

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI ve
CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ALENDRONAT SODYUM TRİHİDRATIN DENEYSEL SİNÜS LİFT
OPERASYONLARINDA KULLANILAN FARKLI GREFT MATERYALLERİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOMORFOMETRİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Ferhat AYRANCI

TEZ YÖNETİCİSİ:

Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ

ERZURUM- 2011

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI ve
CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ALENDRONAT SODYUM TRİHİDRATIN DENEYSSEL SİNÜS LİFT
OPERASYONLARINDA KULLANILAN FARKLI GREFT MATERYALLERİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOMORFOMETRİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ

Dt. Ferhat AYRANCI

Tez Savunma Tarihi: 30.12.2011

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ

Tez Jüri Üyesi: Prof.Dr. Ömer KAYA

Tez Jüri Üyesi: Prof.Dr. H.Alpay KARASU

Tez Jüri Üyesi: Doç.Dr. M. Selim YAVUZ

Tez Jüri Üyesi: Yrd.Doç.Dr. Alparslan DİLSİZ

ERZURUM 2011

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. İsmail CEYLAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	V
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ÖZGEÇMİŞ.....	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kemik.....	3
2.2. Kemiğin Yapısı	3
2.2.1. Kompakt Kemik (kortikal kemik).....	4
2.2.2 Süngerimsi (trabeküler) Kemik	5
2.3. Kemik Hücreleri	5
2.3.1. Osteoprogenitör Hücreler	5
2.3.2. Osteoblastlar	6
2.3.3. Osteositler	7
2.3.4. Osteoklastlar	7
2.4. Kemik Matriksi	9
2.5. Periost ve Endosteum.....	9
2.6. Kemik Türleri	10
2.7. Histogenez	11
2.7.1. İntramembranöz Kemikleşme.....	11
2.7.2. Endokondral Kemikleşme.....	13

2.8. Maksiller Sinüs Embriyolojisi	14
2.9. Maksiller Sinüsün Anatomisi.....	15
2.10. Maksiller Sinüsün Kanlanması ve İnervasyonu.....	16
2.10.1. Nazal mukozal kanlanma.....	16
2.10.2. Osseöz Kanlanma	16
2.10.3. Venöz Drenaj	17
2.10.4. Lenfatik Drenaj	17
2.10.5. İnervasyon.....	17
2.11. Maksiller Sinüs Membranı.....	17
2.12. Maksiller Sinüsün Fonksiyonu	17
2.13. Maksiller Sinüs Ogmentasyonu	18
2.14. Maksiller Sinüs Tabanı Ogmentasyonunda Uygulanılan Cerrahi teknikler	22
2.14.1. Onlay Greftleme	22
2.14.2 Alveol kret yaklaşımı.....	23
2.14.3. Lateral Pencere Tekniği	23
2.15. Greft Materyalinin Seçimi	24
2.16. Greft İyileşmesi.....	26
2.17. Kemik Greftleri.....	28
2.17.1. Otojen Kemik Greftleri	30
2.17.2. Allogreftler.....	32
2.17.3. Ksenogreftler	33
2.17.4. Alloplastik Materyaller	34
2.17.4.1. Biyotolere Maddeler	34
2.17.4.2. Biyoinert Maddeler	34

2.17.4.3. Biyoaktif Maddeler	35
2.18. Maksillanın Rezorbsiyon Proçesi	35
2.19. Bifosfonatlar	36
2.19.1. Bifosfonatların Hidroksiapatite bağlanması	39
2.19.2. Bifosfonatların Etki Mekanizmaları	40
2.19.3. Bifosfonatların Osteositler Üzerine Etkileri	43
2.19.4. BF'lerin Kemik İçerisine Alınımı.....	44
2.19.5. BF'lerin Kemikten Salınımı.....	45
2.19.6. BF'lerin Yan Etkisi.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
3.1. Gereçler.....	49
3.1.1. Deney Hayvanları	49
3.1.2. Kullanılan Greft Materyalleri	50
3.1.2.1. Otojen Kemik Grefti	50
3.1.2.2. Ksenogreft materyali.....	50
3.1.2.3. Alendronat Sodyum Trihidrat.....	51
3.3. Radyografik Yöntem.....	57
3.4. Post-Operatif Dönem	58
3.5. Histolojik Yöntem.....	59
3.6. İstatiksel Değerlendirme	62
4. BULGULAR.....	63
4.1. Radyografik Bulgular	63
4.2. Histolojik Bulgular	64
4.2.1. Histolojik değerlendirme	66

4.3. Histomorfometrik Ölçüm Sonuçları	69
6. TARTIŞMA	72
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	87
KAYNAKLAR	89

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince ve tezimin gerçekleşmesinde sonsuz desteğini ve engin hoş görüşünü esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ' e,

Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ömer KAYA'ya ve Prof. Dr. Ertunç DAYI'ya,

Cerrahi eğitimim boyunca üzerimde çok emeği bulunan değerli hocam Prof. Dr. Ümit ERTAŞ' a ve kıymetli ağabeyim Doç. Dr. M. Selim YAVUZ' a,

Anabilim dalımızdaki diğer öğretim üyelerine,

Tez çalışmamda yardımcı olduklarından dolayı değerli arkadaşlarım Araş.Gör. Mehmet Melih ÖMEZLİ, Araş.Gör. İsmail AKKAŞ' a

Berber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Ve her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen değerli eşim Dt. Leyla Benan AYRANCI' ya

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM...

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi rektörlüğü tarafından BAP 2007/133no'lu proje ile maddi olarak desteklenmiştir.

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2. 1. Farklı maksiller sinüs tabanı elevasyonu metodlarının endikasyon kriterleri	24
Tablo 2. 2. Biyomateryallerin sınıflandırılması.....	29
Tablo 3. 1. Deneklerin gruplara dağılımını gösteren tablo.....	50
Tablo 4. 1. Postoperatif CT ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı analizi	64
Tablo 4. 2. Postoperatif ölçüm sonuçlarının iki yönlü varyans analizi sonuçları.....	64
Tablo 4. 3. Deneklerin 6.hafta sonundaki greft yükseklik ölçümlerinin tanımlayıcı analiz sonuçları.....	65
Tablo 4. 4. 6 hafta sonunda histolojik kesitlerdeki ölçüm sonuçlarının çift yönlü varyans analizi sonuçları	65
Tablo 4. 5. Yeni kemik oluşumu histomorfometrik ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı analizi.....	69
Tablo 4. 6. Yeni kemik oluşum miktarının iki yönlü varyans analizi sonuçları.....	69
Tablo 4. 7. Fibröz doku oluşumunun tanımlayıcı analiz sonuçları.....	70
Tablo 4. 8. Fibröz doku oluşum miktarının iki yönlü varyans analizi sonuçları	70

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Kastamonu'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Ankara'da tamamladım. 1999 yılında Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde öğrenimime başladım. 2004 yılında mezun olduktan sonra Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalında doktora eğitimine başladım. Halen aynı ana bilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

FERHAT AYRANCI

ÖZET**ALENDRONATE SODYUM TRİHİDRATIN DENEYSEL SİNÜS LİFT
OPERASYONLARINDA KULLANILAN FARKLI GREFT MATERYALLERİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOMORFOMETRİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Osteointegre implantlar eksik dişlerin yerine konmasında uygun bir tedavi alternatifidir. Ancak üst çene arka bölgede alveol kretinden sinüs tabanına olan mesafe, dişsiz bölgedeki kemik rezorpsiyonu ve sinüs pnömatizasyonu nedeniyle implant yapılabilmesi için genellikle yetersizdir. Rezorbe olan üst çenenin yüksekliğini geri kazanmak için uygulanan çeşitli teknikler arasında maksiller sinüs elevasyonu üst çenenin tedavisinde etkili bir yol olarak görülmektedir. Tatum tarafından ilk kez tarif edilmesinden bu yana otojen kemik grefti sinüs ogmentasyonunda implantlarla beraber uygulandıklarında mükemmel hayatta kalımları ve sahip oldukları işlevsellikleri nedeniyle altın standart olarak kabul edilmektedirler. Ancak, greftin alındığı bölgede meydana gelen rahatsızlık, enfeksiyon, ağrı, kan kaybı ve artan hastane masrafları alternatif greft materyallerinin arayışına neden olmuştur. Allogreftler, alloplastik greft materyalleri ve ksenogreft materyalleri gibi birçok çeşit greft materyali maksiller sinüs ogmentasyonunda kullanılmışlardır. Böylece dental implantları stabilize etmek ve osteointegrasyonu hızlandırmak için uygun kemik sağlanmaktadır.

Greft materyallerinin iyileşmesini hızlandırmak ve rezorpsiyonlarını engellemek için değişik özellikteki greft materyallerinin birbirleriyle karıştırılması ve greft içerisine kemik yapımını hızlandırıcı maddelerin katılması gibi uygulamalar yapılmıştır. Bu amaçla alendronat çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Alendronatın kemik

rezorpsiyonunu hem in-vivo hem de in-vitro olarak engelleyen bir bifosfonat olduğu gösterilmiştir. Neoplastik kemik hastalıkları, Paget hastalığı ve osteoporoz gibi durumlarda sistemik kemik rezorpsiyonunun önlenmesinde kullanılmışlardır. Aynı zamanda diş hekimliğinde greft materyallerinin rezorpsiyonunun ve diş rezorpsiyonunun azaltılmasında etkileri incelenmiştir.

Bu çalışmada 8-10 aylık ve ağırlıkları 2500-3200 gr arasında değişen 12 adet Yeni Zelanda tipi albino tavşan kullanılmıştır. Toplam 24 adet sinüs ogmentasyonun gerçekleştirildiği deneklerde sağ maksiller sinüs ogmentasyonu için greft materyali olarak cips şeklinde ksenogreft greft materyali; sol maksiler sinüs ogmentasyonu için iliak kanattan alınan kortiko-kansellöz otojen kemik grefti kullanıldı. Aynı zamanda denekler kontrol ve deney olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubunu oluşturan toplam 6 tavşana günlük NaCl enjeksiyonu yapıldı. Deney grubunu oluşturan toplam 6 tavşana ise günlük 150 µgr/kg dozunda alendronate sodyum enjeksiyonu subkutan olarak yapıldı.

Bu alışma sonucunda alendronat uygulanan gerek otojen greft gerekse ksenogreft gruplarında, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında hem kemik iyileşme miktarlarının daha fazla olduğunu hem de fibröz doku oluşumunda azalma meydana geldiği görüldü. Ayrıca alendronat uygulanan gruplarda greft materyallerinde deney süresince daha az oranda rezorbsiyon meydana geldiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Maksiller sinüs, greft, alendronat, rezorbsiyon

ABSTRACT**HISTOMORPHOMETRIC EVALUATIONS OF THE AFFECT OF
ALENDRONATE SODIUM TRIHYDRAD ON THE VARIOUS GRAFT
MATERIALS USED IN THE EXPERIMENTALLY SINUS LIFT OPERATIONS**

Osteointegrated implants are considered to be an ideal alternative to replace missing teeth. However, the bone height from the alveolar crest to the sinus floor at the posterior maxillary region is usually not adequate enough due to sinus pneumatization as well as the lack of stability caused by maxillary bone loss at edentulous sites required for osteointegrated implantation. Among the various techniques used to regain the height of resorbed maxilla, maxillary sinus elevation is regarded as an effective way to restore the upper jaw. Since its introduction by Tatum, autogenous bone grafts in sinus augmentation has been considered to be the 'gold standart' because of their excellent survival with loaded implants and the degree of functionality they afford. However, donor site morbidity, infection, pain, blood loss and increased hospital costs led to the search for alternative grafts material. A wide variety of graft materials have been used to augment the maxillary sinus floor, including allografts, alloplasts and xenografts, thereby providing adequate viable bone to stabilize dental implants and promote osteointegration.

To speed up the recovery of the graft materials and to prevent resorption, the graft materials with different features are mixed together and adding some materials such as speed up the bone processing are used for some applications. For this purpose alendronate has been used commonly in applications. Alendronate has been shown to be one of the most potent bisphosphonates in inhibiting bone resorption both in vitro and in vivo. It has been used as a bone resorption inhibitor for preventing systemic bone

resorption in osteoporosis, Paget's disease, and neoplastic bone diseases. It was also evaluated for reduction of tooth resorption, graft resorption in the dental fields.

In this study, 8-10 months old and 2500-3200 gr 12 New-Zeland type Albino rabbits are used. Total 24 sinus augmentation are applied to rabbits. Xenografts in shape chips are used for right maxillary sinus augmentation and cortico-cancellous autogenous bone graft taken from iliac crest are used for left maxillary sinus augmentation. At the same time the experimental rabbits are divided in two groups such as a control group and an experimental group. The 6 rabbits in a control group are injected NaCl daily. The 6 rabbits in an experimental group are injected daily 150 µgr/kg alendronate sodium.

As a result of this research, both autogenous graft and xenograft groups which used alendronat had better bone recovery and also fibrous tissue formation was less when it compared to control group. Also, in the groups which alendronat used, less resorption occurred on the graft materials during the experiment.

KeyWords: Maxillary sinus, graft, alendronate, resorption

1. GİRİŞ

Üst çene arka bölgede dişsiz hastalarda dental implantların yerleştirilmesi birçok nedenden dolayı zor olabilmektedir. Bu nedenler arasında üst çene alveol kemiğindeki yetersizlikler, maksiller sinüsün artmış pnemotizasyonundan dolayı alveol kemikle oluşan yakın ilişki sayılabilir.¹ Artan sinüs pnemotizasyonu ve buna eşlik eden alveol kemik rezorpsiyonu başarılı dental implant yapılma şansını azaltmaktadır. Günümüzde bu problemin üstesinden maksiller sinüs tabanının greft maddeleriyle yükseltilmesi vasıtasıyla gelinebilmektedir. Sinüs lifting olarak bilinen bu teknik ile osteointegre implantların yerleştirilmesi ve daha sonra üzerinde protetik restorasyonların yapımı için yeterli miktar ve kalitede kemik sağlanabilmektedir.

İlk olarak Tatum² tarafından 1970'li yılların başlarında tarif edilen maksiller sinüs tabanının greft maddeleri kullanılarak yükseltilmesi işlemi başlangıçta alveol kretinden maksiller sinüse girilmesi şeklinde yapılmaktaydı. Daha sonra maksiller sinüs yan duvarının fraktüre edilerek sinüs içerisine doğru itilmesini öngören modifiye Caldwell-Luc tekniği geliştirildi. 1980 yılında Boyne ve James³ maksiller sinüsün kemik oluşumu için uygun bir bölge olduğunu gösteren klinik bir çalışma yayınladılar. Günümüze kadar maksiller sinüs tabanı ogmentasyonu (MSTO) işlemiyle dental implantların yerleştirilebilmesi için tek aşamalı veya çift aşamalı olmak üzere birçok teknik tarif edilmiştir.⁴⁻⁷ Uygulanan teknikler; başlangıç cerrahi yaklaşım, kullanılan greft materyalinin tipi ve dental implantın şekli açısından farklılıklar gösterebilmektedir. Son 10 yıl içinde implant yerleştirilmesi için greft materyalleriyle MSTO işleminin başarısı önemli ölçüde artmıştır ve bu uygulama şiddetli atrofik maksillaya sahip bireylerin protetik tedavisinde çok önemli bir yer tutmaktadır.⁸ Ancak MSTO işleminde kullanılacak olan ideal greft materyali hakkında henüz bir görüş

birliğine varılmamıştır. Oral ve maksillofasiyal cerrahi uygulamalarında kemik grefti kullanımında optimal uyumu sağlayan otojen greftin osteojenik hücreler bulundurması ve immünolojik reaksiyona sebep olmaması, en avantajlı greft materyali olarak göstermektedir. Otojen kaynaklı kemik greftleri verici bölgede ikinci bir operasyona ihtiyaç duyulması, uzun süreli postoperatif ağrı ve hareket kısıtlılığı görülebilmesi ve bakım süresinin uzaması açısından maksillofasiyal cerrahi uygulamalarında genellikle büyük kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadırlar. Bununla birlikte kemik grefti uygulamalarında allojenik greftler, ksenogreftler ve alloplastik greftlerin kullanımı yaygınlaşmaktadır.

Yapılan bu çalışmada maksiller sinüs tabanı ile alveol kemiği arasında yetersiz kemik yüksekliğinin olduğu vakalarda farklı greft tiplerinin etkinliği tavşan modelinde araştırılmıştır. MSTO yapılan tavşanlarda greft maddesi olarak kullanılan otojen kemik grefti ve ksenogreft materyalinin iyileşme periyodu sonunda başlangıçta sağlanan sinüs ogmentasyon yüksekliğini ne kadar koruyabildikleri ve hangi greft materyalinin kemikleşme oranının daha fazla olduğu incelenmiştir. Ayrıca deney ve kontrol olmak üzere 2 gruba ayrılan deneklerden deney grubunu oluşturan tavşanlara MSTO işleminden sonra 6 hafta boyunca alendronat sodyum trihidrat verilerek greftler üzerindeki etkisi histomorfometrik olarak araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik

Yetişkin iskeletinin ana yapısını oluşturan kemik dokusu, yumuşak yapıları destekler, kafatasının üst kısmı ve göğüs kafesi boşluklarında olduğu gibi, hayati önem taşıyan organları korur ve kan hücrelerini yapan kemik iliğini barındırır. Kemik ayrıca kalsiyum, fosfat ve diğer iyonlara ait bir depo olarak iş görür ve bu önemli iyonların vücut sıvılarındaki derişimlerini sabit tutabilmek için kontrollü olarak salıverilmesini ya da tutulmasını sağlar.⁹

Kemik; hücreler arası kemikleşmiş materyal olan kemik matriksi ve 3 tür hücreden; matriks içinde laküna adı verilen boşluklarda bulunan osteositler, matriksin organik kısmının sentezini yapan osteoblastlar, kemik eriterek emilmesi ve yeniden modellenmesi ile ilgili, çok çekirdekli dev hücreler olan osteoklastlardan yapıli özel bir bağ dokusudur.^{9,10}

Bütün kemiklerin iç ve dış yüzeyleri, kemik yapan ve tamir eden hücreleri içeren, iç yüzeylerde endosteum, dış yüzeylerde periostun oluşturduğu, doku tabakaları ile örtülüdür.

2.2. Kemığın Yapısı

Kemik; vücudun iskeletini oluşturan, kaslara ve organlara destek görevi yapan, organı dış etkenlere karşı koruyan, bazı hormonlar aracılığı ile vücudun iyon dengesini sağlayan, sertliğini içine depolamış olduğu minerallerden alan bir bağ dokusudur.¹⁰

Mikroskopik olarak 2 tür kemik vardır: Birincil, olgunlaşmamış veya örgü kemik ile ikincil, yetişkin veya lamelli kemik. Birincil kemik, embriyonun gelişiminde ve kırık iyileşmesi ve diğer onarım aşamalarında beliren ilk kemik dokusudur. Genellikle birincil kemik dokusu geçicidir ve yetişkinlerde vücutta birkaç yer, örneğin

kafatası düz kemik eklemlerinin civarı, diş alveollerinde ve bazı tendonların kemiğe girdiği yerler dışında, ikincil kemik dokusu ile değiştirilir. Birincil kemikte; ikincil kemiğin düzgün lameller halinde düzenlenmiş kolajenin aksine rasgele dağılmış ince kolajen lifleri vardır.⁹

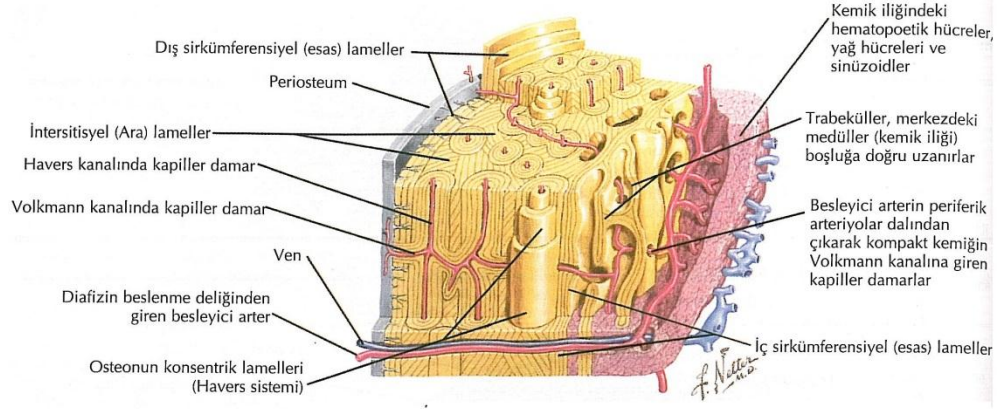
İkincil kemik genellikle yetişkinlerde bulunur. Tipik olarak ikincil kemik dokusu, kanalcıklar içindeki kolajen liflerin (3-7 mikrom kalınlığında), birbirine paralel olarak veya bir damar kanalı etrafında dairesel olarak düzenlendiklerini gösterir.⁹

Bu doku, makroskobik olarak incelendiğinde yoğun yapı ve süngerimsi yapı olmak üzere iki farklı yapı gözlenir.¹¹ Kemiklerin çoğunda hem kompakt, hem de süngerimsi kemik bulunur. Bu kemiklerin miktarının ve dağılımının birbirine oranı, yaşa ve görülen işleve bağlı olarak değişir.¹⁰

2.2.1. Kompakt Kemik (kortikal kemik)

Yassı kemiklerin iç ve dış tabakalarını, uzun kemiklerin dış yüzünü oluşturur. Kompakt kemik, enine kesitte oval ya da yuvarlak görünen ve genellikle kemiğin uzun eksenine paralel uzanan birbirine komşu Havers sistemleri veya osteonlardan meydana gelmiştir. Her bir osteon 250 µm çaplı silindirik birimlerdir. Osteonun merkezinde, etrafında 4-20 kadar konsentrik lamel bulunan, içinden küçük kan damarları ve sinirlerin geçtiği Havers kanalları vardır. Osteositler lakünalar içindedir ve merkezdeki kanalın etrafında sirküferensiyel olarak dizilmişlerdir. Lakünalar, lamellere paralel olarak düzenlenmişlerdir ve osteositlerin silindirik uzantılarını içeren ince kanaliküllerle birbirlerine bağlanırlar. Havers kanalları, diğer kanallar ve medüller veya kemik iliği boşluğuyla bağlantılıdır. Kemiğin uzun eksenine dik yerleşmiş Volkmann kanalları, komşu Havers kanallarını birleştirirler ve kan damarlarını bir osteondan diğerine

taşımak için periosteal yüzeyden kemiğe girerler. Osteonların arasında bulunan düzensiz alanlar halindeki lamellere intersitisyel (ara) lameller adı verilir.^{9,10}



Resim 2.1. Kompakt kemiğin enine kesiti

2.2.2 Süngerimsi (trabeküler) Kemik

Kemik trabeküllerinin birbiriyle anastomozlaşarak oluşturduğu süngerimsi bir yapıdır. Spongioz kemiğin trabekülleri arasında birbirleriyle bağlantılı irili ufaklı boşluklar bulunur ki, bunların içi de kemik iliği ile doludur. Spongioz kemik mekanik etkilere karşı zayıftır ve kolaylıkla kırılır. Vücut kemiklerinin hacimsel olarak %20'sini teşkil eder. Kansellöz kemik, kortikal kemik içinde kalan süngerimsi görünümü oluşturan trabeküler yapısı ile taşıma ve sağlamlık konusunda kortikal kemiğe destek olmakta ve zengin hematolojik ve osteoblastik hücresel elemanlara, diğer bir ifade ile kemik iliğine, ev sahipliği yapmaktadır.^{9,10}

2.3. Kemik Hücreleri

2.3.1. Osteoprogenitör Hücreler

Farklılaşmamış (diferansiye olmamış) kök hücrelerdir, uyarılar bağlı olarak, osteoblastlara, fibroblastlara veya kondroblastlara dönüşebilirler. Bu fibroblast benzeyen yassılaştırmış hücreler periost, perivasküler bağ dokusu, kemiğin tüm iç

yüzeylerini döşeyen endosteum ve kemik iliğinde yerleşirler.¹⁰ Yetişkinlerde kemiğin yeniden şekillenmesinde veya kırık iyileşmesinde ve diğer yaralanmalardaki tamirde aktive olabilir.¹¹ Bu durumlardan biri olduğunda sayıca artıp osteoblastlara ya da osteoklastlara dönüşebilen öncü hücrelerdir.¹²

2.3.2. Osteoblastlar

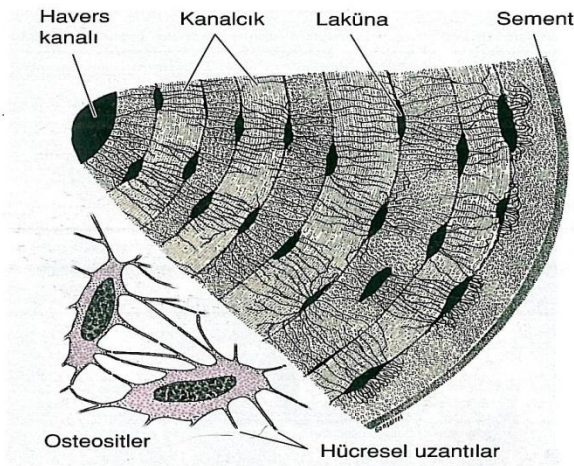
Osteoblastlar kemik matriksinin organik kısımlarının üretilmesinden (Tip I kolajen, preteoglikanlar ve glikoproteinler) sorumludurlar. Kemik inorganik kısımlarının çökebilmesi, yaşayabilecek durumda olan osteoblastların varlığına bağlıdır. Osteoblastlar özellikle kemik yüzeylerinde, yan yana, tek katlı epiteli andıracak şekilde bulunurlar. Aktif olarak matriks sentezi ile uğraşırken osteoblastlar kübik şekilden prizmatikçe kadar değişik şekle ve bazofilik stoplazmaya sahiptirler. Üretim işlevleri azalmaya başladığında, yassılaşırlar ve stoplazmadaki bazofilik özellik azalmaya başlar.⁹

Bazı osteoblastlar gittikçe yeni meydana gelmiş matriks ile kuşatılarak osteosit haline gelirler. Bu işlem sırasında laküna adı verilen boşluklar oluşur. Lakünaların içinde osteosit ve uzantıları, bunlarla birlikte giden az miktarda kireçlenmemiş matriks vardır.

Matriksin sentezi esnasında osteoblastlar, aktif protein sentezi yapıp salgılayan hücrelerin ince yapısına sahiptir. Osteoblastlar kutuplaşmış hücrelerdir. Matriks elemanları daha eski kemik matriksi ile teması olan hücre yüzeylerinden salgılanarak osteoid adı verilen yeni ancak henüz kireçlenmemiş matriks tabakasını osteoblastlar ile daha önce meydana gelmiş kemik arasında oluşturur. Bu yöntem, kemik apozisyonu henüz meydana gelmiş matriks üzerine kalsiyum tuzlarının tortulanmasının ardından tamamlanır.^{9,10}

2.3.3. Osteositler

Osteoblastlardan türeyen osteositler matriksin kanalcıkları arasındaki boşluklarda bulunurlar. Her boşluk (laküna) içinde 1 osteosit bulunur. İnce silindirik matriks kanalcıkları, osteosit uzantılarını barındırır. Komşu hücre uzantıları hücreler arası bağlantılarla, birbirleri ile ilişkiyi sağlar ve bu yapımla aracılığı ile moleküller hücreden hücreye geçer. Osteositler ile kan damarları arasındaki bazı moleküller değişim, osteositler ile kemik matriksi arasında bulunan az miktardaki hücreler arası madde aracılığı ile de yapılır. Bu değişim yaklaşık 15 hücre zincirini besler.



Resim 2.2. Osteositlerin ve Havers sisteminin şematik çizimi

Osteoblastlar ile karşılaştırıldıklarında, yassı badem şeklindeki osteositler epeyce azalmış granüllü endoplazma retikulumu, golgi ve daha koyulaşmış kromatin sergilerler. Bu hücreler aktif olarak kemik matriksinin bakımından sorumludurlar ve ölümlerini takiben matriks erimesi görülür.^{9,10}

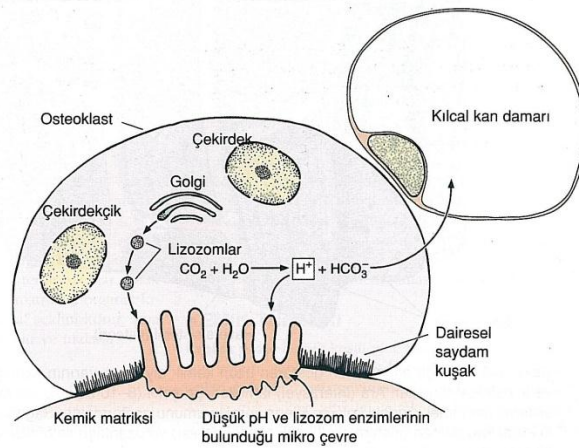
2.3.4. Osteoklastlar

Osteoklastlar çok büyük, dallanmış, hareket edebilen hücrelerdir. Genişlemiş hücre gövdesinde 5 ila 50 (veya daha fazla) çekirdeği vardır. Osteoklastlar, kemiğin eritilerek emildiği yerlerinde Howship lakünası adı verilen, enzimler ile oyulmuş,

çukurlara yayılırlar. Osteoklastlar kemik iliğinden elde edilen hücrelerin kaynaşması ile ortaya çıkarlar.

Aktif osteoklastlarda, kemik matriksine bakan yüzey, düzensiz çoğu kez tekrar bölünen uzantılı kıvrımlar ile düzensiz katlanarak büzgülü kenarı meydana getirir. Büzgülü kenarı, hücre organlarını içermeyen, aktif filamanlardan zengin bir stoplazma kuşağı –saydam kuşak- çevreler. Bu kuşak osteoklastların kemik matriksine yapıştığı yerdir ve kemik erimesinin meydana geldiği mikro çevreyi oluşturur.

Osteoklastlar bölgesel kolajen sindirimini ve kalsiyum tuz kristallerinin eritilerek emilmesini başlatan kolajenaz ve diğer enzimleri salgılar ve proton hücre altındaki cebe pompalar. Osteoklast işlevi sitokinler ve hormonlar ile kontrol edilir. Osteoklastların troitten salgılanan bir hormon olan kalsitonin için reseptörleri vardır, ancak paratroid hormonu reseptörlerine sahip değildirler. Bununla birlikte, osteoblastlarda paratroid hormon reseptörü vardır ve uyarıldıklarında osteoklast uyarıcı faktör denen stokini üretirler.^{9,10}



Resim 2.3. Osteoklastlar tarafından kemiğin eritilişi

2.4. Kemik Matrisi

İnorganik madde kemik matrisinin kuru ağırlığının %50 sini oluşturur. Özellikler kalsiyum ve fosfor boldur, ancak bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum da bulunur.

Matriksin organik maddesi Tip I kolajen ve proteoglikan agregasyonları ile birkaç özel yapısal glikoproteini içeren temel maddedir. Kemik glikoproteinleri, matriks kalsifikasyonundan sorumlu olabilir. Tip I kolajen içeren diğer dokular normal olarak kireçlenmezler ve bu glikoproteinleri de içermezler. Çok miktardaki kolajen içeriği nedeni ile kalsiyumu ortadan kaldırılmış kemik matrisi, kolajen boyalarını yoğun olarak tutarlar.

Minerallerin kolajen liflerle ilişkisi, kemik dokusunun sertliği ve direncinden sorumludur. Kemik kalsiyumu ortadan kaldırıldığında, şeklini korur, ancak tendon kadar esnek esnek bir hale gelir. Çoğu kolajenden oluşan matriksin organik kısımları çıkarıldığında, kemik yine orijinal şeklini korur, ama kırılabilir hale gelir, dokunulduğunda kırılır ve ufalanır.^{9,10}

2.5. Periost ve Endosteum

Kemik iç ve dış yüzeyleri, periost ve endosteum diye adlandırılan, tabakalar halinde, kemik yapan hücreler ve bağ dokusu ile örtülüdür.

Periost kolajen lif ve fibroblastlardan oluşan dış tabakaya sahiptir. Periostun kolajen lif demetlerinde oluşan, Sharpey lifleri, matriks içine girerek periostu kemiğe bağlar. Periostun içteki, hücreden daha zengin tabakası, fibroblastlara benzeyen, bölünüp farklılaşarak osteoblastları meydana getirme potansiyeline sahip, osteoprogenitor hücrelerden oluşmaktadır. Osteoprogenitor hücreler kemik büyümesinde ve onarımında önemli rol oynarlar.

Endosteum kemik içindeki bütün boşlukları astarlar ve tek tabaka halinde yassılaştırılmış osteoprogenitor hücreler ile çok az miktardaki bağ dokusundan oluşur.

Periost ve endosteumun, kemik dokunun beslenmesi ve devamlı olarak yeni osteoblast sağlayıp, kemik büyüme onarımı için önlem alması ana işlevidir.^{9,10}

2.6. Kemik Türleri

Çıplak gözle kemik kesitlerine bakıldığında, boşluk içermeyen yoğun yapılar kompakt kemik ve çok sayıda birbirine açılan boşluklar süngerimsi kemik olarak görülür. Ancak mikroskop altında, gerek kompakt kemik gerekse süngerimsi kemiğin boşluklarını ayıran kemik bölmelerinin histolojik yapısı temelde aynıdır.

Uzun kemiklerde, epifiz olarak adlandırılan küremsi uç kısımlar, ince bir tabaka kompakt kemik ile örtülü süngerimsi kemikten oluşur. Diyafiz silindirik kısımdır, hemen hemen tamamı, kemik boşluğuna bakan iç yüzeylerinde az miktarda süngerimsi kemik içeren, kompakt kemikten oluşur. Kısa kemikler, genellikle etrafı kompakt kemikle çevrelenmiş süngerimsi kemik matriksine sahiptirler.^{9,10}

İkincil kemik genellikle yetişkinlerde bulunur. Tipik olarak ikincil kemik dokusu, kanalcıklar içindeki kolajen liflerin (3-7 mikrom kalınlığında), birbirine paralel olarak veya bir damar kanalı etrafında dairesel olarak düzenlendiklerini gösterir. Kan damarlarını, sınırları ve gevşek bağ dokusunu içeren bir kanalın etrafını saran dairesel kemik kanalcıklarından oluşan tüm komplekse havers sistemi veya osteon adı verilir. Osteosit içeren lakünalar, lamellerin arasında ve nadiren içlerinde bulunur. Her lamelde, kolajen lifler birbirine paraleldir. Her havers sistemini çevreleyen, amorf madde çökeltisinden oluşan, içinde az miktarda kolajen lif içeren minerallenmiş matrikse, yapıştırıcı madde (sement) adı verilir.^{9,10}

2.7. Histogenez

Kemik: osteoblastların salgıladıkları matrikse doğrudan minerallerin çökmesi ile zar içinde kemikleşme (intramembranöz kemikleşme) veya önceden mevcut kemik matriks üzerine tortulanarak kıkırdak içinde kemikleşme (endokondral kemikleşme) olmak üzere 2 yolla şekillenir.

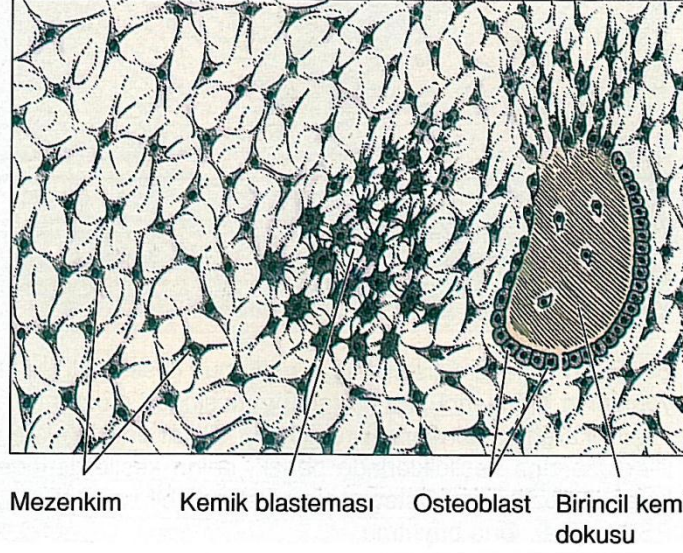
Her iki yolda da, meydana gelen ilk kemik, birincil veya örgü kemiktir. Birincil kemik geçici bir dokudur ve kısa sürede tam lameller veya ikincil kemikle yer değiştirir. Kemik büyümesi esnasında, birincil kemik alanları, rezorbsiyon alanlar ve ikincil kemik sahaları yan yana görülürler. Bu kemik yapımı ve ortadan kaldırılış (yeniden modellenme) bileşimi, büyüyen kemiklerin yanı sıra yetişkinlerde de hayat boyu meydana gelir ama yetişkinlerdeki değişim hızı daha yavaştır.^{9,11}

2.7.1. İntramembranöz Kemikleşme

İntramembranöz kemikleşme, çoğu yassı kemiğin kaynağıdır, böyle adlandırılmıştır, çünkü mezenkim dokusu yoğunlaşması içinde yer alır. Kafatasının frontal ve pariyatal kemikleri yanı sıra oskpital, temporal mandibula ve maksilla kemiklerin bazı kısımları zar içinde kemikleşme ile oluşur. Bu yöntemin, kısa kemiklerin büyümesinde ve kemik kalınlaşmasında da katkısı vardır.

Mezenkimal doku yoğunlaşması tabakasında, başlangıç noktasına “birincil kemikleşme merkezi” denir. Yöntem, bir grup hücrenin osteoblasta dönüşmesi ile başlar. Osteoblastlar kemik matriksini yaparlar ve bunu kireçlenme izler, sonuçta bazı osteoblastlar kireçlenmiş matriks ile kuşatılarak osteosit oluşur. Gelişen bu kemik adacıkları kılcal kan damarları, kemik iliği hücreleri ve farklılaşmamış hücreleri içeren uzamış boşlukların duvarlarını oluşturur. Böyle birkaç grup kemikleşme merkezinde hemen hemen aynı zamanda ortaya çıkar, bunların duvarları kaynaştığında kemik

süngerimsi yapıya kavuşur. Büyüyen kan damarları ve ek farklılaşmamış mezenkim hücreleri, kemik duvarları arasında kalan bağ dokusu içine girerek kemik iliği hücrelerini ortaya çıkarır.⁹



Resim 2.4. İntramembranöz kemikleşmenin başlangıcı

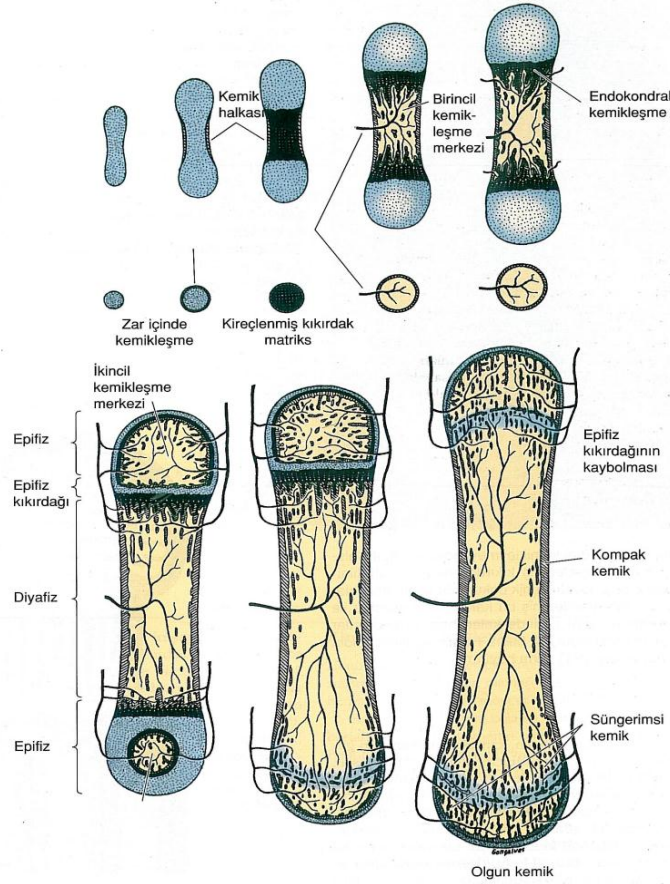
Kemikleşme merkezleri ışınsal olarak büyür ve sonunda birbirleri ile kaynaşarak asıl bağ dokusunu yerini alır. Örneğin yeni doğan bebeklerin bingıldakları henüz kireçlenmemiş bir kısım bağ dokusuna karşılık gelen, kafatasının yumuşak bölgeleridir.

Kafatasının üst kısmını oluşturan düz kemiklerin gerek iç gerekse dış yüzeylerinde kemik eritilip emilen bölgelerinin üzerine kemik yapımının belirgin üstünlüğü vardır. Böylece 2 tabaka kompakt kemik (iç ve dış tabakalar) belirirken merkezdeki kısım süngerimsi özelliğini korur.

Bağ dokusu tabakasının kemikleşmeyen kısımları zar içinde gelişen kemiğin iç ve dış zarlarını (endosteum ve periost) yapar.

2.7.2. Endokondral Kemikleşme

Endokondral kemikleşme meydana getirilecek kemiğin şeklini andıran küçük bir hiyalin kıkırdak model içinde meydana gelir. Bu tür kemikleşme daha çok kısa ve uzun kemiklerin meydana getirilmesinden sorumludur.



Resim 2.5. Endokondral kemikleşme aşamaları

Bir uzun kemiğin endokondral kemikleşme ile meydana gelişinde şu olaylar birbirini izler. Başlangıçta ilk beliren kemik dokusu kıkırdak modelin orta kısmını saran içi boş kemik silindridir. Kemik halkası adı verilen bu yapı, o bölgedeki perikondriumun içinde zar içi kemikleşme ile meydana getirilir. Bir sonraki aşamada, bu bölgedeki kıkırdak, hücre büyümesi (hipertrofi) ve matriks kireçlenmesi gibi programlanmış hücre ölümleri ile yıkım sürecine girer, sonuçta kireçlenmiş kemik matriksinden oluşan 3 boyutlu yapı açığa çıkar. Bu süreç, kıkırdak modelin merkezinde

(diyafiz) bir süre önce osteoklastlar tarafından kemik halkasında açılan delikten, kan damarlarının içeri girdiği bölgeden, osteoprogenitor hücrelerine taşıyarak başlar. Daha sonra, osteoblastlar kireçlenmiş kemik matriksine yapışırlar ve devamlı birincil kemik tabakalarını yaparak kıkırdağımsı kireçlenmiş matriksi sararlar. Bu aşamada, kireçlenmiş kıkırdak bazofilik görünür. Birincil kemik ise eozinofiliktir. Bu şekilde “birincil kemikleşme merkezi” ortaya çıkar. Sonra ikincil kemikleşme merkezleri kıkırdak modelin uçlarındaki şişliklerde (epifiz) ortaya çıkar. Bunların genişlemesi ve yeniden biçimlenmesi esnasında, birincil ve ikincil kemikleşme merkezleri giderek kemik iliği ile dolan boşluklar yaratır.⁹⁻¹¹

İkincil kemikleşme merkezinde, kıkırdak 2 bölgede kalır; yaşam boyu kalıcı olan ve uzunlamasına büyümede katkısı olmayan eklem kıkırdağı ve her iki epifizi diyafize bağlayan epifiz plağı olarak da adlandırılan epifiz kıkırdağı. Epifiz kıkırdağı kemiğin uzunlamasına büyümesinden sorumludur ve yetişkinlerde ortadan kalkar. Bu nedenle kemik büyümesi yetişkinde sona erer.⁹⁻¹²

2.8. Maksiller Sinüs Embriyolojisi

Maksiller sinüs fetal hayatın yaklaşık 3. ayında lateral nazal duvarın etmoid bölümünde bir tomurcuk şeklinde belirir. Orta konkanın tabanında, etmoidin unsinat süreci mediale doğru gelişir. Unsinat ve lateral nazal duvar arasında infundibulum adı verilen bir girinti oluşur. Bu bölge orijinal maksiller sinüs hücresinin gelişme yeridir. Bu hücrenin gelişmesi fetal hayat boyunca yavaş ilerler ve doğum sırasında sinüsün hacmi 6-8 ml olarak tahmin edilir. Doğumdan sonraki 4-5. ayda maksiller sinüs, standart ön arka planda çekilen radyolojik filmde infraorbital foramenin medialinde trianguler bir yapı şeklinde görülür. Doğumdan sonra maksiller sinüsün büyümesi 3 yaşına kadar hızlı şekilde sürer ve sonra 7 yaşına kadar bu büyüme yavaşlar. Sinüsün büyümesinde 7

yaşından 12 yaşına kadar ikinci bir ivmelenme dönemi görülür. İkinci hızlı büyüme evresini maksillanın alveolar çıkıntısının pnömatize olarak gelişmesi takip eder ve maksiller sinüs tabanı doğumda burun tabanından 4 mm daha yukarıda iken 8-9 yaşlarında aynı seviyeye gelir, yetişkinlerde ise genellikle 4-5 mm aşağıya iner. Adolesan dönemde maksiller sinüs, maksiller kemiğin korpusunu ve zigomatik kemiğin maksiller bölümünü doldurur. 15 ve 18 yaşlarından sonra da sinüste sadece küçük şekil değişiklikleri gözlenir.¹³⁻¹⁵

2.9. Maksiller Sinüsün Anatomisi

Maksilla içinde piramit şeklindeki boşluğa maksiller sinüs adı verilir. ‘Maksiller Sinüs’ terimini ilk olarak 17.yy.’da İngiliz hekim Nathaneal Highmore “Corporis Humani Disquisitio Anatomica” adlı eserinde tanımlamıştır. 17.yy.’ın ikinci yarısından sonra maksiller sinüse “Highmore Boşluğu” denilmiştir.¹⁶

Maksiller sinüs paranasal sinüslerin en geniş kısmını oluşturmaktadır.¹⁷ Her bir maksiler sinüs genellikle piramidal şekilli olup yaklaşık 15 cc hacme sahiptir. Maksiller sinüsün 2 büyüme periyodu vardır. İlk periyot hayatın ilk 3 yılı esnasında meydana gelir. 2. periyot ise daimi dişlenmeye paralel olarak 7 yaşında başlar 18 yaşına kadar devam eder.¹⁷ Tam olarak gelişen maksiller sinüs birinci premolar dişten üçüncü molar dişe kadar uzanır.¹⁶ Genel olarak, tabanını nazal kavitenin lateral duvarı, apeksini ise zigomatik proçesin oluşturduğu piramit şeklindeki yapıdır. Çatısını orbita tabanı, tabanını ise maksillanın alveoler kısmı ve sert damak meydana getirir. Normal olarak çatı tabana oranla iki kat daha kalındır.^{18, 19} Ön duvarı maksillanın fossa canina bölgesi, medialde burun yan duvarı, arka duvarı ise tüber maksilla tarafından oluşturulmaktadır. Maksiller sinüsün arka-medial duvarı, pteriogoplatin fossanın ön sınırındır.²⁰ Maksiller sinüs ortalama 33 mm yüksekliğine, 23 mm genişliğine ve 34 mm ön arka uzunluğuna

sahiptir.¹⁷ Popülasyonun yaklaşık % 30'unda sinüs içerisinde tam olmayan kemik septa bulunur. Nadiren sinüs birden fazla septalarla de bölümlere ayrılmış olabilir.^{14,19}

Maksiller sinüsün ostiumu medial duvarın arka-üst bölümünde lokalize, 3-4 mm çapında ve 5 mm² alanındadır. Sıklıkla yerleşimi infundibulum alt arka yarısı ve etmoid bulla ön alt yüzlerinin kesişme bölgesindedir.¹³ Maksiller sinüsün alt konkanın yapışma yerinin 5-10 mm üzerindeki orta meatusun duvarına direkt olarak ya da nadiren infundibulumu açılan aksesuar ostiumu bulunur. Popülasyonun % 25-30'unda aksesuar ostiumlara rastlanır.^{15,21}

Maksiller sinüsün ostiumu lateral burun duvarı üzerinde ön-üst noktada yer alır ve orta meatustan burun boşluğuna açılır. Septayla bölünmüş olan sinüslerde ayrılmış bölümlerin drenajını kolaylaştırmak için genellikle aksesuar bir ostium bulunur.¹⁷

2.10. Maksiller Sinüsün Kanlanması ve İnervasyonu

Maksiller sinüs nazal mukoza yoluyla ve kemik yapı içerinden gelen arterler vasıtasıyla beslenir.

2.10.1. Nazal mukozal kanlanma

Nazal fossaya sfenopalatin forameninden giren sfenopalatin arterin dalları olan orta meatusun arterleri ve nazal fossaya kribriiform plate yoluyla giren oftalmik arterin dalları olan etmoid arterler tarafından maksiller sinüsün mukozal kanlanması sağlanır.

2.10.2. Osseöz Kanlanma

İnfracorbital arterin dalları tarafından gerçekleştirilir.

2.10.3. Venöz Drenaj

Maksiller sinüsün medial duvarının venöz drenajı sfenopalatin ven sinüsün diğer duvarlarının venöz drenajı pterigomaksiller ven tarafından gerçekleştirilir.

2.10.4. Lenfatik Drenaj

Orta meatal mukozada bulunan toplayıcı damarlar yoluyla lenfatik drenaj sağlanır.

2.10.5. İnnervasyon

Nazal mukozal sinirler

- Maksiller sinirin (V2) lateral posterior nazal dalları yoluyla
- Süperior alveoler ve infraorbital sinirden dallar alır.

Anterior süperior alveolar, infraorbital ve posteriyo süperior alveolar damar ve sinirler maksiler sinüsün kanlanmasını ve inervasyonunu sağlamaktadırlar.^{13,21}

2.11. Maksiller Sinüs Membranı

Sinüslerin mukazası psödostrofiye (yalancı çok katlı) kolumnar siliyer epitelle örtülüdür ve nazal kavitenin mukazası ile devamlılık gösterir. Histolojik olarak her iki mukoza birbirine benzer. Sinüs mukazasını döşeyen epitel; silyalı hücreler, bazal hücreler ve mukus salgılayan (goblet) hücrelerini içerir. Lökositler ve mast hücrelerine de nadiren rastlanır. Nazal ve sinüs mukazası içindeki silyalı hücrelerin yenilenmesi hızlıdır. Tüm sinüslerde, silier hareketler sonucunda düzenlenen akımın yönü sinüs ostiumlarına doğrudur.^{14,19}

2.12. Maksiller Sinüsün Fonksiyonu

Paranasal sinüsler solunum kavitesinin içindedirler ve solunum mukazası ile örtülüdürler. Burun ile paranasal sinüsler birbirlerinin devamı olduklarından fizyolojik fonksiyonları da birlikte değerlendirilir.

Paranasal sinüslerin fizyolojik fonksiyonları hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak sinüslerin fonksiyonları hakkında birçok teori üretilmiştir.^{14,15,22}

1. Havayolunu sağlamak
2. Kafatasının ağırlığını azaltmak
3. Önemli yapıları (orbita, beyin gibi) dış travmaların etkisinden korumak
4. Solunum havasının akciğerlere uygun basınçta ve hacimde ulaşmasını sağlamak
5. Solunum havasını filtre etmek, nemlendirmek ve ısıtmak
6. Vokal rezonansa katkıda bulunmak
7. Yüz iskeletinin gelişiminde rol almak
8. Olfaktör sahanın alanını genişletmek

2.13. Maksiller Sinüs Ogmentasyonu

Dental implant uygulaması posterior maksillanın sabit protezler kullanılarak restorasyonu ve tedavisinde çok önemli bir tedavi yaklaşımıdır.¹⁷ Özellikle yetersiz maksiller alveol kemiğe sahip bireylerde posterior maksillada implant uygulamalarında karşılaşılan zorluklar yeni tekniklerin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Maksiller sinüsün implant yerleştirilmesi için ogmentasyonu ilk olarak Tatum² tarafından yapılmış olmasına rağmen Boyne ve James³ maksiller sinüs ogmentasyonunda uzun süreli hasta takibiyle beraber otojen greftlerin kullanımını tarif etmiştir. Bu ilk araştırmacılarından itibaren günümüze kadar birçok materyal ve birçok teknik maksiller sinüs ogmentasyonu için kullanılmaktadır. Maksilla hem yapısı hem de fonksiyonu itibariyle mandibuladan farklıdır.¹

Dişsiz posterior maksillaya sahip hastalarda dental implant uygulaması değişik nedenlerle zor olabilmektedir. Bunlar posterior alveol kemiğin yetersizliği, maksiller

sinüs pnemotizasyonunda meydana gelen artış ve sinüsün alveol kemikle yakın ilişkiye gelmesi olarak sıralanabilir.¹

Posterior maksillada mevcut kemik yüksekliğindeki eksiklik dental implantların yerleştirilmesi için her zaman bir problemdir. Bukko-palatinal ve apiko-oklüzal rezorbsiyon sıklıkla diş kaybından kaynaklanır.

Sinüsün altındaki yapılar alveoler kemik ve maksiller dişlerden oluşmaktadır. Alveoler kemik bir diş korteks, mevcut dişlerle çok yakın ilişkide olan ve sinüs tabanında yer alan bir iç kortekse sahiptir. Spongiyöz kemik bu kortikal plaklar arasında yer almaktadır.^{23,24} Diş çekiminden sonra kemik genişliğindeki azalma ilk olarak bukkal kemiğin rezorbsiyonuyla başlar. Dişsiz bölge erimeye maruz kaldıkça kemik yüksekliğinde ve yoğunluğunda azalma ve sinüsün pnemotizasyonunda artma devam eder.^{25,26} Diş çekiminden sonra sinüsün genişlemesi çekim soketinde periostun osteoklastik aktiviteyi artırmış olmasından ve sinüsün pinömotizasyonundaki artış da sinüs içi basınçtaki artmadan kaynaklanmaktadır.²⁷ Maksiller posterior kemik rezorbe oldukça endosteal implantları desteklemek için gerekli olan mevcut kemik miktarı da sürekli azalmaktadır. Kabul edilebilir implant desteği elde etmek için gerekli olan vertikal kemik miktarı yaklaşık olarak 10 mm'dir.²⁸ Palatinal damağın düz olması ve alveolar kemikteki yetersizlik maksiller sinüs ogmentasyonunda karşılaşılabilen anatomik kısıtlamalardır.^{2,26} Sonuç olarak zayıf kemik kalitesi olan bir bölgede kısa implantların kullanılması pek akıllıca görülmemektedir.

Jemt ve Lekholm²⁹ posterior maksillada 7 mm uzunluğunda implantların kullanımı neticesinde karşılaşılan başarısızlık oranını %24 olarak rapor etmişlerdir. Jaffin ve Bermann³⁰ farklı kemik kalitelerine sahip maksillada implantların başarı oranını araştırmışlar ve en fazla başarısızlığın tip IV kemikte ve %44 oranında olduğunu

tespit etmişlerdir. Bu durumun uygun olmayan implant-kron oranına sahip kısa implantların aşırı yüklenmelerine ve zayıf kemik kalitesinin neticesinde meydana geldiği sonucuna varmışlardır.

Zitzmann ve ark³¹ maksilladaki mevcut kemiğin kalitesini ve maksiller sinüsün pnemotizasyon miktarını değerlendiren bir sınıflama tarif etmişlerdir. Kemik yapısının yoğun ve gözenekli kısımlarının dağılımını ve biçimini belirleyen bu sınıflamaya göre dört tip kemik saptanmıştır. Bu sınıflamada mevcut alveolar kemiğin vertikal düzlemdeki boyutları Tip A, B, C, D, E ve kortikal kemiğin spongiöz kemiğe göre rölatif oranı ise Sınıf I, II, III, IV olarak ifade edilmektedir.

Kemik miktarı

Tip A: Alveol kemiğin yapısı neredeyse değişmemiş ve maksiller sinüs tabanı eksik diş apexlerinin üzerinde konumlanmıştır (yükseklik 14 mm den fazla).

Tip B: Sinüs tabanı eksik diş köklerinin apikal 1/3 üne kadar ilerlemiş (11-13 mm).

Tip C: Sinüs tabanı diş köklerinin orta 1/3 üne kadar ilerlemiş (7-10 mm).

Tip D: Sinüs tabanı eski diş kök uzunluğunun servikal 1/3'üne kadar ilerlemiş (3-6 mm).

Tip E: Sinüs tabanı ince bir kemik tabakası kalacak şekilde kortekse kadar ilerlemiş (2 mm'den az).

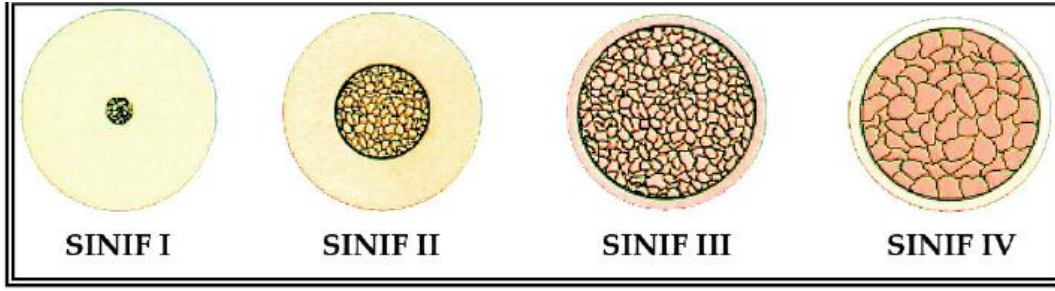
Kemik kalitesi

I: Kemik yapısının neredeyse tamamını kompakt kemik oluşturmakta

II: Kalın kortikal duvarlar tarafından çevrelenmiş yoğun spongiyöz kemik

III: İnce kortikal duvarların çevrelediği yoğun spongiyöz kemik

IV: İnce kortikal duvarların çevrelediği poröz spongiyöz kemik



Resim 2.6. Kemik kalitesinin değerlendirilmesi

Maksilla daha çok spongiyoz kemikten oluşmaktadır ve ağız bölgesindeki kemikler içerisinde en az yoğunluğa sahip olan kemiktir. Sinüsün altındaki kemiğin miktarı sıklıkla azdır. Maksilla arka bölgede kemik yüksekliğini artırmak sinüs altında bulunan kemiğin miktarına bağlıdır. Bu kemik miktarını değerlendirmek için çeşitli sınıflandırmalar mevcuttur. Davarpanah ve ark.²³ tarafından sinüs altındaki kemiğin hacmini 3 boyutlu olarak değerlendiren bir sınıflama tarif edilmiştir. Bu sınıflamada sinüs altındaki kemik 4 bölüme ayrılmıştır:

1. Sinüs içinde vertikal kemik kaybı: Bu kemik kaybı sinüs içindeki pnemotizasyon artışından kaynaklanmaktadır. Sinüs tabanından alveol kretine olan mesafe azalmıştır. Ancak interokluzal mesafe değişmemiştir. Sinüs içindeki kemik hacmini artırmak için sinüs yükseltilmesi ve greft bu gibi vakalarda kullanılabilir.

2. Alveol kemiğinin vertikal kemik kaybı: Bu sinüs altındaki alveol kemiğinin kaybı neticesinde oluşur ve interokluzal mesafe artmıştır. Bu tip kemik kaybı kullanılacak olan implantın uzunluğunu kısıtlar ve istenmeyen kron-kök oranında implantların kullanımını gerektirir. Bu gibi vakalarda alveol kretinin yüksekliğini artırmak için onlay kemik greftleri ve yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu gibi tekniklere gerek duyulur.

3. Alveol kemiğinin bukkal-palatinal olarak kaybı: İmplantın istenmeyen bir açıyla yerleştirilmesine neden olan bir rezorbsiyon tipidir. Yönlendirilmiş kemik

rejenerasyonu veya apozisyonel kemik greftlerinin bukko-palatinal olarak yerleştirilmesiyle düzeltilmesi gereken bir durumdur.

4. Sinüs altı kemik kaybının kombinasyonu: Hem dikey hem de yatay yönde sıklıkla karşılaşılan kemik kaybı çeşididir. Blok şeklindeki kemik greftleri bu durumda kemik kaybını düzeltmek için kullanılabilir. Eğer bunlarla beraber sinüs içinde de kemik kaybı mevcut ise sinüs greftleriyle beraber daha önce bahsedilen cerrahi teknikler kullanılabilir.

Maksiller sinüs tabanının greft materyalleriyle doldurulmasıyla yapılan sinüs lift işlemi dental implantların uzun süre tutunması amaçlayan bir tekniktir. Bu prosedür ilk defa Tatum² tarafından ve daha sonrada Boyne ve James³ tarafından sinüs tabanının mevcut kemik yüksekliğini artırmak amacıyla tarif edilmiştir. Smiler³² daha sonra dental implant yerleştirilebilmesi için yeterli kemiğin kalitesini ve miktarını artırmak amacıyla çeşitli teknik ve prosedürler ilave etmiştir.

2.14. Maksiller Sinüs Tabanı Ogmentasyonunda Uygulanılan Cerrahi Teknikler

İmplant tedavisine hazırlık aşamasında maksiller sinüs ogmentasyonu için çok sayıda iyi tarif edilmiş yaklaşım bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar maksiller molar dişlerin çekimini takiben yapılan sinüs ogmentasyonunu tavsiye etmişlerdir. Mevcut bir klinik durumda posterior maksilladaki kişiye özgü yetersizliklerin tedavisinde hangi cerrahi yaklaşımın daha uygun olduğunu cerrah belirlemelidir. Uygulanacak teknik maksiller alveoler kemikteki atrofinin şiddetine ve planlanan protezin çeşidine göre belirlenir.

2.14.1. Onlay Greftleme

Alveol kemikteki vertikal kayıp neticesinde implant uygulaması için yetersiz alveol kret yüksekliği olduğu durumlarda yüksek osteojenik potansiyele sahip kemik

greftlerinin titanyum vidalar kullanılarak mevcut alveol kretine adaptasyonu sağlanarak yapılan bir tekniktir. Üst çene alveol kreti ve alt çenedeki dişlerin oklüzal yüzeyleri arasındaki mesafe arttığından dolayı bu bölgenin rekonstrüksiyonu için yapılacak protezlerde kron boyları uzun tutulmak zorunda kalacaktır. İstenmeyen bu kron-kök oranına sahip implantların başarı oranı azalmaktadır.³²

2.14.2 Alveol kret yaklaşımı

Summers³³ 1994 yılında sinüs altındaki kemik yüksekliğinin 5-6 mm ve kemiğin düşük yoğunlukta olduğu durumlarda osteotomlar kullanarak yapılan bir teknik geliştirmiştir. Bu teknikte sinüs augmentasyonu gittikçe genişliği artan osteotomlar kullanılarak alveol kemik tabanının sinüs içerisine itilmesi ve meydana gelen boşluğun greft materyalleri ile doldurulmasıyla elde edilir. Bu yaklaşım temelde kör bir teknik olduğundan osteotomla sinüs membranını perforasyon için cerrah son derece dikkatli olmalıdır. Buna ek olarak yeterli hacimde ya da doğru bir şekilde greftin yerleştirildiğinden emin olma imkânı yoktur.¹⁷

2.14.3. Lateral Pencere Tekniği

Sıklıkla kullanılan bu teknik maksiller sinüse giriş yapmak için uygulanan klasik Caldwell-Luc tekniğinin bir varyasyonudur. Bu yaklaşımla maksiller sinüsün tabanı ve alt kısmına giriş sağlanır. Kret tepesinden yapılan bir insizyon ve gerekli görülürse anterior ve posteriorda yapılacak olan rahatlatıcı insizyonlarla flep kaldırılır. Sinüs membranını perforasyondan korunacak şekilde maksiller sinüs lateral duvarı üzerinde osteotomi yapılır. Maksiller sinüs lateral duvarı bundan sonra ya menteşe şeklinde yukarı ve içeriye doğru hareketlendirilir ya da tamamıyla sinüs içerisine itilir. Hareketlendirilen bu lateral maksiller duvar segmenti altındaki maksiller sinüs tabanı boyunca yerleştirilen greft materyali için çatı görevi görür. Dental implantlar bu

teknikle greftleme işlemiyle aynı anda yerleştirilebilir. Bu maksiller sinüs greftleme işleminin kontrollü bir şekilde implantların çevresine yapılabilmesi sağlanmış olur. Ancak implantların primer stabilitesinin sağlanabilmesi için en 4 mm yüksekliğinde kemik gerekmektedir. Atrofinin şiddetli olduğu durumlarda yeterli kemik yüksekliğini elde etmek için maksiller sinüs augmentasyonun yapılması ve dental implantların daha sonra yerleştirilmesi gerekmektedir.^{24,34}

Tablo 2. 1. Farklı maksiller sinüs tabanı elevasyonu metodlarının endikasyon kriterleri

<i>Mevcut kemik yüksekliği</i>	<i>Metot</i>	<i>İmplant yerleştirme zamanlaması</i>
<i>4 mm den az</i>	<i>İki aşamalı lateral antrostomi</i>	<i>İkinci aşama 6-8 ay sonra</i>
<i>4-6 mm ya da 4 mm den Artış ihtiyacı</i>	<i>Tek aşamalı lateral antrostomi</i>	<i>Operasyon sırasında (tek)</i>
<i>6 mm den fazla</i>	<i>Osteotomi tekniği</i>	<i>Operasyon sırasında</i>

2.15. Greft Materyalinin Seçimi

İmplant tedavisinin yaygınlaşmasına bağlı olarak greft materyallerinin kullanımında da artış meydana gelmiştir. Çeşitli greftleme teknikleriyle beraber kullanılan greft materyalinin seçiminin klinik sonuçlar üzerine etkisi büyüktür. Uygulanacak cerrahi teknik ve greft materyali uygun olarak seçilmediğinde greft materyalinin rezorbsiyonu ve çevre kemiğe bağlanamaması gibi durumlarla karşılaşılabilir.

Uygulanan kemik greft materyalinin uyumunda; ortamda kemik oluşturan hücreler olması, bölgenin greftin kanlanması sağlayacak durumda olması, iyileşme

sürecinde greftin stabil olması, mukoperiosteal flep gerilimsiz suture edilebilmesi gibi 4 önemli koşulun ortamda var olması gerekir.³⁵

Başarılı bir şekilde kemik greftlenmesinin sağlanması bazı faktörlere bağlıdır, bunlar hastanın yaşı, greftlenen sahanın yeri ve mevcut travmanın miktarıdır. Kemik greftinin yerleştirildiği sahada enfeksiyonun varlığı ve vasküler beslenmenin yetersiz olması greftin rezorbe olmasına sebep olur.³⁶

Kemik grefti yerine konulduktan sonra kemikleşmenin iyi olması için aşağıda belirtilen hususlara dikkat edilmelidir:

- 1- Graft uzun süre havayla temasta kalmamalıdır. Uzun süre serum fizyolojik içinde saklanması da hücrelere toksik etki yapar.
- 2- Graft ile yerleştirildiği kemik kenarı arasında boşluk ve nekrotik doku bırakılmamalı, graft ile kemik sıkıca birleştirilmelidir.
- 3- Graft kortikal kemik ise, kemikleşme daha az ve daha geç olmaktadır.
- 4- Graftın kalınlığı 5mm'den fazla ise, greftin merkezinde beslenme olmayacağı için nekroz oluşabilir.

Seçilen greft materyali yapılacak olan proteze uzun süre destek sağlama yeteneğine sahip olmalıdır. Günümüzde tek başlarına yada kombinasyon halinde kullanılan otojen greftler, allojenik, alloplastik ve ksenogreftler mevcuttur. Kullanılacak ideal bir greft materyali toksik olmamalı, antijenik olmamalı, enfeksiyona karşı dirençli olmalı, maniplasyonu kolay olmalı, cerrahi işlem süresini kısaltmalı, hasta morbiditesini azaltmalı, genel anestezi ihtiyacı gerektirmemeli, implantların erken stabilizasyonunu artırmalı, uzun süreli osteointegrasyona izin vermelidir.³⁴

2.16. Greft İyileşmesi

Greftin alıcı kemik doku ile birleşmesi için beş aşamadan geçmesi gerekmektedir.^{36,37}

1- **İnflamatuar cevap:** İlk iki hafta içerisinde yeni damar ağının oluşması ile birlikte greft inflamatuvar cevabın odağı olmaktadır. İkinci haftadan sonra fibröz granülasyon dokusu greft yatağında dominant hale geçer ve inflamatuvar cevap azalır.³⁸

2- **Revaskülarizasyon:** Greft içerisindeki vasküler invazyon gelişmeye başlayınca, primitif mezenkimal hücreler osteojenik hücrelere farklılaşmaya başlar. Aynı zamanda hematopoetik kemik iliği elementleri bu bölgede toplanarak revaskülarizasyon tamamlanır.³⁸

3- **Osteoindüksiyon:** Yeni kemik oluşturma kapasitesindeki osteoprogenitör hücrelerin oluşumuna yol açan farklılaşmış perivasküler mezenkimal hücrelerin mitojenik aktivitesine denir. Osteoindüktif materyaller iskelet sistemi dışında da kemik dokusu oluşturmaktadırlar.

4- **Osteokondüksiyon:** Alıcı yatağındaki perivasküler dokudan, grefte doğru oluşan kapiller büyüme, osteoprogenitör hücrelerin gelişimi şeklindedir. Canlı kemik greftlerinde osteokondüksiyon osteoindüktif bir süreç ile kolaylaştırılıp daha hızlı oluşması sağlanır.³⁸

5- **Remodelasyon ve komplet yer değiştirme (creeping substitution):** Kemik transplantasyonunda dinamik rekonstrüktif iyileşme sürecine verilen isimdir. İnvaziv kan damarları ile beraber nekrotik kemiğin yerine geçen yeni kemik oluşumunu tanımlar.³⁸

Axhausen³⁹ kemik greftlerinin iyileşmesini iki faz olarak tarif etmiştir. 1. faz sırasında kortikal ve kansellöz greft iyileşmesi uygulanan greftin etrafında kan

pıhtılaşması ve akut inflamatuvar reaksiyon oluşması açısından benzerdir. Kemik greftlerinde greftin ilk beslenmesi greftin konulduğu bölgeden anjiogenezle gıda maddelerinin difüzyonu vasıtasıyla olur. Transplante edilen hücreler proliferer olur ve daha sonra vaskülerize olmayan greft trabekülleri etrafında osteoid formasyonu meydana gelir. Osteoid birikiminin ilerlemesiyle greft yeni kemiğe katılmaya başlar. Yeni oluşan kemiğin miktarı direk olarak hayatta kalan transplante edilmiş kemik hücrelerinin yoğunluğu ile orantılıdır. 2 haftanın sonunda enflamasyon azalmasını takiben greft çevresinde fibrotik granülasyon dokuları ve artmış osteoklastik aktivite görülür. Daha sonra osteositlerin öldüğünün belirtisi olarak boş lakünalar izlenir. Haversiyen sistemindeki nekrotik dokular makrofajlar tarafından uzaklaştırılır.

Kansellöz greftler 2 haftanın sonunda anastomozlar ile hızlı bir şekilde revaskülerize olur. Primitif mezenkimal hücreler osteojenik hücrelere differansiye olur. Transplante edilen hücrelerle birlikte osteojenik hücreler daha sonra kemik dayanımındaki greft ile yer değiştirecek olan osteoidli nekrotik kemiğin çekirdeklerini saran osteoblastlara farklılaşırlar.⁴⁰

Kortikal greftler kansellöz kemiğe göre daha yavaş revaskülerize olurlar ve yaklaşık 1-2 ay kadar sürebilir. Yeni vaskülarizasyon önceden var olan havers ve volkman kanalları boyunca osteoklastik kemik rezorpsiyonuyla kolaylaştırılır. İlk 4 hafta içinde başlayan bu rezorbtif komponent daha ileri osteoklastik aktiviteden kemiği ayıran apozisyonel kemik yığılımı ile devam eder. Bu süreç “creeping substitution” olarak adlandırılır. Yeni kemik creeping substitution ile greft remodele olana kadar oluşmaya devam eder. Geciken osteoblastik aktivite ve erken osteoklastik komponent greftte mekanik zayıflığa sebep olur.⁴⁰

Axhausen³⁹'in tarif ettiği faz 2 modelinde alıcı bölgedeki fibroblastlar ve diğer mezenkimal hücreler osteoblastlara diferansiye olurlar ve yeni matriks üretmeye başlarlar. Osteoindüksiyon olarak adlandırılan bu durumun kemik matriks proteinleri tarafından ayarlandığına inanılır. Buna ek olarak yeni kemik oluşumu ya da bir çatı olarak görev yapan, greftlenen kemikle çevre kemikten meydana gelen osteojenik hücrelerdeki pasif büyüme osteokondüksiyon olarak tarif edilen bir süreçtir. Devam den rezorpsiyon, remodeling ve replasmanın izin veren sirkulasyondaki monositlerden türeyen osteoklastik aktiviteyle; yeni damarlaşma, osteogenez, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyonun birleşmesiyle sonuçta kemik greft birleşmesi sağlanmış olur.⁴⁰

2.17. Kemik Greftleri

Greftlemede kemik oluşumu osteogenez, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon olmak üzere 3 tip kemik büyüme tipiyle açıklanır.

Osteogenez greft materyalinin kendisinden kaynak alan osteoblastlar tarafından yeni kemiğin oluşturulmasıdır. Greftin osteoblastik farklılaşma kapasitesine sahip mezenşimal kök hücrelerine (plantasyon sonrasında canlılığını sürdürdüğü varsayılan) sahip olması ve bu hücrelerin greft yerleştirildikten sonra aktive olarak osteoblastik transformasyona uğrayarak yeni kemik oluşturmaya başlamalarıdır.^{38,41}

Osteoindüksiyon greft materyalinde greft alıcı bölgeyi çevreleyen dokudan osteoblastların formasyonunu uyarıcı etkinin bulunmasıdır. Greft içerisinde bulunan büyüme faktörlerinin greft konulan bölgedeki mezenşimal kök hücrelerini uyarak yeni kemik oluşumunu uyarmalarıdır.^{38,41}

Osteokondüksiyon bir yüzey üzerinde kemik büyümesine destek veren greft materyali özelliğidir.⁴² Greftin kapiller damarların, perivasküler dokuların ve osteojenik hücrelerin greft içine infiltrasyonuna izin vermesi olarak tarif edilebilir.

Osteokondüksiyonun sağlanabilmesi için greft materyalinin kemiğin pörözite özelliklerini taşıması ve biyouyumlu olması gerekmektedir.³⁸

Tablo 2. 2. Biyomateryallerin sınıflandırılması

A. Kemik Kaynaklı Biyomateryaller	B. Kemik Kaynaklı Olmayan
a) Otojen kemik grefti (Otogreft)	Biyomateryaller (Alloplastlar)
I-Kortikal kemik	a) Biyoseramikler
II-Kansellöz kemik	I- Trikalsiyum fosfatlar
1) Ağız içi kaynaklı	II- Hidroksiapatitler (HA)
2) Ağız dışı kaynaklı	
III-Kortikal ve kansellöz kemik	b) Biyoaktif Camlar
b) Homojen kemik grefti (Homogreft)	c) Polimerler
I-İzogreft: Taze kansellöz kemik iliği	d) Doku kaynaklılar
II-Allogreft	e) Metaller
1) Taze Dondurulmuş kemik	f) Jelatin film
2) Dondurulmuş kurutulmuş kemik	g) Kalsiyum sülfat
3) Demineralize dondurulmuş kurutulmuş	h) Kalsiyum karbonat
c) Heterojen kemik grefti (Ksenogreft)	
I- Demineralize edilmiş kemik	
II- Proteini çıkarılmış kemik	

2.17.1. Otojen Kemik Greftleri

Otojen greftler aynı birey üzerinde bir bölgeden başka bir bölgeye transfer edilen kemik greftleridir. Osteogenez, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon özelliklerinin tamamına sahip olması nedeniyle diğer greftlere göre altın standart olarak kabul edilirler. Alıcının kendisinden alındığı için aynı zamanda antijenik özellikleri ve hastalık bulaşma ihtimali de yoktur.^{17,42}

Otojen kemik greftleri kortikal, kansellöz ya da bunların karışımı şeklinde olabilirler. Kansellöz greftler kısa zaman içinde kendi boşluklu yapılarından dolayı revaskülarize olma yeteneğine sahiptirler. Bu revaskülarizasyon 5.gün civarında başlar.⁴³ Revaskülarizasyondan önce greftteki hücrelerin sağ kalımı plazmatik difüzyonla beslenmenin sağlanmasına ve hücrel atıkların uzaklaştırılmasına bağlıdır.⁴⁴ Kortikal greftler osteoblastik kemik formasyonundan önce osteoklastik aktiviteyle yoğun bir rezorbsiyona uğrar. Bu süreç “creeping substitution” olarak adlandırılır ve kalıcı belirsiz nekrotik kemik alanları üretebilir.⁴⁵

Kortikal ve kansellöz kemiğin yapısının farklı olması nedeniyle bu yapıyı taşıyan greft materyalleri de farklı özellikler sergiler. Kortikal greftler başlangıçta sert ve güçlü olmalarına rağmen zamanla zayıflar. Fizyolojik stres stimülasyonu olmaksızın rezorbsiyon süreci nedeniyle greftte meydana gelebilen boyut kaybı kemiğin reorganizasyonunu sağlamaktadır. Dinamik kuvvetler kemik kütlelerinin korunmasında ve artırılmasında kritik öneme sahiptir.⁴² Kansellöz greftler kendi açık yapılarından dolayı başlangıçta zayıftır ancak zamanla kuvvet kazanırlar. Spongiyöz kemiğin açık ve boşluklu yapısı revaskülarizasyon fazında yeni oluşan damarların difüzyonuna daha kolay izin verir ve mikro anastomozlar erken dönemde başlayarak greftin kanlanması erken dönemde gerçekleşir. Ayrıca spongiyöz kemiğin yüzey alanının geniş olmasından

dolayı daha fazla osteoprogenitör hücre ihtiva eder ve böylece kallus oluşumu daha kolay olur. Kompakt kemikte ise vasküler yapıların greft içerisine infiltrasyonu ancak Havers kanalları sistemiyle olur.^{36,46}

Otojen greftler için intraoral ve ekstra oral olmak üzere çok sayıda verici saha mevcuttur. Extraoral kaynaklar anterior ve posterior iliak kanat, tibia ve kalvaryal kemik olarak sayılabilir. İntraoral maksiler tüber bölgesi, mandibula ramusu ve mandibula semfizi en çok kullanılan otojen kemik verici bölgeleridir.¹⁷

İliak kanat ekstra oral olarak en çok greft için kullanılan bölgedir. Cerrahi ulaşımın kolay olması, postoperatif düşük hasta rahatsızlığı ve kortikal ve kansellöz kemiğin büyük miktarları elde edilebilmesi gibi avantajları vardır.¹⁷

İntraoral olarak mandibula semfiz ve ramus bölgesi ve maksilla tüber en çok greft elde edilmesi için kullanılan bölgelerdir. Temin edilebilecek kemiğin miktarının az olması ve çenelerin anatomisinden dolayı greftin daha çok kortikal yapı içermesi intraoral kullanımı sınırlamaktadır.¹⁷ Ancak mandibuler semfizin intramembranöz kemikleşme ile oluşması ve bu yüzden rezorbsiyona dirençli olması bu bölgeyi çekici kılmaktadır.^{17,43}

İntraoral bölgelerden otojen greft elde edilmesi anterior mandibular dişlerde devitalizasyon, yüz estetiğinde değişiklik, inferior alveoler ve mental sinirlerde hasar ve mandibular ramus fraktür riskinde artış gibi çeşitli problemlere sebebiyet verebilir.^{47,48} Extraoral bölgeleri greft kaynağı olarak kullanma kanamaya, sacro-iliak eklemden instabilite, verici sahada herni, adinamik ileus ve yürüyüş bozuklukları gibi problemlere sebep olabilir.⁴⁹

2.17.2. Allogreftler

Aynı türden ancak farklı bir bireyden sağlanan greft şeklindedir. Allogreftler genellikle kadavra orjinlidir ancak yaşayan aynı türden canlıdan da elde edilebilir.²⁵ Bu greft tipi yapısal ve içerik olarak alıcı ile yakın bir şekilde uyduğu ve teorik olarak sınırsız bir şekilde mevcut olduğu için ilgi çekmektedir. Allogreftler genellikle demineralize edilmiş dondurulmuş ve kurutulmuş olarak veya mineralize dondurulmuş kurutulmuş olarak blok, macun ve partikül gibi çeşitli formlarda kullanılırlar.^{17,50,51} Demineralizasyon kemikten mineral yapıyı uzaklaştırır ve özellikle BMP gibi kemik büyüme faktörlerini ve kolajeni açığa çıkarır.^{52,53} Allogreftler daha ağırlıklı olarak çatı vazifesi görerek osteokondüktif özellikleri ön plana çıkan greft materyalleridir.^{42,54} Bu greftlerin osteoindüktif kapasitesi, greftin potansiyel antijenitesini ve patojenitesini ortadan kaldırmak için yapılan çok sayıda işlem neticesinde kemik büyüme proteinlerinin miktarındaki azalma sonucu minimaldir.⁵⁵

Kortikal veya trabeküler formda olabilen allogreftler; hem osteoindüksiyon ve osteokondüksiyonla yeni kemik üretirler. Transplante edilen allogreft alıcıda immün cevaba neden olur ve taze allogreftler daha fazla antijenik özellik sergilerler. Ancak bu durum dondurma ve dondurma-kurutma işlemleri sayesinde ciddi bir şekilde azaltılabilir.²⁵ Dondurulmuş-kurutulmuş allogreftler mineralize ya da demineralize formda kullanılabilirler.

Allogreftlerin alıcıda verici saha kullanımına ihtiyaç duyulmaması, anestezi madde kullanımında ve cerrahi işlem süresinde azalma, kanama ve diğer oluşabilecek komplikasyonlarda azalma ve hâlihazırda mevcut olması gibi avantajları vardır.⁵⁶

Başka bir bireyden alınan dokuların kullanılması ve vericinin sağlık durumu hakkında muhtemel soru işaretleri bu greftin dezavantajlarından biridir.^{52,56} Ayrıca kadavra

kökenli kemiğin, diğer organ transplantasyonlarında olduğu gibi alıcı tarafından reddedilme ihtimali vardır.

Alıcı sahayla başarılı bir birleşme sağlanabilmesi için rijit fiksasyona ihtiyaç duyması ve yüksek enfeksiyon, nonunion ve greft fraktür riski taşıması blok allogreftlerin yerleştirilmesindeki teknik problemlerdir.^{52,56} Buna ek olarak allogreftlerin osteojenik özelliklerinin olmamasından dolayı kemik oluşumu daha uzun sürer ve otojen greftlerle karşılaştırıldıklarında hacimde daha fazla azalma ile sonuçlanır.⁵⁶

Bu greft materyalinin temel problemi antijenik olması ve hastalık transfer potansiyelinin olmasıdır.⁴² Allogreftlere karşı oluşan immün yanıt greft içinde kalan hematopoetik hücreler, kan damarları, lökositler, sinir ve bağ dokusu matrislerindeki antijenlerin alıcıda duyarlılık oluşturması sonucu meydana gelir.

Allogreftler değişik tekniklerle elde edilmelerine rağmen hastalık transfer riski hala vardır. HIV bulaşma riski 1.6 milyonda 1 olarak hesaplanmıştır. Literatürde hepatit B transferi gerçekleşen 1 adet ve hepatit C transferi meydana gelen 3 adet vaka vardır ve en son hastalık transferi 1992 yılında meydana gelmiştir.⁵⁷

2.17.3. Ksenogreftler

Ksenogreftler, alıcıdan farklı bir türde canlıdan elde edilen greft materyalleridir. Söz konusu materyaller doğal hidroksiapatit ve organize olmamış sığır kemiğidir.

Allogreftlerin hastalık taşıma riski, antijenik olması, temininde güçlük çekilmesi ve psikolojik olarak hastalar tarafından reddedilmesi gibi dezavantajları nedeniyle alternatif greft materyali olarak ksenogreftler keşfedilmiştir.⁴² Ksenogreftler eğer immünolojik olarak nötral hale getirilebilirse hem düşük maliyetli hem de kolay ulaşılabilir osteokondüktif etkili bir materyaldir. Ksenogreftler deproteinize ve defat

edilerek immünojik olarak inert hale getirilirler. Ancak bu işlemlerden sonra osteoindüktif ve osteojenik özelliklerini kaybederler ve sadece osteokondüksiyonla iyileşmeye yardımcı olurlar.⁵⁸

2.17.4. Alloplastik Materyaller

Alloplastik materyaller hidroksiapatitler, kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, kolajen ve polimerleri kapsayan greftlerdir.⁴² Bu sentetik materyaller immünojik olarak inerttirler ve osteoindüktif aktiviteleri çok az ya da hiç yoktur.⁵⁹

Alloplastik materyallerin antijenik özelliklerinin yokluğu, hastalık taşıma risklerinin olmaması ve istenilen miktarda elde edilebilmeleri gibi avantajları vardır. Bu materyaller rezorbe olabilen ya da olamayan formda, çeşitli partikül ve por ebatlarında, manüplasyonlarını kolaylaştıracak şekilde değişik taşıyıcılarla ve osteoindüksiyon sağlamak için biyoaktiflerle birleştirilerek hazırlanabilirler.⁴²

Alloplastik materyaller sentetik, inorganik, biyouyumlu ve biyoaktif, osteokondüktif greft materyalleridir. En sık kullanılan alloplastik materyaller; biyoseramikler, polimerler ve biyoaktif camlardır.⁶⁰

Biyomateryaller indüktif etkilerine göre üç ana grup halinde incelenebilirler.

2.17.4.1. Biyotolere Maddeler

Kırıkların fiksasyonunda kullanılan Cr-Co (krom kobalt) esaslı mini plak ve vidalar bu sınıfa girerler. Bu maddeler kemik içerisine yerleştirildiklerinde kemik ile materyal arasında fibröz bağ dokusu oluşur ve bu bölgede osteojenez meydana gelir.⁶⁰

2.17.4.2. Biyoinert Maddeler

Bu maddeler kemik içerisine yerleştirildikleri zaman arada herhangi bir fibröz bağ dokusu oluşmaz ve direk kemik ve materyal temas halindedir. Titanyum bu gruba örnek olarak verilebilir.⁶⁰

2.17.4.3. Biyoaktif Maddeler

Bu maddeler kemik içlerine yerleştirildiklerinde iyileşme periyodunda kimyasal olarak birleşirler. Bu maddelerde greftlerde aranılan osteojenik, osteoindüktif ya da osteokondüktif özelliklerinden en az birisinin olması gerekir. Hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat bu maddelere örnek olarak verilebilir.⁶⁰

2.18. Maksillanın Rezorbsiyon Proçesi

Maksillanın gelişim süreci ve daimi dişlenmenin tamamlanmasından sonra sürekli olarak yapım ve yıkım süreçleri devam etmektedir. Maksilladaki bu kemik yapımı ve yıkımı arasındaki denge çeşitle nedenler sebebiyle bozulur. Kemik kaybı sıklıkla fizyolojik, çevresel ve patolojik nedenlerin kombinasyonuyla meydana gelir.

Kemik kaybına neden olan metabolik faktörler osteoporoz ve osteomalazi olarak ayrılabilir. Osteoporoz kemiğin kütleli kaybı olarak tarif edilir. Kemikte kortekste incelme ve kansellöz kemikte hacim kaybı meydana gelmiştir. Osteoporozun sebepleri arasında senil osteoporoz, postmenapozal osteoporoz, hiperparatiroidizm ve cushing sendromu sayılabilir. Osteomalazideki kemik kaybı mineralize olmayan organik matriksin mineralize organik matrikse oranındaki artış olarak gösterilir. Osteomalazinin sebepleri arasında vitamin D eksikliği, renal osteodistrofi, sekonder hiperparatiroidizm ve malnutrüsyon sayılabilir.⁶¹

Alveolar kemikteki rezorbsiyonun basit fizyolojik sebebi yaşlandıkça devam eden maksiller sinüs pnömatizasyonudur. Travma, periodontal hastalık, atrofi ve uzun süreli olarak protezlerin kullanımı da maksilladaki rezorbsiyon proçesini hızlandıran etmenler olarak değerlendirilebilir. Tallgren⁶² protez kullanan dişsiz hastalarda ilk sene meydana gelen rezorbsiyonun daha sonraki yıllarda meydana gelen rezorbsiyonlardan 10 kat daha fazla olduğunu tespit etmiştir. Ayrıca protez kullanan dişsiz hastalarda

mandibulada meydana gelen rezorpsiyonun maksillaya göre 4 kat fazla olduğunu göstermiştir.

Bununla birlikte çekim sonrası gelişen alveoler rezorpsiyonun hayat boyu aynı şiddette devam etmediği ve en çok birinci yılda gözlemlendiği bildirilmektedir. Branemark ve ark.⁶³ diş çekiminden sonra birinci yıl ile üçüncü yıllar arasında alveol kemik hacminin % 40'ının kaybolduğunu ve bu rezorpsiyonun büyük oranda ilk yıl içinde meydana geldiğini birinci yıldan sonra ise rezorpsiyonun yavaşladığı fakat devam ettiğini rapor etmiştir.

Maksiller alveoler kemikte vertikal kemik kaybının yılda ortalama 0,1 mm olarak gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu nedenle dişsizliğin süresi ile birlikte toplam rezorpsiyon miktarının da arttığı rapor edilmektedir.

Maksillada rezorpsiyon bukkal ve inferior yüzeylerde meydana gelir. Alveol kret bu şekilde meydana gelen rezorpsiyon neticesinde arka ve yukarı yönde hareket eder. Zamanla rezorpsiyonun etkisiyle palatinal çatının derinliğinde azalma ve burun ve sinüs altını döşeyen kemikte incelme meydana gelir.⁶¹

2.19. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar (BF) kemik hastalıklarının tedavisinde rezorpsiyonu önlemede kullanılmadan önce kalsifikasyon inhibitörü olarak etkisi üzerinde çalışılmıştır.⁶⁴ İlk çalışmalar bifosfonatların pirofosfotazlar gibi hidroksiapatitlere bağlanabildiğini ve kristal büyümesini önlediğini göstermiştir. Bifosfonatların klinik kullanımlarındaki ilk adım kemik rezorpsiyonunu inhibe etme özelliklerinin keşfedilmesidir.⁶⁵ Bifosfonatların kemik rezorpsiyonunu inhibe etme yetenekleri başlangıçta direk mineral yapının çözünmesi üzerine etkilerinin sonucu olduğu düşünüldü. Ancak BF'ler üzerine yapılan

çalışmalar sonucu bu etkinin sadece kemik mineral yapısına etkisinden kaynaklanmadığı aynı zamanda hücrel aktivitenin de dahil olduğunu göstermiştir. Bifosfonatların aynı zamanda hücrel aktiviteyi inhibe etmek için isoprenid biyosentezi ve bunun sonrası da protein frenilasyonu gibi hücre içi biyokimyasal süreçlere müdahale ettiği ve osteoklastlar üzerine direk etkisinin olduğu günümüzde bilinmektedir.⁶⁶

Bifosfonatlar ilk defa kemik rezorpsiyonu ve turnoverini engellemek için Paget hastalarında kullanılmıştır.^{67,68} Etidronate ve ardından diğer bifosfonatların Paget hastalarında daha önce kullanılan tedavilerden belirgin bir şekilde daha etkili olduğu görülmüştür. Diğer bir klinik kullanım alanları kemik minerallerine güçlü afinitelerinden dolayı malign tümörlerin kemik metastazlarını ve diğer kemik lezyonlarının tespitinde bone scanning ajan olarak kullanılmalarıdır. 1970'li yıllarda multiple myelomanın ve malign tümörlerin kemik metastazlarının iskeletsel komplikasyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde terapötik ajan olarak kullanımı geniş çevreler tarafından kabul görmüştür. 1990'lı yıllardan bugüne kadar osteoporozisin tedavisinde kullanılmaktadırlar.⁶⁶

Kimyasal olarak bifosfonatlar, pirofosfatların analogudur. Pirofosfatlar bir oksijene bağlanmış pirofosfattaki oksijenin yerine karbon içerirler ve fosfor-karbon-fosfor yapısı ile kimyasal veya enzimatik yıkıma dirençli hale gelirler.

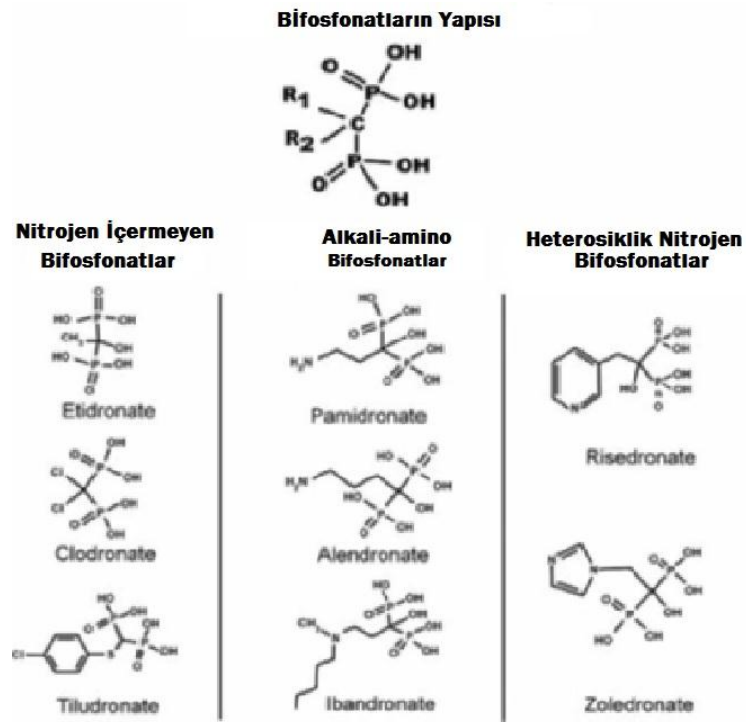
Günümüzde kullanılan kemik rezorpsiyon inhibitörlerinden biri olan BF'lerin yapısı pirofosfatlara (PF) benzerdir. PF'ler insan metabolizmasının normal bir ürünü olup serum ve ürinde bulunur ve kalsiyum-şelat özelliklerine sahiptir. BF'lerin, PF'ler gibi hidroksiapatit (HA) moleküllerine yüksek afiniteleri vardır ve kristal oluşumunu, çözünmelerini inhibe ederler ve kemik mineraline kuvvetli şekilde bağlanırlar.⁶⁶

Kimyasal olarak bifosfonatlar 2 adet fosfat ile bağlantılı oksijen atomuyla karbonun yer değiştirdiği inorganik pirofosfatların doğal olarak meydana gelen stabil analoglarıdır. BP'lerin medikal etkileri ortak karbon atomunu paylaşan iki fosfat grubundan kaynaklanmaktadır (P-C-P). Bifosfonatların kimyasal stabilitesi aynı zamanda enzimatik hidrolitik asitlere karşı direnci biyolojik çözünmeye moleküler direnç sağlayan karbon atomu tarafından sağlanır. Uzun bir süre bifosfonatların metabolize edilemediği ve değişmeden atıldığı düşünöldü. Ancak günümüzde bazı BF'lerin hücre içerisinde ATP analoglarıyla birleştiği bilinmektedir.⁶⁶

Bifosfonatların ilk olarak sentezi 1800'lü yıllarda yapılmıştır. Etidronatın sentezi yaklaşık 100 yıl önce yapılmasına rağmen medikal olarak yoğun bir şekilde kullanılmaları 1960'lı yılların sonlarında başlamıştır.

BF'lerin yapısal özellikleri antirezorptif etkilerinin kaynağı olduğu düşünölmektedir. BF'lerin 2 fosfat grubu kemik minerallerine bağlanmak ve hücrenel antirezorptif aktivite için gereklidir. Karbon atomuna bağlı R1 ve R2 yan zincirleri BF'ler arasında görölen geniş çaplı biyolojik aktiviteden sorumludurlar. R1 zincirinde olabilen hidroksil ya da amino bileşikleri minerallere kimyasal tutunmayı artırırılar.⁶⁹ R2 gruplarındaki farklılıklar antirezorptif aktiviteyi değişik büyüklüklerde etkiler. Farklı R2 grupları arasında antirezoptif etkinin değişmesi hidroksiapatite (HAP) bağlanma yeteneğiyle alakalı olduğu ve örneğin farnesilpirofosfat sentez enziminin inhibisyonu ile biyokimyasal aktivitenin etkilenmesi sonucu olduğu düşünölmektedir.

Etidronat ve klodronat klinik kullanıma giren ilk bileşikler olup etidronatta R2 pozisyonunda metil, klodronatta ise bir halojen bulunur. Alendronat, pamidronat ve risedronat gibi daha yeni bifosfonatlar R2 pozisyonunda bir azot taşır.



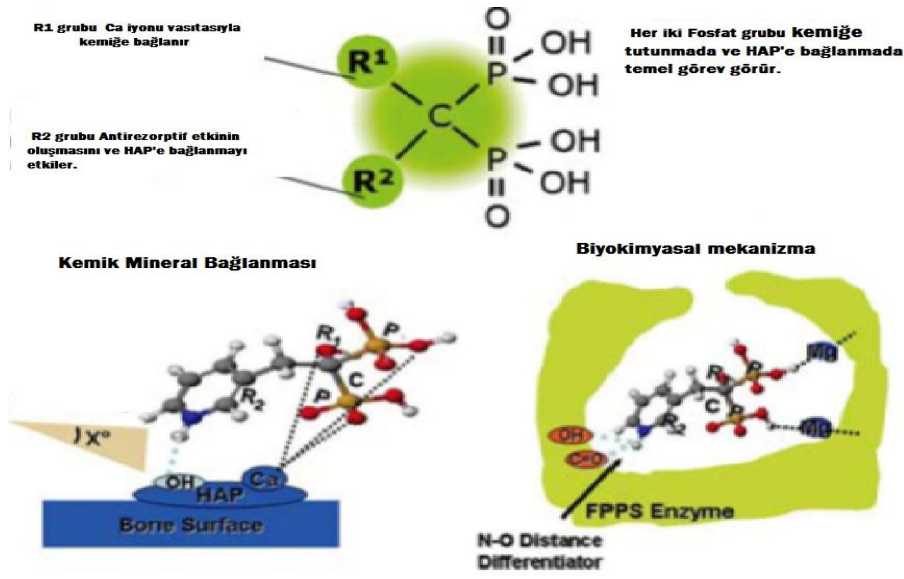
Resim 2.7. Bifosfonatların yapılarına göre sınıflandırılması

Bifosfonatlar genel olarak üç gruba ayrılmaktadır. Bunlar;

1. **Kuşak bifosfonatlar** (örneğin; etidronate, klodronate, tiludronate).
2. **Kuşak bifosfonatlar** (örneğin; alendronate, ibandronate, pamidronate).
3. **Kuşak bifosfonatlar** (örneğin; risedronate, zoledronik asit).

2.19.1. Bifosfonatların Hidroksiapatite bağlanması

Temel olarak bütün bifosfonatların HAP'e bağlanmasının P-C-P yapısı üzerinden gerçekleştiği ve R1 grubunda OH iyonu varlığının bu bağlanmaya katkı sağlandığı düşünülmektedir. Nancollas ve ark.⁷⁰ bifosfonatların HAP'e bağlanma yeteneğinde önemli farklılıklar olduğunu ve bağlanma kapasitesinin clodronate < etidronate < risedronate < ibandronat < alendronate < pamidronat < zoledronate şeklinde sıralandığını tespit etmişlerdir.



Resim 2.8. Bifosfonatların HAP'e bağlanmasını

BF'ler ile HAP arasındaki etkileşimin oluşmasında yapısal ilişki aşağıda gösterilmektedir.

1. O-P-C-P-O yapısı HAP'e bağlanmak için önemlidir.
2. R1 bölgesinde H grubundansa OH'in bulunması HAP'e bağlanmayı artırır.
3. P-C-P yapısı ve R2 grubunun geri kalanında bir NH grubu minerale bağlanmayı artırır.
4. R2 grubunda bulunan nitrojen atomunun farklı elektrik yükünün farklı bifosfonatların HAP yüzeylerine bağlanmasını değiştirebildiği gösterilmiştir.

2.19.2. Bifosfonatların Etki Mekanizmaları

Birçok çalışma bifosfonatların osteoklast üretimi, differansiyasyonunu ve rezorbtif aktivitesini aynı zamanda osteoklast morfolojisini de etkileyerek osteoklast apoptozisine neden olabildiğini böylece osteoklastların sebep olduğu kemik rezorbsiyonunu etki edebildiğini göstermiştir.^{71,72}

Bifosfonatların kemiğin belli bölgelerinde birikmeleri onları osteoklastlar ile yakın bir kontak haline getirir ve diğer hücrelerin aksine osteoklastlar tarafından seçici olarak hücre içine alınırlar.^{73,74} Kemik yıkılım süreci sırasında osteoklastlar girinti çıkıntılı alt yüzeylerinden proton pompası vasıtasıyla subselüler boşluğa asit salgırlar.⁷⁵ Bu küçük bölgedeki asidik PH hidroksiapatit minerallerinin çözünmesine neden olur. Hidroksiapatitlerin çözünmesi neticesinde BP'ler ortaya çıkarak osteoklastlar tarafından sıvı faz endostozis ile hücre içine alınırlar.⁷⁶ BF'lerin hücre içinde endositik veziküllerdeki lokalizasyonları radyoaktif olarak işaretlenmiş bifosfonatların florasan kullanılarak tespit edilmesiyle gösterilmiştir.⁷⁷

BF'ler kimyasal özellikleri ve moleküler etki mekanizmalarına göre nitrojen içerenler ve içermeyenler olarak 2 genel gruba ayrılabilir. Nitrojen içermeyen, klodronat, etidronat ve tiludronat gibi basit BF'ler, PF'lere benzer ve nonhidrolize ATP (adenozin trifosfat) analogları gibi osteoklastlarda hücre içine akümüle olur ve çok sayıda intraselüler metabolik enzimi inhibe ederek apoptozise neden olurlar.⁶⁶

İskelet sisteminin ilgili bölüme BF'ler ulaştıktan sonra osteoklastlardaki hücre içi etkilerinden dolayı kemik rezorpsiyonunu her yerde inhibe ederler. N-BF'lerin ilk etkisi osteoklast fonksiyonunu bozmak ve osteoklastların neden olduğu kemik rezorpsiyonunu azaltmaktır. Son olarak N-BF'ler apoptozise neden olabilirler ancak etki etmeleri için apoptozis zorunlu değildir.⁶⁶

Osteoklastlarla birleşen basit BF'ler, adenozin monofosfat (AMP) ile kondensasyona uğrar ve bu kondensasyon reaksiyonundan oluşan metabolitler hücre içine akümüle olur. İntraselüler enzimlerin inhibisyonunu takiben hücre fonksiyonları bozulur ve kümülatif hücre sitotoksitesi, osteoklast apoptozisine sebep olarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eder.⁷⁸

Pamidronat, risedronat, zoledronat ve alendronat gibi nitrojen içeren BF'ler (N-BP), kolesterol biyosentezindeki mevalonat yolunu inhibe ederler. Osteoklast apoptozisine neden olurlar ve böylece basit BF'lerden farklı bir yolla kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler.⁷⁸ N-BF'ler özellikle mevalonat yolundaki geranillpirofosfatın, farnesilpirofosfata dönüşümünü katalize eden farnesilpirofosfataz sentezini inhibe ederler. Bu durum hücresel fonksiyonlarda gerekli birçok proteinin prenilasyonunda kullanılan isoprenid lipid üretimini azaltır. Bu olaylarda osteoklast aktivitesinde azalma ve artan apoptozis ile sonuçlanmaktadır

BF'ler ayrıca kemik iliği stromal hücreleri ve osteoblastları etkileyerek osteoklastik aktiviteyi indirekt olarak inhibe ederler. Osteoprotegrin (OPG) ve Nükleer faktör kappa B ligand reseptör aktivatörü (RANKL), osteoklast formasyonu ve kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesinde etkili iki moleküldür. RANKL osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunu indüklerken, OPG bu mekanizmayı bloke etmektedir. Normalde osteoblastlar, osteoklast toplanmasını artırır ve osteoblast hücre yüzeyi RANKL ile hematopoetik osteoklast prekürsör hücrelerindeki RANK etkileşimi ile aktive eder. Bu etkileşimi korumak için osteoblastlar OPG salgılar. OPG, osteoklast toplanmasını inhibe etmek ve osteoklast–osteoblast dengesini kontrol etmek için RANKL ile RANK için yarışan çözünebilen sahte hedef reseptörlerdir.⁷⁹ BF'ler kemik iliği stromal hücreler ve osteoblastlar aracılığı ile RANKL ekspresyonunu inhibe eder ve OPG üretimini artırır. Böylece RANK – RANKL etkileşimi bozulur. Bu sinerjistik olaylar osteoklast toplanmasının supresyonunu ve kemik resorpsiyonunun azalmasına sebep olur.⁶⁶

Etidronatın sıçanlarda kemik rezorpsiyonunu inhibe etme gücü 1 birim kabul edildiğinde, alendronatın 100-1000 birim, zoledronik asitin ise 10.000 birim kadar güçlü olduğu belirtilmiştir.⁶⁶

2.19.3. Bifosfonatların Osteositler Üzerine Etkileri

Bifosfonatların osteoklast apoptozisini indüklemeye ve rezorbtif aktivitenin inhibisyonuna katkılarının aksine en son çalışmalar bifosfonatlar için osteositlerin önemli bir hedef hücre olabileceğini göstermektedir.

Osteositler kemikte en fazla bulunan hücrelerdir.⁸⁰ Osteositler kanaliküller ile birbirine bağlanırlar ve kendi aralarında bir ağ oluşturarak kemik içerisinde büyük bir alanı işgal ederler. Bu kanaliküller ilaçların geçişine izin veren ve gıda maddelerinin dağıtılmasını sağlayan extraselüler sıvı ile doludurlar. Deneysel hayvan çalışmalarında glukokortikoid kullanımı, mekanik yükleme ve mikro hasar gibi uyaranlara karşı cevap olarak osteositlerde apoptozis gelişebileceği gösterilmiştir.⁸¹ Çok düşük dozlarda BF'lerin kullanımının in vitro olarak glukokortikoidlerin sebep olduğu apoptozisten osteositleri koruduğu gösterilmiştir.⁸²

BF'ler osteosit apoptozisinin inhibisyonunu extraselüler signal regulated kinazların (ERKs) aktivasyonunu ve connexin 43 kanallarının açılmasını sağlayarak gerçekleştirirler.⁸³

2.19.4. BF'lerin Kemik İçerisine Alınımı

BF'lerin kendi etkilerini gösterebilmeleri için kemik tarafından tutulmaları ve kemik içine alınmaları çok önemlidir. Radyoaktif olarak işaretlenmiş BF'ler kullanılarak yapılan çalışmalarda verilen BF dozunun yaklaşık olarak 1/3 – 2/3'lük kısmının iskelet sistemi tarafından tutulduğu geri kalan kısmının değişmeden idrarla atıldığı tespit edilmiştir. Ayrıca yüksek kemik turnoverinin olduğu hastalarda bu tutulumun daha fazla olduğu görülmüştür. Farklı tipteki BF'lerin idrardaki atım miktarı verilen ilk dozdan itibaren ilk 24 saat boyunca ölçülmüş ve zoledronate (38%) <alendronate (44%)<risedronate (65%)<clodronate (73%), kendi mineral bağlanma sıralarıyla ters orantılı bir sıra görülmüştür.^{84,85}

Kemik içinde BF'ler osteoklastlar tarafından rezorbe edilmiş olan osteoblastların altında depo edilmeye başlayan yeni minerallerin olduğu bölgelerde lokalize olur. Osteoblast tarafından oluşturulan matriks mineralize oldukça yeni şekillenen mineraller, BF'lerin absorpsiyonu için geniş alan potansiyeline sahip olurlar. Radyoaktif olarak işaretlenmiş BF'ler kullanılarak yapılan çalışmalarda, yeni kemik mineralizasyonunun olduğu bölgelerde ve aynı zamanda osteoklastik rezorpsiyon bölgelerinde de BF'lerin tutulduğu gösterilmiştir.⁷³ Bu durum muhtemelen rezorpsiyon sırasında osteoklastlar tarafından salgılanan preteolitik enzimlerle kemik matriksinin uzaklaştırılması ve bunun sonucunda da mineral yapının açığa çıkması sonucu meydana gelmektedir.



Resim 2.9. Bifosfonatların kemik içerisine alınmaları

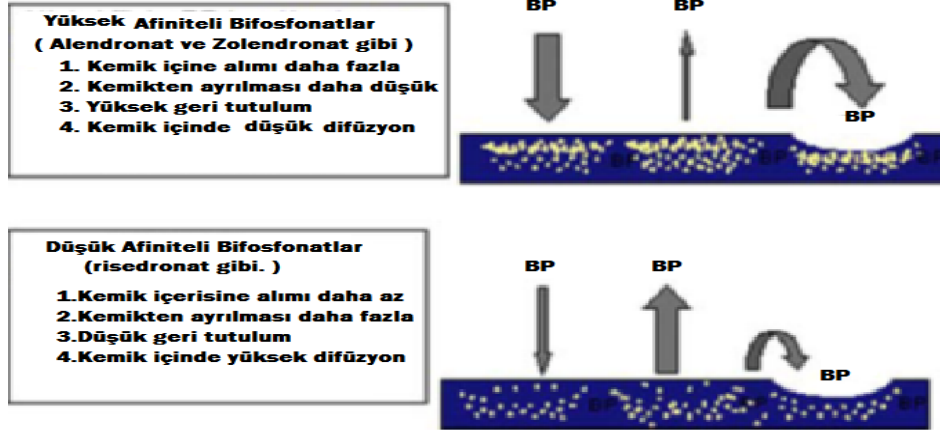
2.19.5. BF'lerin Kemikten Salınımı

Uzun süre kemik içerisinde kalan BF'lerin çoğu mineraller arasında gömülü kalarak farmakolojik olarak inaktif olurlar. Ağır metaller ve kemik incelemede kullanılan izotoplar gibi uzun süreler iskelet içerisinde kilitli kalabilirler.

BF'lerin kemikten ayrılması teorik olarak kimyasal ayrılma ve osteoklastik rezorpsiyon gibi 2 mekanizmanın vasıtasıyla meydana gelir. BF'lerin HAP'e bağlanması dinamik reversibile olarak meydana gelmektedir. Ekstraselüler matrikste BF seviyesi yüksek olduğu zaman kemik tarafından tutulum, ekstraselüler matrikste düşük miktarda bulunduğu zamanda salınım meydana gelmektedir. Kemik içerisinde derinde kalan BF'ler difüzyonla salınabilmektedir ancak bu salınım çok yavaş bir şekilde meydana gelmektedir. Osteoklastik rezorpsiyon kemik içerisinde derine gömülmüş BF'lerin salınması için önemli bir mekanizma olabilmektedir.⁶⁶

HAP'a bağlamada yüksek afinite gösteren BF'ler düşük afinite gösteren BF'ler ile karşılaştırıldıkları zaman kemik yüzeyinde daha fazla bulunacaklardır ve daha fazla absorpsiyon göstereceklerdir. Kemikten salınımları daha az ve ayrıldıktan sonra kemiğe tekrardan bağlanmaları daha fazla olacaktır.

Bisfosfonatların kemiğe bağlanmaları ve kemikten ayrılmaları



Resim 2.10. Bisfosfonatların kemiğe bağlanmaları ve kemikten ayrılmaları

BF'ler tedavi kesildikten aylar sonra bile iskeletten salınımı sonucu idrarda küçük miktarda tespit edilebilirler.⁸⁶ Bu aynı zamanda dolaşımda BF'lerin olduğunu ve uzun süreler boyunca iskelet sistemi tarafından tekrardan absorbe edilebileceğini gösterir ve muhtemelen BF'lerin devam eden farmakolojik etkisinden bu mekanizma sorumludur.

2.19.6. BF'lerin Yan Etkisi

Genel olarak BF'ler klinik kullanımda iyi tolere edilen ve güvenli ilaçlardır. Geçmişte gastrointestinal (GI) yan etkileri yaygın olmasına rağmen kullanma talimatlarına dikkat edildiği zaman bu etkiler azaltılabilmektedir.⁸⁷

BF'ler vücuttan sadece renal yol ile atılmaktadır. Ancak böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda BF dozlarının etkisi konusunda az bilgi bulunmaktadır. Böbrek toksisitesi hızlı yapılan IV uygulamalarda meydana gelebilmektedir. Kreatinin klirensi 30-35 ml/dk'dan daha az olan hastalarda belli durumlar haricinde kullanımları tavsiye edilmemektedir.^{88,89}

BF'lerin yüksek dozlarının uzun süre kullanımına bağlı olarak kemik kuvvetinde bozulma olup olmadığı konusunda endişeler olmuştur. Kemik mineralizasyonunu bozan

yüksek doz etidronat dışında hayvanlarda herhangi bir kırığa neden olmamışlardır. Bazı çalışmalarda hayvanlara uygulanan yüksek dozların mikro hasarı artırabileceğini gösterilmiştir.⁹⁰

Çene kemiklerinde görülen osteonekroz malign hastalıklarda yüksek doz ve uzun süreli IV olarak kullanılan BF'lerin potansiyel komplikasyonu olarak belirtilmiştir.⁹¹ Klinik ve patolojik özellikleri tartışmalı olmasına rağmen genellikle diş çekimi gibi bir dental müdahaleden sonra alt çene ya da üst çenede görülebilen 6-8 hafta sonunda dahi iyileşmeyen lezyonlar olarak tarif edilmektedir.⁹² Çene osteonekrozunun belirtileri ağrı, şişlik, ilgili bölgede hissizlik, cerahat akışı, yumuşak doku ülserasyonları ve diş kayıpları olarak sayılabilir.⁹³ Ağrılı ya da ağrısız olabilen nekroz alanları çene yayılma gösterebilirler. Vakaların yaklaşık olarak %80'i ağrısız lezyonlar şeklindedir ve % 69'u diş çekimi sonrası veya ağız içi cerrahi bir işlem sonrası meydana gelmektedir.⁹⁴ En çok meydana gelen çene osteonekrozu vakaları pamidronate ve zoledronate gibi IV BF tedavisi gören özellikle göğüs kanseri ve myelomalı kanser hastalarıdır.⁶⁶ Kemik nekrozunun etiyojisi bilinmemektedir ve BF'lerin bu duruma muhtemel etkisi kanıtlanmamıştır.^{92,95}

Woo ve ark.⁹³ tarafından yapılan bir çalışmada toplam 368 çene osteonekrozu vakası tespit edilmiş ve bu vakaların 15'ini (% 4,1) oral BF kullanan hastalar, 337'sini de kanser nedeniyle IV BF kullanan hastaların oluşturduğu belirtilmiştir.

BF'lerin çene osteonekrozu ile ilişkisini gösteren ilk çalışma 2003 yılında yayınlanmıştır.⁹⁶ Bu çalışmada kemik metastazı olan kanser hastalarında osteoporozun tedavisinde kullanılan dozdan 10 kat fazla IV BF dozu 36 hastada kullanılmıştır.

Dünya genelinde her sene 6 milyon hasta kanser tedavisi için intravenöz (IV) BF kullanmaktadır. ABD de her sene 190 milyondan fazla oral alendronate, risendronate ve

ibandronate reçete edilmektedir. Epidemiyolojik veriler oral BF kullanımı ile meydana gelebilecek çene nekrozu ihtimalini 1:160,000 olarak göstermektedir. BF'ler ile çene nekrozu arasında ilişki kurulamamış olmasına rağmen bu duruma neden olabilmektedirler. Vaka sayısının az olması çene nekrozunun oluşum mekanizmasının anlaşılmasını zorlaştırmaktadır. Kemik turnoverinin aşırı baskılanması neticesinde osteoklastların nekrotik kemiği uzaklaştırmasında ki başarısızlık, osteoblast ve osteoklastlar arasında oluşan dengesizlik neticesi oluşan daha yoğun kemik, T hücre fonksiyonunun inhibisyonu, anjiogenezin inhibisyonu, kemik büyümesi neticesinde vasküler kanallardan kan akışının azalması ve çene kemiklerinde BF'lerin birikmesi sonucu kemik üzerini örten mukozanın ölümü çene kemiği nekrozuna neden olabilecek faktörler arasında sayılmaktadır.⁹⁷

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma fonunca desteklenmiş ve “T.C. Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı”nın B.30.2.ATA.0.04.00.03/394 sayılı etik kurul onayı ile yürütülmüştür.

3.1. Gereçler

3.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada 8-10 aylık ve ağırlıkları 2500-3200 gr arasında değişen 12 adet Yeni Zelanda tipi albino tavşan kullanılmıştır. Deneklerin tamamı Atatürk Üniversitesi deney hayvanları üretim merkezinden temin edilmişlerdir.

Çalışma Atatürk Üniversitesi Deney hayvanları Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışma boyunca denekler, veteriner hekim kontrolünde uygun kafeslerde, her bir kafeste bir denek olacak şekilde sıralanmıştır. Deneklerin hepsi standart laboratuvar diyeti ile beslenmiştir.

Deneklerin her iki maksiller sinüsü de ogmente edilmiş ve sağ maksiller sinüsü iliak kanattan alınan kortiko-kansellöz otojen kemik grefti ile sol maksiller sinüs ise cips formunda ksenogreft materyaliyle ogmente edilmiştir. Toplam 24 adet sinüs ogmentasyonunun gerçekleştirildiği denekler kontrol ve deney olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubunu oluşturan toplam 6 tavşana günlük serum fizyolojik enjeksiyonu, deney grubunu oluşturan toplam 6 tavşana ise günlük 150 µgr/kg dozunda alendronate sodyum enjeksiyonu subkutan (sc) olarak yapıldı.

Tablo 3. 1. Deneklerin gruplara dağılımını gösteren tablo.

Çalışma Grupları	Denek adedi	Sinüs
Kontrol Grubu	6	12
Otojen ve Cips		
Deney Grubu	6	12
Otojen ve Cips		

3.1.2. Kullanılan Greft Materyalleri

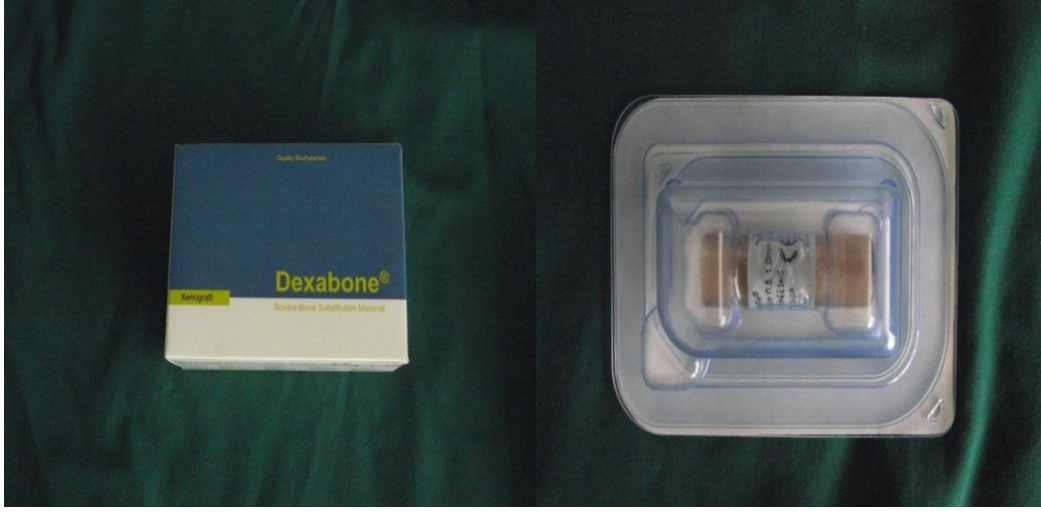
3.1.2.1. Otojen Kemik Grefti

Çalışmamızda kortiko-kansellöz yapıda otojen kemik grefti kullanıldı. Greft maksiller sinüs membran elevasyonundan sonra ilgili deneğin süperiyo-anterior iliak bölgesinden elde edildi. Toplanan greft kemik değirmeni kullanılarak sinüs ogmentasyonu için hazır hale getirildi. Standart bir küret kullanılarak elde edilen greftin maksiller sinüslere eşit hacimlerde uygulanabilmesi sağlanmış oldu.

3.1.2.2. Ksenogreft materyali

Çalışmamızda sığır kaynaklı greft materyali olarak yaklaşık 0,5-1 mm granül çapında Dexabone (Hypro Otrokovice s.r.o. Otrokovice, Czech Republic) kullanıldı. Dexabone, sığır kaynaklı kemiğin %100 oranında saflaştırılması ve tamamiyle protein yapısının uzaklaştırılması neticesinde kalan makro poröz yapıdaki hidroksiapatitin osteokondüktif özelliğinin kullanıldığı bir greft materyalidir.

Kullanılan greft materyalinde herhangi bir farmakolojik aktif yapı bulunmamaktadır ve hidroksiapatit kristallerinin makro poröz yapısı etrafında yeni kemik oluşumu beklenmektedir.



Resim 3.1. Kullanılan ksenogreft materyali (Dexabone)

3.1.2.3. Alendronat Sodyum Trihidrat

Alendronat Sodyum Trihidrat (Sigma-Aldrich Co. LLC St. Louis, MO) nitrojen içeren ikinci jenerasyon bir bifosfonattır. Alendronat, kimyasal olarak “4-amino-1-hidroksibütiliden-1, 1-bifosfonik asit ve monosodyum trihidrat tuzu” şeklinde tarif edilmektedir. Formülü “ $C_4H_{12}NNaO_7P_2 \cdot 3H_2O$ ” şeklinde olup, formül ağırlığı 325,12 dir. Beyaz, kristalin ve nonhigroskopik bir toz halindedir. Alendronat sodyum suda çözüldüğü halde alkolde çok az çözünmekte, kloroformda ise hiç çözünmemektedir. Distile su ile karıştırılarak parenteral uygulamalar için hazır hale getirilebilmektedir.

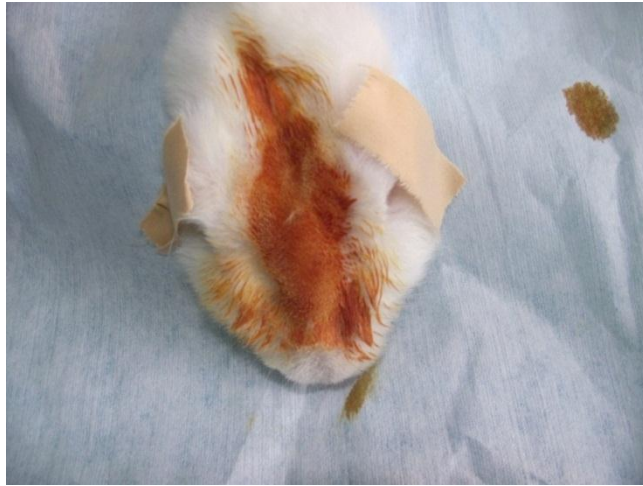


Resim 3.2. Deney grubundaki deneklere uygulanan Alendronat sodyum trihidrat (Sigma-Aldrich Co. LLC St. Louis, MO)

3.2. Cerrahi Yöntem

Tüm cerrahi işlemler 50 mg/kg Ketamin-HCL (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 5 mg/kg Ksilazin HCL (Rompun, Bayer, Almanya) ile sağlanan anestezi altında, deney hayvanları ile çalışma sertifikası olan aynı cerrah tarafından ve standart cerrahi teknikler uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

Genel anesteziyi sağlamak için deney hayvanlarının hepsine ilk önce Ksilazin (Rompun, Bayer, Almanya) 5 mg/kg intramüsküler (IM) enjeksiyonu yapılarak premedikasyon sağlandı. Daha sonra Ketamin Hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) 50 mg/kg dozunda IM olarak yapıldı. Anestezi sonrası tavşanların burun üst tarafında insizyonun yapılacağı bölge tıraş edildi. Operasyon sahası povidon iyot (Batticon, Adeka, Türkiye) ile dezenfekte edildikten sonra operasyon sahası açıkta kalacak şekilde tavşanın üzeri steril örtüler ile kapatıldı. Yapılan operasyonların tamamında sterilizasyon, asepsi ve antisepsi kurallarına azami ölçüde dikkat edildi.



Resim 3.3. Deneklerin cerrahi müdahaleye hazırlanması

Çalışılan bölgede hemostazı sağlamak amacıyla insizyon hattı çevresine 1 cc 0.006 mg/ml epinefrin içeren %4'lük artikain (Ultracain DS, Aventis, Türkiye) enjeksiyonu yapıldı.

Operasyona tavşanın burun üst kısmında kemik yapıda yaklaşık nazo-frontal sutura hizasına denk gelen yerden aşağı doğru, orta hat üzerinde 3- 4 cm uzunluğunda cilt insizyonu atılarak başlandı. Diseksiyonla cilt ve cilt altı dokular geçildikten sonra periost orta hat boyunca yaklaşık 3 cm uzunluğunda kesildikten sonra kemik üzerinden sıyrıldı. Bu sırada maksilla kemik yapısı üzerinde nazo-frontal sutura, maksillanın orta hattı, maksiller sinüsün medial duvarı net olarak görülmekteydi. Orta hattın 10 mm lateralinde ve nazo-frontal suturanın yaklaşık 20 mm aşağısında olacak şekilde mikromotor ve bol serum fizyolojik ile 5 mm çapında maksiller sinüsün üst duvarı üzerinde kemik penceresi açıldı. Bu sırada sinüs membranının perforasyonuna dikkat edildi.

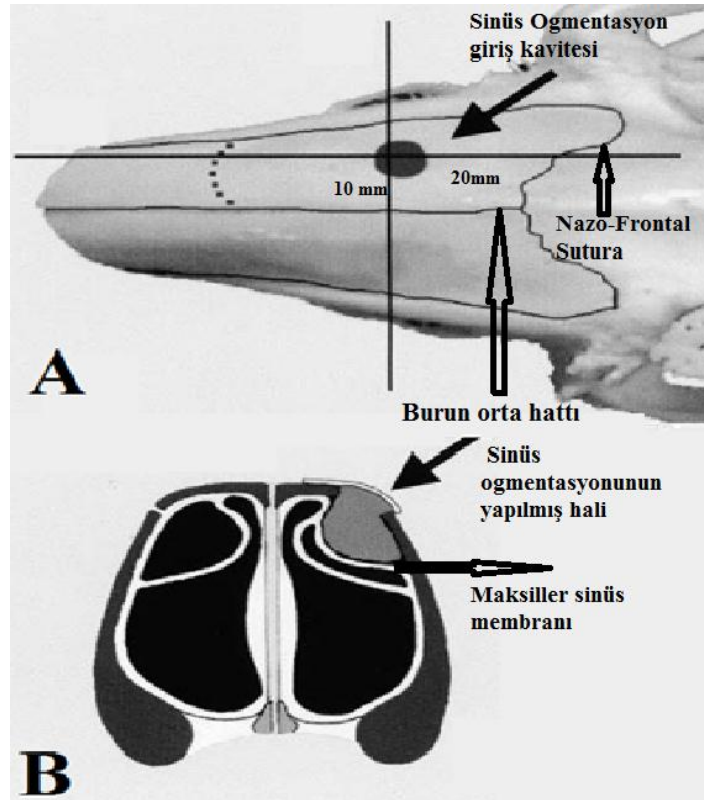


Resim 3.4. İnsizyon hattı ve cilt, cilt altı dokular ve periostun diseksiyonu

Kemik kaldırılıp sinüs membranının bütünlüğünün bozulmadığından emin olunduktan sonra sinüs membran elevasyon küretleri kullanılarak sinüs mukozası disseke edildi. Bu işlemler deney ve kontrol grubundaki toplam 12 tavşanın hepsine bilateral olarak yapıldı.



Resim 3.5. Kemik penceresi açıldıktan sonra sinüs membralları görülmektedir.

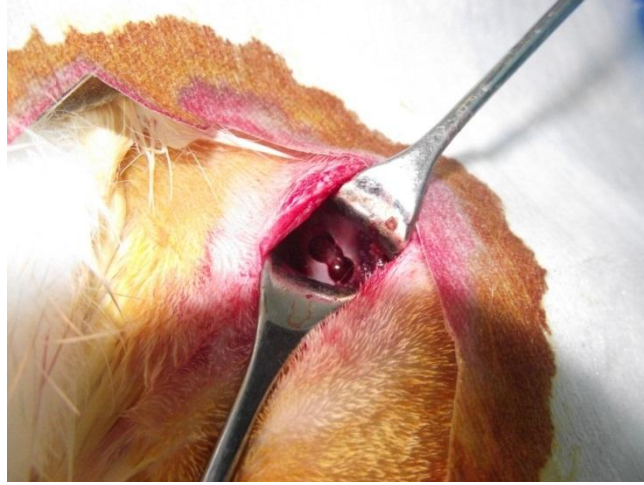


Resim 3.6. A: Tavşan maksiller kemiği üzerinde sinüs ogmentasyon giriş kavitesinin axial planda lokalizasyonu ve B: Koronal planda sinüs ogmentasyon kavitesinin şematik görüntüsü.



Resim 3.7.Denek maksiller sinüslerinin greft materyaliyle ogmentasyonu

İliak kanattan otojen greftin elde edilmesi maksiller sinüs membran elevasyonu tamamlandıktan sonra aynı seansta yapıldı. Tavşanın sağ iliak kemiğinin anterior süperiyor kısmı palpe edilerek operasyon bölgesi tespit edildi. Bu bölge tıraş edildikten sonra povidon iyot ile dezenfekte edildi. Operasyon sahasında hemostazı sağlamak amacıyla 1-1,5 cc %4'lük artikain hidroklorür lokal anestezi enjeksiyonu yapıldı. Yaklaşık 2 cm uzunluğundaki cilt kesisinin ardından cilt altı dokusu ve kaslar küt diseksiyonla geçildikten sonra periosta ulaşıldı. Periost kesisi ve diseksiyonunu takiben trephan frez ile kemik korteksi kaldırıldı. Açılan bu pencereden küretlerle girilerek kansellöz kemik kürete edildi.



Resim 3.8. Deneklerin iliak kanadından otojen greft alınması

İstenilen miktarda greft elde edildikten ve kanama kontrolü yapıldıktan sonra operasyon bölgesi katlarıyla ayrı ayrı sutüre edilerek kapatıldı. Periost, kaslar ve fasyaların sütürasyonu için 4/0 poliglaktin (Vicryl®, Johnson & Johnson, Medical, Brussels) suture ve cildin sütürasyonu için 4/0 keskin uçlu ipek (Doğsan, Trabzon, Türkiye) suture materyali kullanıldı. Alınan otojen greft materyalindeki kortikal ve spongiyöz kısımlar kemik değirmeni kullanılarak homojenize edildi.

Deney grubundaki 6 tavşanın sağ maksiller sinüsüne iliak kanattan alınan kortiko-kansellöz yapıda otojen kemik grefti, sol maksiller sinüsüne cips formunda ksenogreft materyali eşit miktarda yerleştirilerek ogmente işlemi gerçekleştirildi.

Ksenogreftler ve otojen kemik greftleri sinüs içerisine yerleştirildikten sonra periost kemik giriş kavitesinin üzerini örtecek şekilde 4/0 Vicryl ile sutüre edildi. Cildin dikilmesi için 4/0 ipek sutureler kullanıldı. Kesi hatlarının üzerinin povidon iyot ile pansumanı yapıldıktan sonra deneklerin Con-Beam CT görüntüleme işlemleri gerçekleştirildi. Bu sırada ihtiyaç duyulan deneklere ilave anestezi dozları yapıldı. CT görüntüleme işlemleri tamamlanan denekler uyanmaları beklendikten sonra kafeslerine götürüldü.

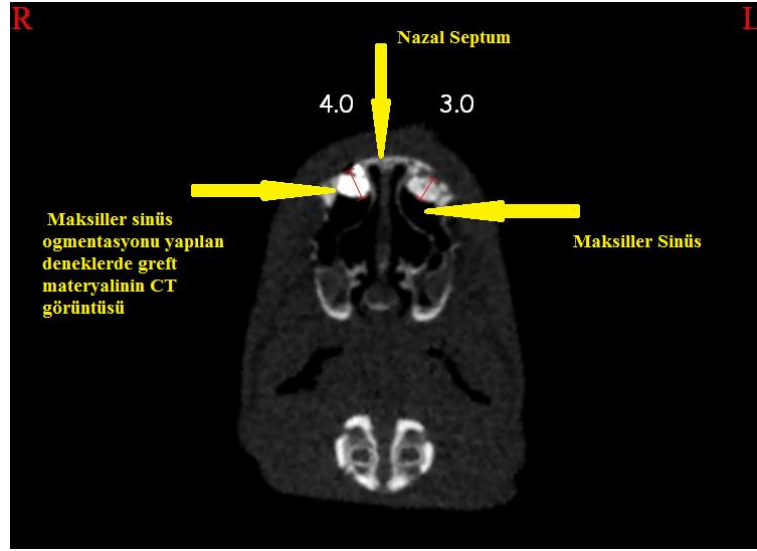
3.3. Radyografik Yöntem

Deneklerin tomografileri, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan "Flat Panel Based Cone Beam Volumetric Computed Tomography" cihazıyla (NewTom FP, Quantitative Radiology, Verona, Italy) alındı. Cihaz, standart olarak 110 kVp ve maksimum 15 mA'da konik ışın hüzme tekniği ile çalışmaktadır. Tüp-flat panel dedektör sistemi, denek başı etrafında 360⁰'lik tek bir rotasyon ile dönerken 13 cm yüksekliğinde ve 17 cm çapındaki silindirik bir alanda, her bir derecesinden bir görüntü elde etmek suretiyle toplam 360 adet hacimsel görüntü kazanacak şekilde işlev görmektedir.



Resim 3.9. Con-Beam CT cihazı(NewTom FP, Quantitative Radiology, Verona, Italy)

Tavşan maksiller sinüslerinde kullanılan greft materyallerinin yükseklik ölçümleri koronal planda çekilen seri kesitler üzerinde ogmentasyon yüksekliğinin en fazla olduğu görüntüde gerçekleştirildi.



Resim 3.10. Tavşan maksiller sinüslerinin koronal kesitte CT görüntüsü

3.4. Post-Operatif Dönem

Operasyondan sonra beş gün boyunca bütün deneklere Ceftriaxon 25 mg/kg (Rocephin, Roche, Basel, İsviçre) intramuskuler ve Carprofen 4 mg/kg (Rimadyl, Pfizer, New York, Illinois, ABD) subkütan olarak uygulandı.

Perioperatif ve postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı ve hiçbir denek kaybedilmedi. Deney hayvanları kendi kafesleri içerisinde rutin beslenmelerine devam ettiler.

Deney grubunu oluşturan 6 adet tavşana postoperatif dönemde 6 hafta boyunca günlük 150 µgr/kg dozunda alendronat sodyum trihidrat enjeksiyonu subkutan olarak yapılırken, kontrol grubunu oluşturan 6 adet tavşana ise aynı süre boyunca izotonik NaCl enjeksiyonu yapıldı.

Deneklerin postoperatif 6. haftanın sonunda yüksek doz IV ketamin enjeksiyonuyla sakrifiye işlemleri gerçekleştirildi. Deneklerin burun üst kısımlarındaki cilt ve cilt altı dokular uzaklaştırıldıktan sonra maksiler sinüsü içine alacak şekilde

kemik yapı separe ile çıkarıldı ve histomorfometrik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi.



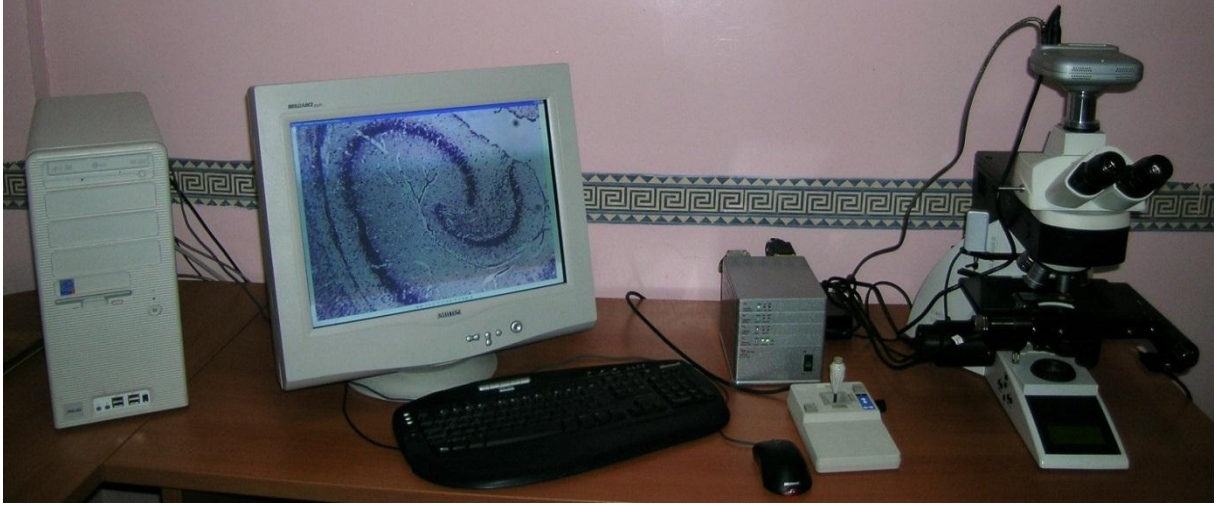
Resim 3.10. Deneklerin ötenazisinden sonra maksillanın görüntüsü.

3.5. Histolojik Yöntem

Alınan doku örnekleri %10'luk nötral formalin içine alınarak 72 saat süreyle tespit edildiler. Daha sonra dokuları histolojik incelemeye uygun duruma getirmek amacıyla etilen diamin tetra nitrik asit solüsyonu ile dekalsifikasyon uygulandı. Yeterli dekalsifikasyonun ardından dokular tekrar 72 saat süreyle %10'luk nötral formalin içine alındılar. Greft materyallerinin kullanıldığı maksiler sinüsler daha sonra alışlagelmiş yöntemlerden geçirilerek parafin bloklara gömüldüler.

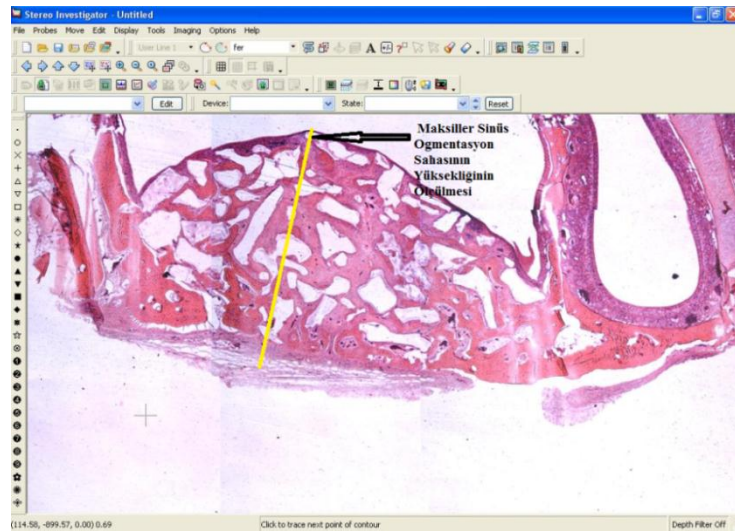
Histomorfometrik analiz için parafin bloklar üzerinde sinüs ogmentasyon yüksekliğinin en fazla olduğu bölgelerden başlayarak 5 um kalınlığında seri kesitler alındı. Hematoksilen-eosin ile boyanan preparatlarda rezidüel greft yüksekliği, toplam ogmentasyon alanı, örgü kemik ve fibröz doku alanı ölçümleri için alan hesaplaması yapan özel bir yazılıma sahip Stereo-Investigator (versiyon 7.0, Microbrightfield, Colchester, VT) olarak isimlendirilen bir alet sistemi kullanıldı. Bu alet ve sistemi, dijital kameralı bir mikroskop, mikroskop tablasını hareket ettiren motorize bir sistem

ve bunların kullanımı kontrol eden yazılımı bünyesinde bulunduran gelişmiş bir bilgisayardan oluşmaktadır (Resim 3.11).



Resim 3.11. Stereo-Investigator (sürüm 7.0, Microbrightfield, Colchester, VT)

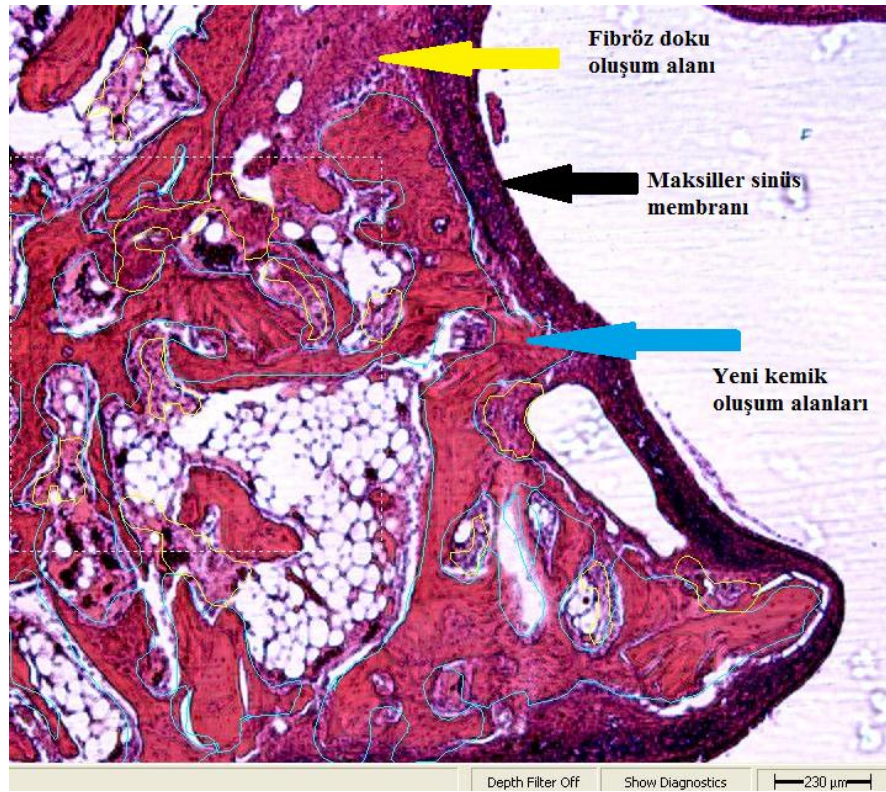
Stereo-Investigator programı kullanılarak ogmentasyon sahasının en yüksek olduğu histolojik kesitler üzerinde maksiller sinüs membranından greftin tabanına kadar olan mesafe mm olarak ölçüldü. Toplam 12 denek ve 24 sinüs ogmentasyonu için bu işlem tekrar edildi.



Resim 3.12. Sinüs ogmentasyon sahasının stereo-investigator programındaki görüntüsü

Greft materyallerinin deney sonundaki rezidüel yükseklikleri tespit edildikten sonra histolojik kesitler üzerinde alan ölçümlerine geçildi. Alan ölçümleri histolojik

kesitler üzerinde ve 2,5X büyütmede gerçekleştirildi. Sinüs ogmentasyon sahasının sınırları, sinüs membranının altında kalacak ve maksillanın bazal kemik yapısını içine almayacak şekilde çizilerek belirlendi. Bu çizgi içerisinden kalan alan bilgisayar programı tarafından hesaplanarak toplam alan olarak kayda geçirildi. Daha sonra hemotoksilen-eozinle boyanan kesitler üzerinde koyu kırmızı renkli alanların çevresi çizilerek yeni kemik oluşum alanı olarak değerlendirildi. Yeni kemik oluşum alanından daha açık olarak pembe renkli boyanan alanlar ise fibröz doku olarak değerlendirilerek bütün ogmentasyon sahasında çevresi çizilerek alanı tespit edildi. Elde edilen bu veriler toplam ogmentasyon alanına bölünerek yüzdeleri hesaplandı.



Resim 3.13. Histomorfometrik analiz yöntemiyle alan ölçümlerinin yapılması

3.6. İstatiksel Değerlendirme

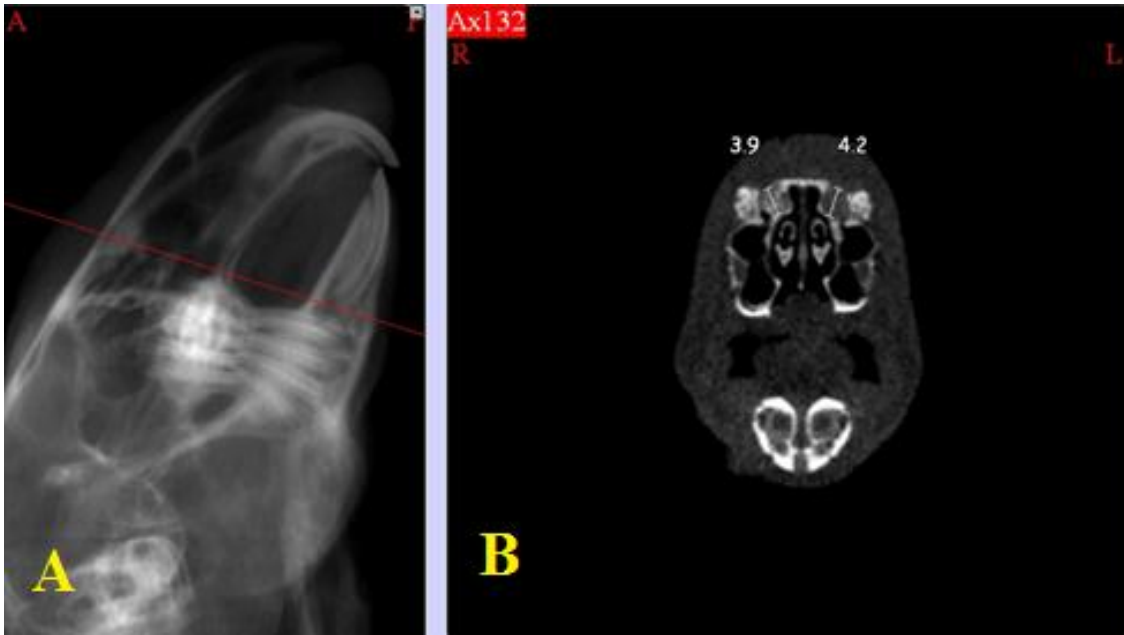
Gruplar arasında, örgü kemik, fibröz doku alanı, kalan greft alanı, postoperatif yükseklik ölçümleri ve 6.hafta sonundaki yükseklik ölçümleri SPSS®15.0for Windows (Release 15.0, SPSS Inc.) istatistik programı kullanılarak, 2×2 iki yönlü varyans analiziyle değerlendirildi.

4. BULGULAR

Ameliyat sonrası dönemden çalışmanın sonlandırıldığı postoperatif 42. güne kadar deneklerde herhangi bir komplikasyon görülmedi ve herhangi bir nedenden dolayı hiçbir denek kaybedilmedi. Çalışmamızın başlangıcında 8-10 aylık deneklerin ortalama ağırlıkları 2900 gr idi. Çalışmamızın sonunda deneklerin ortalama ağırlıkları 3180 gr olarak ölçüldü.

4.1. Radyografik Bulgular

Maksiller sinüs ogmentasyon işlemleri gerçekleştirildikten sonra Con-Beam CT kullanılarak deneklerin maksiller sinüslerinin görüntüleri elde edildi (Resim 4.1). CT'lerin değerlendirilmesi sonucu elde edilen bulgular Tablo 4,1'de gösterilmektedir.



Resim 4.1. Otojen kemik ve ksenogreft materyali ile ogmente edilen tavşan maksiller sinüslerinin A: Sagittal planda, B: Koronal planda CT görüntüsü

Tablo 4. 1. Postoperatif CT ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı analizi

Gruplar	N	Ortalama	SD
Kontrol Otojen	6	3,417 mm	0,523
Kontrol Ksenogreft	6	3,433 mm	0,428
Deney Otojen	6	3,450 mm	0,259
Deney Ksenogreft	6	3,583 mm	0,248

Tablo 4. 2. Postoperatif ölçüm sonuçlarının iki yönlü varyans analizi sonuçları

	Serbestlik Derecesi	Ortalamalar Karesi	F	p
Greftler	1	0,034	0,229	>0,05

Yapılan analizler sonucunda maksiller sinüs ogmentasyonları hemen sonrasında kazanılan yüksekliğin birbirine yakın değerlerde olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farkın olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$).

4.2. Histolojik Bulgular

4.2.1. Sinüs Ogmentasyon Yüksekliğiyle İlgili Bulgular

Histolojik kesitler üzerinde sterio-investigator programı kullanılarak ogmentasyon sahasında yükseklik ölçümü gerçekleştirilmiştir. Histolojik kesitlerden elde edilen bulgular Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4. 3. Deneklerin 6.hafta sonundaki greft yükseklik ölçümlerinin tanımlayıcı analiz sonuçları

Gruplar	Denek Sayısı	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol Otojen	6	1,967 mm	0,266
Kontrol Ksenogreft	6	2,633 mm	0,361
Deney Otojen	6	2,450 mm	0,187
Deney Ksenogreft	6	3,083 mm	0,194

Tablo 4. 4. 6 hafta sonunda histolojik kesitlerdeki ölçüm sonuçlarının çift yönlü varyans analizi sonuçları

	Serbestlik Derecesi	Ortalamalar Karesi	F	p
Greftler	1	2,535	37,007	0,0001
Alendronat	1	1,307	19,075	0,0001
Greft* Alendronate	1	0,002	0,024	>0,05

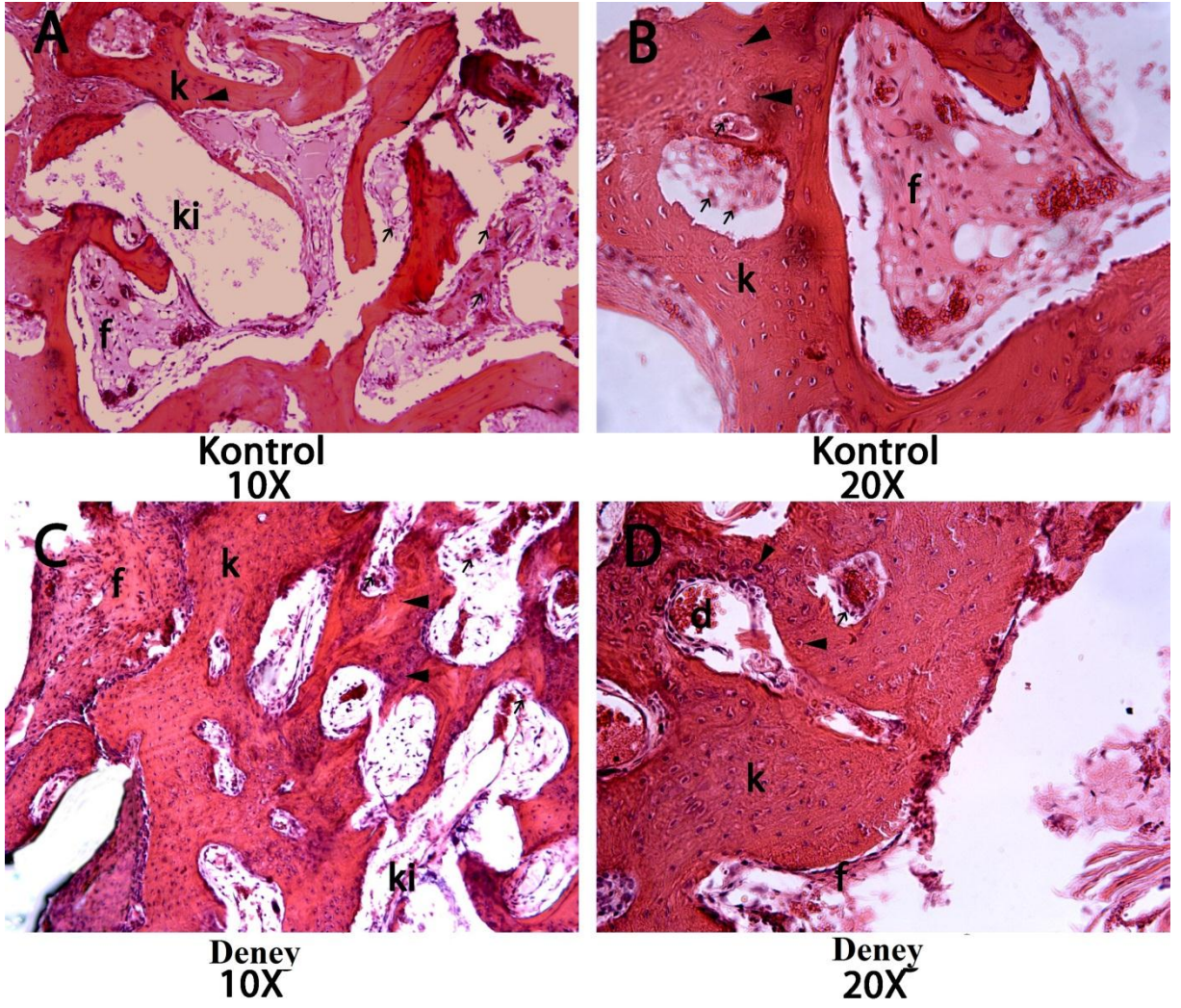
Yapılan analizler sonucunda ksenogreft materyali uygulanarak yapılan maksiller sinüs ogmentasyonlarında greft yüksekliğinin otojen kemik grefti uygulananlara nazaran daha fazla olduğu (Tablo 4.3) ve iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu (F=37,007, p=0,0001) tespit edilmiştir (Tablo 4.4).

Ayrıca alendronat uygulanan gruplarda uygulanmayanlara nazaran greft yüksekliğinin daha fazla olduğu (Tablo 4.3) ve subkutan alendronat uygulamasının kalan greft yüksekliği üzerine etkisinin istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edilmiştir (F=19,075, p=0,0001), (Tablo 4.4).

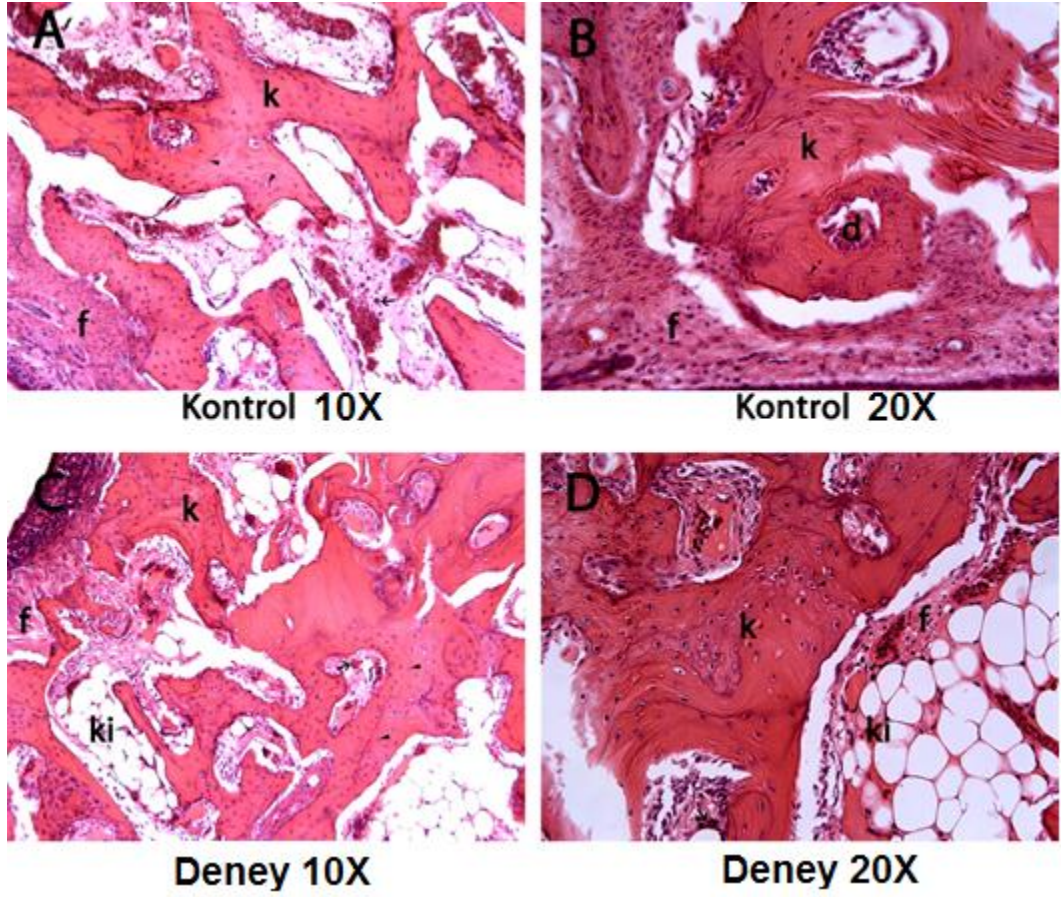
Alendronatın ksenogreft ve otojen kemik greftleriyle kombine kullanımı, kalan greft yüksekliği açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında (Ksenogreft +alendronate, otojen+alendronat) istatiksels olarak önemli bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($F=0,024$, $p>0,05$), (Tablo 4.4).

4.2.2. Histopatolojik Değerlendirme

6 haftalık deney sureci sonunda ksenogreft materyali kullanılarak maksiller sinüsleri ogmente edilen deneklerin histolojik kesitlerinin incelenmesinde; kontrol grubunda kemik oluşumunun oldukça az gözlendiği, ogmentasyon sahasının fibröz doku tabakasıyla kemiği taklit edercesine kapatıldığı dikkati çekti. Yeni kemiğin varlığı bölgede çok dar alanlarda gözlendi. Fibröz dokuda ise fibroblastik hücreler yoğun olarak izlendi (Resim 4.2 A; 4.2 B). Deney grubunda ise örgü kemik oluşumunun ogmentasyon sahasında daha geniş bir alanı kapladığı ve iskeletsel olarak olgun yapı sergilediği, fibröz doku oluşumunun yeni kemik oluşum bölgeleri arasında ve daha az olduğu gözlendi. Yeni kemiğin biçimlendiği bölgelerde damarlar ve osteositler yoğun çekirdekleriyle dikkati çekti (Resim 4.2 C; 4.2 D).



Resim 4.2. Ksenogreft materyali uygulanan kontrol (A,B) ve deney (C,D) gruplarının kesitlerine ait yeni kemik oluşumunun gözleendiği alan görüntüleri, (**k**); kemik trabekülü, (**f**); fibröz doku, (**oklar**); osteoklast hücresi (**ki**); kemik iliği boşluğu, (**d**); damar, (**ok başı**); osteosit.



Resim 4.3. Otojen kemik grefti uygulanan kontrol (A,B) ve deney (C,D) gruplarının kesitlerine ait yeni kemik oluşumunun gözlemlendiği alan görüntüleri, (k); kemik trabekülü, (f); fibröz doku, (oklar); osteoklast hücresi (ki); kemik iliği boşluğu, (d); damar, (ok başı); osteosit.

Otojen greft kullanılarak maksiller sinüsleri ogmente edilen deneklerin histolojik kesitlerinin incelenmesinde; kontrol grubunda yeni kemik oluşumunun yoğun bir şekilde meydana geldiği görülürken fibröz doku oluşumu yeni kemik oluşum alanları arasında ve daha az oranda olduğu izlendi (Resim 4.3 A, 4.3 B). Alendronat uygulanan otojen kemik gruplarında ise daha olgun yapıda kemik oluştuğu, kemik iliğinin oluşmaya başladığı ve kemiğin haversiyan sisteminin meydana gelmeye başladığı görüldü. Osteoklast hücre aktivitesinin alendronat uygulanan otojen greft grubunda oldukça az olduğu izlendi.

4.3. Histomorfometrik Ölçüm Sonuçları

4.3.1. Yeni Kemik Oluşumuyla İlgili Bulgular

Histomorfometrik ölçümlerden elde edilen sonuçlar Tablo 4.5'de gösterilmektedir.

Tablo 4. 5. Yeni kemik oluşumu histomorfometrik ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı analizi

Gruplar	N	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol Ksenogreft	6	% 20,83	4,87
Deney Ksenogreft	6	% 33,00	5,02
Kontrol Otojen	6	% 37,50	6,59
Deney Otojen	6	% 43,33	3,78

Tablo 4. 6. Yeni kemik oluşum miktarının iki yönlü varyans analizi sonuçları

	Serbestlik derecesi	Ortalamaların karesi	F	P
Greftler	1	1093,5	40,981	0,0001
Alendronat	1	486,0	18,214	0,0001
Greft* Alendronate	1	60,167	2,255	>0,05

Yapılan analizler sonucunda otojen kemik grefti uygulanarak yapılan maksiller sinüs ogmentasyonlarında yeni kemik oluşumunun ksenogreft uygulananlara nazaran daha fazla olduğu (Tablo 4.5) ve iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu (F=40,981, p=0,0001) tespit edilmiştir (Tablo 4.6).

Ayrıca alendronat uygulanan gruplarda uygulanmayanlara nazaran yeni kemik oluşumunun daha fazla olduğu (Tablo 4.5), alendronat uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu tespit edilmiştir (F=18,214, p=0,0001), (Tablo 4.6).

Alendronatın ksenogreft ve otojen kemik greftleriyle kombine kullanımı, yeni kemik oluşumu açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında (Ksenogreft +alendronate, Otojen+alendronat) istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($F=2,255$, $p>0,05$), (Tablo 4.6).

4.3.2. Fibröz Doku Oluşumuyla İlgili Bulgular

Tablo 4. 7. Fibröz doku oluşumunun tanımlayıcı analiz sonuçları

Gruplar	N	Ortalama	Sd
Kontrol Ksenogreft	6	% 20,00	4,733
Deney Ksenogreft	6	% 8,500	3,391
Kontrol Otojen	6	% 7,667	8,262
Deney Otojen	6	% 7,167	1,722

Tablo 4. 8. Fibröz doku oluşum miktarının iki yönlü varyans analizi sonuçları

	Serbestlik derecesi	Ortalamaların karesi	F	P
Greftler	1	280,167	10,659	0,004
Alendronat	1	216,000	8,218	0,010
Greft* Alendronate	1	216,000	8,218	0,010

Uygulanan analizler sonucunda otojen kemik grefti uygulanarak yapılan maksiller sinüs augmentasyonlarında fibröz doku oluşumunun, ksenogreft uygulananlara nazaran daha az olduğu (Tablo 4.7) ve iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu ($F=10,659$, $p=0,0004$) tespit edilmiştir (Tablo 4.8).

Ayrıca alendronat uygulanan gruplarda uygulanmayanlara nazaran fibröz doku oluşumunun daha az olduğu (Tablo 4.7), alendronat uygulanan ve uygulanmayan

gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu tespit edilmiştir (F=8,218, p=0,01) (Tablo 4.8).

Alendronatın ksenogreft ve otojen kemik greftleriyle kombine kullanımı, fibröz doku oluşumu açısından değerlendirildiğinde alendronat uygulanmayan gruplarda fibröz doku oluşumunun daha fazla olduğu (Tablo 4.7), iki grup arasında (Ksenogreft +alendronate, Otojen+alendronat) istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu tespit edilmiştir (F=8,218, p=0,01), (Tablo 4.8).

6. TARTIŞMA

Üst çene arka bölgede dişsiz hastalarda dental implantların yerleştirilmesi birçok nedenden dolayı zor olabilmektedir. Bu nedenler arasında üst çene alveol kemiğindeki yetersizlikler, maksiller sinüsün artmış pnemotizasyonundan dolayı alveol kemikle oluşan yakın ilişki sayılabilir.¹ Artan sinüs pnemotizasyonu ve buna eşlik eden alveol kemik rezorbsiyonu dental implant yapılmasını zorlaştırmaktadır. Günümüzde bu problemin üstesinden maksiller sinüs tabanının greft maddeleriyle yükseltilmesi vasıtasıyla gelinebilmektedir. Sinüs lifting olarak bilinen bu teknik ile osteointegre implantların yerleştirilmesi ve daha sonra üzerinde protetik restorasyonların yapımı için yeterli miktar ve kalitede kemik sağlanabilmektedir.

İlk olarak Tatum² tarafından 1970’li yılların başlarında tarif edilen maksiller sinüs tabanının greft maddeleri kullanılarak yükseltilmesi işlemi başlangıçta alveol kretinden maksiller sinüse girilmesi şeklinde yapılmaktaydı. Daha sonra maksiller sinüs yan duvarının fraktüre edilerek sinüs içerisine doğru itilmesini öngören modifiye Caldwell-Luc tekniği geliştirildi. 1980 yılında Boyne ve James³ maksiller sinüsün kemik oluşumu için uygun bir bölge olduğunu gösteren klinik bir çalışma yayınladılar. Günümüze kadar maksiller sinüs tabanı ogmentasyonu (MSTO) işlemiyle dental implantların yerleştirilebilmesi için tek aşamalı veya çift aşamalı olmak üzere birçok teknik tarif edilmiştir.⁴⁻⁷ Uygulanan teknikler; başlangıç cerrahi yaklaşım, kullanılan greft materyalinin tipi ve dental implantın şekli açısından farklılıklar gösterebilmektedir. Son 10 yıl içinde implant yerleştirilmesi için greft materyalleriyle MSTO işleminin başarısı önemli ölçüde artmıştır ve bu uygulama şiddetli atrofik maksillaya sahip bireylerin protetik tedavisinde çok önemli bir yer tutmaktadır.⁸ Ancak

MSTO işleminde kullanılacak olan ideal greft materyali hakkında henüz bir görüş birliğine varılmamıştır.

Yapılan bu çalışmada maksiller sinüs tabanı ile alveol kemiği arasında yetersiz kemik yüksekliğinin olduğu vakalarda farklı greft tiplerinin etkinliği tavşan modelinde araştırılmıştır. MSTO yapılan tavşanlarda greft maddesi olarak kullanılan otojen kemik grefti ve ksenogreft materyalinin iyileşme periyodu sonunda başlangıçta sağlanan sinüs ogmentasyon yüksekliğini ne kadar koruyabildikleri, hangi greft materyalinin kemikleşme oranının daha fazla olduğu ve MSTO işleminden sonra alendronat sodyum trihidrat verilerek greftler üzerindeki etkisi histomorfometrik olarak araştırılmıştır.

Maksiller sinüs ogmentasyonu için tavşan sinüslerinin kullanımı hem nazal kaviteye açılan ostiumlarının hem de nazal kavite içerisindeki hava değişikliklerinin insanlara benzer olmasından dolayı uygun bir model olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir.^{98,99} Bunun yanı sıra belirgin bir ostiuma sahip tavşan maksiller sinüsü ve nazal kavitesinin hava basıncı ölçümlerinin insandaki hava alış verişi sırasında oluşan toplam basınca benzer olduğu rapor edilmiştir.¹⁰⁰ Bu sebeplerden dolayı denek olarak tavşan kullanımının maksiller sinüs ogmentasyon prosedürlerinin uygulanmasında faydalı bir model olduğu belirtilmiştir.^{101,102} Bizim de çalışmamızda gerek maksiller sinüsünün deneysel çalışmalar için yeterli derecede büyük olması gerekse de cerrahi ulaşımının kolay olması ve maliyetinin düşüklüğü nedeniyle deney hayvanı olarak tavşan tercih edilmiştir.

Literatürde MSTO işlemi için otojen kemik, allogreftler, ksenogreftler, alloplastik greftler ve değişik materyallerin karışımı gibi çeşitli greft materyallerinin kullanıldığı görülmektedir.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Otojen kemik sağladığı osteoindüktif, osteokondüktif ve osteojenik etkilerden dolayı kemik greft materyali olarak altın standart kabul

edilmektedir.¹⁰⁶ Ancak tek başlarına sinüs ogmentasyonunda greft materyali olarak kullanıldıkları zaman yoğun remodeling özellikleri daha fazla rezorbe olmalarına neden olmaktadır.¹⁰⁷ Bununla birlikte greftin alındığı bölgede oluşan rahatsızlık, kemik rezorbsiyonu, ikinci bir cerrahi neticesinde artan maliyet ve sınırlı miktarda elde edilebilmelerinden dolayı alternatif greft maddelerinin arayışına gidilmiştir.¹⁰⁸

Ksenogreftler osteokondüktif özellikleri ve biyokompabilitelerinden dolayı greft materyali olarak güvenli bir şekilde kullanılmaktadırlar.¹⁰⁸ Aynı zamanda bu greft materyali inorganik yapısından proteinlerin tamamıyla çıkarılması sonucu antijenik özelliğinin yok olması ve kendi morfolojik yapısından dolayı maksiller sinüs ogmentasyonunda greft materyali olarak ta kullanılmaktadır.¹⁰⁹

Yapılan bu çalışmada osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif özelliklere sahip kortiko-kansellöz yapıdaki otojen kemik greftiyle sadece osteokondüktif özelliği olan sığır kaynaklı deproteinize ksenogreft materyalinin maksiller sinüs ogmentasyonunda kullanılmasının yeni kemik oluşumu, fibröz doku oluşumu ve greftlerin rezorbsiyonu açısından birbirleri arasında bir farklılığın olup olmadığı araştırılmıştır.

Albrektsson¹¹⁰ tavşanlarda yapmış olduğu çalışmada kemik greft iyileşmesinde revaskülarizasyon oranını 0,2-0,4 mm/gün olarak göstermiş ve erken vaskülarizasyonun erken kemik remodelingiyle sonuçlandığını belirtmiştir. Tavşanlarda kansellöz kemik iyileşmesi 5. günde vasküler büyüme gösterirken, 20 güne kadar da greftin hepsinin vaskülarizasyonunun gerçekleştiğini greftin tamamıyla iyileşmesinin ise 40 güne kadar tamamlandığını bildirmiştir. Kortikal greft iyileşmesinde ise greftin bütünüyle vaskülarizasyonunun 30. güne doğru tamamlandığını ve osteojenik fazın 35. güne doğru sonlandığı sonucuna varmışlardır. Roberts ve ark.¹¹¹ ise yapmış oldukları çalışmada

tavşanda kemik oluşumunun yaklaşık olarak 5 hafta sonunda gerçekleştiğini ve rezorbsiyon fazı ile reversal fazın yaklaşık olarak 1 hafta sürdüğünü rapor etmişlerdir. Bizde çalışmamızda tavşanlarda kemik iyileşmesinin 40 günde tamamlandığını göz önünde bulundurarak, deney süresini 6 hafta olarak belirledik.

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada greft materyalleri üzerine herhangi bir fonksiyonel kuvvet stimülasyonu yapılmamıştır. Çalışmamızda kullanılan greft materyallerinin sinüs içerisinde oluşan hava basıncı ve greftin iyileşmesi sırasında meydana gelen rezorpsiyonun etkisiyle ogmentasyon yüksekliklerini ne kadar koruyabildikleri değerlendirilmiştir. Kontrol ve deney olmak üzere 2 gruba ayrılan deneklerin maksiller sinüs operasyonundan hemen sonra ogmentasyon yüksekliklerinin ölçüldüğü CT sonuçlarının ortalamalarında gruplar arasında istatistiksel bir farkın olmadığı tespit edilmiştir ($F=0,229$, $p>0,05$). Bu değerlendirme bize aynı miktarda greft kullanılarak yapılan sinüs ogmentasyon işlemlerinden sonra elde edilen ogmentasyon yüksekliğinin birbirine yakın olduğunu göstermektedir. Ayrıca MSTO işleminden hemen sonra alınan CT'lerde sinüs membranlarında herhangi bir perforasyon olmadığı ve greft materyallerinin ogmentasyon sahasında homojen dağılım gösterdiği görülmüştür.

Maksiller sinüs ostiumu vasıtasıyla nazal kaviteyle hava alışverişi yapan pnömotik bir kavitedir. Sinüs içindeki basınç artışı ve alveol kemikteki rezorbsiyon neticesinde kemik yapıda incelmeye meydana gelir.⁹⁹ Maksiller sinüs içinde nefes alışverişi sırasında hava basıncı oluştuğu ve bu basıncın sinüs membranını hareket ettirdiği bunun neticesi olarak sinüs membranının eski haline dönme eğiliminde olduğu Scharf ve ark⁹⁹, Wetzell ve ark.¹⁰⁹ tarafından belirtilmiştir.

Literatürde, MTSO sonrası greft materyalinde rezorbsiyonun değerlendirildiği çalışmaların büyük bir kısmında, otojen greft materyallerinin fazla miktarda rezorbe olduğunu rapor eden çalışmaların sayısının oldukça fazla olduğu görülmektedir.^{51,101, 112-115}

Asai ve ark.¹¹² maksiller sinüs içindeki hava basıncının greft rezorbsiyonuna etkisini tavşan modelinde incelemişlerdir. Yazarlar, greft materyali olarak kan pıhtısı kullandıkları sinüs ogmentasyonu işleminden sonra deneklerin bir kısmının sinüs ostiumlarını tıkanışlar ve greftlerin iyileşmesini 6 hafta boyunca incelemişlerdir. Sinüs ostiumları tıkanmayan deneklerde 6 hafta sonunda sinüs membranının eski haline geldiğini, sinüs ostiumları tıkanarak hava basıncının etkisinin ortadan kaldırıldığı deneklerde ise ogmente edilen boşlukta çok az rezorbsiyonla beraber olgun yapıda kortikal ve trabeküler kemik oluşumu izlediklerini rapor etmişlerdir.

Asai ve ark.¹¹² ve Garrey ve ark.¹¹³ yapmış oldukları çalışmalarında maksiller sinüs içerisindeki hava basıncının sinüs membranına ve sinüs içindeki greft materyaline sürekli olarak basınç uyguladığını ve bu basıncın etkisiyle ogmente edilen kemiğin iyileşmesinde ve yapısında değişiklikler meydana geldiğini belirtmişlerdir. Benzer bir çalışmada Karaduba ve ark.⁵¹ farklı greft materyalleri kullanarak 6. ay sonunda greftlerin iyileşmesini histolojik olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda greft materyallerinin % 5-10'luk kısmı haricinde büyük oranda rezorbe olduğunu ve kalan kısımdaki kemikleşme miktarının % 70-75 oranında olduğunu rapor etmişlerdir.

Jensen ve Shulman¹¹⁴ kortiko-kansellöz olarak kullanılan otojen kemik greftlerinin sinüs içindeki hava basınçlarına dayanamadığını ve ogmentasyon işleminden sonraki ilk birkaç haftalık dönemde yoğunluklarını ve yüksekliklerini kaybettiklerini belirtmişlerdir. Benzer bir çalışmada, Johansson ve ark.¹¹⁵ otojen greft

kullanılarak yaptıkları sinüs ogmentasyon işleminde 6-7 ay sonra kullandıkları greftin % 47 gibi yüksek bir oranda rezorbe olduğunu bildirmişlerdir.

Literatürde sayısı az da olsa MSTO sonrası otojen ve ksenogreftlerin rezorbsiyon miktarlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda bulunmaktadır.^{116,117}

Serra ve ark.¹¹⁷ yapmış oldukları çalışmalarında maksiller sinüs tabanı ogmentasyonunda otojen ve sığır kaynaklı kemik greftinin iyileşmesini ve rezorpsiyon oranlarını incelemiştir. Otojen kemik greftinin ksenogreft materyaline göre iyileşmesinin daha erken olduğunu, ksenogreft materyalinde bu sürecin yaklaşık olarak 11 ay sonunda tamamlandığını tespit etmişlerdir. Bununla birlikte bu araştırmacılar 6 ay sonunda ksenogreftte %14'lük hacim kaybı gözlemlerken otojen kemik greftinin % 49,5 oranında rezorbe olduğunu ve bu durumun maksiller sinüs ogmentasyonu işleminin uzun dönem başarısında bir dezavantaj olduğunu belirtmişlerdir.

John ve Wenz¹¹⁶ maksiller sinüs tabanı ogmentasyonu işleminde yalnız otojen kemik grefti, yalnız sığır kaynaklı ksenogreft materyali ve otojen kemik greftiyle sığır kaynaklı ksenogreft materyalinin karışımının kullanımını karşılaştırdıkları çalışmalarında, otojen kemik kullanılan grupta yeni kemik oluşumunu fazla olmasına rağmen greft materyalinin rezorbe olması nedeniyle elde edilen ogmentasyon yüksekliğinin diğer gruplardan daha az olduğunu tespit etmişlerdir.

Kirmeier ve ark.¹¹⁸ yapmış oldukları çalışmalarında toplam 16 hastada yapılan 25 adet sinüs ogmentasyonunu 3 boyutlu olarak incelemişler. Greft materyali olarak otojen kemik ve hayvansal kaynaklı ksenogreft materyali kullanılan vakalarda ogmente edilen yükseklikleri çeşitli zaman aralıklarında ölçtüklerinde ortalama rezorbsiyon oranının % 26 olduğu tespit etmişlerdir. % 0,4 ile % 54 arasında değişen rezorpsiyon miktarlarının en fazla otojen kemik greftlerinde meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda deneklerden elde edilen histolojik kesitlerde rezidüel greft yüksekliği kontrol otojen greft grubunda ortalama 1,96 mm, kontrol ksenogreft grubunda ise 2,63 mm olarak tespit edilmiştir. Bu değerler üzerinde yapılan istatistiksel analizler neticesinde her iki grup arasında anlamlı fark olduğu ($F=37,007$, $p<0,05$) ve ksenogreft materyalinin otojen greft materyaline göre daha az rezorbsiyona uğradığı belirlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda greft kullanılan bölgede oluşan yeni kemik miktarının MSTO'nun klinik başarısını etkilediği gösterilmiştir. Bu durumun ise canlı kemik ile greft materyalinin fonksiyonel bir yapı oluşturmasına bağlı olduğu dolayısıyla kullanılan greft materyalinin tipinin bu yapıyı değiştirebileceği belirtilmiştir.⁴²

Wada ve ark.¹⁰² çalışmalarında tavşan maksiller sinüsünü iliak kanattan aldıkları kortiko-kansellöz kemik ile ogmente ederek 2, 4 ve 8 haftalık zaman aralıklarında greft bölgelerindeki kemik oluşumunu histolojik ve histomorfometrik olarak incelemişlerdir. İkinci haftanın sonunda histolojik olarak lameller ve olgunlaşmamış yapıda yeni kemik oluşumunu, 4. haftanın sonunda yeni şekillenmiş trabeküler yapıyı, 8. haftanın sonunda ise yağ hücreleri arasında kalmış açık lameller yapıları trabeküler kemiğin oluştuğunu tespit etmişlerdir. Histomorfometrik olarak 8 hafta sonunda ogmentasyon sahasında % 22 oranında yeni kemik oluştuğunu göstermişlerdir. Buna karşın Watanabe ve ark.¹¹⁹ tavşanlarda kortiko-kansellöz otojen kemik greftleri kullanarak yaptıkları maksiller sinüs ogmentasyonu sonrası greft iyileşmesini 2, 4, 8 haftalık süreler boyunca incelemişler ve ogmentasyon sahasındaki yeni kemik miktarını sırasıyla % 35,2, % 42, % 32,7 olarak tespit etmişlerdir.

Sicca ve ark.¹²⁰ tavşanlarda eşit miktarda kortiko-kansellöz otojen kemik grefti ve inorganik sığır kaynaklı ksenogreft materyali kullanarak yapmış oldukları sinüs

ogmentasyonlarında yeni kemik oluşumunu ve granülasyon dokusu oluşumunu inceledikleri çalışmalarında 8 haftalık çalışma sonunda otojen kemik greftiyle ksenogreft materyali arasında yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmadığını tespit etmişlerdir. Granülasyon dokusu oluşumunun 8 hafta sonunda otojen kemik greftlerinde ksenogreft materyallerine göre 6 kat daha az olduğunu göstermişlerdir.

Xu ve ark.¹²¹ tavşan maksiller sinüsünün ogmentasyonunda kullanılan deproteinize ksenogreft materyalinin iyileşmesinin 64 ay boyunca takip edildiği bir çalışma yürütmüşlerdir. Çalışmalarında yeni kemik oluşum miktarının % 29 ile 8.haftada en fazla olduğunu 64. haftanın sonunda ise bu oranın % 6,7'e kadar gerilediğini ve kalan kısmın ise yağ dokusu ile çevrelendiğini gözlemlemişlerdir.

Xu ve ark.¹²² yapmış oldukları bir diğer çalışmada deproteinize ksenogreft greft materyali kullanarak yaptıkları tavşan sinüs ogmentasyonu işlemini takiben yeni kemik oluşumlarını incelemişler ve 8. hafta sonunda küçük partikül boyutlu greftlerdeki yeni kemik oluşumunun % 29,7 olarak meydana geldiğini ve büyük partikül boyutlu greftlerdekinden daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda bahsedilen sonuçlara paralel olarak otojen kemik grefti kullanılarak yapılan sinüs ogmentasyonunda yeni kemik oluşumu ortalaması % 37,5 iken ksenogreft grubunda ise % 20,8 gibi oldukça düşük değerlerde olduğu görülmüştü ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (F=40,981, p<0,05). Bu durum muhtemelen maksiller sinüs içerisine yerleştirilen otojen greft materyalinde, greft iyileşmesinin ilk 4 haftası içerisinde artan osteoklastik aktiviteye bağlı olarak greft materyalinde mekanik zayıflık meydana gelmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Oluşan mekanik zayıflığa bağlı olarak otojen greft materyalinin sinüs

içerisinde oluşan hava basıncının etkisine yeterli direnç gösteremeyerek rezorbe olması ve bu rezorbsiyon neticesinde greft materyalinde hacimsel olarak azalma meydana gelmesi ve sonuçta yeni kemik oluşumunun bu bölgede yoğunlaşmasına bağlı olarak bu bölgede yeni kemik oluşum oranının fazla çıktığını düşünmekteyiz.

Ayrıca yukarıda belirttiğimiz görüşü destekler nitelikte çalışmamızda kullanılan greft materyallerinin 6 hafta sonunda kalan rezidüel yüksekliklerini ölçtüğümüzde otojen greftlerin ksenogreft materyallerine daha fazla miktarda rezorbe oldukları ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark olduğu belirlenmiştir ($F=37,007$, $p<0,05$).

Çene yüz bölgelerinde yapılan kemik greftleme prosedürlerinde iyileşmeyi hızlandırmak ve greftlerin rezorbsiyonlarını engellemek için değişik özellikteki greft materyallerinin birbirleriyle kombine kullanılması ve greft içerisine kemik yapımını hızlandırıcı maddelerin katılması gibi uygulamalar yapılmaktadır.^{47,123} Bu paralelde yapılan çalışmalarda bifosfonatların yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir.¹²⁴⁻¹²⁶ Bununla birlikte literatürde MSTO işleminde kullanılan gerek otojen gerekse de ksenogreftlerin yeni kemik oluşum potansiyelini artırmak ve rezorbsiyonlarını engellemek amacıyla bifosfonatların uygulandığı herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Bu çalışmada aynı zamanda bifosfonatların uygulanan greft materyalleriyle kombine kullanılmasının etkileri de değerlendirilmiştir. Bifosfonatların etki mekanizmaları net olarak bilinmemekle birlikte kemik yıkımı ile sonuçlanan başta osteoporoz olmak üzere çeşitli kemik ve kalsiyum metabolizması bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca kırık iyileşmesi üzerine etkileri araştırılan bifosfonatların kallus direncini arttırdığı belirtilmiştir.^{127, 128}

Little ve ark.¹²⁹ tavşan modelinde yapmış oldukları distraksiyon osteogenezisi (DO) çalışmalarında 3ml/kg pamidronatın kemik oluşumuna etkisini incelemişler ve

kontrol grubuyla karşılaştırdıkları zaman pamidronat grubunda hem histolojik hem de radyolojik açıdan kemik yapımının belirgin bir şekilde artmış olduğunu tespit etmişlerdir.

Küçük ve ark.¹³⁰ çalışmalarında distraksiyon osteogenezisinde bifosfonatların etkisini lokal ve sistemik olarak incelemişler. Kontrol, lokal ve sistemik olarak gruplandıkları çalışmalarında, histolojik olarak lokal ve sistemik uygulamalar arasında kemik iyileşmesi açısından önemli bir fark olmadığını bununla birlikte kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olduklarını belirtmişlerdir. Ayrıca distraksiyon bölgesinde oluşan yeni kemiği CT kullanarak incelemişler ve alendronat kullanılan tavşanlarda kemik mineral dansitesi açısından kontrol grubuna göre önemli bir artış olduğunu tespit etmişlerdir.

Pampu¹³¹ çalışmasında intraoperatif, sistemik olarak tek doz verilen zoledronik asitin, mandibuler DO sırasında kemik iyileşme hızına belirgin bir katkı sağladığını ve dolayısıyla daha erken dönemde kallus direncini arttırabileceğini belirtmiştir. Hem rejenerat hem de pin çevresi alanlarda osteoblast sayısında anlamlı artış, osteoklast sayısında ise anlamlı bir azalma, yeni kemik ve kırık alanlarında anlamlı bir artış olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda kullandığımız ikinci jenerasyon bifosfonat olan alendronat kemik rezorpsiyonunun kuvvetli bir inhibitörüdür.⁷⁷ Alendronatın osteoklastların neden olduğu kemik rezorpsiyonunu engelleme mekanizması osteoklastlar üzerine olan direk etkilerinden¹³², osteoklastların üretimine direk ve indirek etkilerinden¹³²⁻¹³⁴ ve apoptozisle osteoklastların yaşam sürelerini kısaltmalarından^{135,136} meydana gelmektedir. Kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastlar tarafından bifosfonatların absorpsiyonu bir takım hücre içi faaliyetleri engeller ve bunun neticesinde

osteoklastların fonksiyonu bozular. Fonksiyonu bozulan osteoklastların apoptozisi gerçekleşir.¹³⁷⁻¹³⁹ Bu özelliklerinden dolayı alendronat post menopozal osteoporozis ve Paget hastalığı gibi sistemik durumların tedavisinde kullanılmaktadır.^{74,140} Ayrıca greft materyallerinin rezorpsiyonunu engellemek ve yeni kemik oluşum hızını ve kalitesini artırmak içinde deneysel çalışmalarda uygulamalar yapılmıştır.¹²⁴⁻¹²⁶

Çalışmamızda alendronat antirezorptif etkisinin fazla olmasından, kemik içerisine absorpsiyonunun yüksek olması ve HAP'e bağlanmada yüksek afinite göstermesi neticesinde uzun süre boyunca kemik içerisinde etkisini göstermesinden dolayı tercih edilmiştir.⁶⁶ Bunun yanında çalışmamızda alendronatın kullanılmasının bir diğer nedeni de sistemik olarak verilen zoledronat gibi bifosfonatlarla karşılaştırıldıkları zaman avasküler çene nekrozu oluşturma riskinin düşük olmasıdır.⁹⁷

Tekin ve ark.¹⁴¹ yaptıkları çalışmalarında postoperatif 3 gün boyunca sistemik olarak verilen alendronatın tavşanlarda DO sırasında kemik iyileşmesine etkisini histolojik ve radyografik olarak incelemişler ve kemik iyileşmesinin alendronate verilen tavşanlarda belirgin bir şekilde hızlı olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı zamanda radyolojik değerlendirmelerinde istatistiksel olarak bir fark bulunmamasına karşın kontrol grubuyla karşılaştırıldığında alendronat uygulanan tavşanlarda distraksiyon bölgesinde daha yoğun kemik oluştuğunu belirtmişlerdir.

Benzer bir çalışmada Şen ve ark.¹⁴² tibial distraksiyon yapılan tavşanlarda postoperatif 10 gün boyunca sistemik olarak verilen alendronate ve kalsitoninin etkisini incelemişler ve 3. hafta sonunda kontrol grubuyla karşılaştırdıkları zaman hem kalsitonin hem de alendronat uygulanan tavşanlarda kemik iyileşme skorlarının daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla birlikte 6. hafta sonunda gruplar arasında histolojik ve radyolojik açıdan istatistiksel bir fark olmadığını rapor etmişlerdir.

Bizim de çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerde alendronat uygulanan gerek otojen greft gerekse ksenogreft gruplarında (deney otojen- deney ksenogreft) kontrol gruplarına nazaran kemik iyileşme miktarlarının daha fazla olduğunu, fibröz doku oluşumunda ise azalma meydana geldiğini belirlendi (F=18,214, p<0,05). Ayrıca alendronat uygulanan gruplarda greft materyallerinde deney süresince daha az oranda rezorbsiyon meydana geldiği tespit edildi (F=19,075, p<0,05).

Literatürde daha eski çalışmalar genelde alendronatın kemik rezorbsiyonuna etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak günümüzde hem in vivo hem de in vitro olarak bifosfonatların kemik matriksi artışına neden olarak kemik yapımını artırıcı etkilerinin olduğunu göstermektedir. D'Aoust ve ark.¹⁴³ bifosfonat tedavisinin kafatasında açılan defektlerde osteoblastik diferansiyasyonunu artırdığını tespit etmişlerdir. Birçok çalışma bifosfonatların sadece osteoblastların osteoklastik rezorbsiyonu önleyici etkisinin olmadığını aynı zamanda osteoblast öncü hücrelerinin yapımını artırdığını ve osteoblast oluşumunu bu şekilde artırdığını göstermektedir.

Yaffe ve ark.¹⁴⁴ alendronatın kemik formasyonu üzerine etkisini ratlarda ektopik bölgeye yerleştirdikleri kemik iliği üzerinde incelemişler, 500µgr/kg dozda günlük alendronat enjeksiyonunun 1, 2 ve 3. haftalarda kemik yapımı üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını ancak kemik iliği implantasyonundan 3, 4 ve 5 hafta sonraki dönemde 500µgr/kg dozda alendronat enjeksiyonunun kemik kütlesini % 70 oranında artırdığını tespit etmişlerdir. Yapılan bu çalışmada alendronatın kemik formasyon fazı sırasında etkisinin olmadığı ancak kemik rezorbsiyonunu engellemede etkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca kemik rezorpsiyonunun beklendiği durumlarda alendronatın kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır.

Im ve ark.¹⁴⁵ alendronatın osteoblastik aktivite üzerine olan etkisini in-vitro olarak insan trabeküler kemik hücre kültüründe incelemişler ve 24, 48 ve 72 saat sonraki hücre sayımlarında kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında osteoblast sayısında önemli derecede bir artış tespit etmişlerdir. Araştırmacılar bifosfonatların osteoklastik kemik rezorbsiyonunu inhibe etme rollerinin ötesinde osteoblast çoğalmasını ve olgunlaşmasını da artırdıkları sonucuna varmışlardır.

Alendronatın kemik yapımı üzerine bu olumlu etkilerinin yanı sıra literatürde bu sonuçlarla çelişkili çalışmalarda vardır. Garcia-Moreno ve ark.¹⁴⁶ yapmış oldukları in vitro bir çalışmada alendronatın osteoblastların yaşam süreleri, çoğalmaları ve mineral depolama kapasiteleri üzerine osteoklastların rezorbtif kapasitelerini % 50 oranında inhibe ettikleri konsantrasyonlarda herhangi bir etkilerinin olmadığını belirtmişlerdir. Kaynak ve ark.¹⁴⁷ mukoperiosteal flep cerrahisinden sonra kontrol ve alendronat ile tedavi edilen gruplar arasında osteoblastik aktivite açısından herhangi bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Osteoblastik aktivitedeki artışın kemik rezorbsiyon mekanizmasının inhibisyonu neticesinde indirek olarak meydana geldiğini öne sürmüşlerdir.

Altundal ve Güvener¹⁴⁸ diş çekimi sonrası alendronatın osteoblastik aktivite ve kemik rezorbsiyon miktarı üzerine etkilerini incelemişler ve sonuç olarak kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında alendronatın osteoblastik aktiviteyi azalttığını ancak alveolar kemik kaybını önemli derecede engellediğini tespit etmişlerdir.

Bulunan bu farklı sonuçların muhtemel sebebinin ilacın veriliş şekli, kullanılan ilaç dozu ve tedavi süresi yanında kullanılan ilacın çeşidine de bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Alendronatın kemik tarafından absorpsiyonu aktif kemik remodelinginin olduğu bölgelerde en fazla olacak şekilde kemik turnoverine bağlı

olarak değişiklik gösterebilir. Remodelingin süresi ve tipi alendronat tedavisinin dozajını ve süresini belirlemede göz önünde bulundurulmalıdır.¹²⁴

Literatürde alendronatın kullanım şekli, dozu ve uygulama süresi hakkında ortak bir görüş bulunmamaktadır. Bu nedenle bizim çalışmamızda kullanılan alendronat dozu ortalama bir değer olarak tespit edilmiştir ve insanlarda osteoporozisin tedavisinde kullanılan doza yakın bir değerdir.^{88,127} Ayrıca 6 haftalık çalışmamız boyunca günlük alendronat enjeksiyonunun yapılamasının nedeni tavşanlarda greft iyileşmesinin yaklaşık olarak 40 gün kadar sürmesi ve bu süre içerisinde meydana gelen ve her bir hafta boyunca değişen kemik rezorpsiyon fazı ve reversal faz üzerine alendronatın etkisini araştırmaktır.

Astrand ve Aspenberg¹²⁵ yapmış oldukları çalışmalarında alendronatın allojenik greft materyalinin rezorpsiyonu üzerine etkisini ratlarda incelemişlerdir. Ratlardan elde ettikleri greft materyallerini metal kafesler içerisinde koyarak diğer deneklerin proksimal tibiaları üzerine adapte etmişler ve 6 hafta boyunca denekleri 3 gruba ayırarak incelemişlerdir. Kontrol grubu, düşük doz alendronat grubu (4µgr/kg/gün) ve yüksek doz alendronat grubu (205µgr/kg/gün) olmak üzere ayırdıkları deneklerden 6 haftalık çalışma periyodu sonunda elde ettikleri histolojik verileri karşılaştırdıklarında, yüksek doz alendronat grubunda greftin sağlam kaldığını ve greft trabekülleri etrafında yeni kemik oluşumunun daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Düşük doz alendronate grubunda ise kontrol grubuna benzer şekilde greft materyalinin rezorpsiyonunu ve kemik iliği kavitelerinin oluştuğunu bildirmişlerdir.

Astrand ve ark.¹²⁶ 3. kuşak bifosfonat olan zoledronatın greft rezorpsiyonu ve greft iyileşmesine etkisini inceledikleri çalışmada, ratlarda 6 hafta boyunca 105 µgr/hafta dozunda uyguladıkları zoledronatın etkisini kontrol grubuyla

karşılaştırıldıkları zaman, yeni kemik oluşumu ve toplam kemik miktarını istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Gruplar arasında greft içerisinde kemiğin büyümesi ve vasküler büyüme açısından istatistiksel bir fark bulamamışlardır. Bu çalışmalarında zoledronatın kemik grefti remodelingi sırasında yeni şekillenen kemiğin rezorbsiyonunu azaltabildiği sonucuna varmışlardır.

Altundal ve Gürsoy¹²⁴ yaptıkları çalışmalarında ratların femurlarından 3 mm çapında 2 mm yüksekliğinde otojen greft alarak bu grefti alıcı bölgeden 5 mm uzaklıkta oluşturdukları aynı çaptaki defekt içerisine yerleştirmişler. Femura tel kullanarak stabilize ettikleri bu greftin iyileşmesini denekleri kontrol, salin enjekte edilen ve günlük 250 µgr/kg alendronat enjekte edilen olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. 2, 4 ve 8 haftalık dönemlerde bu greftlerdeki yeni kemik oluşumunu araştırmışlardır. Sonuç olarak alendronate enjekte edilen grupta yeni lameller ve woven yapıda kemik oluşumunun diğer gruplara göre önemli derecede artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca alendronatın osteoblast sayısında da artışa neden olduğunu gözlemlemişlerdir.

Araştırmacıların bu bulgularıyla uyumlu olarak bu çalışmada günlük 150 µgr/kg dozunda subkutan olarak verilen alendronat kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığı zaman hem otojen greft hem de ksenogreft uygulanan deneklerde yeni kemik oluşumu oranını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdığını sonucuna vardık. Alendronatın bu etkisinin greft materyallerinin iyileşmesi sırasında meydana gelen osteoklastik aktiviteyi inhibe etmesiyle alakalı olabilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Alendronate sodyum trihidratın deneysel sinüs lift operasyonlarında kullanılan farklı greft materyalleri üzerine etkisinin histomorfometrik olarak değerlendirildiği bu çalışmada;

Deneysel olarak yapılan maksiller sinüs ogmentasyonu işleminde tavşan modelinin kullanımının; cerrahi ulaşımının kolay olması, insan maksiller sinüsüne benzer yapı göstermesinden, temininin ve deney süreci boyunca bakımının kolay olmasından dolayı elverişli olduğu,

Çalışmada kullanılan otojen kemik grefti ve ksenogreft materyalinin histopatolojik ve histomorfometrik olarak karşılaştırılması neticesinde otojen kemik greftinde yeni kemik oluşum miktarının daha fazla olduğunu aynı zamanda fibröz doku oluşum oranının daha az olduğu,

Ancak otojen kemik grefti kullanılan deneklerde 6 hafta sonunda greft materyallerinde meydana gelen rezorpsiyon miktarının ksenogreft materyaline göre daha fazla olduğu,

Elde edilen sonuçlar neticesinde sinüs ogmentasyonu işleminde greft materyali olarak otojen kemik kullanılması düşünüldüğünde özellikle implant uygulamasının greft iyileşmesinden sonraya bırakıldığı iki aşamalı cerahide, rezorpsiyon miktarını göz önünde bulundurarak daha fazla greft materyali kullanılarak ogmentasyon miktarının artırılmasının daha uygun olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda antirezorptif etkilerinden faydalanmayı düşündüğümüz alendronat sodium trihidratın deney süreci sonunda hem otojen kemik greftlerinde hem de ksenogreft materyallerinde yeni kemik oluşum oranını artırdığı ve özellikle ksenogreft materyalinde meydana gelen fibröz doku oluşumunu önemli şekilde azalttığı, aynı

zamanda alendronat sodium trihidratın kullanılan greft materyallerinin iyileşmesi sırasında meydana gelen rezorpsiyonu önemli şekilde azalttığı tespit edildi.

Bununla birlikte otojen kemik greftleri ve ksenogreft materyalleri üzerine sistemik olarak alendronat sodyum trihidrat uygulamasının hem yeni kemik oluşumu açısından hem de greft materyallerinde meydana gelen rezorpsiyonu engelleme açısından etkili olduğu, alendronat sodyum trihidratın rezorpsiyon beklenen ve/veya kemik mineralizasyonunun artırılması gereken maksiller sinüs ogmentasyonu gibi uygulamalarda kullanılabileceği, klinik kullanım öncesi uygulanacak doz, tedavi süresi ve uygulama şekli açısından daha fazla deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Smiler DG, Johnson PW, Lozada JL, Misch C, Rosenlicht JL, Tatum OH, Jr., et al. Sinus lift grafts and endosseous implants. Treatment of the atrophic posterior maxilla. *Dent Clin North Am* 1992;36(1):151-86.
2. Tatum H, Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am* 1986;30(2):207-29.
3. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg* 1980;38(8):613-6.
4. Kent JN, Block MS. Simultaneous maxillary sinus floor bone grafting and placement of hydroxylapatite-coated implants. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47(3):238-42.
5. Nystrom E, Kahnberg KE, Gunne J. Bone grafts and Branemark implants in the treatment of the severely resorbed maxilla: a 2-year longitudinal study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8(1):45-53.
6. 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):1198-203.
7. Wood RM, Moore DL. Grafting of the maxillary sinus with intraorally harvested autogenous bone prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1988;3(3):209-14.
8. Chanavaz M. Sinus grafting related to implantology. Statistical analysis of 15 years of surgical experience (1979-1994). *J Oral Implantol* 1996;22(2):119-30.
9. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology*, Tenth Edition: McGraw-Hill Companies; 2003. p. 142-52.

10. Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's Essential Histology: Saunders Elsevier; 2009. p. 131-56.
11. Bloom W, Fawcett DA. Textbook of Histology. Japan: W. B. Saunders Company; 1975. p. 244-82.
12. Esrefoglu M. Genel ve Özel Histoloji. Malatya: Pelikan Yayıncılık; 2004. p. 110.
13. Koc C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004. p. 427-39.
14. Evans R. Anatomy of the nose and paranasal sinuses. In: Kerr AG, editor. Scott Brown's Otolaryngology; 1987. p. 138-61.
15. Onerci M. Endoskopik Sinüs Cerrahisi. Ankara: Kutsan Ofset; 1999. p. 1-17.
16. Harırlı A. Maksiller sinüs patolojilerinde ortopantomografinin tanı değeri ve bulguların waters pozisyonunda çekilen paranasal sinüs radyogramı ile karşılaştırılması [Erzurum: Atatürk Üniversitesi; Doktora Tezi 1980.
17. Tiwana PS, Kushner GM, Haug RH. Maxillary sinus augmentation. Dent Clin North Am 2006;50(3):409-24, vii.
18. Amedee RG. Anatomy, Physiology and Evaluation of the Paranasal Sinuses. In: J.J. B, Editor. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head and Neck. Pennsylvania: Lea and Febiger; 1991. p. 168-83.
19. Ballenger JJ. The Clinical Anatomy of Physiology of the Nose and Accessorius Sinuses. In: Ballenger JJ, Editor. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head and Neck. 14 ed. Pennsylvania: Lea and Febiger; 1991. p. 3-23.
20. Som PM. CT of the paranasal sinuses. Neuroradiology 1985;27(3):189-201.

21. Janfaza P, Montgomery WW, Salman SD. Nazal kavite ve paranasal sinüsler. In: Janfaza P MW, editor. Baş Boyun Cerrahisi İstanbul: Nobel Kitabevi; 2002. p. 259-318.
22. Lee D. Physiology of the Nose and Paranasal Sinuses. In: AG. K, Editor. Scott-Brown's Otolaryngology: Butterworth International Edition; 1987. p. 162-82.
23. Davarpanah M, Martinez H, Tecucianu JF, Hage G, Lazzara R. The modified osteotome technique. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;21(6):599-607.
24. Raja SV. Management of the posterior maxilla with sinus lift: review of techniques. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(8):1730-4.
25. Garg AK. Augmentation grafting of the maxillary sinus for placement of dental implants: anatomy, physiology, and procedures. *Implant Dent* 1999;8(1):36-46.
26. Thomas GJ. Sinus lifts-a possible solution to the atrophic maxilla. *J Macomb Dent Soc* 1990;29(1):9-11.
27. Kraut RA, Kessler HP, Holmes RE. Quantification of bone in dental implant sites after composite grafting of the mandible: report of a case. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1989;4(2):153-8.
28. Misch CE. Maxillary sinus augmentation for endosteal implants: organized alternative treatment plans. *Int J Oral Implantol* 1987;4(2):49-58.
29. Jemt T, Lekholm U. Implant treatment in edentulous maxillae: a 5-year follow-up report on patients with different degrees of jaw resorption. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995;10(3):303-11.
30. Jaffin RA, Berman CL. The excessive loss of Branemark fixtures in type IV bone: a 5-year analysis. *J Periodontol* 1991;62(1):2-4.

31. Zitzmann NU, Naef R, Scharer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12(6):844-52.
32. Smiler DG. The sinus lift graft: basic technique and variations. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1997;9(8):885-93; quiz 95.
33. Summers RB. A new concept in maxillary implant surgery: the osteotome technique. *Compendium* 1994;15(2):152, 54-6, 58 passim; quiz 62.
34. Block MS, Kent JN. Sinus augmentation for dental implants: the use of autogenous bone. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55(11):1281-6.
35. Smiler DG. Bone grafting: materials and modes of action. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1996;8(4):413-6.
36. Oikarinen J, Korhonen LK. Repair of bone defects by bone inductive material. *Acta Orthop Scand* 1979;50(1):21-6.
37. Lane JM, Sandhu HS. Current approaches to experimental bone grafting. *Orthop Clin North Am* 1987;18(2):213-25.
38. Burchardt H. The biology of bone graft repair. *Clin Orthop* 1983(174):28-42.
39. Axhausen W. The osteogenetic phases of regeneration of bone; a historial and experimental study. *J Bone Joint Surg Am* 1956;38-A(3):593-600.
40. Greenberg AM. Maksillary Sinus Grafting and Osteointegration Surgery. In: Joachim Prein M, DDS, editor. *Cranio-maxillofacial Reconstructive and Corrective Bone Surgery*. New York: Verlag; 2002. p. 174-97.
41. Finkemeier CG. Bone-grafting and bone-graft substitutes. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A(3):454-64.

42. Precheur HV. Bone graft materials. *Dent Clin North Am* 2007;51(3):729-46, viii.
43. Wilk RM. Bony Reconstruction of the Jaws. In: Miloro M, editor. *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. . 2 ed. London: BC. Decker; 2004. p. 785-7.
44. Heslop BF, Zeiss IM, Nisbet NW. Studies on transference of bone. I. A comparison of autologous and homologous bone implants with reference to osteocyte survival, osteogenesis and host reaction. *Br J Exp Pathol* 1960;41:269-87.
45. Enneking WF, Burchardt H, Puhl JJ, Piotrowski G. Physical and biological aspects of repair in dog cortical-bone transplants. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57(2):237-52.
46. Heiple KG, Goldberg VM, Powell AE, Bos GD, Zika JM. Biology of cancellous bone grafts. *Orthop Clin North Am* 1987;18(2):179-85.
47. Galindo-Moreno P, Avila G, Fernandez-Barbero JE, Aguilar M, Sanchez-Fernandez E, Cutando A, et al. Evaluation of sinus floor elevation using a composite bone graft mixture. *Clin Oral Implants Res* 2007;18(3):376-82.
48. Nkenke E, Stelzle F. Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009;20 Suppl 4:124-33.
49. Kalk WW, Raghoobar GM, Jansma J, Boering G. Morbidity from iliac crest bone harvesting. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54(12):1424-9.

50. Haas R, Haidvogel D, Dortbudak O, Mailath G. Freeze-dried bone for maxillary sinus augmentation in sheep. Part II: biomechanical findings. *Clin Oral Implants Res* 2002;13(6):581-6.
51. Karabuda C, Ozdemir O, Tosun T, Anil A, Olgac V. Histological and clinical evaluation of 3 different grafting materials for sinus lifting procedure based on 8 cases. *J Periodontol* 2001;72(10):1436-42.
52. Lane JM. Bone graft substitutes. *West J Med* 1995;163(6):565-6.
53. Rummelhart JM, Mellonig JT, Gray JL, Towle HJ. A comparison of freeze-dried bone allograft and demineralized freeze-dried bone allograft in human periodontal osseous defects. *J Periodontol* 1989;60(12):655-63.
54. Bolander ME, Balian G. The use of demineralized bone matrix in the repair of segmental defects. Augmentation with extracted matrix proteins and a comparison with autologous grafts. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68(8):1264-74.
55. Ogata T, Wozney JM, Benezra R, Noda M. Bone morphogenetic protein 2 transiently enhances expression of a gene, *Id* (inhibitor of differentiation), encoding a helix-loop-helix molecule in osteoblast-like cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(19):9219-22.
56. Misch CE, Dietsch F. Bone-grafting materials in implant dentistry. *Implant Dent* 1993;2(3):158-67.
57. Duncan RL, Turner CH. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int* 1995;57(5):344-58.
58. Worth A, Mucalo M, Horne G, Bruce W, Burbidge H. The evaluation of processed cancellous bovine bone as a bone graft substitute. *Clin Oral Implants Res* 2005;16(3):379-86.

59. Kubler A, Neugebauer J, Oh JH, Scheer M, Zoller JE. Growth and proliferation of human osteoblasts on different bone graft substitutes: an in vitro study. *Implant Dent* 2004;13(2):171-9.
60. Ness GM. Maxillary Sinus Grafts and Implants. In: RJ F, editor. *Oral and Maxillofacial Surgery, First Edition*,. Pennsylvania: Saunders Company; 2000. p. 261-73.
61. Woodbury SC, Hennig TB, Fonseca RJ. Reconstruction of the Edentulous Maxilla. In: Fonseca RJ, editor. *Oral and Maxillofacial Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p. 59-70.
62. Tallgren A. The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: a mixed-longitudinal study covering 25 years. *J Prosthet Dent* 1972;27(2):120-32.
63. Branemark PI, Adell R, Albrektsson T, Lekholm U, Lindstrom J, Rockler B. An experimental and clinical study of osseointegrated implants penetrating the nasal cavity and maxillary sinus. *J Oral Maxillofac Surg* 1984;42(8):497-505.
64. Fleisch HA, Russell RG, Bisaz S, Muhlbauer RC, Williams DA. The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. *Eur J Clin Invest* 1970;1(1):12-8.
65. Fleisch H, Russell RG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969;165(899):1262-4.
66. Russell RG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1117:209-57.

67. Bassett CA, Donath A, Macagno F, Preisig R, Fleisch H, Francis MD. Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans. *Lancet* 1969;2(7625):845.
68. Smith R, Russell RG, Bishop M. Diphosphonates and Page's disease of bone. *Lancet* 1971;1(7706):945-7.
69. Van Beek E, Lowik C, Que I, Papapoulos S. Dissociation of binding and antiresorptive properties of hydroxybisphosphonates by substitution of the hydroxyl with an amino group. *J Bone Miner Res* 1996;11(10):1492-7.
70. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006;38(5):617-27.
71. Lowik CW, van der Pluijm G, van der Wee-Pals LJ, van Treslong-De Groot HB, Bijvoet OL. Migration and phenotypic transformation of osteoclast precursors into mature osteoclasts: the effect of a bisphosphonate. *J Bone Miner Res* 1988;3(2):185-92.
72. Sato M, Grasser W. Effects of bisphosphonates on isolated rat osteoclasts as examined by reflected light microscopy. *J Bone Miner Res* 1990;5(1):31-40.
73. Masarachia P, Weinreb M, Balena R, Rodan GA. Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones. *Bone* 1996;19(3):281-90.
74. Azuma Y, Sato H, Oue Y, Okabe K, Ohta T, Tsuchimoto M, et al. Alendronate distributed on bone surfaces inhibits osteoclastic bone resorption in vitro and in experimental hypercalcemia models. *Bone* 1995;16(2):235-45.

75. Suda T, Nakamura I, Jimi E, Takahashi N. Regulation of osteoclast function. *J Bone Miner Res* 1997;12(6):869-79.
76. Thompson K, Rogers MJ, Coxon FP, Crockett JC. Cytosolic entry of bisphosphonate drugs requires acidification of vesicles after fluid-phase endocytosis. *Mol Pharmacol* 2006;69(5):1624-32.
77. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991;88(6):2095-105.
78. Rogers MJ. From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2004;75(6):451-61.
79. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5(6):618-25.
80. Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1116:281-90.
81. Aguirre JI, Plotkin LI, Stewart SA, Weinstein RS, Parfitt AM, Manolagas SC, et al. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss. *J Bone Miner Res* 2006;21(4):605-15.
82. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999;104(10):1363-74.
83. Plotkin LI, Aguirre JI, Kousteni S, Manolagas SC, Bellido T. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms

- downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *J Biol Chem* 2005;280(8):7317-25.
84. Chen T, Berenson J, Vescio R, Swift R, Gilchick A, Goodin S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with bone metastases. *J Clin Pharmacol* 2002;42(11):1228-36.
85. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997;12(10):1700-7.
86. Cremers S, Sparidans R, den HJ, Hamdy N, Vermeij P, Papapoulos S. A pharmacokinetic and pharmacodynamic model for intravenous bisphosphonate (pamidronate) in osteoporosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;57(12):883-90.
87. Miller PD. Is there a role for bisphosphonates in chronic kidney disease? *Semin Dial* 2007;20(3):186-90.
88. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg M, Ishani A, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2007;22(4):503-8.
89. Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005;20(12):2105-15.
90. Mashiba T, Mori S, Burr DB, Komatsubara S, Cao Y, Manabe T, et al. The effects of suppressed bone remodeling by bisphosphonates on microdamage

- accumulation and degree of mineralization in the cortical bone of dog rib. *J Bone Miner Metab* 2005;23 Suppl:36-42.
91. Maerevoet M, Martin C, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353(1):99-102.
92. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22(10):1479-91.
93. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144(10):753-61.
94. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol* 2006;17(8):1197-204.
95. Van den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Disch FJ, Tuinzing DB. Anatomical aspects of sinus floor elevations. *Clin Oral Implants Res* 2000;11(3):256-65.
96. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115-7.
97. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1555-65.
98. Kumlien J, Schiratzki H. The vascular arrangement of the sinus mucosa. A study in rabbits. *Acta Otolaryngol* 1985;99(1-2):122-32.

99. Scharf KE, Lawson W, Shapiro JM, Gannon PJ. Pressure measurements in the normal and occluded rabbit maxillary sinus. *The Laryngoscope* 1995;105(6):570-4.
100. Drettner B. Measurements of the resistance of the maxillary ostium. *Acta Otolaryngol* 1965;60(6):499-505.
101. Sun XJ, Zhang ZY, Wang SY, Gittens SA, Jiang XQ, Chou LL. Maxillary sinus floor elevation using a tissue-engineered bone complex with OsteoBone and bMSCs in rabbits. *Clin Oral Implants Res* 2008;19(8):804-13.
102. Wada K, Niimi A, Watanabe K, Sawai T, Ueda M. Maxillary sinus floor augmentation in rabbits: a comparative histologic-histomorphometric study between rhBMP-2 and autogenous bone. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;21(3):252-63.
103. 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):565-77.
104. Wallace SS, Froum SJ. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8(1):328-43.
105. Wheeler SL. Sinus augmentation for dental implants: the use of alloplastic materials. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55(11):1287-93.
106. Galindo-Moreno P, Moreno-Riestra I, Avila G, Padial-Molina M, Paya JA, Wang HL, et al. Effect of anorganic bovine bone to autogenous cortical bone ratio upon bone remodeling patterns following maxillary sinus augmentation. *Clin Oral Implants Res* 2011;22(8):857-64.

107. Schlegel KA, Fichtner G, Schultze-Mosgau S, Wiltfang J. Histologic findings in sinus augmentation with autogenous bone chips versus a bovine bone substitute. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18(1):53-8.
108. Klinge B, Alberius P, Isaksson S, Jonsson 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):241-9.
109. 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(3):155-63.
110. Albrektsson T. Repair of bone grafts. A vital microscopic and histological investigation in the rabbit. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1980;14(1):1-12.
111. Roberts WE, Smith RK, Zilberman Y, Mozsary PG, Smith RS. Osseous adaptation to continuous loading of rigid endosseous implants. *Am J Orthod* 1984;86(2):95-111.
112. Asai S, Shimizu Y, Ooya K. Maxillary sinus augmentation model in rabbits: effect of occluded nasal ostium on new bone formation. *Clin Oral Implants Res* 2002;13(4):405-9.
113. Garrey DJ, Whittaker JM, James RA, Lozada JL. The histologic evaluation of the implant interface with heterograft and allograft materials an eight month autopsy report, Part II. *J Oral Implantol* 1991;17(4):404-8.
114. Jensen OT, Shulman LB. Report of the sinus consensus conference of 1996. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;13.

115. Johansson B, Grepe A, Wannfors K, Hirsch JM. A clinical study of changes in the volume of bone grafts in the atrophic maxilla. *Dentomaxillofac Radiol* 2001;30(3):157-61.
116. John HD, Wenz B. Histomorphometric analysis of natural bone mineral for maxillary sinus augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19(2):199-207.
117. Serra ESFM, Ricardo de Albergaria-Barbosa J, Mazzonetto R. Clinical evaluation of association of bovine organic osseous matrix and bovine bone morphogenetic protein versus autogenous bone graft in sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64(6):931-5.
118. Kirmeier R, Payer M, Wehrsuetz M, Jakse N, Platzer S, Lorenzoni M. Evaluation of three-dimensional changes after sinus floor augmentation with different grafting materials. *Clin Oral Implants Res* 2008;19(4):366-72.
119. Watanabe K, Niimi A, Ueda M. Autogenous bone grafts in the rabbit maxillary sinus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88(1):26-32.
120. Sicca CM, Corotti MV, Sgarbosa SH, Cestari TM, Cavalcanti MG, Ferreira PM, et al. Comparative histomorphometric and tomographic analysis of maxillary sinus floor augmentation in rabbits using autografts and xenografts. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2008;86(1):188-96.
121. Xu H, Shimizu Y, Onodera K, Ooya K. Long-term outcome of augmentation of the maxillary sinus using deproteinised bone particles experimental study in rabbits. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005;43(1):40-5.

122. 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(5):548-55.
123. Butterfield KJ, Bennett J, Gronowicz G, Adams D. Effect of platelet-rich plasma with autogenous bone graft for maxillary sinus augmentation in a rabbit model. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(3):370-6.
124. Altundal H, Gursoy B. The influence of alendronate on bone formation after autogenous free bone grafting in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):285-91.
125. Astrand J, Aspenberg P. Systemic alendronate prevents resorption of necrotic bone during revascularization. A bone chamber study in rats. *BMC musculoskeletal disorders* 2002;3:19.
126. Astrand J, Harding AK, Aspenberg P, Tagil M. Systemic zoledronate treatment both prevents resorption of allograft bone and increases the retention of new formed bone during revascularization and remodelling. A bone chamber study in rats. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2006;7:63.
127. Rodan GA, Reszka AA. Osteoporosis and bisphosphonates. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A Suppl 3:8-12.
128. Seebach C, Kurth A, Marzi I. [The influence of bisphosphonates on fracture healing]. *Der Orthopade* 2007;36(2):136-40.
129. Little DG, Cornell MS, Briody J, Cowell CT, Arbuckle S, Cooke-Yarborough CM. Intravenous pamidronate reduces osteoporosis and improves formation of the regenerate during distraction osteogenesis. A study in immature rabbits. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83(7):1069-74.

130. Kucuk D, Ay S, Kara MI, Avunduk MC, Gumus C. Comparison of local and systemic alendronate on distraction osteogenesis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011.
131. Pampu A. Zoledronik asitin distraksiyon osteogenezis ve fiksatorle ilişkili osteoporozis üzerine olan etkisinin incelenmesi [Konya: Selçuk Üniversitesi; Doktora Tezi 2005.
132. Colucci S, Minielli V, Zambonin G, Cirulli N, Mori G, Serra M, et al. Alendronate reduces adhesion of human osteoclast-like cells to bone and bone protein-coated surfaces. *Calcif Tissue Int* 1998;63(3):230-5.
133. Nishikawa M, Akatsu T, Katayama Y, Yasutomo Y, Kado S, Kugal N, et al. Bisphosphonates act on osteoblastic cells and inhibit osteoclast formation in mouse marrow cultures. *Bone* 1996;18(1):9-14.
134. Vitte C, Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 1996;137(6):2324-33.
135. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995;10(10):1478-87.
136. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003;9(32):2643-58.
137. Halasy-Nagy JM, Rodan GA, Reszka AA. Inhibition of bone resorption by alendronate and risedronate does not require osteoclast apoptosis. *Bone* 2001;29(6):553-9.

138. Rowe DJ, Etre LA, Lovdahl MJ, Pietrzyk DJ. Relationship between bisphosphonate concentration and osteoclast activity and viability. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1999;35(7):383-8.
139. Wang XM, Yu SF, Yang ZP. Apoptosis of osteoclast-like cells induced by alendronate is related to Fas gene expression. *Chin J Dent Res* 2000;3(2):26-32.
140. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349(13):1207-15.
141. Tekin U, Tuz HH, Onder E, Ozkaynak O, Korkusuz P. Effects of alendronate on rate of distraction in rabbit mandibles. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(10):2042-9.
142. Sen C, Gunes T, Erdem M, Koseoglu RD, Filiz NO. Effects of calcitonin and alendronate on distraction osteogenesis. *Int Orthop* 2006;30(4):272-7.
143. D'Aoust P, McCulloch CA, Tenenbaum HC, Lekic PC. Etidronate (HEBP) promotes osteoblast differentiation and wound closure in rat calvaria. *Cell Tissue Res* 2000;302(3):353-63.
144. Yaffe A, Kollerman R, Bahar H, Binderman I. The influence of alendronate on bone formation and resorption in a rat ectopic bone development model. *J Periodontol* 2003;74(1):44-50.
145. Im GI, Qureshi SA, Kenney J, Rubash HE, Shanbhag AS. Osteoblast proliferation and maturation by bisphosphonates. *Biomaterials* 2004;25(18):4105-15.

146. Garcia-Moreno C, Serrano S, Nacher M, Farre M, Diez A, Marinoso ML, et al. Effect of alendronate on cultured normal human osteoblasts. *Bone* 1998;22(3):233-9.
147. Kaynak D, Meffert R, Gunhan M, Gunhan O, Ozkaya O. A histopathological investigation on the effects of the bisphosphonate alendronate on resorptive phase following mucoperiosteal flap surgery in the mandible of rats. *J Periodontol* 2000;71(5):790-6.
148. Altundal H, Guvener O. The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33(3):286-93.