

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MAKSİLLER SİNÜS YÜKSELTİLMESİ
OPERASYONLARINDA, DOĞAL MİNERALİZE
HİDROKSİLAPATİT GREFTLERİ İLE TROMBOSİTTEN
ZENGİN PLAZMA KARIŞTIRILMIŞ DOĞAL MİNERALİZE
HİDROKSİLAPATİT GREFTLERİNİN KLİNİK, RADYOLOJİK,
HİSTOLOJİK ve HİSTOMORFOLOJİK KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Dt. Hilal ALAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Gülten ÜNLÜ

**AĞIZ-DİŞ-ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

DİYARBAKIR-2009

Bu tez çalışması **DÜBAP** tarafından desteklenmiştir

(Proje no: DÜBAP-07-02-51)

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

“Maksiller Sinüs Yükseltilmesi Operasyonlarında, Doğal Mineralize Hidroksilapatit Greftleri ile Trombositten Zengin Plazma Karıştırılmış Doğal Mineralize Hidroksilapatit Greftlerinin Klinik, Radyolojik, Histomorfolojik Karşılaştırılması” başlıklı Doktora tezi 26.10.2009 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Gülten ÜNLÜ

Tezi Teslim Eden : Hilal ALAN

Jüri Üyesinin Ünvanı	Adı Soyadı	Üniversitesi
Başkan :	Prof. Dr. Gülten ÜNLÜ	Dicle Üniversitesi
Üye :	Prof. Dr. Derviş YILMAZ	Gazi Üniversitesi
Üye :	Prof. Dr. Belgin GÖRGÜN	Dicle Üniversitesi
Üye :	Prof. Dr. Jalan Devocioğlu KAMA	Dicle Üniversitesi
Üye :	Prof. Dr. Yusuf NERGİZ	Dicle Üniversitesi

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

26/10/2009

Prof. Dr. Yusuf NERGİZ
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sırasında ve bu tez çalışmasının tüm aşamalarında bilimsel katkılarını ve desteğini esirgemeyen değerli hocam **Sayın Prof. Dr. Gülten ÜNLÜ**'ye,

Tezimin histolojik aşamalarında yardımlarını esirgemeyen D.Ü. Tıp Fakültesi Histoloji A.D. Başkanı Sayın **Prof. Dr. Yusuf NERGİZ**'e,

Tezimin laboratuvar aşamalarının gerçekleşmesinde yardımlarından dolayı D.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. Öğretim Üyesi Sayın **Prof. Dr. Sabri BATUM**'a,

Çalışmamızın radyolojik incelemelerindeki yardımlarından dolayı Pedodonti A.D. Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. **İzzet YAVUZ**'a,

Çalışmamızın istatistiksel değerlendirmelerini gerçekleştiren D.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik A.D. Öğretim Üyesi Sayın **Prof. Dr. Yusuf ÇELİK**'e

Ayrıca her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen Anneme, Babama ve Eşime teşekkür ederim.

Hilal ALAN

Diyarbakır - 2009

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	SayfaNo
İÇ KAPAK	I
ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	XII
ŞİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XIII
ÖZET	XV
ABSTRACT	XVII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kemiğin Yapısı	4
2.1.1. Kemiğin Mikroskobik Yapısı	5
2.1.1.1. Kemik Hücreleri	5
2.1.1.2. Hücreler Arası Doku (Kemik Matriksi)	8
2.1.2. Periosteum ve Endosteum	10
2.1.3. Kemik Tipleri	11
2.1.4. Kemik Oluşumu (Osteogenezis)	12
2.1.4.1. İntramembranöz Kemikleşme	12
2.1.4.2. Endokondral Kemikleşme	13
2.1.5. Kemik Kalitesi	14
2.1.6. Kemik Defektinin İyileşme Mekanizması	15
2.1.7. Kemik Dokusunun Histolojik İnceleme Yöntemleri	17
2.2. Biyomateryaller	17

2.2.1. Biyomateryallerin İçinde Buldukları Doku ya da Organ İle İlişkilerinin Değerlendirilmesi	18
2.2.1.1. Biokompatibilite	18
2.2.1.2. Biofonksiyonalite	18
2.2.2. Kemik Greft Materyalleri ile Kemik Şekillenmesi	19
2.2.2.1. Osteogenezis	20
2.2.2.2. Osteoindüksiyon	20
2.2.2.3. Osteokondüksiyon	20
2.2.3. Greftin İyileşmesi	21
2.2.3.1. Birleşme	21
2.2.3.2. Yerdeğiştirme	21
2.2.3.3. Şekillenme	22
2.2.3.4. Bölgesel Hızlanma Fenomeni (BHF)	22
2.2.4. Kemik Direnci	23
2.2.4.1. Kemik Direncinin Fiziksel Etkileşimi	23
2.2.4.2. Kemik Direncinin Canlı Biyomekanik Etkileşimi	24
2.2.5. Temel Multiselüler Birimler (TMB) ile Kemik Remodelasyonu	25
2.2.6. Biyomateryallerin Taşınması Gereken Özellikler	26
2.2.7. Biyomateryal Çeşitleri	27
2.2.7.1. Kemik Kaynaklı Biyomateryaller	27
2.2.7.2. Kemik Kaynaklı Olmayan Biyomateryaller (Alloplastlar)	36
2.2.8. Biyomateryallerin Klinik Uygulamaları	38
2.2.9. Biyomateryallere Karşı Gelişen Biyolojik Reaksiyonlar	39
2.3. Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu (YDR)	41

2.3.1. Rezorbe Olmayan Bariyer Membranları	43
2.3.2. Rezorbe Olabilen Bariyer Membranları	44
2.3.3. Hastanın Kendi Dokuları	44
2.4. Trombositten Zengin Plazma (TZP)	45
2.4.1. TZP'nin Büyüme Faktörlerindeki Rolü	46
2.4.2. Plateletlerin Oluşturduğu Büyüme Faktörlerinin Sınıflaması	47
2.4.2.1. Platelet Türevi Büyüme Faktörü (PDGF):	47
2.4.2.2. Transforming Büyüme Faktörü (TGF)	47
2.4.2.3. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)	47
2.4.2.4. Epitelyal Büyüme Faktörü (EGF)	47
2.4.3. Kemik Rejenerasyonunda Plateletlerin ve TZP'nin Rolü	48
2.4.4. TZP'nin Yumuşak Doku İyileşmesindeki Etkisi	50
2.4.5. TZP'nin Osseointegrasyondaki Etkisi	50
2.4.6. TZP'nin Yapay Kemik Kullanılarak Oluşturulan Kemik Rejenerasyonundaki Etkisi	50
2.4.7. TZP'nin Tarihçesi	52
2.4.8. TZP'nin Separasyon ve Konsantrasyon İlkeleri	52
2.4.9. TZP'nin Saklanması ve Aktivasyonu	54
2.4.10. TZP'nin Yapısı	55
2.5. Sinüs Yükseltilmesinde Greftleme	56
2.5.1. Maksiller Sinüsün Anatomisi ve Fizyolojisi	57
2.5.2. Maksiller Alveoler Kretin Sınıflandırılması	60
2.5.3. Dişsiz Alveoler Kretin Rezorpsiyonu	61
2.5.4 Hastaların Değerlendirilmesi	62
2.5.5. Cerrahi Yöntem	65

2.5.6. Sinüs Yükseltmede Kullanılan Greftler	70
2.5.6.1. %100 Otojen Kemik Kullanımı	70
2.5.6.2. %100 Allojenik Kemik Kullanımı	70
2.5.6.3. Kemik Benzeri Maddelerin Kullanımı	71
2.5.6.4. Otojen Kemik Allojenik Kemik ve Kemik Benzeri Maddelerin Birlikte Kullanımı	71
2.5.7. Postoperatif Değerlendirme	72
2.5.8. Sinüs Greftlemesinin Başarısındaki Faktörler	72
2.5.9. Sinüs Greftlemede Karşılaşılan Komplikasyonlar	73
3.GEREÇ VE YÖNTEM	74
3.1. Hasta Seçimi	74
3.2. TZP'nin Hazırlanması	75
3.3. Cerrahi Teknik	78
3.4. Klinik ve Radyolojik Değerlendirme	88
3.5. Histolojik Değerlendirme	88
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	89
4.BULGULAR	90
4.1. Klinik ve Radyolojik Bulgular	90
4.2. Mikroskopik Bulgular	91
4.2.1. DMHA+ TZP Grubu	91
4.2.2. DMHA Grubu	99
4.3. İstatistiksel Bulgular	106
5. TARTIŞMA	107
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	120
KAYNAKLAR	122
EKLER	
EK-1 BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: Kemiğin mikroskopik yapısı	5
Şekil 2: Osteositlerin oluşumu	7
Şekil 3: Periosteum ve endosteum	11
Şekil 4: Kemik kalitesinin sınıflandırılması	14
Şekil 5: Maksiller sinüs oluşumu	58
Şekil 6: Maksiller alveoler kretin sınıflandırılması	61
Şekil 7: Maksillanın anterior duvarından kemik penceresi açılması	66
Şekil 8: Sinüs membranının elevasyonu ve greftin yerleştirilmesi	67
Şekil 9: Doğal mineralize hidroksilapatit (DMHA) ile Kollajen membranın ticari formu	74
Şekil 10: Sodyum sitrat tüpündeki hasta kanı	75
Şekil 11: Santrifüj cihazı	75
Şekil 12: Santrifüj işlemi	76
Şekil 13: İlk santrifüj sonrası hasta kanı	76
Şekil 14: TFP+TZP' nin kanın şekilli elemanlarından Ayrılması	76
Şekil 15: TZP'nin koyulduğu steril tüp	76
Şekil 16: İkinci santrifüj sonrası TFP+TZP	77
Şekil 17: TZP	77
Şekil 18: TZP'nin homojenize edilmesi	77
Şekil 19: Sinüs membranının elevasyonunda kullanılan el aletleri	79
Şekil 20: OLGU 1: Bilateral sinüs yükseltme operasyonu yapılacak olan hastanın 3D panoramik görüntüsü	80
Şekil 21: Sağ ve sol maksiller kemiğin sagittal kesitleri	80
Şekil 22: Bilateral sinüs yükseltme operasyonu yapılacak olan hastanın ağız içi görünümü	80

Şekil 23: Hastanın DMHA+TZP uygulanacak bölgeden mukoperiostal flep kaldırılması	81
Şekil 24: Kemik penceresinin açılması	81
Şekil 25: DMHA+ TZP uygulanması	81
Şekil 26: Operasyon alanının primer sütünasyonu	81
Şekil 27: DMHA uygulanacak bölgeden mukoperiostal flebin kaldırılması	81
Şekil 28: DMHA uygulanan bölgede kemik penceresinin açılması	81
Şekil 29: DMHA uygulanması	82
Şekil 30: Kemik penceresinin kollajen membranla kapatılması	82
Şekil 31: Operasyon alanının primer sütünasyonu	82
Şekil 32: İyileşme dönemi sonrası 3D panoramik görünüm	83
Şekil 33: Sağ maksillanın sagittal kesiti	83
Şekil 34: Sol maksillanın sagittal kesiti	83
Şekil 35: Trefin frezle alınan kemik biyopsisi	83
Şekil 36: Sağ maksillaya implantın yerleştirilmesi	84
Şekil 37: Sol maksillaya implantın yerleştirilmesi	84
Şekil 38: İmplantlar yerleştirildikten sonraki panoramik grafi	84
Şekil 39: OLGU 2: DMHA kullanılarak sinüs yükseltme operasyonu yapılacak olan hastanın 3D panoramik görüntüsü	85
Şekil 40: Sağ maksiller kemiğin sagittal kesiti	85
Şekil 41: Sinüs yükseltme operasyonu yapılacak olan hastanın operasyon öncesi ağız içi görünümü	85
Şekil 42: Mukoperiostal flebin kaldırılması	85
Şekil 43: Kemik penceresi açılması	86
Şekil 44: Sinüs mukozasının elevasyonu	86
Şekil 45: DMHA uygulanması	86
Şekil 46: Kollajen membranın uygulanması	86
Şekil 47: İyileşme dönemi sonrası 3D panoramik görünümü	86
Şekil 48: Sağ maksillanın sagittal kesiti	87
Şekil 49: Sağ maksiller bölgeye implant yerleştirildikten sonraki panoramik grafi	87

Şekil 50: Her iki grupta elde edilen kemik yüksekliklerinin grafiksel gösterimi	91
Şekil 51: DMHA + TZP kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 4 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği (H-E boyama)	93
Şekil 52: DMHA + TZP kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 4 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği (H-E boyama)	94
Şekil 53: DMHA+TZP kullanılarak maksiller sinüsyükseltme uygulanan hastalardan 4 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği (Masson Trikrom boyama)	95
Şekil 54: DMHA + TZP kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 4 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği (Masson Trikrom boyama)	96
Şekil 55: DMHA + TZP kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 4 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği (Van Giesson boyama)	97
Şekil 56: DMHA + TZP kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 4 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği (Van Giesson boyama)	98
Şekil 57: DMHA kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 4 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği (H-E boyama)	100
Şekil 58: DMHA kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 8 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği (H-E boyama)	101
Şekil 59: DMHA kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 8 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği (Masson Trikrom boyama)	102
Şekil 60: DMHA kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 8 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği (Masson Trikrom boyama)	103

- Şekil 61:** DMHA kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 8 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği (Van Giesson boyama) 104
- Şekil 62:** DMHA kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 8 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği (Van Giesson boyama) 105
- Şekil 63:** Histolojik skorlama ile elde edilen bulguların grafiksel görünümü 106

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Kemiğın temel yapıları	6
Tablo 2: Biyomateryallerin sınıflaması	28
Tablo 3: İstatistiksel analiz için kullanılan histolojik puanlandırma tablosu	89
Tablo 4: Yapılan sinüs yükseltme operasyonundan sonra elde edilen kemik yükseklikleri	90

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACD-A	Antikoagölan Sitrat Dekstroz A
ADP	Adenozin Difosfat
AKS	Absorbe Olabilen Kollajen Sünger
BKM	Bovine Kemik Mineralleri
β-TCP	Beta-Trikalsiyum Fosfat
BHF	Bölgesel Hızlanma Fenomeni
BT	Bilgisayarlı tomografi
BD	Ara Bağ Dokusu
CJD	Jakob-Creutzfeldt Disease
DMHA	Doğal Mineralize Hidroksilapatit
DKKA	Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allograftı
DDKKA	Demineralize Dondurulmuş-Kurutulmuş Kemik Allogreftleri
DBKG	Deproteinise Bovine Kemik Greft
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EGF	Epitelyal Büyüme Faktörü
FHA	Florohidroksilapatit
H	Havers Kanalı
HA	Hidroksilapatit
H-E	Hemotoksilin-Eosin
HTR	Hard Tissue Replacement
ILG	Insülin Like Büyüme Faktör
KMP	Kemik Morfojenetik Proteini
MSCs	Mezenchimal Stem Cell
MKT	Mineralize Kemik Trabekülleri
NKT	Nekrotik Kemik Trabekülleri
OD	Osteoid Doku
PMN	Polimorfonükleer
PDGF	Platelet Türevi Büyüme Faktör
PRP	Platelet Rich Plasma

PRF	Platelet Rich Fibrin
SFD	Sitrat Fosfat Dekstroz
TCP	Trikalsiyum Fosfat
TGF	Transforming Büyüme Faktörü
TMB	Temel Multiselüler Birimler
TFP	Trombositten Fakir Plasma
TZP	Trombositten Zengin Plazma
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
YDR	Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu
YKR	Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu

ÖZET

Maksiller Sinüs Yükseltilmesi Operasyonlarında, Doğal Mineralize Hidroksilapatit Greftleri ile Trombositten Zengin Plazma Karıştırılmış Doğal Mineralize Hidroksilapatit Greftlerinin Klinik, Radyolojik, Histomorfolojik Karşılaştırılması

Günümüzde total ya da parsiyel dişsizliğin tedavisinde osseointegre implantların kullanımı yaygınlaşmıştır. Maksiller posterior bölgede uygulanması planlanan implantların operasyonu bölgedeki anatomik oluşumlar yönünden komplikedir. Maksiller sinüsün sarkması, maksillanın atrofisi sonucu oluşan yetersiz kemik hacmi nedeni ile bu bölgelere herhangi bir müdahale yapmadan implant yerleştirilmesi imkansızdır.

İmplant uygulaması için gerekli olan vertikal kemik miktarının artırılması için sinüs tabanının yükseltilmesi ve greftlenmesine ihtiyaç vardır. Sinüs tabanı elevasyonu dental implant uygulamasını mümkün kılan, interark mesafesinde azalmaya sebep olmayan, vertikal kemik mesafesini arttırmayı amaçlayan maksiller sinüsün internal yükseltilmesidir. Yeterli kemik hacmini oluşturmak için otojen kemik grefti öncelikli olmak üzere çeşitli greftleme yöntemleri tanımlanmıştır.

Son yapılan çalışmalar trombositten zengin plazma gibi otojen kaynaklı biyoaktif mediatörler ile kombine edilmiş greftlerin kemik oluşumunu hızlandırdığını bildirmiştir.

Yetersiz kemik hacmi olan dişsiz maksillanın endosseoz implantlar kullanarak protetik tedavisi sinüs elevasyonu ve greftleme işlemleri ile mümkündür, kemik oluşumunun hızlanması için biyoaktif mediatörlerin kullanımının uygun olacağı düşünülmektedir.

Bu tez çalışmamızın amacı, implant uygulaması mümkün olmayan atrofik maksiller posterior bölgelere yeterli kemik hacmini oluşturmak için sinüs tabanı elevasyonu ve greft materyalleri uygulanarak elde edilen kemiğin kalite, kantite, boyut ile kemiğin iyileşme süresinin klinik, radyolojik, histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirilmesidir.

Tez çalışmamızda Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine başvuran iyileşmeyi etkileyen sistemik hastalığı olmayan, maksiller sinüste sarkıklık ve kemik atrofisi bulunan 16 hastaya lokal anestezi altında 22 sinüs yükseltme operasyonu uygulanmıştır. Operasyon öncesi bütün hastalardan panoramik grafi ve koni ışınlı 3 boyutlu dental tomografi (i-CAT®, USA) alındı. Sinüs yükseltme işleminin 12'si doğal mineralize hidroksilapatit kullanılarak (HA, Apatos, OsteoBiol®) yapıldı ve kemik penceresine rezorbe olabilen bir kollajen membran (Evolution Membran, OsteoBiol®) yerleştirilerek mukoperiostal flep primer kapatıldı. Diğer 10 sinüs yükseltme operasyonunda doğal mineralize hidroksilapatit ile hastaların kendi kanından elde edilen trombositten zengin plazma (TZP) karışımı kullanıldı ve kemik penceresine rezorbe olabilen membran yerleştirilip mukoperiostal flep primer kapatıldı.

Birinci hasta grubunun 10'u 8 ay iyileşme sürecinin, ikinci hasta grubu ise 4 ay iyileşme sürecinin ardından panoramik grafi ve bilgisayarlı tomografiler alındıktan sonra trefin frezlerle kemik biyopsisi alınıp dental implantlar yerleştirildi. Birinci hasta grubundaki 2 hastadan 4. ayın sonunda biyopsi örneği alındı. Alınan biyopsi örnekleri histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak; yapılan sinüs yükseltme operasyonlarının ardından hastalarda ortalama 10,6 mm yeni kemik oluşumu sağlanmıştır. TZP+Doğal mineralize hidroksilapatit uygulanan hastalardan 4. ayda alınan kemik biyopsilerinin histolojik incelemesinde doğal mineralize hidroksilapatit uygulanan gruptan 8. ayda alınan kemik biyopsilerinin histolojik incelemesine göre matür kemiğin, trabeküler lamellerin ve osteoid dokunun daha fazla, olduğu saptanmıştır. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Doğal Mineralize Hidroksilapatit, Maksiller sinüs Yükseltilmesi, Trombositten Zengin Plazma.

ABSTRACT

Clinical, Histomorphologic and Radiographic Comparison of Natural Mineralised Hidroxylapatit Grafts with Combination of Natural Mineralised Hidroxylapatit Grafts and Plasma-Rich Protein in Human Maxillary Sinus Augmentation Operation

Osseointegrated oral implants are widely used to restore total or partial edentulism. Implant placement in the posterior maxilla is often complicated due to the insufficient bone volume caused by atrophy of the maxillae and pneumatization of the maxillary sinus.

The sinus floor elevation is an internal augmentation of the maxillary sinus, which is intended to increase the vertical bony dimension in the lateral maxilla in order to make the use of dental implants possible. Many techniques have been described to achieve grafting of the maxillary sinus mucosa.

Recent efforts to improve wound healing have focused on autogenous sources of bioactive mediators, such as platelet-rich plasma which offer the potential to enhance the biological activity of bone replacement grafts.

Prosthetic rehabilitation of the edentulous maxilla using endosteal implant is able to sinus elevation and grafting. It is supported that using of bioactive mediators appropriate for improve bone regeneration time.

In our study, for the cases where implant is not possible at atrophic maxillary posterior parts, sinus base elevation and graft materials were applied in order to build the necessary bone volume.

The aim of this thesis study is to evaluate the produced bone's quality, quantity, volume and period of healing process clinically, radiologically, histologically and histomorphologically.

22 sinus elevation operations under local anesthesia performed on 16 patients who had applied to Dicle Dentistry Faculty, with no systemic

illnesses which may affect healing. Before operations, panoramic graphy and conical beam 3D dental tomographies (i-CAT[®], USA) of all patients were taken. 12 of sinus elevation operations were performed by using natural mineralized hydroxyapatite (HA, Apatos, OsteoBiol[®]) and then mucoperiosteal flap premier was closed by installing a collagen membrane (Evolution Membran, OsteoBiol[®]) that can be resorbed on bone window. In other 10 sinus elevation operations, along with mineralized hydroxyapatite, platelet-rich plasma (PRP) mixtures produced from the patients' own blood samples were used. Then mucopeirosteal flap premier was closed by installing a collagen membrane that can be resorbed on bone window.

Panoromic graphy and computerised tomographies of the first group of patients were taken following a-8 month-healing period and for the second group following a-4-month healing period. After that, following bone biopsy taken through trephine frezzes, dental implants were installed. At the end of 4 month healing period, biopsy samples were taken from 2 patients in the first group. The samples were evaluated histomorphologically.

Resultly; In histomorphologic evaluation, core biopsies taken from patient using PRP+Natural Mineralized Hidroxylapatit after 4. month were seen greater bone formation, osteoid tissue and lameller matrix. But no significant differences were statistically observed between them.

Key Words: Natural Mineralised Hidroxylapatit, Maxillary Sinus Lifting, Platelet-Rich Plasma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde cerrahi alanında kemikte yapılan işlemler önemli derecede yer tutmaktadır. Kemikte madde kaybına neden olan travma, enfeksiyon, kemik tümörleri veya kistleri ve ortognatik cerrahi girişimler sonrasında çeşitli büyüklükte kemik defektleri ortaya çıkabilmektedir. Kemikte oluşan küçük defektler kemiğin kendini tamir edebilme yeteneği ile onarılabilirken büyük defektler çeşitli greft ve implant materyallerine gereksinim göstermektedir.

Greft ve implant materyallerinin defektleri doldurma özelliklerinin yanında fazla miktarda onarımın gerektiği geniş kemik defektlerinde çevre dokuyu stimüle ederek kemik doku oluşturma özellikleri üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Maksiller sinüs sarkmasına bağlı olarak krette oluşan rezorbsiyonun, kret ogmentasyonları, konjenital nedenlerle meydana gelen defektlerin rekonstrüksiyonunda da çeşitli kemik greftleri kullanılmaktadır.

Bir deformitenin rekonstrüksiyonunda; immün reaksiyon oluşturmayan erken revaskülarizasyon gösteren, osteoindüktif, osteokondüktif potansiyeli ve osteojenik hücrelere sahip olma gibi avantajlar bulunduran ve altın standart olarak tanımlanan otojen greftler öncelikli olarak tercih edilmekle birlikte bu greftlerin ikinci bir cerrahi işleme ihtiyaç göstermesi, donör bölgede morbidite oluşturması, istenilen miktarda elde edilememesi, operasyon süresinin uzaması, kan kaybının ve post-operatif ağrının artması gibi bir takım dezavantajları nedeniyle allogreftler, heterogreftler ve alloplastik materyaller geliştirilmesine rağmen bu materyallerin hiç biri otojen greftin iyileşme düzeyine ulaşamamıştır.

Son çalışmalar kemik greftinin başarılı uygulamalarını geliştirmeyi amaçlamaktadır. Son zamanlarda kemik rejenerasyonunu büyüme faktörü uygulayarak arttırılabileceğini gösteren çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu büyüme faktörleri osteogenezis ve kemik rejenerasyonunun bütün önemli aşamalarında olan kemotaksi, mitogenezis ve farklılaşma gibi hücresel olayları düzenlemektedir. Bu büyüme faktörleri kemik yenilenme sürecini

hızlandırabildiği için kemik greft materyallerine katılmaktadır. Bu etkiyi oluşturmak için otojen trombositten zengin plazma (TZP) kullanılmalıdır.

Rekonstrüktif işlemlerde cerrahi morbiditeyi azaltmak ve hasta uyumunu arttırmak için maksillofasiyal kaynaklardan alınan küçük miktardaki kemik grefti kullanılır ve kemik benzeri greftlerle karıştırılır. Bununla birlikte kemik benzeri materyallerin kullanımı iyileşme zamanını uzatır ve şekillenen kemiğin kalitesi ve miktarı çok iyi olmayabilir. TZP özellikle kompozit kemik grefti kullanımında kemik şekillenmesini hızlandırmak ve arttırmak için ek bir biyolojik güç olarak görev yapabilir.

Diş hekimliğinde dental implantların osseointegrasyonunu desteklemek için kemik augmentasyonu uzun yıllardır rutin olarak kullanılan bir işlemdir. Özellikle atrofik maksiller posterior bölgede dişsizliği bulunan hastalara dental implant uygulanabilmesi için sinüs yükseltme tekniği geliştirilmiş ve yapılan çalışmalara bu bölgede çeşitli greft materyalleri kullanılarak kemik oluşumu sağlanmıştır.

TZP allojenik kemikteki benzer bir mekanizmayla kemik benzeri maddeden yapılan greft etrafında yeni kemik oluşumunu rejenere eder. Böylece yazarlar sinüs yükseltme cerrahisi bölgesine aktive TZP'yi yerleştirmeyi ve greft materyalinin aktive TZP ile inkübasyonunu tavsiye etmektedirler. Bununla birlikte kemik benzeri maddelerle sadece materyalin TZP ile inkübasyonu değil aynı zamanda iyi şekillenmiş TZP pıhtısında materyalin geliştirilmesi de önemlidir. Bunun sebebi kemik benzeri maddelerin kemik ile aynı yüzey yapısının olmamasıdır. Kemik benzeri maddeler, komşu sinüs duvarından kemik rejenerasyonunda osteokondüksiyonu teşvik etmek için yüzeyine yapışmada daha çok fibrinlere güvenir. Fibrin dokusu kemik benzeri madde parçacıklarını birleştirerek yüzeylerindeki hücre adezyon molekülü sayısını artırır ve aynı zamanda onları çok yoğun bir şekilde sıkıştırılmasından korur.

Bu çalışmamızda amacımız;

İmplant uygulaması mümkün olmayan atrofik maksiller posterior bölgelere yeterli kemik hacmi ve yüksekliğini oluşturmak için sinüs tabanı elevasyonu yaparak greft materyali uygulamaktır. Yapılan sinüs yükseltme

operasyonunda kullanılan doğal mineralize hidroksilapatit ve TZP ile Doğal mineralize hidroksilapatit karışımının iyileşmesi sonrası elde edilen kemiğin kalite, kantite, boyut ile kemiğin iyileşmesinin süresinin klinik, radyolojik, histolojik ve histomorfolojik olarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Oral ve maksillofasial cerrahi ve rekonstrüktif cerrahi uygulamalarında en çok kullanılan biyomateryal kemiktir. Bu nedenle kemiğin yapısını ve kemik defektlerinin iyileşme mekanizmasını detaylı bir şekilde bilmek gerekmektedir.

2.1. Kemiğin Yapısı

Kemik vücudun yumuşak dokularını taşımak üzere iskelet sistemini oluşturan bir yapıdır. Hassas dokuları korumak, eklemlere destek sağlamak ayrıca fosfor, kalsiyum, sodyum ve magnezyum gibi iyonları depolamak görevleri arasındadır. Günümüzde çeşitli sebeplerle dişlerin çekilmesi veya fizyolojik olarak gelişen kemik rezorpsiyonları ile alveol kemiğinin hacmi ve seviyesi azalır ve büyük iltihabi lezyonlar, gömülü diş ameliyatları, kist operasyonları, periodontal hastalıklar, tümör ameliyatları ve travma sonucunda kemik defektleri oluşur. Bu defektlerin tedavisinde kemik dokusunun ogmentasyonuna yardımcı olacak materyallere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu materyallere örnek olarak Paris alçısı, dura mater, dentin tozları, otojen kemik, allogreft ve alloplastik materyaller gösterilir. Kemik dokusu ogmantasyonunda kullanılan bu biyomateryaller; periodontal defektlerin tedavisinde, sinüs yükseltme işleminde oluşan boşluğun doldurulmasında, yetersiz alveol kretilerinin desteklenmesinde ve diş çekim boşluğunun iyileşmesinin daha hızlı olmasını sağlamak amacıyla oral cerrahide kullanılır. Günümüz dişhekimliğinde kemik defektlerinin tedavisinde biyomateryallerin kullanımı rutin bir olay haline gelmiştir (1).

Kemik; vücudun iskeletini oluşturan, kaslara ve organlara destek görevi yapan, organı dış etkenlere karşı koruyan, bazı hormonlar aracılığı ile vücudun iyon dengesini sağlayan, sertliğini içine depolamış olduğu minerallerden alan bir bağ dokusudur. Bu doku, makroskobik olarak incelendiğinde iki farklı yapı gözlenir (2).

1. Yoğun yapı (kompakt ya da kortikal kemik)

2. Süngerimsi yapı (spongiöz ya da kansellöz kemik)

Kemiğin pörözitesi %0 dan %100'e kadar değişebilir bununla birlikte çoğu bölgenin pörözitesi ya çok düşüktür ya da çok yüksektir. Vakaların çoğunda hem kortikal hem kansellöz yapı tüm kemik bölgelerinde bulunur ama kantitesi ve dağılımı değişmektedir. Kemikteki mineralize olmayan bölge damarları, sinirleri ve çeşitli hücreleri içeren kemik iliği ile devam eder. Kemik iliğinin ana görevi kanda bulunan temel hücreleri üretmektir. Kemik iliği aynı zamanda dental bölgedeki greftleme gibi ekstraselüler iskeletsel bölgeye yerleştirildiğinde kemik formasyonunu stimüle edebilen bir materyaldir (3).

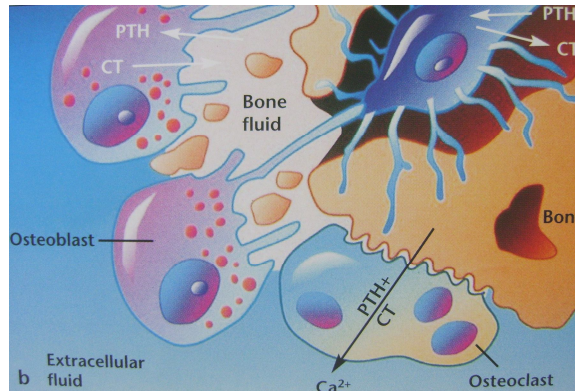
Vücuttaki toplam kemiğin %85'ini oluşturan kortikal kemik uzun kemiklerin gövdesinde bulunur ve vertebralar ile diğer süngerimsi kemiklerin etrafında bir kabuk şeklindedir. Bu doku havers sistemi denilen bir santral kan damarı etrafında güçlenen kemik silindirinde organize olur. Kılcal damarları ve sinirleri içeren Havers kanalları birbirleriyle ve kemiğin dış yüzeyi ile kısa ve transvers olan Volkmen kanalları ile bağlanır (3).

Vücuttaki toplam kemiğin %15'ini oluşturan kansellöz kemik küboidal ve düz kemikler ile uzun kemiklerin sonlarında bulunur (3).

2.1.1. Kemiğin Mikroskopik Yapısı

Kemik dokusu mikroskopik olarak incelendiğinde (Şekil 1) iki temel yapı gözlenir. Bu yapılar Tablo-1'de gösterilmiştir.

2.1.1.1. Kemik Hücreleri



Şekil 1: Kemiğin Mikroskopik Yapısı (3)

I) Osteoprogenitör hücreler

Bu hücreler embriyonal mezenkimden kaynaklanan stromal hücrelerin farklılaşması sonucu oluşurlar. Periost, endost ve büyümekte olan kemiklerin epifiz kıkırdaklarında bulunurlar. Osteoprogenitör hücreler kemiğin normal büyüme sürecinde aktiftir. Yetişkinlerde kemiğin yeniden şekillenmesinde veya kırık iyileşmesinde ve diğer yaralanmalardaki tamirde aktive olabilir (2). Bu durumlardan biri olduğunda sayıca artıp osteoblastlara ya da osteoklastlara dönüşebilen öncü hücrelerdir (4).

Osteoprogenitör hücreler iki tiptir.

- Direkt kemik yapımı ile ilgili olan yapıcı osteoprogenitör hücreler; bunlar önce osteoblastlara daha sonra da osteositlere dönüşürler (1).
- Bağ dokusunun diğer tiplerinde görünen osteoprogenitör hücreler; bunlar herhangi bir bağ dokusu hücresine differansiye olabilirler (örn: fibroblast, yağ hücreleri) (1).

Tablo-1: Kemiğin temel yapıları

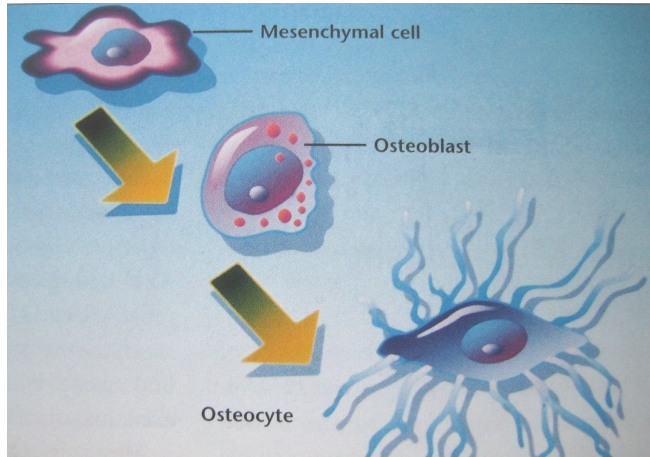
A. Hücreler	B. Hücreler arası doku (Kemik Matriksi)
I-Osteoprogenitör hücreler	I-Organik matriks
II-Osteoblastlar	a) Kollajen
III-Osteositler	b) Esas Madde
IV-Osteoklastlar	II-Mineral Matriks (Kemik tuzları)

II) Osteoblastlar

Bazofil boyanan 20–30 µm genişliğinde, kübik şekilli hücrelerdir. Bunlar olgun ve şekillenmiş kemik yüzeyini tek bir tabaka halinde örterler. Endostal yüzeyde periostal yüzeye oranla daha fazladır (1). Osteogenezis sırasında büyüme faktörleri salgırlar (3). Bu hücreler kemik matriksin sentezi, repozisyonu ve mineralizasyonunda rol oynarlar. Daha sonra kemik matriksinin kalsifikasyonu ile dokuya gömülerek osteosit halini alırlar. Hücrelerin yüzeyi alkalın fosfataz aktivitesi yönünden zengindir (1).

III) Osteositler

Osteoblastlar mineral matriks ile çevrenmeleri sonucu osteositlere dönüşürler (Şekil 2). Osteositler en çok bulunan kemik hücreleridir ve dentritik uzantılar yoluyla birbirleriyle ve kemik yüzeyindeki hücrelerle bağlantı kurarlar (3). Bölünme yetenekleri olmayan osteositler, buldukları matriksin devamlılığını sağlar, kan kalsiyum (Ca) düzeyini dengede tutar ve fonksiyonlarını kaybettiği zaman kemik rezorpsiyonunu başlatırlar (1,4).



Şekil 2: Osteositlerin Oluşumu (3)

IV) Osteoklastlar

Osteoklastlar mikroskopik inceleme esnasında Howship lakünleri içerisinde kemiğin rezorbe olduğu bölgelerde görülürler (1). Kemik rezorpsiyonunda rol oynarlar ve aktiviteleri parathormon tarafından kontrol edilir (3). Mononükleer hücrelerin füzyonu ile meydana gelen hücre grubudurlar. Osteoblastlar, osteoklastların formasyonuna katılırlar. Değişik

sayıda nükleusları vardır. 30–50 µm kalınlığında ve yaklaşık 10-20 nükleus içermektedirler.

İskelet sisteminin normal seyirinde osteoklastlar osseöz dokunun yeniden şekillenmesine aktif olarak katılırlar. Osteoklastlar, patolojik durumun gözlemlendiği kemik rezorpsiyonu vakalarında artış gösterirler, mitoz bölünme yapmazlar. Bazı araştırmacılar nükleuslarının fazlalığı nedeniyle pek çok hücrenin birleşmesinden meydana geldiğini ifade etmişlerdir. Osteoklastlar salgıladıkları asit fosfataz ile kemiğin mineral matriksini yıkar, daha sonra da lizozomal enzimler aracılığı ile kollajen ve diğer organik matriks yapılarını sindirerek rezorpsiyonu gerçekleştirirler. Bu hücreler kemiğin şekillenmesinde osteoblastlarla beraber en önemli rolü oynarlar. Bazı hormonlar bunların sayı ve aktivitelerini etkilerler (1).

2.1.1.2. Hücreler Arası Doku (Kemik Matriksi)

Hücreler arası doku, organik ve inorganik yapılardan meydana gelir. Kemik matriksin %10-29'unu su, kemik kuru ağırlığının %60-70'ini inorganik yapı (kemik tuzları), ve kemik kum ağırlığının %30-40'ını da organik yapı oluşturur. Organik yapının %90-96'sı bağ dokusunun da ana bileşeni olan ve tüm vücut proteinlerinin 1/3 'ünü oluşturan kollajendir (1).

1)Organik matriks

- a) Kollajen
- b) Esas maddeden meydana gelir

a) Kollajen

Kollajen; 1000 aminoasidi kapsayan üç polipeptit zincirin üçlü sarmal şeklini alarak, hidrojenle birbirlerine bağlanması sonucu oluşan uç uca kollajen birimlerinden meydana gelen bir yapıdır. Kollajenin kapsadığı aminoasitlerin 113'ü glisindir. Bunun dışında, %21–23 oranında protein ve hidroksprolin ve az miktarda da hidrosilizini içerir. Beş farklı tipi bulunan kollajen yapının bileşimi dokudan dokuya göre değişebileceği gibi, bir doku içinde birden fazla tipi de bulunabilir (1).

Şimdiye kadar onsekiz çeşit kollajen tespit edilmiştir. Dokularda en çok görülen kollajen tipleri şunlardır;

Tip I: Kemik omurga diskleri ve tendonlarda bulunur.

Tip II: Kıkırdak dokularda bulunur.

Tip III: Kıkırdaktan daha yumuşak ve daha kolay eğilebilen dokularda bulunur.

Tip IV: Genelde bazal membranda bulunur.

Tip V: Kemik kıkırdak ve bazal membranda bulunur.

Kemik kollajeni aynı özelliklere sahip olmamasına rağmen derideki kollajene benzer ancak kemik kollajeni daha yoğun, daha az çözünür ve mekanik kuvvetlere karşı dirence sahiptir. Kemik kollajeni galaktoz monosakkarid, glutamik asit, aspartik asit ve fosfat aminoasitleri bakımından yumuşak doku kollajeninden daha zengindir. Kollajen, kemik mineralinin atipik fazının oluşumunda çekirdekleştirici bir etki yapar. Kollajen liflerin sentezi mezenkimal kökenli osteoblastlar tarafından meydana getirilir (1).

b) Esas madde

Kollajen fibriller ve kemik kristalleri etrafındaki değişik makromolekül yapılarıdır. Çeşitli glikozaminoglikanlar, gliko ve mukoproteinler ile fosfolipidlerden oluşur. Biyokimyasal olarak incelendiğinde yapısında glikozaminoglikan olarak kondroitin sülfat A ve C, hyalüronik asit ve keratosülfat bulunur.

Glikoproteinler sialoprotein yapısındadırlar. Bu yapının yarısı proteinler, yarısı da karbonhidratlardan meydana gelmiştir. Bu protein yapıya osteomukoid de denilmektedir. Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentezlenen bir glikoproteindir. Bu madde karaciğerde üretilen 2 HS glikoprotein ile birlikte kemikteki Ca^{++} depozisyonunda rol oynar. Osteoblastlar tarafından salgılanan bir glikoproteindir. Kollajen lifler; kemik kristalleri ve osteositler arasında adhezyonu sağlar. Fosfolipidler, glikozaminoglikanlar, fosfoproteinler kemiğin diğer organik maddeleridir. Bu

maddeler özellikle kemiğin erken mineralizasyonunda ve kalsiyum tuzlarının, olgunlaşmış kemikte korunmasını sağlar (1).

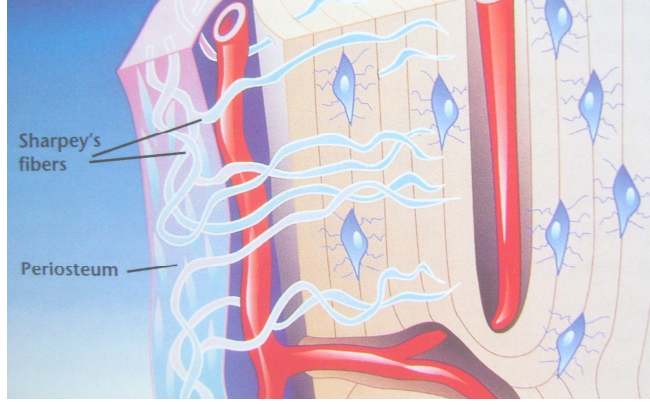
II-Mineral matriks (Kemik tuzları)

Kemik ağırlığının %60-70'ini kemik tuzları oluşturur. Bu yapı kemik dokusunun direncinde ve sertliğinde önemli bir rol oynar. Kemik dokusunun ana iyonları kalsiyum, fosfat, hidroksil ve karbonattır. Bunun yanında daha az olarak sitratlar; magnezyum, sodyum, potasyum, flor, klor, demir, çinko, alüminyum, stronsiyum gibi iyonlar da mevcuttur. Kemik mineralleri asitte çözünürler, bu da kemiğin mineral matriksi demineralize edildikten sonra histolojik olarak incelenmesini sağlar. Kemik mineral matriksinde iki tip kristal gözlenir. Çok miktarda olanı hidroksilapatit, az miktarda olanı da amorf kalsiyum fosfattır. Organik matriks oluştuktan kısa bir süre sonra mineral matriksin %90'ı tamamlanır, geri kalan %10'luk kısım devamlı değişkenlik gösterir. Yaşlanma ile mineral matriksin iyon oranları değişir, kemikteki iyonik kalsiyum ve karbonat oranı artar, fosfat, iyonik magnezyum, su oranı ve buna paralel olarak da kemik direnci azalır (1).

2.1.2. Periosteum ve Endosteum

Kemiğin dış ve iç yüzeyleri, kemiği oluşturan hücrelerden ve bağ dokusundan oluşan tabakalarla örtülüdür. Dıştakine periosteum içtekine de endosteum denir (Şekil 3).

Periosteum'un dış tabakası kollajen lifler ve fibroblastlardan oluşmuştur. Demetler halinde periostal kollajen liflerden oluşan Sharpey lifleri matriks içine girerek periostu kemiğe bağlar. Hücreden daha zengin olan periosteumun iç tabakası, bölünüp farklılaşarak osteoblastları oluşturabilme potansiyeline sahip olan, yassı hücrelerden yana zengindir.



Şekil 3: Periosteum ve Endosteum (3)

Endosteum, kemiğin içindeki bütün boşlukları örter ve tek kat yassı osteoprogenitör hücreler ile çok az miktarda bağ dokusundan oluşur. Bu yüzden endosteum periosteumdan oldukça incedir.

Periosteum ve endosteumun temel işlevleri kemik dokusunun beslenebilmesi, büyüebilmesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastları aralıksız olarak sağlamaktır (5).

2.1.3. Kemik Tipleri

Kemiğin mikroskopik olarak incelenmesi sonucu 2 farklı tip kemik bulunduğu ortaya konmuştur. Primer, olgunlaşmamış ya da kaba lifli kemik ve sekonder, olgun ya da lameller kemik. Primer kemik embriyolojik gelişim sürecinde kırık ve diğer nedenlerle ilişkili onarım işlemlerinde ilk ortaya çıkan kemik türüdür. Sekonder kemiğin lameller halinde organize olmuş kollajen lif dağılımının aksine, primer kemik, rastgele ve değişik dağılmış ince kollajen lifleri ile özellik kazanmaktadır. Enine kesilmiş kemik kesitleri kabaca incelendiğinde boşluksuz yoğun sahalar kompakt kemiği, çok sayıda birbirleri ile ilişkili boşluklardan oluşan alanlar ise süngerimsi kemiği oluşturur.

Primer kemik ilk ortaya çıkan kemik dokusudur. Geçicidir ve kafadaki yassı kemik eklemleri, diş alveolleri ve tendonların kemiğe tutunduğu yerlerin dışında yerini sekonder kemiğe bırakır. Sekonder kemikten daha az mineral içerir ve sekonder kemik dokusundan daha fazla osteosit içerir.

Sekonder kemik dokusu genellikle yetişkinlerde bulunur. Kan damarlarını, sinirleri ve gevşek bağ dokusunu içeren bir kanal etrafını saran, dairesel lamellerin meydana getirdiği bütünlüğe havers sistemi ya da osteon denir. Osteositleri içeren lakünalar, lamellerin arasında ve nadiren de içinde bulunur. Havers kanalları, yatay ya da oblik seyreden Volkman kanalları aracılığı ile kemik iliği boşlukları, periosteum ve kendi aralarında iletişim kurmaktadır. Büyüme sırasında ve hatta yetişkin kemikte havers sistemleri sürekli yıkılarak yeniden yapıldığı için çoğu zaman oldukça büyük bir merkezi kanal ve bir iki lamelden ibaret sistemler görülebilir (5).

2.1.4. Kemik Oluşumu (Osteogenezis)

Kemik var olan konnektif dokunun yer değiştirmesiyle sürekli büyür. Kemikleşmenin tanımlanan iki farklı modeli vardır. Kemik oluşumu primitif konnektif dokudan meydana gelirse 'intramembranöz kemikleşme' denir. Daha önce var olan kıkırdak dokusundan oluşursa 'endokondral kemikleşme' denir (2).

Her iki yolla da ilk ortaya çıkan kemik dokusu, primer ya da olgunlaşmamış kemik dokusudur. Primer kemik dokusu geçicidir ve kısa bir süre sonra yerini sekonder kemik dokusu alır. Büyüme sürecinde, primer kemik sahaları, rezorbe olan sahalar ve lamelli kemik sahaları yan yana bulunur. Kemik sentezi ve ortadan kaldırılışı (yeniden şekillenme) sadece büyümekte olan kemiklerde olmayıp yetişkinlerde de hızını oldukça azaltarak hayat boyu devam eder (5).

2.1.4.1. İnamembranöz Kemikleşme

İnamembranöz kemik gelişimi yaklaşık olarak gebeliğin 8. haftasında başlar (4). Pek çok yassı kemiğin kaynaklandığı 'intra membranöz kemikleşmeye' mezenkimal doku yoğunlaşmaları içinde olduğu için bu ad verilmiştir (5). Frontal kemik, parietal kemik, oksipital kemik, temporal kemik ve mandibulanın bir kısmı inamembranöz kemikleşmeyle büyür (2). İnamembranöz kemikleşmenin kısa kemiklerin büyümesinde ve uzun kemiklerin kalınlaşmasında da rolü vardır (5).

Mezenkim yoğunlaşması içinde kemikleşmenin başladığı ilk noktaya primer kemikleşme merkezi denir. Olay bir grup mezenkimal hücrenin osteoblasta dönüşmesiyle başlar. Yeni kemik matriksinin oluşmasını kalsifikasyon takip eder, bunun sonucunda bazı osteoblastların etrafları sarılır ve daha sonra bu hücreler osteosit haline gelir. Gelişmekte olan bu kemik adacıklarına histolojik kesitlerdeki görüntülerinden ötürü spikül (iğnecik) adı verilir. Kemikleşme merkezinde böyle gruplar ortaya çıkar ve bunlar birleşerek zamanla süngerimsi yapıyı meydana getirirler. Kemik spikülleri arasındaki bağ dokusuna, kan damarları ve kemik iliği hücrelerini oluşturacak olan fazla sayıda farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin girmesi ile kemik iliği hücreleri de meydana gelir (5).

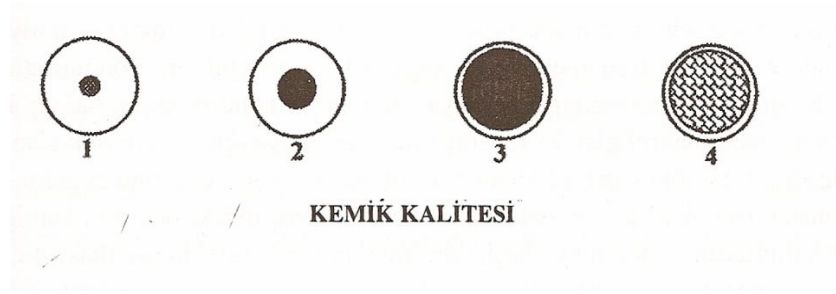
2.1.4.2. Endokondral Kemikleşme

Endokondral kemikleşme şekli, meydana getirilecek kemiğin şekline benzeyen hiyalin kıkırdaktan oluşmuş küçük bir model içinde cereyan eder. Bu tür kemikleşme kısa ve uzun kemiklerin şekillenmesinden sorumludur.

Temel olarak endokondral kemikleşme 2 aşamadan ibarettir. İlk aşama kemik modelindeki kondrositlerin hipertrofisi ve harabiyetidir. Geriye kalsifiye kıkırdak matriksi septalarının birbirinden ayrıldığı genişlemiş lakünalar kalır. İkinci aşamada osteoprogenitör hücreler ve kan kapillerlerinden oluşan osteojenik tomurcuk dejenere olmuş kıkırdak hücrelerinden geriye kalan alanlara girer. Osteoprogenitör hücreler kıkırdağımsı septumun üstünü kemik matriksi ile kaplayan osteoblastlara dönüşür. Böylece kalsifiye kıkırdak dokusu septumları kemikleşmenin başlamasına destek olur. Kıkırdağı saran perikondriumun iç kısmında kemik manşeti adı verilen silindirik bir kemik tabakası meydana gelir. Yeni oluşan kemiği sardığı için perikondriuma periosteum adı verilir. Yeni meydana gelen kemik manşetin içinde kalan kondrositler dejenere olur ve kıkırdak matriksinin devamlılığını sağlama yetenekleri ortadan kalkar, kalsiyum çökmeye başlar ve kıkırdak matriksi kalsifiye olur (5).

2.1.5. Kemik Kalitesi

Kemik dokusunun iyileşmesinde, gelen kuvvetlerin dağılımında ve kemik rezorbsiyon sürecinde mevcut kemiğin kalitesi en etkili faktörlerden biridir. Kemik kalitesi Branemark ve ark. tarafından sınıflandırılmıştır (Şekil:4).



Şekil 4: Kemik kalitesinin sınıflandırılması (1).

Bu sınıflamada;

1. Homojen kalın kompakt kemik,
2. Çevresinde yoğun kompakt kemik içinde yoğun trabeküler kemik,
3. Çevrede ince kortikal kemik ortada yoğun trabeküler kemik,
4. Çevrede ince kortikal kemik ortada az yoğun trabeküler kemik gösterilmektedir.

Kemik kalitesinin konvansiyonel radyografilerle tespiti her zaman mümkün değildir. Çevresindeki kortikal yapı, iç kısımdaki kemik yapısının görüntüsünü engellediğinden radyografik tanı sırasında net olarak kemik kalitesi tespit edilemez. Kemik kalitesi kesin olarak ancak cerrahi işlem sırasında anlaşılabilir. İmplant uygulanan bölgedeki kemik kalitesi ile kemik kaybı arasında belirgin bir ilişki vardır. Çene kemiğinde ön bölgenin kemik kalitesi ve yoğunluğu arka bölgelerden, alt çenenin kemik kalitesi ise üst çeneden daha iyidir. Yapılan incelemelerde implantların birçoğunun 2. ve 3. sınıf kemik yoğunluğu olan kişilerde de uygulandığı görülmüştür (1).

Kemik kalitesinin sınıflandırılmasında 1. ve 2. tip daha çok mandibulada, 3. ve 4. tip daha çok maksillada bulunmaktadır. Jaffin ve

Berman 4. tip kemiklerde uygulanan Branemark implantlarda çok fazla kayıp olduğunu rapor etmişlerdir ve düşük yoğunluktaki alveoler kretin endosseoz kemik kaybıyla doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir(6).

Kansellöz kemiğin morfolojisi bölgeden bölgeye önemli derecede çeşitlilik gösterir, örneğin molar bölgede konnektif dokunun azlığına bağlı olarak anterior ve premolar bölgeden daha az kansellöz kemik görünmektedir. Bununla birlikte kortikal kemiğin de azaldığı görülmektedir. Bunun nedeni molar dişlerin çoğu vakada erken kaybedilmesi olabilir. Dişsizlik süresi, lokal mekaniksel ve inflamatuvar faktörler, kullanılan protetik restorasyonun tipi bu bölgedeki kansellöz kemik kalitesinin düşük olmasının nedeni olabilir. Yaş ve dentisyon göz önüne alınmaksızın bu bölgedeki süngerimsi yapıların kaybedilmiş olması da muhtemeldir (6).

Bütün kontrol edilen bölgelerde cinsiyete ait özel farklılıklar bulunmuştur. Bayanların maksillasında erkeklerinkinden daha az konnektif kansellöz kemik olduğu gösterilmiştir. İleri yaş ortalaması bu farkın menapoz sonrası kemik kaybından kaynaklandığını göstermiştir (6).

2.1.6. Kemik Defektinin İyileşme Mekanizması

Kemik dokusunda bir defekt meydana geldiği zaman, çevredeki yumuşak dokuda ve kemik içinde kanama olur. Defekt bölgesi kanla dolar, bu kanın pıhtılaşması ile kemik iyileşmesi başlamış olur.

İltihap safhasında, çevre damarların hasarına bağlı olarak defekt bölgesi kanla dolar. Defekt bölgesi hipoksik ve asidik pH'ya sahiptir. Bu bölgede lizozomal enzimler salgılanır ve osteojenik aktivite bozularak doku nekrozu meydana gelir. Defekt bölgesi mast hücreleri, polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar bakımından zengindir. Ayrıca, yara iyileşmesinde salgılanan bazı mediatörler reparatif hücre proliferasyonunu stimüle eder. Bu ortama osteoblastlar, endotelial hücreler ve kondroblastlar dağılır. Mast hücreleri, bazı makrofajlar ve reparatif hücreler, kaynağını çevre dokudan alır. Polimorf nüveli lökositler ve kalan makrofajlar ise kan dokusundan gelir. Yine bu sahada, osteoklastlar ve makrofajlar defekt bölgesindeki nekrotik

kemiği ve doku kalıntılarını yok etmeye başlarlar. Yapılan yeni araştırmalar makrofajların bazı mediatör ve salgılarla kollajen sentezinin ve yara iyileşmesindeki anjiogenezi stimüle ettiğini göstermiştir. Bu olayın kemik defektinin iyileşmesinde de rol oynadığı düşünölmektedir.

İltihap safhasından sonra organizasyon safhası başlar. Bu safhada, periosteum ve endosteumdaki kemik dokusundan hematom içine kapillerler ve mezenkim hücreleri girer, böylece granölyasyon dokusu oluşumu başlar.

Granölyasyon dokusu yumuşak kallus olarak da adlandırılır. Yumuşak kallus; kollajen ve glikoproteinlerden oluşan matriks içine gömölmüş, fibroblast, osteoblast, kondroblastlar ve gelişen kapiller damarları kapsar. Yumuşak kallus eksternal ve internal kallus olmak üzere iki kısımda göröldüğü gibi, bazı araştırmacılar bunlara ek olarak bir de intermediate kallus olduğunu belirtmektedirler. Eksternal kallus, periostun osteojenik tabakası içindeki osteoblastların proliferasyonundan meydana gelir. İnternal kallus ise endosteal hücrelerden meydana gelir. Bu dönem organizasyon dönemi olarak da adlandırılır.

Defekt oluşumundan itibaren ilk üç ile dört hafta içinde bu olaylar sonuçlanır ve sert kallus oluşumu yani rejenerasyon dönemi başlar. Rejenerasyon olayı iyileşmenin ikinci, üçüncü ayına kadar devam eder internal ve eksternal kalluslar derece derece demet kemiğine dönüşür ve artık düzensiz kemik yapımı başlar. Hücre sayısındaki artış ve damarlanma devam eder, dönem ilerledikçe devaskölarizasyon gelişir, osteoblastlar osteoid maddeyi üretirler, ortamın pH'si yükselmeye başlar, pH yükselmesini takip eden onuncu günden itibaren osteoblastlar alkalen fosfataz üretirler ve osteoid madde üzerine kireç çökelir.

Düzensiz olan bu kemik yapısı zamanla osteoklastlar tarafından rezorbe edilerek düzenli kemik yapımı sağlanır. Bu dönem yeniden şekillenme olarak adlandırılır. Bu da çekim sonrası implant bekleme süresinde belirleyici bir faktör olarak kabul edilir. Eksternal kallus rezorbe olurken intermedial kallus, Hawers sistemi içeren lameller kemiğe dönüşür, internal kallus ise kansellöz kemiği oluşturur. Yeniden şekillenme sahasında

vaskülarizasyonu normale dönmesi ile birlikte dokudaki oksijenlenme de normalleşir ve bu safha birkaç yıl sürer (1).

2.1.7. Kemik Dokusunun Histolojik İnceleme Yöntemleri

Kemik dokusu sert bir doku olduğundan, diğer dokulardan farklı incelenir. Bunun için iki yöntem vardır:

a) Dekalsifikasyon Yöntemi: Kemik dokusunu asitlerle, kesilebilir düzeyde yumuşatan yöntemdir. Yumuşamadan sonra, bilinen rutin histolojik yöntemlerle takibi yapıp preparat haline getirilen örneklerin incelenmesi yöntemidir.

b) Masserasyon Yöntemi: Kemiğin kurutularak incelenmesi yöntemidir. Kemikte kuruma evresinde organik maddeler çürütülür. Daha sonra kemikten kesilen küçük parçalar bileme ya da zımpara ile iyice inceltir. İnceltile parça lam-lamel arasına konur ve incelenir. Çürüyen organik maddelerin yerleri boş olacağından, bunlar siyah renkte görülürler (7).

2.2. Biyomateryaller

Canlı organizmada herhangi bir etken sonucu meydana gelen eksikliğin giderilmesinde ve fonksiyona dönebilmesinde ya da bu eksikliğin organizma tarafından düzenli ve hızlı bir şekilde tamamlanmasına yardımcı olan tüm maddelere 'Biyomateryal' adı verilir. Biyomateryal ayrıca biyolojik sistemler ile etkileşmesi amaçlanan tıbbi bir araçta kullanılan cansız bir materyal olarak da tanımlanır.

İdeal bir biyomateryali elde etmek için uzun yıllar çalışmalar yapılmış ve henüz kaybedilen dokuların tekrar elde edilmesi veya kemik defektlerinin tamamen dolmasını sağlayabilecek özelliklere sahip bir materyal bulunamamıştır (1).

Heimke; greft materyallerini biyoyumluluklarına göre 3 sınıfa ayırmıştır; Biyotolere materyaller, Biyoinert materyaller, Biyoaktif materyaller. Biyotolere materyaller, kollajenden zengin ana tabakanın formasyonu ve öncül hücrelerin osteoblastlara yeterli farklılaşmasıyla konakçı doku

etrafında irritasyona sebep olur. Biyoinert materyaller, hücre sel cevap düzeyinde çevre dokularda hiçbir yan etki göstermez. Sonuç olarak hiçbir enzim reaksiyonu görülmez ve implant bireyin immün sistemine karşı kamufle edilir. Hiçbir yabancı cisim reaksiyonu meydana gelmez ve kontakt osteogenezisi oluşur. Biyoaktif materyallerde ise çevredeki kemikten başlayarak kollajen ve hidroksilapatitin implant yüzeyine apozisyonu meydana gelir ve kimyasal bir birleşme yaparlar (8).

2.2.1. Biyomateryallerin İçinde Buldukları Doku ya da Organ İle İlişkilerinin Değerlendirilmesi

2.2.1.1. Biyokompatibilite

Biyolojik ortamda sürekli kalması planlanan materyalin yakın ve uzak dokularda kısa ve uzun süreli etkileri olacaktır. Bu etkilerin organizma için potansiyel risk faktörü taşımaması gereklidir. Kısaca kullanılan materyalin çevre dokularına uyumlu olması gereklidir. Biyouyumluluk kısaca materyalin girdiği ortamdaki biyolojik uyumluluğu ve ilgili organa ait kesintiye uğramış fonksiyonları sağlayabilme özelliğidir. Bu iki özelliğin bir arada bulunması her zaman olası değildir. Örneğin seramik implantlar biyolojik olarak uyumlu oldukları halde aşırı yüklenmeye karşı dirençsizdir. Bu özelliğinin sonucu olarak uzun dönemde yüzeyinde aşınmalar kopmalar meydana gelebilir (1).

2.2.1.2. Biyofonksiyonalite

Yerleştirildiği ortamdaki fonksiyonları sırasında, biyomateryalin karşılaştığı kuvvetler, yapısında bazı değişikliklere neden olur. Bu durumda materyalin biofonksiyonalite yönünden yetersiz olduğu düşünülebilir.

Görüldüğü gibi, biyomateryalin vücut ortamında uzun süre kalabilmesi ve fonksiyonlarını yerine getirebilmesi oldukça karmaşık bir süreçtir. Konuyu daha iyi anlayabilmek için biyomateryalleri ve bu materyallerin fonksiyonları sırasında çevre dokularla olan etkileşimlerini incelemek gereklidir.

Kraniomaksillofasiyal cerrahide çeşitli nedenlerden dolayı bozulan karmaşık kemik yapısının estetik ve fonksiyonel olarak rekonstrüksiyonu modern cerrahi ile oldukça zor bir tedavi yöntemidir. Bu tip

rekonstrüksiyonlarda otojen kemik greftlerinin kullanımı en sık tercih edilen yöntemdir. Bununla beraber, otojen kemik greftlerinin istenilen miktarda elde edilememesi, şekil verme zorluğunun olması, donör morbidite ve ikinci bir cerrahi işleme ihtiyaç göstermesi gibi dezavantajları vardır. Ayrıca bu işlem; kanama, enfeksiyon, hematoma, ağrı, his kaybı ve yara iyileşme problemleri gibi riskleri de beraberinde getirmektedir. Otojen kemik greftlerinin bu olumsuz yanları araştırmaları başka materyaller bulmaya yöneltmiştir.

Otojen kemik greftlerine alternatif olarak allojenik kemik ve ksenojenik kemik greftlerinin ve çeşitli alloplastik materyallerin kullanımı gündeme gelmiştir. Kemik greftlerine alternatif olarak geliştirilen alloplastik materyallerin kullanımı son 20 yılda oldukça artmıştır. Bu materyallerin kullanım amacı, kemiğin implant içine doğru gelişimine izin veren nonrezorbe bir matriks oluşumunu sağlamasıdır. Bunlar alveol rekonstrüksiyonunda, periodontal defekt restorasyonunda ve diş çekimini takiben soketin immedat implantasyonunda başarılı bir alloplastik materyal olarak kullanılmaktadır.

Çeşitli ksenojenik greftler de (heterojenik), otojen kemik greftlerine alternatif olarak geliştirilmişlerdir. Bunlardan biri olan sığır kemiği, uzun yıllardan beri özellikle kraniomaksillofasial ve ortopedik cerrahinin uygulama alanına girmiştir. Ağız, diş ve çene cerrahisi açısından biyomateryaller kraniomaksiller, mandibuler, nazozygomatik, orbital, temporomandibuler eklem rekonstrüksiyonlarında ortognatik cerrahide ogmantasyonlarda kullanılmaktadır.

Yapısal olarak çeşitli türleri geliştirilmiş olan biyomateryallerin seçiminde;

1. Materyalin yük uygulanabilirliği fiziksel özelliklerinin, fonksiyon sırasında kaldıracağı yüke karşı olan direncini

2. Materyalin yüklü veya yüksüz olarak çevre dokulardaki etkilerini göz önüne almak gerekir (1).

2.2.2. Kemik Greft Materyalleri ile Kemik Şekillenmesi

Diğer dokuların tersine kendini tamamen yenileme kapasitesi olan tek doku kemiktir (9). Buna rağmen kemik defektlerinin kemik dokusuyla

iyileşmesinde başarısızlıklar görülebilir. İyileşmeyi kolaylaştırmak ve hızlandırmak için kemik greft materyalleri kemik defektlerine yerleştirilir (10). Greftin başarılı bir şekilde osseointegrasyonu için alıcı bölgenin yeterli vaskülarizasyonunun olması gerekmektedir (3).

Kemik greft materyalleri üç farklı mekanizma ile kemik oluşumunu sağlar. Bunlar;

- A. Osteogenezis,
- B. Osteoindüksiyon,
- C. Osteokondüksiyondur.

2.2.2.1. Osteogenezis

Kemik greft materyalleri direkt olarak osteoblast hücrelerinden kemik oluşturma kapasitesine sahip organik materyaller içerirler. Doğada farklılaşmamış mezenkim hücrelerinin olmadığı ortamlarda bile, bu tür organik maddeler osteogenez kabiliyetine sahiptir. Osteogenez yapan kemik greft materyalleri canlı kemik hücrelerinin bir bileşimidir. Bu nedenle osteogenetik karaktere sahip tek greft materyali otojen kemiktir (1).

2.2.2.2. Osteoindüksiyon

Osteoindüktif materyaller ise, doku içerisindeki farklılaşmamış mezenkim hücrelerini osteoblast ve kondroblastlara dönüştürme kapasitesine sahiptirler. Oral implantolojide, en yaygın kullanılan osteoindüktif materyaller kemik allogreftleridir (1).

2.2.2.3. Osteokondüksiyon

Greft matriksinin iskelet şeklinde görev yaparak çevre dokudan gelen hücrelerin penetre olmasıyla yeni kemik oluşumunu sağlayan fiziksel bir etkidir (9). Osteokondüksiyon ile kemik dokusunun büyümesi, apozisyonel kemik oluşumu ile karakterizedir. Bu yüzden osteokondüksiyon; kemik veya farklılaşmamış mezenkimal hücre varlığında meydana gelir (1).

2.2.3. Greftin İyileşmesi

Enfeksiyon dışında greftin iyileşmesinde greft dokusu konak kemik dokusunun mekaniksel olarak fonksiyonel bir parçası haline gelir veya greft birleşmede başarısız olur ve derece derece kaybolur.

Greftin konak kemik dokusunun fonksiyonel bir parçası olması için; birbirini takip eden birleşme, yer değiştirme, şekillenme ve bölgesel hızlanma fenomeni olmak üzere 4 iyileşme fazının başarıyla tamamlanması gereklidir. Bu olay genellikle büyük greftlerde küçük greftlere göre daha uzun zaman almaktadır. Bu fazların herhangi birinde oluşan başarısızlık greftin başarısızlığı ile sonuçlanır (6).

2.2.3.1. Birleşme

Ölü grefti çevreleyen sert ve yumuşak konak doku tabakası canlı ve iyi bir kanlanmaya sahip olmalıdır. Canlı olmayan konak kemiğindeki greftin başarı oranı çok düşüktür. Greftleme operasyonlarını takip eden haftalarda konak tabaka intersitisyel hücreler ve materyaller, yeni damarlar, yeni kemik oluşumunu üstlenen osteoblastlar üretir. Tüm bu elemanlar greft ve yeni oluşan kemik kompleksini oluşturur. Sement çizgileri greft ve yeni oluşan kemiği bir arada tutmaktadır ve konak kemiğe mekaniksel destek sağlamaktadır. Bu gereklilik greftler için uygun olan materyalleri sınırlamaktadır. Bu açıdan otojen kansellöz kemik greftleri en iyi materyaldir.

Bu işlemler hücresel proliferasyona, hücresel göçe, farklılaşmaya, fonksiyona, genetik duruma, adezyona ve apoptozise ihtiyaç duyan birçok non-mekanik faktöre bağlıdır. Bu faktörler kemik matriksi, bölgesel hücreler ve kandan gelmektedir. Bu birleşim fazı 4 aydan daha uzun sürede olabilir (6).

2.2.3.2. Yerdeğiştirme

Birleşme fazı biterken temel multisellüler birimlerin (TMB) yeniden şekillenmesi greft–kemik doku kompleksinin lameller kemik ile yer değiştirmesi şeklinde gerçekleşir. Tam yer değiştirme bir yıldan daha fazla zaman alabilir. Yeniden şekillenme grefti yavaşça ortamdan uzaklaştırır (6).

2.2.3.3.Şekillenme

Daha büyük miktarlarda gerilim verildiğinde modellenme işlemiyle greft-kemik kompleksi internal ve eksternal olarak tekrar şekillenir. Bu işlem yeni lameller kemik parçalarını yerel mekaniksel ihtiyaçlara göre dizer ve ayrıca bu dizim işlemiyle kompleksin trabekül ve korteksini şekillendirir ve güçlendirir. Burada da sement çizgileri yeni lameller kemiği önceden var olan kemiğe, greft materyaline ve konak kemiğe birleştirmiştir. Bu fazın tamamlanması bir yıldan fazla zaman alabilir ve yaşlı insanlarda ergenlerden daha uzun sürebilir (6).

2.2.3.4. Bölgesel Hızlanma Fenomeni (BHF)

Greftleme işleminin travması normalde konak yatağındaki tüm bölgesel doku işlemlerini hızlandırır. Bu reaksiyon bölgesel hızlanma fenomenidir (BHF). Cerrahi işlem sırasında başlar ve 2 yıldan daha fazla sürebilir. BHF kemik grefti iyileşme fazlarının hepsini hızlandırmaktadır. Başarısız olan BHF'leri iyileşme hızını düşürür ve enfeksiyona olan direnci azaltır. Bu başarısızlık sinirsel dağılımın olmadığı bölgelerde ve bazı kronik hastalıklarda (tip I diabetlilerde, pulmoner yetersizlik, konjestif kalp yetmezliği, hepatik siroz) görülebilir. Bazı nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar BHF'yi baskılayabilir, greft iyileşmesinin yer değiştirmesini ve şekillenme fazını yavaşlatabilir (6).

İlk çalışmalar kemik greftlerinin başarısının temel olarak osteoblastlara ve osteoblastların düzenlenmesini sağlayan östrojen, mitojenler, büyüme faktörleri, androgen ve büyüme hormonu gibi mekanik olmayan faktörlere bağlı olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte kemik fizyolojisinde osteoblastların ve osteoklastların gerekli olduğu ve diğer biyolojik faktörlerin konak doku yatağında yeni kapillerler üreterek osteoblastları içeren değişik interstisyel hücre ve materyalleri kontrol ettiği bilinmektedir (6).

2.2.4. Kemik Direnci

Kemik direnci, çevre faktörlerin ve kendi yapısının etkisi altındadır. Kemik birçok kuvvetlerin etkisi altında yeniden şekillenebilir hatta kırılabilir. Bu değişiklikler uygulanan kuvvetin yönüne, süresine ve şiddetine bağlı olmakla beraber, daha çok kemiğin histolojik ve biyokimyasal yapısına bağlıdır. Dirençte en etkili faktörlerden biri kollajendir. Kemikte bulunan kollajen, vücutta bulunan kollajenler içinde en dirençli olanıdır. Kollajen fibrillerin yönü, üzerine çökelen mineral miktarı kemik direncini etkiler. Kollajen fibriller üzerine minerallerin çökmesi fibriller üzerinde bulunan girintilerin genişliğine, ortamın mineral doygunluğuna, protein ve glikozaminoglikanların bulunmasına bağlıdır. Fibriller üzerine çökelen kemik tuzlarının, %50'den fazlasını hidroksilapatit (HA) oluşturur. Bu yapı, kemik defektlerinin tedavisinde HA ve fibrillerin biyomateryal olarak kullanılmasında yol gösterici bir faktör olarak rol oynar. Kemik tuzlarının fibrillere çökmesini ve adezyonunu osteonektin ve osteokalsin adlı proteinler sağlar. Glikozaminoglikanlar ise, (özellikle kondroitin 4 sülfat) çökelen minerallerin ve özellikle Ca iyonlarının olgun kemikte stabilitesini sağlarlar.

Sonuç olarak, kemik çok değişken bir metabolizmaya sahip olsa da direnci, kollajen miktarına, fibrillerin dizilişine, ortamda bu fibrillerin üzerine minerallerin çökmesini sağlayacak protein ve glikozaminoglikanların bulunmasına ve en önemlisi yeterince mineral bulunmasına bağlıdır (1).

2.2.4.1. Kemik Direncinin Fiziksel Etkileşimi

Greftler ile konak greft-kemik kompleksinin direnci birçok faktöre dayanmaktadır.

a)Kütle ve Yapı

Katılık, esas direnç ve eğilme noktası kemiğin gücünü belirler. Lameller kemik bu açılarından bakıldığında spongioz kemikten daha iyidir. Bu temelde genetik olarak belirlenen materyal özellikleri yaş, cinsiyet, tür ve birçok hastalıkla değişkenlik gösterebilmektedir. Kemik greftinin direnci çapraz kesitinde ne kadar kemik depoladığıyla da alakalıdır. Kemik miktarı

arttikça greft de o derece kuvvetli olur. Olgunlaşan greftin şekli, büyüklüğü, kortikal veya trabeküler kemiğe dağılımı direnci etkilemektedir.

Kemik greftini daha dirençli yapmak için materyal özelliklerinden çok iyi yapı ve fazla kemik miktarı gerekir (6).

b) Mikrohasar

Mikroskopik yorgunluk hasarı veya mikrohasar kemiğin yapısına ve kütlesine etki etmeksizin kemiği güçsüzleştirir. Çatlaklar ve tabakalaşma ışık mikroskopunda görülebilirler. Yükler ve gerilimler bu açıdan ikiye katlandığında mikrohasar 400 kata kadar artmaktadır.

2000 mikrogerilim altındaki gerilimler remodelasyonun temel multiselüler üniteleri tarafından tamir edilir. Daha fazla olan gerilimler tamir edilemeyecek kadar stres oluşturdukları için mikrohasar yorgunluğa bağlı fraktürleri ortaya çıkarabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında 2000–4000 arası bir mikrohasar operasyon mikrohasar aralığını (MESp) belirtmektedir. Ortalama 3000 mikrogerilimdir. Karşılaştırma amacıyla söylenmesi gerekirse normal kemik fraktürleri 25000 mikrogerilim civarında oluşmaktadır.

Greftleme işleminden sonra maksiller konak kemik-greft kompleksinin sertliği azaltılmalıdır. Kompleksin azaltılmış sertliği artmış remodelasyon aralığından kaynaklanmaktadır çünkü postoperatif BHF'ninden dolayı geri dönüşüm artmıştır ve ilk greft kompleksi ile daha sert lameller kemik arasında tamamlanmayan bir yerdeğiştirme söz konusudur.

Kemik ilerideki yüklenmeleri tahmin edemez bu yüzden geçmişte ve devam eden yüklemelere göre kendi direncini ayarlar (6).

2.2.4.2. Kemik Direncinin Canlı Biyomekanik Etkileşimi

a) Makromodelasyon

Genel kemik makromodelasyonu kemik kütlesini ve direncini arttırmadaki temel mekanizmadır. Kemik formasyonu ve rezorpsiyonu osteoblastları ve osteoklastları kullanarak kemiğin şeklini, çapraz kesitsel

ebatlarını ve direncini belirleyerek gerçekleşir. Doku seviyesindeki makromodellenme yavaş bir süreçtir.

Kemik gerilimleri modelasyon eşiğini (MESm) 1000 mikron kadar geçerse, modelasyon kemiği güçlendirmeye başlar ve daha sonra oluşacak gerilimleri azaltır. Eşik değer altındaki gerilimler ise kemik modelasyonunu mekaniksel olarak durdurur. Çünkü MESm mikrohasar eşiğinin altındadır ve bu ayarlama kemik gerilimlerini mikrohasar seviyesi altında güvenle tutabilir. Makromodelasyon yerel ihtiyaçları karşılamak için nereye ne kadar ne zaman kemik eklenmesi gerektiğini belirler. Mikrohasar seviyesi veya üstündeki gerilimler genellikle lameller kemik yığılması yerine trabeküler kemik şekillenmesini sağlar.

Makromodelasyon ekstremite kemiklerini güçlendirir, greft geriliminin eşik değerini aşmasını engeller ve gerilimleri mikrohasar seviyesinin altında tutar (6).

b) Mikromodelasyon

Bu hücresele aktivite ne tür bir doku yapımı olacağını belirler. Benzer olarak mikromodelasyon tuğlaların kompozisyonunu belirler ve makromodelasyon da bu tuğlalarla kemerler, dayanak noktaları ve duvarlar oluşturur. Mikromodelasyon belirtilen yerde kemiğin trabeküler ya da lameller olacağına karar verir. Mikromodelasyon normalde lameller kemik üstünde şekillenecek grenleri gerilime paralel olarak yerleştirir daha sonra da kemik formasyonu olurken greftin üzerinde durduğu geniş gerilimleri ve yüklenmelerin uyumunu sağlar. Trabeküler kemik, kemik olmayan yerlerde de oluşabilir. Ancak lameller kemik daha önceden varolan kemik (lameller veya trabeküler) üzerinde oluşur (6).

2.2.5. Temel Multiselüler Birimler (TMB) ile Kemik Remodelasyonu

TMB'ler ile genel remodelasyon, kemik hacmini ve direncini azaltan ana mekanizmadır. Bu olay hızlanırsa, aynı zamanda mikrohasarı da tamir etmektedir. Rezorbsiyon, formasyon olayları sırasında TMB 3 ay ya da daha

fazla bir sürede eski kemiğin ufak bir miktarı ile yer değiştirip yeni lameller kemiği oluşturur. Yavaş bir işlemdir ve hayat boyu devam ederek sürekli olarak yeni TMB'ler üretip tamamlananlarla yer değiştirmesine ve kemiğin geri dönüşümünü remodelasyon yoluyla kontrol etmesine imkan tanımaktadır (6).

2.2.6. Biyomateryallerin Taşınması Gereken Özellikler

Biyomateryal olarak kullanılacak maddelerin bir takım temel özellikler taşınması gerekir. Bu niteliklerden fazlasını taşıyan materyal en uygun ve en fazla kullanılabilir materyal olacaktır.

—Biyolojik uygunluk; Uygulanan biyomateryal doku tarafından kabul edilebilir olmalıdır. Spesifik ve non spesifik immün mekanizmaları harekete geçiremeyecek immün sistem tarafından mümkün olduğu kadar tolere edilebilen bir madde olmalıdır.

—Biyoinert, biyouyumlu olmalıdır

—Osteokondüktif veya osteogenik olmalıdır.

—İmmediat sabitlik özelliği olmalı ve stabilizasyonun artmasına olanak sağlayacak şekilde yüzey porozitesi olmalıdır.

—Toksik olmamalıdır

—Kimyasal olarak bozulmadan sterilize edilebilmelidir.

—Enfeksiyona karşı dirençli olmalıdır.

—Çevre dokuları etkileyebilecek renk özellikleri olmamalıdır.

—Uygulaması kolay olmalı, uygulama esnasında minimum travmaya neden olmalıdır.

—Kırılmaya ve bükülmeye karşı dirençli olmalı, elastik olmalı, elastisitesi uygulandığı dokuya yakın olmalı, greft ve doku arasındaki bağlantıyı geliştirmek ve estetiği sağlayabilmek için kolaylıkla bükülebilir olmalıdır.

—Bazı özel uygulamalarda materyale önceden form verilmiş blok halinde olmalı ve uygulama sırasında kesilip şekillendirilebilmelidir.

- Rezorbsiyona dirençli olmalıdır.
- Uygulama hasta tarafından kabul edilebilir olmalıdır.
- Uygulaması kesin sonuçlar vermeli.
- Başarısızlık durumunda kolaylıkla çıkartılabilmeli veya kesilebilmelidir.
- Saklanması ve depolanması kolay olmalıdır.
- Ucuz olmalı ve elde edilmesi kolay olmalıdır (1).

2.2.7. Biyomateryal Çeşitleri

Biyomateryaller elde edildikleri dokulara göre sınıflandırılmışlardır (Tablo-2) (1).

2.2.7.1. Kemik Kaynaklı Biyomateryaller

Fasial iskelet onarımında yüz yıldan beri çeşitli kemiksel biyomateryaller kullanılmaktadır. Bu materyaller bir travma sonucu oluşan defektlerin tedavisinde, konjenital deformitelerin, tümör cerrahisi sonucu oluşan kemik defektlerinin tedavisinde kullanılır. Destrüksiyona uğrayan bir dokunun tedavisi için yerleştirilen maddeler **greft** olarak adlandırılır. Organ veya doku grefti uygulamalarında transplante edilen materyaller immunolojik orijinlerine göre sınıflandırılmaktadır. Günümüzde oral ve maksillofasiyal cerrahide, otojen kemik greftleri (=otogreft), homojen kemik greftleri (=allogreftler), heterojen kemik greftleri (=ksenogreftler) ve alloplastik materyaller kullanılmaktadır (1).

a) Otojen kemik grefti (Otogreft)

Otojen greftler; aynı canlıdan alınan dokulardır. Taze otojen greftin osteojenik hücreler bulundurması ve immunolojik reaksiyona sebep olmaması bu grubu en avantajlı greft materyali olarak göstermektedir. Ancak verici bölgede ikinci bir operasyona ihtiyaç olması, uzun süreli postoperatif ağrı ve hareket kısıtlılığı görülebilmesi ve bakım süresinin uzaması bu grubun dezavantajlarıdır. Otojen kemik greftlerinden bahsederken kortikal ve kansellöz kemik arasında ayırım yapmak doğru olacaktır (1).

Tablo 2: Biyomateryallerin sınıflaması (1)

BİYOMATERYALLER	
A. Kemik Kaynaklı Biyomateryaller	B. Kemik Kaynaklı Olmayan Biyomateryaller (Alloplastlar)
a) Otojen kemik grefti (Otogreft)	a) Biyoseramikler
I-Kortikal kemik	I- Trikalsiyum fosfatlar
II-Kansellöz kemik	II- Hidroksilapatitler (HA)
1) Ağız içi kaynaklı	1) Yoğun, poröz olmayan, rezorbe olmayan HA
2) Ağız dışı kaynaklı	2) Poröz, rezorbe olmayan HA
III-Kortikal ve kansellöz kemik	3) Düşük ısıda üretilen rezorbe olan HA
b) Homojen kemik grefti (Homogreft)	b) Biyoaktif Camlar
I-İzogreft: taze kansellöz kemik iliği	c) Polimerler
II-Allogreft	I- Polimetilmetakrilat
1) Taze Dondurulmuş kemik	II- Proplast
2) Dondurulmuş kurutulmuş kemik	III- Slikonlar
3) Demineralize dondurulmuş kurutulmuş	IV- Polietilenler
c) Heterojen kemik grefti (Ksenogreft)	V- Politetrafloroetilen
I- Demineralize edilmiş kemik	d) Doku kaynaklılar
II- Proteini çıkarılmış kemik	I- Dentin
	II- Sklera
	III- Kıkırdak
	IV- Sement
	V- Durameter
	e) Metaller
	f) Jelatin film
	g) Kalsiyum sülfat
	h) Kalsiyum karbonat

Bu greftler değişik bölgelerden değişik formlarda elde edilebilir. En sık otojen kemik elde edilebilen ekstraoral bölgeler; iliak kemik, kaburgalar, kranial kemikler ve tibia; intraoral bölgeler mandibular simfiz, ramus, maksillar tuber

veya ekzostozlardır. En uygun verici bölge vakanın özelliğine göre gerekli olan hacim ve kemik rejenerasyon tipine bağlıdır (3).

Kemik greftleri yapısal olarak

I. Kansellöz

II. Kortikal

III. Kortiko-kansellöz şekilde olabilir (1).

I-Kortikal kemik: Dayanıklı ve sert bir yapı oluştururken, osteogenezisi arttırıcı yetenekleri yoktur. Kortikal kemik greftlerine en iyi örnek pıhtıdır.

II-Kansellöz kemik: Kemik iliğinin primer avantajı, belirgin şekilde osteogenezisi arttırma yetenekleridir.

1) Ağız içi kaynaklı kansellöz kemik:

Kemik alınan bölgeler üst çene tüber bölgesi, dişsiz bölgeler, eksositozlar, iyileşmekte olan çekim yerleri, ramus mandibula, kökler arası alveol kemiği, alt çene semfiz bölgesi ve operasyon esnasında ortaya çıkan kemik parçalarıdır (11). Son zamanlarda operasyon alanındaki kanın aspirasyonu esnasında, operasyon ortamındaki kemik parçalarını toplamak amacıyla, aspiratöre takılan “*Bone collector*” adı verilen özel bir alet yapılmıştır. Bu sayede, hastanın kendi kemiğini greft materyali olarak kullanmak mümkün olmaktadır. Ağız içi kemik greftleri diğer kemik onarım yöntemleriyle karşılaştırıldığında, daha kısa iyileşme süresi ve iyi bir kemik kalitesiyle sonuçlanır (1).

Ramus mandibuladan kemik alınması esnasında sinir ve damarların zarar görmemesi için, mandibular kanal anatomisi hakkında bilgili olmak gerekir. Kanalın pozisyonundaki değişikliğe rağmen, anatomik ortalamalar operasyon planlanmasında yardımcı olabilir. Ramus bölgesinden alınan greftlerin, semfiz bölgesinden alınanlara göre bazı avantajları vardır. Semfiz bölgesi greftlerinde yumuşak doku konturlarında postoperatif bir değişikliğe

rastlanmamış olmasına rağmen, hastaların bu bölgeden kemik çıkarılması konusunda bazı kaygıları olabilir.

Ağız içi kaynaklardan ağız dışı kaynaklara oranla oldukça az greft elde edilir (3). Ağız içi operasyonlarda sınırlı miktarda kemik grefti gerekiyorsa, morbidite oranının düşük olması, alınmasının kolay olması gibi nedenlerle ağız içi otojen kemik greftleri tercih edilir (1).

2) Ağız dışı kaynaklı kansellöz kemik:

İliak kemik, posterior ilium, tibia, kosta ve diğer endokondral kemiklerden elde edilir (1).

III- Kortiko-kansellöz kemik: Bu greftlerinin kullanımı son zamanlarda popülerite kazanmıştır. Ancak bu greft hem kortikal hem de kansellöz kemiklerin özelliklerini aynı derecede taşımamaktadır, kortiko-kansellöz kemik, kansellöz kemik kadar osteogenezisi artırıcı özelliğe sahip değildir çünkü daha nonporöz bir yapısı olan kortikal kemik tabakasına sahiptir.

Kortiko-kansellöz greftlerin avantajı; kortikal greftler gibi mekanik sağlamlılık ve form kazandırması, bir miktar da osteogeneziste artış elde etmesidir. Bu tip greftler en çok kosta veya ilium kaynaklıdır (1).

Otojen kemik grefti yerleştirilen bölgedeki kemik dokusu üç aşamada iyileşir:

Birinci aşamada, canlı hücreler *osteogenez* ile osteoid yapımından sorumludurlar. Greft uygulamasından sonraki dört hafta içerisinde bu hücreler en aktif düzeydedir.

İkinci aşama, *osteoinduksiyon* safhasıdır. Greft uygulamasından 2-6 hafta sonra başlar ve altı ay arasında en üst seviyeye ulaşır.

Üçüncü aşamada ise, kemiğin anorganik komponentleri, matriks ve minerallerin kaynağını oluşturarak, *osteokondüksiyon* sayesinde, apozisyon ile kemik oluşumu başlar (1)

Otojen greftlerin avantajları ve dezavantajları şunlardır;

Biyouyumluluklarının iyi olması, hareketsizliğin kolay sağlanması, vaskülarizasyonun bulunması ve enfeksiyon oranının düşük olması otojen greftlerin avantajları arasındadır (1).

Az miktarda elde edilebilmesi, ikinci operasyon bölgesine ihtiyaç bulunması, morbiditeyle sonuçlanma ihtimali (3) ve yeniden şekillendirilememesi bu greftlerin dezavantajlarından (1). Bu dezavantajlar alternatif bir greft materyali olarak allogreftlerin ve alloplastların geliştirilmesine neden olmuştur (3).

b) Homojen kemik grefti (Homogreft)

I- İzogreft:

Alıcı ile aynı genetik yapıya sahip canlılardan alınan dokulara *İzogreft* ya da 'Sinjenesiyoplastik greft' denir (1).

II- Allogreft:

Allogreft aynı türden fakat genetik olarak alıcıyla hiç bir benzerliği olmayan canlılardan alınan dokulardır. Kemik allogreftleri, değişik genetik tipte farklı kadavralardan çıkarılan kemiklerden elde edilir ve çeşitli işlemlere tabi tutularak kemik bankalarında muhafaza edilirler (11).

Homojen kemik greftleri (Allogreftler) immünolojik potansiyelleri sebebiyle II. dünya savaşına kadar popülerite kazanamamış, ancak savaş sırasında kemik bankalarında muhafaza edilebilmeleri için yeni metodların geliştirilmesiyle daha sık kullanılmaya başlanmıştır (1). Kemik allogreftleri en çok dondurulmuş, dondurulmuş-kurutulmuş, demineralize dondurulmuş-kurutulmuş ve radyasyona tabi tutulmuş formlarında kullanılır. Allogreftler osteojenik olmadığı için kemik şekillenmesi daha uzun zaman alır ve otojen kemiklerle elde edilen kemik hacminden daha az hacimde kemik elde edilir (3).

Allogreftlerin immunolojik komplikasyonlarını ve hastalık taşıma potansiyellerini ortadan kaldırmak için hazırlanmalarındaki son teknikler, dondurma, dondurup kurutma gibi metodlar ya da radyasyona tabi tutulmalarıdır. Kemik kaynaklı biyomateryallerin vericiden alıcıya geçebilecek

HIV, Jakob-Creutzfeldt hastalığı (CJD) ve hepatit gibi önemli virütik hastalıklar vardır (1).

1) Taze Dondurulmuş Kemik

Taze dondurulmuş kemiğin fasial iskeletteki yararları sınırlıdır. Başlıca kullanımı ortopedik onarımdaki osteokondral allogreftler içindir. Allogreftler vericiden, ölümden sonraki 12 saat içinde steril bir şekilde alınmalı, alınan kemik multiple bakteriyolojik çalışmalarla işlem öncesi ve sonrası periferik ve kemik iliği kültürüne tabi tutulmalıdır. Genelde onarıma katılır ve maksillofasiyal alandaki onarımın fonksiyonunu sınırlar. Preparasyon yapışık dokunun ayrılması ile yumuşak dokunun kaldırılmasını içerir. Yapışık kapsüller kesilir. Bu da intrakapsüler yolun donmasına izin verir. Donma biyolojik olarak kanamada hücre ölümüne ve doku hasarına yol açar. Dokunun donma oranının kontrolü ve soğutma ajanlarına maruz bırakılması kontrol edilerek gerçekleştirir (1).

2) Donmuş-Kurutulmuş Kemik

Donmuş-kurutulmuş kemik allogreftleri (DKKA) 1950 yılından beri maksillofasiyal iskeletin onarımında başarı ile uygulanmaktadır. Donmanın etkileri irreversible doku hasarına neden olur bu yüzden uygulanabilir değildir. Greft materyallerinin antijenitesinin ayarlanabilmesi avantajdır. Kemik -76°C 'de dondurulur ve sonra çeşitli kurutma işlemlerinden geçirilir ve yavaş yavaş ısı artırılır, bu da tutulmuş suyun dışarı çıkmasını sağlar. Bu su çıkışı zamanla sağlanır, dehidrasyon için iki hafta gereklidir. Mikrobiyolojik örnekler dondurma işlemi öncesinde ve sonrasında alınır ve nakil, depolama steril biçimde yapılır. Uygulanan kemiğin revaskülarizasyonu yavaştır ve otojen greftlerden daha fazla rezorptif aktivitesi vardır. Revaskülarizasyon mekanizması akut inflamasyon yanıtı ile başlar ve uzun sürer, sonra kronik inflamasyon gözlenir. Bu kronik inflamasyon bir kaç ay predominant durumdadır ve fibroz doku besiyeri gelişebilir, grefti kapsülle çevrilebilir.

Bu kronik inflamasyon çok değişkendir ve nispeten erken önlenbilir veya aylarca devam edebilir. Revaskülarizasyonun 8 ayda tamamlanmadığı

ve revaskularize olmayan kemik cepleriyle karşılaştığı gözlenir. Osteodepozisyon tarafından periferde meydana gelen mineralizasyon, kortikal kemik otogreftlerindeki gibidir, fakat daha yavaş ve daha az olarak görülür. Dondurulmuş kemik uygulamalarında hücrel immunolojik yanıtla karşılaşır (1).

Homojen donmuş kuru kemik osteokondüktif materyaller olarak değerlendirilir (9). Sadece oluşan alveol defektleri ve kronik fistüllerin tedavisinde başarılı olarak kullanılır ve hastalık nakil riski enderdir (1).

3) Demineralize Dondurulmuş-Kurutulmuş Kemik Allogreftleri (DDKKA)

Hidroklorik asit ile demineralizasyon işlemi inorganik kemik matriksi içindeki kemik oluşumunu uyarıcı proteinlerin açığa çıkmasını sağlar. Kemik oluşumunu uyan bu proteinlerin tümü birden “kemik morfojenetik protein” (KMP) olarak adlandırılabilir (9,10). DDKKA ların iyileşmesi konusunda tartışmalar vardır. Bazı yazarlar bu tür greftlerin osteoindüksiyon ile iyileştiklerini ileri sürerler. Bu süreç greftin yerleştirildiği alıcı doğal kemikten kaynaklanan çok potansiyelli hücreleri kapsar. Bölgeyi dolduran bu hücreler farklılaşarak osteoblastlara dönüşürler. Zamanla allogreft alıcı kemik tarafından rezorbe edilir, ve bu rejeneratif sürecin KMP ve muhtemelen allogreft içindeki diğer büyüme faktörleri tarafından indüklendiği düşünülmektedir. Greft materyalinin dondurulması veya dondurularak kurutulmuş olmasının greftin hücrel aktivitesini bozmadığı gösterilmiş olmasına rağmen, bazı yazarlar osteoindüksiyonun gerçekten meydana geldiğine inanmamaktadırlar. DDKKA elde edilme kolaylığı, güvenilirliği ve ileri sürülen osteoindüktif özellikleri nedeniyle en çok kullanılan allogreftlerdir. Kortikal kemik allogreftlerinin antijenik özellikleri kansellöz kemik allogreftlerine oranla çok daha azdır. Aynı zamanda kansellöz kemikten daha yüksek konsantrasyonda KMP içerir. Bu nedenle DDKKA’lerinden kortikal kemikten elde edilenleri tercih edilmelidir. Allogreft uygulamalarında hastalık transferi riski önemli bir konudur. Doku bankaları kullanacakları kadavralarda HIV antikor ve antijeni aramakta ve lenf bezi biyopsileri

yapmaktadırlar. Ayrıca, yalnızca dondurma işlemi uygulanmış olan allogreftlerde HIV bulunma olasılığı 8 milyonda 1 dir. HCl ile demineralizasyon HIV'i inaktive etmektedir. Allogreft hazırlanmasındaki standart işlemler kabaca şöyle sıralanabilir:

1. Ölümden sonraki 12 saat içinde kemik steril koşullarda alınır.
2. Kemik 0.5-5 mm lik parçalara ayrıldıktan sonra %100'lük etanol içinde 1saat bekletilir. Etanol kortikal kemiğe tümüyle penetre olur. %100'lük etanol içinde 1 dakika bekletildikten sonra viral enfeksiyon saptanamamaktadır.
3. Kemik dondurulur, hastalık transferi riski azaltılır.
4. Kortikal kemik, periodontal defektler için uygun partikül büyüklüklerine getirilir.
5. Greft tekrar etanol içine konulur.
6. Greft demineralize edilir veya edilmez.
7. Greft dondurularak kurutulur. Bu işlem uzun süre saklanabilmesine izin verir. Ayrıca antijenik özelliğini daha da azaltır. Dondurarak kurutma allogreftlerin antijenik özelliklerini tümüyle yok etmez, minimize eder. DDKKA leri ile elde edilen sonuçlar farklılıklar göstermektedir. Bunun en önemli nedenlerinden biri üretilen DDKKA'lerin birbirlerinden farklı özelliklerde olmasındandır. Ticari kemik bankaları ürettikleri herbir greftteki KMP miktarını veya greftin osteoindüktif kapasite düzeyini belirlememektedir. Greftin elde edildiği kadavranın yaşı, cinsiyeti, geçirmiş olduğu hastalıklar, kullanmış olduğu ilaçlar, genetik özellikleri, ölümden sonra geçen süre ve saklanma koşulları ve doku bankasının greft üretim protokolü gibi birçok faktör greftin kalitesini etkilemektedir. Greftlerdeki KMP miktarı da önemlidir. Vericideki KMP miktarı minimal 2µg/40mg yaş ağırlık, optimal 10µ olmalıdır (12).

Farklı oral cerrahi uygulamaları için hazırlanmış allojenik kemikler değişik anatomik şekillerde kullanıma sunulur. Kansellöz iliak kemik, kemik içi defektlerde kullanılmak üzere yaklaşık 2–10 mm çapta parçacıklara ayrılır. Küçük kansellöz parçacıklar periapikal alanlarda küretaj sonrasında, sınırlı alveoler kenar düzeltmelerinde kullanılır.

Alloplastik kemik materyalleri (hidroksilapatit, β - trikalsiyumfosfat vb) ve kemik allogreftlerinin sadece osteokondüktif etki göstermeleri, otojen kemik greftlerinin ise verici bölgede postoperatif komplikasyonlara sebep olması araştırmacıları hem osteoindüktif hem de osteokondüktif karakterli, allojenik, düşük antijenik özelliklere sahip kemik grefti elde etmeye yönlendirilmiştir. Bu amaçla, otolize, antijeni çıkartılmış (deantijenize) allojenik kemik ile çalışmalar yapılmıştır. Araştırmacılar, liyofilize veya diğer allojenik insan kemiklerinin aksine allojenik kemiğinin osteokondüktif olduğunu belirtmektedirler (12).

Allojen kemik greftlerinin; donör sahanın eliminasyonu, anestezi ve operasyon süresinin azalması, kan kaybının azalması ve düşük seviyede komplikasyonlar gibi pek çok avantajı vardır (3).

Dezavantajı ise başka bir kişiden dokunun alınmasıdır. Bu nedenle donör kişilerin; infeksiyon, malign neoplazma, dejeneratif kemik hastalıkları, hepatit B, C ve AIDS gibi bulaşıcı hastalıkları olup olmadığı tıbbi anamnez ile çok iyi bir şekilde araştırılmalı, bununla birlikte bazı hastalıkların kemik kalitesini yakından ilgilendirdiği unutulmamalıdır (1).

c) Heterojen Kemik Grefti (Heterogreft) Ksenogreft

Farklı bir türde vericiden alınan greftlere Ksenojenik greft (Ksenogreftler veya heterojen kemik greftler) denir. Heterojen kemik greftleri çenelerdeki küçük defektleri doldurmak için önerilmiş ve birçok klinisyen bu greftlerin herhangi bir osteojenik potansiyel sağlamadıklarını, bunun yerine kemik oluşumu için matriks oluşturduklarını belirtmişlerdir. Bazı organik çözücüler ile hazırlanan ve bu sırada immünojenitesinin çoğunu kaybeden dana kemiği en genel heterojen greft kaynağıdır. Bu kemik etilen diaminde 24 saat bekletilip organik komponentlerinden ayrıldıktan sonra kalsiyum matriks sterilize edilerek greft kullanımına hazır hale getirilir. Bu şekilde hazırlanan greft, alıcıda herhangi bir immün reaksiyona sebep olmaz (3). Kemik düşük derecedeki sıcaklıklarda prepare edildiği için ksenogreftler daha küçük kristaller içerir. Daha iyi bir osteointegrasyon sağladığı için bu özellik tercih edilir. Ayrıca ksenogreftler alloplastik HA'lerden daha fazla

rezorbe olurlar (11). Anorganik dana kemiği ile yapılan çalışmalarda greftin osteotomi alanlarında başarılı sonuçlar verdiği ancak, posttravmatik deformite ve hipoplastik alan düzeltmelerinde yetersiz kaldığı görülmüştür (1).

I- Demineralize Edilmiş Kemik

Kemikte var olan minerallerin demineralize edilmesi ile elde edilir. Kemiğin demineralizasyonu ile kemik matriksinde mevcut olan nonkollajen proteinler ortaya çıkar. Kemik demineralizasyonu düşük derecede sınırlı tutulan nonkollajen proteinlerin geniş fraksiyonları osteoindüksiyon potansiyeline sahiptir. Kuvvetin gerekmediği küçük greft alanlarında ve üç duvarlı defektlerde kullanımı başarılıdır. Daha gl materyallerle birleştirilerek kullanımı uygundur. Yönlendirilmiş doku membranları ile uygulanabilmektedir (1).

II- Proteini ıkarılmış Kemik

İnorganik ve proteinsiz kemik, kemiğin organik kısmının çıkarıldığı sadece doğal kalsiyum fosfat materyalinin bırakıldığı materyaldir. Bu materyal doymamış kalsiyum apatit kristallerinden oluşur.

Bu materyal osteoklastlar tarafından yapılan rejenerasyonlara maruz kalarak onarımı sağlar. Klinik araştırmalarda yalnız kemik ve otojen kemikle birleşiminde başarılı sonuçlar alınmıştır. Kistik kavitelere, alveol kret ogmantasyonunda ve implant yerleştirmek için çıkarılan alanlarda kullanılmıştır, sinüs yükseltme ameliyatlarında demineralize kemik kullanımı Şekil verilemeyen biyomateryallere göre daha sıktır (1).

2.2.7.2. Kemik Kaynaklı Olmayan Biyomateryaller (Alloplastlar)

Alloplastik materyaller sentetik, inorganik, biyoyumlu ve biyoaktif, osteokondüktif greft materyalleridir (10,11). En sık kullanılan alloplastik materyaller; biyoseramikler, polimerler ve biyoaktif camlardır (10).

a) Biyoseramikler:

Hidroksilapatit tozlarının yüksek ısı ve basınç altında birbirleriyle kaynaştırılması (sinterizasyon) ile elde edilirler. Kalsiyum fosfat greft maddeleri olarak da adlandırılırlar. Esasen porsuz olan bu maddeler daha sonra bazı kimyasal işlemlerle porlu hale getirilirler. Ancak bu porlar, kalsiyum karbonat greft maddelerinde olduğu gibi, birbirleriyle bağlantılı değildir (12).

Bilindiği gibi, kalsiyum ve fosfor mineralleri, kemik ve dişlerin inorganik yapısında yer alan esas elementlerdir. Kalsiyum fosfat greft maddelerinin doku uyumu mükemmeldir, herhangi bir iltihabi ve yabancı cisim reaksiyonuna neden olmazlar. Kalsiyum karbonatlar gibi osteokondüktif etki gösterirler, osteoindüktif etkileri yoktur (9).

Trikalsiyum fosfatlar ile hidroksilapatitler arasındaki fark içerdikleri kalsiyumun fosfata oranıdır. Hidroksilapatit greft maddelerinde, kalsiyumun fosfata oranı 1:67 dir. Rezorbe olan ve olmayan tipleri vardır. Trikalsiyumfosfat greft maddelerinde ise kalsiyumun fosfata oranı 1:5 tir. Trikalsiyumfosfat greft maddeleri rezorbe olurlar (9).

b) Biyoaktif Camlar:

Biyoaktif camlar esas olarak silikon dioksit, sodyum oksit, kalsiyum oksit ve fosfor oksit'ten ibarettir. Doku sıvılarıyla karşılaştıklarında meydana gelen yüzey reaksiyonları "hidroxy-carbonate apatite" tabakası oluşumunu sağlar. Greft parçacıklarının bu tabakayla kaplanması uygulamadan sonraki birkaç saat içinde gerçekleşir. Bu kalsiyum fosfattan zengin tabaka, osteoblastlar tarafından mineralize ekstrasellüler matriks oluşturmak için kullanılan proteinlerin adsorbsiyon ve konsantrasyonunu artırır. Bu biyoaktif özelliklerin osteogenezisi yönlendirip arttırarak hızlı yeni kemik oluşumuna neden olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca, alıcı bölgede oluşan yeni kemikle doğrudan bir bağlantı sağladıkları da ifade edilmektedir (9).

b) Polimerler:

HTR (Hard Tissue Replacement) günümüzde kullanılan tek polimer esaslı greft maddesidir. Polimetilmetakrilat, polihidroksietilmetakrilat ve kalsiyum hidroksit'ten meydana gelen, rezorbe olmayan, doku uyumlu, mikroporöz bir greft maddesidir (9).

Alveol kemiği ile yakın temasta olduğunda yeni kemik oluşumu için bir yapı iskelesi görevi görür, osteokondüktif etki gösterir ve rezorbe olmaz. Partiküllerin negatif yüzey enerji ile yüklü olması kemiğe yakınlaşmalarını sağlarken, hidrofilik özelliği pıhtı oluşumunu kolaylaştırır (12).

Alloplastik materyallerin avantajları ve dezavantajları şunlardır;

Kolaylıkla uygulanırlar. İkinci bir operasyon gerektirmediği için hem operasyon süresi kısadır hem de ikinci bir cerrahi alan oluşmaz. İstenilen boyutta ve şekilde ticari formları bulunmaktadır. Yabancı vücut ve inflamasyon reaksiyonlarına neden olabilir. Reaksiyon oranı otojen materyallerden daha çoktur. İnflamasyon alanında kemiğin rezorbe olma olasılığı vardır ve doku kılıfının yeterli nitelik ve nicelikte olması gerekmektedir (12).

2.2.8. Biyomateryallerin Klinik Uygulamaları

Deformitelerin düzeltilmesinde, ogmantasyonda dikkat edilmesi gerekli ilk konu implante edilecek materyallerin üzerini tam ve gerilimsiz örtbilecek epitelin varlığıdır. Deformitenin yaygın, doku kayıplarının büyük olduğu hallerde biyomateryalin uygulanmasından önce cilt ve yumuşak doku transplantasyonu gerekebilir. Eğer kemik dokusundaki defekt çok genişse mutlaka greft düşünülmesi, alıcı bölgedeki fonksiyonel stress, yük ve implant üzerine gelecek olan travma dikkate alınmalıdır. Hazırlık safhasındaki planlamada hastanın röntgen filmleri fotoğrafları yüz mulajı ve hatta üç boyutlu halogramı olmalıdır.

Her cerrah hazırlanan plan doğrultusunda kullanacağı tekniği, biyomateryali belirlemeli ve model üzerinde uygulamalıdır. Ameliyat sırasında mümkün olduğu kadar atravmatik çalışılmalı, kullanılan materyalin

defekt kontürlerine uygunluğu, stabilizasyonu hastanın estetiği düşünölmeli ve ameliyat sırasında biyomateryalde yapılacak şekillenmelerde uygun aletler kullanılmalı, materyal keskin veya düzensiz kenarlar oluşturmayacak şekilde maniple edilmelidir. Stabilizasyon, dikiş, tel ve çivilerle sağlanır. İnsizyonun iyi kapatılması postoperatif dönemde önemlidir. Ameliyat sonrası uygun antibiyotiklerle hasta postoperatif bakıma alınır. Her safhasının dikkatle değerlendirilmesi sonuçta başarıyı getirir (1).

2.2.9. Biyomateryallere Karşı Gelişen Biyolojik Reaksiyonlar

Biyomateryalin vücut ortamına yerleştirilmesi ile birlikte her cerrahi girişim sonrasında göröldüğü gibi akut enflamasyon belirtileri başlar. Erken dönemde biyomateryal çevresinde histiositler, polimorfonökleer (PMN) lökositler ve makrofajlar görölür. Daha sonra fibrositler ortama hakim olur ve kollajen salgırlar. Normal yara iyileşmesinden farklı olmayan bu durum makrofajların artması ile reaksiyonu problemlili hale getirir. Vücut kendini bir yabancı cisme karşı immün sistem ile korur. Bilindiğı gibi immün sistemin önemli fonksiyonlarından biri de fagositozdur. Bu işlev makrofajlardan ve bunlardan gelişerek vücutun çeşitli doku ve organlarında yerleşen hücrelerle sağlanır. Örneğın karaciğerde Kupfer hücreleri, bağ dokusu histiositleri, kemikte osteoklastlar, inflamasyonda yabancı cisim dev hücreleri gibi implante edilen materyale karşı oluşan cevap nonimmünojeniktir ve lenforetiküler sistem dışında gelişir. Bir başka ifade ile biyomateryallerin doku içine yerleştirilmeleri ile T lenfositler değil makrofajlar aktive olurlar. Bu hücrelerin ilgili yüzeye yapışması tamamı ile rastlantıdır. Tam olarak yapışma mekanizması açıklanmamış olmakla beraber, hidrofobik materyaller makrofajlara kolayca yapıştıkları bildirilmiştir. Makrofajlarla kontakt oluşturduktan sonra serbestlenen enflamasyon mediatörleri lokal reaksiyonu başlatır. Ancak genel olarak küçük polimerlerin makrofajlar tarafından fagosite edildiğı, daha büyük parçaların ise dev hücreleri uyardığı düşünölmektedir. Ağız cerrahisinde çalışılan doku genellikle kemik dokusu olduğundan cerrahi girişim sırasında meydana gelen kemik defektleri ve kan pıhtısı akut enflamasyonla uzaklaştırılır. Osteoklastların ve makrofajların

ortak hücrelerden kaynaklandığı bilinmektedir. Bu hücreler kollagenaz, lizozomal enzimler ve prostaglandinler salgılayarak rezorbsiyon sağlarlar. İyileşme döneminde ise fibroblast ve osteoklastlar tarafından tamir süreci başlatılır. Bu iyileşme süreci tamamlanamadığında materyal bir kuvvetle karşılaşır, adeta tam immobilize edilmemiş kemikte görülen iyileşme meydana gelir ve relatif mobilizasyon sonucu fraktür alanında fibrinoid birikir. Fibrinoid bilindiği gibi, asellüler, kollajen ve esas maddeden meydana gelir. Böylece defektli alanda normal iyileşme ve mineral yerine fibröz doku gelişir. Bu durum, biyomateryal implante edilmiş kemikte düşünülürse doku ile materyal arasındaki alanda oluşturabilecek fibröz kapsül, materyalin immobilizasyonuna ve erken yüklenmesine bağlanabilir. Fibröz dokunun oluşması relatif bir hareketlilik sağlar ve sonuçta kemikte rezorbsiyon başlıca üç nedene bağlanabilir.

- Çevre kemiklerde mikrofraktür
- Gerilim kuvveti; bu kuvvet kemik rezorbsiyonunda etkilidir.
- Makrofajlar; kemik yıkımını sağlayan mediatörleri salgırlar.

Kısaca, doku ile materyal arasındaki alanda sellüler aktiviteyi başlatan yani, mikroskobik düzeyde direkt hücre-materyal bağlantısının sağlanmasında tetikleyici olay, yüklenme ve materyalin immobilizasyonudur. Bu durum kemik içi implantlarda osseointegrasyon olarak tanımlanmaktadır. Bu terim günümüzde yapısal biyomekanik ve biyokimyasal yönde değerlendirilmelidir. Yapısal olarak hücre-implant materyali arasındaki direkt bağlantıdan söz edilmekle birlikte bu bağlantı implantın kemik içinde bulunduğu yere göre değişebilir ve hücre ile yabancı materyal arasında 100-200 nm derinliğe kadar giden mikroflamentlerle sağlanır. Biyomekanik olarak materyal-hücre bağlantısı materyalin içinde bulunduğu ortamdan kaynaklanan aminoasit adhezyonu ile sağlanır. Proteinler yüzeylere yapışma eğilimindedirler ancak bu yapışma irregüler karakterli olup, materyalin yüzey özellikleri, kimyasal kompozisyonu, serbest yüzey enerjisi gibi parametrelerle belirlenir (1).

Doku içine yerleştirilen biyomateryallere karşı gelişen reaksiyonlar bazı kriterlere bağlıdır. Bunlar:

1. Biyomateryaller biyolojik uyumluluğu olan materyaller olmakla beraber bazıları inert bazıları ise reaktiftir.

Bu reaktivitenin esasları şunlardır:

A.Doku sıvıları ile biyomateryal arasındaki elektron değişimi.

B.Moleküllerin elektriksel olarak kutuplaşması ile biyomateryal yüzeyinde oluşan yapışma.

C.Materyalden çevreye iyon serbestlenmesi.

2.Yerleştirilen materyalin formu (poröz, solid, ağ şeklinde, vs.)

3.Materyalin yüzey özellikleri (Serbest yüzey enerjisi kimyasal kompozisyonu vs.)

4. Dokunun sağlıklı olması

5. Cerrahi teknik

6. Biyomateryal üzerine gelecek yükün zamanı ve miktarı.

Sonuç olarak hangi tür greft materyali uygulanırsa uygulansın elde edilecek sonuçları önceden tahmin etmek mümkün değildir. Zira bu konuda birçok faktörün etkisi söz konusudur. Hasta seçimi, kemik defektinin morfolojisi, greftin tipi, dokunun iyileşme potansiyeli ve hastada plak kontrolünün çok iyi yapılması gibi faktörlerin sonuçlar üzerine etkisi büyüktür (1).

2.3. Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu (YDR)

Defekt alanına, bağ dokusu ile epitel hücrelerinin göçünü engellemek amacı ile yönlendirilmiş doku rejenerasyonu prensibinden yola çıkılarak bariyer membranları kullanılmaktadır. Bu membranlar bazı vakalarda greft materyalleri ile birlikte kullanılmaktadır. Membranlar ile birlikte allogreft ve alloplastik greft materyallerinin kullanılmasına **Kombine Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu Tekniği** adı verilmiştir. Buradaki amaç;

- a) Greft materyalinin osteoindüktif ve osteokondüktif özelliğinden faydalanmak,
- b) Oluşturulan boşluğun korunması ve membranın defekt içine doğru çökmesini engellemek ve dolayısı ile daha fazla kemik rejenerasyonu sağlamaktır.

Günümüzde yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu tekniklerinin elde ettiği başarılı sonuçlar, kemik greft materyallerinin kullanımını yaygınlaştırmıştır. Bu teknikte, bariyer membranlarının iyileşme bölgesine yerleştirilmesi ile rejenerasyon potansiyeli olan hücrelerin yara bölgesine proliferasyonu sağlanarak dokunun rejenerasyonu elde edilir.

Membranların diğer önemli bir rolü defekt üzerinde bir çatı oluşturarak altındaki pıhtının, defektin tabanından hücrelerin ve kan damarlarının gelişimi için bir iskelet oluşturmasında avantaj sağlamasıdır.

Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonunda Kullanılacak Membranda Aranılan Özellikler şunlardır;

- Uygulaması kolay olmalıdır.
- Epitel ve bağ dokusu hücreleri için engelleyici olmalıdır.
- İyileşme sırasında stabilitesini koruyabilmelidir.
- Doku dostu olmalıdır.
- Steril olmalıdır.
- Çökmemeli ve doku içerisinde kalması isteniyorsa ekspoze olmamalıdır.
- Üzerinde bakteri birikmesi için uygun bir yapısı olmamalıdır.

YDR'nin amacı; kemik iyileşmesini arttırmak, kemiğin yeniden şekillendirilmesini sağlamak, kemik grefti uygulamalarından daha iyi sonuç alınmasını sağlamak, yeni kemik oluşumunu meydana getirmek, yumuşak dokunun kemik rejenerasyonu olacak bölgeye büyümesini engellemektir.

YDR'de kullanılan membranın görevleri şunlardır;

- Yara ve çevre yumuşak dokudan tamamen korunur.
- Osteojenik güce sahip hücrelerin defekt içlerine dolması sağlanır.
- Yeni oluşan kemik sınırlarını tayin eder ve iskeletsel kontürün elde

edilmesini sağlar.

- İmplant ve kemik defekti yüzeyinden dişeti dokularını ayırmak için kullanılan bir fiziksel bariyer görevi yaparak bir boşluk oluşmasını sağlar. Bu boşluğun kemik hücreleri ile doldurulmasını temin eder.
- İkinci bir flep gibi rol oynayarak boşluktaki pıhtının korunmasına ve yaranın stabil kalarak iyileşmesine yardımcı olur.
- Flep üzerine gelecek olan mekanik streslerden pıhtının aynı kalmasını sağlayan bir bariyer oluşturur.
- Yara iyileşmesi sırasında epitel ve bağ dokusunun defekt içerisine göç etmesine karşı fiziksel bir bariyer oluşturmaktadır.

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu tekniğinde kullanılan farklı tipteki bariyer membranlarını üç ana grupta toplayabiliriz (1).

2.3.1. Rezorbe Olmayan Bariyer Membranları

- | | |
|---------------------------|--|
| 1) Filtreler | 3) Genişletilmiş Politetrafluoroetilen (ePTFE) |
| - Milipore | - Gore-Tex (ePTFE) |
| - Nükleopore | - Titanyum ile desteklenmiş Gore-Tex |
| - Biopore filtre | 4) Yüksek Yoğunluklu |
| 2) Silikon Esaslı Olanlar | Politetrafluoroetilen(nPTFE) |
| - Sartorius | - Teflon |
| - Emflon | - FD, Cytoplast |
| - Zitex | |

2.3.2. Rezorbe Olabilen Bariyer Membranları

- 1) Polilaktik Asit Esaslılar
 - Polyglactin 910 (Vicryl)
 - Vikril-kollajen karışımı
- 2) Polilaktik Asit-Sitrik Asit Esteri Esaslılar
 - Guidor
- 3) Laktik-Giukalit Ko-Polimer Esaslılar
 - Resolut
- 4) Poliüretan Esaslılar
- 5) Polilaktit Esaslılar
 - Poliglikolit
- 6) Polikaprolakton Esaslılar
- 7) Okside Edilmiş Selüloz Esaslılar
 - Oxidized Cellulose Mesh
- 8) Sternum ve Sternuma Bağlı Kostalar Arası Kıkırdak
- 9) Öküz bağırsağı
 - Cargile
- 10) Dondurulmuş-Kurutulmuş Dura Mater
- 11) Kollajenler
 - a) Sığır Derisi Tip 1 Kollajeni
 - b) Sığır Aşil Tendon Tip-1 Kollajeni - Biomend
 - c) Fare Kuyruğu Tip-1 Kollajeni
 - d) İnsan Tip-I Kollajeni

2.3.3. Hastanın Kendi Dokuları

- Otojen Periostal Membran
- Otojen Bağ Dokusu
- Platelletten Zengin Fibrin membranı (PRF)

Otogreft ve diğer greftlerin dezavantajları gözönüne alındığında iyileşme döneminde görev alan bazı büyüme faktörlerinin greftlerle karıştırılarak kullanılması son dönemde gündeme gelmiştir. Bu yöntemle iyileşme sürecinin hızlandığı ve daha yoğun kemik rejenerasyonu sağlandığı yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir. Trombositten zengin plazma da bu büyüme faktörlerini taşıyan yapılardan biridir ve son yıllarda kullanımı yaygınlaştırılmıştır (1).

2.4. Trombositten Zengin Plazma (TZP)

Plateletler (trombosit) kemik iliğindeki megakaryositlerin sitoplazmik bölümünden oluşur. Kırmızı kan hücreleri gibi, plateletler tek çekirdekli hücreler olarak dolaşıma girer ve sınırlı bir ömrü vardır.

Kırmızı kan hücreleri yaklaşık 120 gün yaşarken, plateletler yalnızca 7–10 gün yaşar. Plateletler yaşam döngüleri sırasında aktif olarak büyüme faktörleri sentezler ve büyüme faktörlerini pıhtılaşmaya cevap olarak salgırlar.

Bir plateletin büyüklüğü en fazla 2 μm 'dir, kırmızı kan hücresi yaklaşık 8 μm ve lenfosit yaklaşık 12–14 μm 'dir. Plateletlerin çok sayıda psödopodial genişlemeleri hücre membranının içine girintileri ve internal kesecikleri vardır. Morfolojisi genellikle denizköpüğüne benzetilir. Kesecikler; lizozomal, dense ve alfa olmak üzere üç tip granülden oluşur. Lizozomal granüllerin sindirim sisteminin deposu olarak görevli olduğu görülür. Dense granüller temel olarak adenosin difosfatı (ADP) depolar ve salgırlar ki bu granüller diğer plateletlerin aktivasyonunu sağlar. Alfa granülleri büyüme faktörü granülleri deposudur ve inkomplet haldeki büyüme faktörlerini içerir. Bu granüllerin içerdiği ispatlanan büyüme faktörleri; platelet-derived büyüme faktörünün 3 izomeri PDGF $\alpha\alpha$, PDGF $\beta\beta$ ve PDGF $\alpha\beta$, transforming büyüme faktörü β 'ni iki izomeri TGF β 1 ve TGF β 2, vasküler endotelial büyüme faktörü ve epitelyal büyüme faktörüdür (13,14,15). Alfa granülleri aynı zamanda osteokondüksiyon ve osteoindüksiyon için gerekli olan adezyon molekül vitronektininden de zengindir. Plateletler insülin benzeri büyüme faktörünü ILG1, ILG2 ya da kemik morfojenetik proteini (KMP) içermezler (13).

Dolaşımdaki platelet doğal yara iyileşmesine katılır. TZP'deki artmış konsantrasyonunun üstünlüğüyle yara iyileşmesine daha çok katılır. Her iki durumda da büyüme faktörü salgılanması pıhtılaşma süreciyle aktive edilir. Pıhtılaşma mekanizmasının aktivasyonu platelet membran sistemindeki yapısal değişimle ve alfa granüllerinden aktif büyüme faktörü salınımıyla olur. Alfa granülleri platelet yüzey membranına göç eder ve onu eritir.

Gelişmemiş büyüme faktörü proteinleri hücre membranına doğru hareket ettirilir. Histon ve Karbohidrat zincirleri bu proteinlere eklenir. Hemen sonra büyüme faktörleri biyolojik olarak aktive olur (13).

2.4.1. TZP'nin Büyüme Faktörlerindeki Rolü

Baş boyun cerrahisi, kulak burun boğaz, kardiyovasküler cerrahi, oral ve maksillofasiyal cerrahi ve periodontal cerrahide yara iyileşmesini ve rejenerasyonu arttırmak için kullanılan TZP'nin geliştirilmesine büyüme faktörleri ve yara iyileşmesi hakkındaki bilgilerimiz de artmıştır (16).

Büyüme faktörleri hücre proliferasyonunu, kemotaksizi, farklılaşmayı ve matriks sentezini içeren doku tamirinde önemli hücresel olayları düzenleyen doğal biyolojik mediatörlerdir (17,18,19).

Plateletler tarafından salgılanan büyüme faktörlerinin genellikle iki aktif bölgeleri vardır ve bu nedenle 'dimers' olarak isimlendirilirler. Bunlar sadece uygun reseptörleri bulunan hücrelere bağlanırlar. Bu reseptörler hedef hücrenin yüzey membranında bulunur. Büyüme faktörü asla hedef hücreye girmez bunun yerine membran reseptörünü aktive eder. Bu membran reseptörünün intrastoplazmik kısmı vardır ve bu nedenle genellikle transmembran reseptörü adını alır. İki komşu transmembran reseptörü uyuyan intrastoplazmik sinyal çevirici proteini aktive etmek için birbirleriyle kritik bir mesafede konumlandırılmıştır. Sinyal çevirici protein sonra transmembran reseptöründen ayrılır ve çekirdeğe doğru sitoplazma içinde yüzer. Çekirdekte çevirici protein mitosis, kollajen sentezi, osteoid üretimi gibi düzenli hücresel fonksiyonlar için bir dizi spesifik geni çözer. Bu süreç büyüme faktörünün çok yüksek konsantrasyonlarda bile neden hiperplazi, benign tümör ya da bir malign tümör gibi aşırı reaksiyon üretmediğini açıklamaktadır. Büyüme faktörleri mutajen değildir. Bunlar normal gen regülasyonunda ve normal yara iyileşmesi feed-back kontrol mekanizmasında rol alan doğal proteinlerdir (13).

2.4.2. Plateletlerin Oluşturduğu Büyüme Faktörlerinin Sınıflaması:

2.4.2.1. Platelet Türevi Büyüme Faktörü (PDGF):

Üç Platelet Türevi Büyüme Faktörü (PDGF_{aa}, PDGF_{bb} ve PDGF_{ab}) her biri yaklaşık 25,000d olan bir proteinin izomerleridir. Her izomerin çok az farklı etkileri vardır. PDGF'ler yara iyileşmesindeki en yaygın büyüme faktörleridir. Bunlar kendilerine özel membran reseptörlerine sahip hücrelerde replikasyonu indüklerler. Osteoid üretmek, yeni kan damarları oluşturmak için bazal lamina salgılamak, mezenkimal kök hücrelerini, endotelial hücreleri ve fibroblastları kopyalamak amacıyla bu hücreleri stimüle ederler (13).

2.4.2.2. Transforming Büyüme Faktörü (TGF):

TGF β 1 ve TGF β 2 en az 47 bilinen büyüme faktörünü içeren TGF β 'lerinin ailesinde iki büyüme faktörüdür. TGF β 1 ve TGF β 2 PDGF'ler gibi büyüme faktör proteinleridir. Hücre replikasyonunu stimüle eder. Bunlar aynı zamanda matrix üretimini stimüle eder ve kıkırdak ya da kemiğe dönüşüme rehberlik yapar. Böylece TGF β 'lar morfojendir (13).

2.4.2.3. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF):

VEGF diğer bir büyüme faktörü proteindir. Bunların etkisi, endotelial hücreler, bazal lamina sentezinin stimülasyonu ve yeni kan damarlarının gelişimini desteklemek için perisitlerin katılımıyla sınırlıdır (13).

2.4.2.4. Epitelial Büyüme Faktörü (EGF):

EGF bir büyüme faktörü proteindir. Bunların etkileri deri ve mukoza membranının bazal hücrelerinde sınırlıdır. Bu faktör replikasyonu, biyolojik yüzeyin üzerine migrasyonu ve bu hücrelerin membran tabanının özel komponentlerini biriktirmek için uyarılmayı indükler (13).

Trombositten zengin plazma (TZP) yüksek konsantrasyonda platelet içeren farklı bir otojen kan pıhtısıdır. Çünkü bu hastanın kendi kanıdır. Bulaşıcı hastalığa neden olmaz ve hipersensitivite reaksiyonları oluşturmaz.

TZP olarak değerlendirmek için bir kan pıhtısında minimum gerekli platelet miktarı tartışılabilir ama bir milyon platelet konsantrasyonunun klinik yarar sağladığı gözlenmiştir. Normal bir kan pıhtısı; implant diriliyle açılan yuvada, diş soketi ya da kemik greft yarasında %94 kırmızı kan hücresi, %6 platelet ve %1 beyaz kan hücresi bulunur. Bunun tersine TZP kan pıhtısı %94 platelet, yalnızca %5 kırmızı kan pıhtısı ve %1 beyaz kan hücresi içerir. Yaradaki kan pıhtısında olan bu hücre oranının değişimi (ki bu sayede iyileşmeyi uyarmayan hücreler iyileşmenin her aşamasını uyaran hücrelerle yer değiştirir) TZP'nin gelişmiş yara iyileşmesi yeteneğini açıklar. Bu aynı zamanda TZP'nin faydasını ve basit stratejisinin önemini gösterir. Plateletler sayısı arttıkça iyileşmede ve kemik rejenerasyonunda büyüme faktörünün rolünü artırır (13).

TZP'nin fibrinojen komponenti aynı zamanda mükemmel bir hemostatik ajan, doku örtücü, yara sabitleyici ve jel benzeri yapısıyla greft yoğunlaştırıcı olarak görev yapar (3).

2.4.3. Kemik Rejenerasyonunda Plateletlerin ve TZP'nin Rolü

Normal kan pıhtısında ya da TZP pıhtısındaki plateletlerde bulunan alfa granülleri pıhtı gelişiminin 10 dakikası içinde degranülasyona başlar ve bir saat içinde büyüme faktörlerinin %90'ını salgılar. Büyüme faktörleri hemen osteoprogenitör, endotelyal ve mezenkimal hücrelerde bulunan transmembran reseptörlere bağlanır. Pıhtının hücreli kısmında bulunan fibrin, fibronektin ve platelet alfa granüllerinden salınan vitronektin başlangıç matriksindeki grefti örter. PDGF'nin üç izomeri osteoblast, endotelyal hücre ve mezenkimal kök hücrelerinin proliferasyonunda mitojen gibi rol oynar. İki TGF β izomeri benzer bir mitogenezisi ve anjiogenezisi tamamlar aynı zamanda mezenkimal kök hücrelerinin osteoblastik farklılaşmalarına yardımcı olur. VEGF spesifik damarsal gelişimi tetikler. EGF epitelyal hücreleri olmadığı için fonksiyonel değildir (13).

Artmış platelet konsantrasyonları sayesinde TZP kemik greftinde normal kan pıhtısından daha büyük ve hızlı bir şekilde hücresel cevabı başlatır. Tanımlanabilen osteoprogenitör hücre mitozisi ve damarsal

tomurcuklar greft yerleştirmenin ardından üç gün içinde görülebilir 17. günden 21. güne kadar greftin kapiller penetrasyonu tamamlanır ve osteoprogenitör hücreler hızla artar. Böylece kemik greft iyileşmesinin 1. fazı üç haftada tamamlanır, bu faz damarsal gelişim, hızlı hücrel metabolizma, proliferasyon ve aktiviteyle karakterizedir. Bu sürede greft enfeksiyona hassastır. Dokunun enfeksiyonsuz olduğundan ve bu periyot sırasında greftin stabilitesinin sağlandığından emin olmalıdır.

7-10 gün içinde plateletler tükenmesine rağmen greft gelişimi üzerindeki etkileri başlamıştır. Bu sırada plateletler kemik rejenerasyon oranını ve derecesini belirler. Bir yara makrofajı olan kan monositi ve dolaşımdaki makrofaj, laktat ve asidite nedeniyle hipoksik olan yara çevresine çekilir. Makrofajların düşük oksijen konsantrasyonlu alanları hisseden membran reseptörleri vardır. Kemik greftinin erken dönem hipoksisi kemik rejenerasyonunu düzenlemek ve devam ettirmek için ek büyüme faktörlerini salgılayan makrofajlar için güçlü bir çekim oluşturur. Fibrin, fibronektin ve vitronektin içeren pıhtı göz ardı edilmemelidir. Hücre adezyon molekülleri bu faz süresince meydana gelen hücre migrasyonu, vasküler büyüme ve hücre proliferasyonu için bir yüzey matriksi gibi davranır. Bu matriks sonraki aşamaya geçiş sinyali verecek kemik üretimi için başlangıç iskeleti olarak rol oynayacaktır.

3 ile 6 hafta arasında osteoprogenitör hücreler kemik üretimi için proliferere ve differansiye olurlar. Kemik üretimi grefti güçlendirir ve komşu kemik dokuya benzer forma sokar. Bu genellikle kemik rejenerasyonunun 2. aşaması olarak tanımlanır. Bu dönemde kapiller büyüme tamamlanır. Greftin damarlardan sağladığı oksijen, hipoksiyi değiştirir ve böylece makrofajların sayısı yaranın hiperplaziye dönüşmemesi için düşer. Altıncı haftanın başlarında, osteoidle rezorbsiyon-remodelling döngüsüne girer. Güçsüz ve elastik osteoidler, osteoklastlar tarafından rezorbe edilir. Bu osteoklastlar komşu osteoblastları lameller yapıyı ve havers kanallarını içeren olgun kemik oluşturmak ve farklılaştırmak için uyarır. Kemik rejenerasyonunun 3. fazı iskeletin normal resorpsiyon-remodelling döngüsü olana kadar devam eder.

Bu olay kemiğin yoğun mineralizasyonunun şekillenmesiyle klinik ve radyolojik olarak görünür.

Böylece plateletler ve TZP kemik rejenerasyon fazlarının ilkinde ilk biyokimyasallar olarak rol alır (13).

2.4.4. TZP'nin Yumuşak Doku İyileşmesindeki Etkisi

TZP'nin yumuşak dokudaki iyileşmesi kemik rejenerasyonu ile paraleldir. Bütün cilt greft donör sahaları iyileşir ve belli bir olgunluk seviyesine ulaşır. TZP ilk hafta ağrıyı ve skarı azaltır (13,14). 6 ayda skar dokusunda ve yara kontraksiyonunda önemli derecede azalma ve pigment rejenerasyonunda artma gözlenmiştir (13).

2.4.5. TZP'nin Osseointegrasyondaki Etkisi

Dental implantların osseointegrasyonu implant yüzeyindeki hücre hareketi, differansiasyonu, kemik formasyonu ve kemiğin yeniden şekillenmesi ile oluşur. Bu süreçlerin hepsi plateletlere ve kan pıhtısına bağlıdır. Bu yüzden osseointegrasyonun az beklendiği hastalarda TZP kullanılabilir (13).

2.4.6. TZP'nin Yapay Kemik Kullanılarak Oluşturulan Kemik Rejenerasyonundaki Etkisi

Otojen kemik greftini ve yumuşak doku rejenerasyonunu artırmak için uygulanan TZP'nin faydasının otojen greft hücrelerinin bulunmasına dayandığı düşünülmekteydi. Böylece TZP uygulaması otojen greftlerle sınırlandırıldı. Ancak son yıllardaki çalışmalar kemik benzeri materyallerle TZP'nin kullanılmasında iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir. TZP'nin kemik benzeri greftlerle kullanılmasında yeni kemik oluşumunun daha iyi ve hızlı olmasının nedeni TZP'deki otojen hücrelerdir. Otojen hücreler partiküller arasındaki alana sahip olmak için kemik greftine hareket ederler. Diğer bir deyişle, otojen greftler uzak bölgelerden osteoprogenitör hücrelerin transplantasyonu yoluyla yeni kemik oluştururken kemik benzeri greftler komşu hücrelerden osteokondüksiyon yoluyla yeni kemik oluşturur. Otojen kemik grefti greft bölgesinde daha fazla osteoprogenitör hücre yerleştirir.

Kemik benzeri greft materyalleri fibrini yüzeye çekerse partiküller çok sıkı yerleştirilmemişse ve yüzeyi ya da porözitesi yoluyla osteokondüksiyonu destekliorsa uygun kemik rejenerasyonunu oluşturabilir. Otojen greftlerle karşılaştırıldığında kemik benzeri greftler daha az osteoprogenitör hücre içerir ve greft hacmini doldurmada çok daha fazla hücre migrasyonuna gerek duyar. Bu yüzden osteoprogenitör hücrelerin regülasyonu ve TZP'nin osteokondüksiyonu için matriks formasyonu oldukça değerlidir (13).

Tam tersi iddialar olmasına rağmen allojenik kemik preparatlarının ve kemik benzeri greftlerin hiçbiri insanlarda tam olarak osteoindüktif değildir (13). Bütün kemik benzeri greftler yeni kemik oluşumunu indüklemek için konakçı bölgeden osteoprogenitör hücrelerin osteokondüksiyonuna ihtiyaç duyar. Bu oluşan mekanizma sinüs yükseltme greftlemesinde kemik benzeri greftlerin yerleştirilmesinde gösterilebilir. Sinüs yükseltip greftlemesinde kemik benzeri greft partikülleri eleve edilen membran altındaki sinüs alanına yerleştirilir. Partiküller fibrin, fibronektin, vitronektin, kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ve her yerde olan kan plateletlerini içeren kan pıhtısı ağında bulunur. Pıhtılaşmanın 10 dakikası içinde plateletler degranüle olur ve 7 büyüme faktörünü salgırlar. Bir TZP pıhtısıyla platelet sayısı 4–7 kat artar. Bu büyüme faktörlerinin bazıları greft hacminin içinde kapiller büyümeyi indüklemek için sinüs membran yüzeyinin altında ve kemik duvarında kan damarı gibi rol alır, diğerleri migrasyonu, diferansiyasyonu ve kemik üretim döngüsünü başlatmak için sinüs tabanı medial ve lateral kemik duvarında rol alır. Bu osteoprogenitör hücreler kemik ve kemik benzeri greft materyali arasında köprü oluşturan fibrin ağı boyunca hareket eder. Fibrin kemik benzeri greft parçacıklarına yapışır. Daha sonra osteoprogenitör hücrelerle birleşmiş materyal kemik şekillendirmek ve üretmek için fibrin boyunca hareket eder ve üzerindeki kemik benzeri parçacıklar osteointegre olurlar. Kemik yapımına giden basamak büyüme faktörü ve hücre stimülasyonu gerektirdiği için kemikten önce migrasyonları ve diferansiyasyonları oluşur. Kemik benzeri greftlerde kemik formasyonu daha uzun süre alır ve daha az kemik oluşur. TZP kemik benzeri greftlerle kullanıldığı zaman daha fazla kemik yapımını kısa sürede stimüle eder (13).

2.4.7. TZP'nin Tarihçesi

1990'ların ilk yıllarında TZP yalnızca hücre seperatörleri ya da plazmaferes makinesiyle elde ediliyordu. Bu aletler mutfak fırını kadar büyüktü, pahalıydı ve pahalı gereçleri bulunmaktaydı. Bununla birlikte otojen kanı 3 ana bileşenine ayırmada etkiliydi (kırmızı kan hücresi, beyaz kan hücresi ve platelet tabakasının bileşimi ve plasma). Bu işlem için tam bir ünite kan gerekliydi ve santral venöz damardan elde edilirdi. Böylece TZP'nin ilk kullanımı operasyon odasıyla sınırlandırılmıştı.

Oral cerrahlar, son zamanlarda ise plastik cerrahlar ve yara bakım merkezleri TZP'nin geliştirilmesi isteği ile daha küçük, daha az yer kaplayan daha az hasta kanı gerektiren araçların geliştirilmesini sağladı. Bu araçlar ayakta tedavi gören hastaların tedavisinde yaygın kabul gördü (13).

2.4.8. TZP'nin Separasyon ve Konsantrasyon İlkeleri:

Platelet seperasyonu ve konsantrasyonu küçük hacimde kanın alınması için aseptik ve minimal atravmatik flebotomi tekniğiyle başlar. Plateletlerin bozulmasından ya da dar iğnenin lümenindeki aktivasyondan kaçınmak için 19 gauge ya da daha geniş iğne kullanılmalıdır. Radius üzerindeki antekubital ven gibi geniş bir ven seçilmelidir. Kan çok çabuk koagüle olduğu için şırınga antikoagülan sitrat dekstroz A (ACD-A) veya sitrat fosfat dekstroz (SFD) içermelidir. Tanısal kan laboratuvarlarında kullanılan etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) önerilmemektedir. Çünkü bu platelet membranlarına zarar vermektedir (13,21).

20 ml kan kullanıldığında şırıngaya önceden 2 ml ACD-A koyulmalıdır. Hervest teknoloji tarafından üretilen smart TZP cihazı kullanıldığında antikoagüle edilmiş kan sonra cihaza yerleştirilen kırmızı kutuya yerleştirilir. Bütün TZP elde etme cihazları santrifüjle çalıştırılmasına rağmen sadece birkaçı sürekli yüksek konsantrasyonda uygulanabilir biyoaktif plateletler üretir. Etkili platelet seperasyonu ve konsantrasyonu genellikle dakikada ölçülen çekim gücüyle üretilir. Plateletleri ayırmak ve deriştirmek için cihaz spin denilen 2 ayrı santrifügasyonda kullanılmalıdır. İlk

döngü separasyon döngüsü olarak bilinen kırmızı kan hücrelerini beyaz kan hücrelerinden, plateletlerden ve plazmadan ayırır. Bunu derişim spini takip eder. Bu spin plateletleri, beyaz kan hücrelerini ve kalan kırmızı kan hücrelerini plazmadan ayırır, yoğunlaştırır ve kutunun diğer bir bölümünde biriktirir (13).

Tek spin makineler uygun seviyede bir platelet ayırımı ve yoğunlaştırması için yetersizdir. Kırmızı kan hücrelerinin ve daha küçük plateletlerin konveks ve konkav şekilleri yüzünden daha küçük plateletler daha büyük olan kırmızı kan hücrelerinin konkav kısımlarında kalır ve ayrı bir şekilde yoğunlaşmak yerine onlarla sıkışır (13).

Her iki spin devamlı platelet seperasyonu ve konsantrasyonu için çok iyi zamanlanmalıdır. Bu platelet seperasyonunu bozabilen manual uygulamalardan kaçınan tam otomatik cihazlar en iyisidir. Ek olarak cihazın etkinliği hastanın hematokritinden bağımsız olmalıdır. Tam otomatik sistemlerde genellikle yoğunluk bağımlı bir raf tarafından yapılır daha az otomatik sistemlerde bu daha yoğun bir çalışmayla başarılır ama seperasyon spininden sonra kırmızı kan hücrelerinin elle seperasyonu aynı etkinliktedir.

Konsantrasyon spininin tamamlanmasından sonra kalan çok az kırmızı kan hücreleri neredeyse bütün beyaz kan hücreleri ve plateletlerle birlikte TZP bölümünün dibinde yoğunlaşır ve plazma hacmi tarafından kaplanır. Bununla birlikte bunlar beyaz ince bir çizgiyle çevrelenmiş kırmızı kan hücrelerinin küçük bir tabakası gibi görünür. Sıklıkla kırmızı kan hücre düğmesi diye adlandırılan bu görüntü klinisyen için bir kalite işaretidir. Daha çok büyüme faktörü içeren genç plateletler daha fazladır ve böylece kırmızı kan hücre parçasının alt tabakasında santrifüjden çıkarlar. Kırmızı kan hücre düğmesi bu genç ve daha olgun plateletlerin bulunduğu göstergesidir (13).

Plateletler kutuda ayrıldıktan ve yoğunlaştıktan sonra ve kutu makineden uzaklaştırıldıktan sonra TZP henüz tam olarak geliştirilmemiştir. Belli bir miktarda plasma tabakası aspire edilip uzaklaştırılır. Bu TFP'dir. TZP cihazı için kalan küçük hacimdeki plasma daha sonra yoğunlaşmış

plateletlerin tekrar süspansiyonu için kullanılır. Kalan plasma stoper lastiği olmayan şırıngaya alınır ve sonra bu kutunun alt duvarlarına ve tabanına 3 kez enjekte edilir. Bunu takiben az miktarda kırmızı kan hücrelerini ve plasmadaki beyaz kan hücrelerini içeren ve açık kırmızı süspansiyon olarak görülen yoğun platelet süspansiyon ile TZP geliştirilir (13).

2.4.9. TZP'nin Saklanması ve Aktivasyonu:

Oluşturulan TZP antikoagüle edilir ve pıhtılaşma süreci başlayana kadar bu durumda kalır. TZP oda sıcaklığında saklandığında 8 saat steril ve plateletleri biyoaktif kalır. Böylece dokuda kullanılıncaya kadar antikoagüle olarak kalması gerektiği tavsiye edilir. 8 saat saklanabildiği için uzun işlemlerde ya da ertelenen işlemlerde kullanıldığında etkili olur. Bununla birlikte TZP'nin 8 saatten fazla saklanması tavsiye edilmez çünkü bu saatten daha uzun sürede canlılık tespit edilmemiştir ve dondurucu ile soğutmak platelet membranına zarar verir. TZP'nin geliştirilmesi için küçük miktarda kan gereklidir ve bütün süreç 15 dk ya da daha az zamanda tamamlanır bununla birlikte 8 saat içinde kullanılmayan TZP'nin atılması uygundur.

TZP gelişiminde antikoagülan olarak kullanılan ACD-A pıhtılaşmayı kalsiyum bağlayıcı ile inhibe eder. Böylece TZP'nin aktivasyonu kalsiyum replasmanını gerektirmektedir ve kan koagülasyonunun başlanmasını gerektirmektedir. Bu 5 ml %10 kalsiyum klorid (CaCl_2) solüsyonu (topikal kemik trombininin 5000 ünitesi için) tarafından yapılır. Çok küçük hacimlerde kullanıldığında bu solüsyon smart clot denilen maddede TZP'yi pıhtılaştırır. Klinik olarak TZP'yi uygulamak için antikoagüle TZP solüsyonu 10 ml şırınga içine yerleştirilir ve CaCl_2 - trombin solüsyonu 1 ml şırınga içine yerleştirilir. İki şırınga su tabancasına benzeyen bir düzeneğe iki solüsyonu karıştırmak için yerleştirilir. Cihaz çalıştırıldığında her solüsyon 10:1 oranında geçer. Alternatif olarak TZP kutusuna 2 damla CaCl_2 -trombin solüsyonu eklenerek aktive edilir ve sonra aktive olan TZP dokuda pıhtılaşır. Diğer bir seçenek antikoagüle TZP'yi bir şırıngaya aspire edip sonra 2 damla kadar CaCl_2 -trombin solüsyonu şırıngaya aspire etmektir. 6-10 saniye içinde aktive olan TZP dokuya uygulanabilir. İki damladan fazla CaCl_2 -trombin solüsyonu

kullanmanın zarar verici olduğunu belirtmek önemlidir. Çok fazla solüsyon pıhtılaşma sürecini hızlandırmaz ama fibrinojen konsantrasyonunu dilüe ederek pıhtılaşmayı inhibe eder ya da yavaşlatır (13).

2.4.10. TZP'nin Yapısı:

Farklı TZP yapıları klinik cerrahlar tarafından kullanılabilir. En yaygın yapılardan biri TZP pıhtısını grefte ekleyerek şekillendirilir ki bu da kemik benzeri greft parçacıklarını güçlendirir. Diğer bir tavsiye edilen kullanım, kemik greftine bir ya da farklı tabakalarda TZP'nin yerleştirilmesidir. Bu büyüme faktörlerinin pıhtıdan sızmasına ve grefti ve yumuşak dokuyu ıslatmasına izin verir. Böylece her ikisinin iyileşmesini sağlar. TZP'nin diğer bir yapısı TZP membranıdır. Düz bir yüzeye 1-3ml TZP gölcüğü koyularak şekillendirilebilir. Önce TZP pıhtılaşır (6-10 saniye) ve olgunlaşır (1 dakika) spatüle benzer bir el aletiyle toplanabilir ve diğer membranla aynı şekilde uygulanabilir. Diğer uygulaması birkaç dakika antikoagüle TZP nin kemiğe ve yumuşak doku greftlerine yerleştirilmesini içerir. Diğer bir uygulama kemik ve yumuşak doku greftlerinin birkaç dakikalığına antikoagüle TZP'ye yerleştirmektir. Bu greftler ve dokular daha sonra aktive TZP'ye yerleştirilmeden önce CaCl₂ trombin solüsyonuyla hemen kaplanır. TZP'nin uygulanması cerrahın yaratıcılığıyla ve bilgisiyle sınırlıdır (13).

TZP'nin enfeksiyon oluşturabileceğine ait deneysel düşünceler TZP'nin kan pıhtısı olduğuna dayanır ve bakteri üretmek için mikrobiyoloji laboratuvarlarında kan agarı kullanılır. TZP her yarada şekillenen kan pıhtısı substratı olarak tanımlanır. Herhangi bir bakteriyel büyümeyi desteklemez. Olgun kan pıhtısının pH'sı 7.0-7.2 iken TZP'nin pH'sı 6.5-6.7'dir ve bundan dolayı daha asidik bir solüsyondur. Bu konuda bakteriyel büyümeyi inhibe edebileceği ve bunun tersine düşünceler vardır. Bu soruna yönelik yeterli çalışma ve ulaşılabilir bilgi yoktur. Literatür deneyimlerine göre benzer tipteki kemik greftlerinin ve TZP'li ya da TZP'siz cilt yaralarının karşılaştırılmasında enfeksiyonun inhibisyonunda ya da desteklenmesinde bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte klinisyenin TZP'yi hazırlarken aseptik teknik kullanımına dikkat etmesi gerekmektedir (13).

Kemik iyileşmesi ve kemik greftleme; hücresele proliferasyon mekanizması, osteogenesis, osteokondüksiyon, osteoindüksiyon, tarafından oluşturulan yeni kemik rejenerasyonuna bağlıdır. Büyüme faktörlerine olan bağımlılık osteogenesisin doğasındadır ve osteogenesis büyüme faktörlerinin seviyesinin TZP ile artırılmasıyla çoğaltılabilir. Osteokondüksiyon TZP'de bulunan üç hücre adezyon molekülünü gerektirir ve bunların greftte artan konsantrasyonu osteokondüksiyonu artırır. Hem yeni kemik rejenerasyonu için hem de otojen kemik, allogenik materyaller, kemik benzeri veya kompozit greftlerle greftlemede TZP yeni kemik oluşumunu hızlandırır ve çoğaltır (13,22).

2.5. Sinüs Yükseltilmesinde Greftleme

Prostetik nedenlerle kemik uzunluğunu ve kemik doku miktarını arttırmak için maksiller sinüsün greftlemesinin ilk uygulamaları Boyne tarafından 1960'larda yapılmıştır (6). Sinüs yükseltme cerrahisi; dental implantların maksillada yeni bir tedavi seçeneği haline geldiği 1980'lerin ortalarında geliştirilen bir prosedürdür. Bu prosedürün amacı alveoler kretten yükseltilmiş sinüs zeminine en az 8 mm olmak üzere 18 mm kadar kemik grefti yerleştirecek alan sağlamaktır (13). Bu sayede daha uzun implantlar bu bölgelere uygulanabilir (23). Sinüs membranının implantlarla küçük derecedeki perforasyonları kendiliğinden iyileşmesine rağmen 4 mm'den fazla implantın sinüs kavitesine girişinde implant yüzeyi yeni kemik oluşumuyla kaplanmaz (24). Bu yüzden bu tür hastalarda implant uygulamak için sinüs yükseltmesi yaparak greft uygulamak uygun bir tedavi seçeneğidir. Bu işlem için tartışmasız 'altın prosedür' hastadan alınan ve %40–60 oranında kemik trabekülü oluşturan otojen kemiktir. TZP hızlandırılmış kemik rejenerasyonunda önemli rol oynar fakat, yaşın olumsuz etkileri, sistemik sağlık ve fakir lokal doku kalitesi ile etkisi azalabilir (13).

Bu işlem için en uygun greft materyali seçimi otojen kemik olduğu halde birçok hasta otojen kemik alımına istekli değildir. Bu yüzden dondurulmuş kurutulmuş allojenik kemik, anorganik hayvan kemik ürünü, hidroksilapatit ürünleri ve diğer kemik tiplerinin iyi sonuç verdiği rapor edilmiş

ve genellikle kullanılan ürünler olduğu belirtilmiştir (24,25,26,27,28). Bununla birlikte bu greftlerdeki trabeküler kemik yoğunluğu otojen kemiktekinden %15–30 oranında çok daha düşüktür ve lokal doku uzlaşması, daha yaşlı hastalar, geniş sinüs yükseltme cerrahisi ile ilgili gerçek klinik veriler sonuç olarak çok daha düşüktür. Bu yüzden otojen greft yerine kemik benzeri greftler kullanıldığında ve hastanın sistemik problemi yoksa TZP kullanımına önem verilmelidir (13).

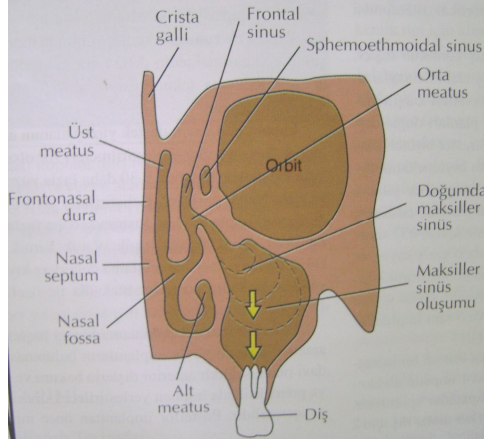
Sinüs greftlemesi ve implantların yerleştirilmesi aynı zamanda diş kaybını takiben alveol kemiğin rezorbsiyonunun anatomik özelliklerini yeniden incelemeye olanak sağlamıştır. Posterior maksillanın dişsiz bölgesi vestibül yüzeyden kemik kaybına eğilimlidir. Dolayısıyla geri kalan rezorbe kretin merkezi palatine konumlanır. Kadavralarda yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi bu tür hastalarda implantın kretin ortasına yerleştirilmesi; implantın apikalinin antrumun nazal duvarında ya da nazal tabanda konumlanmasıyla sonuçlanır. Bu bulgu kullanılan implantın en üst düzeyde desteklenmesi için doğru bölgeyi tespit etmek açısından önemlidir (6).

2.5.1. Maksiller Sinüsün Anatomisi ve Fizyolojisi

Maksiller sinüs 2-3 yaşlarında şekillenmeye başlar ve 8 yaşına kadar şekillenmesi tamamlanır (Şekil 5) (3). Antral taban maksiller alveolar kemik yapı ve sert damak tarafından şekillenir. Tam dişli maksillada antral taban maksillanın en güçlü kemiğini oluştururken; premolar ve molar bölgede girinti ve çöküntüler gözlenir.

Alveollerin arasındaki ve üstündeki spongios kemik yaşla azalabilir ve dolayısıyla diş kökleri sinüsün içine yerleşip sadece membranla çevrelenebilirler. Maksiller sinüsün en derin olduğu yer olarak 1. sırada molar köklerinin 2. sırada ise premolar köklerinin olduğu yer gelmektedir (13). Burnun orta meatusuna drene olan ve sinüsün posteriosuperior medial duvarında bulunan bir nonfizyolojik drenaj açıklığı (maksiller ostium) bulunmaktadır (3). Bu lokalizasyon sayesinde direnaji için debrisler, mukus ve diğer salgıların ritmik olarak iletilmesi sinüs membran silialarına bağlıdır

(13). Bu açıklık nonfizyolojik olarak değerlendirilir çünkü aşırı akıntının drenajını sağlar (3).



Şekil 5: Maksiller sinüs oluşumu (29)

Maksiller sinüs, 'schneiderian membran' diye tanımlanan müköz membranla çevrilidir. Bu membran direkt solunan hava ile temas halindedir ve nazal müköz membrandan daha düşük derecede olsa da bir nevi immünolojik bariyer görevi görür. Schneiderian membran; tunika propria ve goblet hücreleri, bazal hücreler ve silindirik hücrelerden oluşan çok tabakalı bir silindirik epitelden oluşur (13). Yüzey epitelinin altında çok iyi vaskülerize olmuş ince bir doku bulunur. Bunun altındaki bütün alanlar periosteumdur. Sinüsün narin mukozası bu periosteuma yapışıktır. Bununla birlikte bu durum sinüs yükseltme operasyonunda kemik şekillenmesinde önemli bir kaynak değildir (3).

Schneiderian membran'ın küçük yaralanmaları siliar harekette çok fazla bir değişiklik yapmamasına rağmen geniş membran defektleri ya da enflamasyonları sekresyon azalmasına yol açabilir. Enflamasyonsuz asemptomatik maksiller sinüs %80 oranında aseptik olur. Geriye kalan %20'lik kısımda az miktarda bakteri görülebilir (13).

Maksiller diş kaybı ve çiğneme etkinliğinin azalması sonucu, sinüs duvarları sinüsün genişlemesine bağlı olarak incelir. Diş kökünün yerine geçen boşluk nazal kaviteden daha aşağı seviyede seyredir. Sinüsün

genişlediği bu boşluklar 3 kısımda incelenir. Anterior bölge, orta bölge, posterior bölge (13).

Uzun süreli dişsizlik maksiller kemikte rezorbsiyona yol açar. Uç vakalarda uzun süreli dişsizlik sonucu nazal kaviteyle sinüsü yalnızca kâğıt kalınlığında bir kemik parçası ayırır. Artmış antral havalanma özellikle schneiderian membran'ın osteoklastik aktivitesi nedeniyle oluşan bazal kemik kaybı sonucu görülür (13).

Maksiller sinüslerdeki asimetriler dişsiz hastalarda yaygındır ve bu durumda sinüs tabanında yüksek kemik ayrımları görülebilir. Bu tür vakalarda septa maksiller sinüsü bir veya daha fazla komponente ayırabileceğinden sinüs greftleme esnasında komplikasyonlara sebep olabilir (3).

Sinüs yükseltmenin uygulandığı dişsiz hastalardaki 21 ml olan ortalama sinüs hacmi ile kıyaslandığında dişli kişilerde 15 ml lik bir hacim bulunmaktadır (29). Maksiller sinüs hacmi yaşla ve diş kaybı sonrası artar. Maksiller sinüs ön bölgede 1. premolarların köklerinin posterioruna bazen de kanin dişlere kadar uzanır. Posteriora ise maksiller tüberi tamamen doldurabilir (13). Hacimdeki ve ölçümlerdeki kişisel değişikliklere sık rastlanır, kişinin sağ ve sol tarafları arasında varyasyonlar oluşabilir. Maksiller sinüs hipoplazisi ya da aplazisi hastaların %0,5-% 8 'inde görülmektedir (29).

Sinüs yükseltme için anatomik sinüs hacminin 1/3'ini kaplayacağı 7 ml civarında greft materyali gereklidir. Maksiller sinüsün benzersiz fizyolojik özelliği sinüs yükseltme greftlemede büyük önem taşır. Sinüs membranının frajilitesi dişsizlik ve sıvı toplanması sinüs yükseltme işlemindeki sonuçlar üzerinde önemli olumsuz etkiye sahiptir. Bu problemler allerjiye bağlı, viral üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), kronik sinüzit ya da önceden yapılmış sinüs cerrahisiyle oluşabilir. Bu hastalıklarla ilgili hikayesi olan bireylerin daha detaylı değerlendirilmesi gerekmektedir (13).

Maksiller sinüsün görevi solunan havayı ısıtmak ve ses rezonansını sağlamaktır (3).

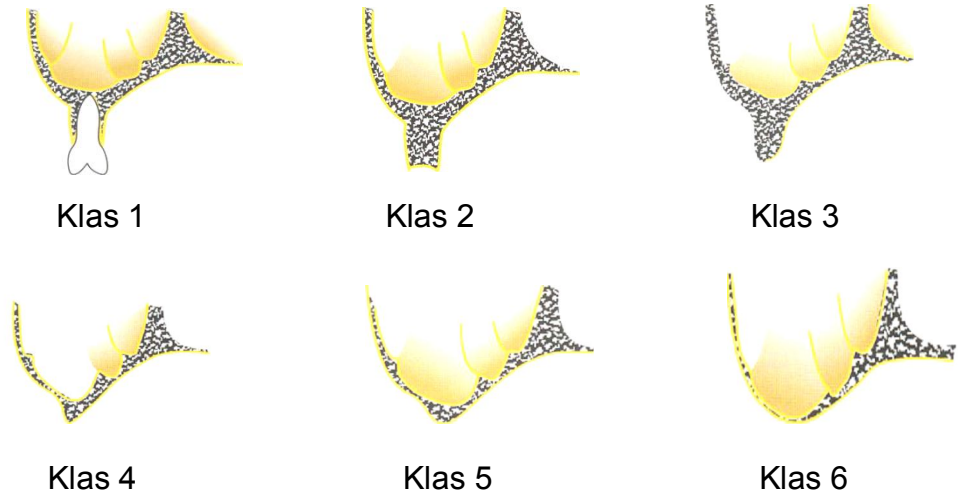
Maksiler sinüsün kanlanması sağlayan maksiller arter (posterior superior dental arter, infraorbital arterden gelen anterior superior dental arter, büyük palatin arter ve sphenopalatin arterin lateral ve posterior nazal dalları) ve fasiyal arterdir. Venöz akış; fasiyal ven, sfenopalatin ven pterigoid pleksus yoluyla meydana gelir. Yumuşak doku atrofik alveolü kapladıkça arterial damarlar arasındaki sınırın bukkal mukoza membranı ve palatal mukoza membranı arasında yerleştiği varsayılır (6).

Maksilla yoğun vasküler bir ağla desteklenir. İnsan kemiğinde gelişmiş mikrovasküler defekt, kemik atrofisi ve yaş arasında bağlantı vardır. Damarlardaki tıkanıklıklar kemik mineralizasyonunun ertelendiği ve osteoblastik aktivitenin inhibe olduğu alanlarda intramedüller kan akımını azaltır (6).

2.5.2. Maksiller Alveoler Kretin Sınıflandırılması

Fallschisep 1980 yılında maksillar alveolar kret sınıflamasını yapmış; 1987 tarihinde Cawood ve Howel posterior ve anterior bölge arasındaki atrofik modelde farklı morfolojilerin olduğunu ortaya çıkarmış ve posterior bölge için daha detaylı sınıflandırma geliştirmişlerdir. Cawood ve Howel'in sınıflaması şöyledir (Şekil: 6) (6);

- Klas 1: Dişli
- Klas 2: Diş çekimi sonrası iyileşmiş alveol kemiği
- Klas 3: Yuvarlak kret, yeterli yükseklik ve genişlikte
- Klas 4: Bıçak sırtı kret, yeterli yükseklik ve genişlikte
- Klas 5: Düz yassı kret, yetersiz yükseklik ve genişlikte
- Klas 6: Değişen derecede bazal kemik kaybı ile geniş sırt



Şekil 6: Maksiller Alveoler Kretin Sınıflandırılması (6)

Yapılan çalışmada maksiller posterior bölgedeki implant uygulamalarını kısıtlayan unsurun kret genişliğinin değil yüksekliğinin olduğu gösterilmiştir. Bu bölgedeki kemik kaybı sadece kret rezorpsiyonuyla değil sinüsün sarkmasıyla da olmaktadır. Sinüs sarkması kemik kaybında daha büyük etkiye sahiptir çünkü dışarıdan yeterli yükseklikte ve genişlikte görülen bazı alveoler kretlerde sinüs tabanı ile ağız tabanı arasında sadece 1mm kemik lameli bulunmaktadır (6).

2.5.3. Dişsiz Alveoler Kretin Rezorpsiyonu

Diş kaybindan sonra maksiller alveoler kret hem vertikal hem horizontal geniş madde kaybı ile sonuçlanan hızlı ve geri dönüşümsüz rezorpsiyona uğrar. Kemik rezorpsiyonuna bağlı atrofi yıllarca implant yerleşimi için kullanılabilir kemiğin azalmasına neden olmuştur.

Alveoler kret rezorpsiyonunun birçok nedeni vardır. Alveoler kretteki yükün sıklığı doğrultusu ve yoğunluğunda kullanılan protetik restorasyonun uygunluğu ve yapısı önemli rol oynar. Bununla birlikte hastanın yaşı, cinsiyeti, hormonal dengesi, metabolik faktörler kemik yoğunluğunu azaltarak rezorpsiyonu hızlandırabilir.

Diş kaybindan hemen sonra fonksiyonel yükleme yok olduğu için alveol boşluklarında yeniden şekillenme ve rezorpsiyonun etkilenmesi sonucunda ciddi rezorpsiyonlar oluşur. Maksiller alveoler krette vertikal

kemik kaybı yaklaşık olarak yılda 0.1mm iken bazı bireylerde çok daha fazla olabilir (6).

2.5.4.Hastaların Değerlendirilmesi

Uygulamayı yapacak olan cerrah göreceli riskli olan hastaların sistemik hastalıkları hakkında bilgi sahibi olmalıdır. Bu göreceli riskler orta derecede sigara ve alkol kullanımı, kontrollü sistemik hastalıklar, mevsimsel alerjiler ya da orta derecede sinüs tıkanıklığı ve osteoporosistir (6).

Sinüse cerrahi işlem yapılacak olan hastalar medikal değerlendirmeden geçirilmelidir. Cerrahi derecesi, cerrahi tipi, anestezi tipi ve hastanın genel sağlığı hastanın işlem için uygunluğunu belirleyecek önemli kriterlerdir. Çoğu zaman bu değerlendirme öncelikli problemler bulunduğu tedavinin yönünü değiştirebilir (6).

Medikal, cerrahi ve farmakolojik ilerleme implant uygulamalarında sistemik durumu farklı olan hastalarda işlem yapılmasını uygun hale getirmiştir. Dental hastaların çoğu dental ihtiyaçlarının diğer sistemik durumlarından ayrı olduğunu düşünür. Çünkü dental işlemlerin önemsiz ya da daha düşük riskli olduğuna inanılır. Bununla birlikte dental işlemin başarısı sadece cerrahiyle ilgili değildir aynı zamanda hastanın iyileşme yeteneğine, sistemik olarak kemiğin yeniden şekillenmesine ve implant integrasyonuna verdiği cevapla da ilgilidir. Bu olaylar kullanılan tekniğe ve yapıya bağlı olarak haftalar, aylar ya da yıllar alabilir (6).

Sistemik durumları nedeniyle tedavi gören hastalar da cerrahinin sistemik durumlarına etkisi kadar ilaçların cerrahi üzerine etkisi de değerlendirilmelidir (6). Panoramik radyografiler alınmalı, sinüs radyografileri ve bilgisayarlı tomografilerle desteklenmelidir (3,30). Cerrahi işlem öncesi bilgisayarlı tomografi alındıktan sonra uygun yazılımlarla maksiller sinüs hacmi ölçülebilir. Bu sayede uygulanacak greft materyalinin miktarının belirlenmesi sağlanır (30).

İnterdental aralık diş eti ve oklüzal plan arasındaki mesafe ölçülerek değerlendirilir. Bu mesafe 5 mm'den fazla olmalıdır, 5 mm'den az olduğu

durumlarda maksiller posterior bölgeye vertikal osteotomi gerekebilir. Vertikal alan 20 mm' den fazla ise sinüs greftlemeye ek olarak kret yükseltilmesi yapılabilir (3,31).

Sinüste herhangi bir aktif hastalığın ya da yabancı cismin olup olmadığını belirlemek önemlidir. Periodontal hastalığı olan kişilerde maksiller sinüs hastalıklarının insidansında artış olduğu gösterilmiştir. Dişlerden maksillaya geçen bir periodontal hastalığın olup olmadığını anlamak için ağızdaki bütün dişlerin değerlendirilmesi gereklidir (3).

Maksiller subantral yükseltme işlemi yetersiz posterior maksillada kemik hacmini artırmak için iyi bir tekniktir. Herhangi bir cerrahi işlem gibi endikasyonları, kontrendikasyonları ve risk faktörlerini bilmek önemlidir. Bununla birlikte oluşabilecek riskler ve hastaya getireceği avantajlar tartışılmalıdır. Maksillanın anatomik yapısı çeşitlilik gösterir. Maksiller yapıları ve fonksiyonlarını bilmek sinüs yükseltme işleminde kritik önem taşır (6).

Maksiller sinüsün fonksiyon ve sinüs kemik greftlemesinin etkisi uzun dönem çalışmalarda henüz açıkça tanımlanmamıştır. Bununla birlikte greftlemenin; uzun dönemde sinüs fonksiyonunda önemli bir negatif değişikliğe neden olmadığı rapor edilmiştir. Rosenlicht ve Torrow maksilladaki 2 yıllık ameliyat sonrası nörolojik değişiklikleri tanımladıklarında; kemik erozyonu, oroantral fistüle yol açabilen greft enfeksiyonları, greftin kemikleşmesinde eksiklik ve implantların osseointegre olmaması gibi çeşitli komplikasyonlar rapor etmişlerdir (6).

Sinüs tabanının yükseltilip yükseltilmemesi cerrahın klinik olarak vereceği bir karardır. Hem sistemik durum gibi genel faktörler hem de periodontal hastalıklar veya enfeksiyon gibi lokal faktörler bu kararı etkileyebilir. Posterior maksillanın çapını arttırmak için interpozisyonel kemik greftlemesi olarak; onlay greftleme, lateral, bukkal ve oklüzal uygulamayı içeren çeşitli işlemler bulunmaktadır (6).

Sinüs kemik greftlemesi için bazı endikasyonlar şunlardır (6):

1. Kemik hacminin yetersiz olduğu bölgeye implant yerleştirilmesi ya da arklar arası mesafeyi arttırmak
2. Oroantral fistül tamiri
3. Alveolar yarık rekonstrüksiyonu
4. Le fort I fraktürü
5. Maksillofasiyal protez için kanser rekonstrüksiyonu

Dental implantlar için sinüs greftlemesinin önemli noktaları şunlardır;

1. Alveolar kemik yüksekliğinin 10 mm'den az olması
2. Kemik genişliğinin 4 mm'den az olması
3. Patoloji hikâyesinin olmaması
4. Önemli bir sinüs hastalığının olmaması
5. Daha önce yapılan bir cerrahi işlem skarının ya da anatomik yapılarının bir sınırlama göstermemesi (6).

Sinüs Yükseltme Kontrendikasyonları

Sistemik Kontrendikasyonlar:

1. Maksiller bölgede radyoterapi
2. Sepsis
3. Şiddetli medikal frajilite
4. Kontrolsüz sistemik hastalıklar
5. Aşırı sigara kullanımı
6. Aşırı alkol ve madde kullanımı
7. Psikolojik korkular

Lokal Kontrendikasyonlar:

1. Maksiller sinüs enfeksiyonu
2. Kronik sinüzit

3. Önceki cerrahi işlemlerden dolayı oluşan skar dokusu
4. Odontojenik enfeksiyon
5. Enflamatuvar ya da patolojik lezyonlar
6. Şiddetli allerjik rinit

2.5.5. Cerrahi Yöntem

Birçok dişsiz hastada posterior maksiller bölgede implant uygulamaları için yeterli kemik yüksekliği ve genişliği bulunmamaktadır. Alveolar kret yükseltilmesi bu yetersizliği düzeltmede bir yöntem olması ile birlikte çoğu durumda antrumun da greftlenmesi gerekmektedir (6,32).

Bir basamaklı ya da diğer adıyla immediat teknikte greft materyali ve implantlar aynı seansta uygulanır. İki basamaklı teknikte implantlar greft materyalinin iyileşme döneminden sonra yani 6–8 ay sonra yerleştirilir. İmmediat teknik implantların primer stabilizasyonuna izin verecek yeterli kemik yüksekliği varsa (>4mm) uygulanır (32,33). Olması gereken kemikten 0-2 mm daha az kemik varsa üçüncü bir teknik olarak indirekt osteotom tekniği de uygulanmaktadır (29).

Çeşitli uygulayıcılar sinüs membranını yükseltmek ve çeşitli tiplerde greft uygulamak amacıyla antruma girişte farklı teknikler kullanmıştır. Cerrahi işlem için 3 farklı tekniksel yaklaşım bulunmaktadır (6).

1. Kullanılan kemik greft tipinin farklılığı
2. Antruma giriş ve antrostomi bölgesinin farklılığı
3. Sinüs membranının yükseltme miktarının farklılığı

Genel olarak antruma girişte 3 anatomik bölge kullanılır. Bunlar:

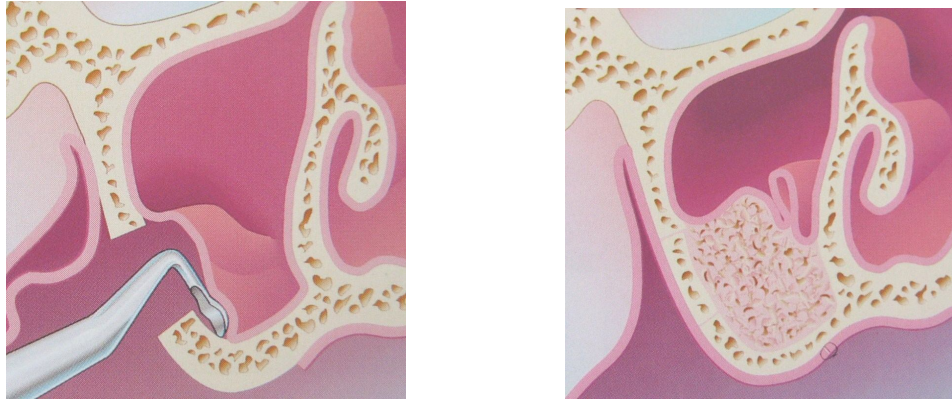
- 1.Zigomatik çıkıntının hemen anteriorunda bulunan Klasik Caldwell-Luc girişiminin superior pozisyonu
- 2.Alveolar kretle zigomatik çıkıntının ortasında konumlanan orta maksilladan giriş

3. Maksillanın anterior yüzeyinden alçak bir pozisyonda giriş

Sinüs tabanına hızlı bir giriş sağlaması ve bukkal kemik tabakasını antruma yerleştirmek için antral pencere açımına olanak sağlaması, kemik greft materyalini sinüse yerleştirmeye ve insizyonu kapatmaya izin vermesinden dolayı maksillanın anterior yüzeyinden alçak bir pozisyonda giriş daha popüler olmuştur (Şekil 7). Bölgede büyük hematoma ya da önceden varolan sinüs hastalığı varsa, antruma bu yolla girişte kemiksel pencere açılması drenajla sonuçlanan enfeksiyona neden olabilir. Bunun sonucunda da oroantral fistül oluşumu gibi problemler gelişebilir. Bu durumda orta konumda antrostomi ya da yüksek klasik Caldwell-Luc girişimi oral ve maksillofasiyal cerrahlar tarafından önerilir. Ek olarak lateral kortikal plak kullanımı cerrahi teknikle çeşitlendirilebilir. Cerrahların çoğu sinüs membranının elevasyonundan önce rond frezler kullanarak kortikal tabakayı inceltip ince kemiği hemostatla dikkatli bir şekilde uzaklaştırmayı tercih etmiş, bazı cerrahlar ise üst pencere olarak kortikal kemiği mukozaya yapışık bırakmayı tercih etmiştir. Cerrahların bir kısmı kortikal kemik penceresini içeri itmeyi tercih eder veya kortikal kemiği uzaklaştırır ve işlemin sonunda lateral yüzeye greft gibi yerleştirir. Bununla birlikte uygun greft materyalinin yerleştirilmesinden sonra rezorbe olabilen ya da olmayan membran kullanımıyla antrostomi penceresinin kemik oluşumu sağlanabilir.



Şekil 7: Maksillanın Anterior Duvarından Kemik Penceresi Açılması (3)



Şekil 8: Sinüs Membranının Elevasyonu ve Greftin Yerleştirilmesi (3)

Operasyon için lokal anesteziye ek olarak IV sedasyon da yapılabilir. Maxiller tüberositadan fossa kanina'ya kadar tam kalınlık mukoperiostal flep kaldırılır (13). Postoperatif fistülü engellemek ve bukkal yapışık dişetini korumak için en güvenilir metot alveoler sırta palatal horizontal bir insizyon yapmaktır. Rastgele bir flep kaldırma, maksiller alveoler kretin açığa çıkması gibi bir dezavantaja sahiptir. Bu gerçek özellikle iki aşamalı cerrahi prosedür uygulanacağı zaman dikkate alınmalıdır (6). Flep sinüs yan duvarını tamamen görünür hale getirmeli ve infraorbital foramenin üst kısmına kadar uzanmalıdır. İnfraorbital foramen direkt görülerek sinir hasarına neden olmamaya özen gösterilir (13).

Hazırlanan sert ve yumuşak doku bazen narin, yaşlı ve zayıf vaskülarizasyona sahip olabilir. Bunun yanında birçok vakada implant fiksasyonu için maksiller alveoler proçesin kortikal tabakadan yoksun olduğu varsayılabilir. Lokal periostal kan desteğini ve alveolar kemiği tehlikeye sokmamak için lokal kemik mümkün olduğunca az miktarda açıkta bırakılmalıdır. Lateral antral duvar çok zayıf kompakt kemikten oluşmasına rağmen maksillanın kan desteğinin mukoperiostal ve sentromedullar damarlar yoluyla sağlandığı kabul edilmektedir. Periost yoluyla kortikal kemikte %70–80 kadar arteriyel kan desteği ve %90–100 kadar venöz dolaşım meydana gelmektedir. Atrofik maksillada lokal kemikteki kan desteğinin sağlanması için cerrahi işlemler sırasında periostun ve kan damarlarının korunması önemlidir. Çünkü periostun her hangi bir hasarı

nekroza ve iskemi sonucunda alttaki kemikte rezorbsiyona neden olabilir. Özellikle şiddetli atrofik maksillada kan desteğini sağlamak için alveoler kret mümkün olduğunca küçük ve kısa sürede açık bırakılmalıdır (6).

Sinüse oval biçimde açılmış pencereden giriş yapılır. Genelde elmas rond frezle pencere açılır. Pencere sinüs membranını yeterince ortaya çıkaracak genişlikte olmalıdır. Tam dişsiz hastalarda bu pencere inferiorsuperior yönde 1,5 cm, anteriorposterior yönde 2,5 cm uzunluğunda olmalıdır. Pencerenin alt kenarıyla alveol kretinin üst kısmı arasında en az 3 mm olmalıdır (13).

Sinüs membranının elevasyon miktarı cerraha göre değişir. Cerrahların bir kısmı antral kavitenin yarısından az seviyede eleve etmeyi tercih ederken, diğer bir grup sinüs membranının tamamını medial ya da nazal duvardan kaldırmayı tercih eder. Membran gerektiği kadar eleve edilmezse gerilmeye eğilimli olur ve bu nedenle laserasyon ya da açıklığın iyileşmesi zor olur (6).

Sinüs membranının elevasyonu tabandan başlar ve dairesel olarak devam ederek yine tabana gelinir (Şekil 8). Bu metotla oval açıklığın superior, anterior ve posterior köşelerindeki membran bağlantıları zarar verilmeden ayrılmış olur. Sinüs membranını medial duvarının elevasyonunun yetersiz olduğu durumlarda greft materyalinin mediale yerleşmemesine neden olur ve implant için yeterli mesafeyi sağlayamaması gibi bir problemle karşılaşılabilir (13).

Hazırlanan implant alıcı sahalarıyla sinüs membranının oklüzal yüzden kaldırılması lokal şartlardan dolayı yalnızca hafif derecede atrofik alveoler krette mümkündür. Eğer sinüs membranının daha koronale yer değiştirmesine kalkışılırsa membran yırtılabilir ve bu da greft materyalinin maksiller sinüse penetrasyonu ile sonuçlanır.

Maksiller sinüsü etkileyen tüm osteotomlar mümkün olduğunca küçük olmalı ve intraosseoz damarların korunması için gayret gösterilmelidir. Endosseöz damarlardan kanama olması greft materyalinin yerleştirilmesini

zorlaştırır (6). Bazı araştırmacılar sinüs membranının tamamen elevasyonu amacıyla tampona 1:100000 lik epinefrin solüsyonu damlatılıp kavite içinde 3–5 dk bekletilmesini önermişlerdir. Bu hemostazı sağlamanın yanında biraz da olsa membranın elevasyonunu sağlayacaktır. Burada önemli olan cerraha net bir görüş alanı sağlayarak mümkün olduğunca çok greft materyali konulabilecek alanın sağlanmasıdır (13).

Özellikle geniş maksiller sinüslerde 10 cm³ ten daha fazla greft materyali gerekmektedir. Bu miktarın yalnızca çeneden ya da diğer oral donör sahalardan elde edilmesi mümkün olmadığı için ekstraoral donör sahalardan greft alınması veya allogreft veya heterogreft materyallerin kullanılması gerekebilir.

Sinüs membranının sinüs yükseltme cerrahisindeki en önemli görevi, greft materyali için bariyer oluşturmaktır. Sinüs membranının bu tip operasyonlarda perfore olma insidansı %10 ile %40 arasındadır. Sinüs membranında küçük bir perforasyon meydana geldiğinde preparasyona devam edilir, perforasyon mukozal tabakaların üst üste binmesiyle ya da membran mobilizasyonu sırasındaki doku yığılmasıyla kapanabilir (6). Perforasyon durumunda greft materyali ile hava teması kesilerek sağlıklı membranın iyileşmesi sağlanabilir. TZP bu iyileşmeye yardımcı olur. Perforasyon eğer 2 mm den küçükse 1–1,5 ml'lik TZP jeli düz yüzeyde 1 dk içinde iyileşmeyi aktive etmeye başlar ve perforasyonun kapatılmasında oldukça başarılı olabilmektedir. TZP nin fibrin ağı membranın iyileşmesinde bir matrix görevi görürken içerdiği büyüme faktörleri de iyileşme sürecini aktive eder. Eğer perforasyon alanı 2 mm ile 10 mm arasında ise TZP ile kollajen membran kullanılması çok daha etkili olacaktır. Kollajen membran sinüs greft materyalinin sinüs içine girmesini önleyecek ve TZP kollajen membrandan sinüs içine göç edebilecektir (13). Perforasyon kapatılmayacak boyutta ise enfeksiyon veya greft kaybı ihtimali artar (6).

Maksiller alveoler yapıdaki şiddetli atrofi sonucu düşük vaskülarizasyonun oluşması, maksiller sinüse yerleştirilen greft materyalinin iyileşme sürecini normalden 1-2 ay daha fazla uzatmaktadır (13).

2.5.6. Sinüs Yükseltmede Kullanılan Greftler

2.5.6.1. %100 Otojen Kemik Kullanımı

Otojen kemik greftinden oluşturulan kemik miktarı transfer edilen endosteal osteoblastlara ve kemik iliği kök hücrelerine bağlıdır. Bölge kompaktlaştırılmadan önce aktive TZP yerleştirilebilir. Bu salgılanan büyüme faktörlerini greft hücre membranına bağlanmasına izin verecektir ve aynı zamanda fibrin, fibronektin ve vitronektin hücre adezyon proteinlerini greft parçacıklarına bağlayarak iyileşme sürecinin gelişmesine izin verir. Maksimum olarak etkili olması için bu yerleştirmenin 1 saat içinde yapılması gerekmektedir. Çünkü plateletlerin presentez büyüme faktörlerinin %90'ı ya da daha fazlası bu süreçte salgılanır. 1 saatten daha fazla beklemek etkinliklerinin birazını kaybetmelerine neden olmaktadır. Böylece ilk önce sinüs kavitesine küçük miktarda TZP yerleştirilmesi, bunu takiben greft materyallerinin TZP ile karıştırılarak yerleştirilmesi tavsiye edilmektedir. Bu durumda büyüme faktörleri mukozayla temasa geçer ve aynı zamanda grefte doğru akar. Bu yumuşak doku iyileşmesini hızlandırır ve böylece yara dehisensi ve greft dağılması azalır. Sonuç olarak sinüste dental implant yerleştirmek için yeterli genişlik ve yükseklikte hızlı bir kemik rejenerasyonu elde edilir (13).

2.5.6.2. %100 Allojenik Kemik Kullanımı

Allojenik kemik çok az miktarda morfojenik protein içerir. Sinüs yükseltme greftinde %100 allojenik kemik kullanıldığında kemik rejenerasyonu osteokondüksiyon yoluyla olur bu sayede sinüs duvarındaki kemikten ve sinüs membranından çıkan endosteal osteoblast ve ilik mesenşimal kök hücreleri cansız allojenik kemiğin üstüne canlı kemiği yığmak için sinüs kavitesine geçerler. Fibrin, fibronektin ve vitronektin toplu olarak allojenik kemik parçalarına yapışırken bu olay TZP'deki büyüme faktörlerinin endosteal osteoblastlar ve sinüs duvarı kemiğinin ilik kök hücreleri gibi rol oynamasına izin verir. Sonuç olarak hücrel göç ve allojenik kemikte rejeneratif kemik yığılımı artmıştır. Ek olarak TZP' nin pıhtı yapısı allojenik kemik parçacıklarının kullanım özelliklerini geliştirir ve onları

kolay kullanılabilir yapar. Kemiğin osteokondüksiyonu büyüme faktörlerinin sinyaliyle çalışır ve osteoprogenitör hücre göçü için bir iskeleye gerek duyar. TZP bunun ikisini de sağlar. Allojenik kemik üzerine yığılan rejeneratif kemik TZP ve allojenik kemik yüzeyine yapışan fibrin lifleri tarafından geliştirilir (13).

2.5.6.3. Kemik Benzeri Maddelerin Kullanımı

TZP allojenik kemikteki benzer bir mekanizmayla kemik benzeri maddeden yapılan greft etrafında yeni kemik oluşumunu rejenerer eder. Böylece cerrahlar sinüs yükseltme cerrahisi bölgesine aktive TZP'yi yerleştirmeyi ve greft materyalinin aktive TZP ile inkübasyonunu tavsiye etmektedirler. Bununla birlikte kemik benzeri maddelerle sadece materyalin TZP ile inkübasyonu değil aynı zamanda iyi şekillenmiş TZP pıhtısında materyalin geliştirilmesi de önemlidir. Kemik benzeri maddelerin kemiğinkiyle aynı yüzey yapısı olmadığından kemik benzeri maddeler komşu sinüs duvarından kemik rejenerasyonunda osteokondüksiyonu teşvik etmek için yüzeyine yapışmada daha çok fibrinlere güvenir. Kemik benzeri madde parçacıklarını birleştirmek yüzeylerindeki hücre adezyon molekülü sayısını artırır ve aynı zamanda onları çok yoğun bir şekilde sıkıştırılmasından korur. Otojen kemiklerin tersine kemik benzeri maddeler mekanik olarak sıkıştırılmamalıdır. Parçacıklar arasındaki mesafeyi çok azaltmak yeterli vasküler büyümeyi azaltır ve kemik oluşumu yerine fibröz doku gelişimiyle sonuçlanır (13).

2.5.6.4. Otojen Kemik Allojenik Kemik ve Kemik Benzeri Maddelerin Birlikte Kullanımı:

Otojen kemik, kemik benzeri maddelerle birleştirildiğinde amaç hem endosteal osteoblast hem de ilik kök hücrelerini otojen kemikten taşımak ve kemik benzeri madde ve allojenik kemikten matriks oluşturmaktır. Sinüs yükseltmede rejeneratif kemiğin şekillendirilmesinin bir kısmı greft osteogenezisi bir kısmı da çevre kemikten osteokondüksiyonla olur (13).

2.5.7. Postoperatif Değerlendirme

Sinüs perforasyonları her ne kadar sinüs yükseltmesi üzerinde çalışan cerrahların genel ilgi alanı olsa da normal sinüs membran perforasyonları greftin başarısızlığı veya kaybıyla ilgili değildir. Bunun yerine kemik rejenerasyonundaki başarısızlık veya greftteki kaybın genel nedeni sinüs inflamasyonudur. Bir başka türlü normal enflame olmayan sinüs perforasyonları tek hücreli doğal epitelyal çizgi ve konnektif doku duvarının bol vaskülaritesinin sonucu olarak 3 günde iyileşir. Bununla birlikte perforasyonlar enflame sinüs membranları ve dişsizlerde daha hızlı meydana gelir ve iyileşmez. Daha fazla greft hastalıklı sinüsün toksik çevresine yayıldığında vasküler gelişim inhibe olur. Sinüs membranı kronik enflamasyondan perfore olmasa da enflamatuar sitokinaz ve sindirim enzimleri kemik rejenerasyonunu engelleyecektir ve sonuçta greft rezorbe olacaktır. Bu tür hastalardan mutlaka BT alınmalıdır. Eğer kronik sinüzit tedavi edilmezse sinüs bölgesine girmeye gerek duyulmayan vertikal ve horizontal ogmentasyon gibi alternatif tedaviler tavsiye edilmelidir (13).

2.5.8. Sinüs Greftlemesinin Başarısındaki Faktörler

Kemik veya kemiğin yerine geçen materyaller kullanılarak yapılan greftlemenin başarısı, temel olarak aşağıda sözü edilen alıcı bölge faktörlerine bağlıdır:

- 1-Alıcı bölgenin proliferatif kapasitesi
- 2-Alıcı bölgenin canlılığı ve greft materyalini revaskülerize etme kapasitesi
- 3-İçe doğru kemik büyümesiyle restore edilecek defektin hacmi ve büyüklüğü
- 4-Greftin alıcı bölgedeki stabilitesi
- 5-Alıcı bölgedeki kemiğin yüzeyindeki kemik morfogenetik proteinin konsantrasyonu
- 6-Bireyin metabolik aktivite indeksi

Tüm bu faktörler göz önünde bulundurulduğunda maksiller sinüs bir sınır vaka olarak düşünülebilir. Çünkü subantral boşlukta kemik ve kemiğin

yerine geçen materyaller yalnızca kemik ile değil, antral mukozanın konnektif doku parçaları ile çevrilidir. Bununla birlikte solunum hareketleri sırasında antral membranın mikro hareketleri ile yeni kemik formasyonu zayıflayabilir. Hareketler yeni kemik formasyonunu engeller ve konnektif doku kılıfı ile sonuçlanabilir (6).

Özellikle aşırı atrofik maksillada sinüs membranının elevasyonu ve lateral kemik penceresinin şekillendirilmesi nedeniyle olan cerrahi travma o bölgedeki kemiğin endosseoz kan akımını tehlikeye atabileceği için hafife alınmamalıdır (6).

2.5.9. Sinüs Greftlemede Karşılaşılan Komplikasyonlar

Diğer birçok işlem gibi sinüs greftleme işleminde de problemler ve komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Bu komplikasyonlar; greftin uzaklaştırılmasını gerektiren greftin enfeksiyonu, yara dehiscensi, sinüs membran perforasyonu, maksiller sinüzit, zayıf kalitede ve yetersiz kantitedeki kemik şekillenmesi, osseointegrasyon başarısızlığı, implantın malpozisyonu, fungal enfeksiyonlar, kronik ağrı, implantın yanlış konumlanması ve hareketi, biyokimyasal başarısızlıktır. Başarısızlık oranı sigara kullananlarda artabilir bu yüzden sigara içimi kesin bir şekilde yasaklanmalıdır.

Maksiller sinüste bulunan septalar sinüsü bölmelere ayırır. Bu durum disseksiyonda komplikasyona neden olabilir ve membran perforasyon riskini artırır. Maksiller sinüste septum varlığında ya septum sinüs tabanı boyunca osteotomize edilir ya da her iki sinüs bölmesine iki ayrı pencere açılır ve ayrı ayrı greftleme yapılır.

Hastaya sistemik antibiyotik başlanmalı ve nazal dekonjestan verilmeli burundan şiddetli hava çıkışına neden olacak hareketlerde bulunmaması tavsiye edilmelidir. Parafonksiyonel alışkanlıkları olan hastalarda hareketli protezde uygun yükleme önerilmektedir (34).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Tez çalışmamız; Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Kliniğine başvuran, maksiller posterior bölgede diş eksikliğine bağlı fonksiyon ve estetik kaybı bulunan ve bu bölgedeki kemik yüksekliği 1–5 mm olan, 11 erkek, 5 bayan olmak üzere toplam 16 hastanın çalışma kapsamına alınması ile gerçekleştirildi. Çalışmamız Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış (D.Ü.D.F.E.K.2008/0006821), hastalara yapılacak olan işlemler ve komplikasyonlar hakkında detaylı bilgi verilip onay formu imzalatılmıştır.

Hastaların sistemik anamnezi alındı, ekstraoral ve intraoral muayenesi yapıldı. İyileşmeyi etkileyecek herhangi bir hastalığı bulunmayan adaylar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaşı 31 ile 64 arasında değişmekle birlikte yaş ortalaması 43,07'dir. Hastaların 7'sine bilateral direkt sinüs yükseltme operasyonu, 8'ine ise unilateral olmak üzere toplam 22 direkt sinüs yükseltme operasyonu yapıldı. Greft materyali olarak doğal mineralize hidroksilapatit (HA, Apatos®) + rezorbe olabilen kollajen membran (Osteobiol®, Tecnos, Italy) (Şekil 3) ile doğal mineralize hidroksilapatit + TZP +rezorbe olabilen kollajen membran kullanılarak yapıldı.



Şekil 9: Doğal Mineralize Hidroksilapatit ile Kollajen Membranın ticari formu

3.2. TZP'nin Hazırlanması

Hastalardan operasyon öncesi 12cc kan 1/10ml sodyum sitrat içeren tüpe alındı (Şekil 4). Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı laboratuvarında santrifüj cihazında (CS-15 Centrifuge, Serino: 96 E 6773,4800 rpm) (Şekil 5,6) önce 1000 devir/dk da 10 dakika santrifüj edilerek kanın trombositlerini de içeren serum katmanı ile diğer şekilli elemanlarının ayrılması sağlandı. Bu işlem sonrasında tüpte üstte açık sarı renkli, altta ise kırmızı renkli iki ayrı katman oluştu (Şekil 7). Tüpün içinden üstteki sarı renkli serum ve seruma yakın seviyedeki kırmızı renkli kan hücreleri içeren katman bir başka steril tüpe aktarıldı (Şekil 8.9.10). Daha sonra ikinci kez 2000 devir/dk'da 10 dk santrifüj edildi bu işlemden sonra tüpteki ayrılmış olan plazmanın yüzeyinden yavaşça aşağı inerken trombositten zayıf plazma enjektörle çekilerek uzaklaştırıldı. Geriye kalan 1ml sıvı trombositten zengin plazmayı oluşturdu (Şekil 11) . Bu sıvı karıştırılarak homojenize edildi (Şekil 12). Sayım için laboratuvara gönderilen trombositten zengin plazmanın trombosit sayıları Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Laboratuvarında belirlendi.



Şekil 10: Sodyum sitrat tüpündeki hasta kanı



Şekil 11: Santrifüj cihazı



Şekil 12: Santrifüj işlemi



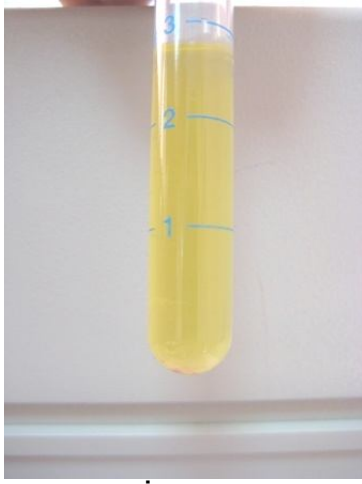
Şekil 13: İlk santrifüj sonrası hasta kanı



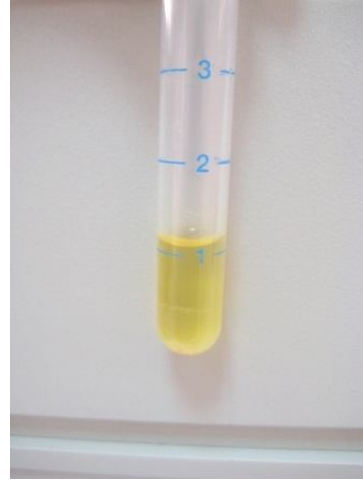
Şekil 14: TFP+TZP' nin kanın şekilli elemanlarından ayrılması



Şekil 15: TZP'nin koyulduğu steril tüp



Şekil 16: İkinci santrifüj sonrası
TFP+TZP



Şekil 17: TZP



Şekil 18: TZP'nin homojenize edilmesi

3.3. Cerrahi Teknik

Bütün hastalara operasyondan 24 saat önce başlayarak 7 gün, günlük 1,5 gr olmak üzere sodyum sulbaktam ve sodyum ampisilin kombinasyonu verildi. Operasyon seti ve sinüs membranının yükseltilmesi için gerekli olan el aletleri hazırlandı (Şekil:13). Operasyona alınacak hastalara cerrahi prosedüre uygun olarak yeşil kompresler örtüldü, açıkta kalan cilt dokusu ve ağız içi polividon iyot içerikli antiseptik solüsyon ile silinerek antisepsinin sağlanmasının ardından lokal anestezi yapıldı. Maksiller sinüse yaklaşım Culdwel-Luc prosedürü ile yapıldı. Oniki nolu bisturi ile maksiller kret tepesine yapılan insizyonun ardından anteriora ve posteriora ek olarak vertikal rahatlatıcı insizyonlar yapıldı. Periost elevatörü ile mukoperiostal flep kaldırıldı. Lateral sinüs duvarına girişe izin vermesi için uygun frezler kullanılarak membranı perfore etmemeye dikkat ederek sinüs penceresi açıldı ve sinüs membranı direkt sinüs yükseltme aletleri kullanılarak sinüs tabanından ve lateral duvarlardan diseke edilerek yükseltildi.

10 hastanın sinüs membranı ile sinüs tabanı arasındaki kaviteye doğal mineralize hidroksilapatit ve hastaların kendi kanı alınarak elde edilen trombositten zengin plazma (TZP) karışımı ile dolduruldu (Grup-I). Sinüsün lateral duvarındaki defekt rezorbe olabilen kollajen membran kullanılarak kapatıldı ve mukozal flep yerine yerleştirilerek 3,0 ipek süturla primer olarak suture edildi. Diğer oniki hastaya sinüs membranı ile sinüs tabanı arasındaki kaviteye doğal mineralize hidroksilapatit (DMHA) doldurularak (Grup-II) sinüs yükseltilmesi operasyonu yapıldı. Lateral sinüs duvarındaki defekt rezorbe olabilen kollajen membranla kapatılarak (RKM), mukozal flep yerine yerleştirilip 3.0 ipek süturla primer olarak suture edildi. Post operatif olarak oral hijyenin temin edilmesi için önerilerde bulunuldu. Hastaya antibiyotiğe ek olarak nazal dekonjestan, analjezik ve klorheksidin glukonatlı gargara reçete edildi.

TZP+doğal mineralize hidroksilapatit+membran uygulanan hastalardan 4. ayın sonunda cerrahi operasyon koşullarına uygun olarak hazırlanarak lokal anestezi uyguladıktan sonra mukoperiostal flep kaldırılıp

2,0 mm çapındaki trefin frez kullanılarak biyopsi rneği alındı. Oluşan boşlukta irrigasyon soğutmasıyla birlikte uygun boyuttaki driller kullanılarak preparasyon tamamlanıp implantlar yerleştirildi.

TZP+doğal mineralize hidroksilapatit+membran uygulanan grup ile karşılaştırma amacıyla doğal mineralize hidroksilapatit + membran uygulanan hastaların ikisinden (Grup-III) 4. ayın sonunda biyopsi alındı ve oluşturulan boşluğa tekrar greft yerleştirildi.

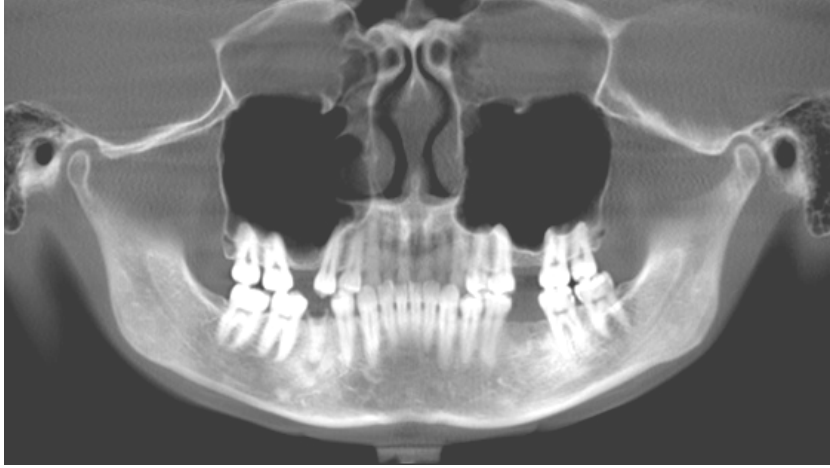
Doğal mineralize hidroksilapatit+membran uygulanan hastalardan 8. ayın sonunda cerrahi operasyon koşullarına uygun olarak mukoperiostal flep kaldırılıp 2,0 mm çapındaki trefin frez kullanılarak greft uygulanan bölgeden biyopsi rneği alındı. Meydana gelen kavitede serum fizyolojik irrigasyonu ile uygun boyuttaki driller kullanılarak preparasyon tamamlandı ve implantlar yerleştirildi Şekil (14-43).

Alınan biyopsiler histolojik ve histomorfolojik incelemelerinin yapılması için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na gönderildi.

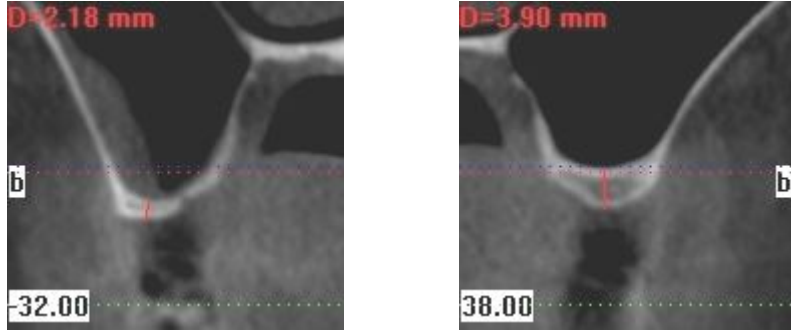


Şekil 19: Sinüs membranının elevasyonunda kullanılan el aletleri

1. OLGU



Şekil 20: Bilateral sinüs yükseltme operasyonu yapılacak olan hastanın 3D panoramik görüntüsü



Şekil 21: Sağ ve sol maksiller kemiğin sagittal kesitleri



Şekil 22: Bilateral sinüs yükseltme operasyonu yapılacak olan hastanın operasyon öncesi ağız içi görünümü



Şekil 23: Sağ maksiller bölgede DMHA+TZP uygulanması için mukoperiostal flep kaldırılması



Şekil 24: Kemik penceresinin açılması



Şekil 25: DMHA+TZP uygulanması



Şekil 26: Operasyon alanının primer sutureasyonu



Şekil 27: DMHA uygulanacak sağ maksiller bölgede mukoperiostal flep kaldırılması



Şekil 28: DMHA Uygulanan bölgeden kemik penceresinin açılması



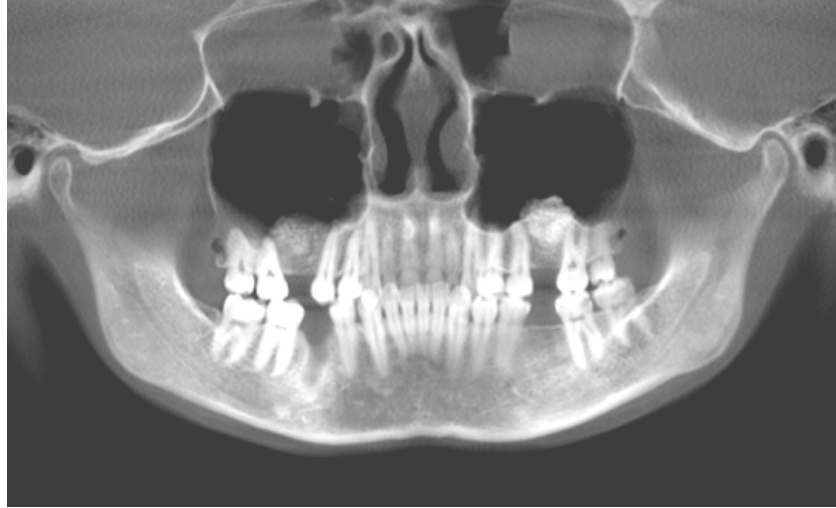
Şekil 29: DMHA uygulanması



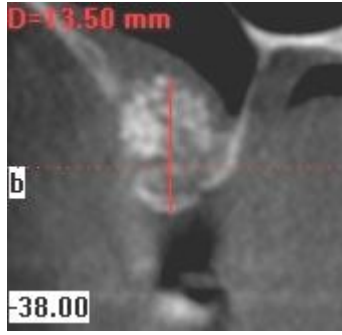
Şekil 30: Kemik penceresinin kollajen membranla kapatılması



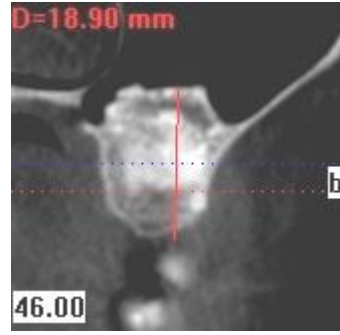
Şekil 31: Operasyon alanının primer sutureasyonu



Şekil 32: Bilateral sinüs yükseltme operasyonu yapılan hastanın iyileşme dönemi sonrası 3D panoramik görüntüsü



Şekil 33: Sağ maksillanın sagittal kesiti



Şekil 34: Sol maksillanın sagittal kesiti



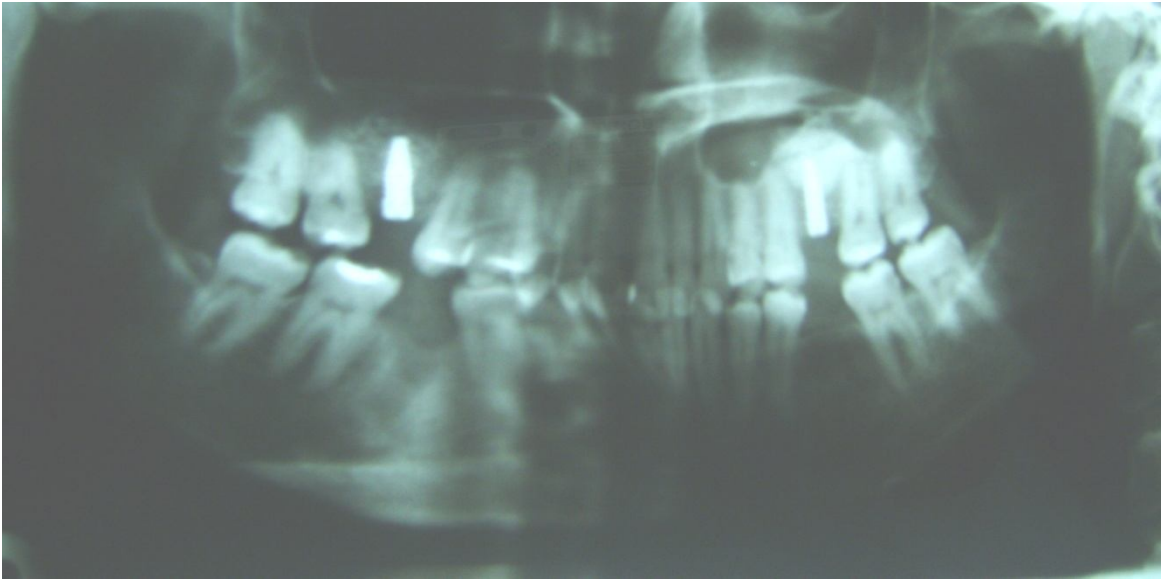
Şekil 35: Trefin frezle alınan kemik biyopsisi



Şekil 36: Sağ maksillaya implantın yerleştirilmesi

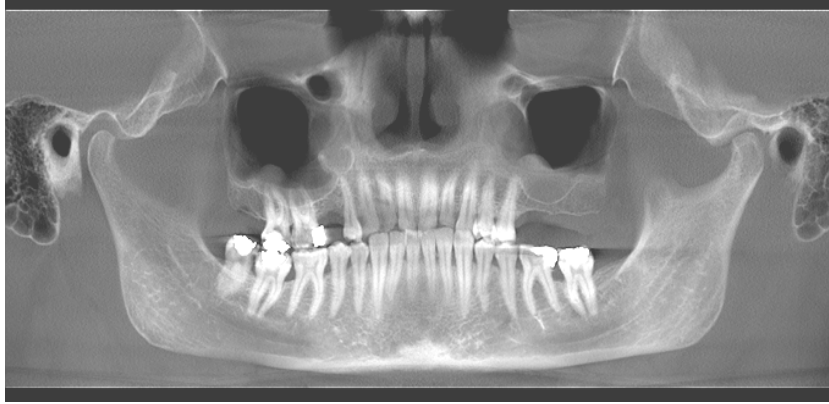


Şekil 37: Sol maksillaya implantın yerleştirilmesi

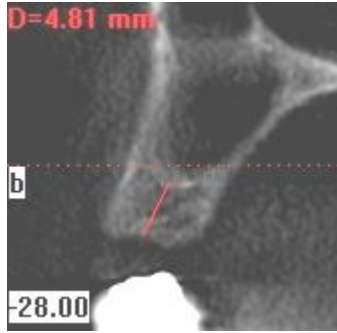


Şekil 38: İmplantlar yerleştirildikten sonraki panoramik grafi

2. OLGU



Şekil 39: Sağ maksiller bölgeye DMHA uygulayarak sinüs yükseltme operasyonu yapılacak olan hastanın operasyon öncesi 3D panoramik görüntüsü



Şekil 40: Sağ Maksiller Kemiğin Sagital Kesiti



Şekil 41: Sinüs yükseltme operasyonu yapılacak olan hastanın ağız içi görünümü



Şekil 42: Mukoperiostal flebin kaldırılması



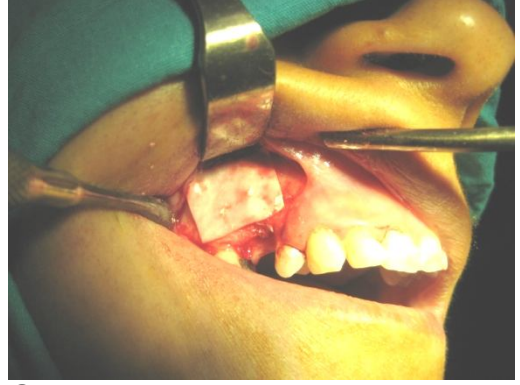
Şekil 43: Kemik penceresinin açılması



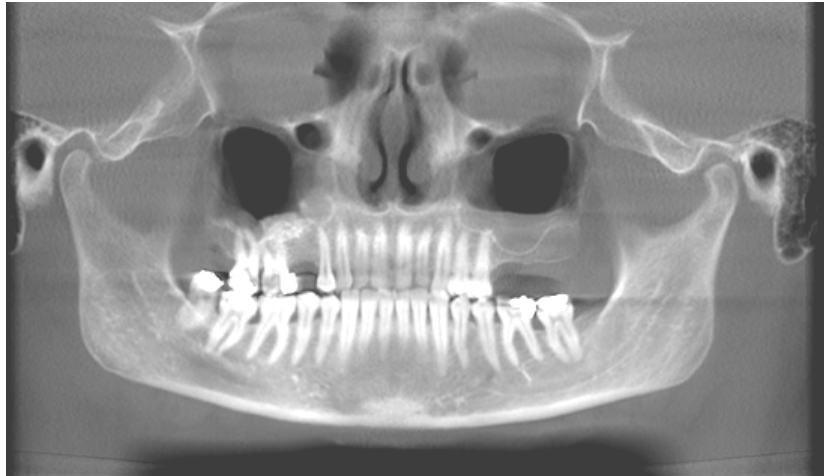
Şekil 44: Sinüs mukozasının elevasyonu



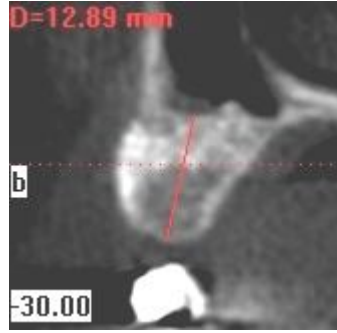
Şekil 45: DMHA uygulanması



Şekil 46: Kollajen membranın uygulanması



Şekil 47: İyileşme dönemi sonrası 3D panoramik görüntüsü



Şekil 48: Sağ maksillanın sagital Kesiti



Şekil 49: Sağ maksiller bölgeye implant yerleştirildikten sonraki panoramik grafi

3.4. Klinik ve Radyolojik Değerlendirme

Klinik olarak operasyon sırasında ve sonrasındaki komplikasyonlar, yumuşak doku ve sert doku iyileşmesi, enfeksiyon varlığı değerlendirildi.

Operasyondan önce ve iyileşme döneminden sonra hastalardan panoramik grafi ve konik işinli 3 boyutlu dental tomografi (i-CAT[®], USA) alındı. Sonuç olarak elde edilen kemik ykseklieği değerlendirildi.

3.5. Histolojik Değerlendirme

Maksiller sinüs yükseltmesi, TZP+doğal mineralize hidroksilapatit+membran uygulanan hastalardan 4. ayın sonunda, doğal mineralize hidroksilapatit+membran uygulanan hastalardan ise 8. ayın sonunda biyopsi örneklere 2.0mm çaplı trefin frez kullanarak alındı.

- a) Bu örneklere %10'luk nötral formalinde fikse edilip histoloji laboratuvarına gönderildi.
- b) Fikse olan biyopsi materyali %5'lik nitrik asitte 3-5 gün dekalsifiye edildi.
- c) Dokular akar suda yıkandı.
- d) %70, %80, %90, %95 ve %100'lk alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi.
- e) Ksilolde şeffaflandırıldı.
- f) Etüvde parafin banyolarından geçirilerek taze parafinde bloklandı.
- g) Parafin bloklardan rotary mikrotomu yardımıyla 5 m kalınlığında kesitler elde edildi.
- h) Lam zerine alınan bu parafin kesitler Hemotoksilin-Eosin (H-E), Masson Trikrom ve Van Gieson boyama yöntemleriyle boyandı.
- i) Boyanan dokular entelen damlatılarak bir lamelle kapatıldı.

Bu şekilde elde edilen kalıcı preparatlar Olympus BH-2 işik mikroskopuyla değerlendirilip mikrofotoğrafları çekildi. Bütün örneklere randomize bir uzman tarafından değerlendirildi.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme:

İstatistiksel analizlerde kesikli değişken için median değerleri tanımlayıcı istatistik değer olarak verildi. Histolojik değerler kesikli değişken olması nedeniyle 2 grup arasındaki farklılık Mann Whitney U testi ile yapıldı. SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Hipotezler çift yönlü olup $p < 0,05$ olasılık değerinde önemli farklılık kabul edildi.

Tablo 3: İstatistiksel analiz için kullanılan histolojik puanlandırma tablosu

Osteogenezis Yok	1
Osteogenezis Zayıf	2
Osteogenezis Orta	3
Osteogenezis İyi	4
Osteogenezis Mükemmel	5

4. BULGULAR

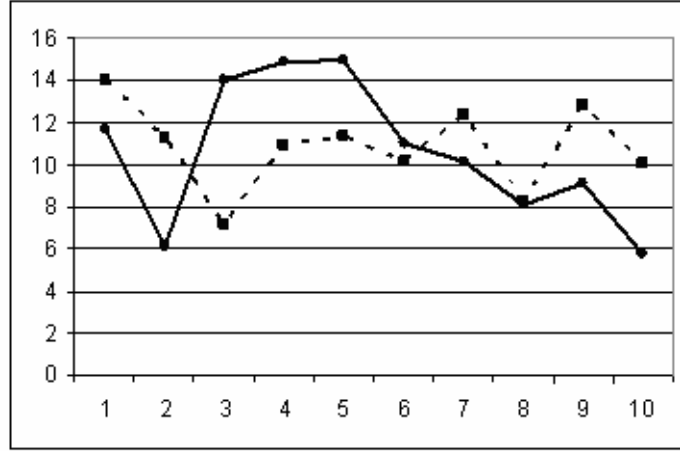
4.1. Klinik ve Radyolojik Bulgular

Yapılan 22 sinüs yükseltme operasyonunda 1 vakada sinüs membranında perforasyon oluştu. Oluşan perforasyon rezorbe olabilen kollagen membran ile kapatılıp planlanan operasyon tamamlandı.

Operasyon öncesinde ve sonrasında alınan 3 boyutlu dental tomografilerde yapılan ölçümler sonucu elde edilen sonuçlar Tablo 4'te gösterilmiştir. Bu ölçümler sonucunda en az 5,76 mm en çok 14,85 mm olmak üzere ortalama 10,6 mm kemik yüksekliği elde edilmiştir.

Tablo 4: Yapılan sinüs yükseltme operasyonundan sonra elde edilen kemik yükseklikleri

TZP+DMHA Grubu			DMHA Grubu (8 ay)			DMHA Grubu (4 ay)		
Pre-op	Post-op		Pre-op	Post-op		Pre-op	Post-op	
4,84	18,84	14	4,27	16,27	11,7	3,15	12,15	9
2,18	13,50	11,32	4,89	10,99	6,1	4,33	14,38	10,05
5,03	12,15	7,12	4,05	18,10	14,05			
3,81	14,71	10,9	2,12	17,17	14,85			
5,08	16,40	11,32	3,90	18,90	15			
2,19	12,36	10,17	5,06	16,08	11,02			
2,75	15,15	12,4	4,50	14,65	10,15			
2,57	10,80	8,23	4,81	12,89	8,08			
4,58	17,42	12,84	4,39	13,50	9,11			
1,41	11,46	10,05	2,96	8,72	5,76			



— : TZP+Graft uygulanan grup
 - - : Graft uygulanan grup

Şekil 50: Her iki grupta elde edilen kemik yüksekliklerinin grafiksel olarak gösterimi

4.2. Mikroskopik Bulgular

TZP+doğal mineralize hidroksilapatit+membran uygulanan hastalardan 4. ayın sonunda, doğal mineralize hidroksilapatit+membran uygulanan hastalardan 8. ayın sonunda alınan biyopsi örneklerinin çeşitli histolojik teknikler ile boyanmasıyla elde edilen preparatlar ışık mikroskobu incelemelerinde aşağıdaki bulgular kaydedilmiştir.

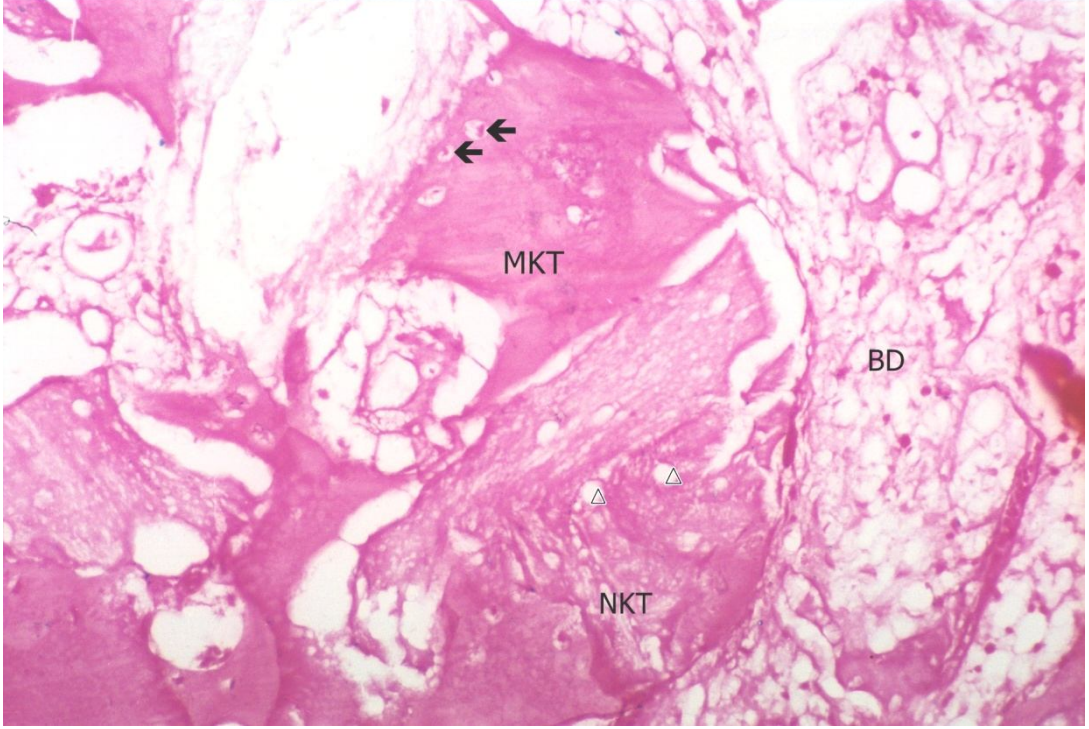
4.2.1. DMHA+ TZP Grubu:

- H-E ile boyanan preparatların incelemesinde; yeni oluşan kemik dokuda düzenli tertiplenmiş kemik lamelleri ve osteosit içeren lakünaların varlığı izlendi (Şekil:51). Aynı preparatta kemik lamelleri şekil itibari ile ince ve uzun yapıda izlendi. Kemik trabekülleri arasını dolduran yumuşak doku, fibroblast, kollajen ve kan damarlarından meydana gelen bir bağ doku olduğu görüldü (Şekil:52).

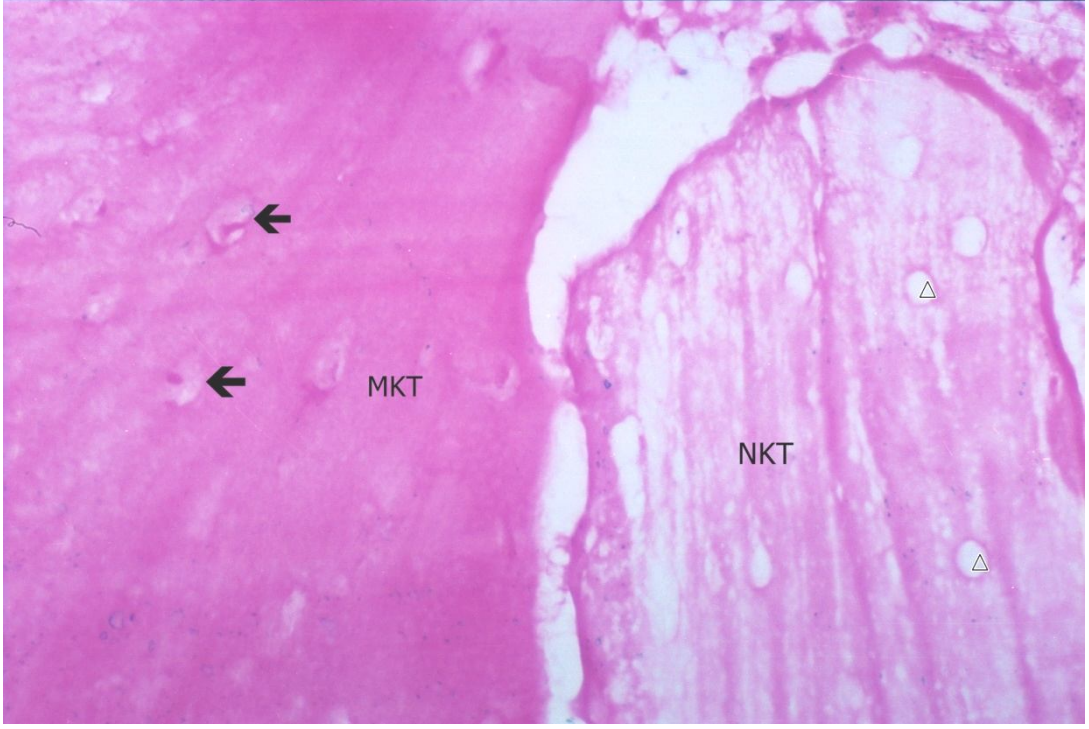
- Aynı gruba ait preparatların Masson Trikrom ile boyanan preparatlarında yeni oluşan kemik trabeküllerinde kemik lamelleri oldukça

muntazam bir dizilim göstermekteydi. Mineralize kemik trabekülleri (MKT) Masson ile mavi tonlarında boyandığı gözlemlendi (Şekil:53-54).

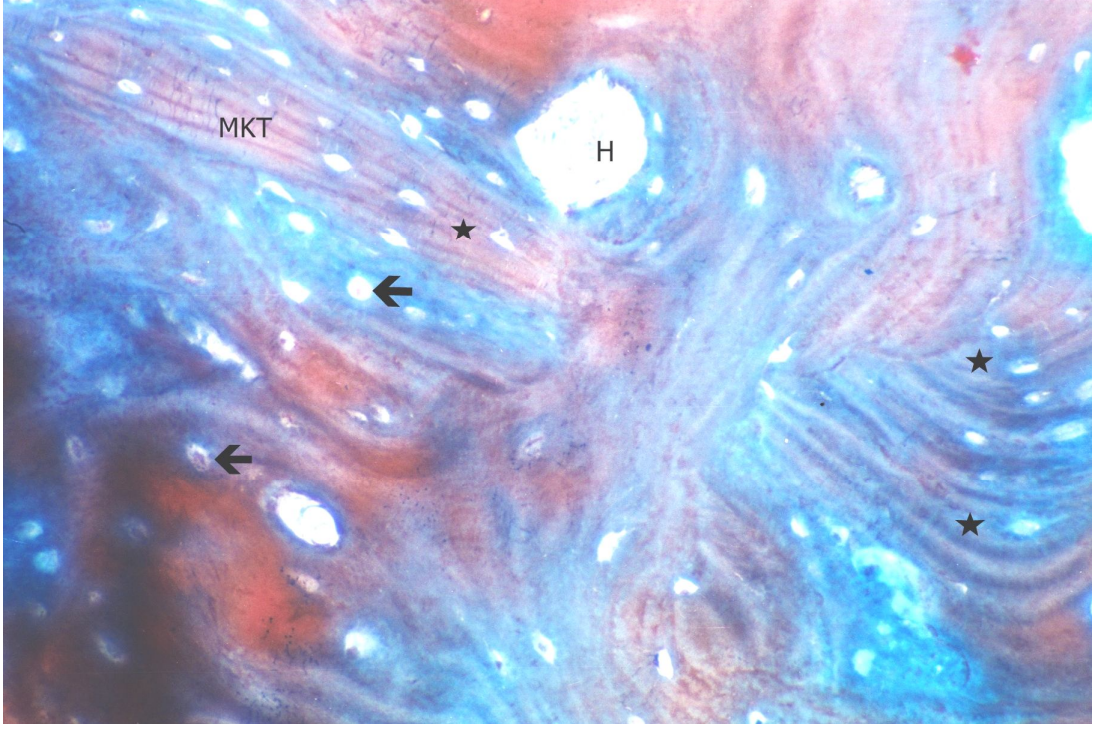
- Van Gieson ile boyanan preparatlarda yeni oluşan mineralize kemik trabekülleri koyu kırmızı buna karşın nekrotik kemik trabekülleri (NKT) ise kirli sarı renge boyandığı izlenmiştir. Aynı grubun değişik bireylerine ait preparatlarda kırmızı renginde boyanan mineralize kemik trabeküllerinin şekil itibariyle ince ve uzun olduğu buna karşın kirli sarı renge boyanan NKT ise kısa, kalın ve keskin sınırlı olduğu izlenimi edinilmiştir. NKT'lerindeki lakünaların içi tamamen boş olduğu buna karşın MKT'lerindeki lakünaların ise osteosit içerdiği açık bir şekilde izlendi. NKT'ünde lamelleşme belirsiz olarak izlendi (Şekil:55-56).



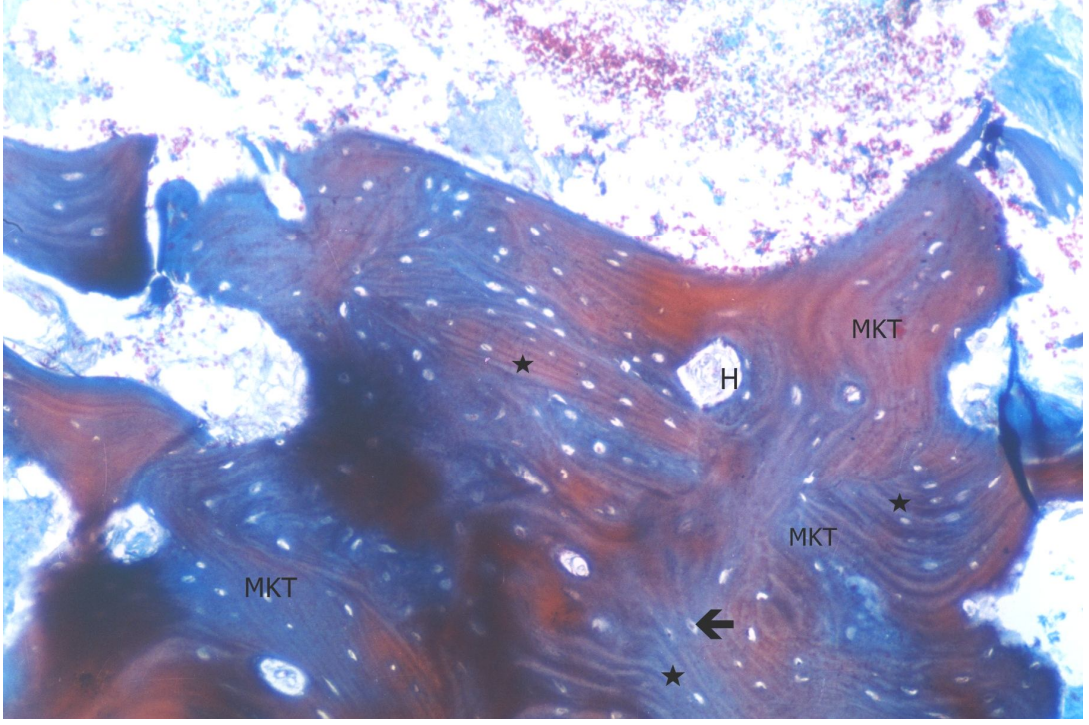
Şekil 51: DMHA + TZP kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 4 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği. Yeni oluşan kemik trabekülleri ve nekrotik trabeküller bir arada görülmektedir. Osteosit içeren laküna: → , boş laküna: Δ , mineralize kemik trabekülleri: **MKT**, nekrotik kemik trabekülleri: **NKT**, ara bağ dokusu: **BD** (H-E, Orijinal Büyütme, X80).



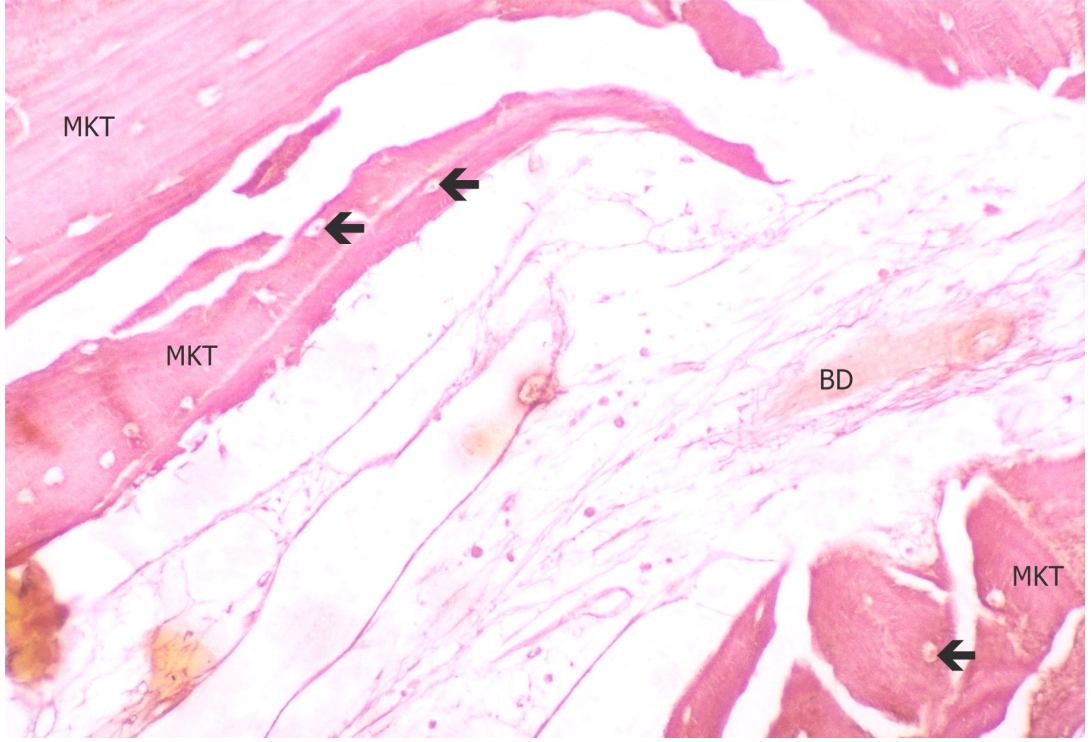
Şekil 52: DMHA + TZP kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 4 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği. Yeni oluşan kemikteki mineralize kemik trabekülü ile DMHAe bağlı şekillenen nekrotik kemik trabeküllerinin büyük büyütmedeki görünümü izlenmektedir. Osteosit içeren laküna: → , boş laküna: △ , mineralize kemik trabekülleri: **MKT**, nekrotik kemik trabekülleri: **NKT**, ara bağ dokusu: **BD** (H-E, Orijinal Büyütme, X160).



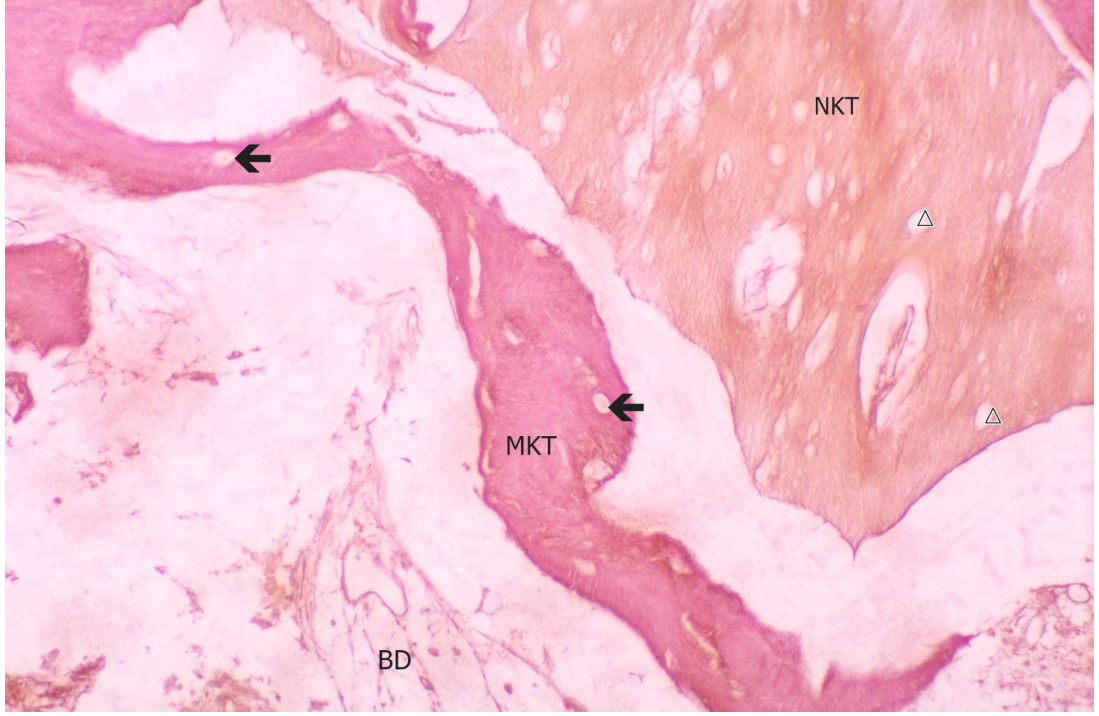
Şekil 53: DMHA + TZP kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 4 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği. Yeni oluşan mineralize kemikteki lameller yapının mikroskopik görünümü izlenmektedir. Osteosit içeren laküna: → , mineralize kemik trabekülleri: **MKT**, havers kanalı: **H**, ara bağ dokusu: **BD**, kemik lamelleri: ★ (Masson trikrom, Orijinal Büyütme, X80).



Şekil 54: DMHA + TZP uygulanarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 4 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği. Mineralize lamelli kemik dokusunun görünümü izlenmektedir. Osteosit içeren laküna: → , mineralize kemik trabekülleri: **MKT**, havers kanalı: **H**, ara bağ dokusu: **BD**, kemik lamelleri: ★ (Mason Trikrom, Orijinal Büyütme, X40).



Şekil 55: DMHA + TZP kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 4 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği. Mineralize kemik trabeküllerinin görünümü izlenmektedir. Osteosit içeren laküna: → , mineralize kemik trabekülleri: **MKT**, ara bağ dokusu: **BD**, kemik lamelleri (Van Gieson, Orijinal Büyütme, X80).



Şekil 56: DMHA + TZP kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 4 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği. Biyopsi materyalinde yeni oluşan kemiğe ait mineralize kemik trabekülleri ve nekrotik kemik trabeküllerinin bir arada mikroskopik görünümü izlenmektedir. Osteosit içeren laküna: → , boş laküna: Δ , mineralize kemik trabekülleri: **MKT**, ara bağ dokusu: **BD**, nekrotik kemik trabekülleri: **NKT** (Van Gieson, Orijinal Büyütme, X40).

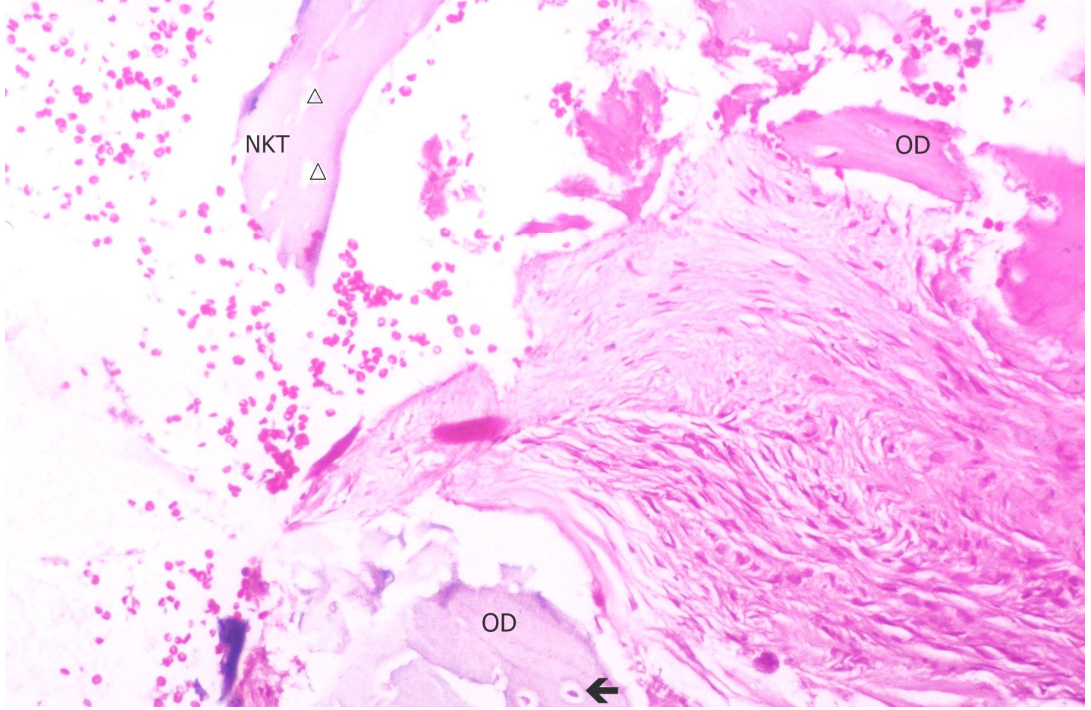
4.2.2. DMHA Grubu

- Bu gruptaki hastalardan 4. ayda elde edilen biyopsi kesitlerinin H-E ile boyanan preparatların incelemesinde osteoid doku gelişiminin tamamlanmadığı ve iyileşme için daha fazla süreye ihtiyaç olduğu gözlenmiştir (Şekil 57).

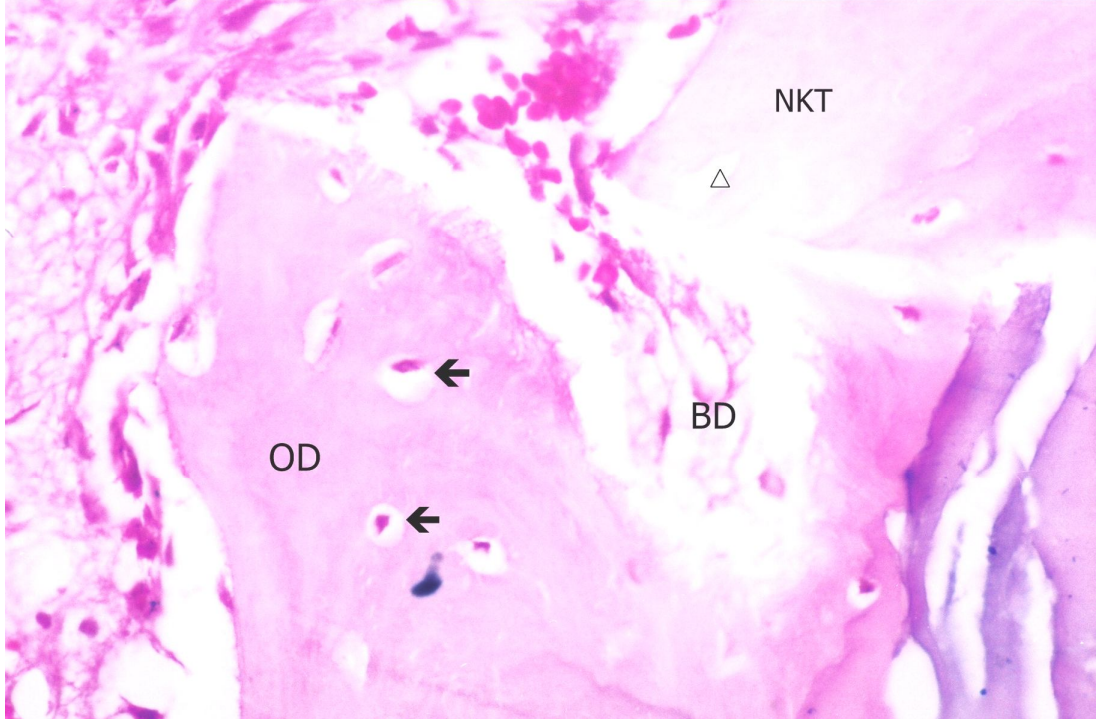
- Bu gruptaki hastalardan 8. ayda elde edilen biyopsi kesitlerinin H-E ile boyanan preparatların ışık mikroskobu ile yapılan incelemelerinde DMHA+TZP grubundakine benzer histolojik görünümler elde edildi (Şekil 58).

- Masson Trikrom boyama ile boyanan preparatların histolojik görünümünde ise DMHA+TZP grubu ile kıyaslandığında oldukça farklı bir tablo karşımıza çıkmıştır. NKT kısmen varlığını korurken geri kalan trabeküllerin bazılarının periferinde mineralize doku birikiminin olduğu ve bu nedenle maviye boyandığı gözlenmiştir (Şekil:59). Geri kalan trabeküllerin ekseriyeti Masson ile maviye boyanması gerekirken diğer trabeküller tuğla kırmızısı rengine boyandığını önemli bir bulgu olarak kaydetmek isteriz. Tuğla kırmızısı renginde boyanan bu trabeküllerin henüz kalsifiye olmadığı yani osteoid doku aşamasında olduğu kaydedildi (Şekil:60).

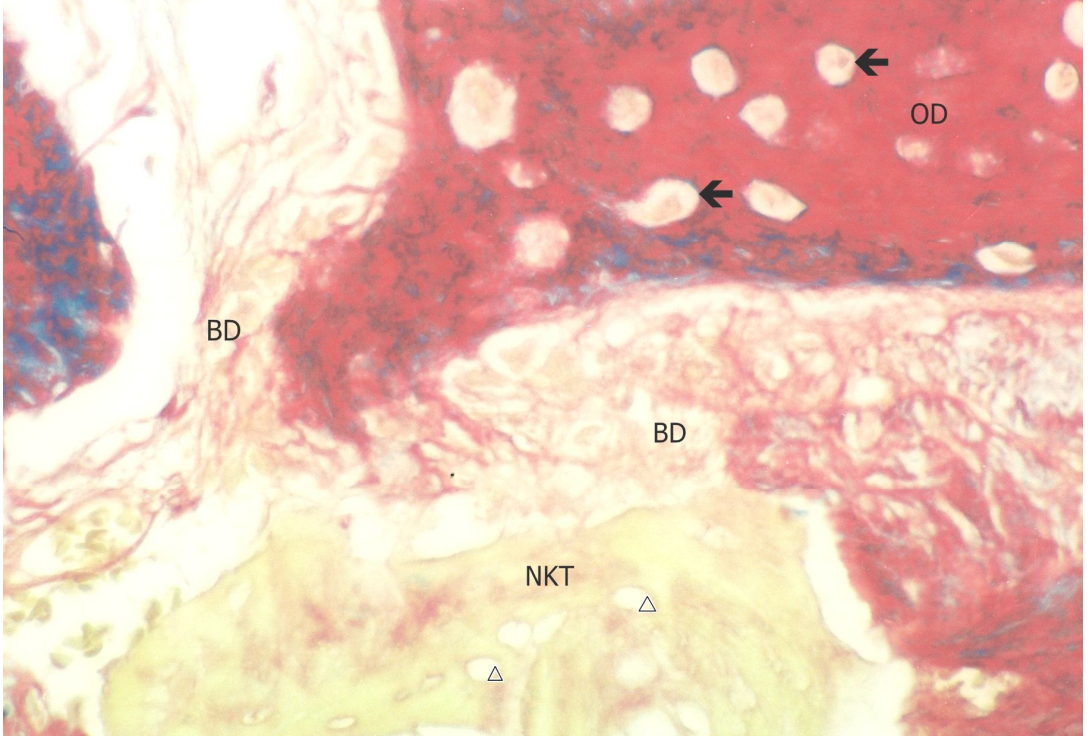
- Van Gieson ile boyanan preparatlarda yeni oluşan mineralize kemik trabekülleri koyu kırmızı buna karşın nekrotik kemik trabekülleri (NKT) ise kirli sarı renge boyandığı izlenmiştir (Şekil:61,62) .



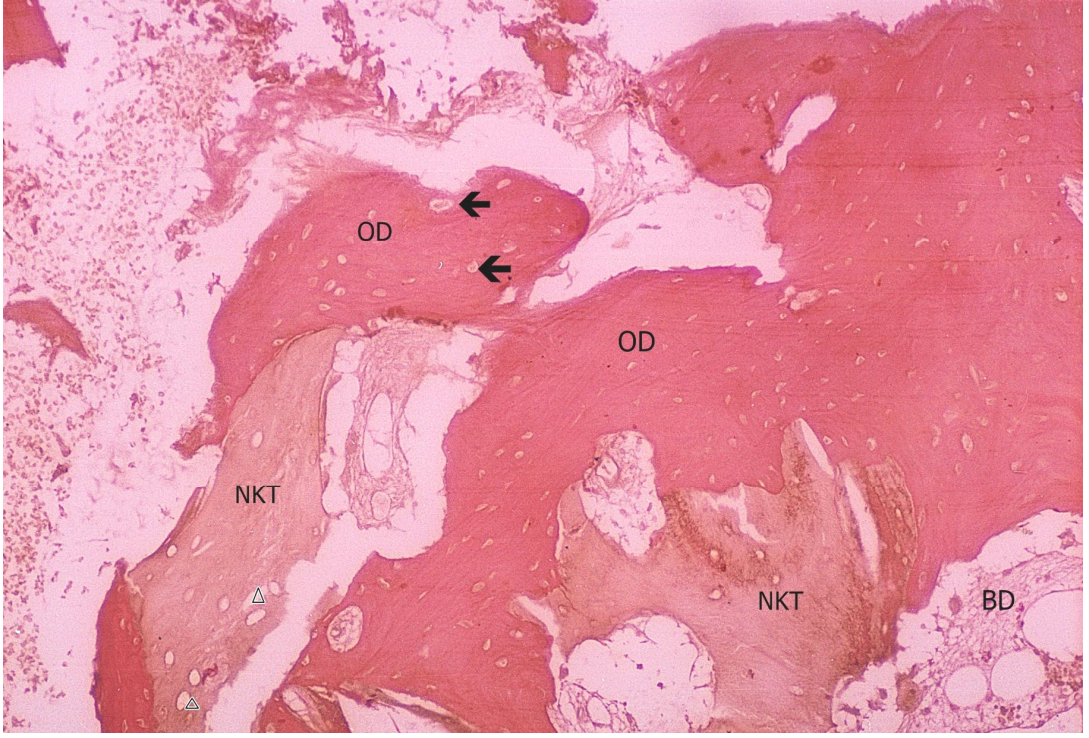
Şekil 57: DMHA uygulanarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 4 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği. Osteoid doku trabekülleri ve nekrotik kemik trabeküllerinin bir arada görünümü izlenmektedir. Osteosit içeren laküna: → , boş laküna: Δ , osteoid Doku: OD, nekrotik kemik trabekülleri: NKT (H-E, Orijinal Büyütme, X80).



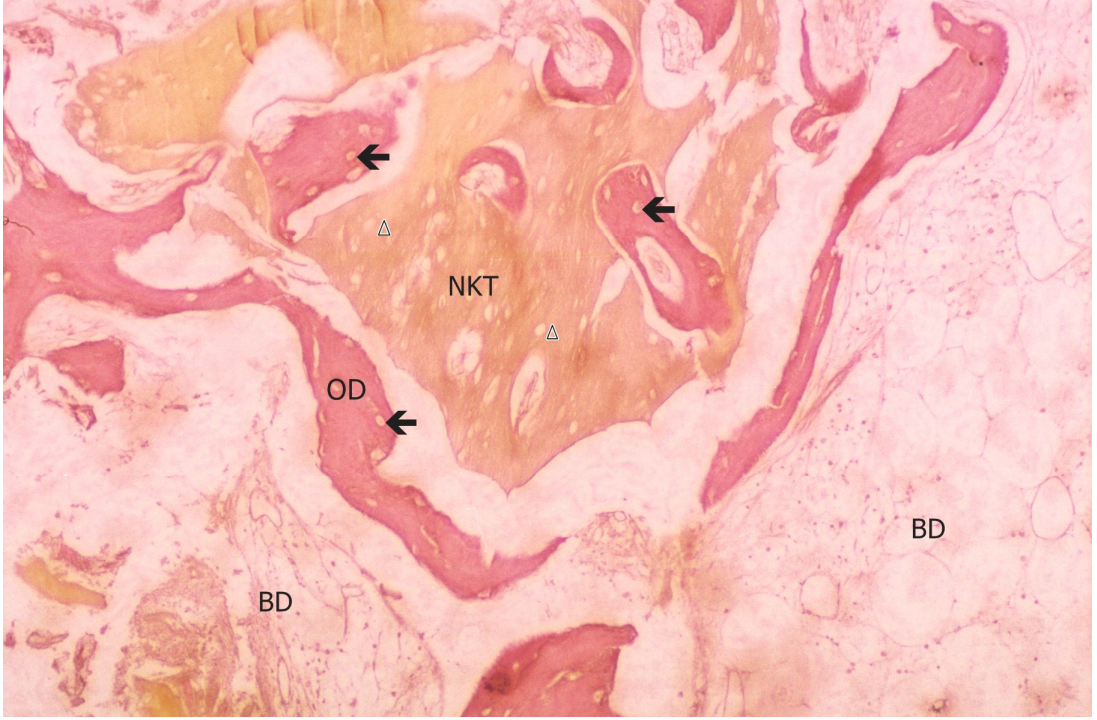
Şekil 58: DMHA uygulanarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 8 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği. Mineralize kemik trabekülleri ve nekrotik kemik trabeküllerinin büyük büyütmedeki görünümü izlenmektedir. Osteosit içeren laküna: → , boş laküna: △ , mineralize kemik trabekülleri: **MKT**, ara bağ dokusu: **BD**, nekrotik kemik trabekülleri: **NKT** (H-E, Orijinal Büyütme, X80).



Şekil 59: DMHA kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 8 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği. Kemik biyopsi kesiti perifer kısımları mineralizasyon gösteren osteoid doku trabekülleri, ara bağ doku ve nekrotik kemik trabeküller izlenmektedir. Osteosit içeren laküna: → , boş laküna: Δ , osteoid doku: **OD**, nekrotik kemik trabekülleri: **NKT** (Mason Trikrom, Orijinal Büyütme, X160).



Şekil 60: DMHA kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 8 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği. Kemik biyopsi kesitinde alana hakim olan osteoid doku lamelleri izlenmektedir. Osteosit içeren laküna: → , boş laküna: Δ, osteoid doku: **OD**, nekrotik kemik trabekülleri: **NKT** (Mason Trikrom, Orijinal Büyütme, X40).



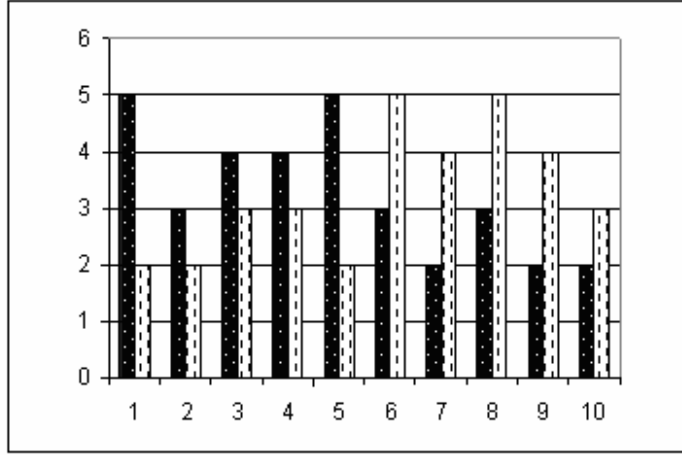
Şekil 61: DMHA kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 8 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği. İnce osteoid kemik trabekülleri ve geniş nekrotik kemik trabeküllerinin bir arada görünümü izlenmektedir. Nekrotik kemik trabekülleri içindeki boş lakünalar dikkat çekicidir. Osteosit içeren laküna: → , boş laküna: △, osteoid doku: **OD**, nekrotik kemik trabekülleri: **NKT** (Van Gieson, Orijinal Büyütme, X40).



Şekil 62: DMHA kullanılarak maksiller sinüs yükseltme uygulanan hastalardan 8 ay sonra alınan kemik biyopsi örneği. Kısa ve ince osteoid kemik trabekülleri ve geniş nekrotik kemik trabeküllerinin büyük büyütmedeki görünümü izlenmektedir. Nekrotik kemik trabeküllerinin açık renkte osteoid kemik doku trabeküllerinin ise daha koyu boyanması dikkat çekici bulunmuştur. Osteosit içeren laküna: → , boş laküna: Δ, osteoid doku: OD, nekrotik kemik trabekülleri: **NKT** (Van Gieson, Orijinal Büyütme, x 160)

4.3. İstatistiksel Bulgular

TZP+DMHA uygulanan grubun median'ı 3, DMHA uygulanan grubun median'ı da aynı şekilde 3 olarak hesaplandı. İki grubun median değerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İki grup arasında bir fark olmadığı bulundu ($p=0,990$).



■ : TZP+Graft uygulanan grup

▤ : Graft uygulanan grup

Şekil 63: Histolojik skora ile elde edilen bulguların grafiksel görünümü

5. TARTIŞMA

Oral cerrahide dental implantların kullanımı rutin bir uygulama haline gelmiştir. Dişsiz maksiller posterior bölgenin rekonstrüksiyonunda maksiller sinüs anatomik olarak bir sınırlamaya neden olur. Bu nedenle mevcut kemik implant yerleştirmek için yeterli olmayabilir. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için sinüs yükseltme işlemi geliştirilmiştir (34–37). Sinüs yükseltme işlemi dişsiz posterior maksiller bölgede kemik hacmini arttırmak için oldukça etkili bir yöntemdir (38).

Maksiller sinüs yükseltme işleminde çeşitli yöntemler geliştirilmiş literatürlerin çoğunda lateral giriş penceresi kullanılarak uygulanan cerrahi yöntem üzerinde fikir birliği sağlanmıştır (34-36). Bunun aksine maksiller sinüs yükseltmede kullanılacak greft materyalleri hakkında fikir birliği bulunmamakla birlikte otojen kemik greftlerinin ya da karışık greftlerin en iyi seçenek olduğu konusunda çoğu araştırmacı hemfikirdir (34,36).

Otojen kemik greftleri için ikinci bir operasyon gerekmektedir. Bu da operasyon süresini, muhtemel komplikasyonları ve hasta morbiditesini arttırır. İlk dönemlerde yapılan çalışmalar sinüs yükseltme operasyonlarında sadece otojen kemik grefti kullanımını önerse de bu dezavantajları ortadan kaldırmak için trikalsiyum fosfatlar, bovin kansellöz greftler ve allogreftler geliştirilmiştir (24,26,36,38,39,40,41,42).

Farklı türdeki canlıdan alınan ksenogreftlerden bovin kemik mineralleri (BKM) ve Coral iskeletinden elde edilen poröz HA kullanılır. BKM'nin mineral yapıları ve yüzeyleri otojen kemiklere benzemektedir. Böylece uygun bir osteokondüktif materyal olarak davranmaktadır (26).

Osteokondüktif greftler (örn: kollajen preparatlar, yumuşamış kemik, geçirgen seramikler ve spongiöz kemik) kemikten başlayan yeni kemik oluşumuna rehber olarak hizmet ederken, osteoindüktif greftler (demineralize kemik matriksi) yeni kemik oluşumunda morfogeneze, sitodifferansiyasyona, organogeneze ve heterotopik birleşime neden olur (43).

Oral ve maksillofasiyal cerrahideki araştırmacılar kemik greft tekniklerini geliştirmek daha hızlı ve daha yoğun kemik rejenerasyonunu sağlamak için uğraşmaktadırlar. Bu nedenle yapılan çeşitli çalışmalar

büyüme faktörlerinin hem yumuşak doku hem de kemik yara iyileşmesini arttırmanın ve hızlandırmanın gerçekçi bir yolu olduğu belirtmiştir (44).

Yara iyileşmesini hızlandırmak için yapılan çalışmalar tek başına yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) tekniği ya da kemikle yer değiştiren greft materyalleriyle kombine edilen YDR tekniklerinin ardından kemik formasyonunu arttırabilen faktörler üzerinde odaklanmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar peptit büyüme faktör seviyesi fazla olan TZP'nin otojen greft materyalleriyle kullanıldığında yeni kemik formasyonunu arttıracağını kanıtlamıştır (45).

Klinik çalışmalar büyüme faktörlerinin ksenogreft materyalleri ile birleşiminin kemik yoğunluğunu arttırmak için uygun olduğunu göstermiştir (39).

Preklinik çalışmalar trombositlerin kemik yenilenmesinin de içinde bulunduğu yara iyileşmesi sürecini stimüle eden ve arttıran büyüme faktörlerine sahip olduğunu kanıtlamıştır (45,46).

Otojen TZP, çeşitli organ sistemlerinin yara iyileşmesinde ve otojen kemik greftlerinin iyileşmesinde hem kalitesini hem de kantitesini arttırmak için kullanılmıştır. Anitua, diş çekim soketlerinde TZP uygulayarak iyileşmeyi incelemiş ve TZP'nin kemik rejenerasyonunu ve yumuşak doku kapanmasını arttırdığını ve hızlandığını göstermiştir (45).

Schmitt ve ark. (1997) tavşan radial kemikleri üzerinde yaptıkları in vivo çalışmalarında, sığır kaynaklı hidroksilapatit greftlerin biyoaktif camlara oranla kemik iyileşmesine daha fazla katkıda bulunduğunu saptamışlardır (43).

Aghaloo ve ark. (2002) yaptıkları deneysel çalışmada 15 tavşanın craniumunda oluşturdukları 4 defektin birini boş bırakıp diğerlerini otojen kemik, otojen kemik + TZP ve sadece TZP ile doldurmuşlardır. Histolojik değerlendirmede kemik ve TZP+kemik kullanılan defektlerde daha fazla kemik oluşumu gözlenmiştir. Histomorfometrik değerlendirmede kemik + TZP uygulanan defektte daha fazla kemik sahasına rastlanmıştır (44).

Pieri ve ark. (2009) yaptıkları deneysel çalışmada 8 domuzun bilateral mandibular premolar dişlerini çekip 2 ay sonra soketlerde oluşturdukları

defekti otojen mandibular kemik, florohidroksilapatit (FHA), TZP+FHA ya da mezenkimal stem cell (MSCs)+TZP+FHA ile greftlemişlerdir. 3 ay sonra hayvanları sakrifiye ederek biyopsi materyallerini almışlardır. Histomorfometrik incelemede otojen kemik (%46.97) ve MSCs+TZP+FHA (%45.28)'da diğer gruplardan daha fazla canlı kemik üretildiği görülmüştür. MSCs+TZP+FHA kullanılan örneklerde greft parçacıklarıyla yeni kemik arasındaki kontağın daha fazla olduğu (%59.23) gösterilmiştir (47).

Stavropoulos ve ark. (2003) yaptıkları deneysel çalışmada 18 ratın korpus mandibulasında 4 defekt oluşturmuşlardır. 1. grupta teflon kapsül bovin HA ile, 2. grupta, biyoaktif cam ile doldurulmuş, 3. grupta boş bırakılmıştır. 1 yıl sonra ratlar sakrifiye edilerek alınan biyopsiler histolojik olarak değerlendirildiğinde bovin HA kullanılan grupta % 23, biyoaktif cam kullanılan grupta %12.6 oranında yeni kemik oluşumu gözlenirken boş bırakılan grupta % 88.2 oranında yeni kemik oluşumu gözlendiğini rapor etmişlerdir (48).

Pryor ve ark. (2005) yaptıkları deneysel çalışmada 30 ratta oluşturdukları cranial defekti 18 ratta absorbe olabilen kollajen sünger (AKS) ile TZP karışımıyla, 12 ratta sadece AKS ile doldurarak 4 ile 8 hafta sonraki iyileşmeyi histolojik ve histometrik olarak incelemişlerdir. TZP kullanılan bölgede kemik şekillenmesinin oldukça yüksek değerde olduğunu gözlemlemişlerdir (20).

MacNeill ve ark. (1999) yaptıkları deneysel çalışmada tavşan tibialarında oluşturdukları cerrahi defektleri otojen kemik grefti (pozitif kontrol), CaSO₄ + otojen kemik grefti, Hidroksilapatit, iki farklı biyoaktif cam ile doldurup birini de negatif kontrol için boş bırakmışlardır. Yirmi sekiz gün sonra yaptıkları histolojik incelemelerde greft partikülleri yüzeyinde oluşan yeni kemik yüzdelerini saptamışlardır. Sonuçta, biyoaktif cam uygulanan defektlerde, hidroksilapatit ve negatif kontrol bölgesiyle aynı düzeyde yeni kemik oluşumu meydana geldiğini ve yeni kemik oluşumunu sağlama açısından her iki biyoaktif cam arasında bir fark olmadığı rapor edilmiştir (49).

Haas ve ark. (1998) deproteinize kansellöz bovin kemik kullanarak koyunlarda sinüs yükseltme yapmışlardır. İmplant kemik birleşiminde 12 haftada %27,4'lük, 26 haftada %34,7'lik bir artış gözlemişlerdir. Bu sonuç hayvanlarda zamanla oluşan kemik yoğunluğundaki artış insanlarda da olup olmadığı sorununu gündeme getirmektedir (50).

Sinüs greftleme uygulamasının histolojik ve histomorfometrik geçerliliğini incelemeyi amaçlayan koyunlarda yapılan deneysel çalışmada, sinüs membran ekstraoral lateral girişle yükseltilmiş, submüköz boşluk bovin HA ile veya kretten alınan 4-6cm³ kemik ile doldurulmuştur. Çalışmanın sonucu olarak 12, 16 ve 26 haftalık periyotlarla yeni kemik oluşumunun histolojik olarak bütün farklı aşamalarının izlenebildiği, osteoklastların yanında osteoblast tabaka, granüler preosteoid birikimler ve osteoid formasyonu içeren sahalar bulunduğu, sert doku 12 hafta sonra dokuma gibi bir yapı, 26 hafta sonra ise düzenli osteonlar içeren geniş lameller bir yapı gösterdiği, kemik içermeyen yüzeylerin mononükleer ve multinükleer makrofajların görüldüğü rapor edilmiştir (6).

Scarano ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada 94 hastaya 144 sinüs yükseltme operasyonunu 9 farklı greft materyali (otojen greft, DDKKA, koralin kalsiyum karbonat, polilaktidpoliglolid materyal, sentetik polimer, kalsiyumsülfate, anorganik bovin kemik, ve HA) kullanarak yapmışlardır. Histomorfometrik incelemede yeni kemik oluşumunu sırasıyla otojen greftte %40.1, DDKKA'de %29, koralin kalsiyum karbonatta %39, kalsiyumsülfatta %38, anorganik bovin kemikte % 39, HA'te %32 olarak belirtmişlerdir. Bütün biyomateryallerin biyoyumlu olduğunu ve güvenle kullanılabileceğini rapor etmişlerdir (51).

Sinüs yükseltme cerrahisinde kullanılan farklı greft materyali ile yapılan histolojik çalışmalarda, doku örneklerinin histomorfometrik analizi, ogmente saha ve konnektif dokunun kemik miktarı ile ilişkisini araştıran Moy ve arkadaşları; beş hastada 6–25 haftalık gözlem sürecinden sonra rezorbe olmayan hidroksilapatit kullanıldığında her sahada % 20 kemik, hidroksilapatit demineralize kemik tozuyla kombine edildiğinde % 4,6 kemik, yalnızca intramembranöz kemik kullanıldığında % 59,4 ve intramembranöz

kemik hidroksilapatit ile kombine edildiğinde % 44,4 kemik oluşumu gördüğünü rapor etmişlerdir (52).

Kliniğimizde yapılan deneysel bir tez çalışmasında demineralize kemik partikülleri içeren kalsiyum sülfat esaslı putty ve β -TCP granüllerini kemik içi defektlere uygulayarak kemik içi defektteki iyileşme düzeyini karşılaştırmışlardır. Defektlerin greft materyalleriyle rekonstrüksiyonun önemli olduğunu belirten araştırmacılar iki greft materyalinin iyileşme düzeyi arasında istatistiksel bir fark bulamamışlardır (53).

Greft materyalleri subantral boşluğa yerleştirildikten sonra, greft yalnızca diffüzyon yoluyla beslenir ve sadece günler veya haftalar sonra vaskülerize olur. Greftin vasküler desteği olmadığı zaman greftlenen osteoblastların ve prekürsör hücrelerin büyük bir miktarı uzun faz sonunda ölür, böylece kemik kenar hücrelerden arınır ve osteoklastlar aktive olur. Bir yandan biyomekanik stabilitesinin azalmasıyla sonuçlanır diğer yandan da kalsiyum miktarının artışıyla yeni kemik formasyonu mümkün olur (6).

Kassolis J.D. ve ark (2005) yaptıkları çalışmada DKKA'nın TZP ile kombinasyonunun subantral sinüs yükseltilmesinde iyi bir sonuç alındığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada TZP'nin DKKA ile sinüs greftlemesinde kemik formasyonunu arttırdığı gözlenmiştir. Kemik formasyonundaki artışın klinik etkilerini kesinleştirmek için daha fazla çalışmaya gerek duyulduğunu belirtmişlerdir (54).

Marx ve ark. (1998) yaptıkları çalışmada kemik greft hücrelerinin plateletlerdeki büyüme faktörlerinin reseptörlerini bulundurması gerektiğini göstermiştir. Radyografiler ve bilgisayarlı tomografiler TZP destekli greftlerin kemik mineral yoğunluğunun, TZP desteksiz kemik greftlerinden 1.6- 2.2 kez daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu artış TZP'yle stimüle edilen kemik greftinin klinik olarak daha hızlı şekillenmesinin ve erken olgunlaşmasının göstergesidir. Histomorfometrik çalışmalar TZP'siz otojen kemik greftinin %55±% 8 hacminde kemik trabekülü üretirken TZP destekli kemik greftinin %74± %11 hacminde kemik trabekülü ürettiğini göstermiştir. Bu ölçüm TZP tarafından üretilen kemiğin yoğunluğunun arttığının göstergesidir (55).

Kassolis ve ark. (2000) yaptıkları çalışmada klinik ve histolojik bulgular DKKA ve TZP kombinasyonunun sinüs yükseltmede iyi bir tedavi sağladığını göstermiştir. DKKA allojenik kemik replasment greftlerinin kullanımı cerrahi olarak otojen kemik alımı ihtiyacını elimine etmektedir. Alveoler ve sinüs yükseltme işleminde DKKA kullanımını takiben kemik rejenerasyonunun derecesi genellikle kabul edilebilir olmasına rağmen kemiğin iyileşmesini artırma kabiliyeti, rejeneratif sonuç kalitesi iyileşme süresinde azalma sağlamak için geliştirilmelidir. TZP'nin yeni kemik formasyonunu arttırıp arttırmadığına karar vermek için daha fazla çalışma gerektiğini bildirmişlerdir (45).

Sammy ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada 10 adet atrofik sinüse yerleştirilen mineralize kemiğin ve allogreft materyalinin histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirmişlerdir. 10 ay sonra kemik biyopsileri alınmış ve dental implantlar yerleştirilmiştir. Mineralize solvent dehidrate kansellöz kemik allogrefti yerleştirilen test grubunda greftin rezorbe olduğu ve yeni kemikle yer değiştirmesini DDKKA ve deproteinize bovin kemik ksenogreft karışımı kullanılan kontrol grubundan daha hızlı ve daha iyi kalitede yaptığını rapor etmişlerdir (56).

Valentini ve ark. (1998) deproteinize kansellöz bovin kemik kullanılarak yükseltile sinüs bölgesindeki kemiği karşılaştırmıştır. Yükseltilmeyen maksiller bölgedeki kemiğin histomorfometrik ölçümündeki kemik yoğunluğunun %27 iken sinüsün yükseltildiği bölgedeki yeni şekillenen kemik yoğunluğunu %28, kemik benzeri materyalin yoğunluğunu ise %28 olarak rapor etmişlerdir (57).

Wheeler ve ark. (1998) çalışmada yaptıkları sinüs yükseltmesinde poröz HA ya da deproteinize kansellöz bovin kemik kullanmışlardır. Kemik biyopsilerini 4 ile 36 ay sonra almışlar ve histomorfometrik olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada HA yalnız kullanıldığında kemik oranı %16.38 olarak bulunmuştur (48).

Velich ve ark. (2004) otojen kemik, heterogreft, ekzojen kemik ve sentetik materyali yalnız ya da büyüme faktörleriyle karıştırarak sinüs yükseltme operasyonunda kullanmış, bu materyaller arasında yapısında

yüksek absorpsiyon özelliği olan jel kalsiyum karbonat dışında farklı bir sonuç bulamamışlardır (59).

Choukroun ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada 9 bölgeye sinüs yükseltmesi operasyonu gerçekleştirmiş, 6 vakada PRF ile FDBG'i birleştirmiş 3 vakada ise sadece FDBG uygulamışlardır. 8 ay sonra kontrol grubunun (FDBG) ve 4 ay sonra test grubunun (PRF+FDBG) histomorfometrik incelemelerinde fark gözlenmediğini rapor etmişlerdir (60).

Jensen ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada 8 köpeğin humerusunda oluşturulan 4 kavite TZP, DKKA, DKKA+TZP ile doldurulmuştur. Sonrasında dental implantlardan daha geniş çapta hazırlanan bu boşluklara dental implantlar yerleştirilmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak TZP'nin greft uygulanan ya da uygulanmayan implantlarda kemik oluşumunda bir etki göstermediği rapor edilmiştir (61).

Yaptığımız çalışmada Doğal Mineralize Hidroksilapatit+TZP uyguladığımız gruptan 4. ayda aldığımız örneklerde histolojik olarak osteoid doku gelişiminin ve mineralizasyonun sadece Doğal Mineralize Hidroksilapatit uyguladığımız gruptan 8. ayda aldığımız örneklere oranla daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Kemik benzeri maddelerin rezorpsiyonu kemik oluşumunun başarısını etkileyecek bir faktördür. Literatürde sığır kaynaklı greftlerin rezorpsiyonu tartışmalı bir konudur. Deneysel çalışmalarda deproteinize kansellöz bovin kemik rezorpsiyonunu gösteren histolojik kanıtları göstermiştir (35).

Eun-Seok ve ark. (2001) yaptıkları deneysel çalışmada 20 Yeni Zelanda tavşanının kalvariumunda oluşturdukları defektin 10 tanesini doğal kansellöz bovin kemik minerali ve TZP karışımı ile diğer 10 tanesini sadece doğal kansellöz bovin kemik minerali ile doldurmuşlardır. Radyografik değerlendirmede test grubunda mineralizasyon oranı 4 hafta sonra 54.7 ± 5.9 ; 8 hafta sonra 77.4 ± 4.9 olarak rapor edilmiştir. Kontrol grubunda bu oran 4 hafta sonra 38.3 ± 6.5 ; 8 hafta sonra 51.0 ± 4.0 olarak rapor edilmiştir (62).

Kliniğimizde yapılan deneysel bir tez çalışmasında ratların femurlarında oluşturdukları defektlere sadece Tip-1 kollajen membran, hidroksilapatit+Tip-1 kollajen membran ve hidroksilapatit+ TZP+ Tip-1 kollajen membran uygulayarak oluşan iyileşme düzeylerini histopatolojik olarak karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak tüm gruplarda 21. günden itibaren osteogenezis görülürken membran uygulamasının fibrotik iyileşmeye engel olarak ideal bir osteogenezis meydana getirdiğini bunun yanında kombinasyona TZP ilave edilmesinin oluşan kemiğin kalitesinin ve kantitesinin anlamlı derecede bir fark gösterdiğini rapor etmişlerdir (63).

Schlegel (1996) radyografik çalışmasında greft yerleştirilmesinden 7 yıl sonra bile deproteinize kansellöz bovin kemik granüllerinin varlığını kanıtlamıştır (64).

Velich ve ark. (2004) beş yıllık çalışmada yapılan 810 sinüs yükseltme operasyonunda kullandıkları otojen greft, otojen greft+polimer, otojen greft +HA, otojen greft +kalsiyum karbonat, otojen greft + β -trikalsiyum fosfat, polimer, kalsiyum karbonat, β -trikalsiyum fosfat+TZP materyallerini kıyaslamışlardır. Rezorpsiyon açısından önemli bir farklılıklarının olmadığını rapor etmişlerdir (65).

Skoglund ve ark. (1997) ksenojenik materyallerin rezorpsiyonunu maksiller alveoler kret yükseltilmesinden 44 ay sonra histolojik olarak göstermişlerdir. Bu durum materyalin rezorbe olabilirliği konusunda araştırmacıları şüpheye düşürmüştür (66).

Ksenojenik apatitlerin osseoz penetrasyonunun oluşması osteokondüktif özelliğine bağlıdır. Fiziksel ve kimyasal özellikleri insan kansellöz kemiğiyle aynıdır. Kemik benzeri materyallerin osteoklastlar yoluyla rezorpsiyonu gösterilemese de materyalin porözitesi vaskülarizasyon ve ilgili hücrelerin göç etmesi için mükemmel bir temel oluşturur (35).

Huszar ve ark. (2006) periodontal defekti olan hastalara TZP, doğal kemik minerali, YDR uygulamışlardır. Sonuç olarak bu gruplar arasında iyileşmede fark olmadığını rapor etmişlerdir (67).

Moreno ve ark. (2007) 70 hastada sinüs yükseltme operasyonu yapmışlardır. Kortikal otojen kemik, sığır kemiği ve TZP'yi içeren kompozit

greft kullanmışlardır. İmplantların bir kısmını operasyon sırasında bir kısmını ise iyileşme sürecinden sonra yerleştirmişlerdir. İkinci gruptaki 16 vakada implantlar yerleştirilirken biyopsi materyali alınmıştır. Bu biyopsilerin histolojik sonucunda %34 vital kemik, %49.6 konnektif doku, %16.4 deproteinize kansellöz bovin kemik partikülü olduğunu rapor etmişlerdir (68).

Schlegel ve ark. (2007) yaptıkları çalışmada 24 domuzun premolar dişlerini çekip lateral yaklaşımla 48 sinüs yükseltme operasyonu yapmışlardır. Bu işlemde otojen greft, otojen greft+ TZP, Bovin HA, Bovin HA+ TZP kullanmışlardır. Sonuç olarak otojen ve bovin HA greftine TZP karıştırılmasının bir fark yaratmadığını rapor etmişlerdir (69).

James ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada 10 hastaya bilateral sinüs yükseltme operasyonu yapmışlardır. Kontrol grubunda DKKA kullanıp kemik penceresini rezorbe olabilen membran ile kapatmışlardır. Deney grubunda ise DKKA+TZP karışımını kullanıp kemik penceresini TZP membranı ile kapatmışlardır. Greftleme işleminden 4,5–6 ay sonra implantlar uygulanmıştır. Histomorfometrik analizde DKKA+ TZP uygulanan deney grubunda daha fazla oranda canlı doku (%78,8±8) olduğunu rapor etmişlerdir. DKKA+TZP kullandıkları deney grubunda kemik oluşum oranının (%33,3±11,3) DKKA+membran kullanılan kontrol grubundakinden (%26,5±6,8) çok farklı olmadığını rapor etmişlerdir. Kalan greft miktarı DKKA+ membran kullanılan kontrol grubunda (37,0±15,7) DKKA+TZP kullandıkları deney grubuna (21,2±8,3) oranla fazla olduğunu göstermişlerdir. Çalışma sinüs yükseltme operasyonunda TZP'nin DKKA'in doğasındaki osteokondüktif aktiviteyi arttırdığını göstermiştir. TZP'nin kemik formasyonunu hangi mekanizmayla oluşturduğu bilinmemektedir. Büyüme ya da differansiyasyon faktörlerinin bulunuşu yara iyileşmesi sırasında biyolojik aktivitede önemli rol oynayabilir. Bununla birlikte, biyolojik mediatörlerin seviyesi ve aktivite süresi bilinmemektedir ancak primer aktivite süresini kısalttığı düşünülmektedir (54).

Froum ve ark. (2002) bilateral sinüs yükseltme operasyonu yaptıkları 3 hastanın histolojik sonuçlarını yayınlamışlardır. Hastaların bir taraftaki sinüsü anorganik bovine grefti ve TZP karışımı ile diğer taraftaki sinüsü ise

sadece anorganik bovine grefti ile doldurulmuştur. Bir hastada anorganik sığır grefti otojen greftle karıştırılmıştır. Bu karşılaştırmalı çalışmada histolojik sonuçlar değerlendirildiğinde vital kemik üretiminde TZP'nin hiçbir faydasının olmadığını rapor etmiştir (70). Bunun aksine, Marx ve arkadaşları (1998) 5 cm ya da daha büyük mandibuler defekti olan 88 hastaya uygulanan kansellöz kemik iliği rekonstrüksiyonunu rapor etmişlerdir. Defektlerin 44'üne greft (kansellöz sellüler morrov greft)+TZP, 44'ünü ise sadece greft ile tedavi etmişlerdir. TZP+greft uygulanan hastalarda radyografik olgunlaşmanın daha fazla olduğu gösterilmiştir. Histomorfometrik değerlendirme TZP eklenen bölgede büyük bir kemik yoğunluğu (%74±11) olduğunu, TZP eklenmeyen bölgede daha düşük yoğunlukta (%55,1±8) kemik gelişimi olduğunu rapor etmişlerdir (55).

Kassolis ve ark. (2000) TZP ve DKKA materyali kullanarak 14 sinüs yükseltme operasyonu 3 maksiller kret yükseltme operasyonu gerçekleştirmiştir. Histolojik kesitler DKKA parçacıklarının etrafında enflamasyon olmaksızın osteoid ve kemik oluşumu gözlenmiştir (45).

Karabuda ve ark. (2001) 8 hastaya DFDB, DBKG ve PHA olmak üzere 3 farklı greft materyali kullanarak sinüs yükseltme operasyonu uygulamışlardır. 3 hastadan 6 aylık iyileşme periyodu sonunda kemik biyopsisi alınarak dental implant uygulanmıştır. Greftlenen bölgeden alınan biyopsi örneği histolojik olarak değerlendirildiğinde DFDB için %70–75, DBKG için %50, PHA için %35–25 oranında yeni kemiğin şekillendiğini gözlemlemişlerdir (71).

Yıldırım ve ark.'nın (2000) çalışmasında 11 hastaya 15 sinüs yükseltme operasyonu yapılmış greft materyali olarak bovine kemik ve venöz kan karışımını kullanmışlardır. Altı-sekiz aylık iyileşme periyodundan sonra implant yerleştirilmesi sırasında biyopsi örnekleri alıp histomorfometrik olarak incelemişlerdir. Sonuç olarak %14,7 oranında yeni kemik şekillenmesi %29,7 oranında heterojen kemik grefti gözlenmiştir (9).

Özyuvacı ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada 9 maksiller sinüse sinüs yükseltme operasyonu uygulamış 6–8 ay sonra implant yerleştirilirken biyopsi örnekleri alınmış, histomorfometrik olarak değerlendirmişlerdir.

Histomorfometrik olarak bovine hidroksilapatit kullanılan hastalarda %45–50 oranında yeni kemik oluşumu, β -trikalsiyum fosfat kullanılan hastalarda %50–55 yeni kemik oluşumu gözlediklerini rapor etmişlerdir (32).

Wiltfang ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada 39 hastada 45 sinüs yükseltme operasyonu uygulamışlardır. 22 bölgede β -TCP granüllerine TZP ekleyip diğer 23 bölgeye TZP ekmeden sinüs yükseltme operasyonu yapmışlardır. Kemik rejenerasyonunu TZP uygulanan hastalarda %38 iken TZP uygulanmayanlarda %29 olarak bulmuşlardır. Kemik formasyonunu TZP uygulanan hastalarda %32–43 olarak tespit etmelerine rağmen TZP uygulanmayanlarda % 25–37 olarak tespit etmişlerdir (72).

Mazor ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada TZP ve kemik grefti kullanarak yaptıkları sinüs yükseltme operasyonunda immedat olarak uyguladıkları implantların osseointegrasyon sürelerinin kıaldığını belirtmişlerdir (25).

Furst ve ark. (2003) yaptıkları deneysel çalışmada 12 domuza ekstraoral yaklaşımla 24 adet sinüs yükseltme operasyonu uygulamışlardır. 1. gruba TZP+Bovin HA uygulayarak 2. gruba (kontrol grubu) sadece bovine HA kullanarak sinüs yükseltme yapıp aynı bölgeye dental implantlar yerleştirilmiştir. Her gruptan üçer hayvan 3, 6 ve 12. haftalarda sakrifiye edilerek biyopsi materyalleri alınmıştır. 3. ve 6. haftada TZP uygulanan tarafta kemik implant ilişkisinin kontrol tarafından daha düşük, 12. haftada TZP uygulanan tarafın greft uygulanan tarafla aynı düzeye geldiği rapor edilmiştir. Greftlenen kemikle bağlantının TZP+ Bovin HA uygulanan tarafta 3. haftada kontrol taraftakinden daha fazla olduğu, 6. haftada kontrol grubunun altına düştüğü ve 12. haftada ise kontrol grubunu geçtiği rapor edilmiştir (73).

Kim ve ark. (2007) yaptıkları sinüs yükseltme operasyonlarında ksenogreft ve ksenogreft+allogreft uygulamışlardır. Sonuç olarak sadece ksenogreft uygulanan vakalarda implant başarı oranının daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (74).

Antoun ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada sinüs yükseltme işleminde Bovin HA ve β - trikalsiyum fosfat greft materyallerini TZP ekleyerek

karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak her iki materyal arasında çok az fark olduğunu, her iki materyalinde TZP eklenerek kullanılmasıyla yapılan sinüs yükseltme operasyonunda yeterli miktarda kemik elde edildiğini rapor etmişlerdir (75).

Cruz ve ark. (2007) kansellöz ve kortikal bovin kemik, organik bovin kemik, inorganic bovine kemik, hidroksilapatite, demineralize dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogreftlerinin yüzey özelliklerini karşılaştırmışlardır. DFDB ve kansellöz organik bovin kemiğin porözitesinin kortikal organik bovin kemikten daha fazla olduğunu, HA'te hiç olmadığını rapor etmişlerdir (76).

İlgenli ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada 22 hastada 28 kemik içi defekti DDKKA+TZP ve sadece TZP ile doldurmuşlardır. 18 aylık radyografik ve klinik takip sonrası DDKKA+TZP karışımının daha iyi sonuç verdiğini rapor etmişlerdir (77).

Wiltfang ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada 24 domuzun alın kemiğinden oluşturdukları defekte otojen kemik, β -trikalsiyum fosfat, bovin kansellöz blok, bovin kollajen sponge, 2 farklı şekilde hazırlanmış (Curasan, 3i) TZP uygulanmıştır. Bu çalışmada TZP'nin çeşitli gruplarda düzenli etki göstermediğini, otojen greftte 3i modeliyle hazırlanan TZP'nin başlangıçta önemli etki gösterdiğini, ksenojenik kemik greftleriyle kullanıldığında istenilen etkiyi göstermediğini hatta yan etkilerinin olduğunu, bununla ilgili daha fazla çalışma gerektiğini rapor etmişlerdir (39).

Jakse ve ark. (2003) 12 koyuna otojen iliak kemik grefti (kontrol grubu) ve otojen iliak kemik grefti+TZP (test grubu) kullanarak bilateral sinüs yükseltme operasyonu uygulamışlardır. 4 ve 12 hafta sonra her bölgeden kemik biyopsisi almışlardır. 4 hafta sonra kontrol grubunda yeni oluşan kemik oranı %26.1 iken test grubunda %29.2 olarak bulunmuştur. 12 hafta sonra kontrol grubunda %46.9 iken test grubunda %51.1 olarak bulmuşlardır. Greft ile yeni kemik arasındaki kontakt alanı 4 hafta sonra kontrol grubunda %73.0 iken test grubunda %78.5; 12 hafta sonra kontrol grubunda %87.2 iken test grubunda %90.1 olarak bulmuşlardır. Böylece iki grup arasında önemli bir fark olmadığını belirtmişlerdir (78).

İmplant yerleştirilmesi sırasında sinüs membranı zedelene hastalardan alınan sinüs membran biyopsi örneklerinden ve endoskopik incelemelerden elde edilen bilgilere göre; sinüs membranının ışık mikroskobu düzeyinde hiçbir morfolojik değişiklik göstermediği, kollumnar silier epitelde ve salgısal goblet hücrelerinin mukus üretiminde hiçbir değişikliğin olmadığı, bazen sinüs membranı boyunca yabancı cisim migrasyonunun meydana gelebileceği rapor edilmiştir (6). Raghoobar ve ark (2000)yaptıkları çalışmada %26 oranında sinüs membranında perforasyon meydana gelmiştir (31).

Jensen ve arkadaşları 98 hastada 128 sinüs yükseltme işlemi ve 34 nazal yükseltme işlemi gerçekleştirmişlerdir. 45 vakada (%35) sinüs membran perforasyonu olmuştur. 65 sinüs yükseltme işleminin 18'i (%28) parsiyel dişsiz hastalarda, 63 sinüs yükseltme işleminin 4'ü (%6) tam dişsiz hastalarda intraoperatif olarak ciddi kanama problemi gözlemişlerdir. Araştırmacılar dişli çenelerdeki kanama potansiyelinin fazla olmasının nedeninin dişli çenelerdeki vaskülarizasyonun fazla olmasına bağlamaktadırlar (79).

Yaptığımız çalışmada 1 vakada sinüs membran perforasyonu meydana gelmiştir. Cerrahi teknik olarak maksillanın ön duvarındaki kemiğin inceltilmesiyle maksiller sinüse giriş penceresi açılmasının perforasyon oranını azalttığını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda rezorbe ve sarkmış maksiller sinüsü bulunan, maksiller posterior bölgede dişsizliği olan hastalarda doğal mineralize hidroksilapatit ve doğal mineralize hidroksilapatit + TZP kullanılarak maksiller sinüs yükseltme operasyonu gerçekleştirerek iki gruptaki iyileşmeyi karşılaştırdık.

Rezorbe maksiller posterior bölgeye dental implant yerleştirmek için yapılan maksiller sinüs yükseltme operasyonunun uygun bir yöntem olduğu gözledik.

Yaptığımız çalışmada 22 adet sinüs yükseltme işlemi uygulanmıştır. Bu işlemler sırasında 1 vakada sinüs membranında küçük çapta perforasyon meydana gelmiştir. Operasyon esnasında ve operasyon sonrasında kanama problemi gözlenmemiştir ancak dişli hastalarda yapılan sinüs yükseltme operasyonunda vaskülaritenin daha iyi olduğu gözlenmiştir.

22 sinüs yükseltme işleminde ortalama 10.6 mm kemik yüksekliği sağlandı. Doğal mineralize hidroksilapatit ve Doğal mineralize hidroksilapatit +TZP kullanılarak yapılan maksiller sinüs yükseltme işleminde implant uygulamak için yeterli kemik oluştuğu gözlemlendi.

Greft materyaline TZP karıştırılmasıyla operasyon sırasında greftin daha kolay manupule edildiği gözlemlendi. Sadece doğal mineralize hidroksilapatit kullanılan operasyonlarda ise greftin kaviteye uygulanması sırasında partiküllerin dağıldığı gözlemlendi. Bunun nedeni olarak TZP'nin greft parçacıklarını birbirine birleştirdiği düşünüldü.

Maksiller sinüs yükseltme işleminde doğal mineralize hidroksilapatit uygulanan hastalardan 8 ay sonra elde edilen preparatlarda yeni oluşan kemik trabeküllerinin osteoid dokudan ibaret olduğu lamelli yapının tam şekillenmediği, buna karşın doğal mineralize hidroksilapatit+TZP uygulanan ve 4 ay sonra elde edilen preparatlarda ise yeni oluşan kemik trabeküllerinde kalsifikasyon ve lamelleşmenin muntazam olduğu yani matür kemiğin tam şekillendiği kısaca TZP uygulamasının matür kemik oluşumunu hızlandırdığı, greftleme sonrası iyileşme süresini kısalttığı kanaatine varıldı.

Bunula birlikte TZP uygulamak için hastadan kan alınması, laboratuvar şartlarında TZP'nin hazırlanması için gereken zaman operasyon hazırlık süresini uzatmaktadır.

Özet olarak TZP karıştırarak uygulanan doğal mineralize hidroksilapatit greftlerinin sinüs yükseltme operasyonundan sonra 4. ayda ulaştığı kemikleşme seviyesinin sadece doğal mineralize hidroksilapatit greftinin kullanıldığı sinüs yükseltme operasyonundan sonra 8. ayda ulaştığı kemikleşme seviyesinden daha iyi olduğu histolojik olarak gözlemlendi ancak kemikleşme seviyelerinin istatistiksel analizinde anlamlı bir fark bulunmadığı saptandı.

KAYNAKLAR

1. Tuskan C, Yaltırık M.: Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Biyomateryaller, İstanbul 2002 İstanbul Üniv. Yayınları,1-60
2. Bloom W, Fawcet DA.: Textbook of Histology, Japan 1975 W. B. Saunders Company, 244-282
3. Garg A.: Bone Biology, Harvesting, Grafting for Dental Implants: Rationale and Clinical Applications. Florida, 2004 Quintessence Publishing Co,3-56
4. Eşrefoğlu M.: Genel ve Özel Histoloji, Malatya, 2004 Pelikan Yayıncılık,110
5. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO.: Temel Histoloji, Aytekin Y, İstanbul, 1998 Barış Kitapevi, 132-146
6. Ackermann KL.: The Sinus Bone Graft, Jensen OT, Chicago,1999 Quintessence Publishing.1-45
7. Erdoğan D, Hatipoğlu M, Ilgaz C.: Genel Histoloji, Ankara, 1999 Hatipoğlu Yayınevi, 107-117
8. Türker M, Yücetaş Ş.: Ağız Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi, Ankara, 1999 Atlas Kitapçılık, 426-433
9. Caranza FA, Newman MG, Takei HH.: Carranza's Clinical Periodontology ,9. Edition, 2002 USA WB. Saunders Co.,812-819
10. Fonseca RJ.: Maxillary Sinus Grafts and Implants, Ness G: Oral and Maxillofacial Surgery, First Edition, Volume 7, 2000 Pennsylvania, WB. Saunders Company 261-273
11. Grageda E. Platelet-Rich plasma and bone graft materials: a review and a standardized research protocol, Implant Dentistry, 2004; 13 (4):301–308
12. Efeoğlu A, Periodontal Kemik Cerrahisi. http://www.istanbul.edu.tr/dishekimligi/notlar/Periodontal_Kemik_Cerrahisi.pdf, 24.3.2008
13. Marx ER, Garg AK.: Dental and Craniofacial Applications of Platelet-Rich Plasma, China, 2005 Quintessence Publishing Co.3-65
14. Marx ER.; Platelet-Rich plasma: evidence to support its use. J Oral Maxillofac Surg 2004;62:489-496
15. Lozada JL, Caplanis N, Proussaefs P, Willardsen J, Kammeyer G, Platelet-Rich plasma application in sinus graft surgery: Part 1 Background and Processing Techniques, Journal of Oral Implantology 2001;27:38-42

- 16.** Tözüm T, Demiralp B.: Platelet-Rich plasma: a promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc* 2003; 69(10):664
- 17.** Appel Tr, Pöttsch B, Müller J. Comparison of three different preparations of platelet concentrates for growth factor enrichment. *Clin Oral Impl Res* 2002; 13:522–528
- 18.** Santos-Morales.: *Reserch Advances and Clinical Practice in Periodontics: ridging the Gap*, Philippines, 2006 (Chapter 11), 95-102
- 19.** Kroese-Deutman HC, Vehof JWM, Spauwen PHM, Stoelinga PJW. Orthotopic bone formation in titanium fiber mesh loaded with platelet-rich plasma and placed in segmental defects. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008; 37: 542–549
- 20.** Pryor ME, Polimeni G, Koo KT, et al. Analysis of rat calvaria defects implanted with a platelet-rich plasma preparation: histologic and histometric observations, *J Clin Periodontol* 2005; 32: 966–972
- 21.** Landesberg R, Rot M, Glickman RS. Quantification of Growth Factor Levels Using a Simplified Method of Platelet-Rich Plasma Gel Preparation. *J Maxillofac Surg* 2000;58:297–300
- 22.** Plachokovan AS, Nikolidakisn D, Mulder J et al. Creugers Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review. *Clin Oral Impl Res* 2008;19:539–545
- 23.** Watzek G, Weber R, Bernhart Th, Ulm Ch, Haas R. Treatment of patients with extreme maxillary atrophy using sinus floor augmentation and implants: preliminary results. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27: 428–434.
- 24.** Jung JH, Choi BH, Jeong SM. A retrospective study of the effects on sinus complications of exposing dental implants to the maxillary sinus cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:623–5
- 25.** Mazor Z, Peleg M, Garg AK, Luboshitz J. Platelet-Rich plasma for bone graft enhancement in sinus flor augmentation with simultaneous implant placement: patient series study. *Implant Dentistry* 2004; 13 (1): 65-72
- 26.** Jan Lindhe. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 4th edition, UK, 2003 Blackwell Publishing Ltd 662-674
- 27.** Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Cho SC. Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 2002; 22:45–53

- 28.** Cordaro L. Bilateral simultaneous augmentation of the maxillary sinus floor with particulated mandible. Report of a technique and preliminary results. *Clin Oral Impl Res* 2003; 14: 201–206
- 29.** Misch C.E, Dental implant protezler, Kutay Ö, İstanbul, 2009 Nobel Tıp Kitabevleri, 265-280
- 30.** Krennmair G, Krainhöfner M, Maier H. Computerized tomography-assisted calculation of sinus augmentation volume. *The International journal of oral and maxillofacial implants* 2006;21:907–913
- 31.** Raghoobar GM, Timmenga NM, Reintsema H, Stegenga B, Vissink A. Maxillary bone grafting for insertion of endosseous implants: results after 12–124 months. *Clin Oral Impl Res* 2001; 12: 279–286
- 32.** Özyuvacı H, Bilgiç B, Firatlı E. Radiologic and histomorphometric evaluation of maxillary sinus grafting with alloplastic graft materials. *J Periodontol* June 2003;74: 909–915
- 33.** Bergh JP, Bruggenkate CM, Disch FJM, Tuinzing DB. Anatomical aspects of sinus floor elevations. *Clin Oral Impl Res* 2000; 11: 256–265
- 34.** Kaban LB, Pogrel MA, Perrot DH. *Complications in Oral and Maxillofacial Surgery, USA, 1997* W.B. Saundera Company 354-355
- 35.** Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S, Edelhoff D. Maxillary sinus augmentation using xenogenic bone substitute material Bio-Oss in combination with venous blood. A histologic and histomorphometric study in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2000 Jun;11(3):217–29.
- 36.** Wheeler S. Sinus augmentation for dental implants: the use of alloplastic materials. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:1287–1293
- 37.** Browaeys H, Bouvry P, Bruyn H. A literature review on biomaterials in sinus augmentation procedures. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2007; 9: 3,166-177
- 38.** Handschel J, Simonowska M, Naujoks C, Depprich RA, Ommerborn MA, Meyer U. A histomorphometric meta-analysis of sinus elevation with various grafting materials. *Head and Face Medicine* 2009, 5:12,1-10
- 39.** Wiltfang J, Kloss FR, Kessler P. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects an animal experiment. *Clin Oral Impl Re* 2004; 15: 187–193

40. Dugrillon A, Eichler H, Kern S, Klüter H. Autologous concentrated platelet-rich plasma (cTZP) for local application in bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31: 615–619
41. Luo P, Trauner K. Calcium-Based Neutral and bioresorbable self-setting injectable bone putty. Berkeley Advanced Biomaterials, Inc. San Leandro. <http://sterling1surgica.com>, 12.09.2007
42. Bodner L. Osseous regeneration in the jaws using demineralized allogenic bone implants. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 1998; 26:116-120.
43. Schmitt JM, Buck DC, Joh SP, Lynch SE, Hollinger JO. Comparison of porous bone mineral and biologically active glass in critical-sized defects. *J Periodontol* 1998; Nov;69(11):1312–4.
44. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60:1176–1181.
45. Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series. *J Periodontol* 2000;71(10):1654–61.
46. Pieri F, Lucarelli E, Corinaldesi G, et al. Effect of mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on the healing of standardized bone defects in the alveolar ridge: a comparative histomorphometric study in minipigs. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67:265–272
47. Pieri F, Lucarelli E, Corinaldesi G, Iezzi G, Piattelli A, Giardino R. Mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma enhance bone formation in sinus grafting: a histomorphometric study in minipigs. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 539–546
48. Stavropoulos A, Kostopoulos L, Nyengaard RJ, Karring T. Deproteinized bovine bone (Bio-Oss) and bioactive glass (Biogran S) arrest bone formation when used as an adjunct to guided tissue regeneration (GTR) An experimental study in the rat. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 636–643
49. MacNeill SR, Cobb CB, Rapley JW, Alan GG, Spencer PS. In vivo comparison of syntheticosseous graft material and preliminary study. *Clin Periodontol* 1999; 26: 239-245
50. Haas R, Donath K, Födinger M, Watzek G. Bovine hydroxyapatite for maxillary sinus grafting: comparative histomorphometric findings in sheep. *Clin Oral Impl Res* 1998; 9: 107- 116

51. Scarano A, Degidi M, Iezzi G, Pecora G, Piattelli M, Orsini G. Maxillary sinus augmentation with different biomaterials: a comparative histologic and histomorphometric study in man. *Implant Dentistry* 2006 (15):2;197-207
52. Moy P. K, Lundgren S, Holmers RE. Maxillary sinus augmentation : histomorphometric analysis of graft materials for maxillary sinus floor augmentation. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1993;51:857-862
53. Öz D. Demineralize Kemik Matrisi Partikülleri İçeren Kalsiyum Sülfat Esaslı Putty ile β -TCP granüllerinin Kemik İç Kavitelere İyileşme Üzerine Etkilerinin Histopatolojik Olarak Karşılaştırılması, Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır, 2005
54. James D, Kassolis JD, Reynolds MA. Evaluation of the adjunctive benefits of platelet-rich plasma in subantral sinus augmentation. *J Craniofac Surg* 2005 Mar;16(2):280–7.
55. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM. Platelet-rich plasma growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:638–46
56. Nounbissi SS, Lozada JL, Boyne PJ, et al. Clinical, histologic, and histomorphometric evaluation of mineralized solvent-dehydrated bone allograft (Puros) in human maxillary sinus grafts. *J Oral Implantol* 2005;31(4):171–9.
57. Valentini P, Abensur D, Densari D, Graziani JN, Hammerie C. Histological evaluation of Bio-Oss in a 2- stage sinus floor elevation and implantation procedure A human case report. *Clin Oral Impl Res* 1998;9:59-64
58. Wheeler DL, Stokes K E, Hoellric RG, Chamberland DL, McLoughlin SW. Effect of bioactive glass particle size on osseous regeneration of cancellous defects. *J Biomed Mater Res* 1998; 41: 527–533,.
59. Velich N, Ne'meth Z, Hrabák K, Suba Z, Szabo G. Repair of bony defect with combination biomaterials. *J Craniofac Surg* 2004;15;1
60. Choukroun J, MD, Diss A, Simonpieri A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:299–303
61. Jensen TB, Rahbek O, Overgaard S, Sriballe K. Platelet rich plasma and fresh frozen bone allografts enhancement of implant fixation an experimental study in dogs. *Journal of Orthopaedic Research* (2004); 22:653–658

62. Eun-Seok K, Eun-Jin P, Pill-Hoon C. Platelet concentration and its effect on bone formation in calvarial defects: An experimental study in rabbits. *The Journal of Prothetic Dentistry* 2001;86 (4):428–33
63. Çetin Ç. Kemik Defektlerinin İyileşmesinde Non-rezorbe Biyomateryaller ile Trombositten Zengin Plazma ve Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu 'nun Etkilerinin Deneysel Olarak Araştırılması Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır, 2008
64. Schegel AK. Long term results with Bio-Oss Bio Oss Bone Replacement materials *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin* 1996;106; 141-149
65. Velich N, Németh Z, Toth C, Szabo G. Long-term results with different bone substitutes used for sinus floor elevation. *The Journal of Craniofacial Surgery* January 2004; 15:1,38-41
66. Skoglund A, Hising P, Young C. A clinical and histologic examination in humans of the osseous response to implanted natural bone mineral. *Int j Oral Maxillofacial Implants* 1997;12;194-199
67. Döri F, Huszar T, Nikolidakis D, et al. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intra-bony defects treated with a natural bone mineral and a collagen membrane. *J Clin Periodontal* 2007; 34: 254–261.
68. Galindo-Moreno P, Ávila G; Fernández-Barbero JE. Evaluation of sinus floor elevation using a composite bone graft mixture. *Clinical Oral Implants Research*. 2007; 18: 3, 376–382
69. Schlegel KA, Zimmermann R, Thorwarth, Neukam FM, Klöngnoi B. Sinus floor elevation using autogenous bone or bone substitute combined with platelet-rich plasma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104:15-25
70. Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Cho SC. Effect of Platelet-Rich Plasma on Bone Growth and Osseointegration in Human Maxillary Sinus Grafts: Three Bilateral Case Reports. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 2002; 22:45–53
71. Karabuda C, Ozdemir O, Tosun T, Anil A, Olgaç V. Histological and clinical evaluation of 3 different grafting materials for sinus lifting procedure based on 8 cases. *J Periodontol* 2001;72(10):1436–42
72. Wiltfang J, SchlegelKA, Schultze-Mosgau S. Sinus floor augmentation with b-tricalciumphosphate (b-TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? *Clin. Oral Impl Res* 2003; 14: 213–218

- 73.**Furst G, Gruber R, Tangl S. Sinus grafting with autogenous platelet-rich plasma and bovine hydroxyapatite. A histomorphometric study in minipig. *Clin Oral Impl Res* 2003;14: 500–508
- 74.**Kim SG, Yang SJ, Oh SY, Park SB, Lim CS, Yun KH. Clinical evaluation of graft materials in sinus grafting. *The Korean Academy of Oral and Maxillofacial Implantology* 2007(11): 3; 38-45
- 75.**Antoun H, Bouk H, Ameer G. Bilateral sinus graft with either bovine hydroxyapatite or tricalcium phosphate in combination with platelet-rich plasma: a case report *Implant Dentistry* 2008 (17): 3; 350-359
- 76.**Cruz GA, Toledo S, Sallum OEA, Lima AFM. Morphological and chemical analysis of bone substitutes by scanning electron microscopy and microanalysis by spectroscopy of dispersion energy. *Braz Dent J* 2007 18(2): 129-133.
- 77.**Ilgenli T, Dündar N, İlhan Kal B. Demineralized freeze-dried bone allograft and platelet-rich plasma vs platelet-rich plasma alone in infrabony defects: a clinical and radiographic evaluation. *Clin Oral Invest* 2007;11:51-59
- 78.**Jakse N, Tangl S, Gilli R, et al. Influence of TZP on autogenous sinus Grafts An experimental study on sheep. *Clin Oral Impl Res* 2003; 14: 578–583
- 79.**Jensen J, Sindet-Pedersen S, Oliver AJ: Varying treatment strategies for reconstruction of maxillary atrophy with implants: Results in 98 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:210

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Malatya'da doğdum. Arapgir 19 Mayıs İlkokulu'ndan 1991 yılında, Malatya Atatürk Ortaokulu'ndan 1994 yılında, 1997 yılında Malatya Fen Lisesinden mezun oldum. 1998 yılında kazandığım Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden 2003 yılında mezun oldum. 2005 güz döneminde Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora eğitimime başladım. 25 Eylül 2007 tarihinde yeterlilik sınavını verdim. Evliyim.