

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI
VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**SİNÜS TABANI GREFTLEMESİ VE EŞ ZAMANLI
İMLANT YERLEŞTİRME İŞLEMLERİNDE SİĞİR
KAYNAKLI SPONGİOZ HİDROKSİAPATİT BLOK VE
GRANÜL HİDROKSİAPATİT GREFT
MATERYALLERİNİN DENEYSEL OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dt. Mehmet Emre BENLİDAYI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet KÜRKÇÜ

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından DHF2004D6
nolu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No:

ADANA - 2008

KABUL VE ONAY FORMU

Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Sinüs Tabanı Greftlemesi ve Eş Zamanlı İmplant Yerleştirme İşlemlerinde Sığır Kaynaklı Spongioz Hidroksiapatit Blok ve Granül Hidroksiapatit Greft Materyallerinin Deneysel Olarak Karşılaştırılması” adlı çalışma aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 17/10/2008

İmza

Doç. Dr. Mehmet KÜRKÇÜ
Çukurova Üniversitesi
Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. Emin ESEN
Çukurova Üniversitesi

İmza

Doç. Dr. Alper ALKAN
Erciyes Üniversitesi

İmza

Doç. Dr. Yakup ÜSTÜN
Çukurova Üniversitesi

İmza

Doç. Dr. Oğuz YOLDAŞ
Çukurova Üniversitesi

Yukarıdaki tez, Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Halil KASAP
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tezimin başlangıcından bitim aşamasına kadar beni destekleyen, bana güvenen, değerli bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet KÜRKÇÜ'ye,

Mesleki eğitimim ve doktora eğitimim süresince değerli bilgilerini benden hiçbir zaman esirgemeyen ve üzerimde önemli emeği bulunan sayın hocam Prof. Dr. Emin ESEN'e,

Değerli bilgileri ve yardımları ile mesleki eğitimim ve doktora eğitimim üzerinde önemli katkıları olan, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli ağabeyim Doç. Dr. Yakup ÜSTÜN'e,

Bu çalışmanın cerrahi operasyonlarındaki yardımlarından dolayı Dr. Attila ÖZ'e, Histolojik preperatların boyanmasındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Sait POLAT'a,

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde önemli katkıları olan başta Vet. Hek. Dr. Kenan DAĞLIOĞLU olmak üzere tüm TIBDAM personeline,

Tezimin istatistiksel değerlendirmesini yapan Dr. Yaşar SERTDEMİR'e,

Tez çalışmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarım Dt. Özgür ERDOĞAN, Dt. Alper YILDIZ, Dt. Ulaş GÖRMEZ, Dt. Burcu ÇAM, Dt. İbrahim DAMLAR, Dt. Ufuk GÜRSESLİ, Dt. Ufuk TATLI, Dt. Şule Nur KURT ve Dt. Mert SANRI'ya,

Mesleki ve doktora eğitimim üzerinde önemli katkıları ve emekleri olan bütün hocalarıma,

Manevi destekleri ile her zaman yanımda olan sevgili arkadaşlarım Dt. A. Şehnaz İŞÇİ, Dt. Neslin AYTUTULDU ve Dt. Ahmet ÖZKÖMÜR'e

Bugünlere gelmemde en büyük destekçilerim olan anneme, babama ve kardeşime,

İyi günde ve kötü günde her zaman yanımda olan, doktora eğitimim süresince her türlü sıkıntıyı benimle paylaşan sevgili eşim Dr. İlke COŞKUN BENLİDAYI'ya,

Sevgi, saygı ve tüm içtenliğimle,

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Sinüs Tabanı Greftlemesinin Endikasyonları ve Kontrendikasyonları	4
2.3. Kemik Greftinin İyileşme Mekanizması	5
2.3.1. Birleşme	5
2.3.2. Yer Değiştirme	6
2.3.3. Şekillenme	6
2.3.4. Bölgesel Hızlandırıcı Fenomen	6
2.4. Biyolojik Faktörlerin Kemik Greftinin Başarısı Üzerine Etkisi	8
2.5. Kemik Dayanıklılığının Fiziksel Belirleyicileri	9
2.6. Mekanik Olmayan Ajanların ve Faktörlerin Greft İyileşmesi Üzerine Etkisi	9
2.6.1. Pozitif Etki	9
2.6.2. Farmakolojik Ajanlar	10
2.6.3. Negatif Etki	10
2.7. Greft ve İmplant Entegrasyonunun Temel Prensipleri	11
2.7.1. Serbest Otojen Kemik Greftinin İyileşmesi	12
2.7.1.1. Kansellöz Kemik Greftleri	13
2.7.1.2. Kortikal Kemik Greftleri	13
2.7.2. Greftin Başarısını ve Devamlılığını Etkileyen Faktörler	14
2.7.2.1. Vasküler Destek	14
2.7.2.2. Stabilite	14
2.7.2.3. Biyoyumluluk	14
2.7.2.4. Yumuşak Dokunun İçeri Büyümesinin Engellenmesi	15
2.7.2.5. Yüklenme	15
2.8. Kemik Greft Materyallerinin Etki Şekline Göre Sınıflandırılması	15
2.8.1. Osteokondüksiyon	16
2.8.2. Osteoindüksiyon	18
2.8.3. Osteogenezis	19
2.9. Sinüs Tabanı Greftlemesinde Başarıyı Sağlayan Faktörler	19
2.10. Otojen Greftlerin Sinüs Tabanı Greftlemesinde Kullanımı	20
2.10.1. İntra Oral Donör Alanlar	21
2.10.1.1. Mandibuler Simfiz	21
2.10.1.2. Mandibuler Ramus	22

2.10.2. Ekstraoral Donör Alanlar	24
2.10.2.1. İliak Krest	24
2.10.2.2. Tibia	25
2.10.2.3. Kalvaryum	25
2.11. Allojenik Greftlerin Sinüs Tabanı Greftlemesinde Kullanımı	26
2.12. Alloplastik Greftlerin Sinüs Tabanı Greftlemesinde Kullanımı	27
2.12.1. Pöröz HA	28
2.12.2. Beta Trikalsiyum Fosfat	28
2.12.3. Biyoaktif Cam	29
2.13. Ksenogreftlerin Sinüs Tabanı Greftlemesinde Kullanımı	30
2.13.1. Ksenogreft Etrafında Yeni Kemik Oluşumu	31
2.13.2. Sığır Kaynaklı HA'nın Klinik ve Deneysel İncelemesi	32
2.14. Sinüs Tabanı Greftlemesinde Eş Zamanlı veya Geç Dönem Dental İmplant Yerleştirilmesi	34
2.15. İmplant Stabilizasyonunun ve Osseoentegrasyonunun Rezonans Frekans Analiz Yöntemi ile Değerlendirilmesi	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Hayvanlar	42
3.2. Anestezi ve Medikasyon	42
3.3. Cerrahi Protokol ve Rezonans Frekans Ölçümleri	43
3.4. Histomorfometri	48
3.5. İstatistiksel Analiz	52
4. BULGULAR	53
4.1. Rezonans Frekans Analizi	53
4.2. Histomorfometrik Bulgular	54
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	68
7. KAYNAKLAR	69
8. ÖZGEÇMİŞ	79

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Sığır kaynaklı HA. (A) Granül HA, (B) Blok HA	30
Şekil 2.2 RFA ölçümünde kullanılan (A) Osstell cihazı ve (B) transdüser	37
Şekil 3.1 Cerrahi operasyonun şematik görüntüsü. Siyah ok: kemik pencere, kırmızı ok: implant, mavi ok: infraorbital foramen	43
Şekil 3.2 Operasyon sırasındaki görüntü. (A) İnsizyon, (B) Kemik pencere	44
Şekil 3.3 Granül HA ile greftlenen sinüs içerisine implantın yerleştirildiği operasyon görüntüsü	45
Şekil 3.4 Blok HA ile greftlenen sinüs içerisine implantın yerleştirildiği operasyon görüntüsü	46
Şekil 3.5 Osstell cihazı yardımı ile implant stabilizasyonunun ölçümü	47
Şekil 3.6 Vakumlu dehidratasyon ve infiltrasyon ünitesi	48
Şekil 3.7 Işıklı polimerizasyon ünitesi	49
Şekil 3.8 Örnekleri lama yapıştırma ünitesi	49
Şekil 3.9 Hassas kesme cihazı	50
Şekil 3.10 Mikro aşındırma ünitesi	51
Şekil 3.11 Histomorfometrik analiz istasyonu	52
Şekil 4.1 GHA ve BHA içerisine yerleştirilen implantların ortalama ISQ değerlerinin karşılaştırılması	53
Şekil 4.2 Rezidüel kemik ve augmente edilmiş alanda BIC yüzdesi	54
Şekil 4.3 GHA ile greftlenen sinüs içerisine yerleştirilen implanttan elde edilen dekalsifiye edilmemiş longitudinal kesit. RK: rezidüel kemik, GHA: granül HA, YK: yeni kemik. Toluidine mavisi, 4x	55
Şekil 4.4 BHA ile greftlenen sinüs içerisine yerleştirilen implanttan elde edilen dekalsifiye edilmemiş longitudinal kesit. BHA: blok HA, YK: yeni kemik. Toluidine mavisi, 4x	55
Şekil 4.5 A Sinüs tabanı greftlemesinden 6 ay sonra GHA etrafında oluşan yeni kemiğin dekalsifiye edilmemiş histolojik kesit görüntüsü. GHA: granül HA, YK: yeni kemik. Toluidine mavisi, 4x	57
Şekil 4.5 B Sinüs tabanı greftlemesinden 6 ay sonra BHA etrafında oluşan yeni kemiğin dekalsifiye edilmemiş histolojik kesit görüntüsü. BHA: blok HA, YK: yeni kemik. Toluidine mavisi, 4x	57

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Mandibuler donör alanların karşılaştırılması	23
Çizelge 4.1 Sinüs tabanı greftlemesinden 6 ay sonra GHA ve BHA gruplarının histomorfometrik analiz sonuçları	56

KISALTMALAR DİZİNİ

β TCP:	Beta trikalsiyum fosfat
BHA:	Blok hidroksiapatit
BHF:	Bölgesel hızlandırıcı fenomen
BIC:	Kemik-implant kontağı
BMP:	Kemik şekillendirici protein
cc:	Santimetre küp
DFDB:	Demineralize dondurulmuş–kurutulmuş kemik
FB:	Dondurulmuş kemik
FDB:	Dondurulmuş kurutulmuş kemik
GHA:	Granül hidroksiapatit
HA:	Hidroksiapatit
HIV:	Human immune deficiency virus
ISQ:	İmplant stabilizasyon oranı
im:	İntramusküler
iv:	İntravenöz
kg:	Kilogram
mg:	Miligram
ml:	Mililitre
μ m:	Mikrometre
RFA:	Rezonans frekans analizi
SM:	Schneiderian membranı
TIBDAM:	Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi

ÖZET

Sinüs Tabanı Greftlemesi ve Eş Zamanlı İmplant Yerleştirme İşlemlerinde Sığır Kaynaklı Spongioz Hidroksiapatit Blok ve Granül Hidroksiapatit Greft Materyallerinin Deneysel Olarak Karşılaştırılması

Maksiller sinüs tabanı greftlemesi, implant yerleştirilmeden önce veya yerleştirme sırasında, posterior maksiller bölgedeki yetersiz kemik yüksekliğini arttırmak için uygulanan cerrahi işlemdir. Sığır kaynaklı granül hidroksiapatitin (GHA) sinüs tabanı greftlemesindeki başarısı birçok deneysel ve klinik çalışmalarda rapor edilmiştir. Sinüs tabanı greftlemesinde kullanılan solid yapıdaki sığır kaynaklı blok HA'nın (BHA) implant stabilizasyonu, osseoentegrasyonu ve yeni kemik oluşumu üzerindeki etkileri, GHA'ya göre avantajları ve dezavantajları literatürde henüz yeterli cevabın bulunamadığı bir konudur. Araştırmamızda sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant yerleştirme işlemlerinde iki farklı formdaki sığır kaynaklı HA greft materyallerinin başarısı rezonans frekans analizi (RFA) ve histomorfometrik yöntemler ile karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmada 12 adet erişkin domuz kullanıldı. Ekstraoral yaklaşım ile domuzların maksiller sinüs membranları bilateral olarak eleve edildi. Bir taraftaki sinüs tabanı 3cc sığır kaynaklı GHA ile diğer taraftaki sinüs tabanı sığır kaynaklı spongioz BHA (20x20x10mm) ile greftlendi. Greftlenen her sinüs içerisine eş zamanlı birer adet dental implant ekstraoral yoldan yerleştirildi. Altı aylık iyileşme döneminin ardından hayvanlar sakrifiye edildi. İmplantların stabilizasyonları yerleştirildiği anda ve 6 aylık iyileşme döneminin ardından RFA yöntemi ile değerlendirildi. Sakrifikasyon aşamasında implantlar çevresindeki kemik-greft dokusu ile birlikte blok halinde çıkartıldı. Histomorfometrik analiz için dekalsifiye edilmemiş kesitler hazırlandı. Veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

Bu çalışmada kullanılan her iki sığır kaynaklı HA greft aynı materyalden üretilmesine rağmen, greft formu implantların osseoentegrasyonu üzerinde etkili olmuştur. Sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant yerleştirme işleminde 6 aylık iyileşme süresinin ardından sığır kaynaklı GHA içerisine yerleştirilen implantlar, sığır kaynaklı spongioz BHA içerisine yerleştirilen implantlara kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek stabilizasyon ve osseoentegrasyon değeri göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: histomorfometri, implant, rezonans frekans analizi, sığır kaynaklı HA, sinüs tabanı greftlemesi

ABSTRACT

Experimental Comparison of Bovine Derived Block Hydroxyapatite and Granule Hydroxyapatite Graft Materials in Sinus Augmentation and Simultaneous Implant Placement Procedures

Maxillary sinus augmentation is a surgical procedure, which is performed in order to increase the inadequate bone height in posterior maxillary region prior to or in conjunction with implant placement. The success of bovine derived granule hydroxyapatite (GHA) in sinus augmentation was reported in most of experimental and clinical studies. The effects of solid bovine derived block HA (BHA) on implant stabilization, osseointegration, new bone formation and advantages and disadvantages of BHA when compared with GHA in sinus augmentation procedure are not clear in the literature. In this research, the success of two different forms of bovine derived HA in sinus augmentation and simultaneous implant placement procedures were compared by means of resonance frequency analysis (RFA) and histomorphometric methods.

In this study, 12 adult domestic pigs were used. The maxillary sinus membranes of the pigs were elevated bilaterally via extraoral route. One sinus of each pig was grafted with 3cc bovine-derived GHA, the other with bovine-derived spongiosa BHA (20x20x10mm). One dental implant was placed simultaneously per grafted sinus via extraoral route. The animals were sacrificed after 6 months of healing. Primary and secondary implant stability were measured by RFA. The implants and bone-graft complex around implants were removed in block forms. Undecalcified sections were prepared for histomorphometric analysis. The data were analyzed statistically.

Although both bovine derived HA grafts used in this study are manufactured from the same materials, the form of the grafts influenced osseointegration of the implants. The implants placed into bovine derived GHA showed better stabilization and osseointegration when compared to the implants placed into bovine derived BHA in sinus augmentation and simultaneous implant placement procedures after 6 months of healing.

Key words: histomorphometry, implant, resonance frequency analysis, bovine derived HA, sinus augmentation

1. GİRİŞ

Posterior maksiller bölgedeki alveolar kretin yaşla birlikte rezorbe olması ve maksiller sinüsün bu yöne doğru büyüme göstermesi implant yerleştirme işlemini, bu bölgedeki yetersiz kemik yüksekliğinden dolayı problemli hale getirmektedir. Bu nedenle, implant yerleştirebilmek için maksiller sinüs tabanında cerrahi girişim yapılması gerekmektedir. Maksiller sinüs tabanı greftlemesi, posterior maksiller bölgede implant yerleştirmek için yetersiz olan kemik yüksekliğini arttırmayı sağlayan cerrahi bir işlemdir. Bu bölgeye implant yerleştirilmesi için yapılan sinüs tabanı greftleme işlemi ilk kez Boyne ve James¹ ve Tatum² tarafından tanımlanmıştır. Bu cerrahi girişim ile posterior maksillada kemik yüksekliğini arttırarak implant yerleştirmek mümkün hale gelmektedir.

Sinüs tabanı greftlemesinde kullanılacak olan materyal seçimi günümüzde halen tartışmalı olan bir konudur. Bu amaç için kullanılan birçok greft materyali vardır. Bunlar arasında, osteokondüktif ve osteoindüktif potansiyele sahip olan otojen greft başarılı klinik sonuçları nedeniyle de ilk tercih edilen materyaldir³. Ancak tüber maksilla, retromolar bölge ve simfiz gibi intraoral bölgelerden alınan greftler hacimsel olarak bu işlem için yetersizdir. İliak krest gibi ağız dışı bölgelerden greft alınması; genel anestezi ihtiyacı, ikinci bir cerrahi girişim gerektirmesi, donör alan morbiditesi, fonksiyon kaybı, iyileşme periyodunun uzaması ve tedavi maliyetinin artması gibi birçok dezavantajı da beraberinde getirmektedir⁴. Bu nedenle, otojen grefte alternatif olabilecek greft materyallerinin bu amaç için kullanımı çoğu zaman tercih edilmektedir.

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemiğin sinüs tabanı greftlemesinde kullanımının başarısız sonuçlar verdiği gösterilmiştir⁵⁻⁷. Buna ek olarak, bu greft materyalinin kullanımı ile bazı enfeksiyon hastalıklarının geçiş riski de söz konusudur.

Pöröz hidroksiapatit (HA), trikalsiyum fosfat ve biyoaktif cam gibi alloplastik kemik greft materyallerinin sinüs tabanı greftlemesinde kullanımı ile olumlu sonuçlar elde edilmiştir⁸⁻¹³. Ancak, otojen kemik grefti ile kıyaslandığında, alloplastik greftlerin sinüs tabanı greftlemesinde kullanıldığı durumlarda kemik oluşumu daha uzun süre almaktadır^{7,11}.

Bir ksenogreft olan sığır kaynaklı HA, osteokondüktif özellikleri ile birlikte güvenli ve biyouyumlu bir kemik greft materyalidir¹⁴⁻¹⁶. Ayrıca, bu greft materyalinin

sinüs tabanı greftlemesinde kullanıldığı birçok klinik ve deneysel çalışmada da başarılı sonuçlar elde edilmiştir¹⁷⁻²¹.

Sığır kaynaklı HA greft, granül ve blok olmak üzere iki farklı formda kullanılmaktadır. Kemik greft materyalinin formu ve partikül boyutu osteojenik aktivitenin önemli bir belirleyicisidir^{22,23}. Sinüs tabanı greftlemesinde farklı partikül boyutlarındaki sığır kaynaklı granül HA'nın (GHA) karşılaştırıldığı deneysel bir çalışmada, partikül boyutunun oluşan yeni kemik miktarı üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir²⁴. Sığır kaynaklı GHA'nın sinüs tabanı greftlemesindeki başarısı deneysel ve klinik çalışmalarla kanıtlanmış olmasına rağmen, blok HA'nın (BHA) bu amaç için kullanımına yönelik literatürde bilgi eksikliği mevcuttur. Solid yapıdaki sığır kaynaklı BHA'nın implant stabilizasyonu, osseoentegrasyonu ve yeni kemik oluşumu üzerindeki etkileri ve GHA'ya göre avantajları ve dezavantajları literatürde henüz yeterli cevabın bulunamadığı bir konudur. Literatürdeki bu bilgi eksikliğinden yola çıkılarak, araştırmamızda sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant yerleştirme işleminde iki farklı formdaki sığır kaynaklı HA greft materyallerinin başarısı rezonans frekans analizi (RFA) ve histomorfometrik yöntemler ile karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Geçmişte, diş hekimleri ve çene cerrahları, oral kaviteden maksiller sinüse doğru girişim yapmayı her zaman için tehlikeli bulmuşlardır. Dolayısıyla, implant yerleştirilmesi için sinüs tabanı greftlemesinin neredeyse rutin olarak uygulanması oldukça sıra dışı bir durum olarak kabul edilmiştir. Maksiller sinüste greftleme işlemi, protetik amaçlar için ilk kez 1960'lı yıllarda Boyne²⁵ tarafından uygulanmıştır. Bu tarihlerde, maksiller sinüs greftlemesi işlemi, en uygun protetik çeneler arası mesafeyi sağlamak için daha sonra yapılması planlanan maksiller posterior kret redüksiyonu öncesi uygulanmıştır. O yıllarda, konvansiyonel protez yapılması planlanan hastaların bir kısmında aşırı kemik dokusu içeren tüber bölgesi çeneler arası mesafeyi kısaltarak protez yapılmasını imkânsız hale getirmekteydi. Mandibulada kemik redüksiyonu yapılması uygun olmadığı için maksiller tüber bölgesinden kemik redüksiyonu yapılması tek çözüm yolu olarak ortaya çıkmaktaydı. Ancak, bu tip hastaların bazılarında geniş, sarkmış sinüsler uygun çeneler arası mesafeyi sağlamak için tüber maksilladan kemik çıkarılmasına engel oluşturmuyordu. Bu nedenle, fonksiyonel bir protez yapmak çok zor veya imkânsızdı.

Bu durumu düzeltip çeneler arası mesafeyi arttırmak için Caldwell-Luc yaklaşımı ile maksiller antruma girişim sağlanarak, sinüs membranı eleve edilir ve sinüs tabanı otojen partiküler kansellöz kemik ile greftlenirdi. Yaklaşık 3 ay sonra, greftleme işleminin sağladığı kemik desteği ile birlikte antruma girme tehlikesi olmadan tüber bölgesindeki kemik yumuşak doku ile birlikte redükte edilirdi. Bu girişim birçok hasta için çok iyi bir çözüm yolu olmuştu.

Kök formundaki titanyum implantların geliştirilmesi ile birlikte yetersiz vertikal kemik yüksekliğine sahip maksiller posterior bölgede implant yerleştirilmesi için kemik augmentasyonu yapmak zorunlu hale gelmiştir. Alveoler krette augmentasyon yapılması bu eksikliği gidermek için kimi zaman yeterli olsa da, çoğu zaman sinüs tabanına da greft yerleştirilmesi zorunlu hale gelmektedir. Boyne ve James¹ metalik implantları yerleştirmek için uygulanan sinüs tabanı greftlemesini ilk kez 1980 yılında rapor etmişlerdir. Bu rapordan önce, Tatum² bu işlemin klinik uygulamasını sunmuştur fakat sonuçlarını literatürde yayınlamamıştır. Bu zaman aralığında (1974–1979) birden fazla

oral ve maksillofasiyal cerrah bu alan üzerinde çalışmış ve implant yerleştirmek için sinüs tabanı yüksekliğini arttırmanın yollarını araştırmışlardır. Maksiller posterior alanda implant yapılması planlanan birçok hasta için uygulanması gereken bu işlem üzerinde yapılan araştırmalar günümüzde yoğun olarak devam etmektedir.

2.2. Sinüs Tabanı Greftlemesinin Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Sinüs tabanı greftlemesi, cerrah tarafından verilmesi gereken önemli bir karardır. Hastanın medikal durumu ve lokal faktörler bu kararı etkileyebilir.

Sinüs tabanı greftlemesinin endikasyonları şunlardır²⁶:

1. İmplant yerleştirilmesi planlanan posterior maksiller alanda yetersiz kemik yüksekliği veya azalmış çeneler arası mesafe
2. Oroantral fistül onarımı
3. Alveoler yarık onarımı
4. Le Fort I osteotomisi ile birlikte interpozisyonel greftleme
5. Kraniyofasiyal protezler için maksilla rekonstrüksiyonu

Ayrıca, dental implant yerleştirebilmek için uygulanan sinüs tabanı greftlemesinde şu prensiplere dikkat edilir²⁶:

1. Alveoler rezidüel kemik yüksekliğinin 10 mm'den az olması
2. Belirgin bir sinüs hastalığı öyküsünün olmaması
3. Cerrahi girişimi engelleyen anatomik bir kısıtlama olmaması

Sinüs tabanı greftlemesinin kontrendikasyonları ise şunlardır²⁶:

Genel medikal kontrendikasyonlar:

1. Maksiller bölgeye radyoterapi uygulanmış olması
2. Sepsis
3. Kontrol altında olmayan medikal hastalık
4. Aşırı sigara kullanımı

5. Aşırı alkol veya uyuşturucu madde kullanımı
6. Psikolojik rahatsızlıklar

Lokal kontrendikasyonlar:

1. Maksiller sinüs enfeksiyonları
2. Kronik sinüzit
3. Odontojenik enfeksiyonlar
4. Enflamatuvar veya patolojik lezyonlar
5. Ciddi alerjik rinit

2.3. Kemik Greftinin İyileşme Mekanizması

Dental implantların çevresine yerleştirilen greftler iyileşme döneminin ardından yük taşıyan dental implantlara destek sağlarlar. Graft, birleşme sırasında başarısız olabilir ve kademeli olarak yok olabilir veya alıcı kemiğin mekanik olarak fonksiyon sağlayan bir parçası haline gelebilir. Başarılı bir greft iyileşmesi için 4 iyileşme fazının başarılı olarak tamamlanması gerekir^{27,28}. Büyük boyuttaki greftlerde bu iyileşme süreci küçük boyuttaki greftlere göre daha fazla zaman alır.

2.3.1. Birleşme

Alıcı sahadaki ölü grefti çevreleyen sert ve yumuşak doku canlı ve iyi bir kan desteğine sahip olmalıdır. Greftleme işleminden sonraki birkaç hafta içerisinde alıcı sahada yeni damarlar, interstisyel hücreler ve materyaller ve yeni osteoblastlar oluşarak örgü kemiği meydana getirirler. Böylece, greft-örgü kemik kompleksi oluşur²⁹. Mekanik destek için greft, örgü kemik ve alıcı kemik arasında sıkı bir bağlantı olmalıdır. Otojen kansellöz kemik bu açıdan bakıldığında halen en iyi greft materyalidir²⁹.

Bu süreç, hücrel proliferasyon, migrasyon, diferensiyasyon, fonksiyon, gen salınımı, adhezyon ve apoptozis için gerekli olan birçok mekanik olmayan faktörlere bağlıdır³⁰. Bu faktörler, kemik matriksinden, lokal hücrelerden ve kandan sağlanır. Bu

birleşme fazı 4 aydan fazla zaman alabilir. Eğer başarısızlık olursa, greft de başarısız olur.

2.3.2. Yer Değiştirme

Birleşme fazı sona ererken, temel çok hücreli ünitenin yeniden şekillenmesi greft-örgü kemik kompleksinin, lameller kemik ile yer değiştirme sürecini başlatır. Yer değiştirmenin tamamlanması bir yıldan fazla zaman alabilir. Yeniden şekillenme, genellikle mekanik kuvvetlere maruz kalmayan birleşik grefti yavaşça uzaklaştırır. Eğer bu işlemde bir başarısızlık olursa, greft de başarısız olur²⁹.

2.3.3. Şekillenme

Biraz fazla kuvvet verilmesi ile şekillenme başlayarak greft-örgü kemik kompleksini internal ve eksternal olarak yeniden şekillendirir. Bazı yeni lameller kemik tanecikleri lokal mekanik gereksinimleri karşılamak için sıraya dizilir ve kompleksin trabeküllerini ve korteksini de şekillendirir, güçlendirir³¹. Bu fazda da yeni oluşan lameller kemik; greft materyali ve alıcı kemik ile sıkıca bağlanmalıdır. Bu fazın tamamlanması bir yıldan fazla zaman alır ve yaşlı hastalarda genç hastalara kıyasla daha uzun sürer. Eğer bu süreç meydana gelmez ise greft başarısız olur.

2.3.4. Bölgesel Hızlandırıcı Fenomen

Greftleme işlemi sırasında oluşan cerrahi travma, normal olarak alıcı sahadaki tüm bölgesel doku sürecini hızlandırır²⁹. Bu reaksiyona, bölgesel hızlandırıcı fenomen (BHF) adı verilir. Bu süreç, cerrahi sırasında oluşur ve 2 yıldan daha uzun sürede sonlanır. BHF kemik greft iyileşmesinin tüm fazlarını hızlandırır. BHF'nin başarısızlığı iyileşmeyi ve enfeksiyona direnci azaltır. Bu başarısızlık, kronik ciddi hastalıklar (Tip I diyabet, pulmoner yetmezlik, konjestif kalp yetmezliği, hepatik siroz vb) varlığında ortaya çıkabilir. Bu hastalıklar, kemik iyileşmesinin “biyolojik başarısızlığına” (atrofik nonunion) neden olur²⁷⁻²⁹. Bazı nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar BHF'yi baskılayabilir ve greft iyileşmesindeki yer değiştirme ve şekillenme fazlarını yavaşlatabilir^{32,33}.

BHF, zararlı uyaranlara karşı oluşan lokal yanıttır. Hangi dokunun, normal bölgesel rejenerasyon işleminden daha hızlı oluşacağını belirler^{27,28,34,35}. Bu fenomen, çeşitli iyileşme aşamalarını geliştirerek iyileşmenin normal fizyolojik iyileşmeden 2 – 10 kat daha hızlı olmasını sağlar. BHF hasarın ilk günlerinde başlar, tipik olarak 1 – 2 ayda maksimum seviyeye ulaşır, genelde kemikte 4 ay içinde sonlanır ve bitmesi 6 veya 24 aydan fazla da sürebilir^{27,28}. BHF'nin süresi ve şiddeti uyarının çeşidi ve üretildiği bölge ile direkt olarak orantılıdır. Kemik hasarları için yeniden şekillenme aktivitesinin derecesi kemik hasarının büyüklüğüne, hasar içine dâhil olan yumuşak doku miktarına ve kemik kırığının veya travmanın konfigürasyonuna bağlıdır.

Kırık, mekanik hasarlar ve dental implant uygulaması gibi enfeksiyon içermeyen inflamatuvar hasarlar BHF'yi aktive edebilir. Kemik greftleme cerrahisi ve internal fiksasyon işlemleri de BHF'yi aktive eden diğer etkenlerdir³⁵. Ancak, hasar patolojik nedenli ise (örn. artrofibrozis, nöropatik yumuşak doku problemleri, romatoid fenomen, sekonder osteoporozis), BHF gecikir veya başlamaz ve iyileşme işleminin tamamlanması meydana gelmeyebilir. BHF'nin yetersiz olduğu durumlarda lameller kemik ile yer değiştiren yavaş kallus formasyonu gözlenir. Bu işlem biyolojik olarak geciken kemik birleşmesi ve/veya birleşmemesine katkı sağlar. Yetersiz BHF ayrıca diabetes mellitus, periferik nöropatiler, bölgesel duysal denervasyon, ciddi radyasyon hasarı ve ciddi malnütrisyon gibi birçok medikal durumda da ortaya çıkar.

BHF tarafından oluşturulan yeni kemik formasyonundaki artış kemik hacminde değişikliğe neden olmaz³⁶. Ayrıca, BHF kortikal kemikte daha çok etkisini gösterir, çünkü kortikal kemikte kemik hücrelerinin normal döngüsü %2 iken trabeküler kemikte bu oran %18'dir³⁵. Kemik onarımı sırasında, her aşamada kemik içerisindeki büyüme faktörleri hücrelerin farklı tiplerinin aktivasyonu üzerinde oldukça önemli rol oynarlar. Bu faktörler BHF sürecinin çok önemli bir parçasıdır. Prostaglandin E₁ ve bifosfonatlar gibi biyokimyasal ajanların da BHF'yi kolaylaştırdığı gözlenmiştir^{37,38}. Buna ek olarak, BHF'ye genellikle sistemik hızlandırıcı fenomen olarak adlandırılan sistemik yanıt eşlik eder. Bu sistemik yanıt lokal yanıtla benzer bir metabolik yanıt oluşturur. Hayvanlarda, mandibuler kemikte mukoperiosteal cerrahiden sonra BHF varlığı gösterilmiştir³⁹.

Sonuç olarak, greft iyileşmesinin bu dört fazında başarı sağlandığında mekanik olarak fonksiyon görebilecek başarılı bir alıcı kemik-greft kompleksi elde edilir.

2.4. Biyolojik Faktörlerin Kemik Greftinin Başarısı Üzerine Etkisi

Kemik greftinin başarısı temel olarak osteoblastlara ve onların aşağıda yazılı olan mekanik olmayan faktörler ile düzenlenmesine bağlıdır²⁹:

- Östrojen
- Vitamin D
- Androjen
- Büyüme hormonu
- Kalsitonin
- Somatomedinler
- İnsülin
- Paratiroid hormon
- Apoptozis
- Hücre-hücre ilişkileri
- Lipitler
- İlaçlar ve diğer yapay ajanlar
- Tiroksin
- D metabolitleri
- Diğer vitaminler
- Diyet kalsiyumu
- Büyüme faktörleri
- Morfojenler
- Mitojenler
- Membran pompaları
- Diğer sitokinler
- Aminoasitler
- Gen salınımı

Bununla birlikte, kemik fizyolojisinde osteoblastların ve osteoklastların gerekli olduğu fakat tamamen kontrol altında olmadıkları bilinmektedir. Kemik greftlerinin başarısı üzerinde etkili olan diğer biyolojik faktörlerler şunlardır²⁹:

1. Alıcı sahada yeni kan damarlarının ve osteoblastları içeren çeşitli interstisyel hücrelerin ve materyallerin oluşumu
2. Yer değiştirme ve şekillenme fazlarının ne zaman ve nerede oluştuğu, buna ek olarak ne kadar sürdüğü

Bu aşamalarda oluşan problemler, kemik ve greft iyileşmesini osteoblastlar veya osteoklastların tek başlarına oluşturdukları problemlere göre çok daha olumsuz yönde etkilerler.

2.5. Kemik Dayanıklılığının Fiziksel Belirleyicileri

Greftin ve alıcı kemik – greft kompleksinin dayanıklılığı birçok faktöre bağlıdır. Dayanıklılık açısından değerlendirildiğinde lameller kemik örgü kemiğe göre daha üstündür²⁹. Genetik olarak ortaya çıkan bu materyal özellikleri yaş, cinsiyet ve birçok hastalığa bağlı olarak değişiklikler sergiler. Ayrıca, bir kemik greftinin dayanıklılığı yerleştirildiği alanda ne kadar kemik olduğuna da bağlıdır. Ne kadar çok kemik olursa o kadar çok lameller kemik oluşur ve greft daha güçlü hale gelir. Olgunlaşmış greftin şekli ve boyutu (mimari yapısı) da dayanıklılığını etkiler. Bir kemik greftini daha güçlü yapabilmek için daha iyi materyal özellikleri yerine daha iyi mimari yapı ve daha çok kemik gerekir.

Mikroskobik yorgunluk hasarı veya mikro hasar kemiğin mimarisini ve kütlesini etkilemeden kemiği zayıflatır^{40,41}. Mikro hasar, tüm kemikte ve trabeküllerde strese, spontan kırığa ve ayrıca yük taşıyan implantların ve greftlerin gevşemesine neden olabilir. İmplantların yüzeyi yeterli miktarda kemik ile temas etmek zorundadır. Böylece, implant üzerine gelen ve kemiğe aktarılan toplam kuvvetler kemikteki mikro hasar eşiğinin altında kalmış olur²⁹. Kemik ileride üzerine gelecek olan kuvvetleri önceden belirleyemez. Dolayısıyla, biyolojik mekanizmalar kemiğin dayanıklılığını ayarlayarak üzerine gelen yükler karşısında uyum sağlamasına yardımcı olur⁴².

2.6. Mekanik Olmayan Ajanların ve Faktörlerin Greft İyileşmesi Üzerine Etkisi

2.6.1. Pozitif Etki

Yapılan araştırmalarda, iskeletsel sağlığı, hastalığı ve kemik greftlerinin başarısını etkileyen birçok mekanik olmayan faktör tanımlanmıştır. Bu alanda, prostoglandinlerin⁴³, paratiroid hormon kullanımının⁴⁴, kemik şekillendirici proteinlerin⁴⁵, diğer sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin^{46,47}, elektriksel akımın^{46,47} ve ultrasound tedavisinin⁴⁸ kemik üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

2.6.2. Farmakolojik Ajanlar

Greft iyileşmesinin birleşme fazının başarısının artırılması osteoblastlardaki hücrel proliferasyon, migrasyon, diferansiyasyon ve fonksiyon üzerinde mekanik olmayan faktörlerin etkisine büyük oranda bağlıdır. Bu durum, gen salınımını, hücrel adhezyonu, hücrel – intersellüler matriks ilişkilerini ve apoptozisi etkileyen çeşitli büyüme faktörlerini ve ajanlarını içermelidir.

Gerilmeler ve mekanik olmayan ajanlar yer değiştirme ve şekillenme aktivitelerini kontrol ederler^{27,28}. Böylece, tamamen yüklenmeyen greftlerde bile yeniden şekillenme mekanizması tüm grefti uzaklaştırırken bazı yer değiştirme ve şekillenme işlemleri gerçekleşir. Fakat her iki mekanizma da greft iyileşmesi üzerinde önemli mekanik fonksiyonlar sağlar. Bu da demek oluyor ki şekillenme yanıtını arttıran ajanlar greftin başarısını da arttırabilirler²⁹.

Büyüme hormonu gibi bazı hormonların çeşitli etkileri olabilir ve greft başarısının gençlerde, hormonların genelde daha az etkili olduğu yaşlılara göre daha fazla olduğunu açıklar⁴⁹. Diğer bir örnek de aralıklı paratiroid hormon verilmesinin yeni kemik formasyonunu arttırmasıdır⁴⁴. Bu durumda, bazı ajanların greft iyileşmesinin şekillenme fazını arttırdığı düşünülebilir.

Bu tip ajanların verilme zamanı çok önemlidir. Örneğin, hücrel proliferasyonu ve diferansiyasyonu arttıran ajanlar en çok birleşme fazının erken dönemlerinde başarılı olurken, yer değiştirme ve şekillenme fazlarında daha az faydalıdır. Mekanik yüklenmelere karşı şekillenme ve yeniden şekillenmenin yanıtını arttıran ajanlar birleşme fazında az bir fayda sağlarlar. Bazı ajanlar ise yer değiştirme ve şekillenme fazlarından sonra daha etkilidir²⁹.

2.6.3. Negatif Etki

Birçok başarısız BHF'nin nedeni henüz belirlenememiştir. Aşırı kuvvetlerin ötesinde, malnutrisyon ve osteomalazi kemik greft iyileşmesinin tüm fazlarını olumsuz yönde etkiler. Diğer olumsuz faktörler, ciddi kardiyak, hepatik, renal ve pulmoner yetmezlikler, diyabet ve osteopetrozistir²⁹. Birçok yaşlı hastada, uygun uyaranlara karşı kemik biyolojik mekanizmasının yanıtında aşamalı bir azalma gözlenir⁵⁰. Bu durum kemik greftinin başarısını olumsuz yönde etkileyebilir.

Greftin yeniden şekillenmesini olumsuz yönde etkileyen ajanlar; lokal radyoterapi uygulaması, bifosfonatlar, romatoid artrit ve malignensi tedavisinde kullanılan ilaçlar, immünsüpressif ilaçlar ve bazı nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardır³³.

Kemiği şekillendiren ve yeniden şekillendiren, kırıkları ve kemik greftlerini iyileştiren biyolojik mekanizmalar düzgün çalışabilmek için mekanik olmayan faktörlere ihtiyaç duyarlar. Bununla birlikte, mekanik faktörler biyolojik mekanizmalara zamanında rehberlik ederler. Mekanik olmayan faktörler, bu rehberliği sağlayamazlar. Kemik fizyolojisinde ve iyileşmesindeki hücrel ve moleküler biyolojik faktörler ile ilgili bilgiler dramatik olarak artmasına rağmen yüklenme ve diğer mekanik faktörlere karşı kemik biyolojik sistemlerinin yanıtlarını bu faktörlerin nasıl etkilediği şu anda net olarak bilinmemektedir.

2.7. Greft ve İmplant Entegrasyonunun Temel Prensipleri

Kabul edilebilir bir tedavi sonucu için greftin sağlıklı bir şekilde iyileşmesi ve implantın entegrasyonu gibi karmaşık iyileşme mekanizmalarının başarılı bir şekilde tamamlanması gerekir. Değişen boyuttaki kemik kaybına bağlı olarak çeşitli greft tipleri ve implant planlaması stratejileri kullanılır. İmplantlar greft ile aynı seansta veya greftin iyileşmesi tamamlandıktan sonra yerleştirilebilir. Üçüncü seçenek ise implantın donör sahaya yerleştirilmesi sonrası greftin planlanan alıcı yatağa transferidir.

Albrektsson et al.⁵¹ implantların osseoentegrasyonu için gerekli olan 6 önemli faktörü açıklamışlardır:

- Biyouyumluluk
- Dizayn
- İmplantın yüzey özellikleri
- Alıcı sahanın durumu
- Yerleştirme sırasındaki cerrahi teknik
- Yükleme koşulları

Kemik iyileşmesi temel olarak iki aşamada meydana gelir. Öncelikle osteoblastlar tarafından hızlıca “örgü kemik” oluşturulur ve bu yapı bir köprü görevi görür. Bu olgunlaşmamış kemik, düşük orandaki mineral miktarı ve organizasyon eksikliğinden dolayı zayıf biyomekanik özelliklere sahiptir. Bir sonraki aşamada, “ilerleyerek yer değiştirme” olarak bilinen osteoklastik ve osteoblastik aktivite yolu ile olgunlaşmamış

kemik, lameller kemik ile yer değiştirir⁵². İlerleyerek yer değiştirme, ilk kez Albrektsson⁵² tarafından in vivo olarak gösterilmiştir. Kemiği metabolize eden üniteler kortikal kemikte sekonder osteonları ve haversian sistemi oluştururken trabeküler kemikte kemiğin yapısal elemanlarını meydana getirirler⁵³.

Greft-implant ilişkisinde iyileşme süreci greftten veya implanttan etkilenebilir. Örneğin otojen greft, canlı hücreler ve kemik indükleyici ajanları içerdiği için iyileşme sürecini hızlandırır. Ancak, allogreftin histolojik uyumsuzluğa bağlı immünolojik reaksiyonu sonucu negatif etkisi olabilir. Sonuç olarak, greft ve implantasyon işlemlerinde alıcı yatağın boşlukları doldurabilme ve yeniden şekillendirme kabiliyeti yeni oluşan kemik üzerinde önemli etkiye sahiptir⁵³.

2.7.1. Serbest Otojen Kemik Greftinin İyileşmesi

Serbest otojen kemik greftlerinin iyileşmesi temel olarak alıcı sahadaki vasküler destekten etkilenir. Greft, nekrotik eski kemik ve canlı yeni kemik ile birleşerek bir kompleks oluşturur. Hücresel aktivite için yeterli beslenme bir ön koşul olduğundan, greftin içine giren yeni oluşan damarlar tamir süreci için çok önemlidir. Bu süreç, kortikal kemik ve trabeküler kemik karşılaştırıldığında yapısal özelliklerinden dolayı farklılıklar içerir. Morfolojik olarak kortikal kemik, haversian ve volkmann kanalları etrafında bulunan yoğun, paketlenmiş, sirküler, paralel ve interstisyel kemik lamellerinden oluşur⁵³. Kansellöz kemik pörözdür ve trabekül olarak tanımlanan kafes şeklinde oluşumlara sahiptir. Kortikal kemik grefti ile karşılaştırıldığında kansellöz kemik greftinin geniş yüzeyi alıcı sahadan hücrelerin ve damarların daha kolay ulaşmasını sağlar. In vivo olarak kansellöz kemik grefti içerisindeki damar gelişimi kortikal grefte kıyasla %30 daha hızlı oluşur⁵³. Bunun ötesinde, geniş yüzey alanından dolayı kansellöz kemik grefti içerisindeki kemik iliği hücresi ve kemik yüzeyini çevreleyen hücreler kortikal kemik grefti ile karşılaştırıldığında daha fazladır. Bunun doğal bir sonucu olarak kansellöz kemikte gerçekleşen tamir mekanizmasında daha fazla canlı hücre ve kemik yüzeyi aktif olarak rol oynar⁵³.

2.7.1.1. Kansellöz Kemik Greftleri

Cerrahi travma sonrası çevrede ve greftin içinde hemoraji oluşur. Kanın hücresel komponentlerinden ve dokudan birçok medyatör ortama salınır. Bunlar fagositleri, inflamatuvar hücreleri ve kemotaksis ile çok potansiyelli mezenşimal hücreleri uyarır. Uyarının tipine bağlı olarak mezenşimal hücreler endotelyal hücrelere, fibroblastlara ve osteoblastlara farklılaşırlar. Bunun sonucunda damar ağı ve bağ dokusu oluşur. Greftleme işleminden yaklaşık birkaç saat sonra alıcı sahadaki damarlar ile greft içindekiler arasında anastomozlar meydana gelir⁵⁴. Greft alanına doğru kan damarlarının büyüme hızı fibröz doku büyüme hızı ile yaklaşık olarak aynıdır ve takriben günde 1mm'dir. Bu nedenle greft başarısı erken vaskülarizasyona bağlıdır³⁵. Kansellöz kemikte kortikal kemikten farklı olarak rezorpsiyon fazla olmaz. Osteoblastlar eski trabekülün yüzeyine sıralanarak osteoid üretmeye başlar. Bu faz 4 hafta içerisinde sonlanır. Olgunlaşmamış kemiğe doğru mineralizasyon olur. Radyografta artan bir radyolüsensi şeklinde görülür. Nekrotik kemik öbekleri kademeli olarak yeni oluşan kemiğe dönüşür. Transplante edilen kemik hücreleri öldükçe alıcı kemikten salınan kemik hücreleri rezorbsiyon ile grefti yeniden şekillendirir. Transplante kemikten indüktif proteinler ve büyüme faktörleri salınır³⁵. Kemik şekillendirici proteinlerin (BMP) salınım süresi 2 hafta ile 6 ay arasında değişir ve 6. haftada pik yapar³⁵. Kortikal kemik bu şekillendirici proteinlerin primer kaynağıdır. Final yeniden şekillenme aşamasında olgunlaşmamış yeni oluşan kemik ve nekrotik kemik osteoklastlarca rezorbe edilir ve olgunlaşmış lameller kemikle yer değiştirir. Böylece kansellöz kemik grefti total olarak yer değiştirmiş olur⁵³.

2.7.1.2. Kortikal Kemik Greftleri

İyileşmenin ilk fazı kansellöz kemik greftine benzer. Görünen en önemli fark revaskülarizasyon hızıdır. Bu işlem kansellöz kemikten en az iki kat daha uzun sürede gerçekleşir⁵³. Revaskülarizasyon ancak 2 ayda tamamlanır. Bu fark yapısal farklılıktan kaynaklanır. Kortikal kemik greftlerinde vasküler penetrasyon osteoklastik rezorpsiyon sonucu oluşur. Vasküler büyüme daha önceden var olan volkmann ve haversian kanallarının içine doğru olur. Osteoklastların rezorbe ettiği haversian kanallarının içine yeni kemik apozisyonu olur (ilerleyen yer değiştirme). Bu yolla, kortikal greftlerin tamiri sonucu canlı ve nekrotik kemik karışımı görülür⁵³.

2.7.2. Greftin Başarısını ve Devamlılığını Etkileyen Faktörler

2.7.2.1. Vasküler Destek

İyi vaskülarize bir kemik yatağı yerleştirilen serbest bir kemik grefti için optimal revaskülarizasyon koşulları sağlar⁵³. Eğer greftin konak kemiğe temas eden yüzeyi yetersizse yani dar bir greft geniş bir kemik yatağı ile kontakta ise iyileşme süreci problemlidir. Defektin spontan iyileşme derecesinin yüksek olması durumunda herhangi bir kemik grefti kullanılabilir. Vaskülarize greftler alıcı sahanın vaskülarizasyonundan etkilenmez⁵³.

2.7.2.2. Stabilite

Kemik oluşumu için kemik-kemik, kemik-greft veya kemik-implant ara yüz stabilitesi oldukça kritiktir. İyileşme sahasında mikro hareketler varlığında mezenşimal hücreler fibroblastlara veya kondroblastlara dönüşebilir. Greft, vida ya da tellerle fiks edilebilir. Ancak greftin kendi stabilitesi de oldukça önemlidir⁵³.

2.7.2.3. Biyouyumluluk

İnsan vücuduna yerleştirilen herhangi bir biyolojik ya da inorganik materyal cerrahi işleme bağlı olarak veya kendiliğinden bir doku reaksiyonu oluşturabilir. Transplanta veya implanta karşı gelişen doku cevabı spesifik bir immunolojik reaksiyon olabileceği gibi nonspesifik bir karakterde de olabilir⁵³. Spesifik reaksiyon donör ve alıcı arasındaki majör histouyumlu antijenlerin eşleşmesine bağlıdır. B ve T lenfositlerinin aktivasyonu sonucu antikorlar üretilir. T lenfositleri ile yabancı hücreler arasında direkt etkileşim sonucu transplant alıcı tarafından reddedilebilir. Bu spesifik bir reaksiyondur. Nonspesifik reaksiyon ise daha çok implant yüzeyi ile ilgili olup implant kemik arasındaki biyomoleküllerden ve hücrelerden etkilenir. Alloplastların por boyutları, implantların yiv dizaynları ya da implantın yüzey topografisi de doku cevabı üzerinde etkilidir⁵³.

2.7.2.4. Yumuşak Dokunun İçeri Büyümesinin Engellenmesi

Geniş kemik defektlerinin tamamen dolması beklenemez. Bunun temel nedeni yumuşak dokunun kavite içine büyümesi veya kollabe olmasıdır. Kemik iyileşmesi yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniği ile daha verimli hale getirilebilir. Bariyer, yumuşak dokunun içeri büyümesini engellerken sadece kemik hücrelerinin göçüne izin verir. Greftin entegrasyonu aşamasında yumuşak doku ve kemik dokusunun birlikte aksiyonu söz konusudur. Bu bakış açısından hareketle kansellöz greftler gibi pöröz greftlerde, kortikal greftlere göre daha fazla yumuşak doku göçü beklenir⁵³. Teorik olarak kortikokansellöz greft daha iyi bir entegrasyon sağlar. Çünkü kansellöz kısım defekte uyum sağlarken kortikal tabaka bariyer gibi davranır. Bununla beraber greft ile alıcı yatak arasını partikül greft ile doldurmak da mümkündür. Literatürde bazı araştırmacılar, kemik greftlerinin entegrasyonunu arttırmak için bariyer membran kullanılmasının gerekli olduğunu belirtmişlerdir^{55,56}. Ancak bu güne kadar alloplastik membranların intakt periosta üstünlüğü kanıtlanmış değildir.

2.7.2.5. Yüklenme

Doğru zamanda yüklenmeyen greftlerin zamanla rezorbe oldukları bilinmektedir. Greftin içine implant yerleştirildiğinde ve yüklendiğinde greftin boyutsal kaybının daha az olacağı rapor edilmiştir⁵³.

2.8. Kemik Greft Materyallerinin Etki Şekline Göre Sınıflandırılması

Kemik greft materyalleri, kemiğin patolojik, travmatik veya fizyolojik nedenler ile yok olduğu alanlarda yeni kemik oluşumunu sağlarlar. Greftleri etki şekline göre sınıflandırmak mümkündür:

1. Osteokondüksiyon
2. Osteoindüksiyon
3. Osteogenezis

2.8.1. Osteokondüksiyon

Osteokondüksiyonda kemik oluşumu çevre kemikteki apozisyon ile karakterizedir. Bu nedenle, bu işlem kemik veya farklılaşmış mezenşimal hücrelerin varlığında meydana gelir. Osteokondüktif materyaller biyouyumludur. Herhangi bir toksik reaksiyon olmadan kemik veya yumuşak dokuda apozisyon meydana gelir. Eğer osteokondüktif materyaller cilt altı gibi ektopik alanlara yerleştirilir ise kemik oluşumu gözlenmez. Bu durumda materyal ya değişmeden kalır veya rezorbe olur³⁵.

İmplant yerleştirilecek alanlarda en çok kullanılan osteokondüktif kemik greft materyalleri alloplastlar ve ksenogreftlerdir. Alloplastik materyaller; sentetik ve biyouyumlu ürünlerdir. Çok çeşitli yüzey yapısında, partikül büyüklüğünde ve şeklinde bulunmaktadır. Seramikler, polimerler ve kompozitler olarak ta sınıflandırmak mümkündür. En çok kullanılanları, biyoinert (örn. Alüminyum oksit ve titanyum oksit) veya biyoaktif (kalsiyum fosfat) olarak karakterize edilen seramiklerdir. Biyoinert seramikler alıcı kemik ile direkt bağlanma göstermezler ve kemiğe mekanik olarak tutunurlar. Biyoinert osseoentegre implantlar etrafında gelişen kemik iyileşmesi osteokondüktif bir süreçtir ve kemik – implant aralığında yeni kemik oluşumu gözlenir. Biyoaktif seramikler, sentetik HA gibi kalsiyum fosfatları içeren alloplastların en geniş ailesidir. Kemik ile bağlantı yapabilmeleri ve kemik oluşumunu uyarmaları kemik augmentasyonu için seçilme olasılığını artırır³⁵.

Ksenogreftler, hayvan kemiklerinin inorganik kısmından üretilen osteokondüktif materyallerdir. Ksenogreftler, tamamen deproteinize edilebilirler, tek başlarına veya otojen greft ile karıştırılarak kullanılabilirler. Ksenogreftlerde, organik olmayan kemik matriksi orijinaline göre bir değişiklik olmadığı için doğal insan kemiğine çok fazla benzerlik gösterir¹⁶.

Osteokondüktif materyaller, sert dokunun korunması veya augmentasyonu için kullanılan, rezorbe olmayan veya rezorbe olabilen, dens veya pöröz, kristalize veya amorföz greftlerdir. Dens HA, augmentasyonda canlı kemik gereksiniminin olmadığı durumlarda genelde tercih edilir. Bu greft materyali, rezorbe olmayan yüksek yoğunluklu kristalize yapıdadır³⁵. Kemik varlığında, direkt kemik–HA kontağı gözlenir. Ancak, kortikal kemiğin yüzeyine yerleştirildiğinde yumuşak doku kemikten önce HA'ya ulaşır. Fibröz doku günde 0,5 mm hızla proliferer olurken, kemik günde yaklaşık 50 µm hızla proliferer olur. Dolayısıyla, materyalin büyük bir kısmı fibröz doku ile

çevrilebilir³⁵. Eğer materyal, diş çekim soketi, kemik preperasyonunun içine veya maksiller sinüs gibi boşluklara yerleştirilir ise veya bariyer membran ile kaplanır ise fibröz dokunun HA'ya göçü önlenmiş olur ve böylece HA etrafında daha çok kemik oluşur³⁵. Dens HA inorganiktir ve kortikal kemikten 3 kat daha serttir ve frez ile şekillendirmek çok zordur. Kullanımının asıl amacı, kemik konturunu ve hacmini korumaktır. Bu nedenle, implant yerleştirilmesi planlanan alanlarda kullanımı önerilmez. Genelde, protez desteği için kret augmentasyonunda tercih edilir³⁵.

Rezorbe olabilen osteokondüktif greftler doğal kemiğin yeniden şekillenmesinde olduğu gibi “ilerleyen yer değiştirme” işlemi ile yeni kemik oluştururlar³⁵. Bu materyaller genelde kalsiyum fosfat seramiklerinin pöröz ve/veya amorf formlarıdır. Genelde HA, beta-trikalsiyum fosfat (βTCP) veya bunların çeşitli kombinasyonlarından üretilirler.

Rezorbsiyon iki farklı mekanizma ile meydana gelir:

1. Çözelti yolu
2. Hücre yolu

Çözelti yolu ile rezorbsiyon, çevre ortamın pH'sına bağlıdır. HA gibi mineralize materyaller pH azaldıkça çözülür. Mikropöröz HA'nın %60–70 oranında var olduğu kemik ise enfeksiyon ve düşük pH varlığında demineralize olur. Buna göre, doğal veya sentetik, dens veya rezorbe olabilen HA ürünleri enfeksiyon veya düşük pH düzeyinde rezorbsiyona maruz kalırlar³⁵.

Hücre yolu ile rezorbsiyonda, greft materyalini çevreleyen osteoklastlar rezorbsiyona neden olur^{16,35}. Osteoblastlar da bu aktivitede rol alırlar. Ayrıca, hücre yolu ile rezorbsiyon protein kinaz C ve endositozisin aktivasyonuna neden olur³⁵.

Kalsiyum fosfatın hücresel aktivite ile rezorbsiyon oranı partikül boyutuna, pörözitesine ve materyalin kompozisyonuna bağlıdır. Büyük partiküllerin rezorbsiyonu daha uzun zaman alır. Rezorbsiyon ayrıca yerleştirilen greftin hacmine de bağlıdır. HA ile greftlenen büyük defektlerin kemik ile yer değiştirmesi küçük defektlere kıyasla diğer tüm faktörler eşit olduğunda daha uzun zaman alır³⁵.

Greftin pörözitesi rezorbsiyon zamanı üzerinde önemli rol oynar. Dens HA partiküllerinde pörözite gözlenmez. Ksenogreftlerin inorganik kısmı olan mikropöröz HA hacim olarak %30 delik ve %70 gözenek içerir. Böylece, kemik rejenerasyonu için yüksek hacimde greftlenmiş alan bırakır¹⁶.

Tüm HA greft materyalleri çevre pH'ya, poröziteye, partikül büyüklüğüne, hacmine ve kristalize yapısına bağlı olarak rezorbe olabilir. Dens, kristalize HA partikülleri, stabil pH varlığında ömür boyu rezorbe olmadan kalabilir. HA'nın amorföz formu küçük hacimde ve boyutta ise birkaç ay içerisinde rezorbe olabilir. Ksenogreftler gibi mikropöröz materyaller rezorbsiyon zamanına göre orta sıradadır. Ancak, sinüs greftlemesinde kullanıldığı durumlarda yüksek hacimlerde rezorbe olması 1 yıldan fazla zaman alır.

2.8.2. Osteoindüksiyon

Osteoindüksiyon, primitif mezenşimal hücrelerden köken alan osteoprogenitör hücrelerden yeni kemiğin oluşmasıdır. Bu durum, kemik matriksinden çıkan bir veya daha fazla indüksiyon ajanlarının etkisi altında oluşur³⁵. Kemiğin olmadığı cilt altı gibi ektopik bir bölgeye yerleştirildiğinde kemik formasyonunu indükte ettiği gösterilmiştir. Osteoindüktif materyaller yeniden şekillenme fazında kemik formasyonuna daha fazla katılırlar³⁵. İmplant yerleştirilmesi planlanan bölgeler için en sık kullanılan osteoindüktif materyaller kemik allogreftleri ve otojen greftlerdir. Kemik allogrefti farklı bir insandan elde edilen osseöz, transplante dokulardır. Allogreft kullanımının en önemli avantajı donör alan gereksinimini ortadan kaldırmasıdır. Allogreftler, kadavralardan elde edilir, işlenir, çeşitli şekillerde ve boyutlarda hazırlanır ve ileride kullanılmak üzere uygun şartlarda kemik bankalarında saklanır^{57,58}. Üç tipte allogreft vardır;

1. Dondurulmuş kemik (FB)
2. Dondurulmuş – kurutulmuş kemik (FDB)
3. Demineralize dondurulmuş – kurutulmuş kemik (DFDB)

Allogreft FB, implant cerrahisinde nadiren kullanılır, çünkü alıcı doku tarafından reddedilme ve hastalık taşınma riski vardır. DFDB'nin HIV içermesi riski vardır. Bu oran literatürde 1,2 milyonda 1 olarak belirtilmiştir. Ayrıca, literatürde bu geçişi kanıtlayan herhangi bir rapor bulunmamaktadır³⁵. DFDB'nin kemik formasyonunu sağlayan ve osteoindüktif olarak nitelendirilmesine neden olan BMP içerdiği bildirilmiştir^{58,59}. Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalar DFDB'nin osteoindüktif bir greft materyali olmadığını ileri sürmektedir^{60,61}.

2.8.3. Osteogenezis

Osteogenezis, greft içerisinde transfer edilen canlı hücrelerden kemik oluşmasıdır. Kemiğin olmadığı cilt altı gibi ektopik bir bölgeye yerleştirildiğinde kemik formasyonu gösterilmiştir. En etkili formu yüksek konsantrasyonda kemik hücreleri taşıyan kansellöz kemiktir³⁵. Yeni kemik rejenerasyonu, greft içerisinde taşınan endosteal osteoblastlar ve kemik iliği kök hücreleri ile meydana gelir. Graft alındıktan sonra hemen kullanılmalı veya steril salin içerisinde bekletilmelidir. Distile su kullanımı, hipotonisitesi nedeni ile hücre ölümüne yol açacağından dolayı kontrendikedir³⁵.

2.9. Sinüs Tabanı Greftlemesinde Başarıyı Sağlayan Faktörler

Greftleme işlemi aşağıdaki alıcı saha faktörlerine bağlıdır⁶²:

1. Alıcı sahanın proliferatif kapasitesi (yeni kemik formasyonu için alıcı sahada yüksek veya düşük kapasite olması veya hiç kapasite olmaması)
2. Alıcı sahanın vitalitesi ve greft materyalini revaskülarize etme yeteneği
3. Defektin hacmi ve boyutu
4. Alıcı sahada greftin stabilizasyonu
5. Alıcı kemiğin yüzeyindeki BMP'nin konsantrasyonu
6. Her bir bireyin metabolik aktivite indeksi

Maksiller sinüs tüm bu noktalar ışığında bir sınır çizgisi olarak düşünülmelidir, çünkü subantral bölgeye yerleştirilen kemik veya kemik greftleri sadece kemik ile değil antral mukozanın konnektif doku parçaları ile de çevrilidirler⁶². Ayrıca, solunum hareketi sırasında antral membranın mikro hareketleri ile yeni kemik oluşumunun bozulması söz konusu olabilir. Hareket yeni kemik oluşumunu önleyebilir ve konnektif doku ile çevrilmesine neden olabilir (psödoartrozis).

Özellikle, aşırı atrofik maksillada sinüs membranının elevasyonu ve lateral kemik penceresinin oluşturulması ile oluşan cerrahi travmanın lokal kemiğe doğru olan kemik içi kan desteğini tehlikeye attığı göz ardı edilmemelidir⁶³.

2.10. Otojen Greftlerin Sinüs Tabanı Greftlemesinde Kullanımı

Sinüs tabanı greftlemesinde kullanılacak greft materyalinin seçimi halen tartışmalı bir konudur. Bu amaçla, klinik ve deneysel olarak birçok greft materyalinin başarısı değerlendirilmiştir. Otojen greft, transplante kansellöz kemik hücrelerinden direkt olarak kemik üretilmesini sağlayan tek greft materyalidir. Ayrıca bu greft materyali, greftin birleşme fazı sırasında çevreye BMP'leri salarak kemik büyümesine katkıda bulunur. Dolayısıyla osteojenik etkili tek greft materyalidir. Otojen kemik ayrıca osteoindüktif ve osteokondüktif özelliklere de sahiptir^{1,3,64-66}. Bu nedenlerden dolayı otojen kemik grefti sinüs tabanı greftlemesinde altın standart olarak kabul edilir^{3,64-66}. Serbest otojen kemik grefti, yerleştirilmesini takiben ilk 2 haftalık sürede osteojenik etki gösterir. Greftlemeden 2–6 hafta sonra osteoindüktif etkisi başlar ve 6 ay kadar sürer. Son olarak osteokondüktif etki ile apozisyonel kemik oluşumu gerçekleşir. Greftin organik komponenti olan kollajen; grefte esneklik, dayanıklılık ve stabilite kazandırırken; inorganik komponent olan HA, greftin rijiditesine katkıda bulunur⁵³. Diğer bir yandan otojen greft kullanımının bazı önemli dezavantajları vardır⁴:

- Greftin elde edilmesi hastanın postoperatif dönemdeki rahatsızlığını arttıran ikinci bir cerrahi işlem gerektirir.
- Donör alanda, enfeksiyon veya morbidite riskini arttıran başka bir osseöz defekt oluşturulur.
- Özellikle iliak greftler ağız içi sahaya taşındığında, aşırı greft rezorpsiyonu gözlemlenebilir. Mandibuler greftler, alıcı yatak ile aynı embriyonik orijinden olduğundan daha az rezorpsiyon gözlenir.
- İntraoral donör alanlardan sadece kısıtlı miktarda greft materyali elde edilebilir.
- Çene ucu greftlerinde, apikal kök yaralanması ve duyusal sinir yaralanması riski vardır.

Sinüs tabanı greftlemesi için kullanılan otojen kemik greftleri intraoral veya ekstraoral alanlardan elde edilebilir.

2.10.1. İntra Oral Donör Alanlar

İntraoral greft kullanımının en önemli avantajı postoperatif komplikasyon riskinin daha az olması ve hastalar tarafından daha çok kabul edilmesidir⁶⁷. Alıcı ve verici alanların birbirlerine olan yakınlığı operasyon ve anestezi zamanını kısaltarak işlemi daha güvenli hale getirir. Genel anestezi zorunluluğu yoktur. Ekstraoral donör alanlarının kullanımı ile ortaya çıkan skar oluşumu gözlenmez. Buna ek olarak, hastalar postoperatif dönemde daha az sıkıntı yaşarlarken daha az morbidite gözlenir⁶⁸⁻⁷⁰. Ayrıca, intraoral alanlardan elde edilen greftlerin biyolojik faydaları da bulunmaktadır. İskelet sistemindeki birçok kemik endokondral orijinlidir. Alveoler kemik, maksilla ve mandibulada ise intramembranöz kemik oluşumu gözlenir⁶⁷. Membranöz orijinli kemiklerde endokondral kemiklere kıyasla daha az rezorbsiyon gözlenir⁶⁷. Ayrıca intraoral greftler daha yüksek konsantrasyonda büyüme faktörü içerirler, bu nedenle daha fazla kemik yapımı ve greft retansiyonu kapasitesine sahiptirler⁷¹. Endokondral orijinli kemik greftleri için 6–9 aylık iyileşme periyodu önerilirken, mandibuler kemik greftleri için 4 aylık iyileşme periyodunun yeterli olduğu belirtilmiştir⁷². Daha kısa süreli iyileşme periyodunun önerilmesinin nedeni membranöz kemik greftlerinin endokondral greftlere kıyasla daha erken revaskülarize olmasıdır⁷³. İntraoral greftlerin en önemli dezavantajı ekstraoral greftlere kıyasla daha az hacimde greft sağlanabilmesidir. Sinüs tabanı greftlemesinde, intraoral greft elde etmek amacı ile kullanılan donör alanlar şunlardır;

- Mandibuler Simfiz
- Mandibuler Ramus

2.10.1.1. Mandibuler Simfiz

Sinüs tabanı greftlemesi için en sık tercih edilen intraoral donör alan mandibuler simfizdir. Diğer intraoral donör alanlara kıyasla, simfiz bölgesinden daha yüksek hacimde ve kortikokansellöz yapıda greft elde etmek mümkündür⁷². İnterforaminal mesafe yaklaşık olarak 5 cm'dir, dolayısıyla daha fazla greft ihtiyacının duyulduğu lokalize kemik defektlerinde ve sinüs tabanı greftlemesinde mandibuler simfizin donör alan olarak kullanımı avantaj sağlar^{72,74}. Mandibuler simfizin boyutları bu bölgeden blok greft ve buna ek olarak partiküler greft elde edilmesine imkân sağlar. Simfizden

greft alımı sonrasında yumuşak doku konturunda herhangi bir değişiklik rapor edilmemesine rağmen, hastalar bu bölgeden greft alınması sonrasında estetik sorunların ortaya çıkabilme olasılığından endişe duyarlar^{68,69,75}. Ayrıca, yaşlı hastalarda, radyografik olarak yeterli iyileşmenin oluşmadığı rapor edilmiştir⁶⁸. Donör alanın rezorbe olabilen HA ile greftlenmesi durumunda klinik ve radyolojik olarak çene ucu konturunda postoperatif bir değişiklik gözlenmez⁷². Simfiz bölgesinin donör alan olarak kullanıldığı durumlarda geçici mental sinir parestезisi insidansı yaklaşık olarak %10'dur⁷². Alt anterior dişlerdeki his değişikliği de görülme olasılığı olan diğer bir postoperatif komplikasyondur. Hastaların yaklaşık üçte biri kesici dişlerde hissizlik rapor ederken bu durum 6 ay içerisinde düzelir. Tek taraflı sinüs tabanı greftlemesi için simfiz bölgesinden yeterli miktarda kemik elde edilebilir^{72,76}. Eğer daha fazla hacimde grefte ihtiyaç var ise alloplastik, allojenik ve ksenogreftler ile karıştırılabilir^{12,65,68,75}. Cordaro⁷⁵ yaptığı klinik bir çalışmada 26 parsiyel dişsiz hastada mandibuler partiküler simfiz greftini tek başına kullanarak bilateral sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant yerleştirme işlemini gerçekleştirmiştir. Tüm implantların abutment yerleştirme işlemi sırasında stabil olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, bilateral sinüs tabanı greftlemesinde mandibuler simfiz greftinin minimal komplikasyon ile başarılı ve güvenli bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir.

2.10.1.2. Mandibuler Ramus

Ramus bölgesinin donör alan olarak kullanılması daha az postoperatif komplikasyona neden olmasına rağmen sinüs tabanı greftlemesi için yeterli hacimde greft elde etmek çoğu zaman mümkün değildir⁷². Ayrıca, bu bölgede kansellöz kemik miktarı yok denecek kadar azdır. Bazı hastalarda, ramusa yönelik cerrahi girişim yapmak daha zordur. Mandibuler ramustan, en fazla 4mm kalınlığında dikdörtgen kortikal kemik elde edilebilir. Bu boyut, kret kalınlığını arttırmak için oldukça uygundur. Dikdörtgen greftin uzunluğu 3,5cm'ye kadar ulaşabilir, fakat yüksekliği 1cm'den azdır⁷². Hastaların fasiyal kontur endişesi yoktur, insizyonda açılma ihtimali düşüktür, postoperatif duyuşal bozukluk şikâyeti simfiz greftine göre daha azdır^{76,77}. Ramus grefti alınırken, inferior alveoler sinire zarar verme olasılığı vardır. Simfiz

greftine kıyasla postoperatif komplikasyon riski daha az olmasına rağmen, elde edilen greft boyutu ve miktarı sınırlıdır.

Sinüs tabanı greftlemesi için mandibuladan elde edilen otojen greftler birçok avantaj sunarlar. Bu greftlerin iyileşmesi daha kısa zaman alır ve minimal rezorbsiyon göstererek yapılarını korurlar. Komplikasyon açısından değerlendirildiğinde ramus bölgesinin mandibuler simfize göre avantajları vardır. Ancak, elde edilen greft boyutu ve miktarı sınırlıdır. Simfiz bölgesi, kansellöz kemikten zengin daha kalın greft elde edilmesini sağlar (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1 Mandibuler donör alanların karşılaştırılması

Parametre	Simfiz	Ramus
Cerrahi girişim kolaylığı	İyi	Orta
Kozmetik kaygı	Yüksek	Düşük
Greft şekli	Kalın dikdörtgen blok	İnce dikdörtgen blok
Greft morfolojisi	Kortikokansellöz	Kortikal
Greft boyutu	>1cm ³	<1cm ³
Greft rezorbsiyonu	Minimal	Minimal
İyileşmiş kemik kalitesi	Tip 2>Tip 1	Tip 1>Tip 2
Donör alan komplikasyonları		
Postoperatif ağrı/ödem	Orta	Minimal-Orta
Duyusal değişiklikler-dişler	Sık (geçici)	Nadiren
Duyusal değişiklikler-doku	Sık (geçici)	Nadiren
İnsizyonda açılma	Bazen (vestibüler)	Nadiren

2.10.2. Ekstra Oral Donör Alanlar

Geniş atrofik bölgeler için kullanılan otojen kemik greftleri ekstra oral alanlardan elde edilir. Ekstra oral donör alanlar yüksek miktarda greft uygulaması gerektiren birçok augmentasyon işlemi için çoğunlukla tercih edilse de yüksek maliyet, genel anestezi ve hastanede yatış gereksinimi gibi dezavantajlara sahiptir. Diğer bir dezavantajı da eş zamanlı implant yerleştirilmemesi durumunda greft rezorbsiyon potansiyelinin endokondral iyileşmeden dolayı yüksek olmasıdır. Diğer yandan hastane şartlarına gereksinim olmaksızın klinik koşullarda da bazı ekstra oral alanlardan otojen kemik greftinin alınabileceğini rapor eden çalışmalar mevcuttur^{78,79}.

Otojen greft ile maksiller sinüs tabanı greftlemesi için kullanılan ekstra oral donör alanlar şunlardır;

- İliak krest
- Tibia
- Kalvaryum

2.10.2.1. İliak Krest

Sinüs tabanı greftlemesi için en çok tercih edilen ekstra oral donör alandır. İliak krestten yüksek hacimde kortiko-kansellöz greft elde edilebilir. Kemik grefti, iliak krestin anterior veya posterior kısmından alınabilir. Tek taraflı anterior ilium'dan en fazla 50 cc'lik kemik grefti sağlanabilirken, posterior ilium'dan 90 cc'lik greft sağlanabilir⁶⁶. Özellikle bilateral sinüs tabanı greftlemesinde tercih edilebilir. Sinüs tabanı greftlemesinde iliak greft kullanımı 1970'li yıllarda ilk kez Tatum² tarafından gerçekleştirilmiş, Boyne ve James¹ tarafından yayınlanmıştır. İliak kemik, hızlı revaskülarizasyon ve entegrasyon özelliğinden dolayı maksillofasiyal alandaki augmentasyon işlemleri için en iyi otojen greft olarak kabul edilmektedir⁶⁶. İliak kemik greftinin sinüs tabanı greftlemesinde başarılı bir şekilde kullanıldığı gösterilmiştir⁸⁰⁻⁸². Donör alan morbiditesi olarak, yürüme bozuklukları (tensor fasiya lata ve psoas majör kaslarının cerrahi travması sonucunda), duyuşal bozukluklar (lateral femoral kütanöz

sinir hasarı), skar oluşumu, abdominal ve ürolojik komplikasyonlar (herni, hematom, seroma, adinamik ileus), ağrı ve enfeksiyon gözlenebilir⁴.

2.10.2.2. Tibia

Sinüs tabanı greftlemesi için birçok donör alan kullanılırken, mükemmel ulaşım ve elverişliliğine rağmen tibial greft kullanımı oldukça nadirdir^{79,83}. Proksimal tibial metafiz kansellöz greft kaynağı için oldukça uygun bir bölgedir^{84,85}.

Tibial greft diğer donör alanlara kıyasla birçok avantaja sahiptir:

1. Proksimal tibianın lateral yüzeyinden 40 cc'ye kadar kansellöz kemik elde edilebilir^{84,85}.
2. Genel anestezi altında veya klinik şartlarda bilinçli sedasyon altında gerçekleştirilebilen basit bir işlemdir^{79,85}.
3. Toplam işlem zamanı ortalama 20 dakikadır.
4. Kan kaybı minimaldir. Kan transfüzyonu veya drenaj gereksinimi yoktur.
5. Hastalar minimal ağrı ve disfonksiyondan şikâyet ederler.
6. Postoperatif olarak hemen yüklenmeye imkân tanır.
7. İliak krest greftine kıyasla daha az komplikasyon ve morbidite gözlenir^{84,85}. Tibial greftlerde komplikasyon insidansı %1,3 ile %3,8 arasında değişirken, iliak greftlerde bu oran %8,6 ile %9,2 arasındadır^{84,85}.
8. Postoperatif iyileşme genelde problemsiz ve skar oluşumu minimaldir^{79,84,85}.

Bu önemli avantajlarından dolayı, sinüs tabanı greftlemesi için tibial greft oldukça pratik ve uygun bir ekstra oral donör alan olarak kabul edilebilir. Ancak, epifizeal büyüme merkezinin olumsuz yönde etkilenme olasılığından dolayı çocuklarda ve genç hastalarda donör alan olarak kullanımı kontrendikedir⁸⁵. Buna ek olarak, kemik iliğinin yağ içeriği bazen iliumdan daha fazla olabilir⁸⁵.

2.10.2.3. Kalvaryum

Maksillofasiyal rekonstrüksiyon ve greftleme işlemleri için kalvaryumun donör alan olarak kullanımı, düşük komplikasyon insidansı ve postoperatif morbiditesi nedeni ile oldukça popülerdir^{71,86-89}. İlk otojen kalvaryum kemik grefti kullanımı 1929 yılında Dandy⁹⁰ tarafından gerçekleştirilmiştir. Kraniyal ve fasiyal rekonstrüksiyon amacı ile kalvaryumun kullanımı Tessier⁹¹ tarafından popüler hale getirilmiştir. Tulasne et al.⁹²

ilk kez maksiller sinüs tabanı greftlemesinde kalvaryumun kullanımını rapor etmişlerdir. Kalvaryumun donör alan olarak kullanımı durumunda, görünür skar oluşmaz, donör alanda şiddetli ağrı meydana gelmez ve uzun süre hastanede yatışı gerektirmez⁹³. Jackson et al.⁹⁴ tarafından gerçekleştirilen 307 kalvaryum kemik grefti alma işleminde hematoma, seroma, yara bölgesinde açıklık, skalp enfeksiyonu, dural yırtık ve araknoid kanama gibi 17 komplikasyon rapor edilmiştir. Kline ve Wolfe⁸⁶ yaptıkları bir taramada kalvaryum kemik greftinin alındığı 12672 işlemde dural perforasyon insidansının çok düşük olduğunu ve kalıcı bir nörolojik komplikasyon görülmediğini rapor etmişler ve kalvaryumdan greft alma işleminin güvenli olduğunu bildirmişlerdir. Kalvaryum greftinin retansiyonunun iliak grefte kıyasla daha fazla olması⁹⁵ ve ayrıca radyografik densitesinin iki kat daha fazla olması⁹⁶ bu grefti iliak grefte göre daha üstün kılar. Diğer önemli bir avantajı da intramembranöz kemiklerin endokondral kemiklere göre daha az rezorbe olmalarıdır^{73,97}. Kalvaryal greft daha çok kortikal kemik içerdiği için hacmini daha iyi muhafaza ederken içerdiği kansellöz kemik miktarı erişkinlerde sınırlıdır⁶⁶. Crespi et al.⁹⁸ yaptıkları bir klinik çalışmada maksiller sinüs tabanı greftlemesinde, histomorfometrik yöntemlerle kalvaryum greftini ve iliak grefti karşılaştırmışlardır. Sonuçta, kalvaryum greftinde anlamlı olarak daha yüksek oranda kemik hacmi ve canlı kemik tespit etmişlerdir.

Kalvaryumun maksiller sinüs greftlemesinde kullanımı güvenli ve başarılıdır. Ancak, bu bölgeden greft alma işlemi beyin cerrahları ile ortak çalışan tecrübeli cerrahlar tarafından yapılmalıdır.

2.11. Allojenik Greftlerin Sinüs Tabanı Greftlemesinde Kullanımı

Allojenik greftler, farklı genotipe sahip aynı türden fakat farklı bireylerden elde edilen greft materyalleridir. Donörler yaşayan ilgili kişiler veya kadavralar olabilir. Greftler tamamen steril şartlarda muamele edilerek kemik bankalarında depolanır. DFDB'nin kemik formasyonunu sağlayan ve osteoindüktif olarak nitelendirilmesine neden olan BMP'yi içerdiği bildirilmiştir^{56,57}. Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalar DFDB'nin osteoindüktif bir greft materyali olmadığını ileri sürmektedir^{60,61,99,100}. İşlenmiş allogreft içerisinde canlı hücreler bulunmadığı için osteojenik yanıt oluşturmaz¹⁰⁰. Greft öncelikle fibrin ve fibronektine bağlanır, bunu takiben mezenşimal hücre proliferasyonu ve kemotaksis meydana gelir. Hücrelerin kondroblastlara,

hematopoetik hücrelere ve osteoblastlara farklılaşması ile kemik oluşur. Lokal vaskülarizasyon ile yeterli oksijenasyon bu işlem için çok kritiktir¹⁰¹.

Yapılan hayvan çalışmalarında allojenik greftlerin alıcı bölgede immünolojik bir yanıt oluşturduğu gösterilmişken, klinikte bu yanıtın oluşumu rapor edilmemiştir¹⁰². Ayrıca, HIV gibi enfeksiyon hastalıklarının geçiş riski de düşünülmesi gereken bir diğer konudur.

DFDB'nin sinüs tabanı greftlemesinde kullanımı ile ilgili yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda başarısız sonuçlar rapor edilmiştir⁵⁻⁷. 1996 yılında düzenlenen Sinüs Greftleri Konsensus Konferansı'nda DFDB'nin sinüs augmentasyonunda yeni kemik oluşturma konusunda tek başına başarısız olduğu bildirimiştir³. Ayrıca, iyileşme periyodunun 12–16 aya kadar uzaması ve seyrek bir kemik oluşumunun meydana gelmesi, allojenik greftlerin sinüs tabanı grefti olarak tek başına kullanımını kontrendike hale getirmektedir¹⁰¹. Bununla birlikte, otojen greft veya HA ile karıştırılarak kullanıldığında %90 oranında başarı rapor edilmiştir^{7,65,103}. Smiler et al.⁷ DFDB'yi 1:3 oranında ksenojenik greft ile karıştırarak 21 sinüs tabanı greftlemesi işlemini gerçekleştirmiş ve 56 implant yerleştirilmişlerdir. Sonuçta, %95 oranında başarı elde etmişlerdir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, DFDB'yi tek başına sinüs tabanı greftlemesinde kullanmak yerine otojen veya yapay greftler ile karıştırarak kullanmak daha başarılı sonuçlar doğurmaktadır.

2.12. Alloplastik Greftlerin Sinüs Tabanı Greftlemesinde Kullanımı

Alloplastlar, yapı iskeleti görevi görerek osteokondüksiyon ile yeni kemik oluşumuna neden olurlar. HA gibi alloplastik materyaller kemik ile aynı inorganik komponentlere (kalsiyum ve fosfat) sahip olmalarına rağmen, büyüme faktörü gibi otojen kemiğin fizikokimyasal özelliklerine sahip değildirler¹⁰³. Bundan dolayı, 1980'li yıllarda bu greft materyallerinin ancak otojen greft ile karıştırılarak kullanılabileceği fakat onların yerini alamayacağına inanılıyordu.

Sinüs tabanı greftlemesinde kullanılan alloplastik materyaller şunlardır;

- Pöröz HA
- β -TCP
- Biyoaktif cam

2.12.1. Pöröz HA

Sinüs tabanı greftlemede, geçmişte oldukça sık tercih edilen bir greft materyaliydi. Bu greft materyalini, tek başına veya diğer greft materyalleri ile kombine olarak kullanmak mümkündür. Smiler et al.⁷ 1992 yılında, rezorbe olabilen ve rezorbe olmayan HA, DFDB ve bunların kombinasyonlarının sinüs tabanı greftlemede kullanımını karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak, DFDB dışındaki greftlerin implantları destekleyecek yeterli miktarda kemik oluşturdıkları sonucuna varmışlardır. Yapılan deneysel bir çalışmada, rezorbe olmayan pöröz HA'nın tek başına sinüs tabanı greftlemede kullanımında başarılı sonuçlar elde edilmiştir⁸.

2.12.2. Beta Trikalsiyum Fosfat

Sinüs tabanı greftlemede kullanılan diğer bir alloplastik materyal β -TCP'dir. Bu materyalin sinüs tabanı greftlemede kullanıldığı durumlarda tamamen rezorbe olması yaklaşık 12 ay kadar sürmektedir¹⁰⁴. Yapılan bir klinik çalışmada, 10 hastada bilateral veya unilateral sinüs tabanı greftlemede β -TCP ve simfizden alınan otojen greftin başarısı karşılaştırılmıştır. Altı aylık iyileşme döneminin ardından, klinik sonuçlara göre β -TCP'nin sinüs tabanı greftlemede güvenli bir şekilde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır¹⁰⁵. Zerbo et al.¹¹ 5 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri bilateral sinüs tabanı greftleme işleminde bir tarafta β -TCP, diğer tarafta simfizden alınan otojen kemiği kullanmışlardır. Altı aylık iyileşme sürecinin ardından histomorfometrik inceleme için greftlenen alanlardan biyopsiler alınmıştır. Histomorfometrik sonuçlara göre, β -TCP'nin sinüs tabanı greftlemede kabul edilebilir bir materyal olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, otojen grefte kıyasla bu greft materyalinin kullanıldığı durumlarda kemik oluşumunun geciktiği ve daha az oranda yeni kemik oluştuğu rapor edilmiştir. Szabo et al.¹⁰⁶ 20 hastada bilateral sinüs tabanı greftlemede 6 aylık iyileşme döneminin ardından β -TCP ve otojen grefti histomorfometrik yöntemlerle karşılaştırmışlardır. Sonuçta, greftlerin etrafında yeni oluşan kemik miktarı değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Yapılan çalışmalar gösteriyor ki bu greft materyali sinüs tabanı greftlemede güvenli bir şekilde kullanılabilmektedir. Ancak, bu greftin kullanımı ile yeni kemik oluşumunun gecikmesi bu greft materyalinin en önemli dezavantajı olarak sayılabilir.

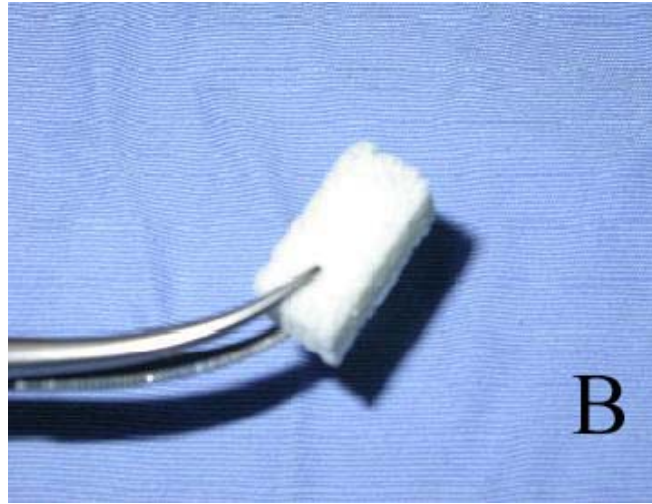
2.12.3. Biyoaktif Cam

Sinüs tabanı greftlemesinde biyoaktif camın etkinliği de yapılan çalışmalarda değerlendirilmiştir. Klinik bir çalışmada, biyoaktif camın 1:1 oranında iliak otojen greft ile karıştırılması ile yapılan sinüs tabanı greftlemesi işleminde yeterli miktarda yeni kemik oluştuğu rapor edilmiştir¹⁰⁷. Furusawa ve Mizunuma¹⁰⁸ ise biyoaktif camı sinüs tabanı greftlemesinde tek başına kullanarak başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Ancak bu çalışmada, histomorfometrik değerlendirme yapılmamıştır. Tadjoeidin et al.¹² bilateral sinüs tabanı greftlemesi yaptıkları üç hastada farklı konsantrasyonlardaki biyoaktif cam greftini (%80, %90 ve %100), otojen greft ile histomorfometrik yöntemler kullanarak karşılaştırmışlardır. İmplantları, 4, 6 ve 15 aylık iyileşme döneminin ardından yerleştirmişlerdir. Sonuç olarak, biyoaktif camın tek başına bu amaç için başarılı bir şekilde kullanılabilceğini rapor etmişlerdir. Ayrıca, bu çalışmada %90 veya %100 oranında biyoaktif camın kullanıldığı durumlarda iyileşme için en az 9 ay beklenilmesi gerektiği önerilmiştir. Norton ve Wilson¹⁰⁹ yaptıkları klinik çalışmada biyoaktif cam ile doldurulan çekim soketlerine implant yerleştirmişler ve histolojik olarak bu greft materyalinin yeni kemik oluşturma etkinliğini araştırmışlardır. Ancak, 6 aylık iyileşme süresinden sonra bile biyoaktif cam grefti içerisinde düşük oranda yeni kemik oluşumu saptanmıştır.

Sinüs tabanı greftlemesinde, otojen greft altın standart olarak kabul edilse de, yapılan çalışmalarda alloplastik greftlerin tek başlarına veya otojen greft ile karıştırılarak güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilceği rapor edilmiştir. Otojen greftlere alternatif olabilecek alloplastik greftlerin en önemli dezavantajı kemik oluşma süresinin uzun zaman almasıdır.

2.13. Ksenogreftlerin Sinüs Tabanı Greftlemesinde Kullanımı

Ksenogreftler, genetik olarak farklı canlılardan elde edilen greftlerdir. Bir çeşit ksenogreft olan sığır kaynaklı HA, osteokondüktif özellikleri ile güvenli ve biyouyumlu bir greft materyalidir¹⁴⁻¹⁶. Unilab Surgibone[®], %20–29 oranında tip I kollajen içeren sığır kaynaklı HA greft materyalidir. Bu greft materyalinin maksillofasiyal alanda kullanılan ticari formları partikül ve blok halindedir. Partikül boyutu yaklaşık 600-800 µm, blok formu 20x20x10 mm boyutlarındadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Sığır kaynaklı HA. (A) Granül HA, (B) Blok HA

Bu greft materyalinin mineral yapısı, doğal kemik ile kimyasal ve fiziksel olarak benzerlik gösterir. Ayrıca, elastisite modülü de doğal kemiğe benzerdir¹¹⁰. Doğal yapısı, makropor ve mikroporların bağlantısı ve küçük kristal formasyonu ile sentetik HA'ya kıyasla daha geniş bir yüzey alanı sunar¹⁶. Materyal yüksek biyouyumluluğa sahip olup komşu yumuşak ve sert dokulara sıkı bir şekilde bağlanır. İyi organize, geçirgen pöröz yapısı ve iç içe geçmiş üç boyutlu yapısı sayesinde greft ve içine büyüyen kemik normal kemikle aynı kimyasal ve biyomekanik mekanizma ile tekrar şekillenir. İyileşme sonrası çiğneme kuvvetlerini karşılayabilecek duruma gelir¹¹¹. Materyale ilişkin rapor edilmiş dezavantajlar arasında pöröz yapının artmasına bağlı olarak dayanıklılığın azalması sayılabilir. Ayrıca materyal stres altında yer değiştirebilir. Bu materyaller enfeksiyon varlığında kullanılmamalıdır¹¹². Bu greft materyallerinin, sığır orijinli olmaları dışında başka dezavantajları da vardır. Konak immün cevabı riski, kırılabilirlik, kolay migrasyon, otojen greft ile kombine kullanımının önerilmesi, rezorbe olabilen veya olmayan membranlar ile kullanılmasının gerekmesi bunlardan önemli olanlardır^{111,113-115}. Özellikle son yıllarda ortaya çıkan sığır spongiform ensefalopati sendromunun taşınması bu materyallerle ilgili korkulan durumlardan biridir. Ancak literatürde şu ana kadar sığır kaynaklı HA kullanımı ile ortaya çıkan bu tür bir hastalık rapor edilmemiştir.

2.13.1. Ksenogreft Etrafında Yeni Kemik Oluşumu

Yapılan hayvan çalışmalarında ksenogreftlerin ideal bir yapı iskeleti olduğu rapor edilmiştir^{116,117}. Ksenogreftlerin etrafında yeni kemik oluşumu tek başına kullanılması ve otojen greft ile karıştırılmasına bağlı olarak iki farklı mekanizma ile meydana gelir¹¹⁸. İlk mekanizmada, alıcı kemikten greft alanına doğru kemik oluşumu meydana gelir. Otojen kemik ile karıştırıldığı durumda kemik oluşumu greft içerisinde otojen kemik partiküllerinin var olduğu herhangi bir yerde başlar. İlk mekanizma ksenogreftlerin tek başına kullanıldığı durumlarda meydana gelir. Alıcı kemikteki osteojenik hücrelerin rehberliğinde kemik büyümesi başlar. Bu durumda greft partikülleri arasında örgü kemikten oluşan köprüler meydana gelir. Birleşen bu yapı mineralize dokudan oluşan bir kütle görüntüsü verir. Daha sonra bu kütle yeniden şekillenme ve yer değiştirme ile daha olgun olan lameller kemiğe dönüşür. Ksenogreftler, osteoklastlar tarafından kademeli olarak çözülür ve rezorbe edilir. Ancak bazı çalışmalarda bu rezorbsiyonun oldukça yavaş ve göz ardı edilebilir olduğu

belirtilmiştir. Schlegel ve Donath¹¹⁹ yaptıkları klinik çalışmada mandibuladaki kemik defektlerini %100 sığır kaynaklı HA ile doldurmuşlardır ve greftleme işleminden 6 yıl sonra bile greft materyallerinin önemli ölçüde var olduğunu göstermişlerdir. Sartori et al.²¹ sığır kaynaklı HA ile maksiller sinüs tabanı greftlemesi yapılan bir hastayı 10 yıl boyunca takip etmişlerdir. Rezorbsiyon hızını ikinci yıla kadar aylık %3,55 olarak gözlemlemişlerdir. Bunu takip eden 8 yıl boyunca bu değer düşerek ortalama ilk rezorbsiyon hızından 6,12 kat daha yavaşlayarak aylık %0,58 değerine düşmüştür. Dolayısıyla yapılan çalışmalarda ksenogreftlerin, diğer greftlerden farklı olarak tamamen rezorbe olmadan etrafında yeni kemik oluşumunu sağladığı gösterilmiştir.

2.13.2. Sığır Kaynaklı HA'nın Klinik ve Deneysel İncelemesi

Sığır kaynaklı HA greft materyali kullanılarak yapılan deneysel^{14,15,120} ve klinik¹²¹⁻¹²³ çalışmalarda, başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu kemik greftinin biyouyumluluğu Denissen et al.¹²⁴ tarafından gösterilmiştir. Bu greft yeni kemik iyileşmesi için bir yapı iskeleti olarak görev alır¹⁶.

Yapılan birçok klinik ve deneysel çalışmada sığır kaynaklı HA greft materyalinin sinüs tabanı greftlemesi işleminde başarılı sonuçlar verdiği rapor edilmiştir¹⁷⁻²¹. Haas et al.²⁰ koyunlarda yaptıkları sinüs tabanı greftlemesi ve simültane implant uygulaması işleminde, sığır kaynaklı granül HA ve iliak otojen greft kullanmışlar ve kontrol grubunda greft kullanmamışlardır. Altı aylık iyileşme döneminin ardından, otojen greft ve sığır kaynaklı HA uygulanan gruplarda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha fazla kemik-implant kontağı meydana gelmiştir. Otojen greft grubunda kemik-implant kontağı açısından ise sığır kaynaklı HA greft grubuna göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Hürzeler et al.¹⁷ maymunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada sinüs tabanı greftlemesi işleminde sığır kaynaklı granül HA kullanmışlardır. Sonuç olarak, altı ay sonra bu greft materyalinin yeterli kemik oluşumunu ve implant osseointegrasyonunu sağladığı belirtilmiştir. Wetzel et al.⁵ köpeklerde sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant yerleştirme işleminde DFDB, rezorbe olabilen HA ve sığır kaynaklı GHA greftlerini karşılaştırmışlardır. Beş aylık iyileşme döneminin ardından, DFDB'nin kullanıldığı grupta yeni kemik formasyonu gözlenmemiştir. Diğer bir yandan, rezorbe olabilen HA ve sığır kaynaklı GHA'nın osteokondüktif özellikleri ile implantların etrafında yeni kemik oluşturdıkları belirtilmiştir.

Yıldırım et al.¹⁹ 11 hastada, 15 sinüs tabanı greftlemesi işlemini sığır kaynaklı GHA kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Ortalama 6,8 aylık iyileşme döneminin ardından, implant yerleştirilme seansında greftlenen bölgelerden 22 adet kemik biyopsisi alınmış ve 38 adet Branemark® implant yerleştirilmiştir. Yapılan histomorfometrik analizler sonucunda, bu greft materyalinin implant osseoentegrasyonu için yeterli miktarda yeni kemik oluşturduğu belirlenmiştir. Altı aylık, implant iyileşme döneminin ardından 38 implanttan 4'ünün başarısız olduğu rapor edilmiştir. Sonuç olarak, protez yüklenmesi öncesinde implantların klinik başarı oranı %89,5 olarak bildirilmiştir. Tadjedin et al.¹¹⁸ da yaptıkları klinik bir çalışmada, sığır kaynaklı GHA greft materyalinin sinüs tabanı greftlemesi için uygun bir greft materyali olduğunu rapor etmişlerdir. Hatano et al.¹²⁵ 191 hastada 2:1 oranında otojen greft ve sığır kaynaklı HA karışımı ile sinüs tabanı greftlemesi işlemi ve eş zamanlı implant yerleştirme işlemini gerçekleştirmişler ve yaklaşık 10 yıl boyunca hastaları takip etmişlerdir. Sonuçta, bu greft karışımının bu işlem için uygun bir seçenek olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca ilk 2–3 yılda greft yüksekliğinde azalma olduğu ve sonraki yıllarda bu değişikliğin minimal olduğunu rapor etmişlerdir. Wheeler et al.¹²⁶ yaptıkları klinik bir çalışma sonucunda sığır kaynaklı HA greft materyalinin sinüs tabanı greftlemesinde uygun bir greft olduğunu belirtmişlerdir. Hallman et al.¹²⁷ 20 hastada, 30 sinüs tabanı greftlemesi işlemini 20:80 oranında otojen greft ve sığır kaynaklı GHA greft ile gerçekleştirmişlerdir. Altı aylık iyileşme döneminin ardından 108 adet implant yerleştirmişlerdir. Osseoentegrasyon süresi için 6 ay daha beklenmiş ve implantlar yüklendikten sonra 3 yıl boyunca takip edilmiştir. Bu zaman zarfında 15 adet implant kaybedilmiş ve implantların %86'sının kullanılabilir olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, sinüs tabanı greftlemesinde otojen kemik ve sığır kaynaklı HA karışımının başarılı olduğu rapor edilmiştir. Artzi et al.¹²⁸ 10 hastada gerçekleştirdikleri sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant uygulaması işleminde greft materyali olarak sığır kaynaklı spongioz BHA kullanmışlardır. On iki aylık iyileşme döneminin ardından, blok formundaki bu ksenogreftin de sinüs tabanı greftlemesi için uygun bir greft materyali olduğunu savunmuşlardır. Bu çalışma, literatürde saptanabilen sığır kaynaklı spongioz BHA'nın sinüs tabanı greftlemesinde kullanıldığı tek çalışmadır.

Rezorbsiyon, kemik greft materyalinin başarısını etkileyen bir diğer faktördür. Biodegradasyon olarak ta adlandırılan bu işlem doğru zamanda gerçekleşmelidir.

Literatürde, sığır kaynaklı HA'nın rezorbsiyonu ile ilgili tartışmalı sonuçlar yer almaktadır. Bazı deneysel çalışmaların histolojik sonuçları bu greft materyalinin rezorbe olduğunu göstermektedir^{5,14,116,117}.

Buna karşın, histolojik olarak maksiller alveoler augmentasyondan 44 ay sonrasında bile granül varlığı belirlenmiştir¹²⁹. Bu raporlar, bu materyalin rezorbsiyonu hakkında kesin olarak kabul edilmiş bir bilginin var olmadığını göstermektedir. Yıldırım et al.¹⁹ da bu grefte az miktarda rezorbsiyon olduğunu belirtmişlerdir.

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalar göstermektedir ki bir ksenogreft çeşidi olan sığır kaynaklı HA sinüs tabanı greftlemesi işleminde güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilir.

2.14. Sinüs Tabanı Greftlemesinde Eş Zamanlı veya Geç Dönem Dental İmplant Yerleştirilmesi

Kemik içi implantların sinüs tabanı greftlemesi ile eş zamanlı veya geç dönem yerleştirilmesi ile ilgili birçok deneysel ve klinik araştırma yapılmıştır. Peleg et al.¹³⁰ eş zamanlı yaklaşımı önerirken, Jensen¹³¹ geç dönem implant yerleştirilmesini önermişlerdir. Bu seçimde önemli olan nokta implantların primer stabilizasyonunun sağlanmasıdır. Misch¹³², rezidüel kemikte primer implant stabilizasyonunun sağlanması durumunda eş zamanlı implant yerleştirmenin mümkün olabileceğini belirtmiştir. Ayrıca, eş zamanlı implant yerleştirilebilmesi için rezidüel kemik yüksekliğinin en az 5 mm olması gerektiğini savunmuştur. İmplantları eş zamanlı yerleştirmenin avantajı, iyileşme döneminin kısa sürmesi ve ek bir cerrahi işlemin yapılmasına gerek kalmamasıdır. Bununla birlikte, klinik başarı açısından sinüs tabanı greftlemesinde geç dönem implant yerleştirilmesi, eş zamanlı yerleştirmeye kıyasla daha üstündür. Jensen¹³¹ eş zamanlı implant yerleştirme ile %81 başarı oranı, geç dönem yerleştirme ile %93 başarı oranı rapor etmiştir. Hürzeler et al.¹⁷ ve Quinones et al.⁸ tarafından yapılan deneysel çalışmalarda, sinüs tabanı greftlemesinde hem yüklenmeyen hem de yüklenen taraflarda, geç dönem implant yerleştirme işlemi, eş zamanlı implant yerleştirme işlemine kıyasla anlamlı olarak daha yüksek mineralize kemik-implant kontağı ile sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, kemik içi implant yerleştirilmesinin zamanlaması implant çevresinde oluşan kemik kaybı üzerinde önemli bir etki oluşturmamıştır.

Buna ek olarak, Hürzeler et al.¹⁷ yüklenmenin kemik-implant kontakt miktarı üzerine pozitif etkisi olduğunu savunmuşlardır. Yüklenen ve yüklenmeyen gruplar arasında iyileşme zamanı açısından bir fark olmasına rağmen, implantın çevresinde yeni kemik oluşumunda iki grup arasında bir farklılık tespit edilmemiştir. Mineralize kemik-implant kontağı yüzdesi karşılaştırıldığında yüklenen implantlarda, yüklenmeyenlere kıyasla çok daha yüksek değerler elde edilmiştir. Bu bulgular sadece rezidüel kemikte değil, augmente edilmiş alanda da tespit edilmiştir.

Yapılan histolojik araştırmalarda, dental implant yerleştirildikten sonra öncelikle etrafında olgunlaşmamış örgü kemik olduğu gösterilmiştir¹¹⁰. Daha sonra, bu örgü kemik normal iyileşme ve yeniden şekillenme işlemleri sırasında lameller kemik ile yer değiştirir¹¹⁰. Kemik içi dental implantların yüklenmesinin çevre kemikte mineralizasyon artışına neden olduğu bilinmektedir^{133,134}. Kohri et al.¹³⁵ yüklenen implantlarda yüklenmeyenlere oranla daha fazla kemik apozisyonu olduğunu göstermişlerdir. Takuma et al.¹³⁶ da köpeklerin mandibulasına yerleştirilen implantların yüklenmesi ile implant çevresindeki kemiğin trabeküllerinde kalınlaşma olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmalarda benzer sonuçlar göstermektedir ki implant çevresi yüklendiğinde Wolff's kuralına göre hareket etmektedir ve böylece mineralize kemik-implant kontağı artmaktadır¹³⁷.

Del Fabbro et al.¹³⁸ 1986–2002 yılları arasında literatürde yayınlanmış sinüs tabanı greftlemesi ve implant yerleştirme işlemini konu alan klinik çalışmaları sistematik olarak incelemişlerdir. İncelemeye dâhil ettikleri 39 çalışmada eş zamanlı ve geç dönem yerleştirilen implantların sağ kalım yüzdeleri sırasıyla ortalama %92,17 ve %92,93 olarak rapor edilmiştir. Genel olarak, sinüs tabanı greftlemesinde eş zamanlı implant yerleştirmek için en az 4–5 mm rezidüel kemik yüksekliği şart koşulsa da, bazı klinisyenler 1–2 mm rezidüel kemik yüksekliğinde bile eş zamanlı implant yerleştirilmesini önermektedir^{139,140}. Bu araştırmacılar, en az 13mm uzunluğunda implantların yerleştirilmesi gerektiğini ve greftin implantların stabilizasyonunu sağladığını savunmuşlardır. Yapılan bir klinik çalışmada, rezidüel kret yüksekliği 3–5 mm arasında değişen hastalarda, 63 sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant yerleştirme işlemi gerçekleştirilmiştir¹⁴⁰. Hastalar 2–4 yıl boyunca takip edilmişlerdir. HA yüzey kaplı implant ve otojen greft kullanılan bu çalışmada sonuç olarak, eş zamanlı implant yerleştirme işleminin en az 3mm kret yüksekliğinde başarılı bir şekilde

uygulanabileceği rapor edilmiştir. Peleg et al.¹³⁰ rezidüel kret yüksekliği 1-7mm olan 731 hastada sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant yerleştirme işlemini gerçekleştirmişlerdir. Toplamda, 2132 adet dental implant yerleştirmişler ve hastaları 9 ay boyunca takip etmişlerdir. İmplantların sağ kalım yüzdesi 9 yılda %97,9 olarak rapor edilmiştir. Farklı rezidüel kret yüksekliklerindeki implant başarısızlığı da ayrıca değerlendirilmiştir. Buna göre, implant başarısızlık yüzdeleri; 1–2 mm kret yüksekliğinde % 4,1, 3–5 mm kret yüksekliğinde %1,5 ve 5mm'den fazla kret yüksekliğinde %1,6 olarak rapor edilmiştir. Anlamlı olarak 1–2 mm kret yüksekliğinde diğerlerine göre daha yüksek başarısızlık (%4,1) görülmesine rağmen, bu hasta popülasyonu için normal bir sonuç olarak kabul edilmiştir. Sonuç olarak, sinüs tabanı greftlemesinde, dikkatli tedavi planlaması ve doğru cerrahi teknik ile 1–2 mm yüksekliğindeki rezidüel kret varlığında bile eş zamanlı implant yerleştirilmesinin başarılı sonuçlar doğurabileceği belirtilmiştir¹³⁰. Ayrıca kullanılan dental implantların yüzey özelliklerinin ve greftin de bu sonuç üzerinde önemli etkisinin olduğu ifade edilmiştir^{130,139}.

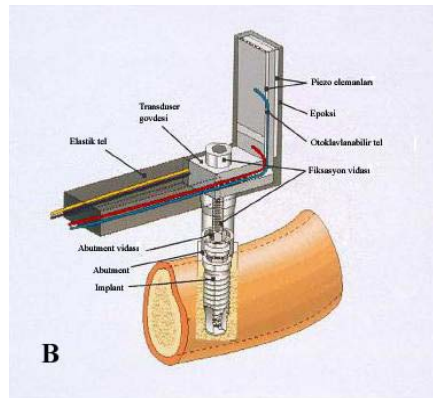
Sonuç olarak, sinüs tabanı greftlemesi ile eş zamanlı implant yerleştirme işleminde implantın primer stabilizasyonun ve paralelizasyonunun sağlanması için 3–5 mm rezidüel kemik yüksekliğine ihtiyaç duyulmaktadır. Rezidüel kemik yüksekliğinin 3 mm'den daha az olduğu durumlarda geç dönem implant yerleştirme işlemi tercih edilmelidir.

2.15. İmplant Stabilizasyonunun ve Osseoentegrasyonunun Rezonans Frekans Analiz Yöntemi ile Değerlendirilmesi

Oral implantolojide en önemli kural, implantın primer stabilizasyonunun sağlanması ve yüklenme sonrasında stabilizasyonun korunması diğer bir ifade ile osseoentegrasyonun gelişmesidir. İmplantların primer stabilizasyonunu ve osseoentegrasyon derecesini değerlendirmek için histoloji ve histomorfometri, çıkarma tork analizi, itme ve çekme testleri ve radyolojik yöntemler kullanılmıştır. Ancak, bu yöntemlerden bazılarının invaziv olmaları veya güvenilirliklerinin yetersiz olmasından dolayı uzun dönem klinik değerlendirmeler için uygun değildirler. Bu problemlerin üstesinden gelmek ve implant stabilizasyonunu ölçmek için invaziv olmayan Periotest® (Siemens AG, Bensheim, Almanya) cihazı kullanılmıştır. Ancak bu cihaz,

rezolüsyonunun eksik olması, yetersiz hassasiyet ve uygulayan hekime duyarlı olmasından dolayı olumsuz özelliklere sahiptir. Bu gereksinimlerden yola çıkılarak, implant-kemik aralığındaki durumu implanta zarar vermeden değerlendiren ve güvenli sonuçlar veren RFA yöntemi geliştirilmiştir¹⁴¹.

RFA, implanta herhangi bir zarar vermeden stabilizasyonunu ve osseoentegrasyonu ölçen bir yöntemdir¹⁴¹. Bu ölçümleri gerçekleştirmek için Osstell cihazı (Integration Diagnostics AB, Göteborg, İsveç) kullanılmaktadır. Ölçümü yapmak için cihaza bağlı olan transdüser implanta sıkı bir şekilde vidalanır, piezo elementlerinin etkisiyle sallanma meydana gelir (Şekil 2.2). Cihaz, implant-kemik aralığında oluşan rezonans frekansını kaydeder. Bu değer grafik ve 0–100 arasında değişen sayısal bir değer ile gösterilir. İmplant-transdüser elemanlarının sallanması sonucunda ortaya çıkan bu sayısal değere implant stabilizasyon oranı (ISQ) adı verilir. Bir implantın ISQ değeri ne kadar yüksekse o kadar stabildir.



Şekil 2.2 RFA ölçümünde kullanılan (A) Osstell cihazı ve (B) transdüser

Bu teŖhis amaçlı kullanılan cihaz ile implantları yerleŖtirme anında (primer stabilizasyon), iyileŖme dönemi boyunca ve yüklendikten sonra takip etmek mümkündür. AŖırı yüklenmeye bağlı olarak stabilizasyonunda azalma gösteren bir implant erkenden fark edilip, baŖarısızlıėa uğramadan kurtarılabilir.

RFA tekniği birçok hayvan alıŖmasında kullanılmıŖtır. Meredith et al.¹⁴¹ tavŖan tibiasına yerleŖtirdikleri implantların primer stabilizasyonlarını ve takip dönemindeki stabilizasyonlarını RFA yöntemi ile lmŖler ve hayvanların sakrifiye edildiği dönemde bu ölçümlerin histomorfometrik veriler ile korelasyonlarına bakmıŖlardır. Sonuçta, RFA bulguları ile histomorfometrik bulgular arasında bir korelasyon olduğu ve RFA'nın implant stabilizasyonunun belirlenmesinde güvenli bir Ŗekilde kullanılabileceği belirtilmiŖtir. RFA'nın implant çevresindeki dokuların rijiditesine ve kemiğin seviyesine bağlı olarak deėiŖim gösterdiği de ayrıca rapor edilmiŖtir. Rasmusson et al.¹⁴² tavŖan tibiasına yerleŖtirdikleri implantların 4–5 yivini açıkta bırakarak etrafını rezorbe olmayan bir membran ile kaplamıŖlar ve 24 haftalık iyileŖme döneminde implantların stabilizasyonunu RFA yöntemi ile lmŖlerdir. Osseoentegrasyonun artması, bir diğer ifade ile implant çevresinde zamanla yeni kemik oluŖumu ile birlikte RFA değerleri de artıŖ gstermiŖtir. Kemik-implant kontağı ve implant stabilizasyonu arasında doğru bir iliŖki olduğu belirtilmiŖtir. Huang et al.¹⁴³ yaptıkları in vitro ve in vivo testlerde RFA'yı kullanarak implant iyileŖmesini deėerlendirmiŖlerdir. In vitro modelde, domuz vertebraından elde edilen kemik blokları içerisine implant yerleŖtirmek için hazırlanan kaviterin içerisi alçı ile doldurulmuŖ ve daha sonra implantlar yerleŖtirilmiŖtir. Alçının sertleŖme süresi boyunca implantların stabilizasyonu RFA yöntemi ile llmŖtir. In vivo model kapsamında, 6 adet Yeni Zelanda tavŖanının tibiasına implantlar yerleŖtirilmiŖtir. İmplantların RFA lmleri, ilk yerleŖtirildiėi anda ve 14 hafta boyunca haftada bir kez yapılmıŖtır. İmplantların rezonans frekans değerleri iyileŖme dönemi boyunca anlamlı bir artıŖ gstermiŖtir ve iyileŖme sonunda plato çizmeye baŖlamıŖtır. RFA ile llmŖ yüksek primer stabilizasyona sahip olan implantlar daha kısa sürede iyileŖme gstermiŖlerdir. Bu bulgular ıŖıėında, RFA'nın osseoentegrasyonu değerlendirmedeki hassaslığı ve güvenilirliği ortaya konulmuŖtur. Rasmusson et al.¹⁴⁴ tavŖanların tibiasına yerleŖtirdikleri implantların iyileŖme durumunu ve stabilizasyonunu RFA yöntemi ile deėerlendirmiŖlerdir. RFA yönteminin faydalı bir araŖtırma tekniği olduğunu ve

implantın çevre doku ile ilişkisini değerlendirmek için değerli sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir.

RFA tekniği klinik olarak ilk kez Meredith et al.¹⁴⁵ tarafından bir grup hastada uygulanmıştır. Tam dişsiz 9 hastanın maksillasına yerleştirilen implantların stabilizasyonları, yerleştirme anında ve 8 ay sonra abutment yerleştirilmesi aşamasında ölçülmüştür. İmplant yerleştirme anındaki ortalama ISQ değeri 49, 8 ay sonraki ISQ değeri 58 olarak belirtilmiştir. Ölçümler sonucunda, kemik içerisindeki implant yüksekliği ile RFA değerleri arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Bir diğer çalışmada 20 hastada maksilla ve mandibulaya yerleştirilmiş olan implantların stabilizasyonu, yerleştirme anında ve 6 ay yüklenme dönemine kadar RFA ölçümleri ile karşılaştırılmıştır¹⁴⁶. Mandibuler implantların primer stabilizasyonu (66 ISQ), maksiller implantlara oranla (58 ISQ) istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. İlginç olarak, mandibuler implantlarda yerleştirme anından 6 aylık yüklenme dönemine kadar anlamlı bir değişiklik belirlenmemiştir. Bunun tersine, maksiller implantların ISQ değerlerinde 6 aylık yüklenme dönemine kadar devamlı bir yükselme meydana gelmiş ve mandibuler implantlar (65 ISQ) ile istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmayacak bir değere ulaşmıştır (61 ISQ). Maksiller ve mandibuler implantlarda kemik kalitesi ve primer implant stabilizasyonu arasında bir korelasyon gözlenmiştir. Bunun ötesinde, düşük primer stabilizasyona sahip olan implantlarda anlamlı bir artış gözlenirken, yüksek primer stabilizasyona sahip implantlar bir değişiklik göstermemiş ve hatta abutment yerleştirilene kadar bir azalma meydana gelmiştir. Bu sonuçlar, Friberg et al.'in¹⁴⁷ bulgularını da doğrulamaktadır. Dolayısıyla yüksek primer stabilizasyona sahip implantlar hemen yüklenebilirler.

Balleri et al.¹⁴⁸ parsiyel dişsiz maksilla ve mandibulaya yerleştirdikleri 45 implantın bir yıllık yüklenme sonrasındaki stabilizasyonlarını RFA yöntemi ile ölçmüşlerdir. İmplantların tamamının stabil olduğu ve RFA değerlerinin 57-82 ISQ aralığında, ortalama $69 \pm 6,5$ ISQ olduğu rapor edilmiştir. Mandibulaya yerleştirilen implantların, maksillaya yerleştirilen implantlara kıyasla daha stabil olduğu bildirilmiştir. Anterior ve posterior bölgeye yerleştirilen implantlar arasında fark bulunmamıştır. İmplant uzunluğu ve stabilizasyon arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bu sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılan çalışma sonucunda, başarılı

osseoentegre olan implantların bir yıllık yüklenme sonrası ISQ değerleri 57-82 aralığında olup, ortalama 69 ISQ olduğu rapor edilmiştir.

Sennerby ve Meredith¹⁴⁶ takip dönemi boyunca başarısız olan implantların başarılı olanlara kıyasla primer stabilizasyonlarının daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, implantlar kaybedilmeden önce ISQ değerlerinde önemli bir azalma olduğu ifade edilmiştir. Buna göre, RFA yöntemi ile implant yerleştirildiği anda yetersiz ISQ değerine sahip ise risk altında olduğu belirlenebilir ve başarısız olmasını engellemek için daha uygun boyutlarda başka bir implant yerleştirilebilir veya tedavi ertelenebilir. Bunun ötesinde, yüklenme sırasında ISQ değerinde azalma gözlenen implantlarda aşırı yüklenme olduğu belirlenebilir ve gerekli önlemler alınabilir.

Sjöström et al.¹⁴⁹ 29 hastada dişsiz maksillada yapılan onlay ve interpozisyonel greftleme işleminden 6 ay sonra yerleştirilen implantların stabilizasyonunu RFA yöntemi ile değerlendirmişlerdir. Greftlenen alanlara toplamda 222 Branemark implant yerleştirilmiştir. RFA ölçümleri yerleştirme anında, 6 ay sonra abutmentlerin yerleştirildiği seansta ve yüklendikten 6 ay sonra yapılmıştır. Ayrıca bu gruptaki implantlar, dişsiz maksillada greftleme işlemi yapılmadan yerleştirilen 75 implant ile karşılaştırılmıştır. Greftlenen gruptaki implantların primer stabilizasyonu ortalama 58,5 ISQ, greftlenmeyen gruptaki implantların primer stabilizasyonu ortalama 61,5 ISQ olarak bulunmuştur. Ayrıca, abutment yerleştirildiği seansta greftlenen grubun stabilizasyon değeri 60,2 ISQ, greftlenmeyen grubun stabilizasyon değeri 60,9 ISQ olarak bildirilmiştir. Altı aylık yüklenme dönemi sonrasında greftlenen grubun stabilizasyon değeri 62,5 ISQ, greftlenmeyen grubun stabilizasyon değeri 63 ISQ olarak rapor edilmiştir. Takip döneminde, greftlenen grupta 17 adet implant başarısız olurken, kontrol grubunda 1 adet implant başarısız olmuştur. Başarısız implantların ortalama primer stabilizasyon değeri 54,6 ISQ, başarılı implantlarınsı ise 62 ISQ olarak bulunmuştur. Greftlenen grupta yerleştirme anında 20 implantın yetersiz primer stabilizasyona (52,8 ISQ) sahip olduğu gözlenmiştir ve bu implantlardan 7 tanesi (%35) kaybedilmiştir.

Yapılan klinik çalışmalarda, RFA yöntemi kullanılarak elde edilen sonuçlar ile implantın klinik performansı arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Maksilla ve mandibulaya yerleştirilen implantların primer stabilizasyonları 60 ISQ'dan düşük ise bu değer normal şartlarda zamanla artmaktadır. Ayrıca bazı veriler göstermiştir ki yüksek

ISQ değerine sahip implantların değerleri 65 ISQ'ya doğru bir azalma göstermektedir. Başarılı implantların 1–3 yıllık yüklenme sonrasında ulaştıkları ISQ değerleri 66–69 ISQ aralığındadır. Bu değerler tamamen entegre olmuş implantları ifade eder. Sennerby ve Meredith¹⁴⁶, başarısız olmuş 7 adet maksiller implantın ortalama primer stabilizasyonunu 49 ISQ ve başarılı olanları 58 ISQ olarak rapor etmişlerdir. İki aşamalı implantlarda 55 ISQ değerinin altında risk başlamaktadır. Primer stabilizasyonları 60–65 ISQ ve üzerinde olan implantların stabilizasyonlarında daha fazla bir artış beklenmez ve bu implantlar hemen ykrenebilir. İmplant yerleştirildikten sonra 50–80 ISQ değeri lokalizasyona ve kemik yoğunluğuna bağlı olarak elde edilebilir. Genelde, yumuşak kemiklerde (maksilla) 50–60 ISQ, daha yoğun kemiklerde (mandibula) 60–80 ISQ değeri beklenir. Primer stabilizasyonun 45 ISQ'nun altında olması zamanla ortaya çıkacak olan başarısızlığın önemli bir işaretidir. Sekonder stabilizasyon için 60–70 ISQ değerleri normal olarak kabul edilir. ISQ değerinin 40'ın altında olması başarısızlığı ifade eder¹⁴⁶.

RFA yöntemi, implant stabilizasyonunun ölçülmesinde ve implant tedavisinin klinik sonuçlarının dökümante edilmesinde güvenle kullanılabilecek önemli bir araçtır. Ayrıca, protetik yüklenme başlamadan önce yeterli stabilizasyon varlığının belirlenmesini sağlar.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hayvanlar

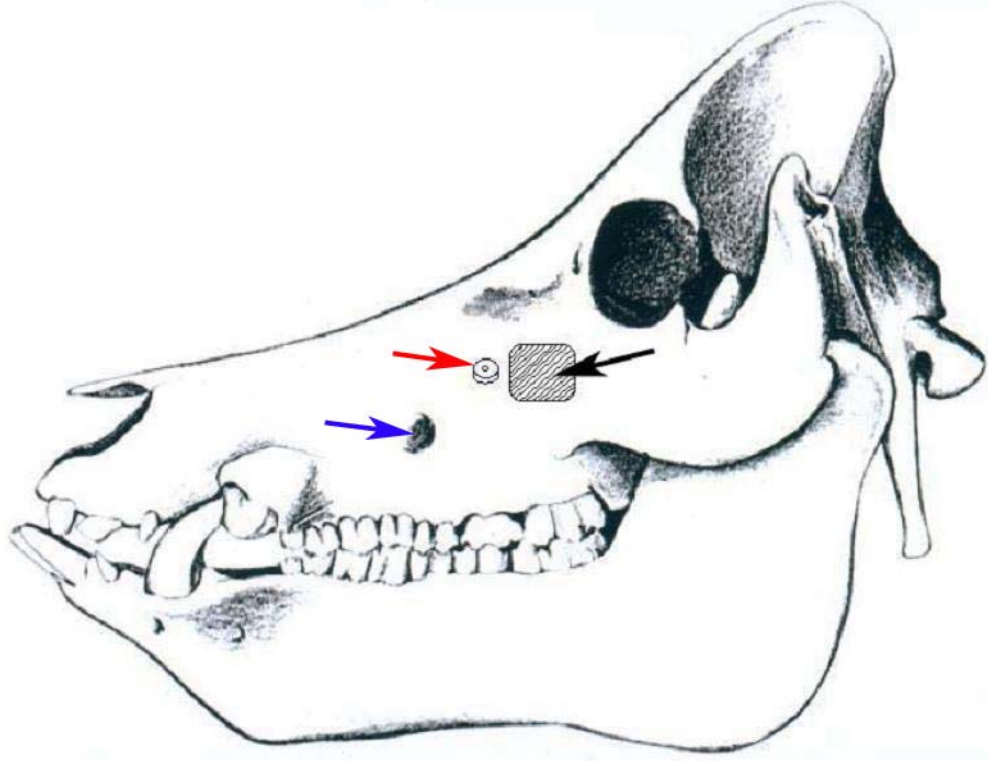
Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (TIBDAM)'nde yetiştirilen 12 adet yetişkin, evcil domuz kullanıldı. Cerrahi işlem sırasında domuzların vücut ağırlığı 40 ± 5 kg idi. Hayvanların bakım ve beslenme işlemleri TIBDAM'da gerçekleştirildi. Çalışma için Yerel Etik Kurul'undan onay alındı.

3.2. Anestezi ve Medikasyon

Hayvanlar cerrahi işlemden 12 saat önce aç bırakıldı. Sedasyon amacı ile 20 mg/kg ketamin (Alfamyne[®], Egevet, İzmir, Türkiye) ve 2 mg/kg ksilazin (Rompun[®], Bayer, İstanbul, Türkiye) intramüsküler (im) yol ile enjekte edildi. Genel anestezi için 15 mg/kg tiyopental sodyum (Pental Sodyum[®], İbrahim Etem, İstanbul, Türkiye) intravenöz (iv) enjeksiyonu uygulandı. Buna ek olarak, cerrahi alana postoperatif analjezi için 4 ml lokal anestezi (Marcaine[®], Astra Zeneca, İstanbul, Türkiye) enjeksiyonu yapıldı. Profilaktik antibiyotik olarak 600 mg klindamisin (Klindan[®], Bilim İlaç, İstanbul, Türkiye) iv yol ile operasyon öncesi verildi. Operasyon sonrası enfeksiyon oluşumunu engellemek için tüm hayvanlara 600 mg klindamisin (Klindan[®], Bilim İlaç, İstanbul, Türkiye) ve ağrıyı engellemek için 500 mg metamizol sodyum (Novalgin[®], Aventis, İstanbul, Türkiye) im yol ile 5 gün boyunca enjekte edildi.

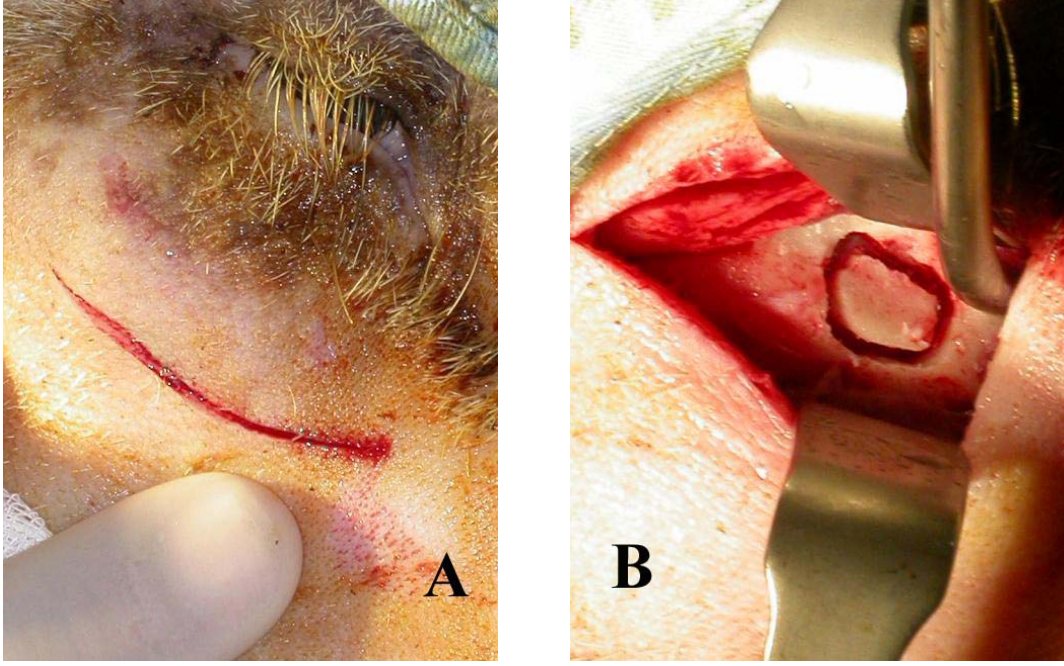
3.3. Cerrahi Protokol ve Rezonans Frekans Ölçümleri

Tüm cerrahi işlemler asepsi kurallarına bağlı kalınarak çift taraflı olarak gerçekleştirildi (Şekil 3.1).



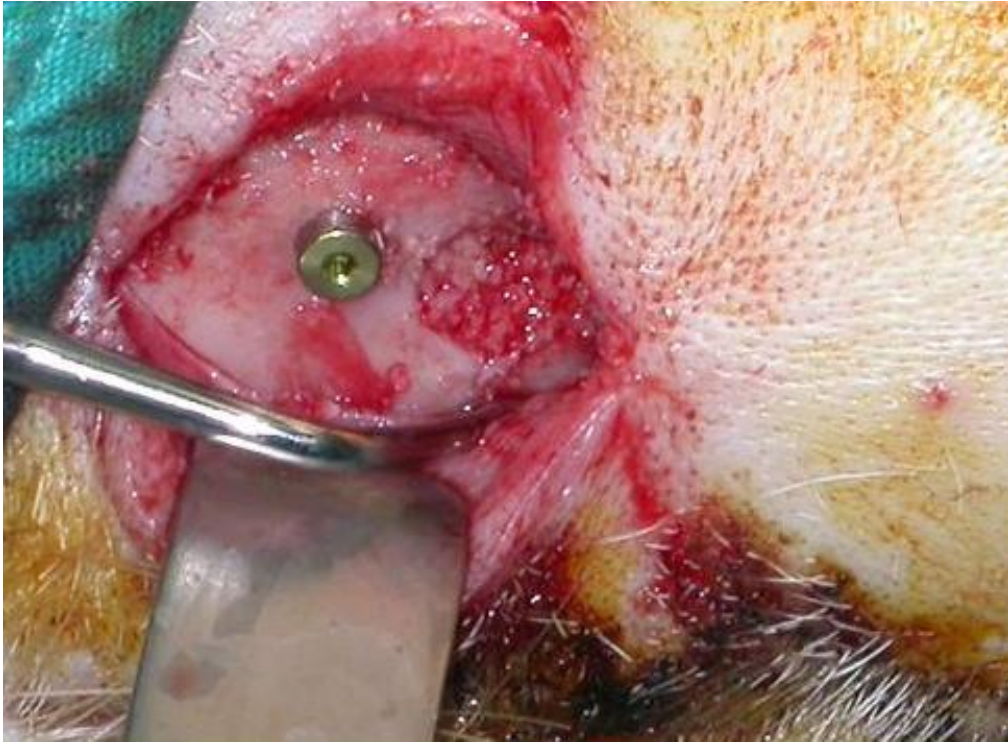
Şekil 3.1 Cerrahi operasyonun şematik görüntüsü. Siyah ok: kemik pencere, kırmızı ok: implant, mavi ok: infraorbital foramen

Ekstraoral yaklaşımla alt göz kapağının yaklaşık 3–4 cm altından 3 cm uzunluğunda bir insizyon yapıldı (Şekil 3.2 A). Yumuşak dokular diseke edildikten sonra maksiller sinüsün fasiyal duvarına ulaşıldı. Schneiderian membranına (SM) zarar verilmeden sinüs duvarında paslanmaz çelik rond frez ile kemik pencere kaldırıldı (Şekil 3.2 B).

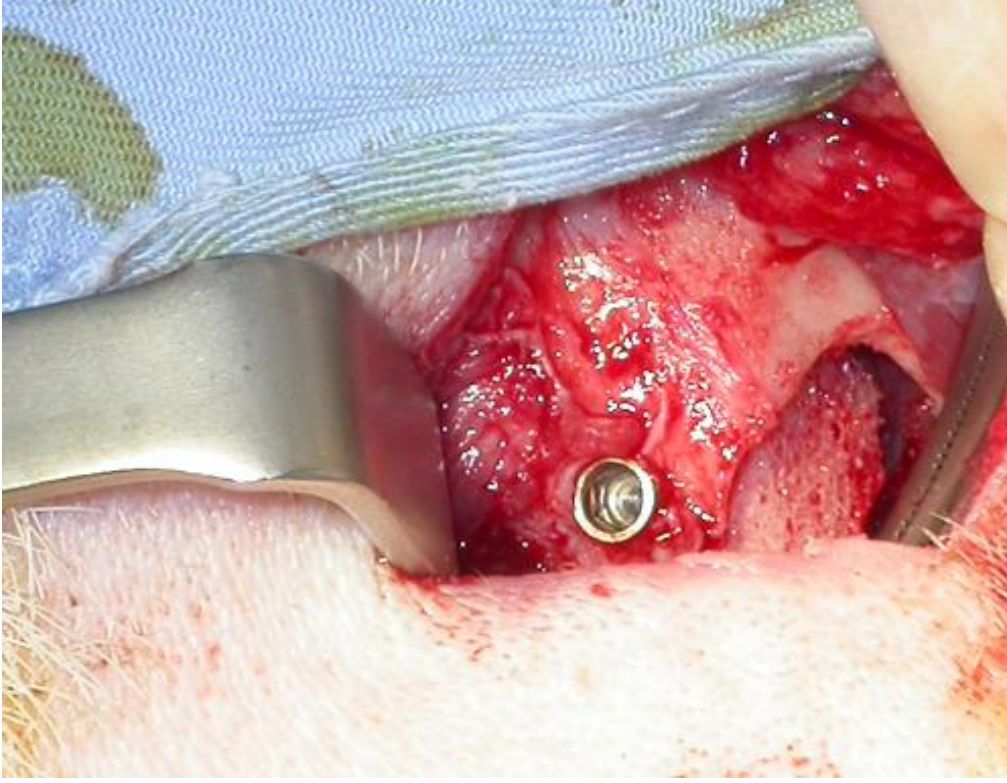


Şekil 3.2 Operasyon sırasındaki görüntü. (A) İnsizyon, (B) Kemik pencere

SM ve sinüs duvarı arasında kalan boşluk bir tarafta 3 cc sığır kaynaklı GHA (Unilab Surgibone[®], Mississauga, Kanada) ile doldurulurken (Şekil 3.3), diğer tarafta augmentasyon amacı ile bir adet sığır kaynaklı spongiöz BHA (20x20x10mm) (Unilab Surgibone[®], Mississauga, Kanada) kullanıldı (Şekil 3.4). Her greftlenen sinüs içerisine eş zamanlı olarak ekstraoral yoldan birer adet 3,8 mm çapında ve 13 mm uzunluğunda dental implant (Camlog Screwline[®], Altatec Biotechnologies, Wurmberg, Almanya) yerleştirildi.



Şekil 3.3 Granül HA ile greftlenen sinüs içerisine implantın yerleştirildiği operasyon görüntüsü



Şekil 3.4 Blok HA ile greftlenen sinüs içerisine implantın yerleştirildiği operasyon görüntüsü

İmplantların yerleştirildiği fasiyal sinüs duvarının kalınlığı yaklaşık 3–4 mm idi. Biyomekanik olarak implantların yerleştirildiği andaki ve 6 aylık iyileşme sonrası stabilizasyonları Osstell cihazı (Integration Diagnostics AB, Göteborg, İsveç) kullanılarak RFA yöntemi ile değerlendirildi. Ölçümler sırasında implantın içerisine uygun transdüser (tip F17L5, Integration Diagnostics AB, Göteborg, İsveç) vidalandı. Transdüser, maksiller sinüsün fasiyal duvarına dik olacak şekilde yerleştirildi. Osstell cihazı kullanılarak elde edilen ISQ değerleri kaydedildi (Şekil 3.5). İlk implant yerleştirme anındaki ISQ değeri ISQi olarak tanımlanırken, 6 aylık iyileşme döneminden sonraki final ISQ değeri ISQf olarak tanımlandı. İmplantların primer stabilizasyonları ölçüldükten sonra kapama vidaları yerleştirildi. Fasiya ve cilt tabakalar halinde rezorbe olabilen süturlar ile primer olarak kapatıldı.

Altı aylık iyileşme döneminin ardından letal dozda iv yoldan verilen tiyopental sodyum (Pental Sodyum®, İbrahim Etem, İstanbul, Türkiye) enjeksiyonu ile tüm hayvanlar sakrifiye edildi. Bu seansta her iki gruptaki implantların RFA ölçümleri yeniden yapıldı ve ISQf değerleri kaydedildi. ISQi ve ISQf değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.



Şekil 3.5 Osstell cihazı yardımı ile implant stabilizasyonunun ölçümü.

3.4. Histomorfometri

İmplant ve çevresindeki kemik-greft dokusunu içeren dekalsifiye edilmemiş kesitler Donath ve Breuner'in¹⁵⁰ tanımladığı yönteme göre hazırlandı. Histomorfometrik değerlendirme için implantlar, çevresindeki kemik-greft dokusu ile birlikte blok halinde çıkarıldı ve %4 nötral tamponlanmış formalin içeren solüsyonların içerisine yerleştirildi. En az 24 saatlik fiksasyon süresinin ardından örnekler, %70, 80, 90, 96 ve 99 oranlarında etanol içeren alkol havuzlarında birer gün süre ile tutularak dehidrate edildi ( ekil 3.6). Dehidrate edilen örnekler, metil metakrilat rezin (Technovit 7200 VLC, Kulzer & Co, Wehrheim, Almanya) içeren havuzda en az 24 saat bekletilerek vakum altında infiltre edildi. Daha sonra, örnekler metil metakrilat (Technovit 7200 VLC, Kulzer & Co, Wehrheim, Almanya) içeren plastik kalıplar içerisine vakum altında hava kabarcığı kalmayacak şekilde gömüldü.  rnekleri içeren bu kutucuklar 40 C'de, dalga boyu 450 nm olan ışık altında 8 saat süre ile polimerize edildi ( ekil 3.7). Tamamen sertle mi  olan bloklar, ilk kesime hazırlamak ve paralel yüzey hazırlığını yapmak için şeffaf kutucuklardan çıkarıldı. Düz olan alt yüzey bir pleksiglas lam  zerine Technovit 7210 VLC (Kulzer & CO. GmbH, Friedrichsdorf, Almanya) kullanılarak vakum altında yapı tırıldı ( ekil 3.8).



Şekil 3.6 Vakumlu dehidratasyon ve infiltrasyon  nitesi



Şekil 3.7 Işıklı polimerizasyon ünitesi



Şekil 3.8 Örnekleri lama yapıştırma ünitesi

Lam üzerine yapıştırılmış bu örneklerden hassas kesme cihazına bağlı elmas testere (Exakt 300 CL, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya) ile 300 μm kalınlığında kesitler elde edildi (Şekil 3.9). Bu kesitler, mikro aşındırma sistemine (Exakt 400 CS, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya) bağlı zımparalar ile 40 μm kalınlığına kadar inceltildi (Şekil 3.10). Her bir örnekten ikişer adet kesit elde edildi. Bu kesitler toluidine mavisi ile boyandıktan sonra kuruması için bir gece beklendi. Daha sonra, metil metakrilat kullanılarak üzerleri lamel ile kapatıldı.



Şekil 3.9 Hassas kesme cihazı



Şekil 3.10 Mikro aşındırma ünitesi

Tüm kesitler histomorfometrik değerlendirme için kullanıldı. Işık mikroskobuna (Olympus® BX50, Tokyo, Japan) bağlı dijital kamera (Olympus® DP 70, Tokyo, Japan) yardımı ile kesitlerin dijital görüntüleri 4x büyütmede elde edildi. Görüntüler kişisel bilgisayara aktarıldı. Bioquant Osteo II görüntü analiz programı (Bioquant Image Analysis Corporation, Nashville, TN, ABD) kullanılarak histomorfometrik analiz yapıldı (Şekil 3.11). Augmente edilen alanların histomorfometrik analizi implantlar etrafında 3 alanda (medial, apikal ve lateral) gerçekleştirildi. Her bir alanda aşağıdaki histomorfometrik ölçümler yapıldı:

- 1) İmplantlar etrafında yeni kemik oluşumu (yeni oluşan kemik alanının toplam ölçülmüş alana oranının yüzdesi)
- 2) İmplantlar etrafındaki greft partikülleri (greft partikül alanının toplam ölçülmüş alana oranının yüzdesi)
- 3) İmplantlar etrafındaki yumuşak doku alanı (yumuşak doku alanının toplam ölçülmüş alana oranının yüzdesi)
- 4) Rezidüel kemikte ve augmente edilmiş alanda mineralize kemik-implant kontakt (BIC) yüzdesi

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15,0 programı kullanılarak Wilcoxon signed rank test uygulandı. p değerinin 0,05’den küçük olması anlamlı farklılık olarak kabul edildi.



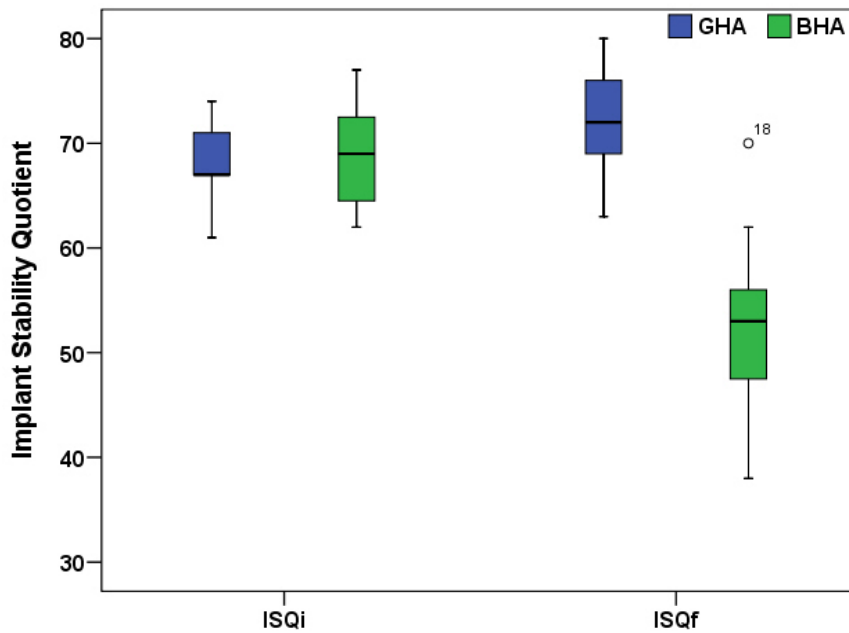
Şekil 3.11 Histomorfometrik analiz istasyonu

4. BULGULAR

Hiçbir hayvanda sinüs membranının elevasyonu sırasında membranda yırtılma meydana gelmedi. Cerrahi operasyondan sonra tüm hayvanlar sorunsuz bir şekilde iyileşti.

4.1. Rezonans Frekans Analizi

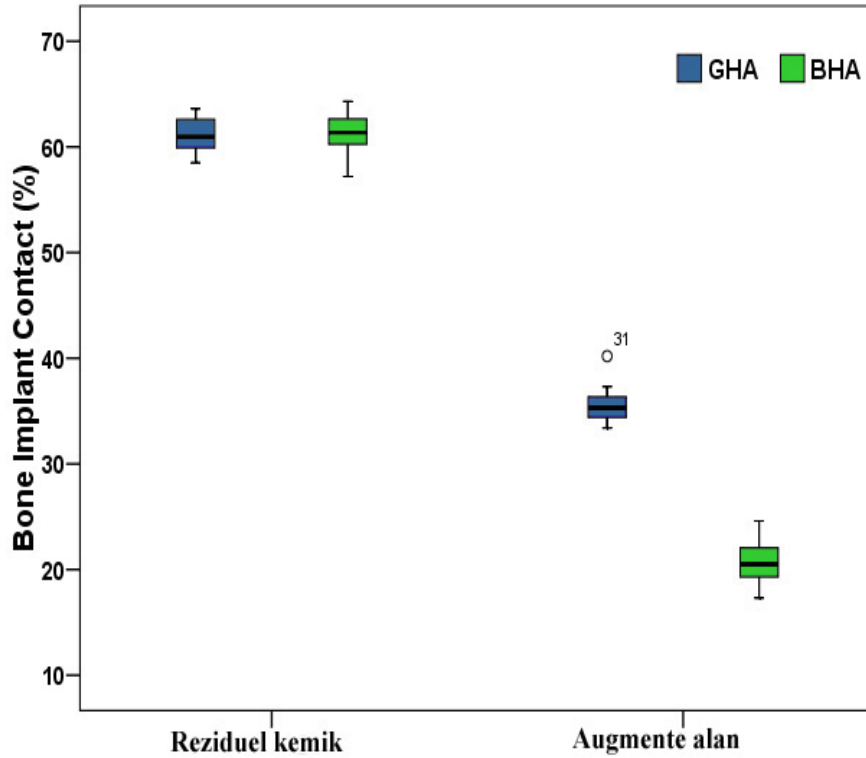
Yerleştirildikleri anda tüm implantlar klinik olarak stabildi. BHA içerisine yerleştirilen implantların ortalama ISQi değerleri $68,8 \pm 5,0$ ISQ ve GHA içerisine yerleştirilen implantların ISQi değerleri $68,2 \pm 3,7$ ISQ olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). GHA içerisine yerleştirilen implantların 6 ay sonraki ISQf değerleri $72,0 \pm 5,1$ ISQ'ya kadar yükseldi. Diğer yandan, BHA içerisine yerleştirilen implantların ortalama ISQf değerleri $52,3 \pm 8,8$ ISQ'ya kadar azalma gösterdi. Altı aylık iyileşme döneminin ardından iki grup arasında ISQf değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,01$). BHA içerisine yerleştirilen implantların ISQi ($68,8 \pm 5,0$) ve ISQf ($52,3 \pm 8,8$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p = 0,03$). Ayrıca, GHA içerisine yerleştirilen implantların ISQi ($68,2 \pm 3,7$) ve ISQf ($72,0 \pm 5,1$) değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p = 0,037$) (Şekil 4.1).



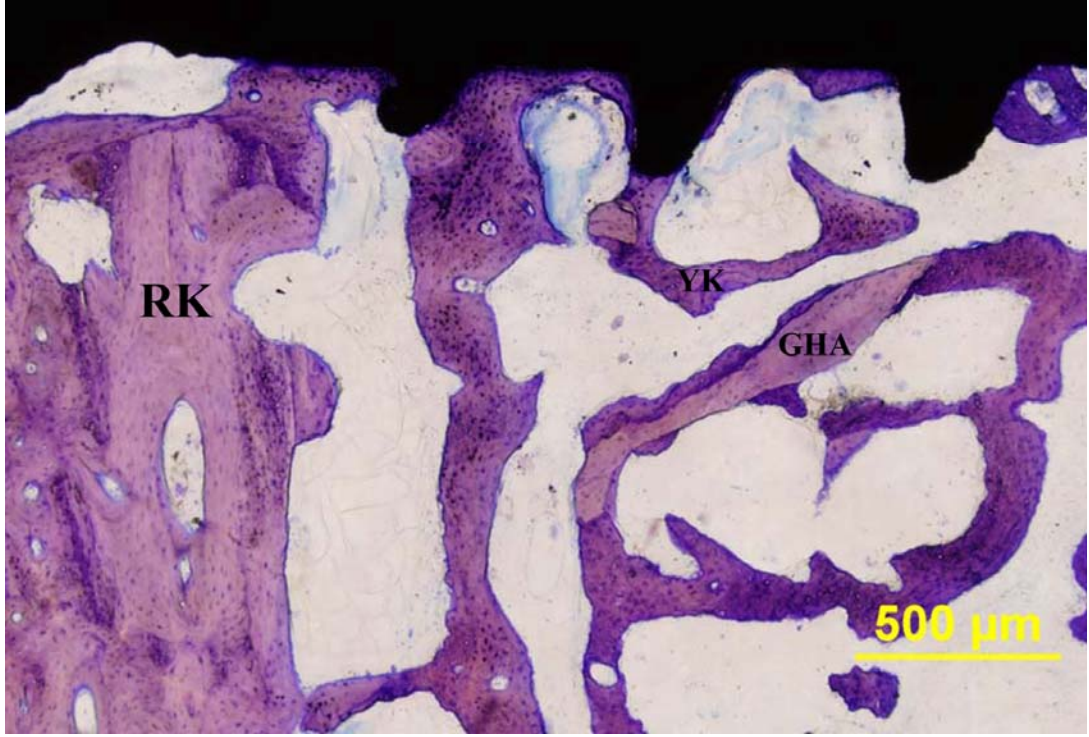
Şekil 4.1 GHA ve BHA içerisine yerleştirilen implantların ortalama ISQ değerlerinin karşılaştırılması.

4.2. Histomorfometrik Bulgular

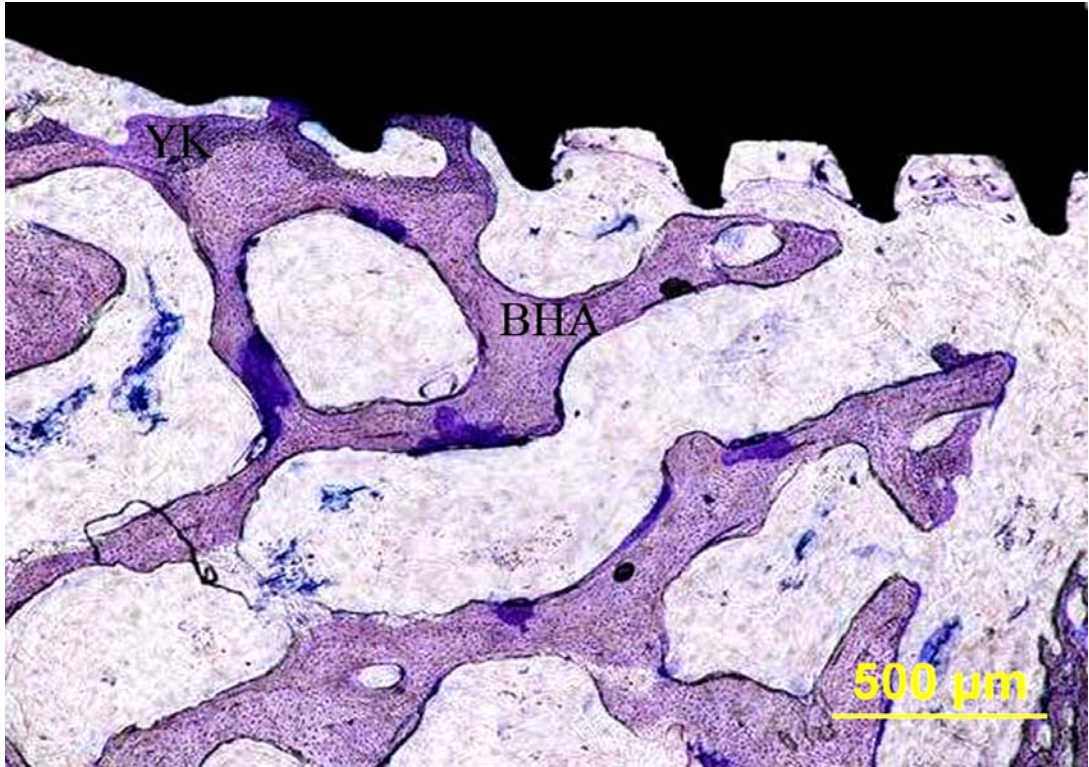
Rezidüel kemikte altı aylık iyileşme döneminin ardından ortalama BIC değeri GHA grubunda $61,2 \pm 1,7$ ve BHA grubunda $61,3 \pm 2,1$ olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 4.2). Greftlenen bölgede, altı aylık iyileşme döneminin ardından ortalama BIC değerleri GHA grubu için $35,6 \pm 1,8$ ve BHA grubu için $20,6 \pm 2,1$ olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p = 0,02$) (Şekil 4.2). Şekil 4.3 ve Şekil 4.4’de dekalsifiye edilmemiş kesitler GHA ve BHA içerisindeki implantların BIC’lerini göstermektedir.



Şekil 4.2 Rezidüel kemik ve augmente edilmiş alanda BIC yüzdesi.



Şekil 4.3 GHA ile greftlenen sinüs içerisine yerleştirilen implanttan elde edilen dekalsifiye edilmemiş longitudinal kesit. RK: rezidüel kemik, GHA: granül HA, YK: yeni kemik. Toluidine mavisi, 4x

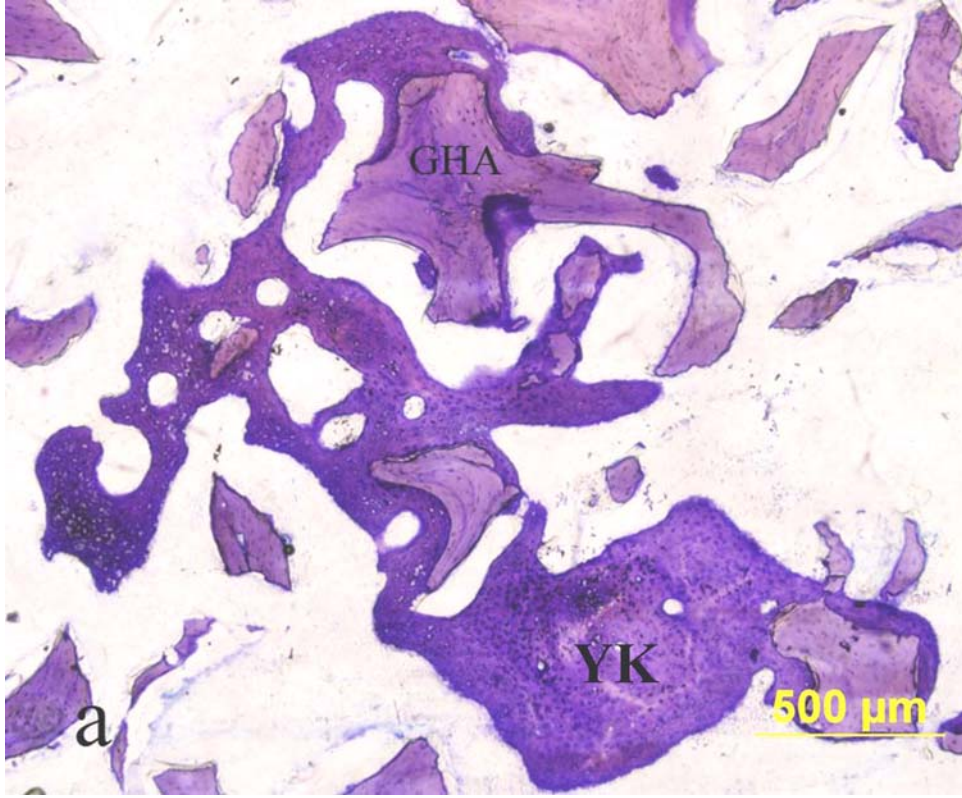


Şekil 4.4 BHA ile greftlenen sinüs içerisine yerleştirilen implanttan elde edilen dekalsifiye edilmemiş longitudinal kesit. BHA: blok HA, YK: yeni kemik. Toluidine mavisi, 4x

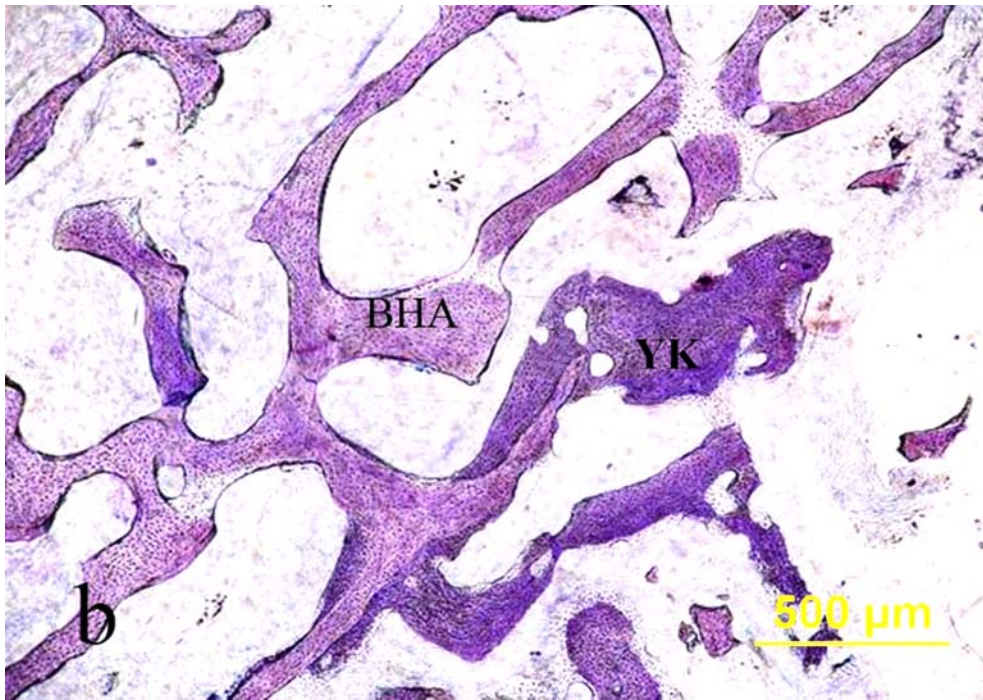
Çizelge 4.1’de GHA ve BHA içerisine yerleştirilen implantların etrafındaki yeni kemik oluşumu, greft partikülleri ve yumuşak doku yüzdeleri gösterilmektedir. Yeni kemik oluşumu yüzdesi, GHA grubunda BHA grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha fazla bulundu ($p=0,012$). Graft partikül alanlarının yüzdesi değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Diğer bir yandan, BHA grubunda ortalama yumuşak doku alanı yüzdesi GHA grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0,036$). Şekil 4.5 A ve Şekil 4.5 B’de dekalsifiye edilmemiş histolojik kesitlerde GHA ve BHA etrafında yeni kemik oluşumu gözlenmektedir.

Çizelge 4.1 Sinüs tabanı greftlemesinden 6 ay sonra GHA ve BHA gruplarının histomorfometrik analiz sonuçları

	Yeni kemik (%) ortalama±SS	Graft partikülleri(%) ortalama±SS	Yumuşak doku (%) ortalama±SS
GHA	27,93±4,58	23,62±6,16	48,45±10,71
BHA	12,75±5,53	25,32±5,79	61,93±9,46
p	$p=0,012$	$p>0,05$	$p=0,036$



Şekil 4.5 A Sinüs tabanı greftlemesinden 6 ay sonra GHA etrafında oluşan yeni kemiğin dekalsifiye edilmemiş histolojik kesit görüntüsü. GHA: granül HA, YK: yeni kemik. Toluidine mavisi, 4x.



Şekil 4.5 B Sinüs tabanı greftlemesinden 6 ay sonra BHA etrafında oluşan yeni kemiğin dekalsifiye edilmemiş histolojik kesit görüntüsü. BHA: blok HA, YK: yeni kemik. Toluidine mavisi, 4x.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, sinüs tabanı greftlemesi işleminde sığır kaynaklı GHA içerisine eş zamanlı olarak yerleştirilen implantların stabilizasyonu ve osseoentegrasyonu sığır kaynaklı spongios BHA içerisine yerleştirilen implantlara kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur.

Sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant yerleştirme işleminde domuz modeli ilk kez 1999 yılında Terheyden et al.¹⁵¹ tarafından tarif edilmiştir. Bizim çalışmamızda da cerrahi yöntem olarak benzer model kullanılmıştır. Bu model birçok avantaja sahiptir. Domuzlarda SM insanlarda olduğu gibi ince ve yırtılmaya müsait bir yapıdadır. Bu durum köpeklerde tam tersidir. Sinüs tabanı greftlemesinde köpeklerin kullanıldığı çalışmalarda SM'nin daha kalın olduğu belirtilmiştir⁵. Sinüs tabanı greftlemesinde domuzların insanlar, köpekler ve maymunlardan farkı infraorbital sinirin lokalizasyonudur. Domuzlarda, rezidüel maksiller kemik ile maksiller sinüs arasında 9 mm kalınlığında infraorbital sinir olduğu için maksiller sinüs tabanı ve eş zamanlı implant uygulaması işlemini intraoral yoldan gerçekleştirmek mümkün değildir¹⁵¹. Bundan dolayı, bu çalışmada maksiller sinüs membranının elevasyonu ekstraoral yoldan gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, domuzların havalanan maksiller sinüslerinin şekli ve boyutu da insanlarınkine benzerlik gösterir¹⁵¹.

İmplant stabilizasyonu, oral implant tedavisinde büyük öneme sahiptir. Stabilizasyon, çevre kemik ve implant yüzeyi arasındaki direkt temasla oluşur. İmplant stabilizasyonunu primer ve sekonder stabilizasyon olarak sınıflandırmak mümkündür. Bu çalışmada, primer ve sekonder implant stabilizasyonunun değerlendirilmesi için RFA yöntemi kullanılmıştır. Primer implant stabilizasyonu, implant yerleştirildiği anda elde edilir ve osseoentegrasyonun sağlanması için vazgeçilmez bir unsurdur^{152,153}. Primer stabilizasyon, fibröz dokuların büyümesini uyaran ve osseoentegrasyon üzerinde negatif etki oluşturan implantın mikro hareketini engeller. Bu nedenle primer stabilizasyonu yüksek olan implantlar yüksek sekonder stabilizasyon ile sonuçlanabilir¹⁴³. Primer implant stabilizasyonu, cerrahi tekniğe, implantın geometrisine (uzunluk, çap ve tip), lokal kemiğin miktarına ve yoğunluğuna bağlıdır¹⁵⁴. Bu çalışmada, cerrahi teknik, implantların geometrisi ve yüzey özellikleri, lokal kemiğin miktarı gibi parametreler sabit tutulmuştur.

Sekonder stabilizasyon, implant çevresinde yeni kemik oluşumuna ve bu oluşan kemik ile implantın direkt temasına bağlıdır. Graft-implant aralığında revaskülarizasyon ve birleşmeyi içeren karmaşık bir iyileşme mekanizması meydana gelir. RFA tekniği implant stabilizasyonundaki değişiklikleri hassas bir biçimde değerlendirir^{145,147,155}. Böylece, greft içerisine yerleştirilmiş olan implantların stabilizasyonunu da değerlendirmek mümkündür.

Bu çalışmada, implantlar yerleştirildiği anda ölçülen ISQ sonuçları değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (Şekil 4.1). Sığır kaynaklı BHA greft materyalinin solid, kütsel yapısından dolayı bu greft materyali içerisine yerleştirilen implantların ISQi değerlerinin GHA grubuna göre daha yüksek olması beklenmiştir. Ancak, bu çalışmada BHA'nın implantların primer stabilizasyonu üzerinde ek bir katkı sağlamadığı gözlenmiştir. Bu durumun nedeni olarak, blok greftin stabilizasyonunda tek implantın yeterli olmadığı düşünülmüştür. Blok greftin minivida veya birden fazla implant kullanımı ile ek stabilizasyona ihtiyaç duyduğu sonucuna varılmıştır. BHA'yı sinüs tabanına adapte edebilmek için her türlü çaba harcanmasına rağmen, BHA ve sinüs tabanı arasında açıklık oluşumunu tamamen engellemek mümkün olmamıştır. Bu açıklığın, implantların primer stabilizasyonu için bir dezavantaj oluşturduğu düşünülmüştür. BHA içerisine yerleştirilen implantların ISQi değerleri 62–77 ISQ aralığında ve ortalama $68,8 \pm 5,0$ ISQ olarak ölçülmüştür. GHA içerisine yerleştirilen implantların ISQi değerleri 61–74 ISQ aralığında ve ortalama $68,2 \pm 3,7$ ISQ olarak ölçülmüştür. Tüm implantların yeterli ISQi değerine sahip olduğu gözlenmiştir^{141,145,154}. Yapılan klinik çalışmalarda, maksilla ve mandibulaya yerleştirilen implantların primer stabilizasyonlarının 60 ISQ'dan düşük olması durumunda, bu değer normal şartlarda zamanla arttığı belirtilmiştir. Ayrıca bazı veriler göstermiştir ki yüksek ISQ değerine sahip implantların değerleri 65 ISQ'ya doğru bir azalma göstermektedir. Başarılı implantların 1–3 yıllık yüklenme sonrasında ulaştıkları ISQ değerleri 66–69 ISQ aralığındadır. Bu değerler tamamen entegre olmuş implantları ifade eder. İmplant yerleştirildikten sonra lokalizasyona ve kemik yoğunluğuna bağlı olarak 50–80 ISQ aralığındaki değerler elde edilebilir. Maksillaya yerleştirilen implantlar için 50–60 ISQ, mandibulaya yerleştirilen implantlar için 60–80 ISQ değeri beklenir. Primer stabilizasyonları 60–65 ISQ olan implantların stabilizasyonlarında daha fazla bir artış

beklenmez ve bu implantlar derhal yüklenebilir. Primer stabilizasyonun 45 ISQ'nun altında olması zamanla ortaya çıkacak olan başarısızlığın önemli bir işaretidir. Sekonder stabilizasyon için 60–70 ISQ değerleri normal olarak kabul edilir. Sekonder stabilizasyonun 40 ISQ değerinin altında olması başarısızlığı ifade eder^{145–149,153}.

Primer stabilizasyon, osseoentegrasyonun gelişimi için gerekli olan majör kriterlerden bir tanesidir. İmplant yerleştirildikten sonra stabilizasyondaki artış implant-greft aralığındaki kemiğin rejenerasyonu ve yeniden şekillenmesiyle meydana gelmektedir¹⁵⁶. RFA ile ölçülen primer stabilizasyon sonuçlarına göre, her iki gruptaki tüm implantların etrafında yeterli miktarda yeni kemik oluşması halinde osseoentegre olabilecekleri düşünülmüştür.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, 6 aylık iyileşme döneminin ardından GHA içerisine yerleştirilen implantların RFA ile ölçülen stabilizasyon değerleri, BHA içerisine yerleştirilen implantlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur (Şekil 4.1). BHA içerisine yerleştirilen implantların ISQf değerleri 38–70 ISQ, GHA içerisine yerleştirilen implantların ISQf değerleri 63–80 ISQ aralığında ölçülmüştür. Huang et al.¹⁴³ yaptıkları in vitro ve in vivo çalışmalarda sekonder stabilizasyonu arttırmanın bir yolunun iyileşme zamanını uzatmak olduğunu belirtmişlerdir. Sennerby ve Meredith¹⁴⁶ 60–70 ISQ değerine ulaşan implantların yeterli sekonder stabilizasyona sahip olduklarını ve 40 ISQ ve altındaki değerlerin başarısız implantı gösterdiğini belirtmişlerdir. Hallman et al.¹²⁷ 16 hastada gerçekleştirdikleri sinüs tabanı greftlemesi işleminde 80:20 oranında sığır kaynaklı HA ve otojen kemik karışımı greft malzemesi kullanmışlardır. Altı aylık iyileşme döneminin ardından 62 adet implant yerleştirilmiştir. İmplantların stabilizasyonu 3 yıllık yüklenme döneminin ardından RFA yöntemi ile ölçülmüştür. İmplantların ortalama ISQ değeri $65,6 \pm 3,8$ ISQ olarak bulunmuştur. Ayrıca bu implantlar, maksillaya sinüs tabanı greftlemesi yapılmadan yerleştirilen implantlar ile karşılaştırılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bu çalışmada, BHA içerisine yerleştirilen implantların ISQi ($68,8 \pm 5,0$) değerleri 6 aylık iyileşme döneminin ardından anlamlı bir azalma göstererek ISQf değeri $52,3 \pm 8,8$ ISQ'ya düşmüştür ($p=0,03$). Ayrıca, GHA içerisine yerleştirilen implantların ISQi ($68,2 \pm 3,7$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiş ve ISQf değerleri $72,0 \pm 5,1$ ISQ'ya yükselmiştir ($p=0,037$) (Şekil 4.1). BHA grubunda 6 aylık iyileşme

döneminin ardından 62 ve 70 ISQ değerlerine sahip sadece iki implant yeterli sekonder stabilizasyona ulaşmıştır. Diğer bir yandan, GHA içerisine yerleştirilen tüm implantlar yeterli sekonder stabilizasyona ulaşmıştır. Birçok araştırmacı, stabil, osseoentegre olmuş implantların ISQ değerlerinin zamanla arttığını bildirmişlerdir^{141,145,146}. Bu artışın kemik-implant ara yüzeyindeki yeni kemik oluşumuna bağlı olduğunu belirtmişlerdir. İmplant stabilizasyonundaki azalma RFA yöntemi ile subjektif klinik gözlemlerden önce belirlenebilir.

Bu çalışmada elde edilen histomorfometrik sonuçlar RFA sonuçlarını doğrular nitelikte bulunmuştur. Bu sonuçlara göre; 6 aylık iyileşme döneminin ardından rezidüel kemikteki BIC değerleri GHA grubu için $61,2 \pm 1,7$ ve BHA grubu için $61,3 \pm 2,1$ olarak belirlenmiştir ($p > 0,05$). Bu sonuçlara göre iki grup arasında implantların sekonder stabilizasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olması implantların etrafında yeni kemik oluşması ile doğrudan ilişkilidir. Bu çalışmada, 6 aylık iyileşme döneminin ardından greftlenmiş sinüs bölgesinde GHA grubu için BIC değeri $35,6 \pm 1,8$ ve BHA grubu için BIC değeri $20,6 \pm 2,1$ olarak belirlenmiştir (Şekil 4.2). GHA grubu için elde edilen bulgular literatürde yayınlamış diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Terheyden et al.¹⁵¹ 5 adet domuz üzerinde yaptıkları sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant uygulaması işleminde sığır kaynaklı GHA kullanmışlardır. Altı aylık iyileşme döneminin ardından yapılan histomorfometrik analiz sonucunda implantların BIC değerleri $38,6$ olarak rapor edilmiştir. Haas et al.²⁰ 27 adet koyunda bilateral sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant yerleştirme işlemini gerçekleştirmişlerdir. Greft materyali olarak sığır kaynaklı GHA kullanmışlardır. İyileşme süresi olarak 26 haftanın ön görüldüğü bu çalışmada BIC sonucu ortalama $27,4$ olarak rapor edilmiştir. Hürzeler et al.¹⁷ maymunlarda sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant uygulaması işleminde sığır kaynaklı GHA kullanmışlardır. Sekiz aylık iyileşme döneminin ardından yaptıkları histomorfometrik analiz sonucunda BIC oranını $36,8$ olarak rapor etmişlerdir. Wetzel et al.⁵ köpekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, sinüs tabanı greftlemesinde sığır kaynaklı GHA kullanmışlar ve implantları eş zamanlı olarak yerleştirmişlerdir. Beş aylık iyileşme döneminin ardından BIC oranını 27 olarak bulmuşlardır. Sığır kaynaklı GHA greftin sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant uygulamasında tercih edildiği bu

çalışmada ve literatürde yayınlanmış benzer çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Bizim çalışmamızda, histomorfometrik inceleme sonucunda GHA grubunda BHA grubuna kıyasla daha fazla yeni kemik oluştuğu belirlenmiştir (Çizelge 4.1 ve Şekil 4.5 A ve B). Vaskülarizasyon, greft materyalleri etrafında yeni kemik oluşumu için çok önemli bir faktördür^{35,52,61}. Bizim düşüncemize göre, BHA'nın solid kütleli yapısı ve porların merkeze doğru devamlılığının olmamasından dolayı osteoblastların merkeze doğru göçü engellenmiş olabilir. BHA grubunda yetersiz yeni kemik oluşumuna ve BIC oranının düşük olmasına bu olasılık neden olabilir. Ayrıca yapılan bir in-vitro çalışmada, sığır kaynaklı BHA'nın insan osteoblastlarının büyümesini destekleme potansiyeli araştırılmıştır¹⁵⁷. Sığır kaynaklı BHA insan osteoblast kültürü içerisinde 15 gün süreyle tutulmuştur. Bu sürenin ardından spesimenler tarayıcı elektron mikroskobu ile incelenmiştir. Bu greft materyalinin yetersiz miktarda insan osteoblastı içerdiği ve düşük miktarda osteoblastın yapışmasına izin verdiği rapor edilmiştir.

Sinüs tabanı greftlemesinde kullanılan GHA etrafında yeni kemik oluşumunun değerlendirildiği deneysel ve klinik çalışmalarda da bizim bu çalışmada bulduğumuz bulgulara benzer bulgular bulunmuştur^{17,24,158,159}. Deneysel bir çalışmada, maymunlar üzerinde bilateral sinüs tabanı greftlemesi ve implant uygulaması yapılmıştır¹⁷. Greft materyali olarak sığır kaynaklı GHA kullanılmıştır. Altı aylık iyileşme döneminin ardından yüklenmeyen implantların olduğu grupta lateral, medial ve apikal bölgede yapılan histomorfometrik analiz sonucunda yumuşak doku miktarı sırasıyla $50,3 \pm 12,3$, $53,1 \pm 15,9$, $53,7 \pm 14,9$ olarak bulunmuştur. Yeni kemik oluşum yüzdesi sırasıyla $27,0 \pm 10,3$, $26,6 \pm 13,1$, $27,9 \pm 9,5$ olarak tespit edilmiştir. Greft miktarı değerlendirildiğinde sırasıyla $22,8 \pm 11,2$, $20,3 \pm 10,0$, $18,4 \pm 10,5$ olarak bildirilmiştir. Bu bulgular, bizim çalışmamızda elde edilen bulgular ile benzerlik göstermektedir.

BHA'nın sinüs tabanına adaptasyonu için harcanan tüm çabalara rağmen, greft ile sinüs tabanı arasında aralık oluşması önlenememiştir. Bizim düşüncemize göre, bu aralık, greftleme işleminden hemen sonra mevcut kemik ile direkt temasta olan GHA grubu ile karşılaştırıldığında, BHA grubunda gecikmiş ve/veya sınırlı yeni kemik oluşumu ve böylece BIC'ye neden olmuştur.

Literatürde, sığır kaynaklı BHA'nın greft materyali olarak kullanıldığı bazı çalışmalar^{128,157,160} olmasına rağmen, sinüs tabanı greftlemesinde sığır kaynaklı BHA içerisine eş zamanlı olarak yerleştirilen implantların BIC'sini histomorfometrik olarak değerlendiren bir çalışma mevcut değildir. Artzi et al.¹²⁸ 10 hastada sığır kaynaklı BHA'yı sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant yerleştirme işleminde kullanmışlardır. Klinik olarak, 12 aylık iyileşme döneminin ardından yerleştirilen 36 implantın tamamının stabil olduğu ve çevre kemik ile entegre olduğu rapor edilmiştir. Yapılan bir deneysel çalışmada Zhao et al.¹⁶⁰ sığır kaynaklı BHA'yı tavşanların tibiasında onlay greft materyali olarak kullanmışlardır. BHA vida formunda bir dental implant ile fiks edilmiş ve tavşanlar operasyondan 21, 28, 35, 42 ve 84 gün sonra sakrifiye edilmişlerdir. İmplantların dört üst yiv seviyesinde yapılan ölçümlerde 84. günde sakrifiye edilen hayvanlarda erken dönemde sakrifiye edilenlere kıyasla anlamlı olarak daha fazla yeni kemik oluşumu gözlenmiştir. Kemiğin yeniden şekillenme döngüsünün tavşanlarda 6 hafta ve insanlarda 17 hafta olduğu da akılda tutulmalıdır¹⁶¹. BHA'nın insan osteoblastlarının büyümesini destekleme yeteneği in-vitro bir çalışmada değerlendirilmiştir¹⁵⁷. Sonuç olarak, tarayıcı elektron mikroskop incelemesinde BHA'nın boş olan porları etrafında düşük miktarda insan osteoblastının yapıştığı belirlenmiştir. Bu in-vitro çalışmada¹⁵⁷ başarısız bulgular elde edilmesine rağmen, sığır kaynaklı BHA'nın greft materyali olarak kullanıldığı klinik ve deneysel çalışmalarda 9 ve 12 aylık iyileşme dönemlerinin ardından olumlu sonuçlar elde edilmiştir^{128,160}. BHA grubunda elde ettiğimiz ortalama BIC değeri GHA grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Buna ek olarak, BHA grubundaki implantların RFA ile ölçülen sekonder stabilizasyon değerleri yeterli bulunmamıştır. Bunun nedeni, sığır kaynaklı BHA içerisine yerleştirilen implantlar için ön görülen iyileşme süresinin (osseoentegrasyon süresi) yeterli olmamasıdır. Bu hipotezi yapılan deneysel ve klinik çalışmalar da desteklemektedir^{128,160}. Sığır kaynaklı BHA'nın kullanıldığı ve eş zamanlı olarak implantların yerleştirildiği çalışmalarda yaklaşık 12 aylık iyileşme süresinin ardından başarılı sonuçlar elde edilmiştir^{128,160}. Sekonder stabilizasyonu arttırmanın ve dolayısıyla başarılı bir osseoentegrasyon elde etmenin bir yolu da iyileşme süresini 9–12 aya kadar uzatmak olabilir. Ancak, BHA içerisine yerleştirilen implantlar için uzun dönem beklenmesi bu greft materyalinin bir dezavantajı olarak kabul edilebilir.

Böylece, sığır kaynaklı BHA'nın greft materyali olarak tercih edildiği durumlarda protetik rehabilitasyon gecikecektir.

Sinüs tabanı greftlemesi işleminde altın standart olarak kabul edilen otojen greft, yapılan çalışmalarda farklı formlarda kullanılmıştır. Literatürde, granül formundaki otojen greftin başarılı olduğunu belirten birçok yayın bulunmasına rağmen iki farklı formdaki greftin başarısını karşılaştıran yeterli veri bulunmamaktadır. Blok formundaki otojen greftler kortikokansellöz olabilir ve genelde iliak kemikten elde edilirler. Pejrone et al.¹⁶² posterior maksiller bölgede aşırı atrofisi olan ve sinüs tabanı greftlemesine ihtiyacı olan 13 hastada iliak kortikokansellöz blok greft kullanmışlardır. Blok greft genel anestezi altında sinüs tabanına yerleştirilmiş ve bir ya da iki adet 2mm çapında, 15 mm uzunluğunda titanyum vida ile fıkse edilmiştir. Altı ay sonra, greftlenen alanlara üç veya dört adet dental implant yerleştirilmiştir. Tüm implantların klinik olarak yeterli stabilizasyona sahip olduğu belirtilmiştir. İmplant yerleştirildikten 6 ay sonra protetik restorasyonlar yapılmıştır. Greftin sinüs tabanına yerleştirildiği seansta, implantların yerleştirildiği seansta ve abutment yerleştirme aşamasında olmak üzere her greftlenen bölgeden üç kez trephine frez ile kemik biyopsisi yapılmıştır. Örnekler, histolojik ve histomorfometrik olarak incelenmiştir. Greftleme anındaki ortalama mineralize doku yüzdesi %59,3 olarak bulunmuştur. Greft iyileşmesinden 6 ay sonra implantların yerleştirildiği seansta alınan örnekler üzerinde yapılan incelemede ortalama mineralize doku yüzdesi %54,1 olarak belirlenmiştir. İmplantlar osseoentegre olduktan sonra alınan örnekler üzerinde yapılan histomorfometrik incelemede mineralizasyon yüzdesi %63,9 olarak tespit edilmiştir. Sonuçta greftleme zamanı ile osseoentegrasyondan sonra elde edilen mineralizasyon yüzdesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Yerleştirilen 87 implanttan 5 tanesi abutment yerleştirildiği seansta başarısız olmuştur. Sinüs tabanı greftlemesinde blok otojen iliak greftin başarılı olarak kullanıldığı bu klinik çalışmada, kemik iyileşme fazının yaklaşık 12 ay sonunda tamamlanabildiği belirtilmiştir.

Sinüs tabanı greftlemesinde otojen kemiğin kullanımı ile gerçekleştirilen eş zamanlı implant yerleştirilmesi işleminde başarılı sonuçlar rapor edilmiştir^{80,130,163}. Bu çalışmalarda genellikle iliaktan elde edilen partikül veya blok greftler kullanılmıştır. Sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant yerleştirilmesi işleminde iliaktan elde edilen otojen greftin partikül ve blok formunun karşılaştırıldığı tek deneysel çalışma

2007 yılında Lee et al.¹⁶⁴ tarafından yayınlanmıştır. İlgili çalışmada 6 adet dişi köpek kullanılmıştır ve cerrahi operasyonlar bilateral olarak gerçekleştirilmiştir. Greftlenen her sinüs içerisine ikişer adet implant yerleştirilmiştir. Hayvanlar 6 aylık iyileşme süresinin ardından sakrifiye edilmişlerdir. İmplantları da içeren greftlenen alanlardan alınan örneklerin morfometrik değerlendirmeleri mikrobilgisayarlı tomografi yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Blok otojen greft içerisine yerleştirilen implantların BIC yüzdeleri ortalama $56,7 \pm 15,2$, partikül otojen greft grubundaki implantların BIC yüzdeleri ise $32,1 \pm 13,1$ olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Yeni oluşan kemiğin yüksekliğine bakıldığında; blok otojen greft grubunda $12,3 \pm 2,6$ mm, partikül otojen grubunda $9,7 \pm 2,5$ mm boyutlarında ölçülmüştür. Bu parametre değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda, sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant yerleştirme işleminde blok formundaki otojen greft grubunun partikül grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla kemik yüksekliğine ve kemik implant kontağına sahip olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada otojen blok greftte daha fazla olmak üzere her iki grupta da anlamlı bir rezorbsiyon olduğu bildirilmiştir.

Khoury¹⁶⁵ yaptığı klinik çalışmada kret yüksekliği 1–5 mm olarak değişen posterior maksiller bölgelerde 216 sinüs tabanı greftlemesi işlemi gerçekleştirmiştir. Greft olarak simfiz veya retromolar bölgeden alınan otojen blok greftleri kullanmıştır. Sinüs tabanı greftlemesi ile eş zamanlı olarak 467 adet implant yerleştirmiştir. Greftlenen her bölgeye 2 veya 3 adet implant yerleştirilmiştir. Yaklaşık 9 aylık osseointegrasyon döneminin ardından protetik restorasyonlar yapılmıştır. Hastalar ortalama 49 ay boyunca takip edilmiştir. Takip süresince 28 implant kaybedilmiştir (%6). Bu klinik çalışmada da mandibuler otojen blok greft kullanımı ile sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant yerleştirme işleminde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada, histolojik veya histomorfometrik bir değerlendirme yapılmamıştır. Klinik başarı ölçütü olarak Albrektsson et al.⁵¹ kriterlerine bağlı kalınmıştır. İntramembranöz orijinli olan ve iliak grefte oranla daha fazla kortikal kemik içeriği olan mandibuler otojen greftlerin rezorbsiyona daha dayanıklı olabileceği de ayrıca belirtilmiştir.

Otojen blok greftin sinüs tabanı greftlemesinde kullanıldığı bu çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir^{164,165}. Altın standart olarak kabul edilen otojen greftler canlı osteositleri içerirler ve osteoindüktif etkileri ile yeni kemik oluşumunu sağlarlar. Dolayısıyla, revaskülarizasyonu daha hızlı ve yeterli olan blok formundaki otojen greft materyallerinin sinüs tabanı greftlemesinde kullanımı ile başarılı sonuçlar elde etmek kaçınılmazdır. Bizim çalışmamızda, blok formundaki yapay bir greftin bu amaç için kullanımı değerlendirilmiştir.

Elde ettiğimiz bilgilere göre sunulan bu çalışma, sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant uygulamasında sığır kaynaklı spongios BHA'nın kullanıldığı ve sığır kaynaklı GHA ile karşılaştırıldığı tek deneysel çalışmadır. Yaklaşık olarak %20–29 oranında sığır kaynaklı tip I kollajen içeren Unilab Surgibone® (sığır kaynaklı HA greft materyali) birçok çalışmada^{157,160,166} kullanılmış olmasına rağmen, bu çalışma bildiğimiz kadarıyla sinüs tabanı greftlemesi işleminde bu greft materyalinin kullanıldığı ilk araştırmadır.

İki farklı formdaki sığır kaynaklı HA greft materyalinin kullanıldığı bu çalışmada aynı cerrahi teknik uygulanmasına rağmen, pratikte bir takım farklılıklar vardır. BHA kullanımı, lokal kemik ve SM arasında kalan boşluğun doldurulması için maksiller sinüsün fasiyal duvarında daha geniş bir pencere açılmasını gerektirir. BHA'nın keskin kenarlar içermesinden dolayı SM'nin yırtılma riski daha yüksektir. BHA'nın sinüs tabanına adaptasyonu güç olabilir ve ekstra stabilizasyon gerektirebilir. Bununla birlikte, doğal pöröz yapısından dolayı BHA osseöz dokunun rejenerasyonu ve büyümesi için yeterli bir alan oluşturur¹⁶. Buna ek olarak, BHA yapısal bir rijiditeye sahiptir. Böylece, rezidüel kemik yükseklik miktarından bağımsız olarak eş zamanlı olarak yerleştirilen implantların uygun açılarının sağlanmasına yardımcı olur⁶⁴.

Sinüs tabanı greftlemesi ile eş zamanlı veya geç dönem implant yerleştirilmesi halen tartışmalı olan bir konudur. Genel olarak, sinüs tabanı greftlemesinde eş zamanlı implant yerleştirmek için en az 4–5 mm rezidüel kemik yüksekliği şart koşulsa da, bazı klinisyenler 1–2 mm rezidüel kemik yüksekliğinde bile eş zamanlı implant yerleştirilmesini önermektedirler^{130,139,140}. Bu araştırmacılar, primer stabilizasyonun sağlanması ve greftin implantların stabilizasyonuna katkıda bulunması için en az 13mm uzunluğunda implantların yerleştirilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Yapılan klinik çalışmalarda, eş zamanlı implant yerleştirme işleminin en az 3mm kret yüksekliğinde

başarılı bir şekilde uygulanabileceği rapor edilmiştir^{130,140}. Sinüs tabanı greftlemesi ile eş zamanlı implant yerleştirme işleminde başarılı klinik sonuçlar elde edilmesinde dental implantların yüzey özelliği ve seçilen greft materyali önemli rol oynarlar^{130,139}. Bizim çalışmamızda, 3-4mm rezidüel kemik yüksekliği varlığında 3,8mm çapında ve 13mm uzunluğunda implantlar ile her iki grupta da yeterli primer stabilizasyon elde edilmiştir.

6. SONUÇLAR

- Sinüs tabanı greftlemesi ile ilgili yapılacak deneysel çalışmalar için domuz uygun bir modeldir. Ayrıca, uzun süreli takip gerektiren bu işlemlerde dayanıklı bir hayvan olması nedeni ile domuz doğru bir tercihtir.
- İmplantların stabilizasyonunu değerlendirmek amacı ile kullanılan RFA yönteminin geçerli ve güvenilir bir yöntem olduğu histomorfometrik değerlendirmeler ile doğrulanmıştır.
- Solid yapıdaki sığır kaynaklı BHA'nın implantların primer stabilizasyonu üzerinde ek bir katkı sağlamadığı gözlenmiştir. Bu durumun nedeni olarak, blok greftin stabilizasyonunda tek implantın yeterli olmadığı düşünülmüştür. Blok greftin minivida veya birden fazla implant kullanımı ile ek stabilizasyona ihtiyaç duyduğu sonucuna varılmıştır.
- Bu çalışmada kullanılan her iki sığır kaynaklı HA greft aynı materyalden üretilmesine rağmen, greft formu implantların osseoentegrasyonu üzerinde etkili olmuştur.
- Sinüs tabanı greftlemesi ve eş zamanlı implant yerleştirme işleminde 6 aylık iyileşme süresinin ardından sığır kaynaklı GHA içerisine yerleştirilen implantlar, sığır kaynaklı spongioz BHA içerisine yerleştirilen implantlara kıyasla daha yüksek stabilizasyon ve osseoentegrasyon değeri göstermiştir.
- Sığır kaynaklı GHA etrafında yeni kemik oluşumu için 6 ay, sığır kaynaklı BHA için ise 6 aydan daha uzun süre beklenmelidir.
- Sinüs tabanı greftlemesi işleminde kullanılan sığır kaynaklı BHA içerisine yerleştirilen implantların osseoentegrasyonlarını 6 aydan daha uzun süreli iyileşme dönemlerinde değerlendirecek çalışmalar yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. **Boyne PJ, James RA.** Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg*, **1980**;38:613-616.
2. **Tatum H.** Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am*, **1986**;30:207-222.
3. **Jensen OT, Shulman LB, Block MS, Iacono VJ.** Report of the sinus consensus conference of 1996. *Int J Oral and Maxillofac Implants*, **1998**;13:11-45.
4. **Younger EM, Chapman MW.** Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Trauma* **1989**;3:192-195.
5. **Wetzel AC, Stich H, Caffesse RG.** Bone apposition onto oral implants in the sinus area filled with different grafting materials. A histological study in beagle dogs. *Clin Oral Implants Res*, **1995**;6:155-163.
6. **Haas R, Haidvogel D, Donath K, Watzek G.** Freeze-dried homogeneous and heterogeneous bone for sinus augmentation in sheep. *Clin Oral Implants Res*, **2002**;13:396-404.
7. **Smiler DG, Johnson PW, Lozada JL, Misch C, Rosenlicht JL, Tatum OH, Wagner J.** Sinus lift grafts and endosseous implants. Treatment of the atrophic posterior maxilla. *Dent Clin North Am*, **1992**;36:151-186.
8. **Quinones CR, Hürzeler MB, Schüpbach P, Kirsch A, Blum P, Caffesse RG.** Maxillary sinus augmentation using different grafting materials and osseointegrated dental implants in monkeys. Part II. Evaluation of porous hydroxyapatite as a grafting material. *Clin Oral Implants Res*, **1997**;8:487-496.
9. **Haas R, Baron M, Donath K, Zechner W, Watzek G.** Porous hydroxyapatite for grafting the maxillary sinus: a comparative histomorphometric study in sheep. *Int J Oral and Maxillofac Implants*, **2002**;17:337-346.
10. **Suba Z, Taka'cs D, Matusovits D, Barabás J, Fazekas A, Szabo G.** Maxillary sinus floor grafting with β -tricalcium phosphate in humans: density and microarchitecture of the newly formed bone. *Clin Oral Implants Res*, **2006**;17:102-108.
11. **Zerbo IR, Zijderfeld SA, de Boer A, Bronckers AL, de Lange G, ten Bruggenkate CM, Burger EH.** Histomorphometry of human sinus floor augmentation using a porous beta-tricalcium phosphate: a prospective study. *Clin Oral Implants Res*, **2004**;15:724-732.
12. **Tadjoedin ES, de Lange GL, Lyaruu DM, Kuiper L, Burger EH.** High concentrations of bioactive glass material (BioGranA) vs. autogenous bone for sinus floor elevation. *Clin Oral Implants Res* **2002**;13:428-436.
13. **Trunen T, Peltola J, Yli-Urpo A, Happonen RP.** Bioactive glass granules as a bone adjunctive material in maxillary sinus floor augmentation. *Clin Oral Implants Res*, **2004**;15:135-141.
14. **Berglundh T, Lindhe J.** Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss®. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*, **1997**;8:117-124.
15. **Hammerle CH, Olah AJ, Schmid J, Flückiger L, Gogolewski S, Winkler JR, Lang NP.** The biological effect of natural bone mineral on bone formation on the rabbit skull. *Clin Oral Implants Res*, **1997**;8:198-207.

16. **Peetz M.** Characterization of xenogenic bone material. In: Boyne PJ, Evensen L. Eds. Osseous reconstruction of the maxilla and the mandible: surgical techniques using titanium mesh and bone mineral, Carol Stream: Quintessence Publishing; **1997**:87–100.
17. **Hürzeler MB, Quinones CR, Kirsch A, Gloker C, Schupbach P, Strub JR.** Maxillary sinus augmentation using different grafting materials and dental implants in monkeys. Part I. Evaluation of anorganic bovine-derived bone matrix. *Clin Oral Implants Res*, **1997**;8:476-486.
18. **Valentini P, Abensur DJ.** Maxillary sinus grafting with anorganic bovine bone: a clinical report of long-term results. *Int J Oral and Maxillofac Implants*, **2003**;18:556-560.
19. **Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S, Edelhoft 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**;11:217-229.
20. **Haas R, Donath K, Födinger M, Watzek G.** Bovine hydroxyapatite for maxillary sinus grafting: comparative histomorphometric findings in sheep. *Clin Oral Implants Res*, **1998**;9:107-116.
21. **Sartori S, Silvestri M, Forni F, Icaro Cornaglia A, Tesei P, Cattaneo V.** Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation. *Clin Oral Implants Res*, **2003**;14:369-372.
22. **Shapoff CA, Bowers GM, Levy B, Mellonig JT, Yukna RA.** The effect of particle size on the osteogenic activity of composite grafts of allogeneic freeze-dried bone and autogenous marrow. *J Periodontol*, **1980**;51:625–630.
23. **Zaner DJ, Yukna RA.** Particle size of periodontal bone grafting materials. *J Periodontol*, **1984**;55:406–409.
24. **Xu H, Shimizu Y, Asai S, Ooya K.** Experimental sinus grafting with the use of deproteinized bone particles of different sizes. *Clin Oral Implants Res*, **2003**;14:548–555.
25. **Boyne PJ.** Lectures to postgraduate course, US Navy Dental School, National Naval Medical Center, Bethesda, MD, 1965-1968.
26. **Rosenlicht JL.** Indications and contraindications for sinus grafting. In: Jensen OT Ed. The Sinus Bone Graft, London: Quintessence Publishing Co; **1999**:7-15.
27. **Frost HM.** The biology of fracture healing. Part I. *Clin Orthop Rel Res*, **1989**;248:283-293.
28. **Frost HM.** The biology of fracture healing. Part II. *Clin Orthop Rel Res*, **1989**;248:294-309.
29. **Frost HM.** Vital Biomechanics of bone-grafted dental implants. In: Jensen OT Ed. The Sinus Bone Graft, London: Quintessence Publishing Co; **1999**:17-30.
30. **Goodman S, Aspenberg P, Song Y.** The effects of intermittent micromotion versus polymer particles on tissue in growth: Experiment using the micromotion chamber implanted in rabbits. *J Appl Biomater* **1994**;5:117-123.
31. **Kenwright J, Goodship AE.** Controlled mechanical stimulation in the treatment of tibial fractures. *Clin Orthop Rel Res*, **1989**;241:36-47.
32. **Altman RD, Latta LL, Keer R, Renfree K, Hornicek FJ, Banovac K.** Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on fracture healing: A laboratory study in rats. *J Orthop Trauma*, **1995**;9:392-400.
33. **Mei-Ling H, Je-Kan C, Gwo-Jaw W.** Anti-inflammatory drug effects on bone repair and remodeling in rabbits. *Clin Orthop Rel Res*, **1995**;313:270-278.

34. **Shih MS, Norrdin RW.** Regional acceleration of remodeling during healing of bone defects in beagles of various ages. *Bone*, **1985**;6:377-379.
35. **Misch CE.** Bone augmentation for implant placement: Keys to bone grafting. In: Misch CE Ed. *Contemporary Implant Dentistry*, St. Louis: Mosby; **1999**:451-469.
36. **Bogoche E, Gschwend N, Rahn B.** Healing of cancellous bone osteotomy in rabbits. Part I. Regulation of bone volume and the regional acceleratory phenomenon in normal bone. *J Orthop Res*, **1993**;11:285-291.
37. **Shih MS, Norrdin RW.** Effect of prostaglandin E1 on regional haversian remodeling in beagles with fractured ribs: A histomorphometric study. *Bone*, **1987**;8:87-90.
38. **Yaffe A, Fine N, Alt I.** The effect of bisphosphonate on alveolar bone resorption following mucoperiosteal flap surgery in the mandible of rats. *J Periodontol*, **1995**;66:999-1003.
39. **Yaffe A, Fine N, Binderman I.** Regional accelerated phenomenon in the mandible following mucoperiosteal flap surgery. *J Periodontol*, **1994**;65:79-83.
40. **Burr DB, Forwood MR, Fyrhie DP, Martin RB, Schaffler MB, Turner CH.** Bone microdamage and skeletal fragility in osteoporotic and stress fractures. *J Bone Miner Res*, **1997**;12:6-15.
41. **Kimmel DB.** A paradigm for skeletal strength homeostasis. *J Bone Miner Res*, **1993**;8:515-522.
42. **Pattin CA, Caler WE, Carter DR.** Cyclic mechanical property degradation during fatigue loading of cortical bone. *J Biomech*, **1996**;29:69-79.
43. **Jee WSS, Mori X, Li X, Chan S.** Prostaglandin E₂ enhances cortical bone mass and activates intracortical bone remodeling in intact and ovariectomized female rats. *Bone*, **1990**;11:253-266.
44. **Nozaka K, Miyakoshi N, Kasuwa Y, Maekawa S, Noguchi H, Shimada Y.** Intermittent administration of human parathyroid hormone enhances bone formation and union at the site of cancellous bone osteotomy in normal and ovariectomized rats. *Bone*, **2008**;42(1):90-97.
45. **Lee YM, Nam SH, Seol YJ, Kim TI, Lee SJ, Ku Y, Rhyu IC, Chung CP, Han SB, Choi SM.** Enhanced bone augmentation by controlled release of recombinant human bone morphogenetic protein-2 from bioabsorbable membranes. *J Periodontol*, **2003**;74(6):865-72.
46. **Brighton CT, Shaman P, Heppenstall RB, Esterhai JL, Pollack SR, Friedenberg ZB.** Tibial nonunion treated with direct current, capacitive coupling, or bone graft. *Clin Orthop Rel Res*, **1995**;321:223-234.
47. **Sharrard WJW.** A double-blind trial of pulsed electromagnetic fields for delayed union of tibial fractures. *J Bone Joint Surg*, **1990**;72B:347-355.
48. **Erdoğan Ö, Esen E, Üstün Y, Kürkcü M, Akova T, Gönlüşen G, Uysal H, Cevlik F.** Effects of low-intensity pulsed ultrasound on healing of mandibular fractures: an experimental study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg*, **2006**; 64(2):180-188.
49. **Meling TR, Nylen ES.** Growth hormone deficiency in adults: A review. *Am J Med Sci*, **1996**;311:153-166.
50. **Bergman RJ, Gazit D, Kahn AJ, Gruber H, McDougall S, Hahn TJ.** Age-related changes in osteogenic stem cells in mice. *J Bone Miner Res*, **1996**;11:568-577.
51. **Albrektsson T, Brånemark P-I, Hansson HA, Lindström J.** Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone anchorage in man. *Acta Orthop Scand*, **1981**; 52:155-170.

52. **Albrektsson T.** Repair of bone grafts. A vital microscopic and histological investigation. *Scand J Plast Reconstr Surg*, **1980**;14:1–12.
53. **Albrektsson T, Sennerby L, Tjellström A.** Advanced bone healing concepts in craniomaxillofacial reconstructive and corrective bone surgery. In: Greenberg AM, Prein J Eds. *Craniomaxillofacial Reconstructive and Corrective Bone Surgery. Principles of Internal Fixation Using the AO/ASIF Technique*, London: Springer; **2002**:124-138.
54. **Albrektsson, T.** In vivo studies of bone grafts. The possibility of vascular anastomoses in healing bone. *Acta Orthop Scand*, **1980**;51:9–17.
55. **Hammerle CH, Jung RE, Feloutzis A.** A systematic review of the survival of implants in bone sites augmented with barrier membranes (guided bone regeneration) in partially edentulous patients. *J Clin Periodontol*, **2002**;29 Suppl 3:226-231.
56. **Carpio L, Loza J, Lynch S, Genco R.** Guided bone regeneration around endosseous implants with anorganic bovine bone mineral. A randomized controlled trial comparing bioabsorbable versus non-resorbable barriers. *J Periodontol*, **2000**; 71(11):1743-1749.
57. **Buck BE, Malinin TL.** Human bone and tissue allografts. *Clin Orthop*, **1994**;303:8-17.
58. **Boyan BD, Ranly DM, McMillan J, Sunwoo M, Roche K, Schwartz Z.** Osteoinductive ability of human allograft formulations. *J Periodontol*, **2006**;77(9):1555-1563.
59. **Landsberg CJ, Grosskopf A, Weinzeb M.** Clinical and biologic observation of demineralized freeze dried bone allografts in augmentation procedures around dental implants. *Int J Oral Maxillofac Impl*, **1994**;9:586-592.
60. **Becker W, Urist MR, Tucker LM, Becker BE, Ochsenbein C.** Human demineralized freeze-dried bone: inadequate induced bone formation in athymic mice. A preliminary report. *J Periodontol*, **1995**; 66(9):822-828.
61. **Schwartz Z, Mellonig JT, Carnes DL, de la Fontaine J, Cochran DL, Dean DD, Boyan BD.** Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation. *J Periodontol*, **1996**;67(9):918-926.
62. **Watzek G, Ulm CW, Haas R.** Anatomic and physiologic fundamentals of sinus floor augmentation. In: Jensen OT Ed. *The Sinus Bone Graft*, London: Quintessence Publishing Co; **1999**:31-48.
63. **Solar P, Geyerhofer U, Traxler H, Windisch A, Ulm C, Watzek G.** Blood supply to the maxillary sinus relevant to sinus floor elevation procedures. *Clin Oral Implants Res*, **1999**;10(1):34-44.
64. **Block MS, Kent, JN.** Sinus augmentation for dental implants: The use of autogenous bone. *J Oral Maxillofac Surg*, **1997**;55:1281-1286.
65. **Moy PK, Lundgren S, Holmes RE.** Maxillary sinus augmentation: histomorphometric analysis of graft materials for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg*, **1993**;51:857-862.
66. **Misch CE, Dietsh F, Misch CM.** Extraoral autogenous donor bone grafts for endosteal implants. In: Misch CE Ed. *Contemporary implant dentistry*, St. Louis: C.V. Mosby; **1999**:521-538.
67. **Misch CM, Misch CE.** Intraoral autogenous donor bone grafts for implant dentistry. In: Misch CE Ed. *Contemporary implant dentistry*, St. Louis: C.V. Mosby; **1999**: 497-508.
68. **Jensen J, Sindet-Pedersen S.** Autogenous mandibular bone grafts and osseointegrated implants for reconstruction of the severely atrophied maxilla: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg*, **1991**;49:1277-1287.

69. **Misch CM, Misch CE.** The repair of localized severe ridge defects for implant placement using mandibular bone grafts. *Implant Dent*, **1995**; 4:261-267.
70. **Misch CM.** Comparison of intraoral donor sites for onlay grafting prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Impl*, **1997**;12:767-776.
71. **Finkelman RD, Eason AL, Rakijian DR, Tutundzhyan Y, Hardesty RA.** Elevated IGF-II and TGF-beta concentrations in human calvarial bone: potential mechanism for increased graft survival and resistance to osteoporosis. *Plast Reconstr Surg*, **1994**;93(4):732-8.
72. **Misch C, Jensen OT, Cockrell R.** Autogenous free bone graft harvesting for sinus floor and alveolar reconstruction. In: Jensen OT Ed. *The Sinus Bone Graft*, London: Quintessence Publishing Co; **1999**:117-128.
73. **Kusiak JF, Zins JE, Whitaker LA.** The early revascularization of membranous bone. *Plast Reconstr Surg*, **1985**;76:510-516.
74. **Buhr W, Coulon JP.** Limits of the mandibular symphysis as a donor site for bone grafts in early secondary cleft palate osteoplasty. *Int J Oral Maxillofac Surg*, **1996**;25:389-393.
75. **Cordaro L.** Bilateral simultaneous augmentation of the maxillary sinus floor with particulated mandible. Report of a technique and preliminary results. *Clin Oral Implants Res*, **2003**;14(2):201-206.
76. **Hirsch JM, Ericsson I.** Maxillary sinus augmentation using mandibular bone grafts and simultaneous installation of implants. A surgical technique. *Clin Oral Implants Res*, **1991**;2(2):91-96.
77. **Clavero J, Lundgren S.** Ramus or chin grafts for maxillary sinus inlay and local onlay augmentation: comparison of donor site morbidity and complications. *Clin Implant Dent Relat Res*, **2003**;5(3):154-160.
78. **Freilich MM, Sandor GK.** Ambulatory in-office anterior iliac crest bone harvesting. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, **2006**;101(3):291-298
79. **Kirmeier R, Payer M, Lorenzoni M, Wegscheider WA, Seibert FJ, Jakse N.** Harvesting of cancellous bone from the proximal tibia under local anesthesia: donor site morbidity and patient experience. *J Oral Maxillofac Surg*, **2007**;65(11):2235-2241.
80. **van den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Krekeler G, Tuinzig DB.** Sinus floor elevation and grafting with autogenous iliac crest bone. *Clin Oral Implants Res*, **1998**;9(6):429-435.
81. **Pejrone G, Lorenzetti M, Mozatti M, Valente G, Schierano GM.** Sinus floor augmentation with autogenous iliac bone block grafts: a histological and histomorphometrical report on the two-step surgical technique. *Int J Oral Maxillofac Surg*, **2002**;31(4):383-388.
82. **Raghoobar GM, Brouwer TJ, Reintsema H, Van Oort RP.** Augmentation of the maxillary sinus floor with autogenous bone for the placement of endosseous implants: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg*, **1993**;51(11):1198-1203
83. **Jakse N, Seibert FJ, Lorenzoni M, Eskici A, Pertl C.** A modified technique of harvesting tibial cancellous bone and its use for sinus grafting. *Clin Oral Implants Res*, **2001**;12(5):488-494.
84. **O'Keeffe RM, Reimer BL, Buttersfield SL.** Harvesting of autogenous cancellous bone graft from the proximal tibial metaphysis: A review of 230 cases. *J Orthop Trauma*, **1991**;5:469-474.

85. **Catone GA, Reimer BL, McNeir D, Ray R.** Tibial autogenous cancellous bone as an alternative donor site in maxillofacial surgery: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg*, **1992**;50(12):1258-1263.
86. **Kline RM, Wolfe SA.** Complications associated with the harvesting of cranial bone grafts. *Plast Reconstr Surg*, **1995**;95(1):5-13.
87. **Al-Sebaei MO, Papageorge MB, Woo T.** Technique for in-office cranial bone harvesting. *J Oral Maxillofac Surg*, **2004**;62(9) Suppl (2):120-122.
88. **Donovan MG, Dickerson NC, Hanson LJ, Gustafson RB.** Maxillary and mandibular reconstruction using calvarial bone grafts and Branemark implants: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg*, **1994**;52(6):588-594.
89. **Frodel JL, Marentette LJ, Quatela VC, Weinstein GS.** Calvarial bone graft harvest. Techniques, considerations, and morbidity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, **1993**;119(1):17-23.
90. **Dandy WE.** An operative treatment for ceratin cases of meningocele (or encephalocele) into the orbit. *Arch Ophthalmol*, **1929**;2:123
91. **Tessier P.** Autogenous bone grafts taken from the calvarium for facial and cranial applications. *Clin Plast Surg*, **1982**;9:531.
92. **Tulasne JF, Saade J, Riachi A.** Greffe osseuse du sinus maxillaire et implants de Branemark. *Implant*, **1993**; May:101.
93. **Tulasne JF.** Sinus grafting with calvarial bone. In: Jensen OT Ed. The Sinus Bone Graft, London: Quintessence Publishing Co; **1999**:107-116.
94. **Jackson IT, Helden G, Marx R.** Skull bone graft in maxillofacial and craniofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, **1986**;44:949-955.
95. **Hardesty RA, Marsh JL.** Craniofacial onlay bone grafting: a prospective evaluation of graft morphology, orientation, and embryonic origin. *Plast Reconstr Surg*, **1990**;85(1):5-14
96. **Donovan MG, Dickerson NC, Hellstein JW, Hanson LJ.** Autologous calvarial and iliac onlay bone grafts in miniature swine. *J Oral Maxillofac Surg*, **1993**;51(8):898-903.
97. **Zins JE, Whitaker LA.** Membraneous versus endochondral bone : Implications for craniofacial reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, **1983**;72:778.
98. **Crespi R, Vinci R, Cappare P, Gherlone E, Romanos GE.** Calvarial versus iliac crest for autologous bone graft material for a sinus lift procedure: a histomorphometric study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **2007**;22(4):527-532.
99. **Stevenson S.** Biology of bone grafts. *Orthop Clin North Am*, **1999**;30(4):543-552.
100. **Skowronski PP, An YH.** Bone graft materials in orthopaedics. *J Orthopaed*, **2003**;6:58-66.
101. **Stein JI, Greenberg AM.** Maxillary sinus grafting and osseointegration surgery. In: Greenberg AM, Prein J Eds. Craniomaxillofacial Reconstructive and Corrective Bone Surgery. Principles of Internal Fixation Using the AO/ASIF Technique, London: Springer; **2002**:174-197.
102. **Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton MW.** Allograft and alloplastic bone substitutes: a review of science and technology for the craniomaxillofacial surgeon. *J Craniofac Surg*, **2005**;16(6):981-989.
103. **Wheeler SL.** Sinus augmentation for dental implants: The use of alloplastic materials. *J Oral Maxillofac Surg*, **1997**;55:1287-1293.

104. Wiltfang J, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Zimmermann R, Kessler P. Sinus floor augmentation with beta-tricalciumphosphate (beta-TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? *Clin Oral Implants Res*, **2003**;14(2):213-218.
105. Zijdeveld SA, Zerbo IR, van den Bergh JP, Schulten EA, ten Bruggenkate CM. Maxillary sinus floor augmentation using a beta-tricalcium phosphate (Cerasorb) alone compared to autogenous bone grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **2005**;20(3):432-440.
106. Szabo G, Huys L, Coulthard P, Maiorana C, Garagiola U, Barabas J, Nemeth Z, Hrabak K, Suba Z. A prospective multicenter randomized clinical trial of autogenous bone versus beta-tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevation: histologic and histomorphometric evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **2005**;20(3):371-381.
107. Tadjoein ES, de Lange GL, Holzmann PJ, Kulper L, Burger EH. Histological observations on biopsies harvested following sinus floor elevation using a bioactive glass material of narrow size range. *Clin Oral Implants Res*, **2000**;11(4):334-344.
108. Furusawa T, Mizunuma K. Osteoconductive properties and efficacy of resorbable bioactive glass as a bone-grafting material. *Implant Dent*, **1997**;6(2):93-101.
109. Norton MR, Wilson J. Dental implants placed in extraction sites implanted with bioactive glass: human histology and clinical outcome. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **2002**;17(2):249-257.
110. Kirsch A, Ackermann KL, Hürzeler MB, Hutmacher D. Sinus grafting with porous hydroxyapatite. In: Jensen OT Ed. *The Sinus Bone Graft*, London: Quintessence Publishing Co; **1999**: 79-94.
111. Misch CE, Dietsh F. Bone-grafting materials in implant dentistry. *Implant Dent*, **1993**;2:158-167.
112. Tatum OJ, Jr. Osseous grafts in intra-oral sites. *J Oral Implant*, **1996**;22:51-52.
113. Lane JM. Bone graft substitutes. *West J Med*, **1995**;163:565-567.
114. Gross JS. Bone grafting materials for dental applications: A practical guide. *Compend Cont Educ Dent*, **1997**; 18:1013-1038.
115. Isaksson S, Alberius P, Klinge B. Influence of three alloplastic materials on calvarial bone healing. *Int J Oral Maxillofac Surg*, **1993**; 22:375-381.
116. Klinge B, Alberius P, Isaksson S, Jönsson J. Osseous response to implanted natural bone mineral and synthetic hydroxylapatite ceramic in the repair of experimental skull bone defects. *J Oral Maxillofac Surg*, **1992**; 50(3):241-249.
117. Spector M. Anorganic bovine bone and ceramic analogs of bone mineral as implants to facilitate bone regeneration. *Clin Plast Surg*, **1994**;21(3):437-444.
118. Tadjoein ES, de Lange GL, Bronckers AL, Lyaruu DM, Burger EH. Deproteinized cancellous bovine bone (Bio-Oss) as bone substitute for sinus floor elevation. A retrospective, histomorphometrical study of five cases. *J Clin Periodontol*, **2003**;30(3):261-270.
119. Schlegel AK, Donath K. BIO-OSS--a resorbable bone substitute? *J Long Term Eff Med Implants*, **1998**;8:201-209.
120. Jensen SS, Aaboe M, Pinholt EM, Hjorting-Hansen E, Melsen F, Ruyter IE. Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **1996**;11(1):55-66.
121. Carmagnola D, Adriaens P, Berglundh T. Healing of human extraction sockets filled with Bio-Oss *Clin. Oral Impl. Res*, **2003**;14:137-143

122. Norton MR, Odell EW, Thompson ID, Cook RJ. Efficacy of bovine bone mineral for alveolar augmentation: a human histologic study. *Clin. Oral Impl. Res*, **2003**;14:775–783.
123. Artzi, Z., Tal, H. & Dayan, D. Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets. Part 1: histomorphometric evaluations at 9 months. *Journal of Periodontology*, **2000**;71:1015–1023.
124. Denissen HW, De Groot K, Makkes PC, van den Hoof A, Kloppe PJ. Tissue response to dense apatite implants in rats. *J Biomed Mater Res*, **1980**;14:713-721.
125. Hatano N, Shimizu Y, Ooya K. A clinical long-term radiographic evaluation of graft height changes after maxillary sinus floor augmentation with a 2:1 autogenous bone/xenograft mixture and simultaneous placement of dental implants. *Clin Oral Implants Res*, **2004**;15(3):339-345.
126. Wheeler SL, Holmes RE, Calhoun CJ. Six-year clinical and histologic study of sinus-lift grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **1996**;11(1):26-34.
127. Hallman M, Sennerby L, Zetterqvist L, Lundgren S. A 3-year prospective follow-up study of implant-supported fixed prostheses in patients subjected to maxillary sinus floor augmentation with a 80:20 mixture of deproteinized bovine bone and autogenous bone. Clinical, radiographic and resonance frequency analysis. *Int J Oral and Maxillofac Implants*, **2005**;34:273-280.
128. Artzi Z, Nemcovsky CE, Dayan D. Bovine-HA spongiosa blocks and immediate implant placement in sinus augmentation procedures. Histopathological and histomorphometric observations on different histological stainings in 10 consecutive patients. *Clin Oral Implants Res*, **2002**;13:420-427.
129. 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 Maxillofac Implants*, **1997**;12(2):194-199.
130. Peleg M, Garg AK, Mazar Z. Predictability of simultaneous implant placement in the severely atrophic posterior maxilla: A 9-year longitudinal experience study of 2132 implants placed into 731 human sinus grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **2006**;21:94-102.
131. Jensen OT. Guided bone graft augmentation. In: Buser D, Dahlin C, Schenk RK Eds. *Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry*, Chicago: Quintessence; **1994**:235-264.
132. Misch CE. The maxillary sinus lift and sinus graft surgery. In: Misch CE Ed. *Contemporary implant dentistry*, St. Louis: C.V. Mosby; **1999**:469-495.
133. Roberts WE, Smith RK, Zilberman Y, Mozsary PG, Smith RS. Osseous adaptation to continuous loading of rigid endosseous implants. *Am J Orthod*, **1984**;86:95-111.
134. Roberts WE. Bone tissue interface. *J Dent Educ*, **1988**;52:804-809.
135. Kohri M, Cooper EP, Ferracane JL, Waite DF. Comparative study of hydroxyapatite and titanium dental implants in dogs. *J Oral Maxfac Surg*, **1990**;48:1265-1273.
136. Takuma M, Harada S, Kurokawa F, Takashima F, Miyauchi S, Maruyama T. Experimental study on the functional adaptation to aluminum oxide, hydroxyapatite and titanium implants. *J Osaka Univ Dent Sch*, **1987**;27:111-121.
137. Wolff J. *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. **1892**; Berlin: Hirschwald.
138. Del Fabbro M, Testori T, Francetti L, Weinstein R. Systematic review of survival rates for implants placed in the grafted maxillary sinus. *Int J Periodontics Restorative Dent*, **2004**;24(6):565-577.

139. Peleg M, Mazor Z, Chaushu G, Garg AK. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement in the severely atrophic maxilla. *J Periodontol*, **1998**;69:1397-1403.
140. Peleg M, Mazor Z, Garg AK. Augmentation grafting of the maxillary sinus and simultaneous implant placement in patients with 3 to 5 mm of residual alveolar bone height. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:549-556.
141. Meredith N, Shagaldi F, Alleyne D, Sennerby L, Cawley P. The application of resonance frequency measurements to study the implant stability of titanium implants during healing of the rabbit tibiae. *Clin Oral Implants Res*, **1997**;8:234-243.
142. Rasmusson L, Meredith N, Sennerby L. Measurements of stability changes of titanium implants with exposed threads subjected to barrier membrane induced bone augmentation. An experimental study in the rabbit tibia. *Clin Oral Implants Res*, **1997**;8(4):316-322.
143. Huang HM, Chiu CL, Yeh CY, Lin CT, Lin LH, Lee SY. Early detection of implant healing process using resonance frequency analysis. *Clin Oral Implants Res*, **2003**;14(4):437-43.
144. Rasmusson L, Meredith N, Cho IH, Sennerby L. The influence of simultaneous versus delayed placement on the stability of titanium implants in onlay bone grafts. A histologic and biomechanic study in the rabbit. *Int J Oral Maxillofac Surg*, **1999**;28(3):224-231.
145. Meredith N, Book K, Friberg B, Jemt T, Sennerby L. Resonance frequency measurements of implant stability in vivo. A cross-sectional and longitudinal study of resonance frequency measurements on implants in the edentulous and partially dentate maxilla. *Clin Oral Implants Res*, **1997**;8:226-333.
146. Sennerby L, Meredith N. Analisi della frequenza di risonanza (RFA). Conoscenze attuali e implicazioni cliniche. In: Chiapasco M, Gatti C Eds. Osteointegrazione e carico immediato. Fondamenti biologici e applicazioni cliniche, Milan: Masson; **2002**:19-31.
147. Friberg B, Sennerby L, Linden B, Gröndahl K, Lekholm U. Stability measurements of one-stage Brånemark implants during healing in mandibles. A clinical resonance frequency analysis study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, **1999**;28(4):266-272.
148. Balleri P, Cozzolino A, Ghelli L, Momicchioli G, Varriale A. Stability measurements of osseointegrated implants using Osstell in partially edentulous jaws after 1 year loading: a pilot study. *Clin Implant Dent Relat Res*, **2002**;4:128-132.
149. Sjöström M, Lundgren S, Nilson H, Sennerby L. Monitoring of implant stability in grafted bone using resonance frequency analysis. A clinical study from implant placement to 6 months of loading. *Int J Oral Maxillofac Surg*, **2005**;34(1):45-51.
150. Donath, K, Breuner, G. A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. *J Oral Pathol*, **1982**;11:318-326.
151. Terheyden H, Jepsen S, Möller B, Tucker MM, Rueger DC. Sinus floor augmentation with simultaneous placement of dental implants using a combination of deproteinized bone xenografts and recombinant human osteogenic protein-1. *Clin Oral Implants Res*, **1999**;10:510-521.
152. Alberktsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants: requirements for ensuring a long lasting, direct bone to implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand*, **1981**;52:155-170.
153. Nedir R, Bischof M, Szmukler-Moneler S, Bernard JP, Samson J. Predicting osseointegration by means of implant primary stability. A resonance-frequency analysis study with delayed and immediately loaded ITI SLA implants. *Clin Oral Implants Res*, **2004**;15:520-528.

154. Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *Int J Prosthodont*, **1998**;11:491-501.
155. Meredith N, Alleyne D, Cawley P. Quantitative determination of the stability of the implant-tissue interface using resonance frequency analysis. *Clin Oral Implant Res*, **1996**;7:261-267.
156. Martinez H, Davarpanah M, Missika P, Celletti R, Lazarra R. Optimal implant stabilization in low density bone. *Clin Oral Implants Res*, **2001**;12:423-432.
157. Begley CT, Doherty MJ, Hankey DP, Wilson DJ. The culture of human osteoblasts upon bone graft substitutes. *Bone*, **1993**;14:661-666.
158. Jensen SS, Aaboe M, Pinholt EM, Hjorting-Hansen E, Melsen F, Ruyter IE. Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. *Int J Oral and Maxillofac Implants*, **1996**;11:55-66.
159. Valentini P, Abensur D, Densari D, Graziani JN, Hammerle C. Histological evaluation of Bio-Oss in a 2-stage sinus floor elevation and implantation procedure. A human case report. *Clin Oral Implants Res*, **1998**;9:59-64.
160. Zhao YF, Mendes M, Symington JM, Listrom RD, Pritzker KPH. Experimental study of bone growth around a dental implant after surgibone grafting. *Int J Oral and Maxillofac Implants*, **1999**;14:889-897.
161. Piatelli A, Ruggeri A, Franchi M, Romasco N, Trisi P. A histological and histomorphometric study of bone reactions to unloaded and loaded non-submerged single implants in monkeys: A pilot study. *J Oral Implantol*, **1993**;19:314-319.
162. Pejrone G, Lorenzetti M, Mozzati M, Valente G, Schierano GM. Sinus floor augmentation with autogenous iliac bone block grafts: a histological and histomorphometrical report on the two-step surgical technique. *Int J Oral Maxillofac Surg*, **2002**;31(4):383-8.
163. McCarthy C, Patel RR, Wragg PF, Brook IM. Sinus augmentation bone grafts for the provision of dental implants: report of clinical outcome. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **2003**;18:377-382.
164. Lee SH, Choi BH, Li J, Jeong SM, Kim HS, Ko CY. Comparison of corticocancellous block and particulate bone grafts in maxillary sinus floor augmentation for bone healing around dental implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **2007**;104:324-328.
165. Khoury F. Augmentation of the sinus floor with mandibular bone block and simultaneous implantation: a 6-year clinical investigation. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **1999**;14(4):557-564.
166. Doherty MJ, Schlaq G, Schwarz N, Mollan RA, Nolan PC, Wilson DJ. Biocompatibility of xenogeneic bone, commercially available coral, a bioceramic and tissue sealant for human osteoblasts. *Biomaterials*, **1994**;15:601-608.

8. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Adana’da doğdu. İlköğrenimini 1989 yılında Adana İsmet İnönü İlkokulu’nda, orta ve lise öğrenimini 1996 yılında Adana Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 2001 yılında Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nden üçüncülük derecesi ile mezun oldu. 2002 yılında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı’nda doktora eğitime başladı. 26 Ağustos 2006 – 2 Aralık 2006 tarihleri arasında Londra/İNGİLTERE’de King’s College Hastanesi, Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Departmanı’nda akademik ziyaretçi olarak klinik ve akademik faaliyetlere katıldı. Doktora eğitimi süresince Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nde klinik ve akademik faaliyetlerde bulundu.