maksiller sinüse ait en net görüntü Water's grafisi ile elde edilir. Panoramik ve periapikal radyogramlar destekleyicidir.

Oro-antral ilişkiyi tanıttıcı bulgular^{23,30,57} :

I. Erken bulgular

- . Ağızdan alınan sıvıların burundan gelmesi,
- . Burun kanaması,
- . Soketten hava gelmesi,
- . Ses rezonansının değişmesi,
- . Sigara içerken rahatsız olma,

II. Geç bulgular

- . Tat duyusunda değişiklik,
- . Yarım baş ağrısı,
- . İlgili alanda duyarlılık,
- . Burundan sıvı veya püy gelmesi.

Oro-antral ilişkiler bu bulguların tamamını veya bir kısmını verebildiği gibi asemptomatikte olabilir. Enfeksiyon olmadığında kapatılma

işlemi hemen gerçekleştirilmelidir. Enfeksiyon varsa veya hasta daha önceden var olan bir oro-antral fistül için başvurmuşsa gerekli medikal tedaviyi izleyerek oro-antral ilişki kapatma yöntemlerinden herhangi biriyle kapatılma işlemi yapılmalıdır.

Oro-antral ilişki kapatılmadığında gelişebilecek komplikasyonlar^{30,57} :

- . Vücutta sürekli bir fokal enfeksiyon kaynağı,
- . Maksiller sinüs enfeksiyonuna bağlı otitis media,
- . Maksiller sinüs enfeksiyonuna bağlı rhinitis,
- . Ender olarak kavernoöz sinüs trombozu,
- . Enfeksiyon ve doku nekrozuna bağlı halitosis,
- . Enfeksiyona bağlı osteomyelitis.

Literatürde oro-antral ilişki kapatılmasında uygulanan çeşitli yöntemler vardır^{13,16,20,21,28-30,33,57,58,61,62,64}. Ancak bu yöntemlerin tek başına veya bir diğeri ile karşılaştırıldığında avantaj ve dezavantajları da tartışılabilir niteliktedir^{21,29,31,48,52,63}.

Oro-antral ilişkilerin kapatılmasında uygulanan yöntemler :

- . Basit yaklaştırma yöntemi,
- . Bukkal çevirme yöntemi,
- . Bukkal kaydırma yöntemi,
- . Palatinal saplı flep yöntemi,
- . Çift yönlü köprü flebi yöntemi^{9,23,30,48,57},
- . Vestibuler ikili flep yöntemi^{57,58},
- . Bukkal fat pad yöntemi¹³,
- . Kombine bukkal ve ters palatal flep yöntemi⁶⁶,
- . Greft yöntemi.

Bu yöntemler arasında klinik geçerliliği bilinen flep yöntemlerine kısaca, araştırma konumuzun temelini oluşturan greft yöntemine kapsamlı olarak değinildiğinde;

. Basit yaklaştırma flep yöntemi

Maksiller sinüsün ani ve çok küçük açılmalarında sıklıkla seçilen yöntemdir^{2,17}. İlgili alandan kaldırılan trapez şeklindeki bir fleple oro-antral ilişki kapatılmasında hemostatik ajanların destekleyici etkisinden de yararlanılır^{30,57}.

. Bukkal kaydırma flep yöntemi

Berger tarafından ortaya konulan, daha sonra geliştirilen bu yöntemin başarı oranı tam olarak nitelendirilmektedir^{16,21,23,29,33,52,62,64}. Ancak kaldırılan flebin periosteal insizyonla esnekleştirilerek oro-antral ilişkinin kapatılmasında vestibul derinliğin sığlaşması dezavantajdır^{21,28,61,64}. Bu nedenle çeşitli modifikasyonları geliştirilmiştir^{20,32,43}.

. Bukkal çevirme flep yöntemi

İlk kez Kazanjian tarafından uygulanan yöntemden çok büyük olmayan oro-antral ilişkilerde yararlanılır. Vestibul dışından dil şeklinde kaldırılan bir flebin oro-antral ilişki üzerine çevrilerek yerleştirilmesini öngörür^{9,57}.

. Palatinal saplı flep yöntemi

Pichler tarafından geliştirilerek klinik uygulamaya giren bu yöntem geniş oro-antral ilişkilerde endikedir³. Palatinalden kaldırılan flebin; iyi kanlanma, sağlam yapı ve yerleşim kolaylığı gibi özellikleri göstermesi oro-antral ilişkinin giderilmesinde başarı şansını arttırmak-

tadır^{17,23,30,31,58,61}. Son yıllarda yapılan çalışmalarda çeşitli modifikasyonları önerilmektedir^{26,65}.

. Greft yöntemi

Ağız cerrahisinde oro-antral ilişkilerin kapatılmasında flep yöntemlerinin yanısıra son yıllarda çeşitli greftler ve implantlar denemekte ve başarı oranı tartışılmaktadır. Greft ve implantlara yönelik çalışmaların artmasında bu yöntemde;

- . fonksiyonel işlevler sonucu ağız dokularının immobilize olmaması,
- . cerrahi yonteme bağlı oluşan travmanın ve enfeksiyon olasılığının az olması,
- . ağıza ait dokuların anatomik yapılarının orijinalliğini koruması,
- . uygulama kolaylığı ve postoperatif sürenin kısa olması,
- . anemi ve dehidratasyona yol açabilecek dolaşım sal nedenlerin etkinliğinin az olması önemli rol oynamaktadır.

Canlı dokuların nakline greft veya transplant, cansız veya canlı olup da daha sonra cansız kalan dokuların nakline implant adı verilir.

Greft materyalleri dört grupta sınıflandırılır^{10,18,53} :

- I- İzogenik greft (isogreft) : Genetik olarak aynı yapıdaki bireylerden, ikizlerden alınan greftler.
- II- Otojenik greft (otogreft) : Aynı bireyde bir yerden başka bir yere nakledilen greftler.
- III- Allojenik greft (Homogreft) : Aynı türden ancak genetik olarak birbirinden ayrı canlılardan alınan greftler.
- IV- Xenogreft (Heterogreft) : Farklı türdeki canlılardan alınan greftler.

Literatürde taze otojen doku ideal greft materyali olarak tanımlanmaktadır. Ancak otojen greft dokusunun bazı dezavantajlarının üzerinde durmak gerekir. Şöyle ki; verici alanın sınırlı olması, greftin uygulamasında alıcı alanda olabilecek skar formasyonu, greftin absorpsiyonu ve enfeksiyonu önemli özelliklerdir. Bu nedenle son yıllarda çeşitli kollagen implantların uygulanması orijinallik ve önem kazanmıştır¹⁰.

Literatürde oro-antral ilişkilerin giderilmesinde implant ve greft materyali olarak tantalyum plak, altın plak, yumuşak polimetil metakrilat, kansellöz kemik, fibrin seal, dura xenogreft ve kollagen xenogreftin denendiği ve özelliklerinin rapor edildiği görülmektedir^{1,6,8,9,22,35,38,44,39,50,55,56,59}.

Oro-antral ilişkilerin tedavisinde metal implantların ilk başarılı uygulaması 1952 yılında Budge⁶ tarafından tantalyum plak kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 14-30 gün yerinde bırakılan, sonra alınan tantalyum plağın fonksiyonu pıhtının korunması temeline oturmaktadır. Daha sonra araştırmacılar tarafından oro-antral ilişkilerin kapatılmasında 24 ayar altın plak denenmiştir^{2,34,50}. Bukkal ve palatinaldeki dişeti serbestleştirilerek oval veya U şeklinde hazırlanan altın plak temizlenmiş alveol üzerine yerleştirilmiş ve mukoperiosteum plak üzerine kapatılarak karşılıklı dikilmiş, açıklığın büyüklüğüne göre 14-30 gün içinde çıkarılmıştır. Aynı yöntem dişsiz alan için de önerilmektedir.

Al-Sibahi ve Shanoon¹ 1982 yılında yaptıkları çalışmada pahalı olan altın plak yerine yumuşak polimetil metakrilat kullanarak kapattıkları 10 oro-antral ilişki olgusunu rapor etmişlerdir.

Kazanjian⁹ kansellöz kemik greftinden sinüs açılmaları veya oro-antral fistüllerde yararlanılabileceğini ileri sürmüştür.

Proctor⁴⁴ 1969 yılında yaptığı çalışmada kansellöz kemik + bukkal kaydırma flebi ile ilgili 18 olgu rapor etmiştir.

Cockerham ve arkadaşları⁸ 1976 yılında geniş bir oro-antral defekti kansellöz kemik kullanarak kapattıklarını belirtmişlerdir.

Whitney ve arkadaşları⁵⁹ 1980 yılında kemik defekti 0.5 cm den büyük olan 2 oro-antral ilişki olgusunda konservatif yöntemlerle başarılı sonuç alamamış ve iliak kemikten alınan kansellöz kemik grefti ile oro-antral ilişkiyi kapattıklarını rapor etmişlerdir.

Stajcić ve arkadaşları⁵⁵ 1985 yılında yaptıkları çalışmada bukkal kaydırma flep yönteminin başarısız olduğu, palatal veya bukkal mukozanın büyük yıkıma uğradığı 17 olguda Tissucol (fibrin seal) ile oro-antral ilişkileri tedavi etmişlerdir.

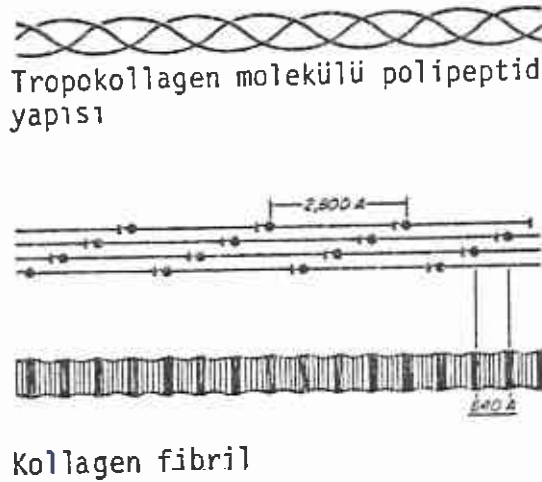
Stoehr⁵⁶ 28 olguda, oro-antral ilişkilerin kapatılmasında dura xenogrefti (liyofilize dura) kullanarak, yöntem uyarınca liyofilize durayı alveol açıklığı büyüklüğünde kesip gingiva kenarından alveole doğru çevresel dikişlerle fikse etmekte, 7 gün sonra durayı dikişlerle birlikte almaktadır. Bu süre içerisinde alveolde granülasyon dokusunun oluştuğu ve epitelizasyonun normal diş çekiminde ulaşılan noktaya geldiği gözlenilmiştir. Hackmann ve arkadaşları²² ise yaptıkları çalışmada dura xenogrefti fasiyal sinüs penceresinin kapatılmasında uygun bir materyal olarak göstermektedirler.

Yapılan çalışmalarla kollagenin implant materyali olarak klinikte kullanılabileceği gösterilmiş ve dokular tarafından iyi tolere edildiği, organizmanın birçok yerinde greft materyali olarak başarılı olduğu öne sürülmüştür^{5,14,15,24,35,36,37,42,47}.

Bağ dokusunun yapısal proteinlerinden olan kollagen, amino asitlerin birleşiminden oluşmuştur. Kollagen ağırlık olarak total vücut ağırlığının % 25-33'ünü, kemik ve dentin ağırlığının % 20'sini ve hacim olarak ise organik matriksin % 90'ını oluşturur. Kollagen fibrilleri oldukça katıdır ve yüksek bir gerilme kuvvetine sahiptir. Bu özelliği kollagen molekülünün yapısındaki amino asitlerin yapı ve dizilme saralarıyla yani polipeptid zincirinin yapısıyla yakından ilgilidir. Kollagen aminoasitleri % 33.5 Glisin, % 12 Prolin ve % 10 Hidroksiprolin tarafından oluşturur. Glisin her üçüncü amino asit olarak yer alır (Gly-x-y, Gly-Pro-x, Gly-x-Hyp) x ve y diğer amino asitleri sembolize eder.

"Tropokollagen" olarak adlandırılan kollagen molekülü 15 \AA çapında ve 2800 \AA uzunluğundadır. Bu molekül üç ayrı polipeptid zincirinden oluşur ve her zincir 1052 amino asit içerir^{4,51,54}.

Kollagen moleküllerinin 4 tipi vardır ve deri kollajeni I. tiptir.



Şekil 1. Kollagen fibrilin yapısı.

Kollagen; fibroblast, kondroblast, odontoplast ve osteoklast gibi mezenkimal hücreler tarafından yapılır⁵⁴. Diğer proteinlerde olduğu gibi kollagen sentezi hücrenin nükleusunda başlar ve sonra da var olan DNA moleküllerinin üzerine şifrelenmiş değişik tiplerdeki kollagenlere ait bilgilerin aktarılmasını sağlar. Bunun sonucu doğan haberci RNA bu bilgileri endoplazmik retikuluma ulaştırır. Kollagenin fibroblast sitoplazmasındaki yapımı şöyle gerçekleşir^{4,54} :

- a) Kollagenin ön yapısını oluşturacak polipeptid zincirleri, endoplazmik retikulumun duvarlarına yapışık olan ribozomlarla bağlanılır.
- b) Ön polipeptid zincirindeki (protokollagen) prolin ve lizin amino asitlerinin hidrosilasyonu oluşur. Hidrosilasyon işlemi polipeptid zinciri belli uzunluğa erişince başlar, son uzunluğunu alıp bağımsızlaştığında da sürer. Hidrosilasyona aracılık eden özel enzimler protokollagen prolin hidrosilaz ve protokollagen lizin hidrosilaz olarak adlandırılır.
- c) Hidrosilasyonu, hidrosilizinin glikozilasyonu izler. Tüm kollagen proteinleri, galaktoz ya da glikozil galaktoz biçimindeki karbonhidratları değişik oranlarda içerirler.
- d) Her alfa polipeptid zinciri kendisinin doğrulukla biçimlenmesini sağlayan bir kayıtçı peptidle birarada bulunur. Bu peptidin özel enzim aracılığıyla ayrılmasından sonra protokollagenden özgün tropokollagen molekülü ortaya çıkar. Tropokollagen makromolekülleri arasındaki uygun karşılıklı bağlanmalar aracılığıyla kollagen mikrotelcikleri, telcikleri ve telleri oluşur. Kollagen telcikleri yapımının aktif evresinde bağ dokusunda farklı çözünme özellikleri olan birkaç kollagen alt türü elde edilmiştir. İlk

türü nötral çözeltilerde eriyerek ayrılır; henüz biraraya gelmemiş tropokollagen moleküllerinden oluşur ki buna "nötral kollagen" denir. İkinci türü asit sodyum sitrat çözeltisinde (pH 3.0) eriyerek ayrılır ki buna "asitte eriyen kollagen" denir. Üçüncü kollagen türü erimez (matür kollagen), yara iyileşmesinde etkilidir. Bu işlemin yara iyileşmesinin beşinci gününde maksimuma eriştiği belirtilmektedir.

Yapılan literatür taramasında tıbbın çeşitli dallarında kollagen implant materyali ile yapılan çalışmaların son yıllarda ağırlık kazandığı görülmektedir.

Nitekim Bromberg ve arkadaşları⁵, yine Elliott ve arkadaşları¹⁴ domuz derilerinin yara onarımında kullanılmaları ile ilgili orijinal bir çalışma yaparak bu materyalin yara iyileşmesi üzerindeki biyolojik ve klinik avantajlarını vurgulamış ve yanıklarda, geniş defektlerde kullanılabilirliğini göstermişlerdir.

Oliver ve arkadaşları⁴⁰ 1972 yılında domuzlar üzerinde yaptıkları çalışmada deriye ve deri altına implante edilen tripsinle saflaştırılmış dermal kollajeni incelemiştir. Bu greftlerde başarı için primer koşulları şöyle sıralamışlardır; implante edilen dermal kollagen fibriller uzun bir periyod için değişmeden kalarak dokunun vasküler ve hücresel elemanlarının reformasyonu için gerekli yapısal iskeleti oluşturmalıdır, yeni sellülarize olmuş greftin sonunda yıkımına yol açacak yabancı cisim reaksiyonu veya immün cevap oluşturmamalıdır, normal epiderminin oluşması ve gelişmesi için uygun bir dermal yatak sağlamalı ve granülasyon dokusu formasyonunu baskılamalıdır.

De Vore¹¹ 1973 yılında yaptığı ve sığır kökenli kollagen xenogreft

kullandığı çalışmada biyolojik absorpsiyon ve doku toleransı özelliği için kollagen implantın çapraz bağlarının derecesinin önemli olduğunu belirtmiştir. Daha az derecedeki kollagen çapraz bağlar kemikle yer değiştirirken, aşırı çapraz bağların kemikle birleşeceğini, greftte rezorpsiyon ve yeni kemik yapımı ile invaze olacağını göstermiştir.

Hunt ve arkadaşları²⁵ 1976 yılında yaptıkları çalışmalarında sığır derisinden elde edilen ve suda çözünebilen doğal kollagenden sağlanan mikrokristalli kollageni (Aviten), alt çene molar diş çekim kavitesine uygulamışlardır. Maddenin topikal hemostatik ajanlar gibi etkili olduğunu, ancak inflamasyonun daha yoğun ve daha uzun sürdüğünü, granülasyon dokusunun yapımını ve osteogenezisin erken fazlarını geciktirdiğini belirtmişlerdir. Çalışmalarında mikrokristalli kollagenin kendi lifli yapısı içinde kanama yüzeylerine yapıştığını, intrinsek pıhtılaşma sisteminin harekete geçiş süresini % 60 oranında kısalttığını ve bu nedenle de hemofilide ve heparinize hastalarda kullanıldığında etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca kesik yaralarında ve yanıklarda yara iyileşmesini hızlandırdığını öne sürmüşlerdir.

Oliver ve arkadaşları⁴¹ 1977 yılında, Shakespeare ve Griffiths⁴⁹ 1980 yılında yaptıkları çalışmalarında insanlarda kullanılan dermal allogreft kollagen preparasyonlarına karşı organizmanın cevaplarını incelemişler ve bütünüyle hücreden yoksun bulunan kollagenin 12 ay içinde tamamen hücreler tarafından kolonize edildiğini, implantasyondan sonra greftin inflamasyon ve atılım belirtisi göstermediğini ayrıca immün cevabı da provoke etmediğini gözlemişlerdir.

Ellis ve arkadaşları¹⁵ 1984 yılında yumuşak doku kontur defektlerinin yükseltilmesinde enjekte edilebilir kollageni (Zyderm) kullanmışlardır. Xenojenik saflaştırılmış kollagenin subkütanöz olarak enjekte edildi-

ğinde konakçı doku tarafından kabul edilen dayanıklı bir implant olduğunu, immünolojik cevap oluşturmadığını belirtmişlerdir. Saflaştırılmış enjektabl kollagenin estetik yüz cerrahisinde kullanılabilecek yeni ve değerli bir materyal olduğunu vurgulamışlardır.

Chernosky⁷ 1984 yılında yaptığı çalışmada angular cheilosis tedavisinde saflaştırılmış kollagen implant kullanıldığında ağız köşelerindeki derin yarıkların rekürrens olmadan dolabileceğini göstermiştir. Yüzdeki skar ve kırışıklıklardan sonra anguler cheilosis tedavisinin de enjektabl kollagen implant endikasyonları arasına girdiğini vurgulamıştır.

Holl-Allen²⁴ 1984 yılında yaptığı çalışmada 163 inguinal herni olgusunda abdominal duvar onarımında gamma radyasyonla sterilize edilmiş domuz deri kollagenini (Zenoderm) kullanmıştır. 3-4 ay sonra 2 hastanın ameliyat alanı tekrar açılarak implantın olduğu yerden biyopsi materyeli alınmıştır. Makroskobik olarak her 2 implantın yerinde çevre dokuyla ilişkisi bulunmayan fibröz görünümlü dokunun geliştiğini gözlemiştir.

Sarmah ve Holl-Allen⁴⁷ 1984 yılında insizyonel herni onarımı yapılan 11 hastada dermal kollagen implant (Zenoderm) kullanmışlardır.

O'Neill ve Booth⁴² 1984 yılında Zenoderm'i ilk kez dura yerine kullanmışlardır. Bu çalışma sonunda Zenoderm'i duranın tüm özelliklerini içeren bir heterogreft olarak tanımlamışlardır.

Moussa ve French³⁷ 1985 yılında yaptıkları çalışmada Zenoderm'in doku tarafından kabul edilebilirliğini araştırmak için ratlarda trakeal defektlerde Zenoderm'i protez olarak kullanmışlardır. Bu kollagen membranın iyi organize olduğunu ve respirasyon sırasında trakeada görülen basınç değişikliklerine uyum sağlayacak kadar da ince olduğunu belirtmişlerdir.

North ve De Vore³⁸ 1980 yılında elde edilen kollagen xenogreftlerin oroparanazal defektlerin anında kapatılmasındaki üstünlüklerini diğer yöntemlerle karşılaştırmışlardır.

North ve arkadaşları³⁹ 1981 yılında yaptıkları çalışmada, oroparanazal ilişkinin kapatılmasında dehidrate edilmiş duramater ve mikrofibriller kollagen preparatlarını bir dizi hayvan deneyinde kullanmışlardır. Tüm örneklerde kronik sinüzit gözlenmiş ve defekt çevresinde çok az kemik yapımı izlenmiş, hiçbir hayvanda aktif osteogenezisin oluşmadığı görülmüştür.

Kaspar ve Laskin²⁷ 1983 yılında vestibuloplasti sonucu oluşan kontraksiyonu önlemede, otojen yarım kalınlık deri greftlerinin, otojen tam kalınlık palatal mukoza greftlerinin ve yarım kalınlık domuz derisi greftlerinin etkisini incelemişlerdir. Üç greftin etkileri arasında belirgin farklılık gözlememişler, greftlerin granülasyon dokusu oluşumunu azaltarak yara kontraksiyonunu azalttığını belirtmişlerdir.

Mitchell³⁶ 1983 yılında yaptığı çalışmada, çıplak müköz membran alanlarının düzenlenmesinde liyofilize steril domuz derisinden hazırlanan kollagen greftlerden (Zenoderm) yararlanmışlardır. Materyalin otojen yarım deri veya mukozal greftlere iyi bir alternatif olduğunu belirtmişlerdir.

Mitchell ve Lamb³⁵ 1983 yılında kollagen implantı oro-antral ilişkilerin kapatılmasında kullanmışlardır. İyi bir doku toleransı gözlemişler ve komplikasyonun az olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışma sonucu olarak kollagen implant oro-antral ilişkilerin özellikle erken dönemde kapatılmasında önerilmiştir.

Dönmezer¹² 1986 yılında hayvanlar üzerinde yaptığı çalışmada kollagen xenogreftin yara iyileşmesi üzerine olan etkisini klinik, histopatolojik

olarak incelemiş ve bu greft materyalinin ağız cerrahisi işlemlerinde rutin olarak kullanılabilirliğini savunmuştur.

Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde kollagen implant uygulamasının ağız cerrahisinde kısıtlı kaldığı ve yapılan az sayıda çalışmanın da daha çok klinik içerikli olduğu dikkati çekmektedir. Ağız ortamında uygulanan greft materyalinin doku ile klinik uyumu kadar hücresel düzeydeki uyumu da önemlidir, yani çalışmanın histopatolojik inceleme ile pekiştirilmesi konuyu daha net ve tartışılabilir hale getirecektir.

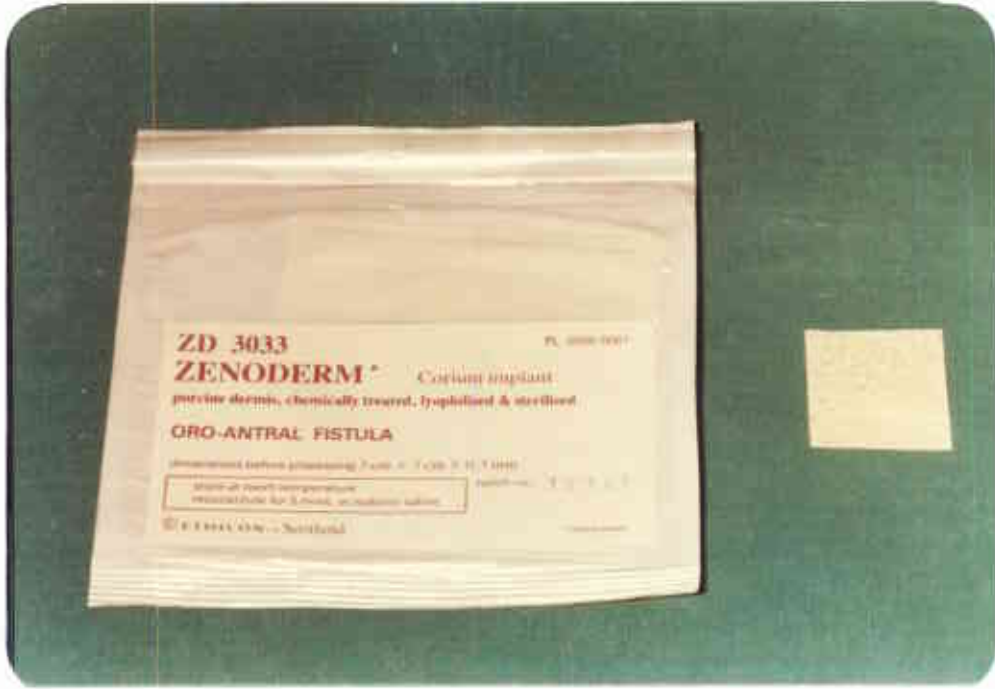
Çalışmamızda bu düşünceden yola çıkılarak oro-antral ilişkilerin kapatılmasında kollagen xenogreftin doku ile makroskopik ve mikroskopik uyumunun araştırılması amaçlanmıştır.

G E R E Ç v e Y Ö N T E M

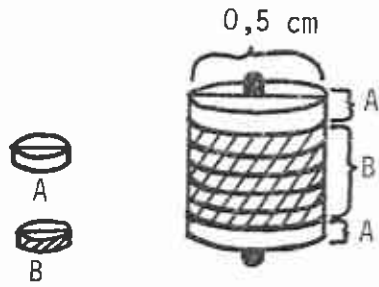
Çalışmamız deneysel hayvan ve klinik çalışma olmak üzere iki kısımda gerçekleştirildi. Hayvan deneyleri, H.Ü. Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Birimi'nde 12 rat üzerinde; klinik çalışma ise, H.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'na oro-antral ilişki nedeniyle başvuran 14 hasta üzerinde yapıldı. Her iki çalışmada da, greft materyali olarak "Zenoderm" kullanıldı. Kollagen xenogreft, ince domuz deri tabakasının proteolitik enzim ile işlem görmesi sonucu elde edilmiştir. Bu işlemle, organizmada bulunan ve antikörlerin yapımını stimüle eden kollagen olmayan elementler ortadan kaldırılmış olmaktadır. Materyalin tek ve önemli karakteri, uygulandığında maddenin temel yapısının korunmasıdır. Bu karakteri nedeniyle madde dokular tarafından rahatlıkla kabul edilmektedir. Elde edilen saf kollagen, sağlamaştırılmak, de-antijenize edilmek ve vücut dokuları tarafından geç absorpsiyona uğratılmak için glutaraldehidin tamponlanmış fosfat solüsyonunda 1 saat bırakılmıştır. Madde vakum içerisinde, su içeriğini çıkartmak için dondurularak kurutulmuştur. Sterilizasyonu gamma irradyasyonu ile sağlanmış ve ticari olarak Ethicon firması tarafından Zenoderm (Corium implant) adı altında 3x3x0.3 cm boyutlarında tek parça olarak ambalajlanmıştır (Resim 1).

H a y v a n Ç a l ı ş m a s ı :

Deneysel hayvan çalışmasında uygulamak üzere alt ve üstünde polietilen tabaka bulunan ve 5 kat "Zenoderm" içeren diskler hazırlandı (Şekil 2). Deneysel hayvanları üçerli 4 gruba ayrıldı : I. grup 10. gün, II. grup 20. gün, III. grup 30.gün, IV. grup 40. gün olmak üzere 4 zaman diliminde incelendi.



Resim 1 : Çalışmamızda uygulanan kollagen Xenogreft (Zenoderm) materyali.



Şekil 2 : Deneysel hayvan çalışmasında kullanılan disklerin şeması.

A- Polietilen tabaka,

B- Kollagen Xenogreft

YÖNTEM :

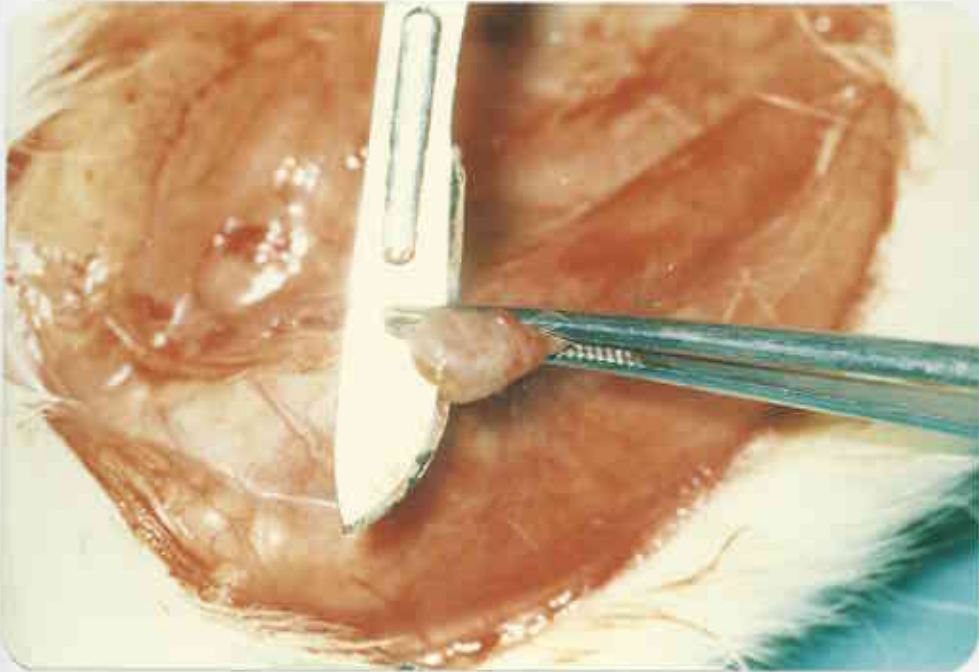
Deney hayvanlarını operasyona hazırlamak için periton altına 25 mg/kg nembutal verilerek sedasyon sağlandı (Resim 2). Rat sırt bölgesine 1 cm cilt insizyonu yapıldı ve hazırlanan Zenoderm diskler cilt altına konuldu. Gruplara göre belirlenen günlerde (10.gün, 20.gün, 30.gün, 40.gün) deney hayvanları aşırı doz nembutal verilerek öldürüldü ve cilt altındaki Zenoderm diskler çevre dokuyla beraber çıkarılıp % 10 luk formol içinde fikse edildi (Resim 3,4,5). Tespite alınan materyaller parafin bloklara gömüldü. Frontal düzlemde 7 µ luk kesitler elde edilecek şekilde kesilen materyaller hematoksilien-eozin ile boyanıp standart ışık mikroskobunda incelendi. Histopatolojik olarak çevre doku kollageniyle greftin uyumu, inflamatuvar değişiklikler, yabancı doku reaksiyonu ve greftteki değişiklikler incelendi.



Resim 2 : Deneyisel hayvan çalışmasında kullanılan rat.



Resim 3 : Deri altına konulan kollagen xenogreft materyalinin makroskopik görünümü.



Resim 4 : Deri altına konulan kollagen xenogreft materyalinin belirli zaman dilimlerinde çıkarılması.



Resim 5 : Çevre dokuyla birlikte çıkarılan kollagen xenograft materyali.

Klinik Çalışma :

Klinik çalışma, diş çekimine bağlı sinüs perforasyonu olan 10'u erkek, 4'ü kadın 14 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Hastalarda sinüs perforasyonuna yol açan nedenler :

- . Dişin apikalindeki kronik enfeksiyona bağlı diş kökü ile maksiller sinüs boşluğu arasındaki kemik duvarın erimesi -6 hasta-
- . Diş çekimi sırasında kökün kırılması ve kırılan parçanın sinüs boşluğuna kaçması -5 hasta-
- . Anatomik olarak çekilen dişlerin köklerinin maksiller sinüs boşluğu içinde olması -3 hasta-

Oro-antral ilişki, 7 hastada birinci molar dişte, 5 hastada ikinci molar dişte, 1 hastada üçüncü molar dişte ve 1 hastada ikinci premolar

dişte oluştu. Oro-antral ilişki oluşan çekim kavitesinin 5 hastada bir tarafında, 5 hastada her iki tarafında komşu diş vardı. 4 hastada ise oro-antral ilişki dişsiz bölgede idi. Tüm olgularda maksiller sinüs boşluğu tabanında oluşan bukko-palatinal yöndeki perforasyona ait ölçümler 3-9 mm arasındaydı.

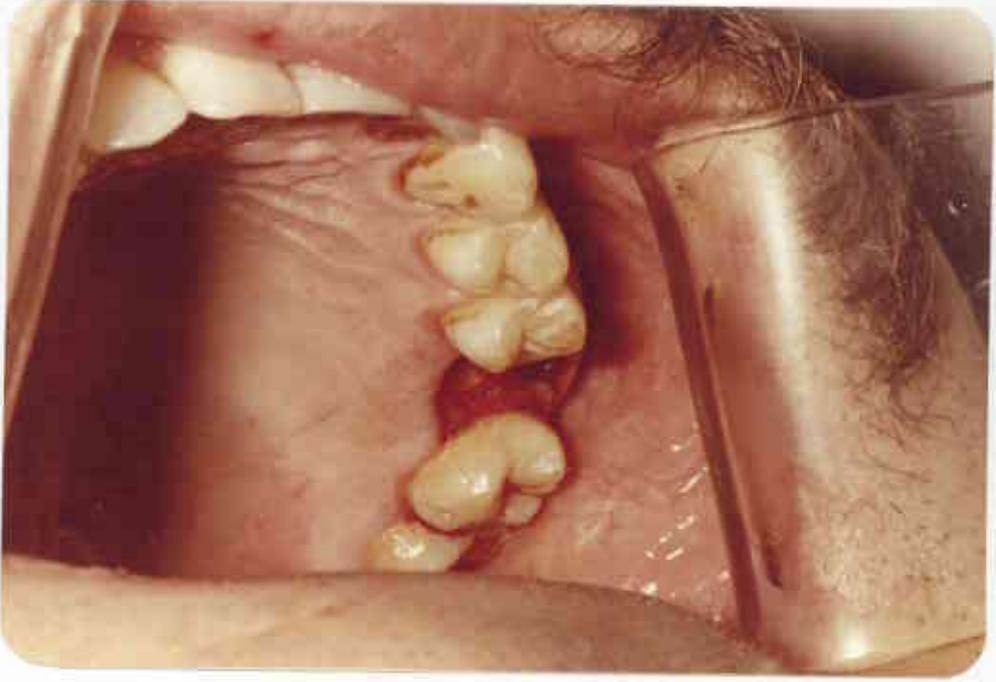
YÖNTEM :

Tüm olgularda lokal anestezi altındaki bölgede çekim boşluğu kürete edilip, artık dokular temizlenip, serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra periost elevatörü ile ilgili dişin vestibul ve palatinalindeki mukoza mukoperiosteal olarak 1 cm kadar serbestleştirildi (Resim 6,7,8). Operasyon sırasında ambalajından çıkarılan greft materyali, yöntem gereği 5 dakika süreyle %9 luk serum fizyolojik solüsyonu içinde bekletildi. Bu işlemden sonra greft materyali dişli olgularda halter şeklinde kesilerek hazırlandı (Resim 9). Greft materyali, ortadaki düz kısmı çekim boşluğuna gelecek şekilde, vestibul ve palatinalde mukoperiosteum altına konuldu (Resim 10). Vestibul ve palatinaldeki yara dudakları, Ethicon firmasınca hazırlanan 3/0 Coated Vicryl dikişle mukozayı kollagen tabaka üzerinde orijinal yerinde tutacak şekilde suture edildi (Resim 11). Dişsiz olgular aynı şekilde, ancak kollagen xenogreftte dikdörtgen bir şekil verilerek uygulandı.

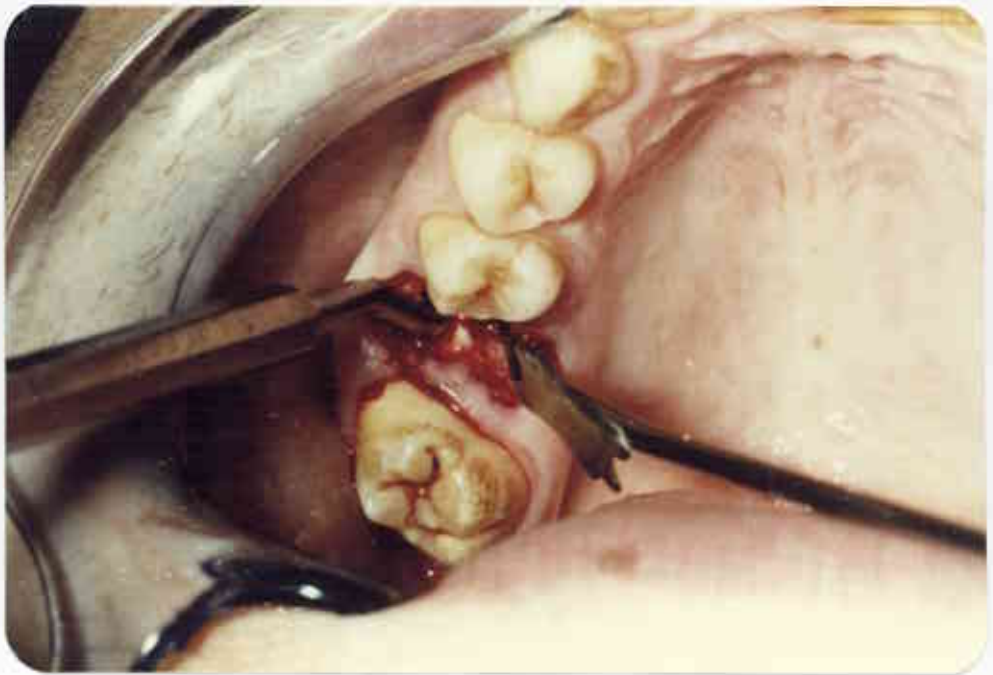
Postoperatif öneri olarak, hastalara burundan basınçlı hava vermeleri, diş fırçasıyla iyi bir ağız hijyeni sağlamaları belirtildi. Ayrıca 7 günlük antibiyotik + analjezik + antihistaminik + burun damlası ilaç kombinasyonu uygulandı. Hastaların 1, 2, 10 ve 30. günlerde postoperatif klinik kontrolleri yapılarak ağız içi fotoğrafları çekildi.

Beşinci haftada, vestibulden krete doğru uzanan mukoperiosteum ve greft materyalini içeren 2 mm genişliğinde biyopsi alındı. Alınan örnekler

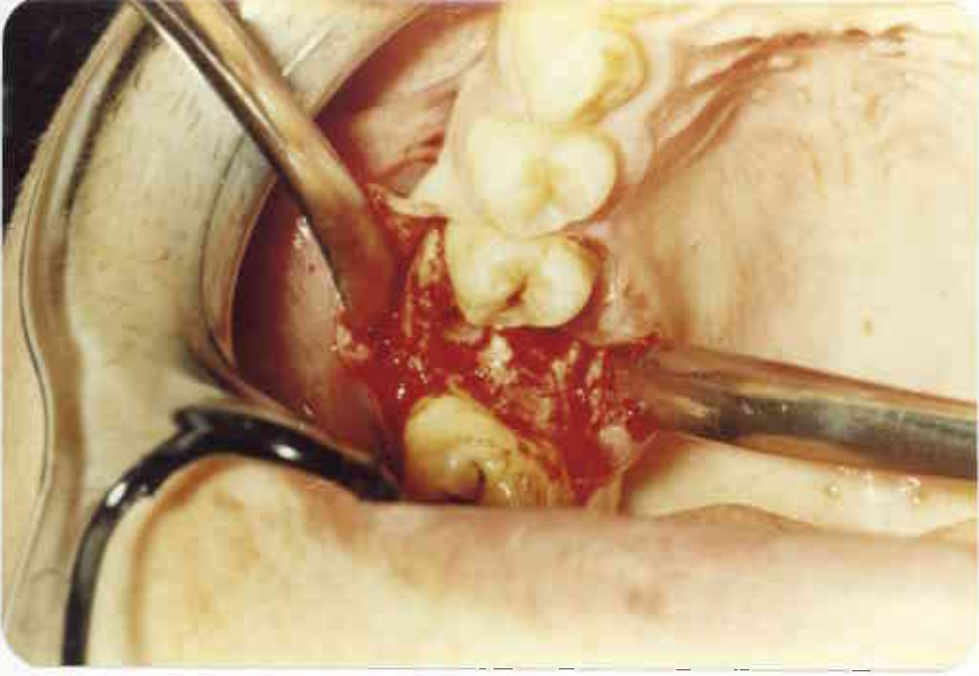
% 10 luk formol içinde fikse edilerek takibe alındı ve parafin bloklara gömüldü. Frontal düzlemde 7 µ luk kesitler elde edilecek şekilde hazırlanan materyal, hematoksilen-eozin ile boyanıp, standart ışık mikroskobunda incelendi. Histopatolojik değerlendirmede greft materyali ile çevre dokunun uyumu incelendi.



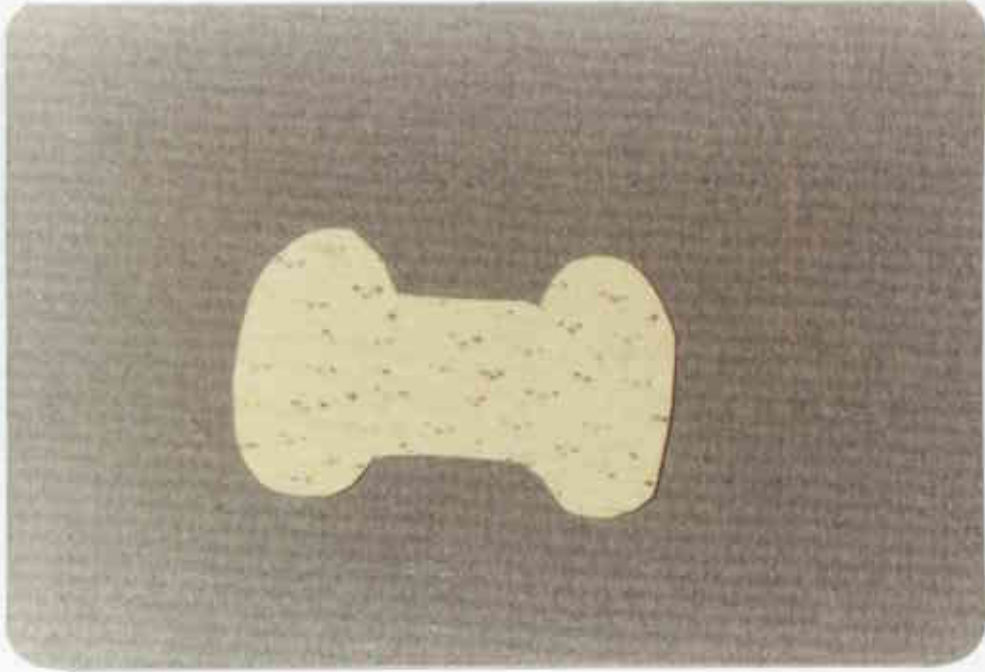
Resim 6 : Çekim boşluğu.



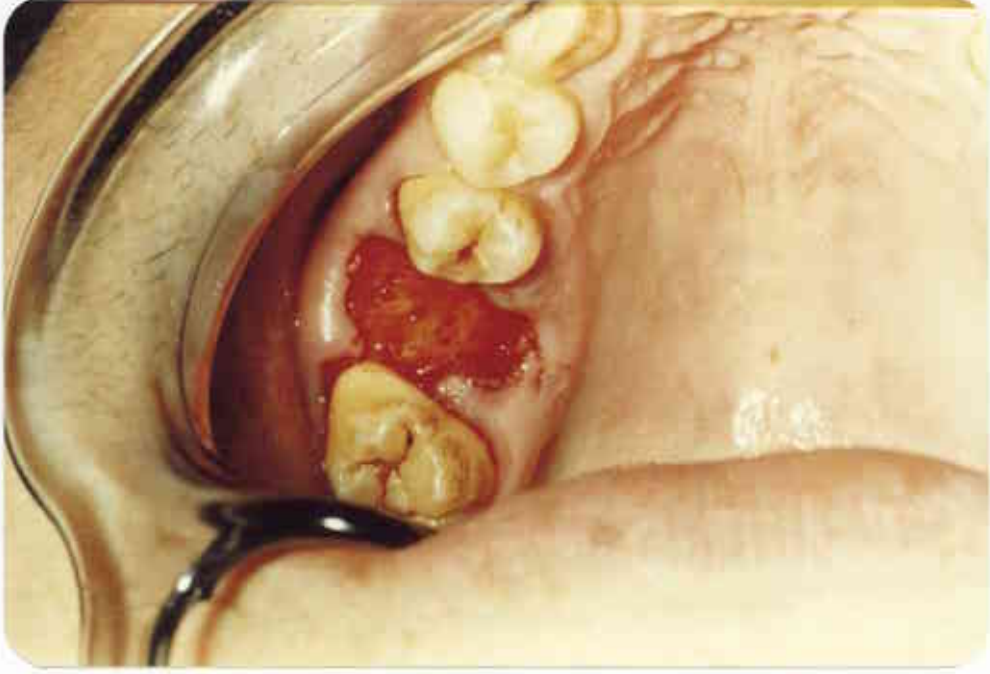
Resim 7 : Oro-antral ilişkisinin saptanması.



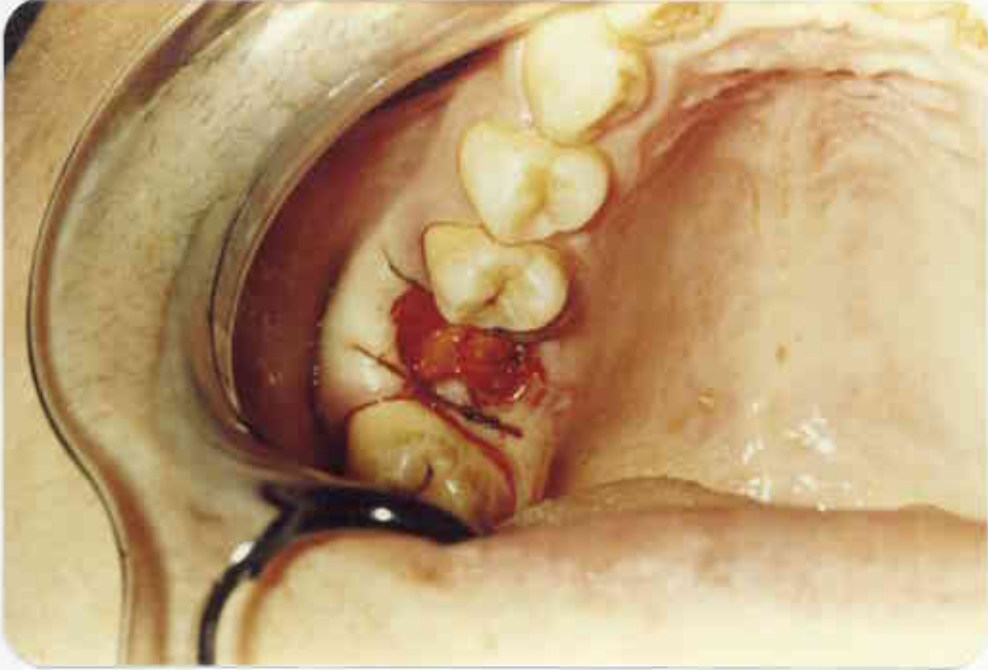
Resim 8 : Çekim boşluğunda mukozal serbestleştirme.



Resim 9 : Oro-antral ilişkii kapatmak amacıyla şekillendirilen kollagen xenograft.



Resim 10 : Kollagen xenogreftin çekim boşluğu üzerine uygulanması.



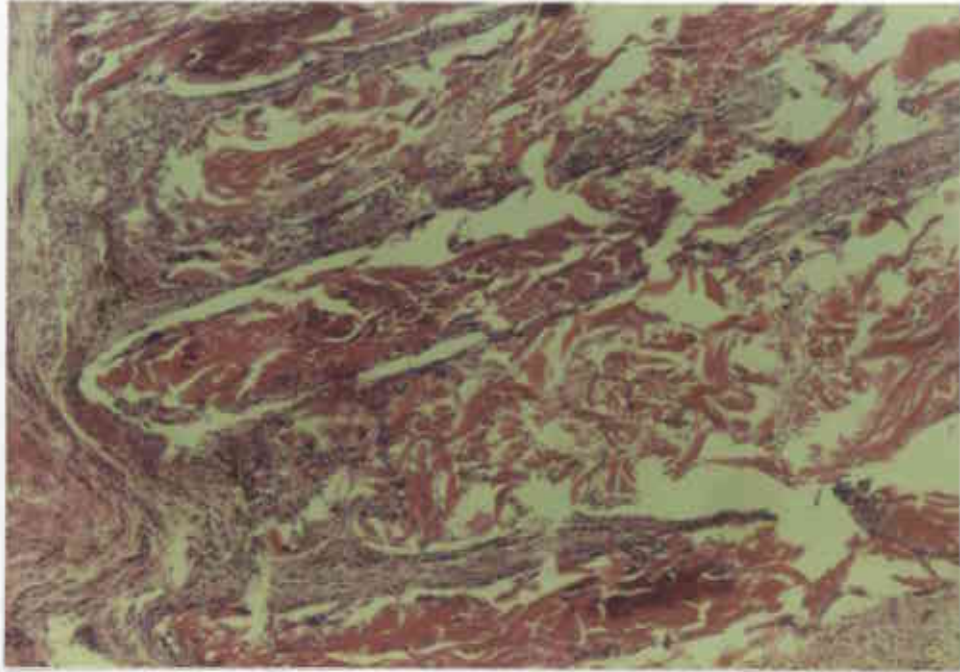
Resim 11 : Kollagen xenogrefti destekleyici mukozal sutureler.

B U L G U L A R

Deneysel Hayvan Çalışmasına Ait Bilgiler :

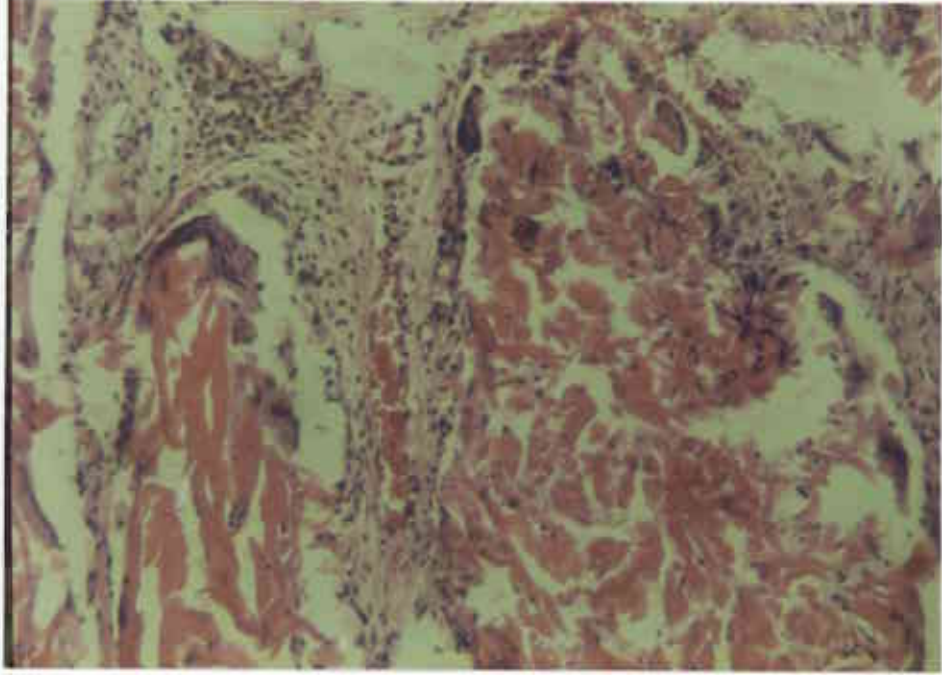
12 rat üzerinde 4 grup halinde yapılan deneysel hayvan çalışmasında belirli zaman dilimlerinde greft materyali ve çevre dokudan elde edilen makroskopik görüntü; greft materyalinin çevre doku ile uyum sağladığı izlenimini vermektedir.

Konulan greft materyalinin 10. günde histopatolojik incelenmesinde, periferden merkeze doğru greft materyalinin katları arasında minimal akut ve kronik iltihabi infiltrasyonla beraber fibroblastların infiltre olduğu gözlemlendi. Graft materyalinde bir rezorbsiyon veya doku ile komşu olan bölgelerde yabancı cisim reaksiyonu görülmedi (Resim 12).



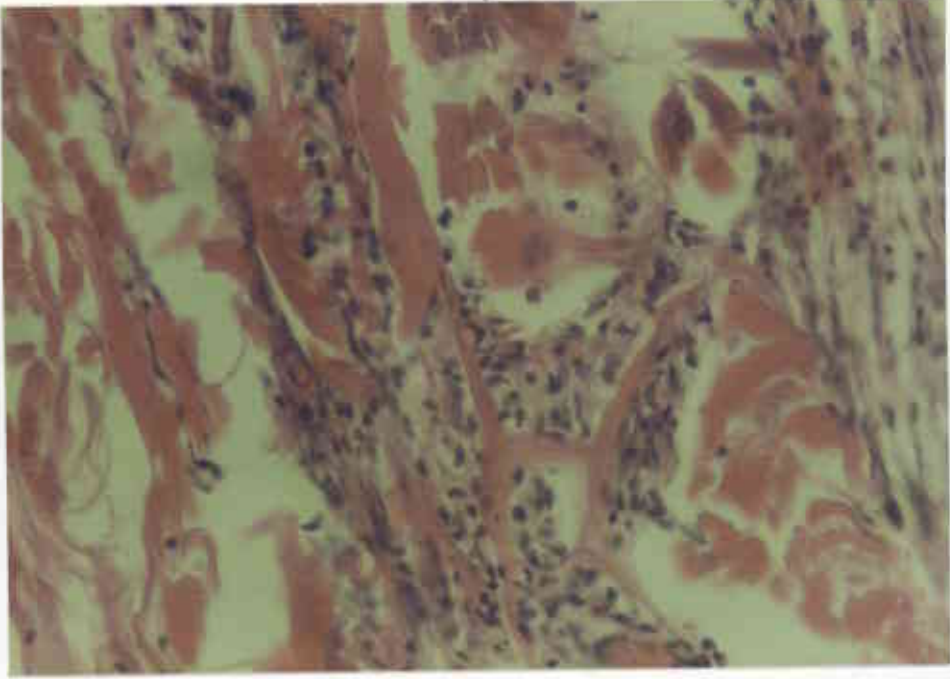
Resim 12 : Deri altına konulan kollajen xenogreft ve çevre dokuya ait histopatolojik görünüm (10.gün).(H.E. x4)

20. günde iltihabi infiltrasyonun hemen hemen tamamen ortadan kalktığı, fibroblastik proliferasyonun . merkeze yaklaştığı, bununla birlikte periferde kapiller kan damarlarının greft katları arasına sokulmaya başladığı görüldü. Greft materyali bütünlüğünü korumaktaydı, ancak periferde yumuşak dokuyla ilişkide olan alanlarda greftte parçalanmalar izlenmekteydi (Resim 13).

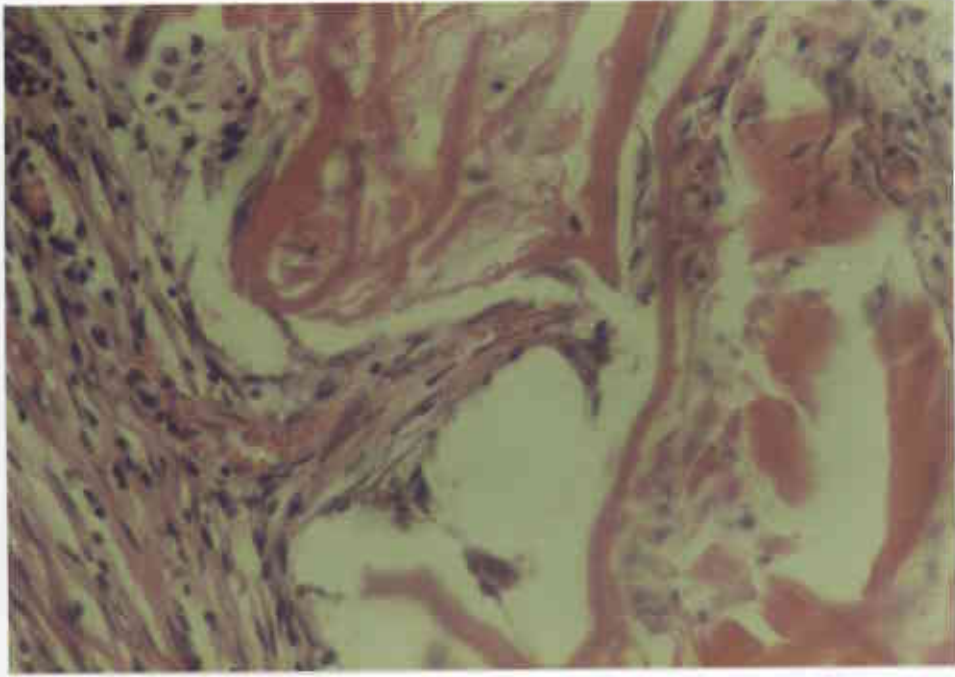


Resim 13 : Deri altına konulan kollagen xenogreft ve çevre dokuya ait histopatolojik görünüm (20. gün).
(H.E. x4)

30. günde ise; fibroblastik proliferasyonun greft katları arasında merkeze kadar ulaştığı ve greft materyalini oluşturan kollagen demetlerin aralarına sokulduğu ve greft katları arasındaki damar yapılarının arttığı gözlenmekteydi (Resim 14). Periferde kollagen greft materyalinin parçalandığı, çok çekirdekli yabancı cisim dev hücrelerinin bu bölgelerde yoğunluk kazandığı izlenmekteydi. Yer yer ortadan kalkan greft materyalinin yerini taze granülasyon dokusunun aldığı saptandı (Resim 15).

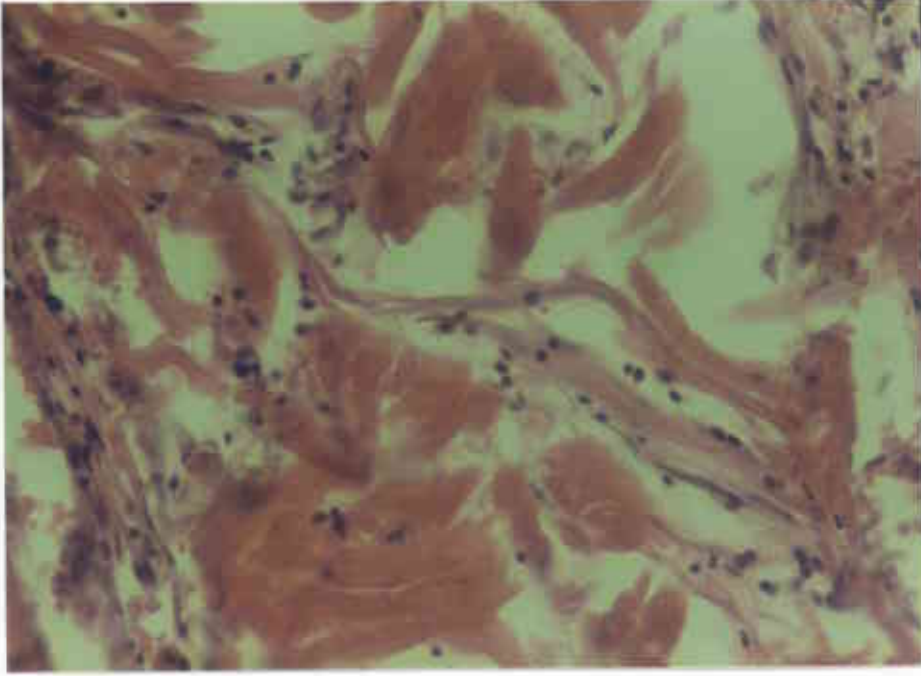


*Resim 14 : Deri altına konulan kollagen xenogreft ve çevre dokuya ait histopatolojik görünüm (30. gün).
(H.E. x20)*

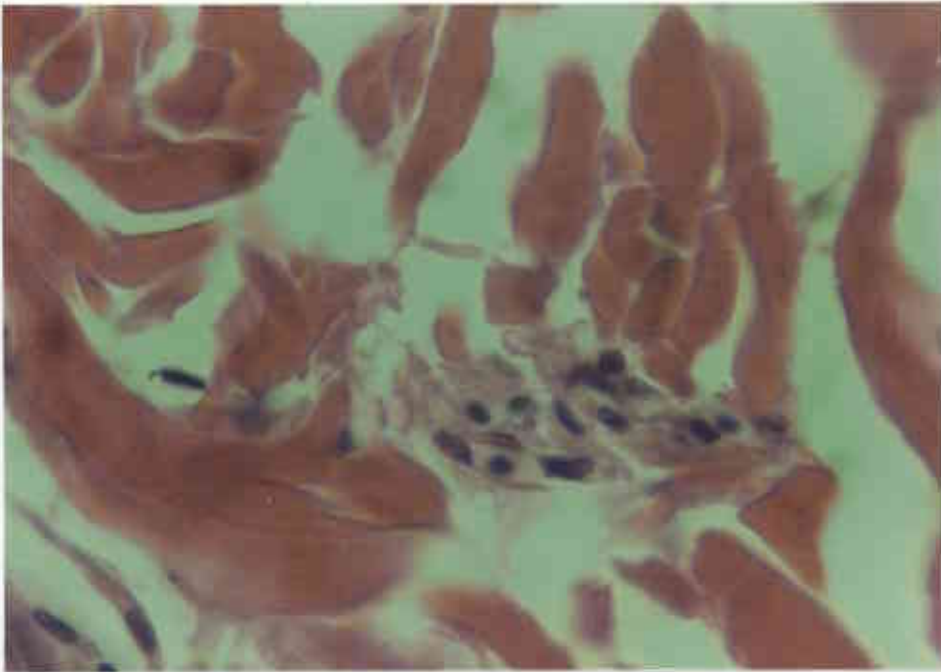


*Resim 15 : Deri altına konulan kollagen xenogreft ve çevre dokuya ait histopatolojik görünüm (30. gün).
(H.E. x20)*

40. günde, greft organizasyonunun daha ileri aşamaya ulaştığı, ancak bu organizasyonun periferden ve greft katları arasından başlamasından dolayı yavaş ilerlediği gözlemlendi (Resim 16,17). 30. güne ait bulguların aynen gözlemlendiği kesitlerde greft materyalinin % 70'inin korunduğu saptandı.



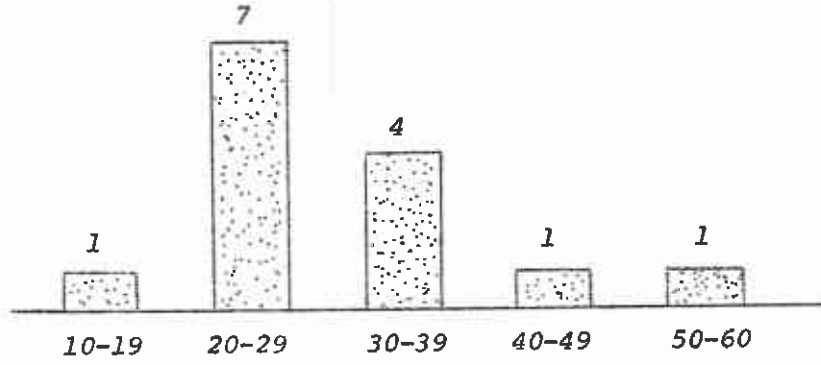
Resim 16 : Deri altına konulan kollagen xenogreft ve çevre dokuya ait histopatolojik görünüm (40.gün). (H.E. x20)



Resim 17 : Deri altına konulan kollagen xenogreft ve çevre dokuya ait histopatolojik görünüm (40.gün). (H.E. x40)

Klinik Çalışmaya Ait Bulgular :

Oro-antral ilişkinin 18-60 yaş arasındaki 14 hastanın 11'inde 20-39 yaş arasında görüldüğü saptandı (Tablo 1).



Tablo 1 : Diş çekimi sonucu oro-antral ilişki oluşan 14 hastanın yaş dağılımı.

Oro-antral ilişki en fazla üst birinci molar diş çekim boşluğunda oluştu. Her iki tarafında komşu diş bulunan 5, tek tarafında komşu diş bulunan 5 ve dişsiz alanda 4 oro-antral ilişki tedavi edildi (Tablo 2).

Oro-antral ilişki	Hasta Sayısı	%	Komşu diş		
			Var	Tek tarafında var	Yok
1. molar	7	50	3	2	2
2. molar	5	36	2	2	1
3. molar	1	7	-	1	-
2. premolar	1	7	-	-	1
Toplam	14	100	5	5	4

Tablo 2 : Tedavi edilen 14 hastada oro-antral ilişkinin lokalizasyonu.

Olguların tümü diş çekimini izleyen 1 saat içinde kapatıldı.

14 hastanın 10'unda postoperatif 1. ve 2. günde herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı, 2 hastada lokalize şişlik, 1 hastada lokalize ağrı ve şişlik, 1 hastada ise hematoma gözlemlendi (Tablo 3).

Komplikasyonsuz	10
Lokalize ağrı ve şişlik	3
Hematoma	1
TOPLAM	14

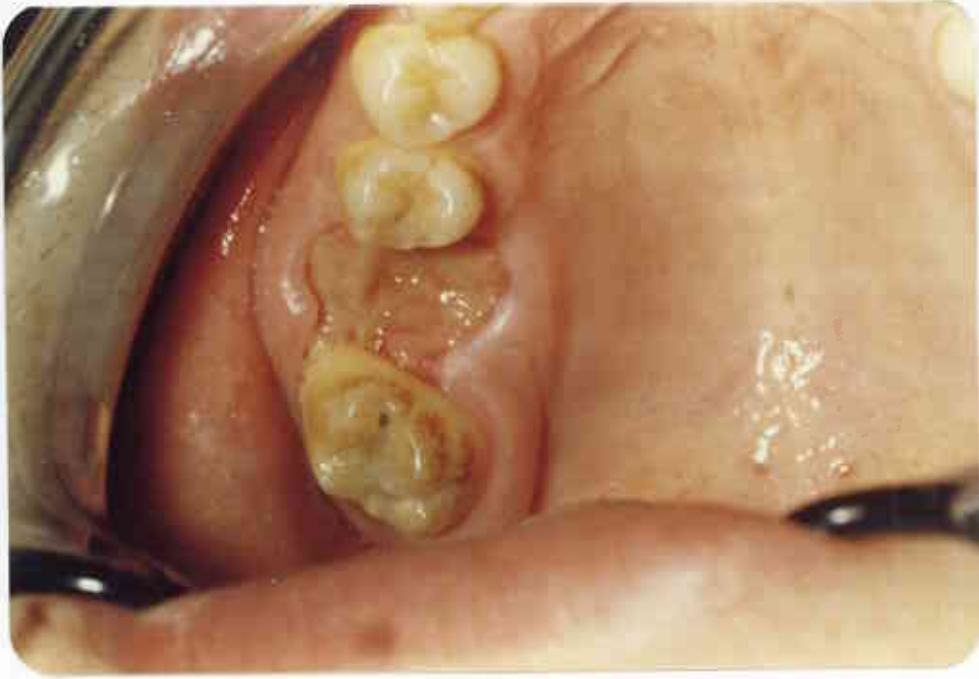
Tablo 3 : Hastalarda postoperatif komplikasyonlara ait bulgular.

Postoperatif 1. ve 2. günde yapılan kontrollerde greft materyali kollajen xenogreftin uygulandığı çekim boşluğu alanında bütünlüğünü koruduğu ve varlığını sürdürdüğü saptandı. Yara ağızlarının hiperemik, hafif ödemli olduğu ve eksudanın varlığı gözlemlendi (Resim 18).



Resim 18 : Çekim boşluğu üzerine uygulanan kollajen xenogreftin görünümü (Postoperatif 2. gün).

Ancak kollagen xenogreftin ağız boşluğu ile ilişkide olan açık kısmının 7-10 gün arasında düştüğü saptandı. 10. günde çekim soketinde düşen xenogreft materyalinin altında yara kenarlarından başlamak üzere epitelize olmuş granülasyon dokusunun varlığı belirlendi (Resim 19). Çevre dokuda hiperemi, ödem, enfeksiyon, hematom izlenmedi. Vestibul ve palatinalde mukoperiosteum altında kalan greft materyalinin ise halen bütünlüğünü koruduğu dikkati çekmekteydi. Ancak greft ile mukoza arasında bir birleşme söz konusu değildi.



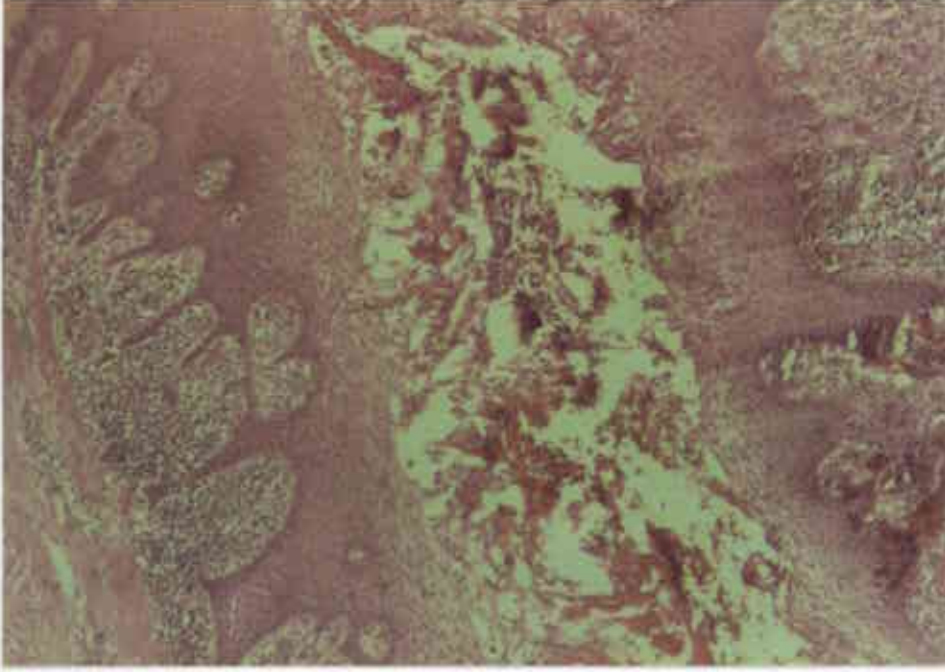
Resim 19 : Çekim boşluğunun görünümü (Postoperatif 10.gün).

30. günde çekim soketinin üzerinin tamamen epitelize olduğu gözlemlendi. Vestibul ve palatinalde mukoperiosteum altında kalan greftin ise, yer yer atıldığı, greftin altındaki ve üstündeki mukozadan bağımsız olduğu belirlendi (Resim 20). 30. günde alınan periapikal radyogramlarda çekim boşluğunun yavaş yavaş dolmaya başladığı görülmekteydi.

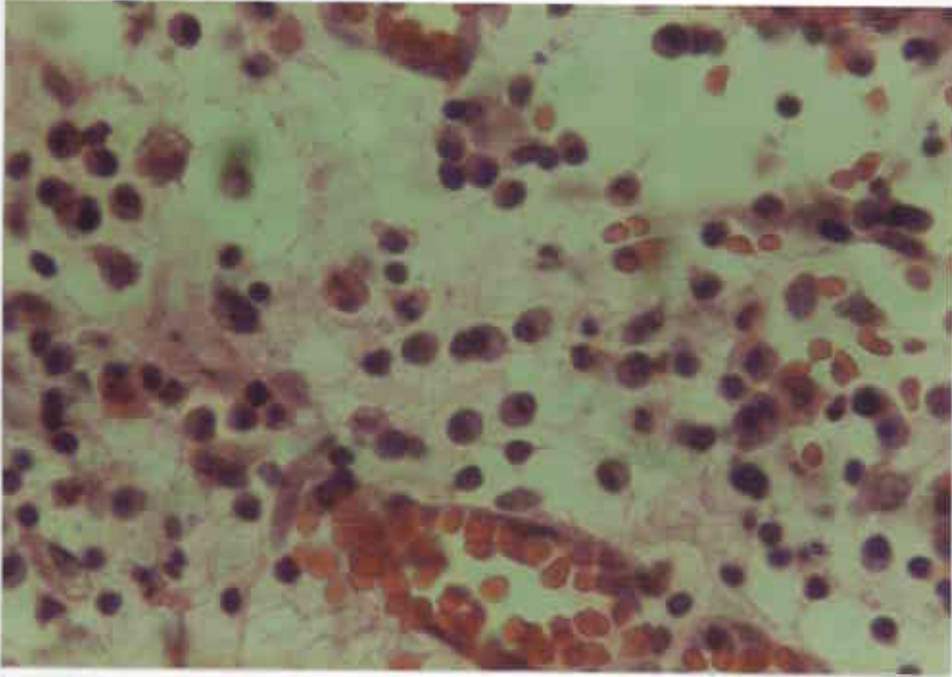


Resim 20 : Çekim boşluğunun görünümü (Postoperatif 30. gün).

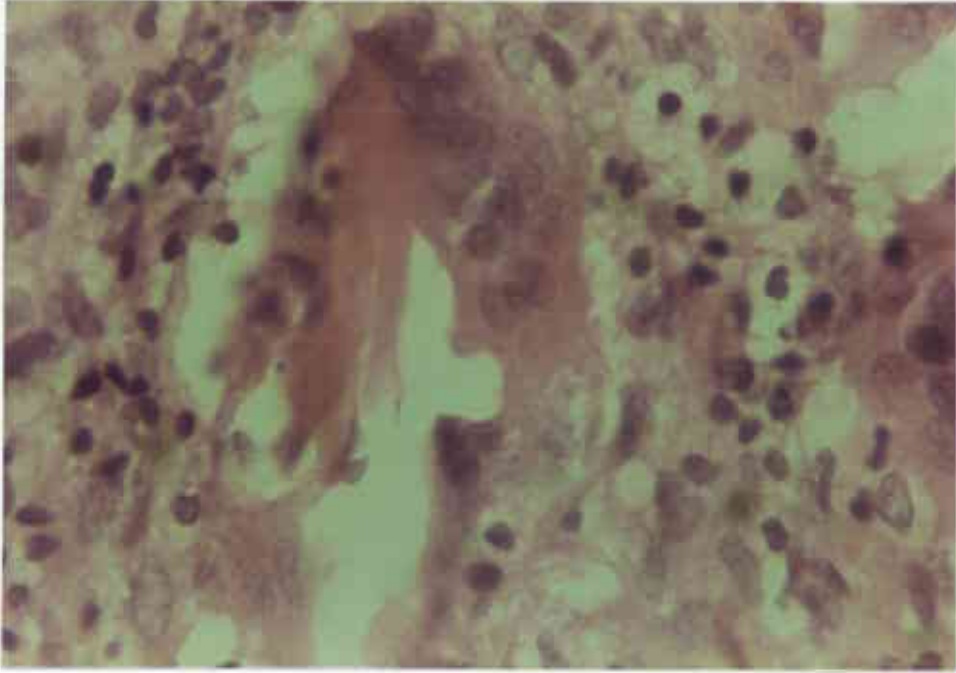
Klinikte kollagen xenogreft uygulanan 14 hastanın 5. haftada alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesinde; greftin alt ve üst tarafının oral mukozadan kaynaklanan çok katlı yassı epitelle çevrelendiği ve parçalanmaya başlamış greft materyalinin izole olduğu gözlemlendi (Resim 21). Bağ dokusu ile ilişkide olan greft materyali alanının çevresinde genellikle plazma hücresi, lenfosit, eosinofil ve makrofajlardan oluşan ödemli, kronik iltihabi infiltrasyon görülmekteydi (Resim 22). Yer yer parçalanmış greft materyalinin çevresinde kronik iltihabi infiltrasyon içinde yabancı cisim dev hücrelerinin greft materyalini fagosite ettikleri dikkati çekmekteydi (Resim 23).



Resim 21 : Çekim boşluğu üzerine uygulanan kollagen xenograft ve çevre dokuya ait histopatolojik görünüm (H.E. x10)



Resim 22 : Çekim boşluğu üzerine uygulanan kollagen xenograft ve çevre dokuya ait histopatolojik görünüm. (H.E. x40)



Resim 23 : Çekim boşluğu üzerine uygulanan kollagen xenogreft ve çevre dokuya ait histopatolojik görünüm. (H.E. x40)

T A R T I Ş M A

Oro-antral ilişki Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisinde çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen önemli bir komplikasyon olup, kısa sürede ve etkin bir şekilde tedaviyi gerektirir. Tedavi edilmediğinde; basit bir sinüs enfeksiyonundan ciddi boyutlara ulaşabilir ve tabloya eklenen komplikasyonlarla tedavisi daha güçleşir^{3,16,20,52}. Bu nedenle gelişen bir oro-antral ilişki hemen kapatılmalıdır.

Hernekadar, çok küçük sinüs perforasyonları spontan iyileşme gösterirse de, basit bir flep yöntemi ile pekiştirilmesi uygundur^{19,29,52,62}. Büyük sinüs açılmalarında ise flep yöntemlerinden bukkal kaydırma ve özellikle palatal saplı flep önerilmektedir^{31,61}.

Flep yöntemleri kurallara uygun yapıldığında başarılı olmakla beraber, hastada tekrarlanan bir cerrahi travma yaratılması, yerine göre flebin aşırı gerilimi sonucu vestibuler sulkus derinliğinin azalması, iyi bir postoperatif bakımı gerektirmesi gibi nedenlerle greft yöntemleri flep yöntemlerine alternatif olarak gösterilmektedir^{16,20,21,52,56,61}. Cerrahi flep yöntemlerinin bilinen dezavantajlarını minimuma indirmek amacıyla, oro-antral ilişkilerin kapatılmasında greft yöntemleri denenmekte ve uygulanmaktadır.

Mitchell greft yönteminin dezavantajı olarak gecikmiş olgularda başarı şansının düşük olmasını göstermektedir⁴⁷. Buna karşın yine Mitchell³⁵, Shapiro⁵⁰, Stoehr⁵⁶ kemik düzeltmesinin minör düzeyde olması, postoperatif yakınmaların yok denecek kadar az olması, alveol bütünlüğünün korunması

gibi özellikleri greft yönteminin avantajları olarak saymaktadırlar.

Literatürde oro-antral ilişkinin kapatılmasında greft yöntemi ilk kez Kazanjian⁹ tarafından uygulanmış ve kansellöz kemik grefti hem sinüs perforasyonları hem de oro-antral fistüller için önerilmiştir. Proctor⁴⁴ ise kansellöz kemik greftinin bukkal fleple desteklenmesini savunmuştur. Cockerham ve arkadaşları⁸ kansellöz kemiğin geniş bir oro-antral defektte bile kullanılabilceğini öne sürmüşlerdir. Whitney ve arkadaşlarının⁵⁹ görüşü de bu paraleldedir.

Stajcič ve arkadaşları⁵⁵ yaptıkları çalışmayla bukkal kaydırma flebinin palatal ve bukkal mukozada yıkım yarattığını öne sürerek 17 olguda fibrin seal (Tissucol) ile oro-antral ilişkiyi başarıyla kapattıklarını belirtmişlerdir.

Stoehr⁵⁶ dura xenogrefti (liyofilize dura) oro-antral ilişkinin bulunduğu alveole kapak gibi kullanarak alveolde granülasyon dokusu yapımını desteklemiş ve ilgili kavitenin 7. günde normal bir çekim kavitesiyle aynı görüntüyü verdiğini belirtmiştir.

Son yıllarda greft materyali olarak dura xenogrefti ile yapılan çalışmaların yanısıra kollagen xenogreftle yapılan çalışmaların da yoğunluk kazandığı ve olumlu sonuçlar elde edildiği görülmektedir.

De Vore¹¹ 1973 yılında sığır kökenli kollagen xenogreft ile yaptığı çalışmasına dayanarak bu greftlerin; periodontal cep derinliğinin azaltılmasında, damak yarığı defektlerinde, alveoler kret ve çene ucu yükseltilmesinde, "Blow-out" fraktürlerde, çeşitli nedenlere bağlı travma sonucu oluşan kemik kaybında kansellöz kemik yerine kullanılabilceğini öne sürmüştür.

Oliver ve arkadaşlarının^{40,41} kollagen greftlerle yapmış oldukları

seri çalışmalar sonucu greftin inflamasyon ve atılıma neden olmadığını, çevre dokuyla bağlantı sağladığını ve implante edilen greftin uzun süre persiste kaldığını açıklamışlardır.

Ellis ve arkadaşları¹⁵ ise saflaştırılmış enjektabl kollajeni estetik yüz cerrahisinde kullanarak bu greft materyalinin immunolojik cevap oluşturmadığı ve histopatolojik değişikliklere yol açmadığını belirtmişlerdir.

Holl-Allen²⁴ ve Sarmah⁴⁷ inguinal ve insizyonel herni onarımlarında kollajen implant (Zenoderm) kullanarak makroskopik görünümü değerlendirmişler, greft materyalinin minimal reaksiyon yarattığını, ancak zamanla yerini fibroblastlar ve fibröz dokuya terkettiğini gözlemişlerdir.

O'Neill ve Booth⁴² nöroşirürjide Zenoderm'i normal dura yerine kullanılarak, özellikle enfeksiyona karşı bir bariyer oluşturduğunu savunmuşlardır.

Moussa ve French³⁷ trakeal defektlerde Zenoderm'i protetik amaçla uygulamışlar ve histopatolojik çalışmalarıyla inflamasyonun minimal olduğuna, yabancı cisim dev hücrelerinin görülmediğine ve belirli bir süre sonunda kollajen membran ile yer değiştirdiğine değinmişlerdir.

Yapılan geniş literatür taramasında tıbbın çeşitli alanlarında kollajen implant materyali ile değişik çalışmaların yapılmasına karşın ağız cerrahisinde kısıtlı kaldığı görülmektedir.

Bu konuda yapılan araştırmalar ele alındığında; ilk kez North ve De Vore³⁸ yaptıkları hayvan çalışmasında oro-paranasal defekt oluşturarak anında ve uzun süre sonra kollajen xenogreftle kapatmışlar ve bu yöntemi diğer yöntemlerle karşılaştırmışlardır. Kollajen xenogreftin diğer

yöntemlere göre üstünlüğünü savunarak, özellikle histopatolojik incelemede inflamatuvar infiltrasyon yaratmadığını ve artan osteogenesisle kollagen greftin rezorbe olduğunu belirtmişlerdir.

Bir diğer çalışmalarında North ve arkadaşları³⁹ oro-paranasal ilişkilerin kapatılmasında mikrofibriller kollagen preparatlarını dehidrate edilmiş duramater greftleri ile karşılaştırmışlar, mikrofibriller kollagen xenogreftlerin oro-paranasal ilişkilerin kapatılmasında çok başarılı olduğunu belirterek grefti çabuk bozulan ve reddedilen bir materyal olarak tanımlamışlardır.

Mitchell^{35,36} yapmış olduğu çalışmalarla kollagen xenogrefti ağız cerrahisinde iki ayrı amaç için uygulamış ve klinik parametreleri değerlendirmiştir. Birinci çalışmasında çıplak müköz membran alanlarının epitelizasyonuna yardımcı olmak için, diğerinde ise oro-antral ilişkilerin kapatılması için Zenoderm'i kollagen implant olarak uygulamıştır. Birinci çalışmanın sonucu olarak kollagen xenogreft iyi bir mekanik örtü olarak gösterilmiş, yumuşak doku üzerine uygulandığında 7 günde, kemik üzerine uygulandığında 10-14 günde lizise uğradığı belirtilmiştir. Graft altında oluşan dokunun hiperkeratotik olmadığı ve çiğneme kuvvetlerine dirençli olduğu öne sürülmüştür³⁶. İkinci çalışmanın sonucu olarak, kollagen implantın çok az yumuşak doku reaksiyonu yaratarak oro-antral ilişki kapatılmasında 7 gün süre ile lizise uğramadan kaldığı, bu sürenin de ilişkinin giderilmesi için yeterli olduğu belirtilmiştir³⁵.

Çalışmamızda gerek deneysel hayvan, gerek klinik uygulamada kollagen xenogreftin (Zenoderm) çevre doku ile uyum sağladığı görülmüştür. Klinik çalışmada özellikle uygulamayı izleyen birinci ve ikinci gün kollagen xenogreftin çekim boşluğu üzerinde bütünlüğünü sürdürmesi, daha sonra granülasyon dokusuna dönüşecek olan kavite içerisindeki pıhtı formasyonunun

korunmasında önemli rol oynamaktadır. Ağız boşluğu ile ilişkide olan açık kısmının 7-10 gün arasında varlığını sürdürmesi granülasyon dokusu yapımı süresiyle uyum sağlamakta, bu süre sonunda düşmesi ise görevini tamamladıktan sonra ortamı terketmesi olarak yorumlanmaktadır. Bu görüş, bu konuda tartışılabilir Mitchell ve Lamb³⁵'a ait tek çalışmanın sonucuyla aynı paraleldedir. Ayrıca bu süre içerisinde 10 hastada çevre dokuda hiperemi, ödem, enfeksiyon ve hematoma gibi postoperatif komplikasyonların görülmemesi greftin yabancı cisim reaksiyonu yaratmadığının göstergesidir. 4 hastada görülen lokalize şişlik, ağrı ve hematoma ise bu hastalarda oro-antral ilişkisinin kapatılmasından önce kaviteye uygulanan belirli travma sorumlu tutulabilir. Bu arada postoperatif antibiyotik uygulaması da gelişebilecek enfeksiyona önemli bir bariyer oluşturmuştur. Nitekim Skoglund ve arkadaşları⁵², Hatzifotiadis ve arkadaşları²³ oro-antral ilişkilerin kapatılmasında başarılı sonuç alabilmek için immedat cerrahi kadar terapötik veya proflaktik amaçlı antibiyotik tedavisini de gerekli görmekteyler.

30. günde çekim boşluğunun üzerinin tamamen epitelize olması, vestibul ve palatinalde mukoperiosteum altında kalan minimal greftin ise mukozadan bağımsız olarak yer yer atılması, oro-antral ilişkisinin bu süre içerisinde tamamen tedavi edilmiş olduğunu göstermektedir. 30. günde periapikal radyogramlarda çekim boşluğunda kemik yapımına ait aktivitenin görülmesi ise bu durumun bir diğer kanıtıdır.

Oro-antral ilişki en sık üst 1. molar dişin çekim kavitesinde görülmektedir^{20,29,35,61,62}. Çalışmamızda da 14 hastanın 7 sinde oro-antral ilişkisinin 1. molar dişte görülmesi literatüre paraleldir.

Oro-antral ilişkisinin oluşmasında genellikle diş çekimi sırasındaki kök kırılması ve kökün çıkartılırken sinüsün perfore edilmesi neden olarak gösterilir^{20,29,52,61}. Çalışmamızda etyolojik neden olarak en fazla kök

ucu enfeksiyonu görülmüş, bunu kök kırılması ve kökün doğrudan sinüs içinde lokalizasyonu izlemiştir.

Baumann³, Haanaes²¹, Von Wowern⁶¹ tarafından oro-antral ilişkilerin yaşamın 2. ve 3. on yılında daha sık görüldüğü öne sürülmektedir. Çalışmamızda da oro-antral ilişkilerin 11 hastada 20-39 yaşları arasında izlenmesi bu görüşe uymaktadır. Bu durum ileri yaşlarda kemik dansitesinin artması, enfeksiyona ve travmaya karşı direncin de belirli oranda artması olarak yorumlanabilir.

Killer ve Kay^{28,29} oro-antral ilişkilerin kapatılmasında prognozun iyi olması için gecikmemeyi önermektedirler. Ericson ve arkadaşları¹⁶, Haanaes²¹, Liposky³³, Skoglund ve arkadaşları⁵², Von Wowern⁶³ oro-antral ilişkinin ilk 48 saat içerisinde kapatılması gerektiğini belirtmişlerdir. Bu araştırmacıların ortak görüşü, 48 saate kadar sinüs mukozasında reverzibl, 48 saatten sonra irreverzibl değişiklik üzerinde toplanmaktadır. Çalışmamızda da tüm olgularda kollagen xenogreftin, perforasyonu izleyen saatlerde uygulanmış olması greftin çevre doku ile kolayca uyum sağlamasında büyük etkendir.

Kollagen implant materyallerinin uygulandığı doku ile uyum sağlayabildiğini söylemek için, hücresel düzeyde inceleme yapmak şarttır. Dokuda reaktif bir değişiklik yapmadığında materyal daha rahat savunulabilir.

Çalışmamızda kollagen xenogreftin bağ dokusuyla uyumu, bağ dokusuyla yer değiştirmesi ve biyopsi materyalinin kaçınıcı günde alınması gerekliliği için ön çalışma olarak ratlarda hayvan deneyi yapılmıştır.

Deneyisel hayvan çalışmamızda zamana karşı organizasyon incelendiğinden, greftin altı ve üstü polietilen tabakayla kaplanıp, yalnız periferden merkeze doğru bağ dokusu proliferasyonunun ve organizasyonunun değer-

lendirilmesi planlanmıştır. Bu planlamanın bir diğer avantajı da, ağız içinde oro-antral ilişkilere uygulanacak olan bu greft materyalinin eğer organize olacak ise yalnız periferde bağ dokusuyla ilişkili olan alandan itibaren iyileşmeye başlayabileceği varsayımıydı. Nitekim ratlardan alınan 10. ve 20. gün biyopsilerinde bağ dokusu proliferasyonunun yalnız 5 kat olarak konan greft materyalinin katları arasında geliştiği ve merkeze doğru ilerlediği gözlenmiştir. Kollagen yapıdan oluşan greft materyali içine doğru organizasyon izlenmemiştir. Çalışmamızda 30. günden itibaren fibroblastların grefti oluşturan kollagen demetleri arasına proliferere olduğu, kollagen oluşturduğu ve greftle kaynaştığı izlenmiştir. 40. günde bile halâ bol miktarda izlenen greft materyalinin fibroblastik proliferasyon etkinliği ile dokuyla kaynaşması ve iyileşmesi nedeniyle klinik çalışmamızda hastalardan biyopsi 30-40.gün arasında alındı. 40. günde bütünlüğünü koruyan greft materyalinin tamamen ortadan kalktığını söylemek ise zordur veya geniş kapsamlı araştırmalarla söylenebilir.

Deneysel hayvan çalışmamızın sonuçları Oliver ve arkadaşları⁴⁰ tarafından dermal kollagen implantlarla, Moussa ve French³⁷ tarafından kollagen xenogreftlerle trakeal defektlerde yapılan deneysel hayvan çalışmaları sonuçlarına uygunluk göstermektedir. Ancak bu araştırmacılar histopatolojik çalışmalarında yabancı cisim dev hücrelerinin görülmediğini belirtmelerine karşın, çalışmamızda 30. günde çok çekirdekli yabancı cisim dev hücrelerinin yoğunluk kazanması dikkati çekicidir. Bu hücreler fagositozdan sorumlu yabancı cisim dev hücreleri olarak tanımlanabilir.

Dönmezer¹² ise kollagen xenogreft ile köpeklerde mukozal defektlerde yapmış olduğu çalışmasında yabancı cisim reaksiyonu ve yabancı cisim granülasyon dokusu oluşumunu izlemediğini belirtmekte, kollagen xenogrefti red reaksiyonundan uzak olarak tanımlamaktadır.

Bromberg ve arkadaşları⁵ ile Pandya ve arkadaşlarının⁴⁵ çalışmalarına ait sonuçlarda da greft materyalinin az inflamatuvar reaksiyon göstererek dehidratasyon sonucu atıldığı vurgulanmaktadır.

Çalışmamızda ise 10. günde minimal düzeyde inflamatuvar reaksiyon izlendi, 20. günden sonra inflamatuvar hücrelerin tamamen kaybolduğu görüldü.

Hayvan deneylerinden elde ettiğimiz bulgulara dayanarak ve sonuçları rehber alarak, klinik çalışmamızda kollagen xenogreft ile kapatılan 14 oro-antral ilişki olgusundan, uygulamayı izleyen 5. haftada biyopsi örneği alındı. Klinik çalışmaya ait biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesi sonucu 2 büyük ayrıcalıkla karşılaşıldı. Birincisi; ağız boşluğu ile ilişkili olan greft materyalinin çevresinin tamamen epitelle sarılıp adeta vücut dokularından izole edilmiş olmasıydı. Bu durum deney hayvanlarında 30. günde bağ dokusuyla entegre olabilen greft materyalinin çevresini ağız boşluğunda -her türlü yarayı 7 günde örten- epitel dokusunun sarması ile açıklanabilir.

İkinci ayrıcalık ise; bağ dokusuyla ilişkide olan greft materyali çevresinde izlenen mononükleer kronik iltihabi infiltrasyonun yoğunluğu ve yabancı cisim dev hücrelerinin varlığıydı. İltihabi infiltrasyondan greft materyaline karşı oluşan konakçı reaksiyonu sorumlu olabileceği gibi, açık yara ve temizlenme gücüyle biriken bakteriler nedeniyle oluşan sekonder bir iltihabi reaksiyon da sorumlu olabilir. Ancak görülen yabancı cisim dev hücrelerinin gerçek nedeni olarak konulan greft materyali de gösterilebilir. Nitekim greft materyalinin yer yer fagositozu ile bu hücrelerin varlığı arasında ilişki kurulmuştur. Bu arada yöntem gereği mukoza altında geniş ölçüde greft materyalinin bırakılması da bu ilişkiyi arttırabilir.

Elde edilen bu histopatolojik bulgularla, enfeksiyona açık bir or-

tam olduğu bilinen ağız boğuğunda yabancı cisim dev hücresi oluşturan bir greft materyalinin rutin kullanılabilceği savı belirli ölçüde olumsuz yönde etkilenmektedir.

Hernekadar klinik bulgular kollagen greft materyalini oro-antral ilişkinin kapatılmasında granülasyon dokusu yapımını koruyan ve izolan bir biyolojik örtü görevini en iyi şekilde yapan bir materyal olarak göstermekte ise de, hücresele düzeyde yarattığı yabancı cisim reaksiyonu bu materyalin rahatlıkla önerilmesini engellemektedir.

S O N U Ç L A R

Kollagen xenogreft (Zenoderm) ile gerçekleştirilen çalışmamızda ;

- 1- Gerek deneysel hayvan, gerek klinik uygulamada kollagen xenogreftin makroskopik olarak çevre dokuyla uyum sağladığı görülmüştür.*
- 2- Klinik bulgular kollagen xenogreftin belirgin bir postoperatif komplikasyon yaratmadan kavite içerisindeki pıhtı formasyonunun korunmasında etkin rol oynayan biyolojik örtü olarak tanımlanabileceğini göstermiştir.*
- 3- Kollagen xenogreft materyaline karşı erken veya geç hipersensitivite reaksiyonu saptanmamıştır.*
- 4- Oro-antral ilişkilerin kapatılmasında prognozun iyi olması için ilk 48 saat içerisinde seçilen yöntemin uygulanması gerektiği düşüncesi tekrarlanmıştır.*
- 5- Histopatolojik değerlendirme, deri altına konulan kollagen xenogreftin 30. günden sonra yavaş yavaş parçalandığını göstermektedir.*
- 6- Çekim boşluğu üzerine yerleştirilen kollagen xenogreftin açıkta kalan kısmı 7-10 günde atılmakta, mukoperiosteum altında kalan kısmı ise uzun süre kalıcılığını sürdürmektedir.*
- 7- Gerek deneysel hayvan, gerek klinik çalışmaya ait histopatolojik*

değerlendirmede yabancı cisim dev hücrelerinin görülmesi greft materyalinin rahatlıkla önerilmesini engellemektedir.

8- Kollagen xenogreftin oro-antral ilişkilerin kapatılmasında uygulanan diğer yöntemlere alternatif olarak gösterilebilmesi, uygulamada değişik modifikasyonlar ve daha geç zaman dilimlerine ait histopatolojik değerlendirmelerle mümkün olabilir.

Ö Z E T

Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisinde sık karşılaşılan bir komplikasyon olan oro-antral ilişkilerin kapatılmasında son yıllarda greft yöntemleri flep yöntemlerine alternatif olarak gösterilmektedir. Önemli olan bu ilişkinin organizma yararına kısa sürede ve etkin şekilde kapatılmasıdır. Bu kanı benimsenerek kollagen bir implant materyali olan xenogreft (Zenoderm) oro-antral ilişkilerin kapatılmasında uygulanmış, klinik ve histopatolojik bulgular değerlendirilmiştir.

Kollagen xenogreftin bağ dokusuyla uyumu, doku ile yer değiştirmesi ve biyopsi materyalinin alınması gereken günün saptanması için klinik uygulama öncesi -bir ön çalışma olarak- deneysel hayvan çalışması yapılmıştır. Deneysel hayvan çalışması 12 rat üzerinde kollagen xenogreft disklerin deri altına uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir. 10., 20., 30. ve 40. günlerde çevre doku ile birlikte alınan greft disklerinden hazırlanan kesitlerin histopatolojik değerlendirilmesi yapılmıştır.

Klinik çalışma 10 erkek, 4 kadın, 18-60 yaşları arasında 14 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Oro-antral ilişki oluşan çekim boşluğuna sinüs perforasyonunu izleyen ilk birkaç saat içinde kollagen xenogreft uygulanmış, hastalar 1., 2., 10. ve 30. günlerde klinik bulgular açısından değerlendirilmiştir. Histopatolojik inceleme amacıyla 5. haftada insizyonel biyopsi yapılmıştır.

Deneysel hayvan ve klinik çalışma sonuçları greft materyalinin çevre dokuyla makroskobik olarak uyum sağladığı yönündedir. Özellikle çekim

boşluğu üzerine uygulanan kollagen xenogreft, çekim boşluğunda sonradan granülasyon dokusuna dönüşecek pıhtı formasyonunun korunmasında biyolojik örtü görevi yapmaktadır.

Deneysel hayvan ve klinik çalışmaya ait histopatolojik değerlendirme ise ilgili alanda fagositozdan sorumlu olarak tanımlanabilecek yabancı cisim dev hücrelerinin varlığını göstermiştir. Hücresel düzeydeki bu değişiklik kollagen xenogreftin (Zenoderm) ağız cerrahisinde önemli bir komplikasyon olan oro-antral ilişkilerin kapatılmasında önerilebilirliğini etkilemektedir.

K A Y N A K L A R

1. Al-Sibahi A., Shanon A., *The use of soft polymethylmethacrylate in the closure of oro-antral fistula. J. Oral Maxillofac. Surg.* 40: 165-166, 1982.
2. Archer W.H., *Oral and Maxillofacial Surgery. 5th Ed.*, W.B. Saunders Company, Philadelphia-Toronto-London, pp. 1607, 1975.
3. Baumann M., Pajarola G., *Experiences on the sequela of maxillary sinusitis following closure of the causative oro-antral fistula. J. Maxillofac. Surg.* 3: 164-169, 1975.
4. Bloom W., Fawcett D.W., *A Textbook of Histology. 10th Ed.*, W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, pp. 158, 1975.
5. Bromberg B.E., Song I.C., Mohn M.P., *The use of pig skin as a temporary biological dressing. Plast. Reconstr. Surg.* 36: 80-90, 1969.
6. Budge C.T., *Closure of an antraoral opening by use of tantalum plate. J. Oral Surg.* 10: 32-34, 1952.
7. Chernosky M.E., *Collagen implant in management of Perléche. J. Am. Acad. Dermatol.* 12: 493-496, 1985.
8. Cockerham S., Wood W.H., Lind L., *Closure of a large oro-antral communication by bone grafting. J. Oral Surg.* 34: 1098-1100, 1976.
9. Converse J.M., *Kazanjian and Converse's Surgical Treatment of Facial Injuries, 3th Ed.*, Baltimore, The Williams and Wilk Company, pp. 1222, 1975.

10. Converse J.M., *Reconstructive Plastic Surgery*. 2th Ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, p. 156,188,392, 1977.
11. De Vore D.T., *Collagen heterografts for bone replacement*. *Oral Surg.* 36: 609-615, 1973.
12. Dönmezer H., *Kollagen Xenograft ile kapatılan çekim kavitesi ile mukozal doku defektlerindeki yara iyileşmesinin incelenmesi*. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, 1986.
13. Egyedi P., *Utilisation of the buccal fat pad for closure of oro-antral and/or oro-nasal communications*. *J. Maxillofac. Surg.* 5: 241-244, 1977.
14. Ellicott R.A., Hoehn J.G., *Use of Commercial Porcine Skin for Wound Healing*. *Plast. Reconstr. Surg.* 52: 401-405, 1973.
15. Ellis D.A.F., Braig F., Robertson C., *Collagen implant : an early assessment*. *J. Otolaryngol.* 13: 4, 1984.
16. Ericson S., Finne K., Persson G., *A clinical-radiographic review of treated oro-antral communications*. *Int. J. Oral Surg.* 2: 185-195, 1973.
17. Gans B.J., *Atlas of Oral Surgery*. St Louis, The C.V. Mosby Company, pp. 161, 1972.
18. Grabb C.W., Smith J.W., *Plastic Surgery*. 2th Ed., Little, Brown and Company, Boston, pp. 106, 1973.
19. Haanaes H.R., Gilhuus-Moe Ole., *Experimental oro-paranasal communications*. *Acta Odont. Scand.* 30: 151-165, 1972.

20. Haanaes H.R., Pedersen K.N., Treatment of oro-antral communication.
Int. J. Oral Surg. 3: 124-132, 1974.
21. Haanaes H.R., A Radiographic and clinical follow-up study of 150 oro-antral communications. *Int. J. Oral Surg.* 3: 412-421, 1974.
22. Hackmann, G., Matchtens E., Büning K., Closure an anterior sinusal opening using lyophilised dura. *Dtsch. Zahnaerztl. z.* 31: 265-267, 1976.
23. Hatzifotiadis D., Tsamis J., Szpirglas H., Oro-sinusal communications methods of closure. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* 78: 277-282, 1977.
24. Holl-Allen R.T.J., Porcine dermal collagen implants in man. *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 29: 151-153, 1984.
25. Hunt L.M., Benoit P.W., Evaluation of a microcrystalline collagen preparation in extraction wounds. *J. Oral Surg.* 34: 407-413, 1976.
26. Ito T., Hara H., A new technique for closure of the oro-antral fistula *J. Oral Surg.* 38: 509-512, 1980.
27. Kaspar D.W., Laskin D.M., The effect of porcine skin and autogenous epithelial grafts on the contraction of experimental oral wounds. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 41: 143-152, 1983.
28. Killey H.C., Kay L.W., An analysis of 250 cases of oro-antral fistule treated by the buccal flap operation. *Oral Surg.* 24: 726-739, 1967.
29. Killey H.C., Kay L.W., Observations based on the surgical closure of 362 oro-antral fistulas. *Int. Surg.* 57: 545-549, 1972.

30. Kruger G.O., *Textbook of Oral Surgery*. 4th Ed., St Louis, The C.V. Mosby Company, pp. 255, 281, 1974.
31. Lam W., *Oro-antral fistula : Broad contact closure*. *Aust. Dent. J.* 24: 219-221, 1979.
32. Lindorf H.H., *Closure of extensive oro-antral perforations caused by extraction, by means of modified gingival cheek flaps*. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 33: 650-652, 1978.
33. Liposky R.B., *Immediate repair of the oro-antral communication : A preventive dental procedure*. *J.A.D.A.* 103: 727-729, 1981.
34. Mainous E.G., *Surgical closure of oro-antral fistula using the gold-foil technique*. *J. Oral Surg.* 32: 528-530, 1974.
35. Mitchell R., Lamb J., *Immediate closure of oro-antral communications with a collagen implant*. *Br. Dent. J.* 154: 171-174, 1983.
36. Mitchell R., *A new biological dressing for areas denuded of mucous membrane : A preliminary report*. *Br. Dent. J.* 155: 346-348, 1983.
37. Moussa S.A., French P.A., *Microsurgical reconstruction of the trachea in rats (an experimental study)*. *J. Laryngol. Otol.* 99: 61-71, 1985.
38. North A.F., De Vore D.T., *Reconstituted collagen Xenografts for the repair of oroparanasal defects : An experimental study*. *J. Oral Surg.* 38: 181-187, 1980.
39. North A.F., Gould A., Means W., *Microfibrillar collagen and dehydrated dura Xenografts for closure of oro-paranasal communications*. *J. Oral Surg.* 39: 97-100, 1981.

40. Oliver R.F., Grant R.A., Kent C.M., *The fate of cutaneously and sub-cutaneously implanted trypsin purified dermal collagen in the pig.* *Br. J. Exp. Path.* 53: 540-549, 1972.
41. Oliver R.F., Grant R.A., Hulme M.J., Mudie A., *Incorporation of stored cell-free dermal collagen allografts into skin wounds : A short-term study.* *Br. J. Plast. Surg.* 30: 88-95, 1977.
42. O'Neill P., Booth A.E., *Use of porcine dermis as a dural substitute in 72 patients.* *J. Neurosurg.* 61: 351-354, 1984.
43. Peri, G., Jouve C., Ounsamone B.N., Verge P., Thevenon D., Kandi K., Mondie J.M., *Closure of oro-antral communication of dental origine, using Celesnik's technique.* *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* 81: 68, 1980.
44. Proctor B., *Bone graft closure of large or persistent oromaxillary fistula.* *Laryngoscope* 79: 822-826, 1969.
45. Pandya N.J., Zarem H.A., *The absence of vascularization in porcine skin grafts on mice.* *Plast. Reconstr. Surg.* 53: 211, 1974.
46. Ritter F.N., *The surgical anatomy of the nasal sinuses.* *Otolaryngologic Clinics of North America* 4: 3, 1971.
47. Sarmah B.D., Holl-Allen R.J.J., *Porcine dermal collagen repair of incisional herniae.* *Br. J. Surg.* 71: 524-525, 1984.
48. Schuchardt K., *Zur methodik des Verschiusses von defekten im Alveoler Fortsatz zahnloser Oberkiefer.* *Dtsch. Zahn-Mund und Kieferheilkunde* 17: 366, 1953.
49. Shakespeare P.G., Griffiths R.W., *Dermal collagen implants in man.* *Lancet* i: 795-796, 1980.

50. Shapiro D.N., Moss M., Gold plate closure of oroantral fistulas.
J. Prosthet. Dent. 27: 203-208, 1972.
51. Simpson R.L., *Biomaterials in Reconstructive Surgery*. The C.V. Mosby Company, St Louis - Toronto-London, pp. 109, 316, 1983.
52. Skoglund L.A., Pedersen S.S., Holst E., Surgical management of 85 perforations to the maxillary sinus. *Int. J. Oral Surg.* 12: 1, 1983.
53. Snell G.D., The terminology of tissue transplantation. *Transplantation* 2: 655-657, 1964.
54. Stahl S.S., *Periodontal Surgery. Biologic basic and technique*. Charles C Thomas Publisher, Springfield-Illinois USA, pp. 61, 1976.
55. Stajcić Z., Todorović L.C., Petrović V., Tissucol in closure of oro-antral communication : A pilot study. *Int. J. Oral Surg.* 14: 444-446, 1985.
56. Stoehr K.V., Closure of oro-antral fistula using lyophilized dura. *Stomatol DDR* 23: 481-484, 1973.
57. Taşar F., Oro-antral fistüller ve kapatılma yöntemleri. *H.Ü. Diş Hek. Fak. Dergisi* 14: 255-265, 1980.
58. Thoma K.H., *Oral Surgery*. 5th Ed., St Louis, The C.V. Mosby Company, pp. 1205, 1969.
59. Whitney J.H., Hammer W.B., Elliott M.D., Tucker D.F., The use of cancellous bone for closure of oro-antral and oro-nasal defects. *J. Oral Surg.* 38: 679-681, 1980.

60. Worwick R., Williams P.L., Gray's Anatomy. 35th Ed., Longman Group Ltd., pp. 305, 1094, 1973.
61. Wowerm N.V., Treatment of oro-antral fistulae. Arch. Otolaryngol. 96: 99-104, 1972.
62. Wowerm N.V., Correlation between the development of an oro-antral fistula and the size of the corresponding bony defect. J. Oral Surg. 31: 98-102, 1973.
63. Wowerm N.V., Clinical and radiographic findings in maxillary sinus with oro-antral fistula. Int. J. Oral Surg. 10: Suppl 1: 138-142, 1981.
64. Wowerm N.V., Closure of oro-antral fistula with buccal flap : Rehrmann versus Móczàr. Int. J. Oral Surg. 11: 156-165, 1982.
65. Yamazaki Y., Shimada H., Yamaoka M., Hirayama M., The submucosal island flap in the closure of oro-antral fistule. Br. J. Oral and Maxillofac. Surg. 23: 259-263, 1985.
66. Ziemba R.B., Combined buccal and reverse palatal flap for closure of oral-antral fistula. J. Oral Surg. 30: 727-729, 1972.

